

综述与编译

限食延缓衰老最新研究进展^{*}

湖南师范大学生命科学学院蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室 (410081)

李国林综述 印大中审校

摘 要 限食实验是衰老领域的重要实验,目前在酵母、线虫、果蝇乃至哺育动物进行实验后,结果都表明限食具有延缓衰老和促进长寿的作用,但限食的具体作用机制目前尚不明。最近2个研究组通过探索限食对线虫作用的分子机制,发现了2条与神经内分泌密切相关的信号通路,这将有助于解释限食延缓衰老的分子机制。本文将综述这2条信号通路。

关键词 限食;衰老;神经内分泌

限食 (Dietary restriction), 即在不会导致动物营养不良的条件下,减少40% - 60%的食物摄取。现有的研究表明,无论酵母、线虫、果蝇,还是啮齿动物以及灵长动物,限食都能显著地改善动物的健康状况和延长寿命。尽管限食的具体作用机制目前尚不明,但最近的研究^[1-2]表明:PHA-4和SKN-1这2种在进化上保守的蛋白质,在限食导致线虫寿命延长的过程中起着非常重要的作用。PHA-4和SKN-1都是转录因子,它们都调控着许多基因的表达;并且它们还能通过激发激素的释放而对限食作出相应的生理反应^[1-2]。

1 PHA-4是限食延长线虫寿命的必要因子

线虫的限食主要是通过稀释它们的细菌食物实现。在最佳的限食条件下,与不限食的线虫相比,限食至少能导致线虫寿命延长20% - 50%。PHA-4蛋白质,最初认为它在线虫胚胎发育过程中,参与了咽部的定位,它属于叉头家族转录因子(forkhead family of transcription factors),其功能和哺乳动物的FOXO蛋白质很相似^[3-4]。在哺乳动物中,FOXO蛋白质不仅对发育过程起作用,而且在

生命的晚期还参与调控葡萄糖的新陈代谢^[5]。在线虫中,尽管从胚胎到成虫都存在PHA-4蛋白质,但它在生命晚期的作用还基本上没有报道。

为了检查PHA-4在线虫成虫中的功能,同时不影响pha-4基因在胚胎中的活性,Panowski等^[1]通过基因操作灭活线虫成虫的pha-4基因,结果这一操作后的结果表明:成虫的pha-4发生突变后,限食也失去了相应的作用,尽管它们的摄食和消化还很正常,但是所有实验食物浓度下,成虫的寿命中值都很相似。由此推断,PHA-4在线虫成虫中的作用是对食物的变化作出相应的反应,是限食延长线虫寿命的重要信号通路之一。

为了进一步探索限食导致线虫寿命延长对PHA-4的依赖性,Panowski等^[1]系统地敲除线虫的包括DAF-16/FOXO在内的其它14种叉头家族转录因子,结果发现:这种系统基因敲除对限食引起的线虫寿命的寿命延长几乎没有影响。而DAF-16/FOXO转录因子在胰岛素、胰岛素样生长因子(insulin/IGF)信号通路中具有重要作用,它们能显著影响线虫、果蝇和啮齿动物的寿命^[6]。适当地降低insulin/IGF信号,将激活DAF-16/FOXO,甚至能够延长线虫的寿命1倍;而灭活DAF-16后,insulin/IGF信号的变化对长寿的影响将完全消失^[6]。

Panowski等^[1]的结果表明:缺乏DAF-16/

^{*}国家科技计划 863项目 (2007AA02Z433);湖南省科技计划重点项目 (06FJ3001);湖南师范大学特聘教授基金资助项目;湖南师范大学博士启动基金资助项目 (53112-1392);湖南师范大学青年基金资助项目 (53112-1184)

FOXO的突变体对限食的反应仍然正常,这表明限食诱导的寿命延长过程与 DAF - 16/FOXO 无关。同时,由于 PHA - 4的存在与否,对 insulin/IGF 信号通路诱导的寿命延长过程几乎没有影响;因此,可以认为,PHA - 4/FOXO是特异性地影响限食相关的寿命延长的信号通路,而 DAF - 16/FOXO是调控 insulin/IGF相关的寿命延长的信号通路。同时,Panowski等^[1,7]还发现,这2条长寿相关信号通路都需要 SMK - 1(一种保守的细胞核因子)的参与。

除了上述结果外,还有许多证据都支持 PHA - 4是特异性地影响限食作用的信号通路:首先,限食增加了 PHA - 4的 mRNA 水平,这表明 PHA - 4与限食存在或因或果的关系;其次,限食启动了多种编码超氧化物歧化酶(superoxide - dismutase, SOD)的基因的表达,从而保护动物免受氧化损伤。而且,活化 PHA - 4是限食引起的这些基因表达的前提,这表明:这些基因是 PHA - 4这一转录因子的标靶。

在线虫成虫的肠、性腺和一些神经元中,都存在有 PHA - 4。然而,PHA - 4之所以能够影响整个有机体的生存,极有可能是因为 PHA - 4控制着这些组织和细胞中的激素的释放,从而能将信号传遍全身。的确,哺乳动物的 FOXA具有调控胰高血糖素的作用^[8],而胰高血糖素是较高等动物在饥饿期间释放出来的一种激素。虽然线虫缺乏胰高血糖素同系物,但它们体内存在有数种激素样蛋白,它们能行使类似胰高血糖素的作用。

2 SKN - 1也是限食延长线虫寿命的必要因子

与 PHA - 4相似,SKN - 1也在胚胎早期发育过程起作用,它参与了小肠及相关组织的形成过程^[9];而在生命的晚期,SKN - 1具有保护动物免受氧化损伤的作用^[10],而且这一转录因子与哺育动物的 NRF2 转录因子的功能类似^[11]。缺乏 SKN - 1的线虫突变体的寿命会缩短^[10],但是 SKN - 1在限食过程中的直接作用到底如何,目前尚不清楚。

Guarente研究组的最新研究结果^[12]表明:缺乏 SKN - 1的线虫突变体,完全失去了对限食的反应能力,不管限食的浓度在多大的范围内变化,都不会导致线虫寿命的延长。而且,由于 SKN - 1突变对 insulin/IGF信号减弱导致的寿命延长几乎不起作用,因此,SKN - 1的作用对限食具有一定的特异性。线虫成虫体内,SKN - 1不仅存在于肠组

织,同时也存在于 ASI神经元^[10]。Guarente 研究组发现:限食延长线虫寿命过程中,需要存在于 ASI神经元的 SKN - 1的参与,而且通过限制线虫食物的摄入量,可以特异性地促进存在 2个 ASI神经元内的 SKN - 1表达。由于 ASIs是感觉神经元,它们通过整合来自环境的信号,然后通过产生不同的激素而将信号传遍全身^[12-13]。这表明:ASIs释放的 SKN - 1依赖性激素信号,是导致整个机体对限食作出反应的综合信号。

而 Guarente研究组的结果^[12]正好表明:在限食诱导 SKN - 1活化后,将导致机体产生全身性的代谢改变。而且,限食还会导致 SKN - 1依赖性耗氧量的增加,众所周知,耗氧量是线粒体呼吸的标志体,线粒体是细胞的能量工厂,它在消耗氧的同时,氧化各种代谢产物,并产生能量。如果人为地利用化学抑制剂抑制线粒体的活性后,限食延长机体寿命的效应也将随之消失^[12]。显然,限食之所以会导致线粒体活性的增强,很可能是因为线粒体为了更高效地从有限的食物中获得尽可能多的能量。线粒体活性增强为何反而会促进长寿的机制目前还不明了,可能是因为它启动了保护细胞免受氧化损伤的机制,或刺激了细胞损坏组分的更新。

3 总结与展望

这2条限食信号通路^[1-2]的发现,否定了认为限食只是代谢改变导致的被动过程的观点,并以充分的证据表明,限食本身也可以主动激活某些生理调控系统,如神经内分泌系统。同时,在限食导致线虫寿命延长的实验中,PHA - 4和 SKN - 1这2个转录因子的激活能引起相关激素释放,这很好地解释了限食引起的机体生理反应的分子机制。而且,由于 pha - 4和 skn - 1基因都属于进化上保守的基因,在高等生物体内可能也会存在类似的限食机制。

但是,这些研究结果也带来许多其它问题:首先,尽管 PHA - 4和 SKN - 1是限食导致长寿的必要条件,但还绝非充分条件,那么还有哪些因素或因子介入了限食过程?而且,PHA - 4和 SKN - 1到底是单独起作用,还是协同作用?其次,限食为什么会导致这些激素释放?这些激素释放出来后的具体作用又是什么?再次,脊椎动物体内的类似转录因子是否真的也参与了生存调控?对这些问题的回答,将为改善人类健康和延缓人类衰老带来积极的影响。

参考文献

- 1 Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H *et al* PHA - 4/Foxa mediates diet - restriction - induced longevity of *C. elegans* Nature, 2007; 447 (7144): 550 - 555
- 2 Bishop NA, Guarente L Two neurons mediate diet - restriction - induced longevity in *C. elegans* Nature, 2007; 447 (7144): 545 - 549
- 3 Homer MA, Quintin S, Domeier ME *et al* pha - 4, an HNF - 3 homolog, specifies pharyngeal organ identity in *Caenorhabditis elegans* Genes Dev, 1998; 12 (13): 1947 - 1952
- 4 Kalb JM, Lau KK, Goszczynski B *et al* pha - 4 is *Ce - fkh - 1*, a fork head/HNF - 3 alpha, beta, gamma homolog that functions in organogenesis of the *C. elegans* pharynx Development, 1998; 125 (12): 2171 - 2180
- 5 Friedman JR, Kaestner KH The Foxa family of transcription factors in development and metabolism. Cell Mol Life Sci, 2006; 63 (19 - 20): 2317 - 2328
- 6 Kenyon C The plasticity of aging: insights from long - lived mutants Cell, 2005; 120 (4): 449 - 460
- 7 Wolff S, Ma H, Burch D *et al* SMK - 1, an essential regulator of DAF - 16 - mediated longevity Cell, 2006; 124 (5): 1039 - 1053
- 8 Zhang L, Rubins NE, Ahima RS *et al* Foxa2 integrates the transcriptional response of the hepatocyte to fasting Cell Metab, 2005; 2 (2): 141 - 148
- 9 Bowman B, Eaton BA, Priess JR *skn - 1*, a maternally expressed gene required to specify the fate of ventral blastomeres in the early *C. elegans* embryo Cell, 1992; 68 (6): 1061 - 1075
- 10 An JH, Blackwell TK *SKN - 1* links *C. elegans* mesodermal specification to a conserved oxidative stress response Genes Dev, 2003; 17 (15): 1882 - 1893
- 11 Zhang DD Mechanistic studies of the Nrf2 - Keap1 signaling pathway Drug Metab Rev, 2006; 38 (4): 769 - 789
- 12 Bargmann CI, Horvitz HR Chemosensory neurons with overlapping functions direct chemotaxis to multiple chemicals in *C. elegans* Neuron, 1991; 7 (5): 729 - 742
- 13 Li C The ever - expanding neuropeptide gene families in the nematode *Caenorhabditis elegans* Parasitology, 2005; 131 (Suppl): S109 - S127

(2007 - 08 - 20收稿)

肾小管上皮细胞衰老过程中 *klotho* 与 p53/p21信号通路关系的研究进展

第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科 (400042)

李开龙综述

何娅妮审校

摘 要 *klotho*基因是独立的抗衰老基因,而细胞周期调节蛋白 p53和 p21的激活在肾小管上皮细胞衰老的发生中占据重要地位,研究显示 *klotho*的抗衰老作用可能与其抑制 p53/p21通路的激活有关。

关键词 肾小管上皮细胞;衰老;*klotho*基因;p53基因;p21基因

衰老和衰老相关性肾脏疾病的发生与肾小管上皮细胞衰老密切相关^[1-5]。在人类^[5]和动物^[4,6]的老年肾脏,都发现有大量衰老的肾小管上皮细胞,并成为老年肾脏结构和功能丢失的重要原因,这在移植肾结构和功能的丢失中表现得最为典型。老年供体^[2,5-7],尤其是衰老肾小管上皮细胞较多的供体^[2],慢性移植性肾病的发生几率显著升高;另一方面,应激因素可以加速肾小管上皮细胞早老的发生^[2,7-8]。由于细胞的自然衰老和应激诱导的早

老在发生机制上存在着诸多共性,而对于细胞衰老的负性调控目前尚缺乏充分的理论研究。新近的研究发现 *klotho* (*kl*) 基因的抗衰老作用可能与其抑制 p53/p21通路的激活有关。本文旨在综述 *kl*和 p53/p21与肾小管上皮细胞衰老,以及 *kl*与 p53/p21信号通路关系方面的研究进展。

1 *kl*与衰老的关系

*kl*基因是新近发现的独立的抗衰老基因,在人类和小鼠自然衰老以及多种衰老相关性疾病的发