

DOI: 10.13376/j.cblls/2015038

文章编号: 1004-0374(2015)03-0280-09



韩敬东, 中国科学院上海生命科学研究院计算生物学研究所所长、研究员、Max Planck Follow、MaxNetAging Fellow。毕业于美国爱因斯坦医学院, 2005年入选中科院“百人计划”, 2006年获国家杰出青年基金, 2009年“百人计划”终期评估优秀。2014年入选国家百千万人才工程, 并获得国家“有突出贡献中青年专家”荣誉称号。先后主持国家基金委、科技部、中科院、上海市等各级科研项目16项, 在*Nature*、*Science*、*Cell Metabolism*、*PNAS*、*Genome Research*、*Nature Communications*、*Cell Reports*等国际知名杂志发表论文60余篇, 参编著作3部, 申报专利2项, 同时被国际学术会议及世界著名大学或研究机构(如UC、MPI等)邀请发表学术报告或担任大会主席80余次。此外, 还担任国际著名学术期刊*Journal of Biological Sciences*、*Aging Cell*、*Journal of Computational Biology*、*Quantitative Biology*等编委, 在计算生物学领域享有很高声誉。该课题组长期以来致力于以计算生物学为基础、理论和生物实验相结合的生命科学前沿研究。具体包括: (1) 研究生物网络的结构、动态及其功能; (2) 通过表观组学、功能基因组学及整合网络分析, 寻找衰老及干细胞分化相关的关键基因, 并进一步研究分子及功能作用机制; (3) 探求遗传基因网络中内在的安全稳定机制。

节食延缓衰老的分子生物学机理

王丹^{1,2}, 韩敬东^{1,3*}

(1 中国科学院—马普学会计算生物学研究所计算生物学重点实验室, 上海 200031;

2 中国科学院大学, 北京 100049; 3 复旦大学遗传与发育协同创新中心, 上海 200433)

摘要: 作为一种复杂的生命过程, 衰老既受到自身内部基因的调控, 又受到外界环境的影响。节食作为唯一一种通过改变外界环境改变衰老进程的手段, 是指在不会造成营养不良的情况下, 通过减少正常饮食量的20%~40%的食物限制或者是减少食物中的高热量成分来实现总摄入热量的降低。节食不仅能延长寿命(lifespan), 而且能有效预防衰老相关疾病的发生, 从而延长健康寿命(healthspan)。节食的分子机理在模式动物线虫、果蝇和小鼠中都得到了很好的阐释, 在此将对节食延缓衰老的分子机理进行总结, 并对近些年来发现的可以模拟节食对衰老推迟作用的小分子化合物的作用机理进行阐释。

关键词: 衰老; 节食; 信号通路; 节食模拟物

中图分类号: Q493.99; Q756; R153.3 **文献标志码:** A

Molecular mechanisms of delaying aging by diet restriction

WANG Dan^{1,2}, HAN Jing-Dong J.^{1,3*}

(1 Key Laboratory of Computational Biology, Chinese Academy of Sciences-Max Planck Partner Institute for

收稿日期: 2015-02-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(31210103916, 91329302, 91019019); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2011CB504206, 2015CB964803); 中科院仪器研制项目(YZ201243); 中科院干细胞先导专项(XDA01010303)

*通信作者: E-mail: jdhan@picb.ac.cn

Computational Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3 Collaborative Innovation Center of Genetics and Development, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: Aging is a complex process and is regulated by both genetic and environmental factors. Caloric restriction (CR) or dietary restriction (DR) is an evolutionarily conserved way to slow the aging process, delays age-associated declines, and thus extends the healthspan of diverse phylogenetic groups without genetic intervention. CR is conducted by reducing total food intake by 20%~40% compared with those of *ad libitum* (AL) feeding control animals or by just minimizing the ingredients with high calories such as high carbohydrate or high fat in the food. Recent works in model organisms such as worms, flies and mice have revealed some molecular mechanisms to explain how CR works. Here, we discuss possible molecular mechanisms and also summarize a list of small molecules which mimic the effect of CR on aging.

Key words: aging; diet; signaling pathways; caloric restriction mimetics

1 衰老及其假说

衰老 (aging) 的研究关乎人类自身的健康和寿命, 自古以来就受到广泛关注。随着现代生物技术和分子生物学的发展, 人类对衰老的研究也越来越深入, 同时根据已有的研究成果提出各种假说和理论试图解释衰老。其代表性假说如下。

1.1 程序化衰老假说(programmed aging theories)

程序化衰老假说认为衰老过程同发育过程一样都是受到生物钟的精密调控。生物钟通过调控一系列与神经、内分泌以及免疫系统相关的基因表达来完成^[1]。代表性的基因如胰岛素受体基因, 在线虫中称为 *daf-2*。这个基因被突变后, 线虫的平均寿命可延长 2~3 倍^[2]。端粒假说也可以归为这一假说。端粒是位于染色体一端的特定序列, 其长短调控了 DNA 复制能力。随着衰老的发生, 端粒越来越短, 到达一定阈值后, 细胞便失去了自我更新能力^[3]。近些年来, 随着越来越多的基因和信号通路 with 衰老表型联系起来, 这种假说也被越来越多的人所接受。

1.2 损伤积累假说(accumulation of damage theories)

损伤积累假说认为衰老本质上是由于各个水平上的损伤或错误导致的。比如, DNA 的损伤会导致基因组的突变, 进而对细胞的功能产生不良影响。蛋白质的损伤和错误折叠会使其在执行功能时不精确, 引起更多的损失, 危及细胞器。不少研究认为氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 是各类损伤的源头^[4]。作为呼吸过程及各种代谢过程的产物, 虽然生物体内有可以清除 ROS 的机制, 但是仍会有氧自由基累积而造成各种大分子的损伤从而导致衰老。

1.3 可废弃的体细胞理论(disposable soma theory)

该理论认为在有限的资源下, 生物体在对资源的分配上 (是用于生殖活动还是体细胞维持) 存在一个取舍。由于进化对于年老个体的影响会逐步降低, 最终用于体细胞修复的能量会减少, 从而导致体细胞损伤或错误, 进而导致个体衰老^[5]。

1.4 拮抗的多效性理论(antagonistic pleiotropy theory)

同样以进化为出发点, 考虑到进化中倾向于选择出对发育过程有利的基因而忽略其在生殖完成后可能造成的不利影响, 这些基因的不利影响最终导致了机体机能的破坏而引起衰老。在线虫中, 确实存在一些基因在发育过程中有重要作用, 是不可缺的, 但是在成虫以后对其敲除可以延长寿命。

1.5 复杂性的代价假说(price of complexity hypothesis)

从系统论的角度讨论了复杂性系统在自组织的构建过程中必然需要组分间的合作, 而合作的机制最终会导致损伤的积累从而引发衰老^[6]。这个假说的实验证据目前还不是很充分。

综上, 不同解释衰老机理的假说既有独特的看法, 又有其重叠的地方。最终可以概括为两大类: 基因决定的程序化衰老 (主动调控) 以及损伤及错误累积导致的被动衰老。因此, 延缓衰老可以靠两种手段达到: (1) 改变控制衰老过程的基因及信号通路; (2) 减少自由基的产生及各种损伤, 清除由于生命过程产生的有害垃圾。而接下来要讨论的节食则在不同层面上影响了这两个要素, 进而延缓衰老。

2 节食的方式

节食是在不会导致生物个体营养不良的前提下

对生物体的进食进行总节食或者食物中某种成分的限制^[7]。因此,节食(dietary restriction)主要可以分为两大类:总卡路里的限制(caloric restriction, CR)和某种特定食物成分的限制(如蛋氨酸和色氨酸)。总卡路里限制又可以分为每餐少量(一般减少正常饮食热量的20%~40%)和间隔断食(intermittent fasting, 又称间隔喂食)^[8]。不同物种节食处理的方式大不相同,同一种物种可以有多种节食处理。不同节食处理的方式影响的分子机理也会不同,因而对寿命的影响程度也会不同。现将节食在不同物种间的处理方式以及对寿命的影响程度总结如表1。

3 节食的分子生物学机制

节食延缓衰老的分子生物学机理比较复杂。近些年来在酵母、线虫、果蝇及小鼠和大鼠中的研究得到的比较一致的结论如下。

3.1 氧化损伤过程

20世纪50年代,Harman^[29]首次提出衰老的氧化损伤假说。即衰老的过程是一个氧化损伤不断积累和氧化应激不断被削弱的过程。实验证据表明随着年龄而不断增加的氧化损伤发生在不同物种的多个组织中。同时有实验证明,长寿的果蝇中一种用于消除活性氧(ROS)的过氧化物歧化酶(SOD)的活性显著高于对照组^[30]。由于活性氧主要是由发生在线粒体中的呼吸作用而产生的,因而早期的假说认为节食是通过降低生物个体的基础代谢率从而减少氧自由基的产生来延缓衰老过程。然而,有关啮齿类动物节食研究数据表明,与对照组相比节食并没有降低生物体的单位体重代谢率,相反,节食反而增加了基础代谢率^[31]。这一结论同样在果蝇中得到了实验验证^[32]。因此,节食通过降低生物体的基础代谢率来延长寿命这一结论被否定。

表1 不同节食处理方式及对寿命的影响

物种	节食方式	平均寿命/寿命中值	寿命延长程度	参考文献
酵母				
<i>S. cerevisiae</i>	葡萄糖稀释	芽殖寿命	75%	[9]
	将培养基替换成水	持续寿命	300%	[10]
	天门冬氨酸/谷氨酸限制	持续寿命	?	[11]
线虫				
<i>C. elegans</i>	<i>Eat-2(ad1116)</i> 突变体	平均寿命	46%	[12]
	无大肠杆菌喂食	平均寿命	85%	[13]
	液体细菌稀释	平均寿命	52%	[14]
	培养基蛋白限制	平均寿命	30%	[15]
	喂食细菌稀释100倍	平均寿命	42%	[16]
	隔天喂食	平均寿命	58%	[17]
果蝇				
<i>D. melanogaster</i>	酵母限制	平均寿命	28%	[18]
	培养基稀释	寿命中值	66%	[19]
小鼠				
Mice	40卡路里/周喂食	平均寿命	65%	[20]
	1岁小鼠, 90卡路里/周(CR)与160卡路里/周(AL)喂食小鼠比较	平均寿命	20%	[21]
	隔天喂食	平均寿命	27%	[22]
	蛋氨酸限制	最长寿命	10%	[23]
大鼠				
Rats	发育期间隔节食	平均寿命	85%	[24]
	减少正常喂食的60%	平均寿命	47%	[25]
	蛋氨酸限制	平均寿命	42%	[26]
	隔天喂食	平均寿命	83%	[27]
恒河猴				
Rhesus monkeys	将目标动物个体的体重控制在10~11 kg	寿命中值	28%	[28]

注: AL (*ad libitum*), 自由进食。

过去 30 多年间的大量节食相关研究表明,节食会降低本来随着年龄不断上升的氧自由基水平,从而使动物组织内的脂肪、蛋白质、DNA 及线粒体受到的氧化损伤降低。研究表明,节食能够使小鼠组织中的多个关键的抗氧化酶活性增强,从而使节食小鼠有更强的氧化应激能力^[33]。在增强清除氧自由基能力的同时,节食能减少线粒体中 ROS 的产生,其可能的解释是节食上调了偶联蛋白的水平,从而促进了呼吸链中电子流动的加速,进而减少质子的泄露,导致 ROS 水平降低^[34]。

另外一种观点认为,与氧化损伤相比,节食所产生的氧化还原信号对细胞功能影响更大。细胞内的还原状态主要由二硫键的交换反应维持,硫氧还蛋白和谷胱甘肽系统参与其中。年轻的健康细胞通常处于良好的还原性状态,然而随着衰老的发生,细胞内部环境变得氧化性更强。Cho 等^[35]发现,硫氧还蛋白的核移位随着年龄的增长而增加,节食则能延缓这一过程。

线粒体作为产生氧自由基的主要细胞器受到了广泛关注。在线虫中,敲除氧化呼吸链的几个成分,如 *isp-1*、*clk-2* 均可延长线虫的寿命^[36]。本实验室 Zhou 等^[37]通过对中年时期低脂饮食、高脂饮食、食物限制、随意喂食以及增加身体锻炼组的小鼠进行转录组分析,发现过氧化物酶体增殖相关基因(*Pex* 基因)表达被节食显著下调。之前的研究表明,细胞内过氧化物的量随着过氧化物酶体的过度增殖会相应升高,因此,本实验室对改变这些过氧化物酶体增殖相关基因是否会影响寿命进行了检测。结果显示,在果蝇和线虫中通过 RNAi 敲除几个过氧化物酶体增殖相关基因都能延长寿命。进一步的生化实验显示,这些 *Pex* 基因的敲除能显著降低细胞内过氧化物的含量,从而减少氧化自由基对细胞的损伤作用。然而,过氧化物酶体生物合成途径如何具体调控衰老过程以及如何与其他信号通路相互作用还有待于进一步的研究。

3.2 自噬(autophagy)和凋亡(apoptosis)过程

自噬(autophagy)是将自身细胞质蛋白或细胞器包入囊泡并被溶酶体降解。降解的组分可以循环使用,进而实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新^[38]。节食可诱导自噬过程,从而实现在能量稀缺的条件下生物原材料的充分利用,并能有效清除衰老过程中产生的损伤从而延缓衰老。在小鼠及线虫中过表达自噬必需的组分 *atg-5* 可有效延长寿命^[39]。在线虫中,*bec1n1* 的缺失、突变可以使

Sir-2.1 过表达介导的延寿效应被抑制,说明自噬可与 *Sirt2* 相互作用影响衰老^[40]。

细胞凋亡(apoptosis)又称为细胞程序性死亡,是机体有效清除受损细胞的手段。关于节食对细胞凋亡的影响有两种观点。一种观点认为节食通过增强一些可以快速分裂的细胞(如皮肤细胞、免疫细胞等)的凋亡的速率来延缓衰老,这样生物体能尽可能地将活细胞维持在较好的状态^[41]。另外一种相反的观点认为,节食通过减慢细胞凋亡的速率来延长寿命。有些细胞,如神经细胞和肝脏细胞增殖速率较慢,节食通过抑制这些细胞的凋亡,进而维持其功能来预防一些衰老相关的疾病如神经退行性疾病和衰老的发生^[42]。关于节食对细胞凋亡的影响还有待进一步的研究。

3.3 低剂量毒素反应(hormesis)

低剂量毒素反应是机体主动地对轻微毒素或逆境处理的反应。通过对生物体进行温和的刺激,可使机体在系统水平上产生抗逆反应,进而可以提高个体对更强烈刺激的抵抗能力^[42]。相比于完全饥饿处理,低热量饮食控制可看作是轻微的逆境处理,可以引起机体主动的系统的抗逆反应。Thorpe 等^[43]发现当酵母被低剂量的 ROS 处理后对更高浓度剂量的 ROS 会有更强的抵抗力。最近几年在线虫中的研究也表明,低剂量的 ROS 可以延长线虫的寿命^[44]。在酵母中发现,低剂量的过氧化物浓度是节食延长寿命所必需的。同时,CR 能激活酵母中一些与抗逆相关的转录因子活性,如 *Rim15*、*Gis1* 和 *Msn2/4*^[45]。

3.4 胰岛素样生长因子受体信号通路(IGF信号通路)

胰岛素样生长因子受体是最早发现的调控衰老的信号通路。*daf-2* 是最早在线虫中分离发现的调控衰老的基因之一,其功能是编码产生胰岛素样生长因子受体。当 *daf-2* 被敲除后,线虫的平均寿命可延长 2~3 倍^[2]。之后的研究发现,在果蝇和小鼠中降低 IGF 信号通路均可延长寿命并推迟衰老相关疾病的发生。研究发现,IGF-1 和胰岛素水平在节食小鼠血清中的浓度明显低于正常喂食的小鼠^[46]。但是,在胰岛素受体敲除的小鼠模型(Ames dwarf)中,节食依然能延长这种突变体小鼠的寿命,暗示二者通过不同但可能有交叉的下游信号分子发挥作用^[47]。在线虫中,将喂食线虫的大肠杆菌稀释 100 倍或用不能正常饮食的 *eat-2* 突变体线虫是常用的节食模型。研究表明,两种节食都能继续延长胰岛素样受体 *daf-2* 突变体的寿命,暗示它们通过独立

的信号通路起作用^[48]。但是,另外的一种节食方式间隔喂食延长寿命的表型则被胰岛素样受体信号通路下游转录因子 FOXO 的同源物 DAF-16 的缺失所阻止,说明这种节食方式的确是通过胰岛素样受体信号通路介导的。

3.5 TOR和AMPK信号通路

TOR,雷帕霉素受体,是一个高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。TOR 信号通路能够对摄入的营养成分,尤其是氨基酸水平响应,进而调控真核细胞的生长与分裂^[49]。在哺乳动物中,TOR 蛋白激酶有两种复合体:对雷帕霉素敏感的 TORC1 和不敏感的 TORC2。当感知到有充足的氨基酸存在时,TORC1 能够协调多种蛋白质合成与降解,促进细胞生长和分裂^[50]。TORC2 则主要通过响应生长因子(如胰岛素样生长因子)和促进胁迫相关应答来促进细胞对逆境的响应^[51]。TORC1、TORC2 和 IGF 信号通路共同调控下游的 AKT 磷酸激酶,从而建立紧密联系^[52]。

许多研究表明,减少特定氨基酸,如蛋氨酸的摄入量能够延长多个物种生命体的寿命。TOR 作为感知氨基酸的主要信号通路参与到氨基酸限制的响应中^[53]。此外,在动物细胞中的研究发现,TOR 信号通路能被胰岛素和其他生长因子激活并且减弱线粒体中 ROS 的产生。Sharp 和 Bartke^[54]发现,IGF-1 受体突变体小鼠(Ames 小鼠)中 TOR 的信号通路比野生型中的弱。在线虫中,用 RNAi 的方式敲除 TOR 同源基因 *let-363* 及其下游编码小 G 蛋白的 *rheb-1* 基因可以使间隔喂食这种节食方式对寿命的调控程度大大减弱,而这种调控也是通过 IGF 信号通路下游的转录因子 DAF-16 介导的,说明 TOR 信号通路、胰岛素样信号通路和节食介导的衰老信号通路有着紧密的联系^[17]。

AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通过感受细胞内 AMP/ATP 的比例来调节细胞内能量代谢平衡,因此与节食有着紧密的联系。当细胞处于低能状态时,AMP/ATP 比率升高,AMPK 被激活,影响下游一系列信号分子,如 TOR,进而抑制一些耗能的生命活动,如蛋白质等大分子的合成。同时,AMPK 可以磷酸化 TORC2 从而抑制其入细胞核,进而抑制糖原的合成。在线虫中过表达编码 AMPK 复合体的一个亚基的基因 *aak-2*,能够有效延长线虫寿命及其对极度饥饿的忍受能力。

3.6 Sirtuin信号通路

Sirtuin 是一个进化上高度保守的烟酰胺腺嘌呤

二核苷酸(NAD⁺)依赖的去乙酰化酶家族。自 Bordone 和 Guarente^[55]首次发现酵母中的 Sir2p 参与节食诱导的延寿效应以来,研究者陆续在多个物种中发现 Sirt 对寿命的调控作用。在小鼠中发现,敲除 *sirt1* 基因后,节食不能像在对照组中一样增强小鼠的活力,表明在小鼠中 SIRT1 对节食的健康增益是必需的。许多研究表明节食下的大鼠和小鼠组织中的细胞凋亡信号明显减弱。有证据表明在小鼠中 SIRT1 参与到这个过程中,通过介导 DNA 损伤修复相关因子 KU70 的去乙酰化进而抑制 Bax 蛋白介导的细胞凋亡^[56]。

PGC-1 α (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子)可以与多种转录因子形成复合体进而调控多种生物过程如线粒体的生物合成,能量代谢和糖类、脂类的代谢。Nemoto 等^[57]研究表明,SIRT1 能够在节食的情况下去乙酰化 PGC-1 α 从而增强其活性,表明 PGC-1 α 也参与响应节食的分子响应。线虫中,SIRT2 的同源物 Sir-2.1 去乙酰化 FOXO3a 的同源物 DAF-16,促进其入核从而促进一系列抗逆相关基因及调控代谢相关基因的表达^[58]。

3.7 其他信号通路

近些年随着表观遗传和 microRNA 研究的深入,发现二者都与能量代谢有着密切的关系。之前提到的 Sirtuin 是依赖于 NAD⁺ 的去乙酰化酶,是 HDAC (histone deacetylases) III 家族的一个成员;除此之外,HDACI 和 HDACII 家族成员都可通过影响代谢过程进而影响节食响应。HDAC1 可以将 AMPK 去乙酰化从而增强其与上游激酶 LKB1 的相互作用,激活下游的信号通路^[59]。在饥饿状态下,HDACII 家族的成员 HDAC3 将转录因子 FOXO3 去乙酰化继而促进其入核,增强一系列应激反应^[60]。研究表明,组蛋白甲基化也参与调控衰老以及节食影响的衰老过程。UTX-1 是一种 H3K4me3 的去甲基化酶,能通过调控胰岛素信号通路上游激酶基因 *daf-2* 启动子区域的 H3K4me3 水平进而调控其表达量。当在线虫中敲除 *utx-1* 时,整个胰岛素信号通路被激活,线虫的寿命可被延长约 30%^[61]。除 UTX-1 外,其他 3 个 H3K4me3 的去甲基化酶 ASH-2、WDR-5 和 SET-2 也不同程度地影响线虫的寿命^[62]。

MicroRNA 是一类小的长约 20~22 nt 的非编码 RNA,与靶标 mRNA 结合后促进其降解或者是抑制翻译,从而降低目标蛋白水平^[63]。*Let-7* 是最早发现的 microRNA 之一。最近的研究结果表明,*let-7* 通过靶向胰岛素信号通路上的 *IGF-1R*、*IRS-2*、

PI3K 等基因, 进而调控小鼠多个组织中的葡萄糖代谢^[64]。除了 *let-7* 外, 在小鼠中发现有多个 *microRNA* 可以影响胰岛素信号通路。*miR-17-92* 家族可以靶向 *PTEN* 进而调控胰岛素信号通路^[65]。*miR-126* 可以靶向 *IRS-1*^[66], *miR-33a/b* 靶向 *IRS-2*^[67]。*miR-34* 突变后果蝇寿命缩短^[68]。在小鼠中的研究结果表明, *miR-34* 可以结合 *sirt1* 的非编码区降低其蛋白水平^[69]。*miR-9* 与 *miR-34* 有着协同作用, 也可以靶向 *sirt1* 进而影响代谢^[70]。除此之外, *miR-124* 通过靶向转录因子 *FOXA2* 调控葡萄糖代谢和胰岛素的分泌^[71]。*miR-29a/c* 靶向 *PGC-1 α* 从而促进糖异生过程^[72]。随着 *microRNA* 的功能被进一步揭示, 越来越多的 *microRNA* 被发现在节食诱导的代谢变化中发挥重要的作用。相应的, 有着重要功能 *microRNA* 的模拟物 (*mimics*) 以及抑制物 (*inhibitors*) 也被作为小分子药物被开发出来^[73]。

4 模拟节食作用的化合物

虽然节食能有效延迟衰老及衰老相关疾病的发生, 但是节食意味着对美味食物抵抗力的较高要求以及因不能饱食而造成心理上的不满足。为了克服这一缺陷, 人们寄希望于药物来模拟节食对细胞内信号通路的影响, 进而达到节食对衰老的延缓作用。目前分子机理阐述得比较成熟的化合物有白藜芦醇 (*resveratrol*)、雷帕霉素 (*rapamycin*)、亚精胺 (*spermidine*) 和二甲双胍 (*metformin*)。下面将分别对这 4 种小分子化合物的发现及分子机理进行阐述。

4.1 白藜芦醇

白藜芦醇是一种多酚, 广泛存在于葡萄和红酒中。很早的时候就有人发现爱喝红酒的法国红酒商的心血管疾病发病率较低。其延寿作用首先在酵母中发现, 接着在线虫、果蝇和小鼠中也陆续证实了其寿命的延长作用^[74]。*Jimenez-Gomez* 等^[75]发现, 在喂食高糖高脂饮食的猴的饮食中添加白藜芦醇可有效缓解脂肪组织附近炎症的发生, 并能有效缓解高糖高脂饮食导致的心血管压力。白藜芦醇延长寿命的分子机理被认为是在分子水平上模拟了低热量饮食的作用。有实验结果表明, 白藜芦醇可与细胞中很多抗逆相关的蛋白质相互作用, 包括 *SIRT1*。但是白藜芦醇与 *SIRT1* 如何相互作用的, 其具体机理还不清楚, 只知道白藜芦醇在分子水平上模拟了过表达 *SIRT1* 的表型, 二者都能有效预防衰老相关疾病, 如心血管疾病、神经退行性疾病和糖尿病的发生^[76]。线虫中的研究表明, 自噬过程是白藜芦醇

延长寿命所需要的^[40]。

4.2 雷帕霉素

雷帕霉素为大环内酯类化合物, 首次发现于复活节岛土壤样品吸水链霉菌产物中^[77]。其通过抑制白细胞介素-2 从而阻碍激活 T 细胞及 B 细胞来抑制免疫。雷帕霉素是 TOR 激酶的抑制剂, 并且能有效诱导自噬作用。到目前为止, 雷帕霉素被发现能延长酵母、线虫、果蝇和小鼠的寿命^[78]。从中年时期开始喂食雷帕霉素的小鼠仍然有较长的寿命^[79]。虽然雷帕霉素对寿命有延长作用, 但因为其可能对免疫系统产生副作用, 故目前还不能广泛用于临床。

4.3 亚精胺

亚精胺, 一种多胺, 广泛分布在生物体内, 是由腐胺和腺苷甲硫氨酸生物合成的。亚精胺能激发自噬作用从而延长酵母、果蝇和线虫的寿命^[80]。在人体内, 亚精胺的含量随着衰老降低^[81]。给机体注射或者缓慢喂食亚精胺可以预防衰老相关疾病, 尤其是神经退行性疾病的发生, 但是其长期的作用以及可能的副作用还研究得不够深入。在小鼠神经退行性疾病模型中, 亚精胺可促进神经细胞的自噬作用从而抑制神经退行性疾病的发生^[82]。在果蝇中, 衰老诱导的记忆损伤可以被亚精胺逆转^[83]。在酵母中, 亚精胺通过去乙酰化自噬相关功能基因启动子区, 如 *ATG7* 调控自噬的发生进而延缓衰老^[84]。

4.4 二甲双胍

二甲双胍为双胍类口服降血糖药, 通过提高胰岛素的敏感性而增加外周葡萄糖的利用, 以及抑制过度的糖异生以达到降低血糖的作用^[85]。通过调控 *AMP/ATP* 的比例, 二甲双胍激活 *AMPK*, *AMPK* 接着会抑制 *TOR* 从而影响下游的级联反应^[86]。二甲双胍还可间接地抑制线粒体氧化呼吸链复合体 I 的活性, 从而降低氧自由基积累的水平^[87]。二甲双胍同时激活转录因子 *SKN-1/Nrf2*, 增强抗氧自由基相关基因的表达, 清除多余的氧自由基^[85]。在代谢水平和全基因组转录水平, 二甲双胍处理和节食的个体都呈现出很强的相似性, 说明二甲双胍在分子水平、代谢水平和表型上都模拟了节食^[88-89]。

5 总结和展望

衰老过程十分复杂, 具有不可逆性。在中国, 追溯到秦始皇时期就有炼制丹药企图延缓衰老的记载。衰老过程同时受到基因和环境的调控。既然无力改变基因, 那么通过改变饮食和生活方式延缓衰

老就显得格外有吸引力。近些年,人们通过分子生物学手段对节食延缓衰老的机理有了初步了解,找到了一些介导节食的信号通路,并发现一些抑制这些信号通路的小分子作为可能延缓衰老的药物。这些成果都让我们欣慰。但是,对节食延缓衰老的研究仍然存在很多的问题。首先,不同物种中节食的方式截然不同,甚至在同一物种中就有不同种节食方式。如在线虫中就有已知的7种节食方式,而且不同种节食方式影响的信号通路大不相同^[48]。另外,有研究表明不同的基因型对节食的响应程度也不相同。自1943年到2012年研究过的大鼠中,CR对不同个体延长寿命的程度自13.8%到45.4%不等^[90]。小鼠的两个株系C57BL/6和DBA/2对节食的响应方式截然不同。C57BL/6对节食反应敏感,故节食能大程度延长这个株系的寿命,而节食对DBA/2株系延缓衰老作用并不明显^[91]。至于基因型怎样影响了节食的作用目前研究还不多。在长期应用方面,如何根据个体的基因型量身定制最合理的节食方式是一个很吸引人的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] Libertini G. The programmed aging paradigm: how we get old. *Biochemistry (Mosc)*, 2014, 79(10): 1004-16
- [2] Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993, 366(6454): 461-4
- [3] Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol*, 2007, 3(10): 640-9
- [4] Harman D. The free radical theory of aging: effect of age on serum copper levels. *J Gerontol*, 1965, 20: 151-3
- [5] Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*, 2005, 120(4): 437-47
- [6] Kiss HJ, Mihalik A, Nanasi T, et al. Ageing as a price of cooperation and complexity: self-organization of complex systems causes the gradual deterioration of constituent networks. *Bioessays*, 2009, 31(6): 651-64
- [7] Horská A, Brant LJ, Ingram DK, et al. Effect of long-term caloric restriction and exercise on muscle bioenergetics and force development in rats. *Am J Physiol*, 1999, 276(4 Pt 1): E766-73
- [8] Mair W, Dillin A. Aging and survival: the genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 727-54
- [9] Beuse M, Bartling R, Kopmann A, et al. Effect of the dilution rate on the mode of oscillation in continuous cultures of *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biotechnol*, 1998, 61(1): 15-31
- [10] Fabrizio P, Longo VD. The chronological life span of *Saccharomyces cerevisiae*. *Aging Cell*, 2003, 2(2): 73-81
- [11] Powers RW 3rd, Kaeberlein M, Caldwell SD, et al. Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes Dev*, 2006, 20(2): 174-84
- [12] Lakowski B, Hekimi S. The genetics of caloric restriction in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(22): 13091-6
- [13] Houthoofd K, Braeckman BP, Lenaerts I, et al. No reduction of metabolic rate in food restricted *Caenorhabditis elegans*. *Exp Gerontol*, 2002, 37(12): 1359-69
- [14] Klass MR. Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Ageing Dev*, 1977, 6(6): 413-29
- [15] Hosono R, Nishimoto S, Kuno S. Alterations of life span in the nematode *Caenorhabditis elegans* under monoxenic culture conditions. *Exp Gerontol*, 1989, 24(3): 251-64
- [16] Panowski SH, Wolff S, Aguilaniu H, et al. PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. *Nature*, 2007, 447(7144): 550-5
- [17] Honjoh S, Yamamoto T, Uno M, et al. Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans*. *Nature*, 2009, 457(7230): 726-30
- [18] Nusbaum TJ, Graves JL, Mueller LD, et al. Fruit fly aging and mortality. *Science*, 1993, 260(5114): 1567; author reply 1567-9
- [19] Chapman T, Partridge L. Female fitness in *Drosophila melanogaster*: an interaction between the effect of nutrition and of encounter rate with males. *Proc Biol Sci*, 1996, 263(1371): 755-9
- [20] Holehan AM, Merry BJ. Modification of the oestrous cycle hormonal profile by dietary restriction. *Mech Ageing Dev*, 1985, 32(1): 63-76
- [21] Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science*, 1982, 215(4538): 1415-8
- [22] Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, et al. Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mech Ageing Dev*, 1990, 55(1): 69-87
- [23] Miller RA, Buehner G, Chang Y, et al. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance. *Aging Cell*, 2005, 4(3): 119-25
- [24] Bloomfield AL. The effect of various protein rations on the serum protein concentration of the rat. *J Exp Med*, 1935, 61(4): 465-71
- [25] Yu BP, Masoro EJ, Murata I, et al. Life span study of SPF Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J Gerontol*, 1982, 37(2): 130-41
- [26] Zimmerman JA, Malloy V, Krajcik R, et al. Nutritional control of aging. *Exp Gerontol*, 2003, 38(1-2): 47-52
- [27] Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, et al. Effects of intermittent feeding upon growth and life span in rats. *Gerontology*, 1982, 28(4): 233-41
- [28] Bodkin NL, Alexander TM, Ortmeier HK, et al. Mortality

- and morbidity in laboratory-maintained Rhesus monkeys and effects of long-term dietary restriction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(3): 212-9
- [29] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956, 11(3): 298-300
- [30] Hari R, Burde V, Arking R. Immunological confirmation of elevated levels of CuZn superoxide dismutase protein in an artificially selected long-lived strain of *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol*, 1998, 33(3): 227-37
- [31] Selman C, Phillips T, Staib JL, et al. Energy expenditure of calorically restricted rats is higher than predicted from their altered body composition. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(6-7): 783-93
- [32] Hulbert AJ, Clancy DJ, Mair W, et al. Metabolic rate is not reduced by dietary-restriction or by lowered insulin/IGF-1 signalling and is not correlated with individual lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol*, 2004, 39(8): 1137-43
- [33] Lambert AJ, Merry BJ. Effect of caloric restriction on mitochondrial reactive oxygen species production and bioenergetics: reversal by insulin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286(1): R71-9
- [34] Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, et al. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(3): E429-38
- [35] Cho CG, Kim HJ, Chung SW, et al. Modulation of glutathione and thioredoxin systems by calorie restriction during the aging process. *Exp Gerontol*, 2003, 38(5): 539-48
- [36] Dancy BM, Sedensky MM, Morgan PG. Effects of the mitochondrial respiratory chain on longevity in *C. elegans*. *Exp Gerontol*, 2014, 56: 245-55
- [37] Zhou B, Yang L, Li S, et al. Midlife gene expressions identify modulators of aging through dietary interventions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(19): E1201-9
- [38] Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 931-7
- [39] Pyo JO, Yoo SM, Ahn HH, et al. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan. *Nat Commun*, 2013, 4: 2300
- [40] Morselli E, Maiuri MC, Markaki M, et al. Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e10
- [41] Cao SX, Dhahbi JM, Mote PL, et al. Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(19): 10630-5
- [42] Hiona A, Leeuwenburgh C. Effects of age and caloric restriction on brain neuronal cell death/survival. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1019: 96-105
- [43] Thorpe GW, Fong CS, Alic N, et al. Cells have distinct mechanisms to maintain protection against different reactive oxygen species: oxidative-stress-response genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(17): 6564-9
- [44] Hwang AB, Ryu EA, Artan M, et al. Feedback regulation via AMPK and HIF-1 mediates ROS-dependent longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(42): E4458-67
- [45] Mesquita A, Weinberger M, Silva A, et al. Caloric restriction or catalase inactivation extends yeast chronological lifespan by inducing H₂O₂ and superoxide dismutase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(34): 15123-8
- [46] Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*, 2005, 120(4): 449-60
- [47] Clancy DJ, Gems D, Hafen E, et al. Dietary restriction in long-lived dwarf flies. *Science*, 2002, 296(5566): 319
- [48] Greer EL, Brunet A. Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping genetic pathways in *C. elegans*. *Aging Cell*, 2009, 8(2): 113-27
- [49] Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 2006, 124(3): 471-84
- [50] Dibble CC, Manning BD. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 555-64
- [51] Vlahakis A, Powers T. A role for TOR complex 2 signaling in promoting autophagy. *Autophagy*, 2014, 10(11): 2085-6
- [52] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science*, 2005, 307(5712): 1098-101
- [53] Jewell JL, Guan KL. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. *Trends Biochem Sci*, 2013, 38(5): 233-42
- [54] Sharp ZD, Bartke A. Evidence for down-regulation of phosphoinositide 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)-dependent translation regulatory signaling pathways in Ames dwarf mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(3): 293-300
- [55] Bordone L, Guarente L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(4): 298-305
- [56] Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 305(5682): 390-2
- [57] Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α . *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 16456-60
- [58] Wang Y, Tissenbaum HA. Overlapping and distinct functions for a *Caenorhabditis elegans* SIR2 and DAF-16/FOXO. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(1): 48-56
- [59] Lin YY, Kiihl S, Suhail Y, et al. Functional dissection of lysine deacetylases reveals that HDAC1 and p300 regulate AMPK. *Nature*, 2012, 482(7384): 251-5
- [60] Mihaylova MM, Vasquez DS, Ravnskjaer K, et al. Class IIa histone deacetylases are hormone-activated regulators of FOXO and mammalian glucose homeostasis. *Cell*, 2011, 145(4): 607-21
- [61] Jin C, Li J, Green CD, et al. Histone demethylase UTX-1 regulates *C. elegans* life span by targeting the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Cell Metab*, 2011, 14(2): 161-72

- [62] Greer EL, Maures TJ, Hauswirth AG, et al. Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature*, 2010, 466(7304): 383-7
- [63] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610
- [64] Zhu H, Shyh-Chang N, Segre AV, et al. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 2011, 147(1): 81-94
- [65] Grillari J, Hackl M, Grillari-Voglauer R. miR-17-92 cluster: ups and downs in cancer and aging. *Biogerontology*, 2010, 11(4): 501-6
- [66] Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res*, 2010, 107(6): 810-7
- [67] Davalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(22): 9232-7
- [68] Liu N, Landreh M, Cao K, et al. The microRNA miR-34 modulates ageing and neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 2012, 482(7386): 519-23
- [69] Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. *Cell Cycle*, 2009, 8(5): 712-5
- [70] Ramachandran D, Roy U, Garg S, et al. Sirt1 and mir-9 expression is regulated during glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -islets. *FEBS J*, 2011, 278(7): 1167-74
- [71] Baroukh N, Ravier MA, Loder MK, et al. MicroRNA-124a regulates Foxa2 expression and intracellular signaling in pancreatic β -cell lines. *J Biol Chem*, 2007, 282(27): 19575-88
- [72] Liang J, Liu C, Qiao A, et al. MicroRNA-29a-c decrease fasting blood glucose levels by negatively regulating hepatic gluconeogenesis. *J Hepatol*, 2013, 58(3): 535-42
- [73] Quiat D, Olson EN. MicroRNAs in cardiovascular disease: from pathogenesis to prevention and treatment. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 11-8
- [74] Timmers S, Auwerx J, Schrauwen P. The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4(3): 146-58
- [75] Jimenez-Gomez Y, Mattison JA, Pearson KJ, et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 533-45
- [76] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, 2006, 127(6): 1109-22
- [77] Bjedov I, Partridge L. A longer and healthier life with TOR down-regulation: genetics and drugs. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(2): 460-5
- [78] Kapahi P, Zid BM, Harper T, et al. Regulation of lifespan in *Drosophila* by modulation of genes in the TOR signaling pathway. *Curr Biol*, 2004, 14(10): 885-90
- [79] Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, 460(7253): 392-5
- [80] Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(11): 1305-14
- [81] Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, et al. Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuvenation Res*, 2012, 15(6): 590-5
- [82] Wang IF, Guo BS, Liu YC, et al. Autophagy activators rescue and alleviate pathogenesis of a mouse model with proteinopathies of the TAR DNA-binding protein 43. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(37): 15024-9
- [83] Gupta VK, Scheunemann L, Eisenberg T, et al. Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nat Neurosci*, 2013, 16(10): 1453-60
- [84] Eisenberg T, Schroeder S, Andryushkova A, et al. Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 431-44
- [85] Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4(5): 320-9
- [86] Dazert E, Hall MN. mTOR signaling in disease. *Curr Opin Cell Biol*, 2011, 23(6): 744-55
- [87] El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem*, 2000, 275(1): 223-8
- [88] Anisimov VN, Berstein LM, Popovich IG, et al. If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(2): 148-57
- [89] Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun*, 2013, 4: 2192
- [90] Swindell WR. Dietary restriction in rats and mice: a meta-analysis and review of the evidence for genotype-dependent effects on lifespan. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(2): 254-70
- [91] Forster MJ, Morris P, Sohal RS. Genotype and age influence the effect of caloric intake on mortality in mice. *FASEB J*, 2003, 17(6): 690-2