

秀丽线虫胰岛素类生长因子和雷帕霉素受体信号通路对衰老的调节作用

陈迪*

(南京大学模式动物与疾病研究教育部重点实验室, 模式动物研究所, 生物医学研究院, 南京 210061)

摘要 衰老表现为随着时间推移而带来的功能上的衰退和死亡率的上升。利用模式生物, 研究人员已经证明, 衰老受高度保守的信号通路所调控, 而且遗传与环境因素的改变可以显著延长寿命并延缓功能上的衰退。作为一种模式生物, 秀丽线虫由于其遗传操作的简单性以及基因组的高度保守性, 已被广泛应用于现代生物学研究中。许多关于衰老的分子机理最初是在秀丽线虫中被阐明的。本文总结了秀丽线虫中高度保守的胰岛素类生长因子(IGF-1)和雷帕霉素受体(TOR)这两条信号通路调控衰老的研究进展, 并对未来的研究方向展开了评述。

关键词 衰老, 寿命延长, 秀丽线虫, 胰岛素类生长因子, 雷帕霉素受体, 饮食限制

学科分类号 Q255

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00019

衰老是一个随着时间推移功能逐渐丧失并伴随着死亡率上升的过程。对于衰老及其相关疾病(包括心血管疾病、糖尿病、癌症、神经退化性疾病等)的分子机理的认识不仅是基础生物学和生物学中的难题, 对于社会政治、经济学也有深远影响。有关衰老的假说与理论多达 300 多种^[1]。从进化的角度来看, 衰老的发生是由于自然选择的力量随着年龄的增长而迅速下降所造成的^[2]。基于这一理论, 研究者提出了有关衰老的两种假说。错误积累假说认为, 在生殖期结束以后产生有害作用并导致死亡的突变由于缺乏自然选择的压力是无法被淘汰的, 而衰老是由被动的积累这些有害突变所造成的^[2]。拮抗性多效(antagonistic pleiotropy)假说认为, 衰老的存在是由多效性基因造成的, 这些基因在性成熟前起促进生长、发育的作用, 而在老年阶段, 同样的基因却造成功能衰退与疾病的发生, 自然选择对这些基因有正筛选作用^[3]。由于有较多的数据支持, 拮抗性多效假说已成为被广泛接受的衰老进化化学理论。

近年来在分子水平的研究表明, 衰老能够被高度保守的信号传导通路所调节, 遗传和环境因素的

改变可以显著延长寿命并且推迟甚至消除与衰老相关疾病的发生。其中胰岛素/胰岛素类生长因子(insulin/IGF-1)、雷帕霉素受体(target of rapamycin, TOR)信号通路以及饮食限制(dietary restriction, DR)已被证明在多个物种的衰老过程中起重要的调节作用^[4-7]。秀丽线虫(*C. elegans*)由于具有生命周期短、易于培养与观察、完整的细胞谱系、强大的遗传分析手段以及高度保守的基因组等特点, 已经被广泛应用于现代生物学研究。许多调控衰老的信号通路都是首先在秀丽线虫中被发现并阐明的。本文从胰岛素类生长因子和雷帕霉素受体这两条信号通路阐述了以秀丽线虫为模式生物的衰老研究进展。

1 秀丽线虫的 dauer 发育

在适于生长与繁殖的条件下, 秀丽线虫的受精卵经历四个幼虫阶段(L1~L4)发育为成虫。而当食物匮乏且种群密度过高时, 秀丽线虫可以将发育停

* 通讯联系人。

Tel: 025-58641512, E-mail: chendi@nju.edu.cn

收稿日期: 2014-01-14, 接受日期: 2014-01-22

滞第二次蜕皮后, 进入一种适合长期存活的幼虫阶段, 称为 dauer. 秀丽线虫在进入 dauer 阶段之前在结构、行为、代谢及基因表达等方面发生了显著变化. Dauer 幼虫可存活长达数月之久, 远远高于约为三周的正常成虫的寿命. 有趣的是, 当 dauer 幼虫遇到适合生长的条件时, 它们可以在几天内恢复发育为成虫. 即使它们在 dauer 阶段滞育了几个月的时间, 恢复发育的成虫与普通成虫有着同样的寿命. 这暗示 dauer 幼虫在某种程度上来说是不衰老的^[8-9]. 因此, 调控 dauer 幼虫形成的基因与信号通路很可能也参与对衰老的调控. 影响 dauer 幼虫形成的突变体称为 Daf (dauer formation abnormal). 按照它们在 dauer 幼虫形成方面的突变表型, 可将其大致分为两类: Daf-c (dauer formation constitutive) 突变体可以在有充足食物或种群密度较低的情况下组成型的进入 dauer 阶段 (图 1 黑色基因); Daf-d (dauer formation defective) 突

变体则丧失了形成 dauer 幼虫的能力 (图 1 红色基因). 绝大多数 Daf-c 突变体是温度敏感型的, 而 Daf-d 突变体通常是不依赖于温度的^[8]. Riddle 教授的开创性工作^[8]表明, dauer 幼虫的形成受胰岛素类生长因子 (IGF-1)、转化生长因子 β (TGF- β)、鸟苷酸环化酶 (guanylyl cyclase)、类固醇激素 (steroid hormone) 和雷帕霉素受体 (TOR) 这 5 条信号通路所调控 (图 1). 以胰岛素类生长因子通路为例, 编码胰岛素类生长因子受体的 *daf-2* 突变体为 Daf-c, 在 25°C 情况下, 该突变体的后代在有食物的情况下也会组成型地停止发育并进入 dauer 阶段. 编码 FOXO 转录因子的 *daf-16* 突变体为 Daf-d. 而 *daf-16*; *daf-2* 双突变体表现出与 *daf-16* 单突变体相同的 Daf-d 表型, 暗示了 DAF-16 作用于 *daf-2* 的下游并介导其对进入 dauer 阶段的调控. 许多 *daf* 基因已被证实在衰老中起重要的调控作用.

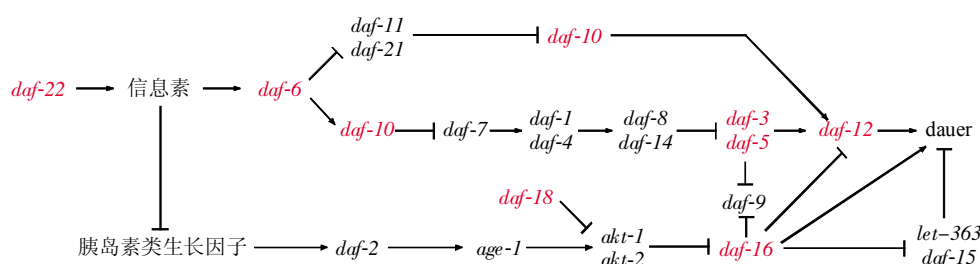


Fig. 1 Signaling pathways that regulate dauer development in *C. elegans*

图 1 调控秀丽线虫 dauer 发育的信号通路

影响 dauer 形成的基因及其所编码的蛋白为: *daf-22* (鸟苷酸载体蛋白), *daf-6* (补缀样蛋白, Patched-like protein), *daf-11* (鸟苷酸环化酶), *daf-21* (热激蛋白 90), *daf-10* (纤毛转运蛋白 IFT122), *daf-7* (转化生长因子 β), *daf-1* (I 型转化生长因子 β 受体), *daf-4* (II 型转化生长因子 β 受体), *daf-8*、*daf-14* (SMAD 转录因子), *daf-3*、*daf-5* (SMAD 转录因子辅助因子), *daf-12* (核受体), *daf-2* (胰岛素类生长因子受体), *age-1* (3-磷酸肌醇激酶), *daf-18* (人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 PTEN), *akt-1*、*akt-2* (蛋白激酶 B), *daf-16* (FOXO 转录因子), *daf-9* (细胞色素 P450), *let-363* (雷帕霉素受体), *daf-15* (雷帕霉素受体结合蛋白 Raptor).

2 胰岛素类生长因子信号通路与衰老

2.1 抑制胰岛素类生长因子通路导致寿命延长

以秀丽线虫为模式生物所开展的衰老研究起始于 20 世纪 80 年代. 通过遗传筛选实验, 研究者们发现某些突变体表现出寿命延长的表型. 其中一个长寿的突变体被命名为 *age-1*^[10], 但在当时携带该突变的基因还没有被克隆. 20 世纪 90 年代初期,

美国加州大学旧金山分校的 Kenyon 教授开始进行遗传学筛选工作, 力图找到秀丽线虫中更多的衰老调控因子. 为了检测突变体的寿命, 需要控制线虫的生育, 否则突变体产生的后代将使寿命检测难以进行. Kenyon 教授打算利用 *daf-2* 突变体温度敏感型的 Daf-c 表型来达到这一点. 在 25°C, *daf-2* 的所有后代都将进入 dauer 幼虫阶段, 从而使得遗传筛选得以顺利进行. 幸运的是 Kenyon 教授发现

daf-2 突变体本身就表现出超过野生型一倍的寿命延长现象^[11]。进一步的研究表明, 与 *dauer* 形成类似, *daf-2* 突变体的长寿表型也是依赖于 DAF-16 的。*daf-16* 突变体能够完全抑制 *daf-2* 的长寿表型^[11]。除了寿命延长, *daf-2* 突变体还表现出对多种外界刺激(如高温、过氧化、辐射、饥饿、缺氧、感染等)的抗逆性^[12-14], 暗示了长寿与抗逆性之间可能存在某种关联。

daf-2 的缺失突变导致胚胎期或幼虫发育早期致死, 而用于衰老与发育研究的 *daf-2* 突变体多为功能部分缺失的点突变。这些突变体按其表型可被分为两类。与 I 型突变体相比, 除了 *Daf-c*、长寿和耐热刺激之外, II 型突变体还表现出运动与生殖数量下降, 生殖期延长等表型^[15]。哈佛医学院的 Ruvkun 教授实验室克隆了 *daf-2* 基因, 他们发现 *daf-2* 编码胰岛素类生长因子受体。Ruvkun 实验室进一步的分子克隆工作发现了 DAF-2 下游的更多

调控因子。他们发现 *daf-2* 与 *age-1* 是编码磷脂酰肌醇激酶(PI3K)的同一个基因^[16]。*daf-18* 编码 PTEN^[17], 而 *akt-1* 与 *akt-2* 编码蛋白激酶 B^[18]。此外, Ruvkun 与 Kenyon 实验室分别独立发现 *daf-16* 编码 FOXO 转录因子^[19-20]。

2.2 DAF-16/FOXO 的调控机制

与高等生物中的情况类似, 秀丽线虫在营养充足的条件下, 胰岛素类生长因子配体与受体结合, 通过一系列的蛋白激酶级联作用, 由 AKT-1 和 AKT-2 磷酸化修饰 DAF-16。被 AKT 磷酸化的 DAF-16 无法入核, 作为一个转录因子是失活的。在 *daf-2* 或 *age-1* 突变体中, 该蛋白激酶级联没有被激活, 未被 AKT 磷酸化的 DAF-16 将会被转运到细胞核中, 调节下游基因的表达, 从而延长寿命^[21-23](图 2)。近年来的研究表明, DAF-16 在翻译后水平受多种蛋白质的调节, 而且这些调节机制与衰老密切相关(图 2)。

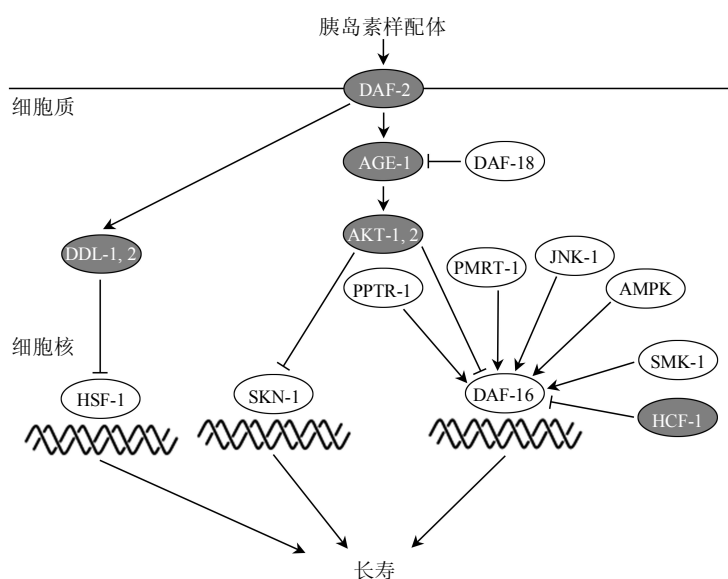


Fig. 2 The IGF-1 pathway in *C. elegans* aging

图 2 胰岛素类生长因子信号通路对秀丽线虫衰老的调节作用

JNK 是作用于 AMPK 信号通路下游的一个重要的蛋白激酶。在秀丽线虫中, JNK-1 可以直接磷酸化 DAF-16, 促进其向细胞核内转运, 增强其转录活性, 从而提高生物体的抗逆性并延长寿命^[24]。AMPK 是调节细胞内能量动态平衡的重要激酶。在能量匮乏的情况下, AMP 相对于 ATP 的比例升高, AMPK 将会被激活, 进而促进分解代谢并抑制合成代谢, 增加细胞内 ATP 的含量^[25]。研究表

明, 敲除编码 AMPK 催化亚基的 *aak-2* 能够显著抑制 *daf-2* 突变体的寿命延长^[26]。过表达组成型激活的 AMPK 能够造成依赖于 DAF-16 的寿命延长。生化实验显示 AMPK 直接磷酸化 DAF-16 并增强其转录活性^[27]。精氨酸甲基化是一种广泛存在的翻译后修饰。*prmt-1* 编码的精氨酸甲基化酶能够对 DAF-16 蛋白中 AKT 磷酸化位点附近的精氨酸进行甲基化。这种修饰能够干扰 AKT 对 DAF-16

的磷酸化,从而激活 DAF-16,增强抗逆性并延长寿命^[28]. PPTR-1 是 PP2A 蛋白磷酸酶的一个亚基.通过 RNAi 筛选实验,研究者发现敲降 *pptr-1* 能够抑制 *daf-2* 突变体的 Daf-c 表型.进一步的实验结果显示 PPTR-1 能够在苏氨酸 350 这个 AKT 靶位点对 DAF-16 进行去磷酸化,从而促进 DAF-16 的入核以及寿命延长^[29].

smk-1 编码一个进化中保守的磷酸酶.在秀丽线虫中, SMK-1 参与对 DAF-16 的调控.敲降 *smk-1* 能够降低 DAF-16 的转录活性,并抑制 *daf-2* 突变体的寿命延长以及对部分外界刺激的抗逆性.有趣的是, SMK-1 不影响 DAF-16 的入核以及 DAF-16 在 dauer 发育、生殖、耐热等方面的功能.这些结果表明 SMK-1 能够在 DAF-16 入核之后对其进行特异性的调控^[30]. HCF-1 是秀丽线虫中与宿主细胞因子 1(host cell factor 1)高度同源的一个蛋白.研究表明, HCF-1 能够与 DAF-16 相互作用,从而使得 DAF-16 无法与下游调节衰老的基因的启动子相结合.因此,敲除 HCF-1 能够释放 DAF-16 进而延长寿命^[31].

2.3 时空特异性调控

在秀丽线虫中抑制胰岛素类生长因子通路能够延长寿命,但也带来一些副作用,如生殖能力下降等.通过在生长和发育的不同阶段对 *daf-2* 进行 RNAi 敲降,研究者发现在发育结束以后的成虫阶段抑制 *daf-2* 的表达足以造成寿命延长,而 *daf-2* 对于生殖的影响则发生在发育的幼虫阶段^[32].因此,寿命延长与生殖受胰岛素类生长因子通路调控的分子机理可能是不同.对这条通路的精细干扰能够实现寿命延长而不产生明显的不良性状.

多细胞生物体内各个组织器官如何协同作用而在整个机体水平上表现出某种性状是生物学研究中的重要课题.在高等生物中,胰岛素和胰岛素类生长因子信号通路表现出内分泌的作用机制.因此,阐明 *daf-2* 信号通路对于衰老的组织特异性调控显得尤为重要.通过遗传嵌合体(mosaics)和拯救(rescue)实验,研究人员发现, DAF-2 与 DAF-16 分别作用于神经元和肠道(线虫主要的消化器官)中,通过细胞非自主性(cell non-autonomous)的方式调节衰老^[33-35].进一步的研究表明, DAF-16 能够通过细胞自主性(cell autonomous)或非自主性(cell non-autonomous)的方式调节下游基因的表达,从而影响衰老^[36-37].后者主要由胰岛素类生长因子介导的反馈调控^[36]和作为信号分子的脂类代谢产物^[37]来

实现.

2.4 下游的分子机理

虽然 DAF-16 对于 *daf-2* 突变体的长寿表型至关重要,但这并不能排除 DAF-2 下游还有其他重要的转录调节因子.遗传学研究表明热激因子 HSF-1 对于 *daf-2* 的寿命延长也是必需的^[38].进一步的研究阐明 HSF-1 与另外两个蛋白 DDL-1 和 DDL-2 形成一个三聚体 DHIC.由于 HSF-1 需要形成寡聚体才能具有转录活性,因此在 DHIC 中的 HSF-1 是失活的.在 *daf-2* 突变体中, DDL-1 被磷酸化, DHIC 解聚,从而释放出 HSF-1,行使转录活性^[39]. SKN-1 是一个与 Nrf 同源的转录因子,在抗氧化的过程中起重要作用.研究发现与 DAF-16 类似, SKN-1 也受到来自 AKT 的翻译后调控.在 *daf-2* 突变体中,未受 AKT 磷酸化修饰的 SKN-1 迁移到肠道中的细胞核内,行使转录功能. *skn-1* 突变体能够抑制部分 *daf-2* 突变体的长寿表型^[40].

功能性基因组学技术使得从整体上分析复杂的生物现象成为可能.利用基因芯片(microarrays)或基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE),研究者发现了大量的在 *daf-2* 突变体中转录水平发生依赖于 DAF-16 的改变的基因.生物信息学分析显示,这些直接或间接受 DAF-16 调控的基因主要参与了抗逆、免疫、解毒及代谢等生物过程^[41-43].一部分这类基因参与了对衰老的调控.在 *daf-2* 突变体中敲降某些受 DAF-16 激活的基因,能够部分抑制 *daf-2* 的长寿表型;在野生型中敲降某些受 DAF-16 抑制的基因,能够延长寿命^[44].除了非编码 RNA 基因,大多数基因是通过其表达产物蛋白质来行使功能的,而基因的转录水平并不总是能够反映表达终产物的数量.利用蛋白质组学手段,研究者定量分析了 *daf-2* 突变体中蛋白质水平的变化,并发现了表达发生改变 83 个基因^[44].进一步的分析阐明了在 *daf-2* 突变体中存在由钙调磷酸酶/激酶调控 DAF-16 的分子机理^[45].

2.5 衰老相关疾病模型的研究

寿命延长是衰老研究的一个重要方面,但不是全部.对于衰老相关疾病分子机理的探讨,也是衰老领域的研究热点.在秀丽线虫 *gld-1* 突变体中,早期卵母细胞重新进入有丝分裂循环,导致生殖细胞过度增殖.这些细胞最终由生殖系统扩散到全身各处,形成类似肿瘤的表型.有趣的是长寿的 *daf-2* 突变体能够通过抑制细胞增殖并促进细胞凋亡来显著性地抑制这种肿瘤表型. *daf-2* 对于细胞

凋亡的调控是依赖于 *daf-16* 和 *p53* 的^[46]. 进一步的研究表明, 许多 DAF-16 下游的基因也同时参与到延长寿命和抑制肿瘤发生的过程中^[47].

3 雷帕霉素受体通路与衰老

3.1 受营养调控的雷帕霉素受体通路对衰老的调节作用

高度保守的雷帕霉素受体受营养和生长因子的激活, 通过调节下游的 mRNA 翻译、核糖体合成、代谢及自噬性溶酶体等生物学过程, 促进细胞的生长与增殖. 雷帕霉素受体主要通过激活核糖体 S6 激酶(S6K)和抑制翻译起始因子 4E 结合蛋白(4EBP)来促进蛋白质合成^[7]. 秀丽线虫中对雷帕霉素受体通路的分析也来自于对 *dauer* 的研究. Riddle 教授实验室利用遗传筛选手段分离出了多个 *dauer-like* 突变体, 它们表现出部分 *dauer* 幼虫的表型, 而 *daf-15* 是其中之一. 对 *daf-15* 的分子克隆显示它编码一个与雷帕霉素受体相互作用的蛋白称为 Raptor (regulatory-associated protein of mTOR). *let-363* 编码秀丽线虫的雷帕霉素受体同源蛋白, 该基因的突变体表现出与 *daf-15* 类似的表型. 通过 RNAi 敲降 *let-363*、*daf-15* 突变杂合子或者雷帕霉素药物处理来抑制雷帕霉素受体都可以显著延长寿命^[48-49]. 类似的长寿表型也可通过敲除下游的核糖体 S6 激酶来获得^[50-51].

3.2 雷帕霉素受体通路与饮食限制

饮食限制(dietary restriction, DR)的定义为在不造成营养不良(malnutrition)的前提下对食物的摄取适当减少. 大量的研究表明, 在多个物种中, 饮食限制不仅能显著延长寿命, 而且能够有效地减缓甚至抑制衰老相关疾病的发生. 然而, 我们对于饮食限制的分子机理的认识仍然很肤浅. 由于雷帕霉素受体信号通路是受营养状态紧密调控的, 研究人员推测饮食限制与该信号通路可能有某些相关性. 在线虫的衰老研究中, 饮食限制主要是通过稀释食物(大肠杆菌)的浓度来实现的. 近年来, 研究者已发现多个调控饮食限制的关键因子, 其中包括 PHA-4(FOXA 转录因子)、SKN-1(Nrf 转录因子)、AAK-2(AMPK 催化亚基)等^[27, 52-53]. 这些调控饮食限制的蛋白对于抑制雷帕霉素受体通路所造成的寿命延长也是至关重要的. 通过 RNAi 敲降 PHA-4 或者引入 AAK-2 的缺失突变能够完全抑制由核糖体 S6 激酶突变造成的寿命延长^[27, 52]. 而 SKN-1 在 mRNA 翻译水平受雷帕霉素受体抑制, 并通过调

节 TOR 下游基因的表达来反馈调控 TOR^[54]. 低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF-1)是作用于核糖体 S6 激酶下游的一个转录因子. 在食物丰富的条件下, HIF-1 缺失突变延长寿命, 而在饮食限制的条件下, HIF-1 过表达缩短寿命. 进一步的研究表明 HIF-1 是通过调节内质网应激反应(ER stress)来影响饮食限制造成的寿命延长^[55].

自噬性溶酶体(autophagy)是体内清除非必需或受损细胞成分的一种细胞器. 饮食限制与抑制雷帕霉素受体的另外一个共同点就是两者表现出显著升高的自噬性溶酶体活性, 而由两者所介导的寿命延长都依赖于自噬性溶酶体的功能^[56]. 综上所述, 雷帕霉素受体信号通路在衰老过程中起重要的调节作用, 而且其作用机制与饮食限制的分子机理有很大的重合(图 3).

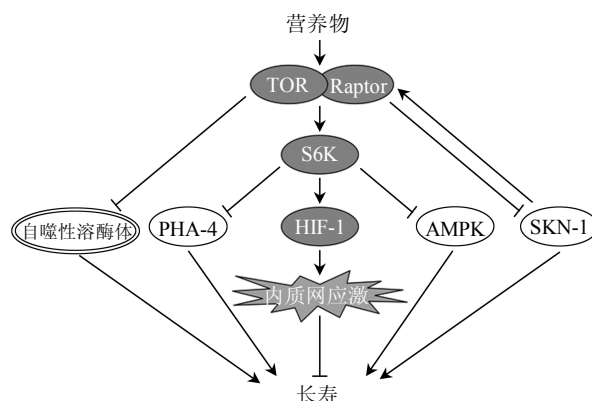


Fig. 3 The TOR pathway in *C. elegans* aging

图 3 雷帕霉素受体信号通路对秀丽线虫衰老的调节作用

4 展 望

在过去的 30 年中, 以秀丽线虫为模式生物的衰老研究已经取得了长足的进展. 研究者发现了以胰岛素类生长因子和雷帕霉素受体为代表的高度保守的信号通路在衰老过程中起重要的调节作用, 并对其分子机理进行了深入的探讨. 然而, 本领域内还有很多悬而未决的问题, 值得进一步研究. 随着新技术的不断发展, 某些已发表的研究课题亦有必要用新的方法与仪器重新探索.

4.1 信号通路下游的分子机理

在以前的工作中, 研究人员主要通过基因芯片技术来寻找受关键转录因子调控的基因, 并利用遗传学手段分析它们在衰老中的功能. 然而, 即使是

对同一突变体进行的研究,不同实验室得到的结果大相径庭.随着深度测序技术的完善,这一问题有望得到解决.与基因芯片相比,深度测序技术量化程度高,而且能够发现新的基因或剪切方式.雷帕霉素受体通过调控 mRNA 的翻译来影响下游基因的表达.对其翻译组分析可通过量化蛋白质组学或 polysomal profiling 结合深度测序来完成.此外,这两条信号通路的主要突变体最初是通过以 dauer 形成表型,进行遗传学筛选获得的.已知在某些情况下, dauer 与衰老的表型并不是由相同的机制所调控.因此,新的筛选策略,比如利用荧光蛋白构建由基因组学发现的相关基因的报告基因,将有助于发现这些信号通路的未知成员.

4.2 信号通路之间的相互作用

哺乳动物的细胞实验显示 IGF-1 和 TOR 通路之间有着复杂的相互作用.然而,目前还不清楚在组织特异性的前提下,它们之间是如何协同作用从而影响衰老的.构建同时抑制或激活这两条通路的双突变体,并检测它们对衰老的调节作用,将有助于解决这个问题.

4.3 衰老的时空特异性调控

在以前的工作中,对 *daf-2* 和 *daf-16* 的组织特异性分析主要是通过拯救实验来完成的.组织特异性启动子驱动的 cDNA 被注射到体内,形成高拷贝数的转基因.这种方法有两个缺陷:a.高拷贝的转基因在生殖系(germ line)中由于基因沉默(gene silencing)而无法表达,而生殖系对于衰老有重要的调节作用;b.高拷贝数可能导致转基因过表达,从而影响实验结果.近年发展起来的由 Mos 转座子介导的单拷贝定点插入转基因技术可以很好地解决这些问题.雷帕霉素受体通路对衰老的时空特异性调控还基本上处于未知状态.深入的研究将有助于我们更加透彻地理解这条重要的信号通路作用的分子机理,并将有助于开拓新的研究靶点和思路.

4.4 衰老与代谢

胰岛素类生长因子和雷帕霉素受体通路都是受营养调控的信号通路.与 dauer 幼虫类似,这些通路中长寿的突变体大都表现出脂肪含量上升的现象.功能基因组学的研究表明脂类代谢对于寿命延长有调节作用.脂类代谢是一个包括吸收、合成、运输及分解的复杂过程.脂肪含量与寿命之间不存在简单的线性关系.脂类代谢的产物既可提供能量,又可充当细胞结构成分.某些脂类代谢的产物可以作为信号分子起重要的调节作用.因此,对于

脂类代谢在衰老中的研究不仅有利于探索衰老的分子机理,而且能够帮助我们把研究扩展到相关疾病如肥胖症等方面.

4.5 在高等生物中的应用

用低等模式生物做基础研究的意义在于我们试图利用低等生物的某些特性,将复杂的过程分解为相对简单的问题并加以解决.已有的数据表明 insulin/IGF-1 和 TOR 信号在人体中可能也参与了对衰老的调控.在秀丽线虫中对这两条信号通路的深入研究将有助于我们解开人类衰老之谜.

参 考 文 献

- [1] Medvedev Z A. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 1990, **65**(3): 375-398
- [2] Medawar P B. *An Unsolved Problem of Biology*. London:H.K. Lewis, 1952
- [3] Williams G C. Pleiotropy, natural selection, and evolution of senescence. *Evolution*, 1957, **11**(4): 398-411
- [4] Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, 2010, **328**(5976): 321-321
- [5] Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*, 2005, **120**(4): 449-460
- [6] Kenyon C J. The genetics of ageing. *Nature*, 2010, **464** (7288): 504-512
- [7] Kapahi P, Chen D, Rogers A N, *et al.* With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab*, 2010, **11**(6): 453-465
- [8] Albert P S, Riddle D L. Mutants of *Caenorhabditis elegans* that form dauer-like larvae. *Dev Biol*, 1988, **126**(2): 270-293
- [9] Cassada R C, Russell R L. The dauerlarva, a post-embryonic developmental variant of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol*, 1975, **46**(2): 326-342
- [10] Friedman D B, Johnson T E. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics*, 1988, **118**(1): 75-86
- [11] Kenyon C, Chang J, Gensch E, *et al.* A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 1993, **366**(6454): 461-464
- [12] Johnson T E, Lithgow G J, Murakami S. Hypothesis: interventions that increase the response to stress offer the potential for effective life prolongation and increased health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1996, **51**(6): B392-395
- [13] Lithgow G J, White T M, Melov S, *et al.* Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92**(16): 7540-7544
- [14] Scott B A, Avidan M S, Crowder C M. Regulation of hypoxic death in *C. elegans* by the insulin/IGF receptor homolog DAF-2. *Science*, 2002, **296**(5577): 2388-2391
- [15] Gems D, Sutton A J, Sundermeyer M L, *et al.* Two pleiotropic classes of *daf-2* mutation affect larval arrest, adult behavior,

- reproduction and longevity in *Caenorhabditis elegans*. Genetics, 1998, **150**(1): 129–155
- [16] Morris J Z, Tissenbaum H A, Ruvkun G. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. Nature, 1996, **382**(6591): 536–539
- [17] Ogg S, Ruvkun G. The *C. elegans* PTEN homolog, DAF-18, acts in the insulin receptor-like metabolic signaling pathway. Mol Cell, 1998, **2**(6): 887–893
- [18] Paradis S, Ruvkun G. *Caenorhabditis elegans* Akt/PKB transduces insulin receptor-like signals from AGE-1 PI3 kinase to the DAF-16 transcription factor. Genes Dev, 1998, **12**(16): 2488–2498
- [19] Lin K, Dorman J B, Rodan A, *et al.* daf-16: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. Science, 1997, **278**(5341): 1319–1322
- [20] Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, *et al.* The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. Nature, 1997, **389**(6654): 994–999
- [21] Henderson S T, Bonafé M, Johnson T E. daf-16 protects the nematode *Caenorhabditis elegans* during food deprivation. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, **61**(5): 444–460
- [22] Lee R Y, Hench J, Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* DAF-16 and its human ortholog FKHRL1 by the daf-2 insulin-like signaling pathway. Curr Biol, 2001, **11**(24): 1950–1957
- [23] Lin K, Hsin H, Libina N, *et al.* Regulation of the *Caenorhabditis elegans* longevity protein DAF-16 by insulin/IGF-1 and germline signaling. Nat Genet, 2001, **28**(2): 139–145
- [24] Oh S W, Mukhopadhyay A, Svrzikapa N, *et al.* JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, **102**(12): 4494–4499
- [25] Hardie D G. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. Genes Dev, 2011, **25**(18): 1895–1908
- [26] Apfeld J, O'Connor G, McDonagh T, *et al.* The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. Genes Dev, 2004, **18**(24): 3004–3009
- [27] Greer E L, Dowlatshahi D, Banko M R, *et al.* An AMPK-FOXO pathway mediates longevity induced by a novel method of dietary restriction in *C. elegans*. Curr Biol, 2007, **17**(19): 1646–1656
- [28] Takahashi Y, Daitoku H, Hirota K, *et al.* Asymmetric arginine dimethylation determines life span in *C. elegans* by regulating forkhead transcription factor DAF-16. Cell Metab, 2011, **13**(5): 505–516
- [29] Padmanabhan S, Mukhopadhyay A, Narasimhan S D, *et al.* A PP2A regulatory subunit regulates *C. elegans* insulin/IGF-1 signaling by modulating AKT-1 phosphorylation. Cell, 2009, **136**(5): 939–951
- [30] Wolff S, Ma H, Burch D, *et al.* SMK-1, an essential regulator of DAF-16-mediated longevity. Cell, 2006, **124**(5): 1039–1053
- [31] Li J, Ebata A, Dong Y, *et al.* *Caenorhabditis elegans* HCF-1 functions in longevity maintenance as a DAF-16 regulator. PLoS Biol, 2008, **6**(9): e233
- [32] Dillin A, Crawford D K, Kenyon C. Timing requirements for insulin/IGF-1 signaling in *C. elegans*. Science, 2002, **298**(5594): 830–834
- [33] Apfeld J, Kenyon C. Cell nonautonomy of *C. elegans* daf-2 function in the regulation of diapause and life span. Cell, 1998, **95**(2): 199–210
- [34] Libina N, Berman J R, Kenyon C. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. Cell, 2003, **115**(4): 489–502
- [35] Wolkow C A, Kimura K D, Lee M S, *et al.* Regulation of *C. elegans* life-span by insulinlike signaling in the nervous system. Science, 2000, **290**(5489): 147–150
- [36] Murphy C T, Lee S J, Kenyon C. Tissue entrainment by feedback regulation of insulin gene expression in the endoderm of *Caenorhabditis elegans*. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, **104**(48): 19046–19050
- [37] Zhang P, Judy M, Lee S J, *et al.* Direct and indirect gene regulation by a life-extending FOXO protein in *C. elegans*: roles for GATA factors and lipid gene regulators. Cell Metab, 2013, **17**(1): 85–100
- [38] Hsu A L, Murphy C T, Kenyon C. Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. Science, 2003, **300**(5622): 1142–1145
- [39] Chiang W C, Ching T T, Lee H C, *et al.* HSF-1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. Cell, 2012, **148**(1–2): 322–334
- [40] Tullet J M, Hertweck M, An J H, *et al.* Direct inhibition of the longevity-promoting factor SKN-1 by insulin-like signaling in *C. elegans*. Cell, 2008, **132**(6): 1025–1038
- [41] Murphy C T, McCarroll S A, Bargmann C I, *et al.* Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. Nature, 2003, **424**(6946): 277–283
- [42] McElwee J J, Schuster E, Blanc E, *et al.* Shared transcriptional signature in *Caenorhabditis elegans* Dauer larvae and long-lived daf-2 mutants implicates detoxification system in longevity assurance. J Biol Chem, 2004, **279**(43): 44533–44543
- [43] Jones S J, Riddle D L, Pouzyrev A T, *et al.* Changes in gene expression associated with developmental arrest and longevity in *Caenorhabditis elegans*. Genome Res, 2001, **11**(8): 1346–1352
- [44] Dong M Q, Venable J D, Au N, *et al.* Quantitative mass spectrometry identifies insulin signaling targets in *C. elegans*. Science, 2007, **317**(5838): 660–663
- [45] Tao L, Xie Q, Ding Y H, *et al.* CAMKII and Calcineurin regulate the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through the FOXO transcription factor DAF-16. Elife, 2013, **2**: e00518
- [46] Pinkston J M, Garigan D, Hansen M, *et al.* Mutations that increase the life span of *C. elegans* inhibit tumor growth. Science, 2006, **313**(5789): 971–975
- [47] Pinkston-Gosse J, Kenyon C. DAF-16/FOXO targets genes that regulate tumor growth in *Caenorhabditis elegans*. Nat Genet, 2007, **39**(11): 1403–1409
- [48] Jia K, Chen D, Riddle D L. The TOR pathway interacts with the insulin signaling pathway to regulate *C. elegans* larval development, metabolism and life span. Development, 2004,

- 131(16): 3897–3906
- [49] Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, *et al.* Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in *C. elegans*. *Nature*, 2003, **426**(6967): 620
- [50] Pan K Z, Palter J E, Rogers A N, *et al.* Inhibition of mRNA translation extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2007, **6**(1): 111–119
- [51] Hansen M, Taubert S, Crawford D, *et al.* Lifespan extension by conditions that inhibit translation in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2007, **6**(1): 95–110
- [52] Panowski S H, Wolff S, Aguilaniu H, *et al.* PHA-4/Foxa mediates diet-restriction-induced longevity of *C. elegans*. *Nature*, 2007, **447**(7144): 550–555
- [53] Bishop N A, Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature*, 2007, **447**(7144): 545–549
- [54] Robida-Stubbs S, Glover-Cutter K, Lamming D W, *et al.* TOR signaling and rapamycin influence longevity by regulating SKN-1/Nrf and DAF-16/FoxO. *Cell Metab*, 2012, **15**(5): 713–724
- [55] Chen D, Thomas E L, Kapahi P. HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension *via* IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2009, **5**(5): e1000486
- [56] Hansen M, Chandra A, Mitic L L, *et al.* A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS Genet*, 2008, **4**(2): e24

The Nutrients-regulated Insulin/IGF-1 and TOR Pathways Play an Important Role in *C. elegans* Aging

CHEN Di*

(MOE Key Laboratory of Model Animal for Disease Study, Model Animal Research Center,
Nanjing Biomedical Research Institute, Nanjing University, Nanjing 210061, China)

Abstract Aging is a process of gradual functional decline accompanied with increased mortality rate. Using model organisms, researchers have demonstrated that aging is modulated by highly conserved signaling pathways, and genetic or environmental modulations can lead to significantly extended life span and delayed functional decline. Many exciting discoveries on the molecular mechanisms of aging were initially made in *C. elegans*, which is a great system for biology research because of the ease of genetic analysis and the conservation with higher species. Here we review the progress in aging research using *C. elegans* as a model. We focus on the highly conserved insulin/insulin-like growth factor 1 signaling (IIS) and target of rapamycin (TOR) pathway, as well as prospects for future studies.

Key words aging, life span extension, *C. elegans*, insulin/IGF-1, TOR, dietary restriction

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00019

*Corresponding author.

Tel: 86-25-58641512, E-mail: chendi@nju.edu.cn

Received: January 14, 2014 Accepted: January 22, 2014