

锁定石胆酸,科学家找到抗衰老新可能

● 本报实习生 葛家诺 记者 倪思洁

从秦始皇派人前往蓬莱仙山寻求长生不老药,到李白在诗歌中幻想“仙人抚我顶,结发受长生”,可以说,长生不老从古至今都是人类的永恒追求。抗衰老也因此成为生命科学领域的重要研究方向。

当前,卡路里限制,也就是大众所说的“节食”,一直是生物衰老研究领域的热门话题。然而,对于许多人尤其是老年人来说,长期的饮食控制不仅难以坚持,而且可能带来营养不良和肌肉萎缩等风险。

中国科学院院士、厦门大学教授林圣彩课题组近日在《自然》发表两篇论文,为这一难题带来了全新的解决思路。他们发现,石胆酸或能模拟卡路里限制的效果,为延年益寿提供新可能。

石胆酸与“长生不老”

卡路里限制这一科学节食的理念,常被人们形象地称为“七分饱”——通过适度减少每日的热量摄入,让饮食更加节制,达到健康长寿的目的。

人们采用各种方法实践这一理念,如“16+8”间歇性禁食法、“5+2”轻断食法,还有提供饱腹感而不含热量的代餐。这些方法虽各不相同,但核心目的都是控制热量摄入,让身体更加轻盈、健康。

卡路里限制被证实能够延长多种生物体的寿命,因此得到了广泛认可。目前,已有大量能够模拟卡路里限制的化合物,如二甲双胍、白藜芦醇和雷帕霉素等。

然而,机体在卡路里限制中具体发生了什么改变、这些改变产生了什么信号、如何发挥抗衰老的作用,尚未得到完整解释。

研究团队从饥饿小鼠的血清中找到突破口,通过代谢组学鉴定和逐个排查,最终锁定了卡路里限制的模拟物——石胆酸,并在线虫、果蝇和小鼠中分别验证了石胆酸延缓衰老、延长寿命的作用。

石胆酸是一种存在于胆汁的次级胆酸,经过肝脏和肠道细菌的两道“加工”后产生,并被肝脏重新吸收,分泌到胆汁中。它就像肝脏里的小小魔术师,将胆固醇转化为一种对身体有益



图片来源:视觉中国

的物质,不仅可以促进脂肪消化和吸收,还能降低胆固醇、调节胆汁酸代谢、促进胆汁分泌。

在此基础上,研究团队进一步探索,找到了石胆酸的分子靶点——桶状样蛋白3(TULP3)。TULP3在结合石胆酸后,又激活了长寿蛋白家族(SIRT),最终通过汇入该团队2017年发表于《自然》的感知葡萄糖溶酶体通路,激活在延缓衰老中起关键作用的单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK),从而延缓衰老。

8年半长跑,数千次筛选

这项研究经历了8年半的时间。

林圣彩回忆,团队在筛选上花费了大量时间和精力。在筛选石胆酸时,团队总共筛选了300多种化合物,每种化合物都有不同的性质。团队在查阅大量材料后,确定了每个受试物的浓度范围,经过大量实验、逐个筛选,最终找到了石胆酸。至于石胆酸的靶点,团队更是筛选了1600多个潜在蛋白质,才找到TULP3。

“我特别感谢两篇论文的共同第一作者瞿琦、陈艳和王钰。”林圣彩说,“我也特别佩服他们,有年轻人的拼劲,同时又淡定从容、富有韧性,克服了一系列困难,完成了这个工作。”

瞿琦2014年进入厦门大学读本科,2016年通过厦门大学“大学生创新训练计划”进入林圣彩实验室学习。从那时起,他就参与了石胆酸及其靶点和机制的研究。

当在细胞外实验中发现石胆酸不能直接激活SIRT,还需要重新寻找其靶点时,瞿琦并未气馁,而是心无旁骛,又花了3年半时间,最终完成了整个机制的发现工作。

陈艳和王钰则分别鉴定出石胆酸

及其通路在果蝇、小鼠和线虫中的功能,如激活AMPK蛋白、促进小鼠肌肉再生、增强运动能力,并延长果蝇和线虫的寿命。他们和团队成员一起,揭示了石胆酸作为卡路里限制模拟物的潜力,为研究作出了不可替代的贡献。

林圣彩表示,此次同期刊发的两篇论文是基于同一个主题开展的一系列工作,都是为了弄清卡路里限制有益效果的原因和机制。前一篇报道了石胆酸的发现过程及生理作用,后一篇则研究了石胆酸作用的分子机制。

从模式动物到人类应用

目前的研究实验主要聚焦于小鼠、果蝇和线虫这些模式动物,探索石胆酸的潜在益处。那么,石胆酸对高等动物是否同样有效?这一问题仍待实验验证。

“目前,我们正紧锣密鼓地研究石胆酸对非人灵长类动物食蟹猴的作用,以更快推向人体临床试验。”林圣彩说。他表示,将石胆酸转化为实际可

用的抗衰老或治疗药物面临诸多挑战。如何维持石胆酸在体内的有效浓度成为首要难题。直接服用石胆酸会被迅速排出体外,因此需研发一种特殊剂型,确保其持续在体内发挥作用。

俗话说“是药三分毒”,石胆酸的副作用也是不容忽视的问题。尽管已在初步研究中观察到石胆酸有益,“但它的毒性范围在哪儿、有没有禁忌人群、在灵长类中的实际抗衰老效果有多强,都需要开展进一步研究。”林圣彩说。

“我们认为石胆酸的应用前景十分广阔,可以作为抗衰老的潜在药物开发。”林圣彩表示,“但是作为科研工作者,我们必须以严谨的心态,全面仔细地了解石胆酸的生理作用和特性,才能最终加快转化。”

对于此次研究成果,论文评审人David Sinclair破例不匿名,将其评价为一部“杰作”。研究DNA复制的Joe Kates也说:“林圣彩的葡萄糖感知之路将是代谢学史上的丰碑。”

面向未来,林圣彩心怀期待。“人们将来不用每天节食,很可能只需要吃一点石胆酸,便能起到良好的促健康效果。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08348-2>

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08329-5>

延伸阅读

AMPK:细胞能量代谢的开关

长寿蛋白家族(SIRT)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)都是已知的与抗衰老有关的分子。林圣彩团队的主要发现在于找到了石胆酸与这条抗衰机制之间的关系。

AMPK可以被认为细胞控制能量代谢的“开关”,也是机体保持葡萄糖平衡所必需的关键分子。

在能量不足的时候,如低葡萄糖水平时,AMPK就会被激活,帮助细胞恢复能量平衡。在人体运动的过程中,因为会大量消耗能量,AMPK也会被激活。

AMPK激活的结果,其一是增强

能量生成,这通过增加脂肪酸氧化和提高线粒体功能来实现;其二是关闭存储能量的途径,比如脂肪生成。而第二个结果其实是运动和限制热量所带来的福利——瘦身。

与衰老相关的是,AMPK的激活促进了线粒体数量和质量的提升,同时也减少了炎症和氧化损伤。这就是热量限制能抗衰老的原因。

所以,如果说AMPK是细胞内抗衰老的开关,那么石胆酸就是一把钥匙,通过桶状样蛋白3(TULP3)-SIRT这条信号通路的机制,打开了AMPK这个开关。