

享受美食与健康长寿可兼得

● 本报记者 王昊昊

全球老龄化加速,如何延长健康寿命,成为生命科学研究领域最紧迫的课题之一。诸多抗衰老策略中,营养干预被认为最现实。已有研究表明,减少饮食中蛋白质的摄入,能延长酵母、果蝇和小鼠等模式生物的寿命。

科学界一直在追问:蛋白质营养究竟如何触发衰老信号?能不能只关闭其中促衰老的部分,让人们既能享受美食,又能活得久、活得好?

科学家在果蝇体内找到了答案。湖南师范大学教授翟宗昭团队联合湖南大学副教授王奕蓉团队、中国科学院上海营养与健康研究所研究员陆炯明团队,从黑腹果蝇体内一个名为 Lsp2 的氨基酸感应诱导因子入手,发现关闭 Lsp2 可精准降低核糖体蛋白翻译并延长寿命。相关成果近日在线发表于《自然》。

一个“不期而遇”的方向

2018年,翟宗昭结束在海外10余年的研究工作后回国,加入湖南师范大学生命科学学院。

“我喜欢自由的研究氛围,自己发现兴趣、钻研方向,反而更容易做出有意思的成果。”在国外,翟宗昭就是在这种“散养”式的课题组开展研究,“不经常见到导师,但有问题导向会第一时间和团队探讨”。

回国后,翟宗昭把这种习惯带到了自己的课题组。他不会每天给学生交代任务,组会也是两三周开一次,但效率很高。学生的具体研究方向不一样,都是根据兴趣确定的。

2019年9月,翟宗昭招到第一个博士生、该论文共同第一作者王骏。翟宗昭此前的研究方向为动物肠道稳态和天然免疫。经过探讨,王骏决定围绕免疫方向开展深入研究,但进展并不顺利。

翟宗昭建议王骏换个思路,有兴趣的话可以探索一下蛋白质营养研究。

果蝇在基因和代谢调控通路上与人类高度相似,且非常适合饮食营养干预研究。Lsp2 是果蝇体内一种早就被发现的蛋白质。这类储存蛋白可能存在于所有昆虫体内,但它没有哺乳

动物同源物。这个被科学家描述过的蛋白有明确的“幼虫储存蛋白”身份标签,功能似乎早就被写清楚了,因此在衰老等研究中并不受科学家青睐。论文审稿人之一、美国布朗大学教授 Marc Tatar 的研究组也曾注意到 Lsp2 受蛋白质营养强烈诱导,但没太把它当回事。

不过,这个“不起眼”的蛋白在王骏的实验中露出了另一副面孔。他发现,Lsp2 是一个特异受必需氨基酸诱导的脂肪因子。通俗地说,它就像身体里的蛋白质质检员,只有必需氨基酸配齐了才会被唤醒,缺一不可。

“营养传感器”给衰老“踩油门”

Lsp2 这个“蛋白质质检员”被唤醒后,到底在身体里干了什么?翟宗昭团队发现,它在给细胞的蛋白质翻译机器“踩油门”。

机制性雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1)是连接氨基酸营养感知与机体合成代谢(包括蛋白质翻译)的核心枢纽。“饮食限制能延长果蝇寿命,在很大程度上是因为限制了必需氨基酸。”翟宗昭说,团队换了个思路,不去看“少吃”这个过程,而是观察蛋白质营养如何改变基因表达。

氨基酸营养在动物的进食调控、营养选择、睡眠等方面都发挥着重要作用。团队研制出 Lsp2 基因功能解析研究工具,在这些方向逐一尝试,但进展不大。

转机来得有些突然。王骏在做睡眠分析时,发现过表达 Lsp2 的果蝇明显比对照组死得快。这让他们怀疑它是不是一个寿命调控因子。翟宗昭团队与陆炯明团队联合开展研究,建立起 Lsp2 调控寿命的因果关系。“那一刻,大家意识到之前所有的试错可能都在为这个发现做铺垫。”王骏说。

然而,机制解析再次陷入僵局。团队尝试了转录组、蛋白组等多种手段,均未获得太多线索,但这些尝试提示 Lsp2 调控果蝇的蛋白质稳态。“我们与王奕蓉团队合作,惊讶地发现 Lsp2 缺失导致核糖体蛋白 mRNA 的翻译效率集体下降,这一过程依赖于 4E-BP 这

个翻译调控因子。果蝇体内的结果与此前在哺乳动物细胞中的发现完美吻合。”翟宗昭表示。

故事的脉络终于浮出水面。果蝇脂肪体分泌蛋白 Lsp2,在果蝇进食蛋白质时被强烈诱导。果蝇脂肪体在功能上类似哺乳动物的脂肪组织和肝脏。Lsp2 对营养很“挑剔”,只有当食物中的必需氨基酸配齐时才能被强烈诱导。这一过程依赖氨基酸感知通路 mTORC1,同时受控于其他传递机体营养和生理状态信息的通路。

而 Lsp2 像一个必需氨基酸完整性的传感器,把吃进来的蛋白质质量告诉身体。在含不同酵母(实验室果蝇的主要蛋白质来源)浓度的食物中,Lsp2 突变体果蝇都活得更久,雌性果蝇中位寿命延长 14%至 28%;相反,过表达 Lsp2 则使寿命缩短。值得注意的是,Lsp2 突变体并未表现出常见的“延寿代价”,在运动、生殖和抗应激性等方面都表现正常。

王骏解释,Lsp2 相当于 mTORC1 的一个反馈放大器或油门。当果蝇吃到富含必需氨基酸的食物时,Lsp2 被诱导产生,反过来增强 mTORC1 的活力,让细胞优先翻译核糖体蛋白 mRNA,多产零件加速合成代谢。短期看,这是身体在营养充足时“抓紧干活”;长期看,这个“油门”一直踩着,寿命反而缩短。

意外遇同行,拼出完整衰老机制图

Lsp2 在成年果蝇体内发挥着上述作用,那么在幼年果蝇体内是否也这样?

“如果 Lsp2 在幼虫阶段就参与营养感知和蛋白质翻译调控,那么成年后的寿命调控可能只是这条通路的后半段。”翟宗昭说,团队计划在后续研究中回答这个问题时,意外遇到了一个同行。

在翟宗昭的朋友、武汉大学教授宋威参加的一个国际学术会议上,日本



果蝇。

王昊昊 / 摄

理化学研究所的 Fumiaki Obata 团队介绍了 Lsp2 相关研究。宋威将消息告诉了翟宗昭,“两个团队或许能合作取得更大突破”。

收到信息后,翟宗昭团队与 Obata 团队建立了联系。“大家既意外又兴奋,原来其他国家也有一群科学家盯上了这个‘不起眼’的蛋白。”翟宗昭表示,“更让大家惊喜的是,Obata 团队正是围绕果蝇幼虫发育至成虫这一时期开展 Lsp2 脂肪因子研究的,而且结论与我们相似。”于是,他们决定一起向《自然》投稿。

最终《自然》决定,以背靠背形式于同一天发表两篇论文。两项成果均聚焦果蝇 Lsp2 蛋白,从不同角度共同揭示生理性蛋白质翻译调控机制在控制动物寿命中的关键作用。

陆炯明表示,中国和日本科研团队,一个聚焦营养感应对成虫翻译机器的推动,一个关注幼虫储存蛋白对成虫翻译机器的塑造。两个角度拼在一起,让 Lsp2-核糖体蛋白翻译这条通路与寿命的关系得到更全面、扎实的证实,拼出更完整的衰老机制图。

“我们遇到了 3 位严谨、负责的审稿人。”翟宗昭说,“有两位审稿人是果蝇衰老研究领域的开创者。”

翟宗昭表示,该研究把机体水平的氨基酸营养感知、选择性翻译与动物寿命直接联系了起来,提出衰老也许并非只能靠“少吃”来延缓,为打破营养与寿命之间的冲突提供了新思路。团队将继续追踪 Lsp2 调控蛋白质翻译和寿命的详细机制,并尝试在哺乳动物中寻找功能类似的翻译调节因子,希望这些基础研究工作最终能为延缓人体衰老提供理论依据和潜在干预靶点。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-11029-x>