
中科院孙宇团队揭示植物天然成分PCC1是新型senolytics并可用于干预衰老和延长寿命

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16800.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中科院孙宇团队揭示植物天然成分PCC1是新型senolytics并可用于干预衰老和延长寿命。从上个世纪1961年美国微生物学家Hayflick及其同事Moorhead发现细胞衰老这一现象开始，一直到21世纪初的几年时间里，人们始终认为衰老是一种抑制受损或突变的细胞继续增殖从而避免肿瘤发生的保护性生理机制。通过这种自我调节性的内稳机制，细胞往往会停止分裂，避免将损失或不良状态传递给子代细胞。在高等生物尤其哺乳动物界，即便是在胎盘和胚胎中，同样也存在衰老细胞，它们可能扮演者临时工的角色。但是不久之后，科学家们发现了衰老细胞有着黑暗的一面。当历史的车轮驶入2008年时，国际上竟有3个实验室几乎同时发现：衰老细胞高强度分泌大量促炎性外泌分子（包括细胞因子、生长因子和蛋白酶等）到组织微环境空间，持续影响邻近细胞的结构和功能，造成局部或系统性慢性炎症的发生。2011年，美国梅奥诊所Jan van Deursen及其研究团队报道，消除转基因小鼠体内的衰老细胞可以阻止衰老的进一步发展(Baker et al., 2011)。

此后几年里，全球多个实验室又经过数十次试验终于证实：衰老细胞在机体的组织器官中不断累积，而清除它们可以减缓甚至于预防某些疾病的发生。近年多项研究表明，清理体内衰老细胞能够恢复小鼠健康，包括增加毛发密度、改善肾脏功能、治疗肺部疾病，甚至于修复组织损伤和器官创伤。去除衰老细胞，可以刺激新的组织生成。约翰斯·霍普金斯大学的生物医学教授Jennifer Elisseeff甚至直接指出，主要是因为这一策略启动了有机组织的部分天然修复机制(Chung et al., 2020)。

Article | [Open Access](#) | [Published: 06 December 2021](#)

The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice

[Qixia Xu](#), [Qiang Fu](#), [Zi Li](#), [Hanxin Liu](#), [Ying Wang](#), [Xu Lin](#), [Ruikun He](#), [Xuguang Zhang](#), [Zhenyu Ju](#), [Judith Campisi](#), [James L. Kirkland](#) & [Yu Sun](#) 

[Nature Metabolism](#) (2021) | [Cite this article](#)

2021年12月6日，中国科学院上海营养与健康研究所孙宇团队在Nature Metabolism杂志在线发表题为The flavonoid procyanidin C1 has senotherapeutic activity and increases lifespan in mice的研究论文。发现野生葡萄籽提取物（GSE）中的植物化学组分PCC1能够选择性诱导衰老细胞凋亡、提高衰老相关疾病治疗效率，针对老年小鼠干预时具有延长寿命的显著效果，并多角度、多层次、多系统揭示了PCC1发挥抗衰老和促进机体延寿的生物学机制。

研究人员从组织器官衰老和衰老相关疾病的有效干预手段出发，首先筛选了一组以天然来源产物为主的有机药库，发现GSE具备选择性靶向衰老细胞的潜力。初步数据表明，GSE兼具senomorphics和senolytics双重效果，是一得天独厚的资源。鉴于GSE为一涵盖数种植物多酚的混合物，研究人员通过HPLC-QTOF-MS深度分析GSE，发现其中植物化学成分PCC1是介导GSE发挥senolytic作用的主要物质。来自多种人源衰老细胞模型的大量数据，均证明PCC1选择性诱导衰老细胞凋亡的过程具有良好的安全性和理想的广谱性。

通过生物信息学分析PCC1对衰老细胞全基因组表达水平的影响，团队发现衰老细胞的表达谱中SASP各种外泌因子均被PCC1显著抑制，但同时多种促凋亡因子如Noxa和Puma也出现明显上调。值得注意的是，PCC1并不改变衰老细胞的DDR反应，却能激活p38 MAPK相关的胁迫反应促凋亡信号通路。在衰老细胞中敲低促凋亡因子Noxa和Puma则能减弱PCC1的senolytics作用。进一步研究发现，在衰老细胞已经出现的氧化应激的基础上，PCC1可进一步提高衰老细胞胞浆内ROS的累积程度，诱导衰老细胞线粒体膜电位连续下降，促使线粒体cytochrome c向外释出，造成caspase 3异常切割，最终引起细胞凋亡。在此过程中，p53是PCC1选择性诱导衰老细胞凋亡的一个关键因子。相较于同代数的增殖细胞，衰老细胞的胞质中p53水平大幅下降，却集中转移至细胞核中；然而，PCC1处理后的衰老细胞，p53反而出核并迅速转位入线粒体内，并经由p53依赖性的线粒体机制促使细胞进入凋亡程序。

为了探究组织微环境中衰老细胞的选择性去除对于机体稳态和疾病进展的影响，团队首先使用了小鼠模型来评价PCC1作为药用成分进行单独或联合给药的可行性，并全面评价相关过程的有效性和安全性。肿瘤是严重威胁人类健康和生命的一种衰老相关慢性疾病，至今普遍认为难以根治，并在临床中具有高度的复发和转移率。在荷瘤小鼠模型中，研究人员发现将PCC1与化疗药物联用，可清除病灶组织中因化疗产生的大量衰老细胞，并进一步促进癌细胞凋亡、缩小肿瘤体积，最终提高总体治疗效果。在辐照损伤后的小鼠模型中，间歇性PCC1给药能缓解DNA damage导致的小鼠提前衰老、毛发灰白粗糙、四肢肌无力、步速下降等一系列病理表型，这同多种组织器官中观察到的衰老细胞比例和SASP表达下降直接相关。而最具临床价值的则是，在自然衰老的老年小鼠模型中，PCC1也能同样有效清除多系统、多器官中随增龄而逐渐出现的衰老细胞，在不引起明显的系统性毒副作用前提下，增强机体的各方面生理功能并显著延长老年小鼠健康寿命和平均寿命。

综上，该研究从人类衰老的内在机理出发，聚焦低毒性的天然来源化合物，展示了GSE作为植物初级提取物的抗衰老功效，并进一步发现其核心组分PCC1能选择性诱导衰老细胞凋亡，同时结合多种细胞类型和动物模型的系统论证，全面揭示了PCC1在抗衰老方面的有效性、安全性和持久性。不同于国际上以往报道的几种senolytics化合物(Guerrero et al., 2019; Xu et al., 2018)，来自天然植物界的PCC1兼具抑制SASP和选择性清除衰老细胞的双重功效，是一种使用方法更加灵活且临床应用价值更高的新型抗衰老药物。该研究为天然来源的抗衰老药物的基础研究和技术开发提供了新的思路，同时为缓解机体衰老、延长健康寿命等生物医学领域开创了新的方向。

中国科学院上海营养与健康研究所许奇霞博士后和滨州医学院付强教授为论文共同第一作者，孙宇研究员为论文通讯作者。值得注意的是，国际衰老领域多名资深科学家包括美国巴克衰老研究

所Judith Campisi和美国梅奥诊所James Kirkland教授等人均为该项目提供了积极支持。相关工作得到国家科技部、自然科学基金委、中国科学院和汤臣倍健等项目资助。据团队成员介绍，本项工作自2020年1月份启动，前后仅用1年多即完成主要步骤实施，而后续药物的研发包括升级版设计正在紧锣密鼓地开展过程中。

孙宇团队现面向海内外大量招聘青年科研人员和优秀博士后，提供优厚待遇和充裕的科研条件，欢迎广大青年才俊投递简历。简历投递（请将个人简历等材料发至）：sunyu@sibs.ac.cn或扫描二维码投递简历。（来源：中国科学院上海营养与健康研究所）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00491-8>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

作者：孙宇等 来源：《自然—代谢》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发