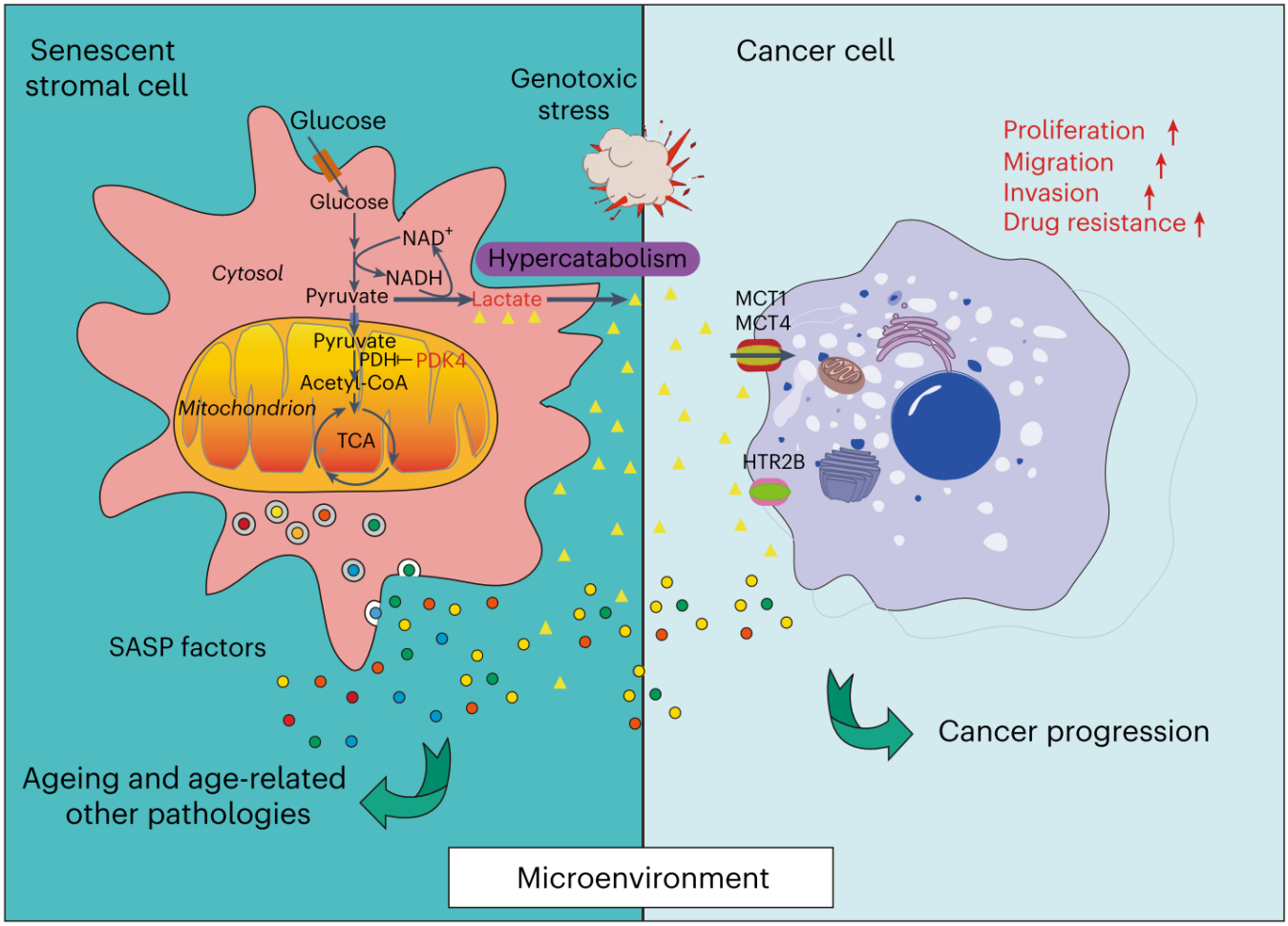
发生机制研究为延缓衰老带来希望

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24921.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！

发生机制研究为延缓衰老带来希望。近日，华东理工大学药学院教授赵玉政团队和中国科学院上海营养与健康所研究员孙宇团队合作，在《自然-代谢》发表论文，报道了丙酮酸脱氢酶激酶4（PDK4）是衰老细胞代谢重编程的关键靶标，抑制PDK4可以缓解衰老导致的机体功能障碍，为延缓衰老带来了新的希望。



衰老进程代谢重编程对癌症等增龄性疾病的意义重要。华理工供图

从分子和细胞层面揭示衰老发生的机制，找到延缓衰老的治疗靶点，是生物医学研究不懈追求的重要目标之一。本研究在分析衰老细胞的表达特征和代谢活性时，意外发现了代谢调节酶PDK4

在细胞衰老过程中显著上调。更加重要的是，临床化疗后期，癌症患者病灶组织中PDK4的表达水平同微环境层面的细胞衰老直接正相关，并同化疗后阶段癌症患者的生存期呈显著负相关，这意味着PDK4具有十分重要的病理意义。

研究团队综合利用前期研发的高性能细胞代谢荧光探针及活细胞代谢监测成像技术，结合代谢流分析等方法，证实衰老细胞的糖酵解和三羧酸循环代谢都显著增强，尤其是乳酸产生显著增加。进一步研究发现，前列腺癌微环境中的乳酸可以诱导肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。

PDK4特异性抑制剂与化疗药物联合治疗，使肿瘤体积降低了75%，且不会引起严重的全身性细胞毒效应。组织学分析表明，PDK4抑制剂给药能阻断肿瘤微环境的细胞衰老进程。

鉴于PDK4在细胞衰老中的重要作用，本研究又深入探索了PDK4介导的乳酸代谢在增龄相关慢性病变中的作用。对于20月龄的野生型老年小鼠，给予安慰剂或抑制剂干预，持续4个月之后通过体能测试，组织学评估等发现，特异性抑制剂可部分逆转增龄导致的肝、肺、前列腺和心肌组织的细胞衰老，如肺泡扩张、肝功能异常等，且最大步行速度、悬挂耐力、躯体平衡、最大握力和运动技能等增龄性衰退均得到显著改善。此外，PDK4靶向治疗后寿命得以延长4.2%，而总体死亡风险降低53.4%。因此，这项研究从分子和细胞生物学的机制角度阐明了代谢重编程与增龄性病理作用，包括癌症以及呼吸、运动、肝脏等功能下降之间的深刻关联。（来源：中国科学报 张双虎）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s42255-023-00912-w

作者：赵玉政等 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转发