



蔡时青研究组筛选得到新型衰老调节剂

发布时间：2024-11-19

2024年11月18日,《Aging Cell》期刊在线发表了中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心(神经科学研究所)蔡时青研究组题为《A small-molecule screen identifies novel aging modulators by targeting 5-HT/DA signaling pathway》的研究论文。该研究利用衰老研究领域重要的模式动物--秀丽隐杆线虫(以下简称为线虫),筛选获得抗衰老药物,并探明了其延缓动物行为退化和延长寿命的机制。

衰老是生命体随年龄的增长各项机能逐渐下降,并最终死亡的自然过程。而且多种疾病,如心血管疾病、癌症和神经退行性疾病的发病风险都随着年龄的增加显著增高。随着人口老龄化的加剧,了解健康衰老的生物学机制、研发能够减缓衰老过程功能衰退或预防年龄相关疾病发生的干预措施变得愈发重要。

蔡时青研究组长期致力于衰老机制探究,之前工作发现提高神经递质水平可延缓老年动物行为能力的退化,并延长动物的健康寿命(Yin et. al. Journal of Neuroscience, 2014; Yuan et. al. Nature, 2020),而且动物在老年时期神经递质功能的差异是不同个体间存在衰老速度差异的重要原因(Yin et. al. Nature, 2017)。

在本研究中,研究人员利用线虫易于培养和生活周期短的优点,以神经递质表达作为指标进行了高通量的小分子药物筛选,并鉴定出11种具有不同活性的候选药物(图1)。其中,卡马西平(Carbamazepine)和钙镁指示剂(Calmagite)可提高老年线虫5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)这两种神经递质的水平,提高老年线虫的多种行为能力,延长寿命。研究人员进一步发现,卡马西平或钙镁指示剂药物处理可以通过维持细胞内Ca²⁺的稳态,来减轻老年雄虫肌肉的过度兴奋,延缓雄虫的交配能力的退化。

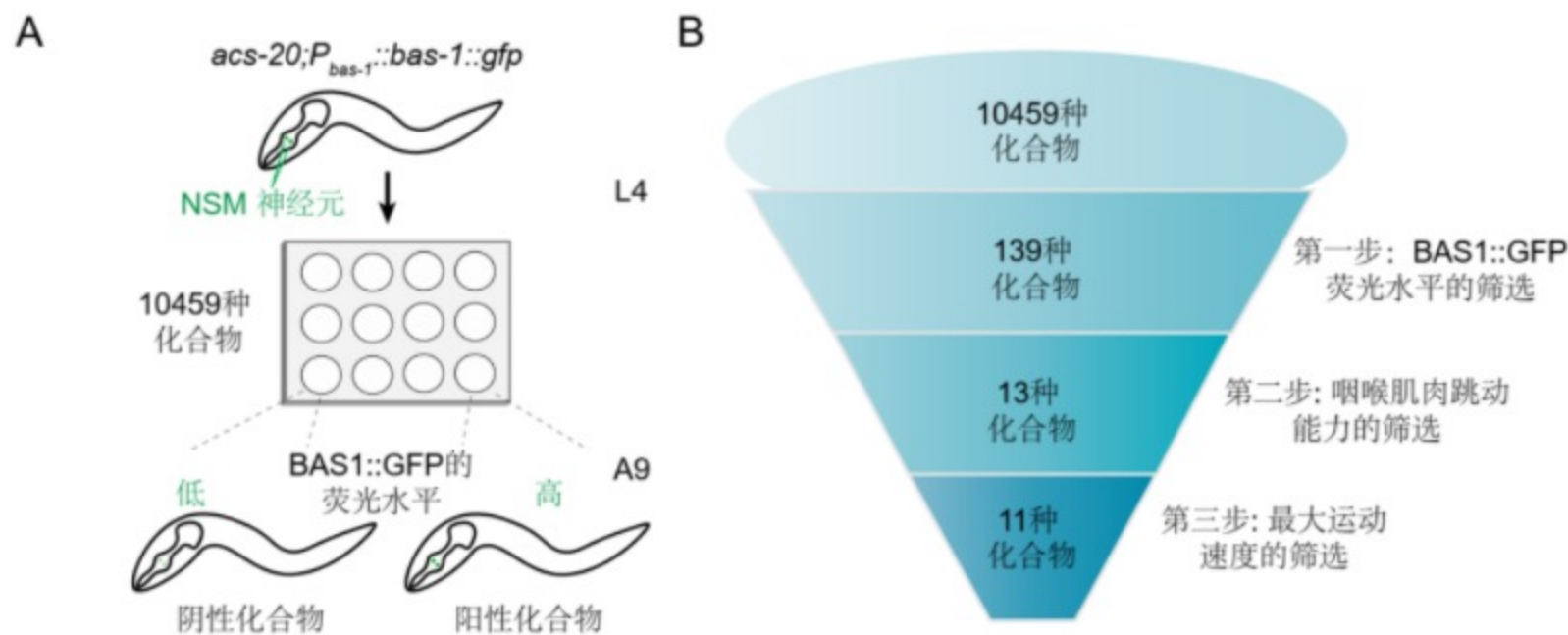


图1 通过小分子药物筛选得到新型衰老调节剂

之后研究人员又进行了分子机制探究,发现给予卡马西平和钙镁指示剂可诱导转录因子DAF-16入核,从而上调其下游基因*numr-1/-2*的表达,而*numr-1/-2*则可提高线虫对金属离子毒性的抵抗能力,并延长线虫寿命(图2)。综上所述,这项研究为促进老年健康药物的筛选提供了一种新的方法,并为预防老年人行为能力的退化提供了潜在的干预措施。

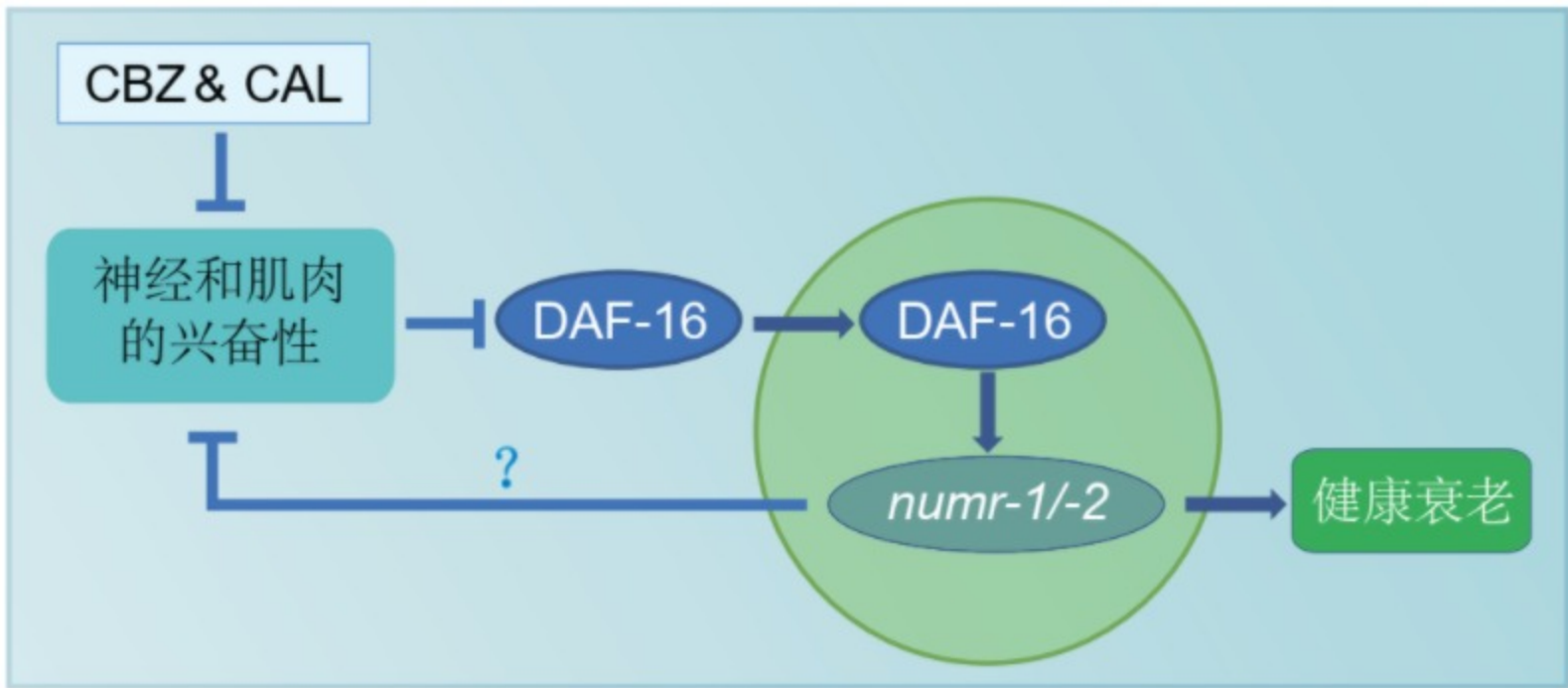


图2 卡马西平(CBZ)和钙镁试剂(CAL)调节线虫健康衰老的模式图

中国科学院脑智卓越中心的蔡时青研究员为该论文的通讯作者,叶士伟博士和宋双弟为该论文的共同第一作者,蔡时青研究组的刘喜娟和罗云博士也做出了重要贡献。脑智卓越中心分子细胞技术平台和光学成像平台提供了重要的技术支撑。该工作得到国家自然科学基金委员会和科学技术部的资助。