

特约综述



本实验室目前的主要研究内容包括: (1)筛选衰老相关的重要基因并研究其作用机理: 我们利用线虫寿命短(约3~4周), 分子机理保守的特点, 以其为模式生物分析衰老相关基因的表达并筛选出确实影响衰老的基因。除了蛋白编码基因外, 我们也关注microRNA, 这一类非编码的小RNA在衰老中的作用; (2)探索长寿基因与衰老相关疾病(如神经退行性疾病等)之间的关系: 长寿的个体一般较少罹患衰老相关疾病。这就为应对相关疾病提供了一条崭新的思路, 即通过调控长寿通路来预防或治疗包括神经退行性疾病等衰老相关疾病。本实验室使用包括线虫、培养细胞以及小鼠等多种模型来检验我们筛选得到的长寿基因在衰老相关疾病中的作用及机理, 以期防治这些疾病寻找新的方法。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=153>

## 浅谈长寿信号通路及它们在不同组织间的传递

沈义栋\*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 细胞生物学国家重点实验室, 细胞信号网络协同创新中心, 上海 200031)

**摘要** 衰老受着众多信号通路的调节。对于多细胞生物, 这些衰老相关信号不仅在细胞内进行传递, 更在细胞组织间进行通讯。该文拟结合几条具体的长寿信号通路, 综述了长寿信号在跨越组织协调全身衰老进程的机制。

**关键词** 衰老; 长寿通路; 信号跨组织转导

## Longevity Signaling Across Tissues

Shen Yidong\*

(State Key Laboratory of Cell Biology, Innovation Center for Cell Signaling Network, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract** Ageing is regulated by multiple signaling pathways. In metazoan, these longevity signals are transduced intracellularly and intercellularly as well. This review is to summarize the mechanisms underlying the transduction of longevity signals across tissues, with the examples of several longevity pathways.

**Keywords** ageing; longevity pathways; signal transduction across tissues

上海市浦江人才计划项目(批准号: 14PJ1410100)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-549921171, E-mail: yidong.shen@sibcb.ac.cn

This work was supported by the Shanghai Pujiang Program (Grant No.14PJ1410100)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-54921171, Email: yidong.shen@sibcb.ac.cn

衰老是一个身体各组织机能逐渐衰退的过程。在这个凡人必经的生命过程中, 我们的身体除了表现出白发、皱纹增多、体力下降等众多为人熟知的衰老表型外, 还会变得更容易罹患一系列严重的疾病。这些目前被定义为衰老相关疾病的病症包括心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症等。临床数据表明, 这一系列疾病的发病率乃至致死率同患者的年龄呈现出明显的正相关关系<sup>[1]</sup>。因此, 在当前日益老龄化的社会中, 延缓衰老对改善人们的生活质量、防治众多疾病、乃至整个社会的可持续发展有着十分重要的现实意义<sup>[1-2]</sup>。

所幸的是, 随着现代生物学的发展, 延缓衰老对于我们已经不再是一个如同蓬莱瀛洲般的美好梦想, 而是一个可以被切实研究的重要科学问题。早在人们认知到DNA是遗传信息的载体之前, McCay等<sup>[3]</sup>于1935年发现限制小鼠的饮食可以延长小鼠的寿命并提升小鼠老年期的健康状况, 是现代生物学研究衰老的第一个重大发现。1983年, Klass<sup>[4]</sup>在线虫中发现了第一个能够影响寿命的基因*age-1*, 标志着对衰老的研究进入了基因时代。随后, 在线虫、果蝇、小鼠等模式生物中的大量研究表明, 衰老并非一个不可调控的被动过程, 而是与其他生命现象一样, 受着众多保守信号通路精密调节的过程。通过突变体等手段在模式生物中人为干预这些信号通路可以显著改变动物的衰老进程, 因此这些信号通路也被称为长寿信号通路。

对于绝大多数动物而言, 衰老不只局限在个别组织, 而是在各个组织间同时发生的过程。相对应地, 长寿信号通路对衰老的调控也在各个组织间同时发生。因此, 对长寿信号通路的研究除了回答信号是如何在细胞内传递外, 还不可避免地必须回答信号是如何在细胞间乃至组织间传递的问题, 只有通过这样的研究我们才能真正地认识长寿信号调控衰老的分子机制, 为延缓衰老、防治衰老相关疾病找到切实可靠的科学方法。本文将从当前研究比较多的几条长寿信号通路入手, 简单综述目前学界对长寿信号跨组织传递的研究成果。

## 1 长寿信号通路

人们对长寿信号通路的认识始于对那些影响寿命的突变体的研究。首先是通过经典的遗传学方法寻找在功能上互相联系的基因突变, 随后借助

分子生物学等手段确认基因之间的具体相互作用。这些被联系在一起能够影响寿命的基因便组成了长寿信号通路。由于相关基因突变体最重要的表型在于改变动物的寿命, 所以大多数长寿信号通路最初都是在线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)等寿命较短的模式生物中发现的。后续在哺乳动物中的研究表明, 相当一部分的长寿信号通路是十分保守的。有意思的是, 目前发现的长寿信号通路并不局限于调节衰老的个别表型, 而是作用于衰老进程的方方面面。换言之, 并没有那条长寿信号通路仅作用于皱纹的产生, 影响皱纹的长寿信号同时也作用于白发乃至神经退行性疾病发生等各个方面。因此, 调控长寿信号便成为了干预衰老进程最有效的手段。

### 1.1 胰岛素通路(Insulin/IGF-1 signaling)

胰岛素通路是第一条被发现的长寿信号通路。于1983年第一个被发现的衰老相关基因*age-1*即编码着这条通路中一个重要的激酶PI(3)K<sup>[4-5]</sup>。1993年, Kenyon等<sup>[6]</sup>发现, 线虫仅有的一个胰岛素/胰岛素样生长因子-1(Insulin/IGF-1)受体(*daf-2/IR*)的突变能够将线虫的寿命延长一倍。随后, 从线虫到小鼠的研究发现, 活化的Insulin/IGF-1受体能够激活下游由PI(3)K/AKT/PDK组成的激酶级联反应。这组激酶级联反应最后磷酸化了一个重要的转录调控因子FOXO, 使其离开细胞核并抑制了其转录活性。当Insulin/IGF-1受体失活时, FOXO不会被磷酸化, 因而能够在细胞核中富集并调控下游基因的转录<sup>[7]</sup>。除了FOXO之外, 在线虫中还发现, 胰岛素通路能通过*hsf-1/HSF1*和*skn-1/Nrf*这两个转录调控因子起作用<sup>[8-9]</sup>。这些转录调控因子通过上调或者下调众多基因的转录水平调控着衰老的进程。转录组学的研究发现, 它们的下游基因包括大量应对细胞内外压力的基因, 例如应对活性氧类(reactive oxygen species, ROS)刺激的酶, 应对不正确折叠蛋白的分子伴侣(chaperone)等<sup>[10]</sup>。此外, 它们还调控着包括酯酶(lipase)等代谢相关的基因表达<sup>[10-11]</sup>。通过这些下游基因, 这几个转录因子帮助细胞维持稳态, 进而延缓衰老的进程。

众所周知, 在哺乳动物中Insulin受体完全失活会导致糖尿病, 然而在小鼠中精细地调控胰岛素通路一样能够延缓动物的衰老。在脂肪组织中特异性地敲除胰岛素受体不但能够抑制小鼠因衰老而

引起的肥胖, 更能将小鼠的平均寿命延长约18%<sup>[12]</sup>。IGF-1受体的杂合子小鼠也表现出了长寿及其相关表型<sup>[13]</sup>。抑制小鼠体内的生长激素(growth hormone)也可能通过胰岛素通路延长动物的寿命<sup>[14]</sup>。对于人类长寿家系的研究发现, *FOXO3A*基因上的若干单核苷酸多样性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能和长寿有关<sup>[15]</sup>, 低水平的IGF-1也被发现同人的长寿有着相关性<sup>[16]</sup>。

### 1.2 生殖腺通路(germline signaling)

去除线虫生殖腺中的生殖细胞(germ line)可以显著地延长线虫的寿命。同线虫中的情形类似, 人群中的宦官也可能比普通人拥有更长的寿命<sup>[17]</sup>。传统的理论认为, 这可能是由于动物把用于生殖的“能量”转用于维持生命。然而, 近年的研究推翻了这一陈论。进一步去除线虫生殖腺中的体细胞(somatic gonad)会抑制由于生殖细胞缺失所产生的长寿作用<sup>[18]</sup>。这说明去除生殖细胞所产生的长寿作用并不是简单的“能量”转移, 而是因为生殖腺中发出了促使动物长寿的信号。尽管这一信号的源头还不清楚, 目前在线虫中的研究已经发现去除生殖细胞可以激活一种胆汁类激素(dafachronic acid, DA)的合成, 这一激素会激活一个核受体DAF-12/NHR。活化的DAF-12通过促进*mir-241*和*mir-84*这两个微小RNA(microRNA)的转录下调了重要的长寿相关转录因子DAF-16/FOXO的两个抑制蛋白(AKT-1和LIN-14)的表达, 从而提高了DAF-16/FOXO的转录活性, 并由此延长了寿命<sup>[18-22]</sup>。除此之外, 来源于生殖腺的未知长寿信号还可以通过*tcer-1*和*kri-1*激活DAF-16/FOXO<sup>[23-24]</sup>。控制细胞内蛋白代谢的TOR蛋白和其它两个转录调控因子(*pha-4*/FOXO和*nhr-80*)也参与了生殖腺信号通路<sup>[23,25]</sup>。

### 1.3 线粒体通路(mitochondria signaling)

在线虫、小鼠等模型中发现, 适当地抑制线粒体中的呼吸链可以延长动物的寿命<sup>[26-29]</sup>。线粒体是细胞内的能量工厂, 抑制其功能必然会激发胞内众多的下游信号。目前被发现的下游信号首先是因呼吸链抑制所升高的ROS<sup>[30]</sup>。尽管过量的ROS很可能是衰老的诱因之一<sup>[31]</sup>, 然而适量的ROS可以激活AMPK(AMP-activated protein kinase)、HIF-1(hypoxia inducible factor-1)等有益于长寿的重要蛋白<sup>[30,32-33]</sup>, 从而可以延缓衰老。另一个被激活的下游信号可能是线粒体中的非折叠蛋白反应(unfolded protein response in mitochondria, UPR<sup>m</sup>)<sup>[34]</sup>。UPR<sup>m</sup>是维持细胞内蛋白质的稳态的重要手段, 而衰老本身是细胞逐渐偏离稳态的过程, 因此, 提升UPR是一种对抗衰老的潜在方法。此外, 线粒体通路的下游还与糖类代谢相关<sup>[35]</sup>。

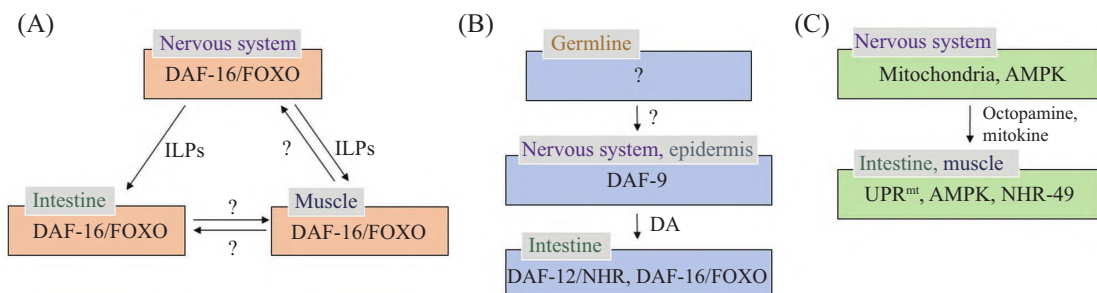
## 2 长寿信号通路的跨组织传递

上述对三条长寿通路的简述如同对其它许多信号通路的描述一样, 仅仅局限在细胞内信号的传递。那么在多细胞生物体内的各个细胞间乃至各个组织间, 长寿信号通路又是如何传递的呢?

同在细胞内传递的信号一样, 对于在组织间传递的长寿信号最关键的两点就是信号传递的模式和媒介。信号传递的模式是指长寿信号在组织中传递的方向以及信号通路成员在组织中的分布。信号传递的媒介则是指什么样的分子介导了长寿信号跨越组织的传递。本文将结合上述的三条长寿通路、针对模式和媒介这两点简述长寿信号跨越组织的传递(图1)。

### 2.1 长寿信号传递的模式

长寿通路跨组织传递的模式可以大致分成两



胰岛素通路(A)、生殖腺通路(B)和线粒体通路(C)在线虫不同组织间传递的简单示意图。

Diagrams depicting the inter-tissue transduction of Insulin/IGF signaling (A), germline signaling (B) and mitochondria signaling (C).

图1 三种长寿通路在线虫中不同组织间的传递

Fig.1 Diagrams depicting the inter-tissue transduction of three longevity signaling pathways

种。第一种是将信号通路中上下游的分子分布在不同的组织中,然后在组织间按照信号通路的上下游进行传递。最典型的例子就是生殖腺通路。最上游的未知信号来自于生殖腺<sup>[18]</sup>。中游参与合成激素DA的酶*daf-9*分布在线虫的上皮组织和部分神经内分泌细胞<sup>[21]</sup>。下游*daf-12/NHR*和*daf-16/FOXO*作用的一个很重要的效应组织则是线虫的脂肪和消化组织(intestine)<sup>[21,36-37]</sup>。线粒体通路下游的UPR<sup>m</sup>信号也符合这个模式。在神经元中抑制线粒体的呼吸链能够在线虫intestine中增强下游参与UPR<sup>m</sup>的*hsp-6*的表达<sup>[34]</sup>。

胰岛素通路跨组织传递的方式之一也是这个方式。因为细胞内胰岛素通路起自Insulin/IGF-1短肽激活细胞膜上的受体,所以分泌Insulin/IGF-1的组织很自然的就被认为是胰岛素通路跨组织传递的起源。确实,线虫的多个感觉神经元能够分泌Insulin样短肽(insulin like peptide, ILP),在这些感觉神经元中突变参与神经内分泌的基因*unc-31*能够影响ILP的分泌,并通过*daf-16/FOXO*延长了线虫的寿命<sup>[38-39]</sup>。同时,因为胰岛素通路的重要组分,如受体和FOXO转录调控因子在几乎各个组织中都有表达,所以胰岛素通路自然就会作用于体内的所有组织。而Insulin/IGF-1作为激素是胰岛素通路跨越组织传递的天然媒介。在多种模式生物中的研究也的确表明,Insulin/IGF-1短肽通过胰岛素信号通路激活了身体各组织的FOXO转录调控因子,进而影响了动物的衰老<sup>[40-42]</sup>。

跨组织传递的第二种方式则是长寿信号通路在不同的组织中先后被激活。在线虫的intestine或神经元中过量表达*daf-16/FOXO*不但能够增强它的下游基因*sod-3*在这些组织中的表达,而且还能升高*sod-3*在表皮和肌肉中的表达<sup>[43]</sup>。这些结果提示了在线虫intestine或神经元中的胰岛素信号可以继而调控其他组织中的胰岛素信号通路,从而控制整个动物的衰老进程。与此相符,在线虫神经元中特异性地调控胰岛素信号通路便足以影响线虫的寿命<sup>[44]</sup>。

第二种跨越组织的长寿信号传递还可以发生在不同的长寿信号通路之间,即组织A中的长寿信号通路1调控了组织B中的长寿信号通路2。在线虫的intestine中表达*daf-16/FOXO*可以在其它缺失*daf-16/FOXO*的组织中提升*dod-11*等衰老相关基因的表达<sup>[45]</sup>。在*daf-16(-);daf-2(-)*双突变线虫的神经细胞

或intestine中特异性地恢复*daf-16/FOXO*的表达,也可以回复双突变线虫的寿命,说明源自神经细胞或intestine的胰岛素通路信号能够调控其他组织中未知的长寿信号<sup>[43]</sup>。线粒体通路的一个重要下游信号是活化的AMPK。神经元中的AMPK信号能够在其他组织中调控代谢相关基因的表达,提示了线粒体通路跨越组织激活其他长寿信号的能力<sup>[46-47]</sup>。

前述的这些研究结果里长寿信号一般是由神经系统或者调控代谢的组织向其他组织传递。于是,很长时间内人们认为,在体内个别核心组织中存在着控制衰老进程的生物钟。体内其他组织器官的衰老速度是由这些核心组织的衰老速度决定的。然而近年来的一些研究表明,过去被认为是被动接受信号的次要组织也能够向其他组织甚至是那些公认的核心组织传递长寿信号。在胰岛素通路中,在*daf-16(-);daf-2(-)*双突变线虫的肌肉组织中回复*daf-16/FOXO*的表达对于寿命没有任何作用;在*daf-2(-)*突变线虫的肌肉组织中表达*daf-2/IR*也没有任何现象<sup>[43-44]</sup>。因此,在胰岛素通路中,肌肉组织一直被认为是一个相对次要的组织。但是,2010年Perrimon实验室在果蝇中发现,肌肉中激活的dFOXO可以调控神经内分泌细胞中ILP的量,并通过促进自噬作用改善全身各个组织中的蛋白质稳态<sup>[48]</sup>。仅在线虫肌肉中表达*daf-16/FOXO*可以提升一些衰老相关基因在其他组织中的表达<sup>[45]</sup>。在线虫肌肉中控制蛋白稳态的分子伴侣(chaperone)信号通路也可以控制intestine中的同一信号通路的活性<sup>[49]</sup>。因此,我们体内各个组织器官可能通过长寿通路互相交流着各自衰老的境况、也互相影响着各自衰老的进程。

## 2.2 长寿信号传递的媒介

长寿信号通路在组织间的传递也可以看作是长寿信号在体内的分泌和接收过程,其跨组织传递的媒介就是被分泌出细胞外的长寿因子。很自然地,激素就成为了最先被研究的长寿信号传递媒介。胰岛素通路本身就得自Insulin/IGF这类著名激素。在线虫中调控ILP的分泌可以控制各个组织中FOXO的活性<sup>[38-39]</sup>。在果蝇中,尽管尚不清楚在下游各组织中的作用是否通过FOXO这个胰岛素通路中的重要转录因子,但是控制ILP的表达或分泌也能够影响果蝇全身各组织的衰老<sup>[40,50-51]</sup>。在哺乳类中可能在胰岛素通路下游作用的生长激素也是一

类重要的激素<sup>[14]</sup>。除了胰岛素通路外, 生殖腺通路中的重要组分DA是一类胆汁类激素<sup>[21-22]</sup>。此外, 最近在小鼠中发现, 下丘脑中的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)能够影响小鼠的寿命<sup>[52]</sup>。除了介导远距离信号传递的激素外, 介导邻近细胞间信号传递的分子也可以成为长寿信号传递的媒介。章鱼胺(octopamine)这一神经递质就介导了神经元中的AMPK信号对其它组织中调控代谢相关基因的表达<sup>[46-47]</sup>。此外, 血液中的细胞因子可能通过Wnt和Notch信号通路促进了肌肉中的卫星细胞的衰老<sup>[53-55]</sup>。

### 3 展望

同衰老这个十分古老的科学问题相比, 对衰老的科学研究还十分的年轻。关于长寿信号跨组织传递的问题远远多于已有的发现。首先, 人们对长寿信号通路本身的认识还远称不上充分。大量在细胞内传递长寿信号的分子还有待发现。其次, 信号通路之间存在复杂的互相通讯。对于众多长寿信号通路是如何跨越组织进行通讯的研究才刚刚开始。同时, 众多过去被忽视的次要组织可能作为长寿信号源头的作用还亟待发现。

更大的谜团在于介导长寿信号跨组织传递的媒介。在个别的情况下, 对媒介的分子性质已有发现, 但是其具体身份尚不清楚。例如, 已发现在线虫intestine中活化的DAF-16/FOXO调控其他组织中的衰老相关基因表达需要其靶基因 $mdt-15$ 的参与。 $mdt-15$ 参与调控脂类代谢, 所以由它控制的分泌性长寿信号很可能是一个脂类分子, 但是这个分子的身份尚待甄别<sup>[10,45]</sup>。即便是经典的对分泌胰岛素的神经内分泌细胞的研究, 也不能排除胰岛素之外的其他分泌蛋白对于胰岛素通路信号在组织间通讯的作用<sup>[39]</sup>。而在更多的情况下, 人们对于分泌性长寿信号可以说一无所知。从生殖腺发往DA合成组织的长寿信号, 已经困扰了科学家近十年, 至今连其分子性质也不清楚。而对最近才被发现的肌肉向其他组织通信的媒介更是毫无头绪<sup>[48-49]</sup>。另一方面, 越来越多的分子被发现可以参与细胞组织间的信号传递。这一方面为研究分泌性长寿信号提供了更多的线索, 另一方面也让这个原本的难题变得更为复杂。例如, 近年的研究发现在体内循环中存在众多的微小RNA(microRNA)。一些循环中的微小

RNA(circulating microRNA)已被证明在肿瘤、心血管疾病中这些衰老相关疾病中起着重要作用<sup>[56-57]</sup>。它们是否会成为介导长寿通路的新介质呢?

长寿信号存在着复杂多样的跨组织传递这个事实为未来干预衰老进程提供了一个十分便利的条件。不需要特异性地针对某个特定组织, 而仅仅在体内循环中给药就可能达到调控长寿信号通路进而延缓衰老的目的。在这个领域的进一步研究必能为改善老年人的生活质量, 防治衰老相关疾病提供重要的科学依据。

### 参考文献 (References)

- 1 Barzilay N, Rennert G. The rationale for delaying aging and the prevention of age-related diseases. *Rambam Maimonides Med J* 2012; 3(4): e0020.
- 2 Harper S. Economic and social implications of aging societies. *Science* 2014; 346(6209): 587-91.
- 3 Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell* 2015; 161(1): 106-18.
- 4 Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983; 22(3/4): 279-86.
- 5 Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1996; 382(6591): 536-9.
- 6 Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366(6454): 461-4.
- 7 van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis* 2010; 1(2): 147-57.
- 8 Tullet JM, Hertweck M, An JH, Baker J, Hwang JY, Liu S, et al. Direct inhibition of the longevity-promoting factor SKN-1 by insulin-like signaling in *C. elegans*. *Cell* 2008; 132(6): 1025-38.
- 9 Chiang WC, Ching TT, Lee HC, Mousigian C, Hsu AL. HSF-1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. *Cell* 2012; 148(1/2): 322-34.
- 10 Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, Fraser A, Kamath RS, Ahringer J, et al. Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2003; 424(6946): 277-83.
- 11 Wang MC, O'Rourke EJ, Ruvkun G. Fat metabolism links germline stem cells and longevity in *C. elegans*. *Science* 2008; 322(5903): 957-60.
- 12 Bluher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299(5606): 572-4.
- 13 Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Gélouën A, Even PC, et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421(6919): 182-7.
- 14 Bartke A. Growth hormone and aging: A challenging controversy. *Clin Interv Aging* 2008; 3(4): 659-65.

- 15 Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, *et al.* *FOXO3A* genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(37): 13987-92.
- 16 Milman S, Atzmon G, Huffman DM, Wan J, Crandall JP, Cohen P, *et al.* Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell* 2014; 13(4): 769-71.
- 17 Min KJ, Lee CK, Park HN. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol* 2012; 22(18): R792-3.
- 18 Hsin H, Kenyon C. Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans*. *Nature* 1999; 399(6734): 362-6.
- 19 Shen Y, Wollam J, Magner D, Karalay O, Antebi A. A steroid receptor-microRNA switch regulates life span in response to signals from the gonad. *Science* 2012; 338(6113): 1472-6.
- 20 Wollam J, Magomedova L, Magner DB, Shen Y, Rottiers V, Motola DL, *et al.* The Rieske oxygenase DAF-36 functions as a cholesterol 7-desaturase in steroidogenic pathways governing longevity. *Aging Cell* 2011; 10(5): 879-84.
- 21 Gerisch B, Rottiers V, Li D, Motola DL, Cummins CL, Lehrach H, *et al.* A bile acid-like steroid modulates *Caenorhabditis elegans* lifespan through nuclear receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(12): 5014-9.
- 22 Motola DL, Cummins CL, Rottiers V, Sharma KK, Li T, Li Y, *et al.* Identification of ligands for DAF-12 that govern dauer formation and reproduction in *C. elegans*. *Cell* 2006; 124(6): 1209-23.
- 23 Berman JR, Kenyon C. Germ-cell loss extends *C. elegans* life span through regulation of DAF-16 by *kri-1* and lipophilic-hormone signaling. *Cell* 2006; 124(5): 1055-68.
- 24 Ghazi A, Henis-Korenblit S, Kenyon C. A transcription elongation factor that links signals from the reproductive system to lifespan extension in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet* 2009; 5(9): e1000639.
- 25 Lapiere LR, Gelino S, Meléndez A, Hansen M. Autophagy and lipid metabolism coordinately modulate life span in germlineless *C. elegans*. *Curr Biol* 2011; 21(18): 1507-14.
- 26 Dillin A, Hsu AL, Arantes-Oliveira N, Lehrer-Graiwer J, Hsin H, Fraser AG, *et al.* Rates of behavior and aging specified by mitochondrial function during development. *Science* 2002; 298(5602): 2398-401.
- 27 Miwa S, Jow H, Baty K, Johnson A, Czapiewski R, Saretzki G, *et al.* Low abundance of the matrix arm of complex I in mitochondria predicts longevity in mice. *Nat Commun* 2014; 5: 3837.
- 28 Dell'agnello C, Leo S, Agostino A, Szabadkai G, Tiveron C, Zulian A, *et al.* Increased longevity and refractoriness to  $Ca^{2+}$ -dependent neurodegeneration in Surf1 knockout mice. *Hum Mol Genet* 2007; 16(4): 431-44.
- 29 Copeland JM, Cho J, Lo T Jr, Hur JH, Bahadorani S, Arabyan T, *et al.* Extension of *Drosophila* life span by RNAi of the mitochondrial respiratory chain. *Curr Biol* 2009; 19(19): 1591-8.
- 30 Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 2013; 123(3): 951-7.
- 31 Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11(3): 298-300.
- 32 Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. *Ageing Res Rev* 2012; 11(2): 230-41.
- 33 Leiser SF, Kaerberlein M. The hypoxia-inducible factor HIF-1 functions as both a positive and negative modulator of aging. *Biol Chem* 2010; 391(10): 1131-7.
- 34 Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell* 2011; 144(1): 79-91.
- 35 Weimer S, Priebs J, Kuhlow D, Groth M, Priebe S, Mansfeld J, *et al.* D-Glucosamine supplementation extends life span of nematodes and of ageing mice. *Nat Commun* 2014; 5: 3563.
- 36 Lin K, Hsin H, Libina N, Kenyon C. Regulation of the *Caenorhabditis elegans* longevity protein DAF-16 by insulin/IGF-1 and germline signaling. *Nat Genet* 2001; 28(2): 139-45.
- 37 Antebi A, Yeh WH, Tait D, Hedgecock EM, Riddle DL. *daf-12* encodes a nuclear receptor that regulates the dauer diapause and developmental age in *C. elegans*. *Genes Dev* 2000; 14(12): 1512-27.
- 38 Ailion M, Inoue T, Weaver CI, Holdcraft RW, Thomas JH. Neurosecretory control of aging in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13): 7394-7.
- 39 Lee BH, Ashrafi K. A TRPV channel modulates *C. elegans* neurosecretion, larval starvation survival, and adult lifespan. *PLoS Genet* 2008; 4(10): e1000213.
- 40 Gronke S, Clarke DF, Broughton S, Andrews TD, Partridge L. Molecular evolution and functional characterization of *Drosophila* insulin-like peptides. *PLoS Genet* 2010; 6(2): e1000857.
- 41 Li W, Kennedy SG, Ruvkun G. *daf-28* encodes a *C. elegans* insulin superfamily member that is regulated by environmental cues and acts in the DAF-2 signaling pathway. *Genes Dev* 2003; 17(7): 844-58.
- 42 Pierce SB, Costa M, Wisotzkey R, Devadhar S, Homburger SA, Buchman AR, *et al.* Regulation of DAF-2 receptor signaling by human insulin and ins-1, a member of the unusually large and diverse *C. elegans* insulin gene family. *Genes Dev* 2001; 15(6): 672-86.
- 43 Libina N, Berman JR, Kenyon C. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell* 2003; 115(4): 489-502.
- 44 Wolkow CA, Kimura KD, Lee MS, Ruvkun G. Regulation of *C. elegans* life-span by insulinlike signaling in the nervous system. *Science* 2000; 290(5489): 147-50.
- 45 Zhang P, Judy M, Lee SJ, Kenyon C. Direct and indirect gene regulation by a life-extending FOXO protein in *C. elegans*: Roles for GATA factors and lipid gene regulators. *Cell Metab* 2013; 17(1): 85-100.
- 46 Burkewitz K, Morante I, Weir HJ, Yeo R, Zhang Y, Huynh FK, *et al.* Neuronal CRT-1 governs systemic mitochondrial metabolism and lifespan via a catecholamine signal. *Cell* 2015; 160(5): 842-55.
- 47 Mair W, Morante I, Rodrigues AP, Manning G, Montminy M, Shaw RJ, *et al.* Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRT-1 and CREB. *Nature* 2011; 470(7334): 404-8.
- 48 Demontis F, Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell* 2010; 143(5): 813-25.

- 49 van Oosten-Hawle P, Porter RS, Morimoto RI. Regulation of organismal proteostasis by transcellular chaperone signaling. *Cell* 2013; 153(6): 1366-78.
- 50 Broughton SJ, Slack C, Alic N, Metaxakis A, Bass TM, Drieger Y, *et al.* DILP-producing median neurosecretory cells in the *Drosophila* brain mediate the response of lifespan to nutrition. *Aging Cell* 2010; 9(3): 336-46.
- 51 Broughton SJ, Piper MD, Ikeya T, Bass TM, Jacobson J, Drieger Y, *et al.* Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(8): 3105-10.
- 52 Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, *et al.* Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. *Nature* 2013; 497(7448): 211-6.
- 53 Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, *et al.* Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* 2007; 317(5839): 807-10.
- 54 Conboy IM, Rando TA. The regulation of Notch signaling controls satellite cell activation and cell fate determination in postnatal myogenesis. *Dev Cell* 2002; 3(3): 397-409.
- 55 Parker MH. The altered fate of aging satellite cells is determined by signaling and epigenetic changes. *Front Genet* 2015; 6: 59.
- 56 Wang F, Chen C, Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular diseases: From biomarkers to therapeutic targets. *Front Med* 2014; 8(4): 404-18.
- 57 Schwarzenbach H, Nishida N, Calin GA, Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(3): 145-56.