

· 综述 ·

## 支链氨基酸对寿命调控作用的研究进展

姚赫, 林雅军\*

(北京医院国家老年医学中心, 国家卫生健康委北京老年医学研究所, 国家卫生健康委老年医学重点实验室, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京, 100730)

**【摘要】** 支链氨基酸对糖脂代谢、蛋白质合成和寿命等具有重要的调节作用。许多研究报道了循环支链氨基酸水平或饮食摄入支链氨基酸与寿命、骨骼肌减少症、肥胖及糖尿病等疾病息息相关。其中, 在不同动物模型中支链氨基酸与寿命之间往往存在相反的作用效果。本文综述了支链氨基酸的生物学特征及其在寿命调控中两种相反的作用及机制, 以期支链氨基酸对衰老的干预研究提供崭新的思路及合理的依据。

**【关键词】** 氨基酸, 支链; 寿命; 调控作用; 衰老

**【中图分类号】** R339.3<sup>+</sup>8

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.10.170

## Research progress in lifespan regulation by branched-chain amino acids

YAO He, LIN Ya-Jun\*

(National Center of Gerontology of Beijing Hospital, Beijing Institute of Geriatrics of National Health Commission, Key Laboratory of Geriatrics of National Health Commission, Institute of Geriatrics of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Branched-chain amino acids play an important role in regulating glucose and lipid metabolism, protein synthesis, and lifespan. Many studies have reported that the level of circulating branched-chain amino acids or their dietary intake is closely associated with life expectancy, sarcopenia, obesity, and diabetes mellitus. In different animal models, branched-chain amino acids and lifespan are often found to have opposite effects. This paper reviews the biological characteristics of branched-chain amino acids and their two opposite functions and mechanisms in regulating lifespan to provide new insight into and a reasonable basis for the intervention of branched-chain amino acids on aging.

**【Key words】** amino acids, branched-chain; lifespan; regulatory effect; aging

*This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81671391) and "Science and Technology Star" Project of Beijing Hospital (BJ-2016-033).*

*Corresponding author: LIN Ya-Jun, E-mail: linyajun2000@126.com*

近年来,世界正处于人口老龄化的挑战之中,65岁及以上的人口数量日益增加,因此越来越多的人期望通过在饮食中添加抗衰老成分来保持健康老化。支链氨基酸,即亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,是一组自身不能合成的必需氨基酸。由于其在发育和衰老过程中的重要作用,常被广泛用于补充营养,抵抗衰老。然而,尽管在众多动物模型中发现了支链氨基酸有益的抗衰老结果,但在对支链氨基酸组成成分及支链氨基酸限制的衰老相关研究中却显示其成分反而导致衰老的加剧,而膳食中的支链氨基酸限制可以抗衰老<sup>[1]</sup>。对于支链氨基酸对个体衰老研究的两种截然相反的结果,本文综述了支链氨基

酸缩短寿命及延长寿命的主要机制,以期支链氨基酸对于个体衰老影响的基础研究及临床研究提供参考。

### 1 支链氨基酸生物学功能与老龄化现状

支链氨基酸是一种由亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸组成<sup>[2]</sup>,在调节蛋白质合成、代谢、食物摄入和衰老中具有重要的生理作用的常见营养补充剂<sup>[3]</sup>。其中,支链氨基酸的循环水平受到严格调控,支链氨基酸循环水平的异常与肥胖、2型糖尿病、心脏病和癌症有关。而机体对支链氨基酸水平的调控通过支链氨基酸分解代谢的途径来实现。支链氨基酸包含的三种氨基

收稿日期: 2022-06-08; 接受日期: 2022-08-24

基金项目: 国家自然科学基金(81671391);北京医院“科技新星”项目(BJ-2016-033)

通信作者: 林雅军, E-mail: linyajun2000@126.com

酸均被支链氨基酸转氨酶 1/2 (branched chain amino acid transaminase 1/2, BCAT1/2) 催化形成支链侧-酮酸 (branched chain  $\alpha$ -keto acid, BCKA), 然后, BCKA 被支链酮酸脱氢酶 (branched chain alpha-keto acid dehydrogenase, BCKDH) 复合物氧化并形成最终的代谢物, 进入三羧酸循环产生能量。为了维持分解代谢循环, BCAT2 可逆地催化支链氨基酸分解的初始步骤, 以再生 BCKA 和谷氨酸<sup>[4, 5]</sup>。而各种疾病导致的循环支链氨基酸水平升高往往就是 BCKA 积累、BCKDH 活性改变等导致支链氨基酸代谢障碍引起的<sup>[6]</sup>。

近年来, 由于预期寿命的延长、健康状况的改善和医疗服务的改善, 老年人口不断增加。尽管平均寿命增加了, 相应的健康寿命却没有增加<sup>[7]</sup>。最新研究表明, 人们的平均健康年龄在逐年下降, 而营养似乎是增加健康预期寿命的重要因素。因此, 支链氨基酸作为常见的营养补充剂逐渐成为衰老干预中重要的研究对象。

## 2 支链氨基酸对生命的正性调控作用

### 2.1 支链氨基酸与线粒体功能下调

由于衰老导致的蛋白质代谢能力下降往往伴随着肌少症的发生, 这将大大降低老年人的生活质量。研究发现随着年龄的增长, 通过线粒体脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 拷贝数和腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 生成速率的下降, 人类线粒体功能逐渐下降<sup>[8]</sup>。而膳食中补充富含支链氨基酸的混合物可能有助于减缓线粒体衰退, 改善营养不良的老年患者的临床状况<sup>[7]</sup>, 增加健康预期寿命, 且这种方式比简单饮食建议更有效<sup>[7]</sup>。其机制可能与富含支链氨基酸的食物可以上调老年大鼠肌肉线粒体生物发生和抗氧化能力有关。研究显示, 补充支链氨基酸的中年小鼠心脏和骨骼肌中线粒体生物发生显著增加, 且支链氨基酸通过增加雷帕霉素复合物机制靶点 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性, 显著改善心脏及骨骼肌的氧化应激, 从而将中年小鼠的寿命延长了 12%<sup>[9]</sup>。

### 2.2 支链氨基酸与炎症

在 20 世纪 70 年代中期和 80 年代, 首次评估支链氨基酸免疫调节能力的研究出现。研究表明, 亮氨酸作为哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的激活剂, 其对 mTOR 信号通路的激活在机体维持免疫功能方面发挥了重要作用。考虑到支链氨基酸刺激的

mTOR 的激活主要与促炎作用有关, 支链氨基酸在临床实践中常用于提高术后和败血症患者淋巴细胞数量, 减少死亡率<sup>[10]</sup>。此后的研究发现淋巴细胞的增殖依赖于由三种氨基酸组成的支链氨基酸, 而这些氨基酸的缺失直接影响淋巴细胞的增殖<sup>[11]</sup>。这说明支链氨基酸对炎症的改善作用与其对淋巴细胞增殖的促进作用密切相关。随后的研究显示, 补充支链氨基酸不仅可以延长危重患者的寿命, 对年龄增长而出现的多种慢性疾病的炎症也具有良好的改善作用<sup>[12, 13]</sup>。

### 2.3 支链氨基酸与肠道菌群

研究表明, 肠黏膜中 BCAT 和 BCKDH 两种酶之间代谢活性的差异使肠道可以逐渐利用支链氨基酸作为能量底物, 避免了饲喂过程中支链氨基酸的损失, 也减少了支链氨基酸补充对肠道吸收带来的负担<sup>[14]</sup>。此外, 补充支链氨基酸后小鼠肠道菌群结构发生了变化, 添加支链氨基酸减缓了小鼠肠道菌群因年龄变化的速度。这说明支链氨基酸影响肠道菌群和肠道代谢。此外, 补充支链氨基酸组小鼠血清中脂多糖结合蛋白的浓度较低。这些变化表明宿主肠道内抗原负荷降低, 提示膳食中添加支链氨基酸可改善肠道菌群, 减轻年龄导致的肠道系统功能下调<sup>[15]</sup>。

### 2.4 内源性支链氨基酸积累

支链氨基酸的内源性积累对寿命也有积极的影响。在秀丽隐杆线虫中, 野生型成年线虫中 BCAT1 基因沉默可以增加支链氨基酸的内源性积累, 并延长寿命。最新的基于东亚长寿县的受试者研究显示, 内源性的支链氨基酸对白细胞端粒长度和衰弱具有潜在的保护作用, 并表明在健康衰老过程中, 支链氨基酸和白细胞端粒长度之间存在潜在的协同作用<sup>[16]</sup>。

## 3 支链氨基酸对生命的负性调控作用

近年来, 随着对支链氨基酸延长寿命研究的不断深入, 支链氨基酸对生命的负面作用逐渐被发现。研究表明, 循环中支链氨基酸的升高与小鼠死亡率的增加有关, 与此同时, 减少膳食中支链氨基酸可以延长果蝇的寿命。其中, 支链氨基酸限制延长寿命的可能机制是降低 mTORC1 活性、降低磷酸化 S6 激酶 (S6 kinase, S6K) 水平、下调 S6K mRNA 翻译及诱导自噬<sup>[17]</sup>。

支链氨基酸作为 mTOR 信号的有效激活剂, 其在促进细胞增殖, 修复及改善衰老状态及炎症方面的作用十分显著。然而, 近年来的研究发现, 支链氨

氨酸限制导致的 mTOR 信号的活性抑制与寿命的延长密切相关。研究表明,在低氨基酸状态下,限制蛋氨酸的摄入可以抑制 mTOR 通路的活性来增加酵母的寿命,而在高氨基酸条件下却无此变化,其机制可能与蛋氨酸与其他氨基酸的相互作用有关<sup>[18]</sup>。S6K 是 mTORC1 的直接下游靶点,研究结果显示过表达精氨酸激酶-1 (arginine kinase-1, ARGK-1) 可以通过激活能量传感器腺苷酸活化激酶-2/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated kinase-2/AMP-activated protein kinase, AAK-2/AMPK) 对核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase, RSK-1)/S6K 的调控,延长秀丽线虫的寿命<sup>[19]</sup>。在 S6K 敲除小鼠中也观察到寿命被延长 9%, 以上都提示下调 S6K 对低等动物及哺乳动物的寿命都有延长作用<sup>[20]</sup>。

此外,对于亮氨酸的研究发现其可通过 DNA 损伤诱导 MC3T3-E1 细胞衰老,对骨细胞增殖产生负面影响<sup>[21]</sup>。而亮氨酸的耗竭延长了亮氨酸营养缺陷型细胞的寿命,导致胞外环 1 (extracellular loop1, Ecl1) 家族基因介导的细胞小型化和细胞周期 G1 期停滞<sup>[22]</sup>。以上研究提示,作为支链氨基酸的主要成分之一,亮氨酸在对衰老的负面影响中可能发挥重要作用。然而,这与亮氨酸作为 mTOR 激活剂对机体炎症的改善及寿命的延长的研究结果截然相反,目前对于这些矛盾尚无令人信服的解释。

## 4 小结与展望

支链氨基酸对寿命的影响存在很多争议,其可能的机制也很复杂。可以肯定的是支链氨基酸对寿命的正性调控及负性调控与所处的外界环境、疾病及支链氨基酸的搭配、摄入量都有很大关系。例如,特定饮食限制条件下补充支链氨基酸可以改善新陈代谢健康,改善葡萄糖耐量,减少脂肪堆积<sup>[23]</sup>。而支链氨基酸与高脂饮食结合时往往会导致肥胖相关的胰岛素抵抗的发展<sup>[24]</sup>。

近年来,越来越多的研究开始寻求内源性支链氨基酸代谢与外源性支链氨基酸补充调控寿命的最佳平衡。其中,微小核糖核酸-277 (microRNA-277, miR-277) 调节的支链氨基酸分解代谢正在成为研究支链氨基酸对寿命调节的热点方式,过表达和抑制 miR-277 都会缩短寿命。miR-277 的表达降低了支链氨基酸的代谢清除能力。由此导致的支链氨基酸浓度的增加可能会刺激 mTOR 激酶<sup>[25]</sup>,从而缩短寿命。通过海绵 (sponge) 转基因技术抑制 miR-277 活性也会缩短寿命,这一现象尤其是在给予富含蛋白质的食物时更明显<sup>[26]</sup>。因此,miR-277 有望成

为未来寻找最佳的代谢适应及最佳的寿命影响平衡支点的有效观察指标。

然而,单独的标志物及有限的使用条件并不足以说明支链氨基酸对机体的矛盾作用的机制。迄今为止,支链氨基酸对寿命影响的矛盾结论也为支链氨基酸的临床使用增加了较大风险。因此,支链氨基酸对寿命的影响及调控机制仍需更深入的研究并解决以下几个重要问题:(1)支链氨基酸对机体正性调控作用的具体使用环境及条件,如疾病状态、支链氨基酸补充剂量等;(2)支链氨基酸对机体正性及负性调控作用的检测标志物;(3)支链氨基酸对机体两种截然相反的作用的调控机制。全面探究支链氨基酸对寿命的影响,通过支链氨基酸对寿命的调控机制的深化,了解其对机体有益的使用方法,对于促进老年人群寿命延长干预措施的开发具有重要意义。

## 【参考文献】

- [1] Wang D, Ye J, Shi R, *et al.* Dietary protein and amino acid restriction: roles in metabolic health and aging-related diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 178:226-242. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.009.
- [2] Jiang YJ, Sun SJ, Cao WX, *et al.* Excessive ROS production and enhanced autophagy contribute to myocardial injury induced by branched-chain amino acids: roles for the AMPK-ULK1 signaling pathway and  $\alpha 7nAChR$  [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(1): 165980. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165980.
- [3] Le Couteur DG, Solon-Biet SM, Cogger VC, *et al.* Branched chain amino acids, aging and age-related health [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101198. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101198.
- [4] Lei MZ, Li XX, Zhang Y, *et al.* Acetylation promotes BCAT2 degradation to suppress BCAA catabolism and pancreatic cancer growth [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 70. DOI: 10.1038/s41392-020-0168-0.
- [5] Holeček M. Why are branched-chain amino acids increased in starvation and diabetes? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3087. DOI: 10.3390/nu12103087.
- [6] Biswas D, Dao KT, Mercer A, *et al.* Branched-chain ketoacid overload inhibits insulin action in the muscle [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(46): 15597-15621. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013121.
- [7] Buondonno I, Sassi F, Carignano G, *et al.* From mitochondria to healthy aging: the role of branched-chain amino acids treatment: MATeR a randomized study [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(7): 2080-2091. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.013.
- [8] Kimoloi S, Sen A, Guenther S, *et al.* Combined fibre atrophy and decreased muscle regeneration capacity driven by mitochondrial DNA alterations underlie the development of sarcopenia [J]. *J*

- Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(4): 2132–2145. DOI: 10.1002/jcsm.13026.
- [9] D'Antona G, Ragni M, Cardile A, *et al.* Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice[J]. Cell Metab, 2010, 12(4): 362–372. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.08.016.
- [10] Bonvini A, Coqueiro AY, Tirapegui J, *et al.* Immunomodulatory role of branched-chain amino acids[J]. Nutr Rev, 2018, 76(11): 840–856. DOI: 10.1093/nutrit/nuy037.
- [11] Chuang JC, Yu CL, Wang SR. Modulation of human lymphocyte proliferation by amino acids[J]. Clin Exp Immunol, 1990, 81(1): 173–176. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1990.tb05310.x.
- [12] Lo EKK, Felicianna, Xu JH, *et al.* The emerging role of branched-chain amino acids in liver diseases[J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1444. DOI: 10.3390/biomedicines10061444.
- [13] Okada A, Yamana H, Yamaguchi S, *et al.* Effect of branched-chain amino acid infusion on in-hospital mortality of patients with hepatic encephalopathy and end-stage kidney disease: a retrospective cohort study using a national inpatient database[J]. J Ren Nutr, 2022, 32(4): 432–440. DOI: 10.1053/j.jrn.2021.05.008.
- [14] Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, *et al.* A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(1): 72–81. DOI: 10.1093/ajcn/68.1.72.
- [15] Yang Z, Huang S, Zou D, *et al.* Metabolic shifts and structural changes in the gut microbiota upon branched-chain amino acid supplementation in middle-aged mice[J]. Amino Acids, 2016, 48(12): 2731–2745. DOI: 10.1007/s00726-016-2308-y.
- [16] Zhang Y, Zhou Q, Yang R, *et al.* Serum branched-chain amino acids are associated with leukocyte telomere length and frailty based on residents from Guangxi longevity county[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10252. DOI: 10.1038/s41598-020-67010-9.
- [17] Juricic P, Grönke S, Partridge L. Branched-chain amino acids have equivalent effects to other essential amino acids on lifespan and aging-related traits in drosophila[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2020, 75(1): 24–31. DOI: 10.1093/gerona/glz080.
- [18] Lee BC, Kaya A, Ma S, *et al.* Methionine restriction extends lifespan of drosophila melanogaster under conditions of low amino acid status[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3592. DOI: 10.1038/ncomms4592.
- [19] McQuary PR, Liao CY, Chang JT, *et al.* C. elegans S6K mutants require a creatine-kinase-like effector for lifespan extension[J]. Cell Rep, 2016, 14(9): 2059–2067. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.02.012.
- [20] Selman C, Tullet JM, Wieser D, *et al.* Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span[J]. Science, 2009, 326(5949): 140–144. DOI: 10.1126/science.1177221.
- [21] da Luz Dias R, Basso B, Donadio MVF, *et al.* Leucine reduces the proliferation of MC3T3-E1 cells through DNA damage and cell senescence[J]. Toxicol In Vitro, 2018, 48: 1–10. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.12.015.
- [22] Ohtsuka H, Kato T, Sato T, *et al.* Leucine depletion extends the lifespans of leucine-auxotrophic fission yeast by inducing Ecl1 family genes *via* the transcription factor Fil1[J]. Mol Genet Genomics, 2019, 294(6): 1499–1509. DOI: 10.1007/s00438-019-01592-6.
- [23] Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, *et al.* Decreased consumption of branched-chain amino acids improves metabolic health[J]. Cell Rep, 2016, 16(2): 520–530. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.092.
- [24] Newgard CB, An J, Bain JR, *et al.* A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance[J]. Cell Metab, 2009, 9(4): 311–326. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.
- [25] Green CL, Lamming DW, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(1): 56–73. DOI: 10.1038/s41580-021-00411-4.
- [26] Esslinger SM, Schwab B, Helfer S, *et al.* Drosophila miR-277 controls branched-chain amino acid catabolism and affects lifespan[J]. RNA Biol, 2013, 10(6): 1042–1056. DOI: 10.4161/ma.24810.

(编辑: 郑真真)