

综述

PCK1通过能量代谢调控细胞衰老的研究进展

谢健鸿¹, 骆诗凌¹, 刘国正¹, 刘维哲¹, 袁源^{1,2}, 刘新光^{1,2*}⁽¹⁾广东省医学分子诊断重点实验室, 广东医科大学衰老研究所, 东莞 523808;⁽²⁾广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 东莞 523808)

摘要: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PCK1)由磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, *PEPCK*)基因编码, 是生物体内糖异生途径的第一个限速酶, 在调控血糖水平和能量代谢等方面有重要作用。能量代谢的改变与细胞衰老进程密切相关, 能量的产生和消耗失衡不利于个体长寿并会诱发多种衰老相关疾病。本文总结了PCK1通过影响能量代谢水平从而调控细胞衰老进程的研究进展, 旨在阐明PCK1、能量代谢和细胞衰老之间的联系, 为进一步研究PCK1作为潜在的衰老靶点在恢复身体机能和预防衰老相关疾病等领域的作用提供理论基础。

关键词: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1; 能量代谢; 细胞衰老

Research progress of PCK1 in the regulation of cell senescence through energy metabolism pathway

XIE Jianhong¹, LUO Shiling¹, LIU Guozheng¹, LIU Weizhe¹,
YUAN Yuan^{1,2}, LIU Xinguang^{1,2*}

⁽¹⁾Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Institute of Aging Research, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; ⁽²⁾Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Phosphoenolpyruvate carboxykinase 1 (PCK1), encoded by the *PEPCK* (phosphoenolpyruvate carboxykinase) gene, is the first rate-limiting enzyme in gluconeogenesis pathway and has an important role in the regulation of blood glucose levels and energy metabolism. Alterations in energy metabolism are closely linked to cell senescence and imbalances in energy production and expenditure are detrimental to longevity and induce a variety of age-related diseases. This work summarizes the research progress of PCK1 in energy metabolism pathways to regulate aging, aiming to elucidate the link between PCK1, energy metabolism and cell senescence, which provides a theoretical basis for further research on the role of PCK1 as a potential target of aging in the restoration of body functions and prevention of aging-related diseases.

Key Words: phosphoenolpyruvate carboxykinase 1; energy metabolism; cell senescence

磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK)主要在生物体内的肝脏和肾

收稿日期: 2023-08-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971309, 81671399); 广东医科大学博士学位人员科研启动基金项目(GDMUB2023005); 广东省大学生创新创业训练计划项目(S202210571066); 广东医科大学大学生创新实验项目(2020ZYDB0022020ZZDB003)

第一作者: E-mail: 1183414579@qq.com

*通信作者: E-mail: liuxg@gdmu.edu.cn

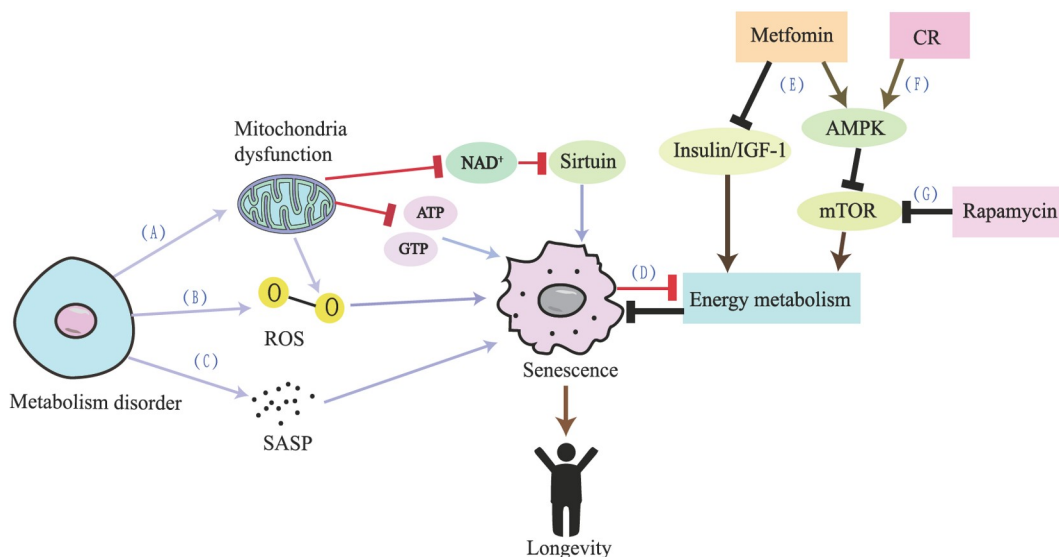
脏中发挥生理功能,并以细胞质形式(PEPCK-c或PCK1)或线粒体形式(PEPCK-m或PCK2)存在。PCK1和PCK2均能够影响细胞能量代谢从而调控衰老等生物学进程,而前者是糖异生的关键调控点,近些年来被广泛研究^[1,2]。PCK1的直接功能是消耗GTP以催化草酰乙酸(oxaloacetic acid, OAA)生成磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP),并释放GDP和二氧化碳(CO₂),该反应不仅对血糖水平的维持有重要意义,还将糖异生、糖酵解和三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)联系起来^[1]。Hakimi等^[3]在之前已发现, *Pck1*缺失的小鼠在出生后不久会由于血糖过低而死亡,补充血糖并不能提高它们的存活率,提示PCK1的功能并不局限于促进糖异生。随着研究的深入, PCK1已被普遍认为是一种多功能代谢酶,它也能够调控体内脂质、氨基酸等物质的水平从而共同影响能量流动和个体寿命^[1,2]。因此,本文主要综述了PCK1通过参与一系列能量代谢途径调控细胞衰老进程的研究进展。

1 能量代谢与衰老

生物体内的能量载体主要包括ATP、GTP等三磷酸核苷,糖类、脂质等物质代谢过程中伴随的这些能量载体的释放、转移、储存和利用称为能

量代谢。能量代谢与细胞衰老之间紧密联系,代谢失衡将导致线粒体功能障碍(mitochondrial dysfunction)和氧化应激(oxidative stress, OS),同时加速衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的分泌等,从而促进细胞衰老和多种衰老相关疾病的发生(图1)^[4,5]。相反,通过调控AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等能量相关通路以提高基础代谢率则有助于延长寿命(图1)^[4,5]。

线粒体是能量传感器,对于维持机体正常的生命活动起关键作用,代谢水平的改变会直接影响线粒体的功能和细胞衰老进程。随着年龄的增长,机体不可避免地会表现出线粒体功能障碍和ATP生成能力减弱,这可能与衰老细胞中无氧代谢的增加有关^[6]。线粒体功能障碍会改变细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide)的氧化形式(NAD⁺)和还原形式(NADH)的水平并促进OS,从而进一步诱发阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病,同时与衰老导致的身体机能下降密切相关^[7]。提高衰老线虫和小鼠的有氧代谢水平以改善线粒体功能已被证实有助于恢复它们丧失的运动和空间记忆能力,靶向线粒体开发抗衰老药物也成为近些年的研究热点之一^[8,9]。SASP是细胞代谢过程



A-C: 能量代谢失衡将导致线粒体功能障碍、促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)和SASP的分泌等,加速细胞衰老; D: 衰老细胞会表现出能量代谢水平下降; E-G: 使用二甲双胍、雷帕霉素等药物以及限制热量摄入均可以促进细胞能量代谢从而延缓衰老

图1 能量代谢与细胞衰老的联系

中伴随释放的多种生物活性分子,包括白介素家族、各种趋化因子以及炎症因子等,除了本身可以作为衰老标志物,其分泌也会进一步促进衰老的传播和发生。值得注意的是,能量代谢的改变还可以通过激活或关闭AMPK、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和胰岛素/胰岛素样生长因子1(insulin/insulin-like growth factor 1, Insulin/IGF-1)等信号通路调控衰老。从线虫等低等生物至人类体内抑制Insulin/IGF-1通路均能够下调细胞中无氧代谢和OS的水平,并有利于维持蛋白质平衡和RNA稳态从而缓解多种衰老相关表型^[10,11]。限制热量摄入(caloric restriction, CR),使用二甲双胍(Metformin)激活AMPK,或使用雷帕霉素(Rapamycin)直接抑制mTOR均能够促进ATP的生成和细胞自噬从而延长寿命^[12,13]。因此,通过调控这些能量信号通路和改善线粒体功能等以促进细胞能量代谢,可能是延缓衰老的有效策略。

2 PCK1参与多种能量代谢途径调控细胞衰老

生物体内能量代谢的水平主要由糖类、脂质、蛋白质(氨基酸)和核苷酸这四种有机物的合成和分解过程调控,这些反应复杂但又相互联系,共同影响机体的生命活动。Vall-Illaura等^[14]发现,酿酒酵母的Sirt2半胱氨酸残基发生突变后其体内PCK1表达水平升高,这会进一步促进细胞中糖类和脂质的合成并抑制OS,最终这些突变株表现出更长的寿命。PCK1还被证实能够调控玉米等植物中多种氨基酸的合成和消耗,从而改变它们的含氮量和生长速度^[15]。这些研究结果均提示了PCK1能够参与细胞中多种物质的代谢过程,从而调控能量流动和衰老进程。

2.1 PCK1参与糖代谢调控细胞衰老

2.1.1 PCK1抑制糖酵解和促进三羧酸循环提高能量代谢水平

作为糖异生的关键酶,PCK1主要通过参与糖代谢过程调控细胞能量代谢,其中糖酵解和TCA最为重要。在酿酒酵母中敲除*Pck1*已被证实能提高6-磷酸果糖激酶1的水平,从而促进无氧代谢并缩短其复制寿命^[16]。Liu等^[17]则发现,缺氮条件下

柑橘类水果的果汁囊内PCK1表达水平升高,这将进一步促进TCA和柠檬酸的消耗,使水果甜度升高。研究表明,PCK1催化OAA生成PEP后,一方面能够促进葡萄糖和肌糖原的合成,同时抑制糖酵解并减少乳酸的累积(图2A)^[1,2]。另一方面,PEP在丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)的作用下又可以重新转变为丙酮酸,除了补充糖异生所需的底物,丙酮酸还能够进一步生成柠檬酸,从而促进TCA和ATP的产生,这将有助于恢复衰老导致的线粒体功能障碍和身体机能下降(图2F)^[1]。

2.1.2 PCK1参与磷酸戊糖途径下调氧化应激水平

糖类、脂质等物质在体内代谢除了伴随有能量变化,不可避免地也会产生ROS。ROS是一把“双刃剑”,机体维持正常的生命活动需要适量ROS,但如果ROS水平过高且未能被及时清除将导致OS并加速衰老。磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)是除糖酵解和TCA外最重要的糖代谢途径,虽然该反应不会直接影响能量流动,但却与细胞中ROS的水平密切相关^[18]。在衰老小鼠体内过表达PPP的关键酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶已被证实有助于减少ROS的累积和缓解年龄相关导致的听力损伤^[19]。Ma等^[20]还发现,促进PCK1的表达能够激活PPP并延长CD8⁺记忆T细胞的寿命,从而进一步提高机体的免疫功能。研究表明,PCK1催化生成的PEP可以逐步转变为葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphate, G-6-P)进入PPP并产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)(图2B)^[1,2,20]。NADPH是抗氧化物还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)的辅酶,能够维持GSH在细胞中的水平,这将有助于缓解代谢产生的过量ROS所引起的细胞损伤,从而延长寿命^[20]。

2.1.3 PCK1参与糖代谢调控Sirtuins活性

Sirtuins(SIRT)是广泛存在于多种细胞中的一种去乙酰化酶类,目前发现在人类中有7个家族成员(SIRT1-SIRT7),其活性受NAD⁺直接调控。当细胞内NAD⁺/NADH的水平升高时,SIRTs就会被激活并对多种蛋白质进行去乙酰化修饰^[21]。Korotkov等^[22]发现,提高哺乳动物中SIRT6的水平有助于促进DNA修复和维持基因组稳定性。褪黑素、白藜芦醇等药物能够发挥抗OS的功能,和治疗衰老相

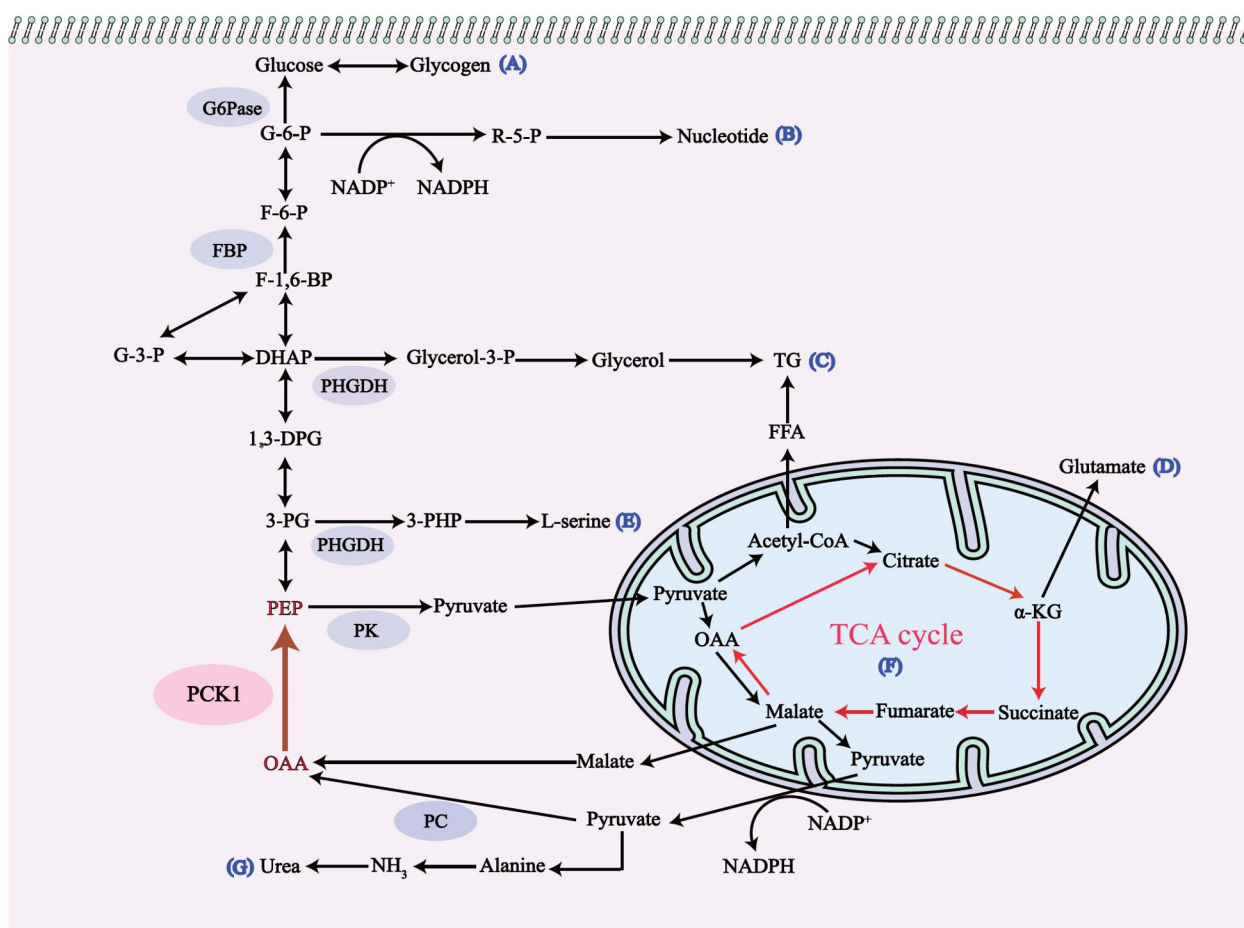


图2 PCK1参与多种物质代谢过程调控衰老

脂质是重要的储能物质，当生物体内糖类不足

时会优先消耗脂质以满足能量需求，同时脂质还能用于维持体温和保护机体。在酿酒酵母中提高PCK1的表达水平已被证实能进一步促进脂质的合成^[14]。Xu等^[25]最近还发现，PCK1能够激活肝癌细胞中的甾醇调节元件结合蛋白，从而补充其增殖所需的脂类。研究表明，过表达PCK1有助于生物体内脂质的合成，这与它在参与糖代谢过程中能提供脂肪酸合成所需的原料并促进甘油生成有关(图2C)^[1,2]。一方面，PCK1可以间接参与PPP和柠檬酸-丙酮酸循环以产生NADPH及乙酰辅酶A(acetyl-CoA)。另一方面，PCK1催化生成的PEP会被逐步转变为DHAP，DHAP不仅能够进一步生成葡萄糖和糖原，还是甘油和甘油三酯(triglyceride, TG)合成的起始底物(图2C)。

在酵母、线虫等生物中促进脂质的合成能为它们提供更多的备用能量以恢复衰老过程中丧失的运动能力并延长寿命^[14,26]。Li等^[27]还发现,增加*Sirt6*缺陷小鼠脂肪的摄入能够抑制其体内Insulin/IGF-1信号通路的激活,从而挽救多种组织和器官萎缩。这些证据提示,通过促进生物体内PCK1的表达从而提高脂质水平是延缓细胞衰老和缓解衰老相关表型的潜在策略。进一步研究表明,除了影响能量代谢水平外,PCK1促进脂质的合成同样能够通过调控OS、细胞膜的流动性和稳定性等衰老分子机制共同改变细胞衰老进程^[28]。

2.3 PCK1参与氨基酸代谢调控细胞衰老

蛋白质是生命活动的主要承担者,在生物体内一般以氨基酸的形式进行代谢,如果机体中的糖类和脂质均不足且仍需要能量维持生命活动时,部分氨基酸可以转化为糖被分解从而进行补充。研究表明,PCK1能够通过调控部分糖代谢中间产物的水平从而影响丝氨酸、丙氨酸和谷氨酸等氨基酸在体内的代谢过程和细胞衰老进程^[1,2]。

丝氨酸是一种与细胞衰老密切相关的非必需氨基酸,在生物体内能够通过丝氨酸生物合成途径进行自主合成,而PCK1催化生成PEP后能被逐步转化为3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG),从而进入该途径促进丝氨酸的合成(图2E)^[1,2]。目前的研究主要认为,丝氨酸水平的升高有助于延缓认知相关功能细胞的衰老进程,包括星形胶质细胞和小胶质细胞等,同时还能够用于维持部分造血细胞的功能^[29-31]。这些结果提示,PCK1在治疗认知和血液相关疾病中可能有关键作用。丙氨酸则是一种与生物体内氮的代谢密切相关的氨基酸,PCK1催化生成PEP后,可以重新转变为丙酮酸并进一步生成丙氨酸,丙氨酸除了能在肝脏中通过转氨重新生成丙酮酸外,还可以脱氨产生NH₃进入鸟氨酸循环参与尿素的生成(图2G)^[32]。因此,PCK1可以通过这种方式促进细胞代谢过程中产生的过量氨及氮的相关化合物的排出和分解,从而延长细胞寿命。最后,PCK1还能够促进TCA循环中间产物 α -KG的生成, α -KG能够进一步生成谷氨酸进入谷氨酰胺代谢途径,为细胞提供更多衰老过程中可供利用的能量物质以提高能量代谢水平(图2D)^[2,33]。以上研究表明,PCK1能够参与调控细

胞中多种氨基酸的水平,通过影响多种分子机制延缓衰老进程。

2.4 PCK1参与核苷酸代谢调控细胞衰老

与三大营养素相比,核苷酸几乎不进行供能,不仅因其效率非常低,更重要的是它作为核酸的前体,主要在生物遗传等领域发挥作用。但不可否认的是,多种单核苷酸在生物体内可以直接合成ATP或GTP从而促进能量代谢^[34]。近些年来,越来越多证据提示,PCK1在参与糖代谢途径的同时能够促进多种核苷酸原料的生成,包括催化OAA生成PEP所释放的CO₂以及PPP的中间产物之一5-磷酸核糖(ribulose-5-phosphate, R-5-P)等,从而提高体内核苷酸的水平(图2B)^[2,18,20]。然而,由于核苷酸在供能方面的作用过于微弱,目前仅有部分研究指出PCK1可以促进某些癌细胞中嘧啶核苷酸的合成从而有助于癌细胞定植和生长^[35]。PCK1通过参与核苷酸代谢对能量流动以及细胞衰老进程的影响尚不清楚。

综上所述,PCK1作为糖异生的关键调控点,主要通过直接或间接参与糖异生和PPP等糖代谢过程调控细胞中能量的产生和消耗。同时,作为一种多功能代谢酶,它也能够通过各种糖异生的中间产物间接促进细胞中脂质的合成,并影响氨基酸和核苷酸的水平。多数研究结果表明,PCK1通过参与这些物质代谢过程,一方面能够下调细胞中的无氧代谢水平并促进有氧代谢,为机体提供更多能量;另一方面还能够下调细胞中ROS的水平,提高SIRTs的活性,并激活或关闭AMPK等衰老相关信号通路,从而有助于缓解多种衰老相关表型和延长寿命。

3 PCK1参与能量代谢途径调控多种衰老相关疾病

细胞衰老作为一种慢性退行性的生物学过程,除了会导致细胞表现出衰老特征外,还与多种疾病的发生密切相关,包括AD、糖尿病、炎症和其它多种心脑血管疾病等,这些疾病统称为衰老相关疾病。研究表明,PCK1参与各种能量代谢途径,不仅能够通过调控多种分子机制影响细胞衰老进程,还可以促进或抑制某些衰老相关疾病的发生从而影响个体寿命^[1,2,36]。

3.1 PCK1参与能量代谢途径抑制AD等疾病的发生

AD是一种最为常见且危害性较大的衰老相关疾病,主要表现为渐进性的老年痴呆和身体机能的下降,具有潜伏期长、发病群体广等特点,目前仍没有较好的手段能够根治该疾病^[37]。之前有研究表明,衰老细胞会表现出ATP生成能力减弱和线粒体功能障碍,并与AD导致的各方面身体机能下降有密切联系,促进细胞能量代谢可能是治疗AD的有效策略^[4,5]。Le Douce等^[30]发现,AD小鼠的星形胶质细胞中L-丝氨酸和D-丝氨酸的水平均明显下降,这会进一步损害突触可塑性和海马体的功能从而加速疾病的进展,在补充丝氨酸后这些损伤被缓解,而PCK1催化生成后PEP能进一步促进生物体内丝氨酸的合成(图2E)^[1,2]。因此,PCK1在预防和治疗AD方面可能有关键作用。

慢性炎症是细胞在衰老过程中的另一种常见病变,该疾病除了会导致机体表现出皮肤敏感性增加、关节肿痛等症状外,还会进一步促进细胞衰老^[38]。研究表明,加强身体锻炼或促进细胞能量代谢能够有效减少慢性炎症的发生并改善相关症状,而PCK1能够提高细胞的能量代谢水平^[38,39]。Asadi Shahmirzadi等^[33]还发现,在小鼠体内补充TCA的中间产物 α -KG能够降低慢性炎症的发生率并延长寿命,PCK1催化生成PEP后可以进一步促进TCA和 α -KG的生成,从而有助于抑制该疾病的发生。

除了上述的两种常见疾病外,还有许多证据显示,生物体内PCK1表达水平的升高也能够延缓年龄相关引起的听力损伤、非酒精脂肪性肝病和帕金森病等衰老相关疾病的发生^[19,36,40]。这提示PCK1是缓解和治疗衰老相关疾病的潜在靶点,但它能否在临床上真正发挥这方面的作用仍有待进一步探索。

3.2 PCK1参与能量代谢途径促进糖尿病等疾病的发生

尽管一系列证据表明,PCK1在抑制多种衰老相关疾病的发生上有关键作用,但需要指出的是,PCK1作为糖异生的关键酶,其本身水平的升高会促进糖尿病的发生^[41]。糖尿病已被普遍认为是一种衰老相关疾病,不仅不利于个体寿命,还

与AD和各种心脑血管疾病的产生密切相关。PCK1间接促进细胞中脂质的合成,能够为细胞提供更多的能量储备并促进多种活性物质的合成,但是脂质水平的过度升高会加速肥胖,并进一步导致机体运动能力和免疫功能下降^[42],PCK1参与能量代谢途径同样可能会促进某些衰老相关疾病的发生。

总体而言,目前多数研究认为,PCK1能够通过调控细胞能量代谢抑制AD在内的多种衰老相关疾病的发生从而有助于延长寿命。但促进PCK1的表达也会提高细胞中糖类和脂质的水平,加速糖尿病和肥胖等疾病的进展。进一步探究PCK1参与能量代谢途径对不同衰老相关疾病进展的影响,将有助于更好地阐明PCK1与各种疾病的关系和开创新的疾病疗法。

4 小结与展望

能量代谢的改变与细胞衰老进程密切相关,饮食、运动和其他涉及能量摄入或消耗的行为都会直接影响体内各种细胞的生命活动。越来越多的证据表明,能量代谢水平会随个体年龄的增长而下降,并与AD等衰老相关疾病的发生密切相关,促进衰老细胞中ATP的生成和改善线粒体功能被认为是延长个体寿命的潜在策略^[6]。在衰老小鼠、线虫等模式生物中促进PCK1的表达均已被证实能够促进ATP的生成从而改善运动能力和缓解多种衰老相关表型,提示了PCK1在促进能量代谢和抗衰老领域的潜在作用。但需要指出的是,不同生物乃至同一生物的不同细胞代谢特征均可能存在较大差异,PCK1参与能量代谢途径调控衰老的具体过程还需要在更多细胞或生物体内进行探究,这也有助于它在临床中的实际应用。

糖类、脂质等物质在生物体内的代谢过程复杂但又相互联系,而PCK1作为血糖水平的关键调控点,也被证实能通过一系列糖代谢中间产物间接影响脂质、氨基酸和核苷酸等物质的合成和消耗,从而共同改变细胞中的能量代谢水平并影响个体寿命^[1,2]。但从目前的文献报道来看,除了糖类以外,PCK1参与脂质等物质的代谢过程调控细胞能量流动和衰老进程的研究仍不完善,尤其是供能作用相对较弱的核苷酸。衰老是由多因素共

同调控的生物学进程,除了促进能量代谢外,PCK1参与多种能量代谢途径同样能够通过下调细胞中OS的水平、激活SIRT6和改变细胞周期进程等共同延缓衰老。但是,PCK1对其中某些分子机制可能存在多方面的影响,同时它是否在这个过程中还参与调控其他衰老分子机制尚不清楚。

综上所述,PCK1作为一种多功能代谢酶,能够广泛参与多种物质的代谢过程,通过促进细胞中ATP的生成,下调OS的水平和激活或关闭多条衰老相关信号通路等,从而延缓细胞衰老进程并抑制AD等衰老相关疾病的发生。但就目前的研究进展而言,PCK1参与部分能量代谢途径延缓衰老的具体过程和其中涉及的分子机制还不清楚,还有研究者认为PCK1可以通过参与这些代谢途径促进糖尿病等疾病的发生从而不利于寿命的延长。因此,总结PCK1通过能量代谢调控细胞衰老的研究进展及其中涉及的衰老分子机制,有助于解决这一研究领域仍存在的问题并发现更多靶向PCK1及其相关信号通路的药物,为延缓衰老、预防衰老相关疾病提供新思路。

参考文献

- [1] Yu S, Meng S, Xiang M, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase in cell metabolism: roles and mechanisms beyond gluconeogenesis. *Mol Metab*, 2021, 53: 101257
- [2] Yang J, Kalhan SC, Hanson RW. What is the metabolic role of phosphoenolpyruvate carboxykinase? *J Biol Chem*, 2009, 284(40): 27025-27029
- [3] Hakimi P, Johnson MT, Yang J, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase and the critical role of cataplerosis in the control of hepatic metabolism. *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 2(1): 33
- [4] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 2019, 571(7764): 183-192
- [5] Wiley CD, Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. *Nat Metab*, 2021, 3(10): 1290-1301
- [6] Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(4): 243-258
- [7] Gouspillou G, Bourdel - Marchasson I, Rouland R, et al. Mitochondrial energetics is impaired *in vivo* in aged skeletal muscle. *Ageing Cell*, 2014, 13(1): 39-48
- [8] Yuan Y, Hakimi P, Kao C, et al. Reciprocal changes in phosphoenolpyruvate carboxykinase and pyruvate kinase with age are a determinant of aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 2016, 291(3): 1307-1319
- [9] Hakimi P, Yang J, Casadesus G, et al. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J Biol Chem*, 2007, 282(45): 32844-32855
- [10] Lee H, Lee SJV. Recent progress in regulation of aging by Insulin/IGF-1 signaling in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cells*, 2022, 45(11): 763-770
- [11] Papaconstantinou J. Insulin/IGF-1 and ROS signaling pathway cross-talk in aging and longevity determination. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299(1): 89-100
- [12] Ge Y, Zhou M, Chen C, et al. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging. *Biochimie*, 2022, 195: 100-113
- [13] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203
- [14] Vall-Illaura N, Mir N, Garrido L, et al. Redox control of yeast Sir2 activity is involved in acetic acid resistance and longevity. *Redox Biol*, 2019, 24: 101229
- [15] Walker RP, Benincasa P, Battistelli A, et al. Gluconeogenesis and nitrogen metabolism in maize. *Plant Physiol Biochem*, 2018, 130: 324-333
- [16] Yuan Y, Lin J, Cui H, et al. *PCK1* deficiency shortens the replicative lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* through upregulation of *PFK1*. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3858465
- [17] Liu XC, Lin XH, Liu SC, et al. The effect of NH_4^+ on phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression, metabolic flux and citrate content of citrus juice sacs. *Plant Physiol Biochem*, 2021, 167: 123-131
- [18] Stincone A, Prigione A, Cramer T, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol Rev Camb Soc*, 2015, 90(3): 927-963
- [19] Bermúdez-Muñoz JM, Celaya AM, Hijazo-Pechero S, et al. *G6PD* overexpression protects from oxidative stress and age-related hearing loss. *Ageing Cell*, 2020, 19(12): e13275
- [20] Ma R, Ji T, Zhang H, et al. A Pck1-directed glycogen metabolic program regulates formation and maintenance of memory CD8^+ T cells. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(1): 21-27
- [21] Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 402
- [22] Korotkov A, Seluanov A, Gorbunova V. Sirtuin 6: linking longevity with genome and epigenome stability. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(12): 994-1006

- [23] Hardeland R. Aging, melatonin, and the pro- and anti-inflammatory networks. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1223
- [24] Zhou DD, Luo M, Huang SY, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9932218
- [25] Xu D, Wang Z, Xia Y, et al. The gluconeogenic enzyme PCK1 phosphorylates INSIG1/2 for lipogenesis. *Nature*, 2020, 580(7804): 530-535
- [26] Goncalves J, Wan Y, Guo X, et al. Succinate dehydrogenase-regulated phosphoenolpyruvate carboxykinase sustains copulation fitness in aging *C. elegans* males. *iScience*, 2020, 23(4): 100990
- [27] Li Z, Xu K, Guo Y, et al. A high-fat diet reverses metabolic disorders and premature aging by modulating insulin and IGF1 signaling in SIRT6 knockout mice. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13104
- [28] Mutlu AS, Duffy J, Wang MC. Lipid metabolism and lipid signals in aging and longevity. *Dev Cell*, 2021, 56(10): 1394-1407
- [29] Ploux E, Freret T, Billard JM. d-Serine in physiological and pathological brain aging. *Biochim Biophys Acta*, 2021, 1869(1): 140542
- [30] Le Douce J, Maugard M, Veran J, et al. Impairment of glycolysis-derived l-serine production in astrocytes contributes to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 503-517.e8
- [31] Wu Q, Chen X, Li J, et al. Serine and metabolism regulation: a novel mechanism in antitumor immunity and senescence. *Aging Dis*, 2020, 11(6): 1640-1653
- [32] Judge A, Dodd MS. Metabolism. *Essays Biochem*, 2020, 64(4): 607-647
- [33] Asadi Shahmirzadi A, Edgar D, Liao CY, et al. Alpha-ketoglutarate, an endogenous metabolite, extends lifespan and compresses morbidity in aging mice. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 447-456.e6
- [34] Lane AN, Fan TWM. Regulation of mammalian nucleotide metabolism and biosynthesis. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(4): 2466-2485
- [35] Yamaguchi N, Weinberg EM, Nguyen A, et al. PCK1 and DHODH drive colorectal cancer liver metastatic colonization and hypoxic growth by promoting nucleotide synthesis. *Elife*, 2019, 8: e52135
- [36] Childs BG, Durik M, Baker DJ, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1424-1435
- [37] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590
- [38] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 505-522
- [39] Suzuki K. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules*, 2019, 9(6): 223
- [40] Ye Q, Liu Y, Zhang G, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated fatty liver disease through PI3K/AKT/PDGF axis activation in male mice. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1402
- [41] Yang H, Su M, Liu M, et al. Hepatic retinaldehyde deficiency is involved in diabetes deterioration by enhancing PCK1-and G6PC-mediated gluconeogenesis. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(9): 3728-3743
- [42] Palavicini JP, Chen J, Wang C, et al. Early disruption of nerve mitochondrial and myelin lipid homeostasis in obesity-induced diabetes. *JCI Insight*, 2020, 5(21): e137286