Argopecten 属海湾扇贝和紫扇贝的寿命调控机制

张泽斌[1], 姜　楠[1], 唐永政[1], 王春德[2], 卢　霞[1]

(1. 烟台大学　海洋学院, 山东 烟台 264005; 2. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264003)

摘要: 海洋双壳贝类在全球渔业与水产养殖中具有显著的经济和生态价值。美国学者曾提出海洋双壳贝类是研究自然衰老与长寿调控机制的理想模型。*Argopecten* 属海湾扇贝(*A. irradians*)(<14 个月)和紫扇贝(*A. purpuratus*)(7~10 a)不完全生殖隔离, 但在长期适应不同环境的进化过程中, 各自基因组的遗传变异导致了二者不同的寿命周期, 为研究寿命演化机制提供了独特材料。IIS 通路(胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路)是机体从生长、代谢到生殖和寿命等生命过程的关键信号传导途径, 是第一个被发现且得到广泛验证的衰老调控信号通路。本文从遗传和环境角度综述了 IIS 通路在两种 *Argopecten* 属扇贝寿命决定中的潜在机制。遗传变异导致 IIS 通路核心基因不同的蛋白酶活性及磷酸化水平, 而环境胁迫下 IIS 通路调控、抗氧化和 DNA 修复、代谢调节等方面的差异可能是导致 *Argopecten* 属扇贝寿命差异的重要原因。本综述为海洋双壳贝类寿命演化机制的研究提供了新思路, 进一步提升对衰老和长寿机制理论的新认知。同时, 也为选育长寿命、大规格扇贝提供了理论依据和生物标志物。

关键词: *Argopecten* 属扇贝; 寿命; IIS 通路; 营养限制; 电离辐射; 基因组稳定

中图分类号: P735　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1000-3096(2025)3-0000-00

DOI: 10.11759/20241030002

衰老的分子机制研究一直以来都是国际生命科学的热点和前沿。在酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)、线虫(*Caenorhabditis elegans*)和小鼠(*Mus musculus*)等模式生物的研究中发现影响衰老的因素包括遗传和环境因素, 并且生物寿命的演化主要来源于遗传因素的改变, 即基因突变的积累[1]。基因调控与能量代谢失衡以及彼此之间的相互作用是导致衰老发生与发展的核心原因。IIS/FoxO 通路是第一个被发现的营养感应途径, 也是首个动物寿命调节信号通路[2, 3]。在线虫寿命周期的研究中, 科学家发现不同形式营养限制介导的长寿均由 IIS/FoxO 信号通路积极调控, 而该通路下游转录因子 Daf-16 则是寿命长短的决定因素[4, 5]。在寿命调控中, Ras/MAPK 信号级联在 IIS 通路中同样重要[6, 7], 其核心成员 *MEK1* 也广泛参与多种衰老和寿命途径的调节[8, 9]。营养限制和维持基因组稳定性作为两个重要的抗衰老干预措施, 同时也是研究衰老以及年龄相关疾病背后机制的重要策略, 其能有效抑制生物体内损伤的累积, 从而减缓衰老速度, 延长寿命[10]。目前, 关于寿命调控基因的研究多在陆生模式生物中进行, 主要通过诱变或基因敲除等方法获得突变体, 在延长寿命的同时往往会损害其健康性能, 比如生长、运动和繁殖等性能[11–13]。因此, 在进化中的基因突变自然延长寿命且保持健康的生物将是理想的研究模型。

海洋是生命的起源, 不同物种间寿命迥异, 尤其以海洋双壳贝类最为典型, 不同种间寿命周期跨度 1—400 a[14]。此外, 海洋双壳贝类还具有结构简单、代谢调节快速、参与适应性调控的途径较短等特点[15, 16]。因此, 有研究者提出海洋双壳贝类非常适合作为研究衰老与寿命调控机制的新模式生物[17]。*Argopecten* 属的紫扇贝(*Argopecten purpuratus*)和海湾扇贝(*Argopecten irradians*)由共同祖先分化而来, 在适应各自环境的进化过程中, 发生了不同的遗传变异, 可能导致二者的代谢差异和生存策略的不同,

收稿日期: 2024-10-30; 修回日期: 2025-01-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(42276147, 31972791); 山东省重点研发计划项目(2023ZGCQY006); 山东省贝类产业技术体系遗传育种岗位专家项目(SDAIT-14)

[Foundation: National Natural Science Foundation of China, Nos. 42276147, 31972791; Key Research and Development Program of Shandong Province, No. 2023ZGCQY006; Earmarked Fund for Shandong Modern Agro-Industry Technology Research System, No. SDAIT-14]

作者简介: 张泽斌(2001—), 男, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐人, 硕士研究生, 主要从事贝类遗传育种研究, E-mail: 18564235528@163.com; 王春德(1967—), 通信作者, 研究员, 主要从事贝类育种和养殖技术研究, E-mail: chundewang2007@163.com; 卢霞(1984—), 通信作者, 副教授, 主要从事贝类等水产动物遗传育种研究, E-mail: luxia_0202@163.com

使其具有截然不同的寿命周期。海湾扇贝的寿命小于 2 a，而紫扇贝的寿命长达 7—10 a，是接近可忽略衰老(Negligible senescence)的类型[18–21]。其种间杂交一代中部分个体的寿命明显延长，介于双亲之间，并且随着年龄的增长，个体的体质量往往会呈现增加的趋势(未发表)。早在 2007 年，ESTABROOKS 等[22]就通过比较紫扇贝与海湾扇贝的端粒酶活性，发现紫扇贝体内端粒酶含量更高，推测这一差异可能源于进化中的遗传变异。因此，寿命周期显著不同的两种 *Argopecten* 属扇贝为探讨环境和遗传因素对自然种群衰老及寿命的影响提供了理想材料[17, 23, 24]。

本综述对 IIS 信号通路核心基因在海湾扇贝与紫扇贝寿命调控中的潜在作用进行概述，旨在为海洋双壳类动物以及其他陆生动物寿命决定机制提供一定的参考。本研究不仅丰富了对衰老与长寿机制的理论认知，还为提高扇贝寿命及规格的育种技术提供理论支持和潜在的生物标记物。

1 IIS 通路核心基因在长寿与衰老中的研究

目前，已发现多种途径参与动物衰老和寿命的调节，包括胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路(IIS 通路)、mTOR 信号通路、JNK 通路和 AMPK 通路[25–27]。IIS 通路是一种激素调节的细胞信号通路，涵盖胰岛素及胰岛素样多肽、其相应的细胞表面跨膜受体、受体底物和下游效应因子，在从酵母到无脊椎动物(线虫、果蝇)再到哺乳动物的进化过程中，均相对保守[28]。在 IIS 通路中，胰岛素样生长因子(IGF)系统是重要的调节点，参与多种细胞过程的调控，包括生长、自噬、衰老以及长寿等。IGF 系统由配体(IGF)、受体(IGFR)和 IGF 结合蛋白(IGFBP)组成，被认为是调控衰老过程和健康寿命的关键因素之一[29, 30]。环境应激，如饥饿、氧化应激、紫外线辐射和热量限制，都会引发 IGF/IGF1R 水平的协调变化，从而诱导生理反应，保护机体免受有害影响。比如长期营养限制能抑制 IGF 信号，从而延缓生长和代谢，进而促进健康长寿[31, 32]。当胰岛素或胰岛素样生长因子(IGF)与其细胞表面受体(IGF1R)结合时，受体被激活并导致受体底物的磷酸化，从而通过 IIS 通路的两个主要分支(PI3K/AKT 途径和 Ras/MAPK 途径)启动信号传导(图 1)。

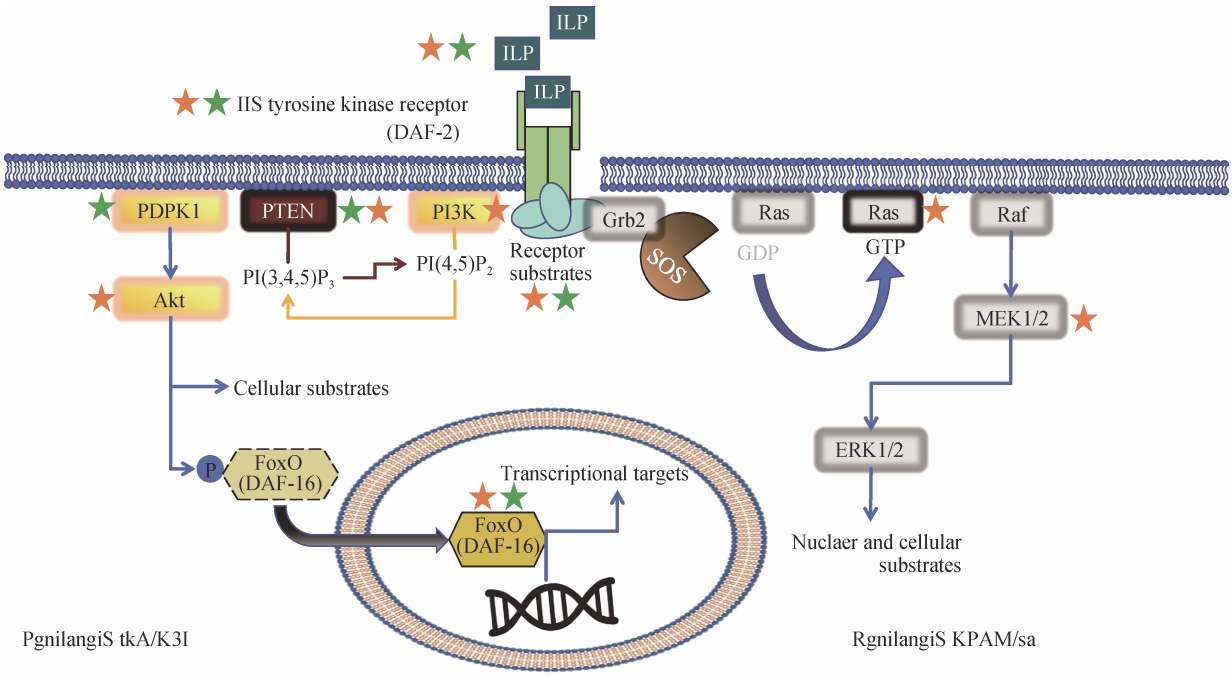

图 1　胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路(IIS)简化示意图

Fig. 1　Insulin/insulin-like growth factor signaling (IIS) pathway simplified diagram

IIS 组件会影响生殖功能(绿色星号)和/或寿命(橙色星号)(引自[25])

在 PI3K/AKT 途径中，二聚体受体触发一系列的自动磷酸化，生成的 PIP3 作为第二信使，依次激活磷脂酰肌醇依赖蛋白激酶 1(PDK1)和蛋白激酶 B(AKT 或 PKB)。其中，张力蛋白同源物(PTEN)负责对

PI3K/AKT 途径的负向调控。同时，活化的 AKT 转移至细胞核，在 3 个保守残基上磷酸化 FoxO，促使其从细胞核转移到细胞质，从而抑制依赖 FoxO 的靶基因转录[33]。PTEN 具有保护机体免受癌症侵害并促进抗衰老的作用。作为唯一可抑制 PI3K/AKT 途径活性的调控因子，高表达的 PTEN 能提高 FoxO 的转录活性，而 FoxO 在抗衰老和长寿中起着关键作用[34, 35]。作为长寿相关途径的下游效应因子，FoxO 通过调控细胞代谢、DNA 修复、抗氧化和蛋白质合成等多种过程，对长寿产生积极影响[36, 37]。

Ras/MAPK 途径主要由激酶级联组成，依赖蛋白 Grb2 和鸟嘌呤核苷酸交换因子(SOS)直接或通过对接蛋白与活化的 IIS 受体结合，进而激活小 GTP 酶 Ras。此过程引发丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf、MAPK 激酶 MEK1 和 MEK2 逐步激活，最终激活 ERK1 和 ERK2[38, 39]。作为双特异性蛋白激酶家族的成员，MEK1 的核心功能是促进 ERK1/2 在苏氨酸和酪氨酸上的磷酸化，通过调节关键转录因子的磷酸化水平来控制多种生理功能，在 Ras/MAPK 信号传导中发挥核心作用[40–42]。以 MEK1 为核心成员的 3 层蛋白激酶级联反应 Raf/MEK1/ERK 广泛参与 mTOR 和 IIS 等许多衰老和寿命途径的调控[43]。在果蝇中，应用 MEK1 激酶抑制剂抑制 Ras/MAPK 途径可减少 IIS 信号并延长寿命[44]。此外，MEK1 还可磷酸化 FoxO 的丝氨酸残基，导致其泛素化并通过蛋白酶体降解，进而影响寿命[45–48]。作为另一个衰老调控网络中的关键途径，保守的 mTOR 通路已知与 Ras/MAPK 途径相互作用[43]。在小鼠的 T 细胞中，MEK1 作为上游激活剂能够促进 mTORC1 激活，与寿命延长呈负相关[49–51]。

2 *Argopecten* 属扇贝中 IIS 通路核心基因的结构变异与表达模式

在后生动物类群中，不同物种间寿命周期存在着极大差异，如线虫与人类由共同祖先 urbilaterian 分化而来，但二者的寿命周期相差了 2 000 多倍。与物种间的巨大差异相比，物种内寿命的变异较为有限，这表明寿命周期的多样性主要取决于特定的遗传因素[52, 53]。对几种处于不同进化地位的陆生模式生物(酵母、线虫、果蝇、小鼠等)的研究结果表明，基因的确可以影响生物的衰老及寿命，这种寿命的演化来源于基因突变的逐渐积累。

WANG 等[54]在海湾扇贝和紫扇贝中分别鉴定出唯一的 IGF 及其受体，并命名为 *IGF2* 和 *IGF1R*。研究发现，IGF2 和 IGF1R 功能结构域中的氨基酸变异，似乎是导致这两种扇贝间配体—受体结合能力及信号传导差异的关键，从而使海湾扇贝呈现短寿命表型，这与先前关于 IGF2 和 IGF1R 在其他物种中的研究结果相吻合[55–58]。PTEN 蛋白 PTPc_dsPC 功能结构域内的核心序列“HCxxGxxR”对其催化和磷酸化活性至关重要[59, 60]。海湾扇贝与紫扇贝的 PTEN 蛋白在该核心基序邻近位点的突变可能导致两种扇贝磷酸酶活性的差异[61]。对海湾扇贝和紫扇贝中的 *FoxO* 基因研究发现，多个氨基酸位点存在变异，特别是在 Akt 磷酸化位点附近存在的两个氨基酸变异，可能影响 FoxO 蛋白的磷酸化水平[62]。此外，海湾扇贝 FoxO 蛋白第 76 位的特异性潜在磷酸化位点 Thr 位于功能结构域内，推测其可能会影响 DNA 结合结构域的磷酸化，从而抑制 *FoxO* 的转录活性[62]。YUAN 等[63]克隆并分析了海湾扇贝和紫扇贝 *MEK1* 序列的差异，发现在保守结构域 S-TKc 中以及 ATP 结合位点上下游的 SNP 可能导致其活性不同。

同缢蛏(*Sinonovacula constricta*)研究结果一致[64]，海湾扇贝和紫扇贝 IIS 通路中的 5 个核心基因(*IGF2*、*IGF1R*、*PTEN*、*FoxO* 和 *MEK1*)在不同发育阶段不同组织中均有表达，表明这些基因均不是组织特异性基因，推测两种扇贝可能通过差异性表达 IIS 通路核心基因以调控生长发育与寿命。其中，海湾扇贝和紫扇贝外套膜和性腺中的 *IGF2* 和 *IGF1R* 表达量随龄期增加呈现上升趋势，而 *FoxO* 和 *PTEN* 表达量随龄期增加呈下降趋势，因此 WANG 等[54]推测外套膜和性腺是扇贝衰老的代表性组织。抑制 *MEK1* 可以上调 SOD 的活性[65]，而 *MEK1* 在海湾扇贝所有组织中的表达随着衰老显著上调，可能通过影响抗氧化水平促进组织衰老。

3 *Argopecten* 属扇贝中 IIS 通路核心基因对饮食限制和电离辐射的响应机制

研究表明，参与调控衰老的基因通常是经典信号通路的重要组成部分，这些信号通路将衰老速率与环境因素和生理状态有机地联系起来，这可能是生物进化过程中多样性的基础[66]。饮食限制(DR)和电离辐射(IR)常用于检测基因在响应环境压力下的适应性表现。其中，饮食限制作为不同物种延长寿命的最有效的非

遗传手段[67, 68], 能够下调 IIS 通路的活性[69]。有学者提出, 双壳贝类生活环境中季节性的营养不足可通过降低代谢率与生长以延缓衰老, 从而延长寿命, 这一机制与模式生物 DR 相似[70]。与 DR 作用相反, 电离辐射可以直接诱导 DNA 损伤或者通过增加 ROS 的生成间接促进基因表观修饰和 DNA 损伤, 从而加速机体老化。电离辐射的长期影响还包括与年龄相关的 ROS 水平上升、细胞凋亡增加、组织纤维化和炎症反应等, 这些都可能引发机体衰老并缩短寿命[71–74]。此外, 先前的研究表明, 营养限制能够激活 FoxO 途径, 上调抗氧化酶、DNA 修复和自噬等抗衰老基因的表达, 增强细胞的抗衰老能力[46, 47, 75], PTEN 通过维持基因组稳定性发挥延长寿命的作用[76–78], 而 MEK1 则通过降低 ERK1/2 的磷酸化水平和活性来延缓衰老[79, 80]。

在饮食限制下, 海湾扇贝和紫扇贝的 IIS/FoxO 通路信号分子 *IGF2*、信号感应靶点 *IGF1R* 以及 Ras/MAPK 途径的核心分子 *MEK1* 的基因表达水平显著下调, 而 IIS/FoxO 通路的下游效应分子 *FoxO* 基因和肿瘤抑制因子 *PTEN* 的相对表达水平则显著上调[54, 61–63]。此外, 压力应答因子 FoxO 蛋白的磷酸化水平下降, 核内定位增加, 体内 β-Gal 活性显著降低。这些结果表明, IIS 营养感应通路在海湾扇贝和紫扇贝中参与了 DR 介导的寿命调控, 且营养条件改变了下游效应分子 FoxO 的亚细胞定位和磷酸化水平。但与紫扇贝相比, 海湾扇贝对 DR 的响应速度更快、幅度更大。推测这一差异的主要原因在于, 海湾扇贝生活在气候波动较大、温度高、食物充沛的环境中, 能量代谢调节速度快, 且对营养需求更高; 而紫扇贝的生存环境则常年气候平稳、温度较低, 已进化出抵抗恶劣环境的保护机制, 抗逆性强且代谢速率慢, 从而对饮食限制不敏感。

急性电离辐射后, 海湾扇贝和紫扇贝机体均启动了应急机制, 出现反馈抑制现象, 诱导 *IGF2* 和 *IGF1R* 的分泌, 进而激活 Akt 存活信号。然而, 紫扇贝的存活率显著高于海湾扇贝, 暗示海湾扇贝和紫扇贝对 IR 的响应存在差异。紫扇贝中 DNA 损伤修复相关基因 *FoxO*、*PTEN* 和 *GADD45* 表达水平显著上调, 而海湾扇贝中这些基因的表达水平显著下调, 尽管其自噬相关基因 *ULK2* 和 *ATG8* 表达量显著增加。这表明在 IR 过程中, 紫扇贝具备更强的抗损伤和修复能力, 可能通过激活 DNA 损伤修复机制以维持基因组稳定性并延缓衰老, 而海湾扇贝则可能由于损伤修复机制较弱而启动细胞自噬性死亡。

综上所述, IIS 通路参与了扇贝对 DR 和 IR 的响应。但由于海湾扇贝和紫扇贝中在进化过程中发生的遗传变异, 导致二者在营养感应、DNA 损伤修复、抗氧化和基因组稳定性等方面均存在差异。

4 *Argopecten* 属扇贝中 IIS 通路在扇贝寿命决定的调控网络

目前, 科研人员已鉴定出 200 多个与衰老相关的基因, 涵盖包括胰岛素、氧化、免疫等多个信号通路。这些基因和通路并非单独作用于衰老, 而是彼此之间紧密关联, 共同构成一个复杂的调控网络。在 IIS 通路中, IGF1R 作为主要的启动器之一, 负责介导生长因子信号传递; PTEN 则作为 PI3K/AKT 途径唯一的负调控因子, 调节 FoxO 的活性; FoxO 作为整合多条信号途径的关键下游调节因子, 在衰老调控中起核心作用; 此外, MEK1 在 Ras/MAPK 信号传导途径中充当重要的中枢角色, 广泛参与 mTOR 和 IIS 等许多衰老和寿命途径的调控[43]。β-GAL 是广泛使用的细胞衰老生物标志物[81], 而活性氧(ROS)的生成主要源于线粒体和内质网的电子传递系统, 其也被发现促进衰老[82]。抗氧化系统, 尤其是 SOD 和 CAT, 在将 ROS 控制在低水平方面发挥着重要作用[83]。作为长寿控制的关键角色, FoxO 通过转录 ROS 解毒基因(包括 *Mn-SOD* 和 *CAT)*保护细胞免受氧化应激[84–87]。先前研究表明, 缺失 *FoxO* 的表达会显著增加体内自由基水平, 并缩短秀丽隐杆线虫和果蝇的寿命[36, 88]。此外, *MEK1* 的表达可以被营养限制抑制, 从而上调抗氧化基因和 DNA 修复基因的表达[89], 同时抑制 mTOR 途径的活性[49, 90]。

WANG 等[54]在抑制 IIS/FoxO 通路感应靶点 *IGF1R* 后, 发现下游效应因子 *PTEN* 和 *FoxO* 的表达量显著增加, 证实了在扇贝中 *IGF1R* 与 *FoxO* 和 *PTEN* 之间存在上下级联关系。此外, RNAi-*IGF1R* 处理的海湾扇贝体内, 抗氧化酶 SOD 和 CAT 的活性显著增强, 老化指标 β-Gal 活性显著下降, 表明抑制 *IGF1R* 表达可以缓解衰老扇贝体内的氧化应激压力, 从而发挥抗衰老作用。在紫扇贝中, *PTEN* 的沉默导致 *FoxO* 表达量显著降低, 表明 *PTEN* 在扇贝中正向调控 *FoxO*[61]。敲降 *FoxO* 和 *PTEN* 后, 扇贝体内的 *SOD* 和 *CAT* 等关键排毒基因的表达水平均下调, β-Gal 活性显著下降, 显示出 FoxO 和 PTEN 在调控机体氧化应激能力中具有协同作用[61, 62]。使用 RNAi

技术敲低海湾扇贝中的 *MEK1* 后，其下游靶基因 *ERK1/2* 表达显著下调，导致 *FoxO* 转录水平显著提高，而 β-Gal 活性显著低于对照组。同时，*mTORC1*、*S6K1*、*4EBP1* 和自噬关键基因 *ULK1* 的表达显著下降，这可能表明自噬在海湾扇贝中的作用相对较小。因此，YUAN 等[63]推测 MEK1 通过 Ras/MAPK 途径上调 mTOR 途径活性，并下调抗氧化和 DNA 损伤修复基因的表达，以调节海湾扇贝的衰老过程。

总之，目前的结果显示，在海湾扇贝和紫扇贝中，IGF2 可能通过与 IGF1R 结合从而启动 IIS 通路的信号传导。随后，MEK1 可能通过激活下游的 ERK1/2，进一步影响 *mTORC1*、*ULK1* 等自噬相关基因以及 *SOD*、*CAT* 等抗氧化基因，从而清除受损细胞成分、维持细胞稳态。同时，PTEN 可能通过抑制 PI3K/AKT 通路间接激活 FoxO，使其进入细胞核后上调 *GADD45* 的表达，进而提高抗氧化酶 SOD、CAT 的活力，增强细胞在应激条件下的生存能力、促进基因组的修复和稳定性(图 2)。

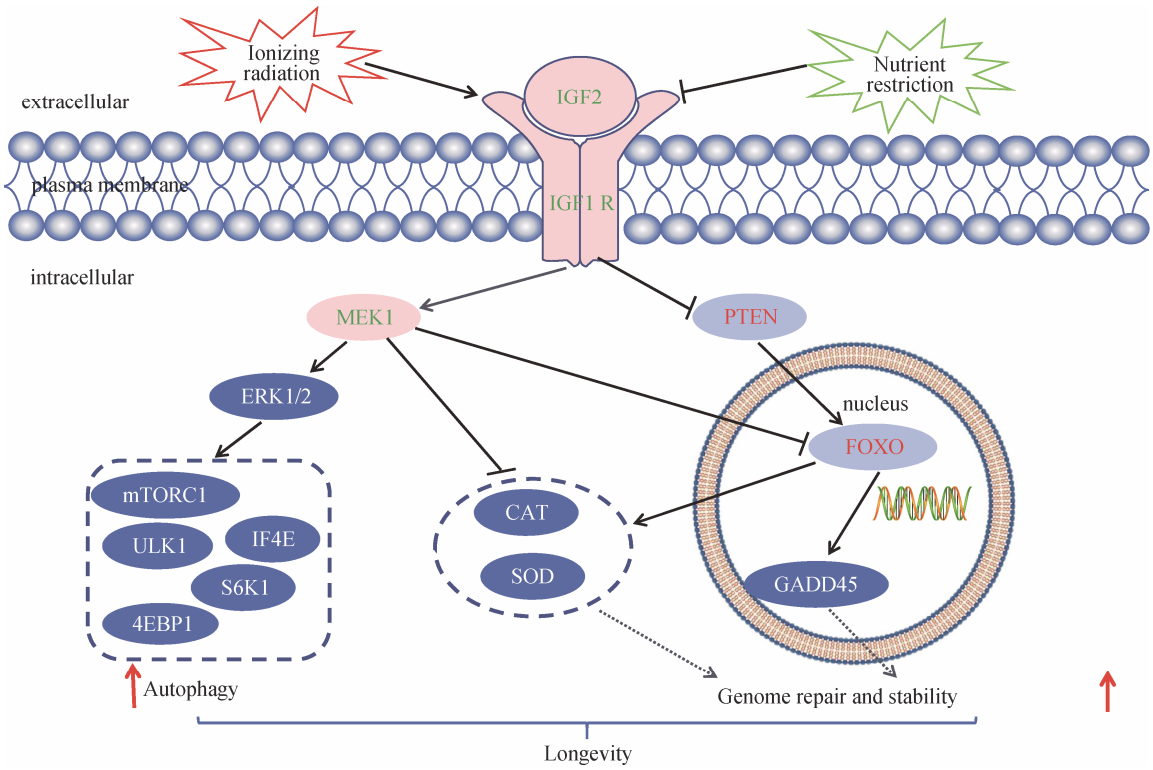

图 2　IIS 通路核心基因在扇贝寿命决定中的潜在调控网络

Fig. 2　Potential regulatory network of IIS pathway core genes in lifespan determination of scallops

红色字体表示正向调控寿命的基因，绿色字体表示负向调控寿命的基因。箭头表示促进作用，顿箭头表示抑制作用。因此，IIS 通路核心基因在两种扇贝中发生特定变异，进而可能影响其与抗氧化防御蛋白、DNA 损伤修复相关蛋白和免疫与自噬相关蛋白的交互作用强弱，从而导致寿命周期的差异。然而，当前研究尚缺乏关键的分子间相互作用及功能验证实验，这些方面的进一步研究将有助于验证上述假设并补充必要的证据。

5　结语

衰老和寿命的演化机制一直是近年来研究的热点和难点，许多衰老背后的分子机制在脊椎动物、无脊椎动物甚至植物模型中也是保守的[91, 92]。两种寿命迥异的 *Argopecten* 属扇贝在分子水平上展现出显著的差异，其中 *IGF2*、*IGF1R*、*PTEN*、*FoxO* 和 *MEK1* 的结构变异可能导致不同的蛋白活性以及功能差异，包括 GF1R 与 IGF2 的互作能力、FoxO 的磷酸化水平、PTEN 和 MEK1 的磷酸酶活性。目前的研究结果显示，在面对环境压力时，海湾扇贝和紫扇贝在 IIS 通路调控、抗氧化和 DNA 修复、代谢调节等方面的关键差异可能是导致两者寿命迥异的关键因素。因此，探究海湾扇贝和紫扇贝间寿命差异的分子机制，不仅有助于推动对海洋双壳贝类衰老演化的

理解，也为其他动物衰老和长寿机制研究提供新的见解。此外，这一研究为培育长寿命、大规格扇贝提供了理论支持和潜在的生物标志物。

参考文献:

[1] FLATT T, PARTRIDGE L. Horizons in the evolution of aging[J]. BMC Biology, 2018, 16: 1-13.

[2] VAN HEEMST D. Insulin, IGF-1 and longevity[J]. Aging and Disease, 2010, 1(2): 147-157.

[3] KENYON C, CHANG J, GENSCH E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type.[J]. Nature, 1993, 366(6454): 461-464.

[4] JIANG Y, YAN F, FENG Z, et al. Signaling Network of forkhead family of transcription factors (FOXO) in dietary restriction[J]. Cells, 2020, 9(1): 100.

[5] HOSHINO S, KOBAYASHI M, HIGAMI Y. Mechanisms of the anti-aging and prolongevity effects of caloric restriction: evidence from studies of genetically modified animals[J]. Aging, 2018, 10(9): 2243-2251.

[6] LEROITH D, WERNER H, BEITNER-JOHNSON D, et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor[J]. Endocrine Reviews, 1995, 16(2): 143-163.

[7] LUCKHART S, RIEHLE M A. The insulin signaling cascade from nematodes to mammals: insights into innate immunity of *Anopheles mosquitoes* to malaria parasite infection[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2007, 31(7): 647-656.

[8] STEELMAN L S, CHAPPELL W H, ABRAMS S L, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging[J]. Aging (Albany NY), 2011, 3(3): 192-222.

[9] WINK L, MILLER R A, GARCIA G G. RAPAMYCIN, Acarbose and 17α-estradiol share common mechanisms regulating the MAPK pathways involved in intracellular signaling and inflammation[J]. Immunity & Ageing, 2022, 19(1): 8.

[10] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243-278.

[11] TAORMINA G, FERRANTE F, VIENI S, et al. Longevity: lesson from model organisms[J]. Genes, 2019, 10(7): 518.

[12] GUARENTE L, KENYON C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms[J]. Nature, 2000, 408(6809): 255-262.

[13] CARUSO C, LIGOTTI M E, ACCARDI G, et al. How important are genes to achieve longevity?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(10): 5635.

[14] PEARSE V, PEARSE J, BUCHSBAUM M, et al. Living invertebrates[M]. Palo Alto: Blackwell Scientific Publications, 1987.

[15] KOTSYUBA E, DYACHUK V. Role of the neuroendocrine system of marine bivalves in their response to hypoxia[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(2): 1202.

[16] CATHERINE P S, NANDAN S B, HERSHEY N R. Diversity of bivalve Mollusks, their ecosystem services, and potential ampacts of climate change[J]. Ecosystem Services Valuation for Sustainable Development, 2024: 161-184.

[17] ABELE D, BREY T, PHILIPP E. Bivalve models of aging and the determination of molluscan lifespans[J]. Experimental Gerontology, 2009, 44(5): 307-315.

[18] 张福绥. 我国海洋水产养殖的第三次浪潮[J]. 商周刊. 2014, 13: 38-39.
ZHANG Fusui. The third wave of marine aquaculture in China[J]. Business Weekly. 2014, 13: 38-39.

[19] TAYLOR R E, CAPUZZO J M. The reproductive cycle of the bay scallop, *Argopecten irradians irradians* (Lamarck), in a Small Coastal Embayment on Cape Cod, MassachusettsI[J]. Estuaries and Coasts, 1983 6(4): 431-435.

[20] KLUGER L C, TAYLOR M H, WOLFF M, et al. From an open-access fishery to a regulated aquaculture business: the case of the most important Latin American bay scallop (*Argopecten purpuratus*)[J]. Reviews in Aquaculture, 2019, 11(1): 187-203.

[21] WANG C, LIU B, LI J, et al. Inter-specific hybridization between *Argopecten purpuratus* and *Argopecten irradians irradians*[J]. Marine Sciences, 2009, 33(10): 84-87.

[22] ESTABROOKS S L. The possible role of telomeres in the short life span of the bay scallop, *Argopecten irradians irradians* (Lamarck 1819)[J]. Journal of Shellfish Research, 2007, 26(2): 307-313.

[23] LIAN S, WANG J, ZHANG L, et al. Integration of biochemical, cellular, and genetic indicators for understanding the aging process in a bivalve mollusk *Chlamys farreri*[J].Marine Biotechnology, 2019, 21(5): 718-730.

[24] IANNELLO M, FORNI G, PICCININI G, et al. Signatures of extreme longevity: a perspective from bivalve molecular evolution[J]. Genome Biology and Evolution, 2023, 15(11): evad159.

[25] TEMPLEMAN N M, MURPHY C T. Regulation of reproduction and longevity by nutrient-sensing pathways[J]. Journal of Cell Biology, 2018, 217(1): 93-106.

[26] JEAYENG S, THONGSROY J, CHUAIJIT S. *Caenorhabditis elegans* as a Model to Study Aging and Pho-

toaging[J]. Biomolecules, 2024, 14(10): 1235.
[27] BAREJA A, LEE D E, WHITE J P. Maximizing longevity and healthspan: multiple approaches all converging on autophagy[J]. Frontiers in Cell and Developmental biology, 2019, 7: 183.
[28] MARTINS R, LITHGOW G J, LINK W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity[J]. Aging Cell, 2016, 15(2): 196-207.
[29] GUBBI S, QUIPILDOR G F, BARZILAI N, et al. IGF1: the Jekyll and Hyde of the aging brain[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2018, 61(1): T171-T185.
[30] COHEN P, PEEHL D M, ROSENFELD R. The IGF axis in the prostate[J]. Hormone and Metabolic Research, 1994, 26(02): 81-84.
[31] MATHEW R, BHADRA M P, BHADRA U. Insulin/insulin-like growth factor-1 signalling (IIS) based regulation of lifespan across species[J]. Biogerontology, 2017, 18(1): 35-53.
[32] ALTINTAS O, PARK S, LEE S J V. The role of insulin/IGF-1 signaling in the longevity of model invertebrates, *C. elegans* and *D. melanogaster*[J]. BMB Reports, 2016, 49(2): 81-92.
[33] ZECIC A, BRAECKMAN B P. DAF-16/FoxO in *Caenorhabditis elegans* and its role in metabolic remodeling[J]. Cells, 2020, 9(1): 109.
[34] SUN X, CHEN W D, WANG Y D. DAF-16/FOXO transcription factor in aging and longevity[J]. Frontiers in Pharmacology, 2017, 8: 548.
[35] CARRACEDO A, PANDOLFI P P. The PTEN–PI3K pathway: of feedbacks and cross-talks[J]. Oncogene, 2008, 27(41): 5527-5541.
[36] BURGERING B. A brief introduction to FOXOlogy.[J]. Oncogene, 2008, 27(16): .2258–2262
[37] LIN W, FERNANDEZ-MARCO P J. FOXO transcription factors at the interface of metabolism and cancer[J]. International Journal of Cancer, 2017, 141(12): 2379-2391.
[38] TANIGUCHI C M, EMANUELLI B, KAHN C R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2006, 7(2): 85-96.
[39] AKSAMITIENE E, KIYATKIN A, KHOLODENKO B N. Cross-talk between mitogenic Ras/MAPK and survival PI3K/Akt pathways: a fine balance[J]. Biochemical Society Transactions, 2012, 40(1): 139-146.
[40] DEGIRMENCI U, WANG M, HU J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy[J]. Cells, 2020, 9(1): 198.
[41] WU P K, BECKER A, PARK J I. Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(15): 5436.
[42] ROSKOSKI J R R. MEK1/2 dual-specificity protein kinases: structure and regulation[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012, 417(1): 5-10.
[43] FAN Q, WANG Q, CAI R, et al. The ubiquitin system: orchestrating cellular signals in non-small-cell lung cancer[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2020, 25: 1-19.
[44] SLACK C, ALIC N, FOLEY A, et al. The Ras-Erk-ETS-signaling pathway is a drug target for longevity[J]. Cell, 2015, 162(1): 72-83.
[45] ASADA S, DAITOKU H, MATSUZAKI H, et al. Mitogen-activated protein kinases, Erk and p38, phosphorylate and regulate Foxo1[J]. Cellular Signalling, 2007, 19(3): 519-527.
[46] YANG J Y, ZONG C S, XIA W, et al. ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FOXO3a via MDM2-mediated degradation[J]. Nature Cell Biology, 2008, 10(2): 138-148.
[47] WEBB A E, BRUNET A. FOXO flips the longevity Switch[J]. Nature Cell Biology, 2013, 15(5): 444-446.
[48] TIA N, SINGH A K, PANDEY P, et al. Role of Forkhead Box O (FOXO) transcription factor in aging and diseases[J]. Gene, 2018, 648: 97-105.
[49] GORENTLA B K, WAN C K, ZHONG X P. Negative regulation of mTOR activation by diacylglycerol kinases[J]. Blood, 2011, 117(15): 4022-4031.
[50] BAAR E L, CARBAJAL K A, ONG I M, et al. Sex-and tissue-specific changes in mTOR signaling with age in C57 BL/6J mice[J]. Aging cell, 2016, 15(1): 155-166.
[51] ITO M, YURUBE T, KANDA Y, et al. Inhibition of autophagy at different stages by ATG5 knockdown and chloroquine supplementation enhances consistent human disc cellular apoptosis and senescence induction rather than extracellular matrix catabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 3965.
[52] BERKEL C, CACAN E. A collective analysis of lifespan-extending compounds in diverse model organisms, and of species whose lifespan can be extended the most by the application of compounds[J]. Biogerontology, 2021, 22(6): 639-653.
[53] CANTÓ C, MENZIES K J, AUWERX J. NAD+ metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(1): 31-53.
[54] WANG Y, WANG C, NING J, et al. Molecular characteristics of IGF and IGF1R genes and their potential roles on longevity in two scallops with distinct lifespans[J]. Aquaculture Reports, 2023, 33: 101812.
[55] BAXTER R C. The insulin-like growth factors and their binding proteins[J]. Comparative Biochemistry

and Physiology Part B: Comparative Biochemistry, 1988, 91(2): 229-235.

[56] FENG L, LI X, YU Q, et al. A scallop IGF binding protein gene: molecular characterization and association of variants with growth traits[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89039.

[57] GUBBI S, QUIPILDOR G F, BARZILAI N, et al. 40 YEARS of IGF1: IGF1: the Jekyll and Hyde of the aging brain[J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2018, 61(1): T171-T185.

[58] ELIES G, DUVAL H, BONNEC G, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 receptors in an evoluted fish, the turbot: cDNA cloning and mRNA expression[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 1999, 158(1-2): 173-185.

[59] NADERALI E, KHAKI A A, RAD J S, et al. Regulation and modulation of PTEN activity[J]. Molecular Biology Reports, 2018, 45(6): 2869-2881.

[60] CHEN L, GUO D. The functions of tumor suppressor PTEN in innate and adaptive immunity[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2017, 14(7): 581-589.

[61] XU H, LU X, WANG C, et al. Potential roles of PTEN on longevity in two closely related *Argopecten* scallops with distinct lifespans[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 872562.

[62] WANG Y, LU X, WANG C, et al. Potential roles of FoxO in promoting longevity in larger *Argopecten* scallops[J]. Aquaculture, 2022, 561: 738690.

[63] YUAN K, LU X, NING J, et al. Potential roles of MEK1 on aging in *Argopecten* scallops[J]. Frontiers in Marine Science, 2022, 9: 1057814.

[64] NIU D, WANG F, ZHAO H, et al. Identification, expression, and innate immune responses of two insulin-like peptide genes in the razor clam Sinonovacula constricta[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2016, 51: 401-404.

[65] SHI Q, LANG W, WANG S, et al. Echinacea polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via inhibiting inflammation, oxidative stress and the MAPK signaling pathway.[J]. International journal of Molecular Medicine, 2021, 47(1): 243-255.

[66] TABIBZADEH S. Signaling pathways and effectors of aging.[J]. Frontiers in Bioscience (Landmark edition), 2021, 26(1): 50-96.

[67] GOLDBERG E L, ROMERO-ALESHIRE M J, RENKEMA K R, et al. Lifespan-extending caloric restriction or m TOR inhibition impair adaptive immunity of old mice by distinct mechanisms[J]. Aging Cell, 2015, 14(1): 130-138.

[68] ROJAS-MORALES P, PEDRAZA-CHAVERRI J, TAPIA E. Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis[J]. Redox Biology, 2020, 29: 101395.

[69] FONTANA L, PARTRIDGE L, LONGO V D. Extending healthy life span—from yeast to humans[J]. Science, 2010, 328(5976): 321-326.

[70] BUICK D P, IVANY L C. 100 years in the dark: extreme longevity of Eocene bivalves from Antarctica[J]. Geology, 2004, 32(10): 921-924.

[71] JIA C, WANG Q, YAO X, et al. The role of DNA damage induced by low/high dose ionizing radiation in cell carcinogenesis[J]. Exploratory Research and Hypothesis in Medicine, 2021, 6(4): 177-184.

[72] SRINIVAS U S, TAN B W, VELLAYAPPAN B A, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. Redox Biology, 2019, 25: 101084.

[73] SZUMIEL I. Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: the pivotal role of mitochondria[J]. International Journal of Radiation Biology, 2015, 91(1): 1-12.

[74] NILSSON R, LIU N A. Nuclear DNA damages generated by reactive oxygen molecules (ROS) under oxidative stress and their relevance to human cancers, including ionizing radiation-induced neoplasia part I: physical, chemical and molecular biology aspects[J]. Radiation Medicine and Protection, 2020, 1(3): 140-152.

[75] MERCKEN E M, CROSBY S D, LAMMING D W, et al. Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile[J]. Aging Cell, 2013, 12(4): 645-651.

[76] BASSI C, HO J, SRIKUMAR T, et al. Nuclear PTEN controls DNA repair and sensitivity to genotoxic stress[J]. Science, 2013, 341(6144): 395-399.

[77] HE J, ZHANG Z, OUYANG M, et al. PTEN regulates EG5 to control spindle architecture and chromosome congression during mitosis[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 12355.

[78] HO J, CRUISE E S, DOWLING R J, et al. PTEN nuclear functions[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2020, 10(5): a036079.

[79] ARCIDIACONO D, ZARAMELLA A, FABRIS F, et al. Insulin/IGF-1 signaling is downregulated in Barrett's esophagus patients undergoing a moderate calorie and protein restriction program: a randomized 2-year trial[J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3638.

[80] CASTELLO L, MAINA M, TESTA G, et al. Alternate-day fasting reverses the age-associated hypertrophy phenotype in rat heart by influencing the ERK and PI3K signaling pathways[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2011, 132(6-7): 305-314.

[81] MARTÍNEZ-ZAMUDIO R I, DEWALD H K, VASILOPOULOS T, et al. Senescence-associated β-galactosidase reveals the abundance of senescent

CD8+ T cells in aging humans.[J]. Aging cell, 2021, 20(5): e13344.

[82] JANG J Y, BLUM A, LIU J, et al. The role of mitochondria in aging[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(9): 3662-3670.

[83] POMATTO L C, DAVIES K J. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2018, 124: 420-430.

[84] CHEN C C, JEON S M, BHASKAR P T, et al. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor[J]. Developmental Cell, 2010, 18(4): 592-604.

[85] CHIRIBAU C B, CHENG L, CUCORANU I C, et al. FOXO3A regulates peroxiredoxin III expression in human cardiac fibroblasts[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(13): 8211-8217.

[86] KOPS G J, DANSEN T B, POLDERMAN P E, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress[J]. Nature, 2002, 419(6904): 316-321.

[87] NEMOTO S, FINKEL T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway[J]. Science, 2002, 295(5564): 2450-2452.

[88] BIRNBAUM A, SODDERS M, BOUSKA M, et al. FOXO regulates neuromuscular junction homeostasis during Drosophila aging[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021, 12: 567861.

[89] CHO H R, KONG Y J, HONG S G, et al. Hop2 and Sae3 are required for Dmc1-mediated double-strand break repair via homolog bias during meiosis[J]. Molecules and Cells, 2016, 39(7): 550-556.

[90] YANG J, ZHANG P, KRISHNA S, et al. Unexpected positive control of NFκB and miR-155 by DGKα and ζ ensures effector and memory CD8+ T cell differentiation[J]. Oncotarget, 2016, 7(23): 33744.

[91] NOODÉN L D. Senescence and aging in plants[M]. London: Academic Press, 2012.

[92] ZHANG S, LI F, ZHOU T, et al. Caenorhabditis elegans as a useful model for studying aging mutations[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 554994.

Regulatory mechanism of lifespan of bay scallops and peruvian scallops of *Argopecten*

ZHANG Zebin[1], JIANG Nan[1], TANG Yongzheng[1], WANG Chunde[2], LU Xia[1]
(1. Yantai University, School of Ocean, Yantai 264005, China; 2. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China)

Received: Oct.30, 2024
Key words: *Argopecten* scallops; lifespan; IIS pathway; nutritional restriction; ionizing radiation; genomic stability

Abstract: Marine bivalves hold significant economic, ecological, and sustainable developmental value in global fisheries and aquaculture. American scholars have reported that marine bivalves are ideal models for analyzing the regulatory mechanisms of natural aging and longevity. Bay scallops (*Argopecten irradians*) (<14 months) and Peruvian scallops (*A. purpuratus*) (7–10 a) are not completely reproductively isolated; however, the genetic variations in their genomes resulting from long-term adaptation to different environments have led to distinct lifespans, providing unique materials for investigating lifespan evolution mechanisms. The insulin/insulin-like growth factor signaling (IIS) pathway is a key pathway involved in various life processes, including growth, metabolism, reproduction, and lifespan. It is the first aging regulatory signaling pathway discovered and widely validated. This study reviews the potential mechanisms influencing lifespan determination through the IIS pathway in the two species of *Argopecten* from genetic and environmental perspectives. Genetic variation results in differences in protease activity and phosphorylation levels of core genes within the IIS pathway. Under environmental stress, variations in IIS pathway regulation, antioxidant and DNA repair responses, and metabolic regulation may contribute to the differences in lifespan among *Argopecten* scallops. This review provides new insights into evaluating lifespan evolution mechanisms in marine bivalves, further enhancing the theoretical understanding of aging and longevity mechanisms. Additionally, it offers theoretical foundations and biological markers for breeding long-lived, larger scallops.

(本文编辑: 谭雪静)