

中国科学家发现人类衰老的关键驱动力

目前,世界各国均面临着严重的人口老龄化,2050年约三分之一的中国人口年龄将超过60岁。衰老是人类疾病最大的危险因子。随着年龄的增长,许多与衰老相关的疾病如肿瘤、糖尿病、心血管疾病和老年痴呆等的发病风险逐年增加。延缓人体衰老有望推迟这些衰老相关疾病的发生,使更多老年人保持健康状态。

2015年4月30日,以“A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging”为题Science在线发表了中国科学院生物物理研究所刘光慧实验室、北京大学汤富酬实验室以及美国Salk研究所Juan Carlos Izpisua Belmonte实验室在干细胞衰老机理方面的一项突破性的研究成果。该研究结合多能干细胞定向分化技术、基因组靶向编辑技术、以及表观遗传组分析技术首次揭示了异染色质的高级结构失序(disorganization)是人类干细胞衰老的驱动力之一,为延缓衰老及研究和防治衰老相关疾病提供了新的潜在靶点和思路。

人类衰老的过程漫长且复杂,小鼠等模式动物的衰老过程与人相差甚远,人类衰老的转化医学研究一直面临着巨大的挑战。科学家通过研究一种罕见的人体加速衰老的疾病揭示了人类自然衰老的奥秘。这种疾病被称为“成年早衰症”,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,由WRN基因(编码一种DNA修复/解旋酶)的突变所致。患者20岁左右开始白头,30岁左右患上白内障,并多发骨质疏松、二型糖尿病、心脏病和肿瘤等典型的衰老相关的疾病,多于50岁左右死亡。

研究人员首先提出“组织干细胞的加速衰老(耗竭)可能是人类早衰症的病因”这一科学假设,并通过基因组靶向编

辑技术使得人间充质干细胞(MSC)中的WRN基因发生纯合缺失突变,在实验室“制造”出人类早衰症特异的MSC。这些早衰症MSC不仅表现出生长速度减慢、DNA损伤反应加剧和分泌大量炎症因子等衰老指征,而且表现出内层核膜蛋白以及核周异染色质的加速缺失。通过对组蛋白共价修饰、DNA甲基化以及RNA转录本进行全基因组扫描,研究人员发现早衰症干细胞的异染色质发生了显著的结构退行性变化,主要表现为着丝粒和端粒附近的H3K9me3“山脉”(mountains)的缺失。进一步研究发现,WRN蛋白同异染色质蛋白SUV39H1和HP1 α 共存于一个蛋白复合物中,该复合物具有维持异染色质和核纤层的稳定性以及阻止MSC衰老的作用。WRN的缺失导致异染色质结合蛋白的减少以及着丝粒卫星DNA的转录,进而诱发细胞衰老(图1)。通过比较健康老年人和年轻人体内分离的MSC,也可见WRN水平的下调以及核膜蛋白和异染色质结构的异常,提示异染色质的重塑可能是正常细胞衰老的驱动力之一。最后,研究发现过量表达HP1 α 能抑制早衰症细胞的加速衰老,因而为未来干预人类干细胞的衰老提供了可能的分子靶标。

人们普遍认为,衰老可能源于细胞内不断聚集的DNA损伤(基因组不稳定性)。作为支持该理论的重要依据之一:DNA损伤修复蛋白WRN的突变会导致人类成年早衰症。此项研究不仅揭示了WRN蛋白在表观遗传调控方面的全新功能,而且确立了染色质高级结构的改变在驱动人类细胞衰老中发挥的核心作用。该研究为干预人类细胞衰老提供了令人兴奋的线索,即保持或恢复细胞中遗传物质的正确包装可能延缓甚至逆转细胞的衰老,进而促进人类的健康长寿。

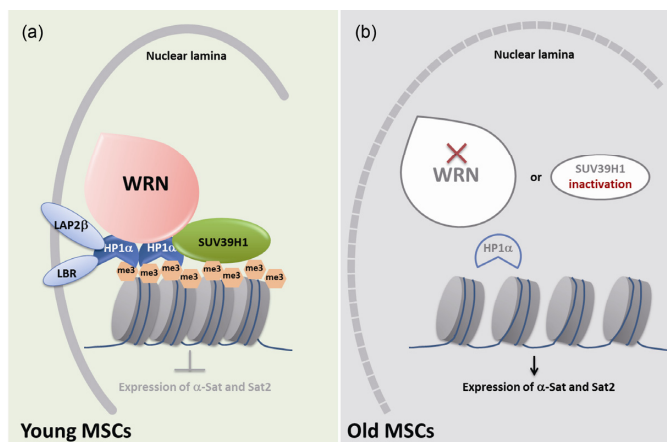


图1 描述WRN保护异染色质稳定性的示意图。(a) 野生型的间充质干细胞中,WRN蛋白与异染色质组分SUV39H1和HP1 α 形成了一个复合物,并与H3K9me3富集的异染色质一起附着在核膜区域。(b) WRN蛋白缺失或者SUV39H1失活破坏了这个复合物结构,导致异染色质不稳定、核纤层组织异常、着丝粒区域 α -Sat和Sat2转录增强,从而驱动了早衰型间充质干细胞的衰老

(本刊编辑 张冬梅)