我国学者发现调控灵长类衰老的节律分子开关

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/17703.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

我国学者发现调控灵长类衰老的节律分子开关。近日，中国科学院动物研究所研究员刘光慧研究组与中山大学教授项鹏研究组等合作，发现了调控灵长类衰老的节律分子开关BMAL1，揭示了核心节律蛋白BMAL1具有维持基因组稳定性、抑制转座子LINE1活化，并拮抗灵长类组织和细胞衰老的新型功能。这一研究于3月15日在线发表于《核酸研究》（Nucleic Acids Research）。

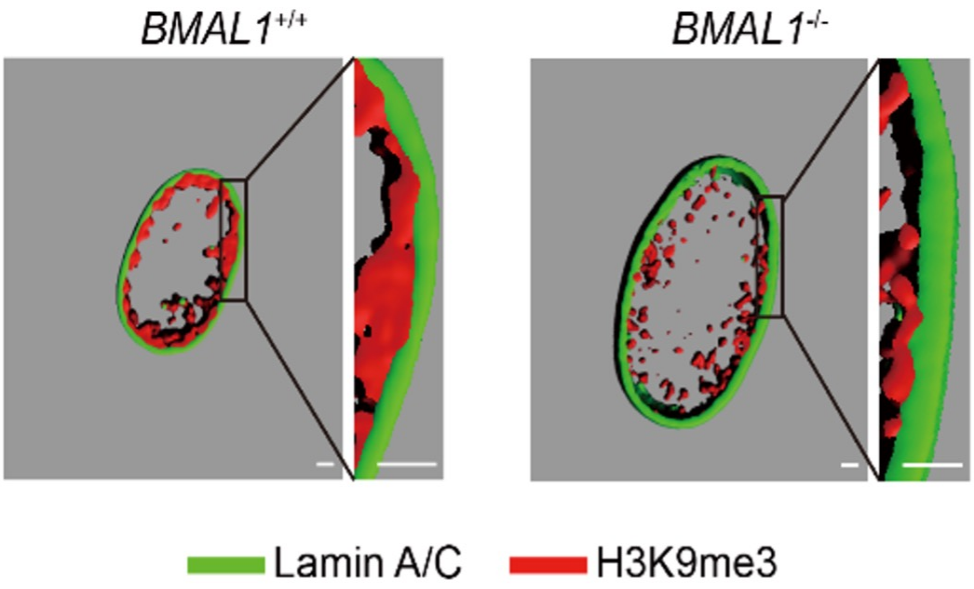
据了解，昼夜节律机制调节哺乳动物的睡眠-觉醒周期、新陈代谢、免疫功能和繁殖等生理活动与外界24小时昼夜循环相协同，从而维持机体组织和细胞生理活动的动态平衡。节律紊乱通常被认为是机体加速衰老的重要诱因。然而，核心节律机制如何调控灵长类的衰老仍知之甚少。

BMAL1是生物钟最核心的组分之一，它作为转录因子在维持细胞分子生物钟和个体节律方面发挥着重要作用。迄今为止，BMAL1蛋白在灵长类细胞稳态及衰老中的调控作用尚不明确。

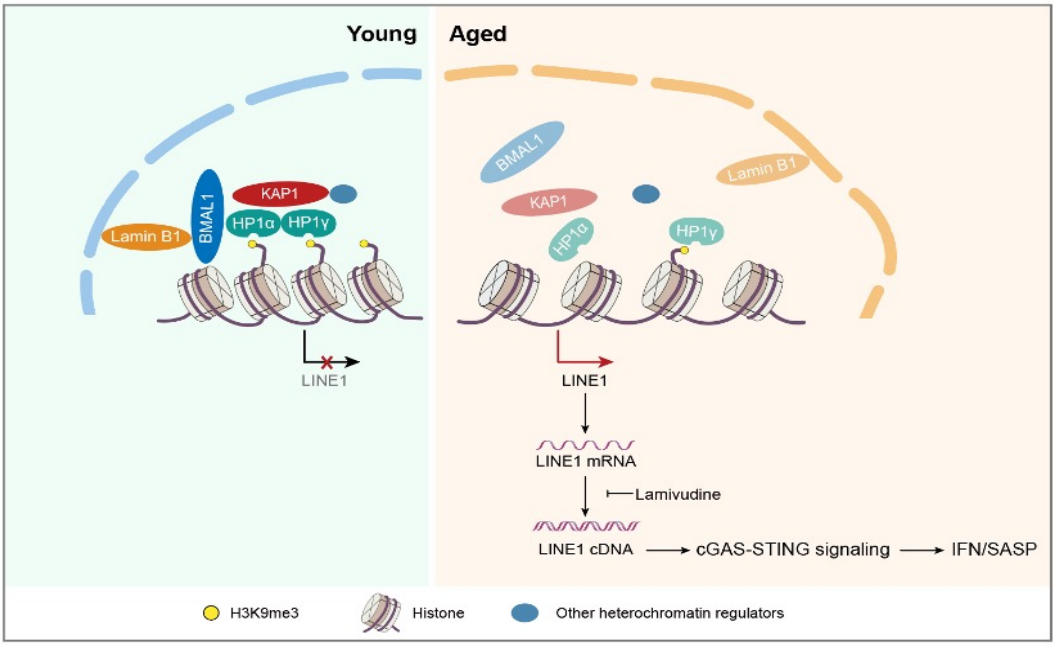
在该研究中，研究人员发现，人和猴细胞衰老过程中BMAL1逐渐从细胞核中排空，这提示BMAL1可能与细胞衰老的基因表达调控相关。

为研究BMAL1对灵长类细胞衰老的调控功能，研究人员结合CRISPR/Cas9介导的基因编辑技术和干细胞定向分化技术获得了BMAL1敲除的人间充质干细胞，进而发现BMAL1蛋白的缺失引起人间充质干细胞的加速衰老。虽然BMAL1依赖于其转录活性参与节律调节，但野生型BMAL1及其转录活性丧失的突变体均可抑制BMAL1缺失所致人间充质干细胞加速衰老，说明BMAL1对衰老的调控不依赖于经典的转录功能。

深入的机制研究发现，BMAL1与核纤层及异染色质蛋白结合，有助于维持异染色质的结构稳定性，进而抑制跳跃基因LINE1的活化。BMAL1的缺乏导致LINE1等核酸垃圾在胞浆内表达和聚集，进而诱导下游cGAS-STING天然免疫通路的激活，加速干细胞衰老。反转录酶抑制剂拉米夫定（Lamivudine）处理可有效抑制BMAL1缺失引起的细胞加速衰老。



BMAL1缺失导致人间充质干细胞异染色质去致密化 图源自论文



衰老伴随的BMAL1核内利用度降低导致LINE1激活，进而加速细胞衰老 图源自论文

同时，研究人员还发现，BMAL1缺失的猴间充质干细胞以及组织中也存在LINE1及cGAS-STING通路的激活，这说明BMAL1抑制垃圾核酸积聚、稳定天然免疫通路的新功能在人和非人灵长类

中保守。

本文的共同通讯作者、中国科学院动物研究所研究员曲静介绍，该项研究首次揭示了核心节律蛋白抑制LINE1-cGAS-STING通路进而调控灵长类衰老的新功能及新机制。这一研究成果拓展了人们对核心节律蛋白生物学功能的认识，建立了昼夜节律和衰老调控的科学联系，为延缓灵长类衰老提供了新的分子靶标，同时为防治衰老相关疾病开拓了新的思路。（来源：中国科学报刘如楠）

相关论文信息：https://doi.org/10.1093/nar/gkac146

作者：刘光慧等 来源：《核酸研究》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发