
研究揭示年轻血液促进干细胞及机体年轻化的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18515.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！

衰老是一种涉及全身多种组织器官系统性退化的过程，表现为渐进性机体再生能力减弱及功能衰退。异体共生（Heterochronic parabiosis）是通过外科手术连接年老和年轻小鼠的循环系统所构建的模型。该体系提供了一个独特的研究范式，可用于评价老化的机体受年轻血液影响后如何恢复活力，反之亦可用于研究年轻的组织和器官受衰老血液影响后加速退行的机制。迄今为止，年轻血液究竟靠何种力量使衰老个体重返“年轻态”的秘密还有待揭示。相关的重要科学问题包括：哪些衰老的器官、组织和细胞类型可以或者更容易被年轻血液“返老还童”？衰老干细胞的活力是否会被年轻血液增强？能否发现介导年轻血液效应的“年轻因子”，并以此作为干预器官衰老的新型分子靶标？

5月24日，中国科学院动物研究所、中科院北京基因组研究所、中科院干细胞与再生医学创新研究院等单位合作，于*Cell Stem Cell*在线发表题为*Heterochronic parabiosis induces stem cell revitalization and systemic rejuvenation across aged tissues*

的研究论文。该研究通过构建年老小鼠和年轻小鼠的异体共生模型，绘制了系统水平的单细胞转录组图谱，并对骨髓、脾脏、外周血、脑、肝脏、骨骼肌和皮肤等7种组织器官进行了深入解析。研究发现，暴露于年轻血液可有效改善老年个体不同组织的组织微环境，并恢复多种成体干细胞的活力。其中，造血干（祖）细胞（HSPC）是对年轻血液尤为敏感的细胞类型之一，年轻的血液可以通过上调趋化因子CCL3的表达促进衰老HSPC的“年轻化”。该研究在单细胞分辨率上揭示了异体共生引起的年老和年轻个体的细胞全景变化规律，揭示了年轻体内环境促进年老组织再生的关键介导因子，为发展衰老预警和干预的关键标志物和新型策略提供了重要的线索和思路。

研究发现，暴露于年老个体的血液可以使年轻个体的不同器官、组织和细胞类型呈现加速衰老的特征。而年老个体受年轻血液影响则呈现出典型的“年轻化”改变，主要表现为衰老组织微环境的改善及相应干（祖）细胞的激活。被激活的干（祖）细胞群体包括皮肤的基底细胞和毛囊干细胞、骨骼肌的成纤维/脂肪祖细胞，以及定位于骨髓的HSPC。其中，衰老的HSPC对年轻血液的反应尤为敏感。以往研究表明向淋系分化能力的减损是衰老HSPC的重要特征，该研究发现年轻血液暴露能上调老年个体HSPC中与淋系分化潜能相关的基因表达，并恢复骨髓中淋系细胞（如祖B细胞）的数量。结合差异基因表达、核心调控转录因子和细胞-细胞间通讯分析，研究团队发现了一系列以表观调控基因YY1以及细胞趋化因子CCL3为代表的HSPC衰老调控因子。结果显示，YY1的表达降低与HSPC老化密切相关，但其表达水平对年轻血液刺激缺乏足够响应性，而在衰老HSPC中被抑制的CCL3则可以被年轻血液诱导激活。进一步的小鼠移植实验发现，慢病毒介

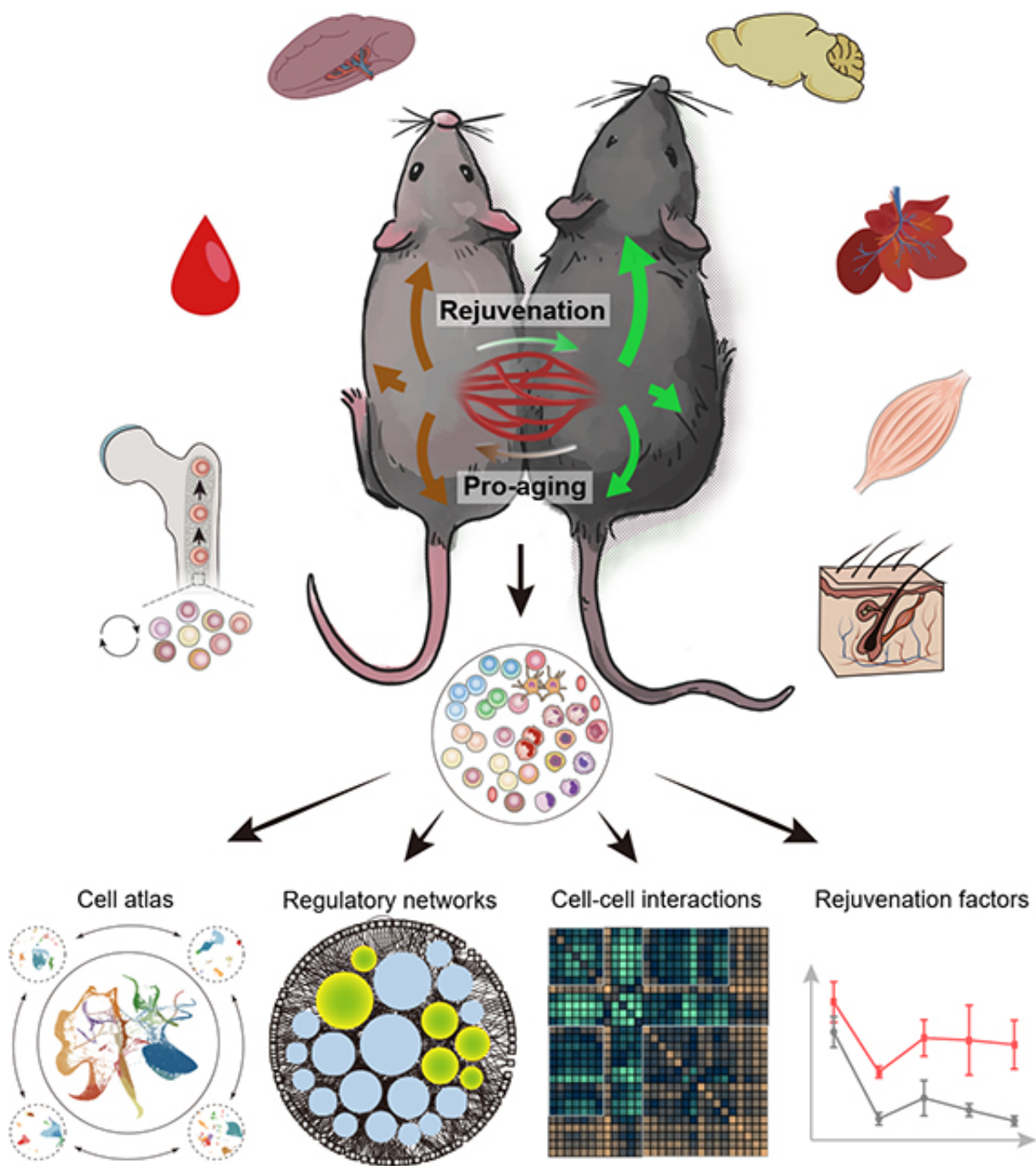
导的YY1过表达可有效增强年老的造血干（祖）细胞的重建能力；而基于CCL3过表达的“基因疗法”可显著提高年老造血干（祖）细胞向淋系分化的能力。

由于异体共生实验中年轻与年老个体的循环系统相通，因此个体之间可能存在彼此细胞（尤其是免疫类细胞）在不同组织器官中的相互混合。为了解析这一复杂的细胞互通情况，研究人员用CD45.1和CD45.2两种不同基因型为标记来区分异体共生年老和年轻小鼠的细胞，不仅通过流式技术分析不同基因型个体来源的造血免疫细胞，还进一步构建了CD45不同基因型小鼠异体共生的单细胞转录组图谱。研究结果显示，异体共生系统中外周血和脾脏细胞的互通程度较高，而骨髓HSPC却很低（年轻个体中的HSPC仅有不到1%来源于年老个体，年老个体中年轻来源的HSPC也少于5%）。这一结果提示，年轻血液对老年HSPC的“促年轻化作用”是一种受到年轻血液影响后的细胞内源性变化。除了造血免疫系统，老年个体的外周实体组织也会被年轻血液“年轻化”。值得一提的是，研究人员发现Giliz在成纤维细胞中的表达改变可能是系统衰老和年轻化的关键调控因素。

综上所述，该研究以跨器官、多维度的形式系统解析了异体共生模型中年轻血液促使老年个体“年轻化”以及年老血液加速年轻个体“老化”的细胞分子变化规律，发现了多种调控体细胞及干细胞“年轻化”的关键因子，为建立衰老的新型预警和干预策略提供了丰富的数据资源，奠定了相关的理论基础。同时，该工作也为人们从系统生物学角度发现机体“年轻化因子”提供了新的研究范式，在科学应对老龄化方面具有潜在的应用价值。

该研究获得科学技术部、国家自然科学基金委员会、中科院和北京市科学技术委员会等项目的资助。

[论文链接](#)



年轻血液促进机体多组织年轻化的系统生物学研究

研究团队单位：动物研究所

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](https://www.iikx.com)转发