
研究揭示逆转心脏衰老的关键蛋白

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24439.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！

衰老是心血管疾病的首要危险因素，可导致心脏结构异常和功能衰退，如室壁肥厚、舒张功能障碍、纤维性颤动等。这些与年龄相关的心脏变化会增加多种心脏疾病的患病率，进而影响人类健康和寿命。随着全球人口老龄化形势日益严峻，探索人类心脏衰老的核心机制，制定相应的预警、预防和治疗策略变得尤为重要。心脏衰老是复杂的动态过程，受到多种因素的影响。迄今为止，鲜有关于灵长类心脏衰老的跨维度研究，亟待揭示其关键分子机制。

10月3日，中国科学院动物研究所刘光慧课题组、曲静课题组，联合北京基因组研究所张维绮课题组，在《自然-衰老》（Nature Aging）上，在线发表了题为SIRT2 counteracts primate cardiac aging via deacetylation of STAT3 that silences CDKN2B

的研究论文。该研究首次基于食蟹猴衰老心脏转录组和蛋白组的联合分析，揭示了SIRT2通过去乙酰化STAT3进而延缓灵长类心肌衰老的新机制，并通过SIRT2基因疗法实现了衰老心脏功能的逆转。该成果入选《自然-衰老》当期封面文章。《自然-衰老》同期配发了News Views，对论文进行了亮点评述。

该研究利用自然衰老的非人灵长类动物（食蟹猴）模型，通过对心脏肥大、肌节紊乱和炎症等衰老表型分析，结合高通量蛋白组和转录组测序、基因编辑、人多能干细胞定向诱导心肌细胞分化、基因表达调控、病毒载体基因治疗等技术手段，发现SIRT2蛋白的表达下调是驱动灵长类心肌细胞衰老的关键因素。一方面，研究通过对食蟹猴心脏中鉴定到的衰老差异蛋白与不同蛋白编码基因集（包括衰老相关的心血管疾病相关基因、Aging Atlas衰老相关基因及表观调控相关基因）进行联合分析，发现去乙酰化酶SIRT2是唯一与不同心血管疾病以及表观遗传调控均相关的衰老下调蛋白。另一方面，研究利用CRISPR-Cas9介导的基因编辑和人多能干细胞定向诱导分化技术，首次获得SIRT2敲除的人心肌细胞，并发现SIRT2缺失的人心肌细胞表现出加速衰老、异常肥大等一系列心脏衰老相关表型，且表现出与老年食蟹猴心脏类似的基因表达谱改变。

进一步，研究结合转录因子网络解析、免疫共沉淀偶联蛋白质谱分析、蛋白定点突变、染色质免疫沉淀-实时定量聚合酶链反应、原位电镜等多种技术方法进行深入的机制研究，发现了SIRT2蛋白通过

与转录因子ST

AT3相互作用，促使后者K6

85去乙酰化，进而抑制细胞周期阻滞基因CDKN2B

的转录。SIRT2的缺乏引

起人心肌细胞中STAT3的乙酰化水平升高，促进CDKN2B

基因表达，导致心肌细胞

衰老和肥大。与之相对，过表达SIRT2或敲低CDKN2B均可延缓人心肌细胞衰老。

在证明SIRT2是调控人心肌衰老的关键靶标后，该研究提出基于SIRT2的基因疗法或延缓心脏衰老这一科学假设。为了测试这一论点，科研人员向24月龄老年小鼠心肌内多点注射编码SIRT2蛋白的慢病毒，并在2周后发现老年小鼠心脏的射血分数（EF）、短轴缩短率（FS）以及心肌肥大等指标均表现为明显的“年轻化”特征，这提示SIRT2可作为体内干预心肌衰老的分子开关，未来或可通过发展SIRT2增强基因疗法或SIRT2特异性激动剂实现对心脏衰老及相关心血管疾病的预防和治疗。

该研究系统绘制了灵长类心脏衰老的多维基因表达图谱，解析了SIRT2-STAT3-CDKN2B通路在灵长类心肌细胞衰老中的关键作用，揭示了可逆转心脏衰老的“乙酰化开关”。该工作为明确人类心脏衰老的分子驱动力，建立心脏衰老及相关疾病的临床诊断、早期预警及干预策略提供了重要的线索和思路。

该研究由动物所、北京基因组所、北京干细胞与再生医学研究院、首都医科大学宣武医院等合作完成。研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会、中国科学院和北京市等的支持。湖南大学和北京大学第三医院的科研人员参与研究。

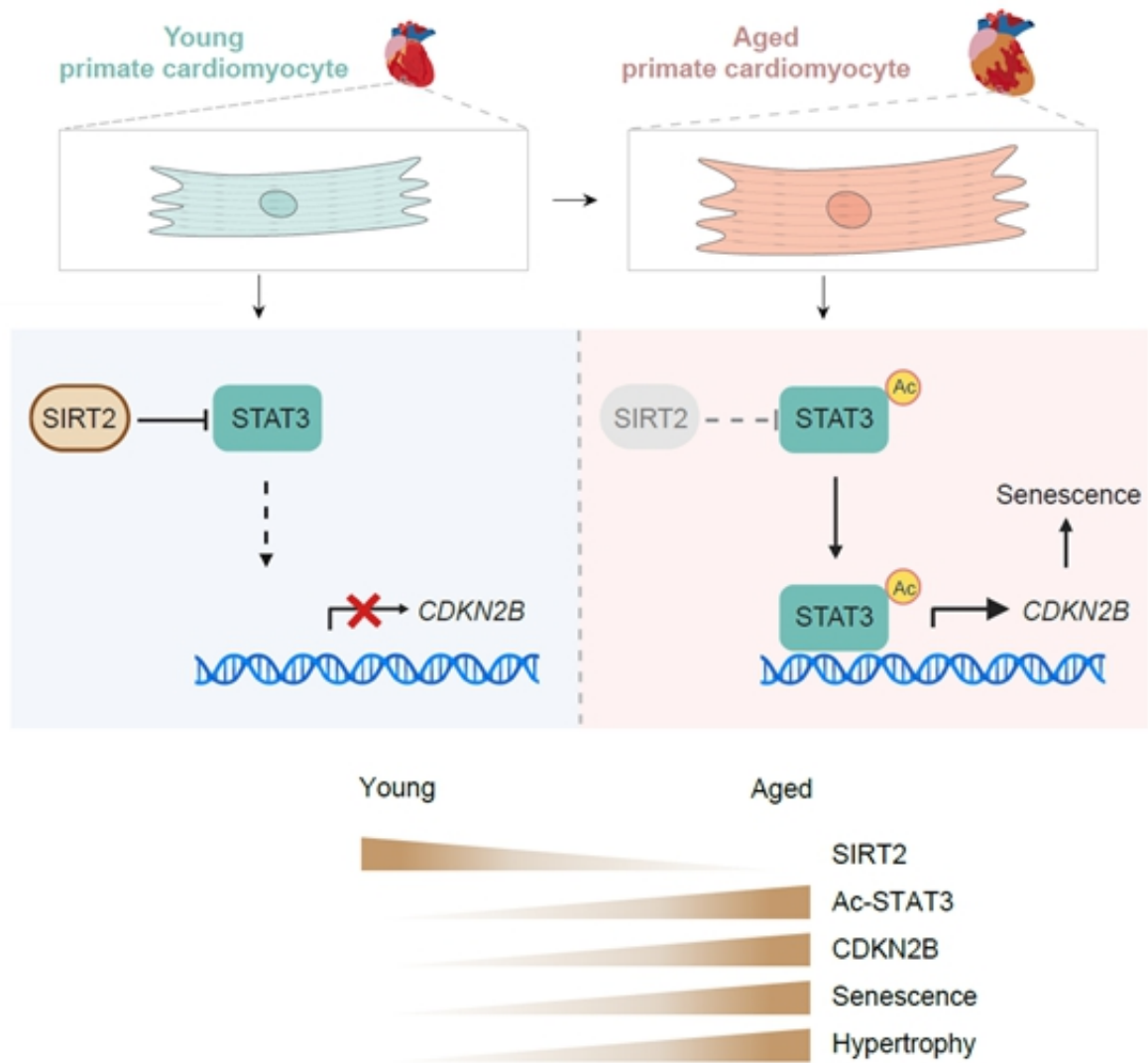


图1. SIRT2延缓灵长类心肌衰老的分子机制



图2. 利用SIRT2编织年轻健康心脏（入选Nature Aging封面）

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