研究揭示人类基因组中的“年轻化”基因

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24543.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！

随着人口老龄化的到来，衰老相关疾病的高发正成为健康挑战。延缓衰老以及增强衰老组织活力和功能维持，进而促进老年健康是亟待解决的科学难题。细胞衰老（cellular senescence）是器官衰老乃至机体功能退行的本质特征和内在驱动力，为老年慢病提供了机制框架和干预思路。如何延缓甚至逆转细胞衰老，已成为生命科学领域最前沿的科学问题之一。

细胞更生（cellular rejuvenation）是指通过干预手段实现衰老细胞年轻化、重现细胞活力的过程。通过重塑表观遗传和基因表达程序使细胞“返老还童”，是延缓衰老、防治衰老相关疾病的重要方法和策略之一，这使得该领域迅
速成为科学家关注的焦点。
中国科学院动物研究所研究员刘光慧及合作者，在国际上率先利用体细胞重编程（somatic reprogramming）技术，在衰老程度高、速度快的人类儿童早衰症（Hutchinson Gilford progeria syndrome，HGPS）成纤维细胞中导入四个Yamanaka重编程因子OSKM（Oct4、Sox2、Klf4、c-Myc），实现了衰老细胞表观基因组重塑，逆转了人类细胞的衰老时钟。该研究衍生了后续一系列通过部分重编程（partial
reprogramming）技术进行衰老干预的探索，并在啮齿类动物模型中取得了重要进展。

目前，部分重编程技术已成为实现器官和细胞更生的重要路径。病毒载体介导的重编程因子“疗法”在模式动物中显示出延缓器官退变的潜力。然而，基于重编程因子的细胞更生方案不可避免地存在擦除成体细胞分化状态、改变初始“细胞身份”（cell identity）、诱发肿瘤等风险。这在一定程度上限制了重编程技术在衰老干预中的临床应用前景。因此，领域内亟需发现独立于重编程因子的全新细胞更生因子，并据此发展更为安全、高效的衰老干预策略。

10月12日，动物所刘光慧研究组、曲静研究组，联合中国科学院北京基因组研究所张维绮课题组、任捷课题组，在《细胞-干细胞》（*Cell Stem Cell*）上，在线发表了题为*Genome-wide CRISPR activation screening in senescent cells reveals SOX5 as a driver and therapeutic target of rejuvenation*的研究论文。该研究首次通过基于人间充质前体细胞（human mesenchymal precursor cell，hMPC）的全基因组基因增强（Gain-of-
function）筛选，鉴定出一系列促更生因子（rejuvenation factor）。其中，转录因子SOX5为筛选名单中全新、强效的更生因子，可通过靶向激活HMGB2的表达来重塑衰老细胞、重启细胞活力。更重要的是，基于SOX5过表达的“基因疗法”可以延缓小鼠关节衰老，促进关节软骨再生并改善骨关节炎症状。这为人类衰老相关疾病的防治提供了新的研究方向。

科研人员基于该团队前期建立的人间充质前体细胞衰老研究体系，利用CRISPR激活（CRISPR activation，CRISPRa）工具介导的基因功能增强筛选技术，对全基因组范围内的两万多个蛋白编码

基因进行全面排查，首次系统鉴定人间充质前体细胞的更生因子合集。通过对排名前列的强效更生因子开展独立功能分析，研究证实了这些因子的激活均可延缓人间充质前体细胞衰老，提示这个更生因子合集是一个值得挖掘的基因资源库。其中，转录因子SOX5与Yamanaka重编程因子SOX2属同一蛋白家族，且表现出显著的促细胞年轻化能力，因而成为研究关注的焦点。

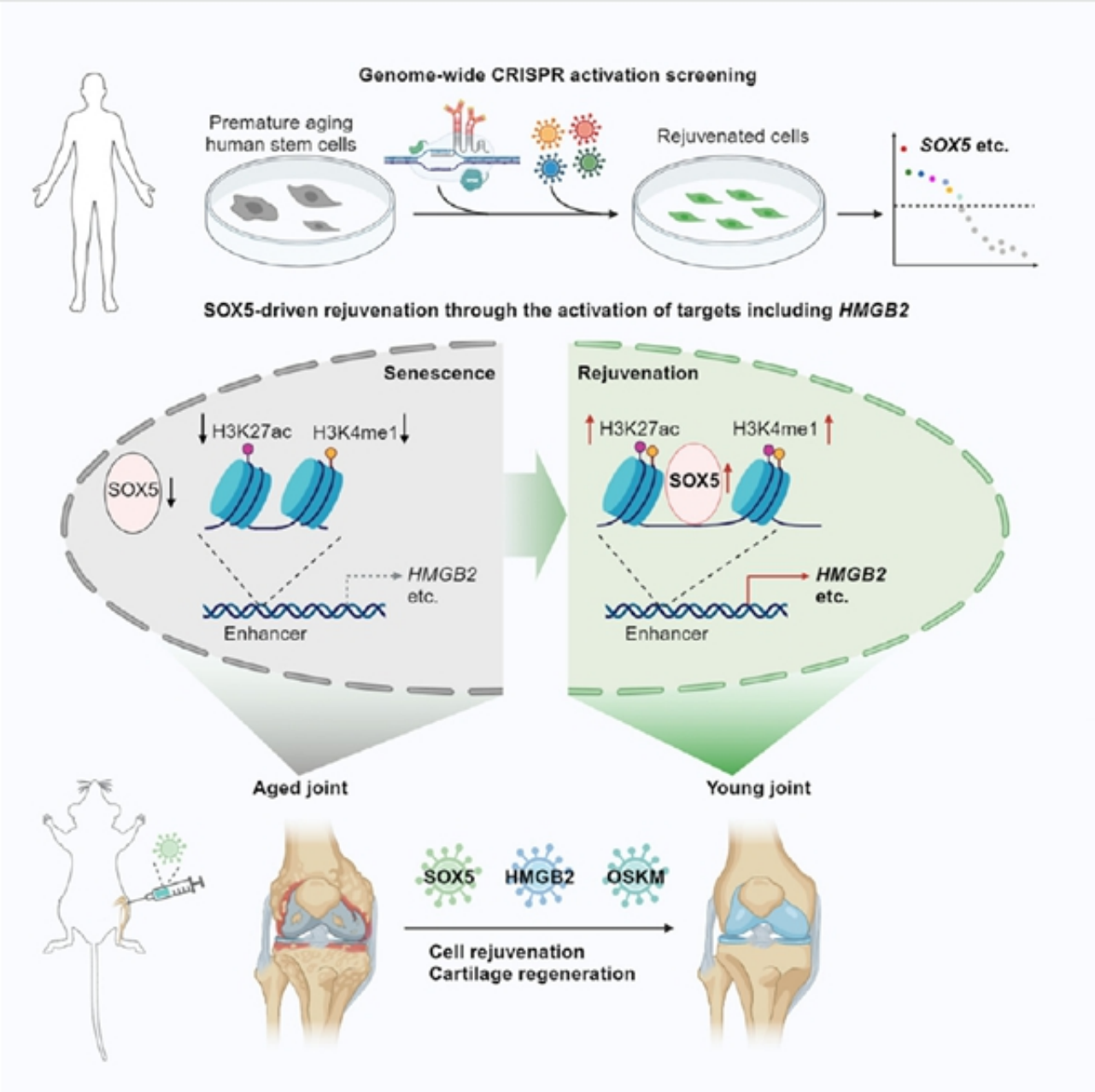
进一步，该研究通过多种技术手段、结合多种生理与病理性人类细胞衰老模型，证实SOX5可在不改变细胞身份的前提下促进人类细胞更生。为探讨更生背后的分子机制，研究通过表观和转录组学
技术联合
分析SOX5的作用靶
点，发现了SOX5可作为转录激活因子
结合于衰老抑制基因*HMGB2*增强子区域，从而激活*HMGB2*
的表达，启动细胞年轻化进程。与之相对，抑制SOX5或HMGB2表达会加速细胞衰老。由此，该团队揭示了SOX5-HMGB2轴或可作为干预人类细胞衰老的关键靶标。

研究通过在老年小鼠关节给予SOX5基因治疗验证其潜在应用价值。结果显示，SOX5基因治疗可有效延缓关节细胞衰老，抑制骨赘和滑膜增生，降低关节腔炎症水平并促进软骨再生。行为学实验进一步支持了上述成果即治疗组动物的肢体抓力显著提升。进而，该研究平行比较了SOX5基因治疗和Yamanaka四因子OSKM基因治疗在延缓骨关节炎方面的效果。两种处理在多项关节衰老的评价指标上效果相当，但由于SOX5单因子治疗不会引起细胞身份的改变，且SOX5单因子核酸编码序列较短，更易在细胞中均衡表达，因而在长期干预效果上可能具有更好的安全性和有效性。综上，基于SOX5的基因疗法或有望实现器官衰老的干预，助力延长健康寿命。

该成果是合作团队于2021年明确人类全基因组衰老促进基因名录（Science Translational Medicine 2021）后，针对人类基因组中衰老抑制基因，首次系统筛选出SOX5等新型促更生因子。该研究加深了科学界对衰老程序化理论的认识，揭示了独立于重编程因子的全新细胞更生因子合集，并发展了逆转细胞和组织衰老的新型策略。这些新的知识和技术体系为阐明驱动衰老的分子通路、建立人类器官衰老及相关退行性疾病的临床诊断及干预手段提供了新可能。

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。

论文链接



研究揭示人类基因组中的“ 年轻化 ”基因

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转发