

---

# 研究揭示相分离调控衰老的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24877.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！**

细胞区室化是细胞内复杂生化过程有序进行的基础，也是生命演化在细胞水平的重大事件。磷脂双分子层包裹的有膜细胞器是传统认知的细胞区室。与之相对，生物大分子通过分子间多价相互作用发生相分离，在细胞内形成高度浓缩的凝聚体，可以精细驱动DNA组装、RNA转录等一系列重要的生命过程。如何识别具有重要生物学意义的凝聚体并阐明相分离与其生物功能之间的调控机理，已成为当前生命科学领域最前沿的科学问题之一。

衰老是人类慢性疾病的重要危险因素。细胞衰老是机体衰老及衰老相关疾病发生发展的主要驱动因素之一。在衰老过程中，细胞经历了剧烈的转录重塑，数千个基因的表达发生改变，涉及细胞周期阻滞、炎症因子分泌等多个分子生物学过程。然而，衰老相关的关键转录事件是否受到相分离的调控，未见报道。

11月7日，中国科学院动物研究所刘光慧研究组、曲静研究组，联合北京基因组研究所张维绮课题组，在《细胞发现》（Cell Discovery）上，在线发表了题为SGF29 nuclear condensates reinforce cellular aging的研究论文。该研究首次阐明了液-液相分离调控细胞衰老的分子事件，发现了转录调节蛋白SGF29通过相分离招募转录机器形成蛋白凝聚体，介导细胞周期阻滞蛋白p21<sup>Cip1</sup>（由CDKN1A基因编码）表达，从而诱导细胞衰老。

该研究基于体外构建的儿童早衰综合征、成年早衰综合征以及复制性衰老的人间成纤维细胞模型和人成纤维细胞衰老模型，运用高分辨率荧光成像技术对组蛋白乙酰转移酶SAGA（Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase）复合物组分进行筛查，发现了SGF29在衰老细胞的核内形成明显的蛋白凝聚体（图1），且凝聚体数量与细胞衰老的程度呈正相关。进一步的研究发现：在年轻细胞中异位过表达SGF29可诱导SGF29蛋白凝聚体的形成并触发细胞衰老；相反，在年老细胞中敲低SGF29则可延缓细胞衰老，提示SGF29蛋白凝聚体与细胞衰老密切相关。

进一步，研究使用荧光漂白恢复和活细胞成像技术，发现SGF29凝聚体内部具有流动性，可从光漂白中恢复和融合。此外，体外纯化的重组SGF29蛋白可形成液滴（图2），且液滴大小与盐浓度呈负相关。上述成果均支持SGF29蛋白具有液-液相分离的性质。

为了鉴定介导SGF29相分离的关键结构域和氨基酸，科研人员构建了一系列SGF29截短突变体，发现了SGF29的C端结构域是其发生相分离的关键部位。该工作结合自然无序区分析，预测并实验证明了位于C端结构域的第207位精氨酸是介导SGF29蛋白相分离的关键位点，并构建了可以破坏SGF29相分离的突变体（SGF29-R207P）。同时，研究发现，与野生型SGF29不同，SGF29相分

---

离突变体（SGF29-R207P）过表达不会引起细胞衰老，这表明SGF29蛋白相分离是细胞衰老的驱动因素。

为了探讨SGF29相分离如何驱动细胞衰老，研究人员采用染色质免疫共沉淀测序技术，绘制了SGF29野生型、相分离突变体（SGF29-R207P）的全基因组序列结合图谱。结果显示，相分离突变体在基因启动子区域的结合效率显著降低，提示相分离介导了SGF29与其靶基因元件的结合。研究进一步通过DNA-

FISH技术发现了SGF29的凝聚体可以被招募到CDKN1A

的启动子区域。此外，研究还发现了MED4、RNA聚合酶II等转录核心机器可以被招募到SGF29的凝聚体中，从而激活CDKN1A

基因的表达并诱导细胞衰老；而敲低CDKN1A

可以阻滞由SGF

29凝集体所致的细胞衰老。这

些实验结果表明SGF29相分离诱导的CDKN1A转录激活是介导人类细胞衰老的关键驱动力。

综上，该研究揭示了相分离调控细胞衰老的全新机制，阐释了衰老细胞核中SGF29相分离液滴可以通过招募并富集一系列转

录相关蛋白，进而驱动经典衰老促进基因CDKN1A

的表达（图3）。上述成果为进一步研发衰老及其相关疾病的防控策略提供了重要线索和全新思

路。由于蛋白质相分离在衰老生物学研究领域属于新生事物，未来将会涌现出更多的科学问题。

例如，衰老的不同组织、不同阶段是否存在着纷繁复杂的蛋白相分离事件？细胞衰老是否受到胞

浆中相分离事件的调控？非有丝分裂细胞衰老过程中的相分离事件是怎样的？如何以相分离作为

靶标干预细胞衰老及相关疾病？未来，期待这些谜题得以逐一澄清。

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。上海药物研究所的科研人员参与研究。

[论文链接](#)

SGF29 / SPiDER-βGal / DNA

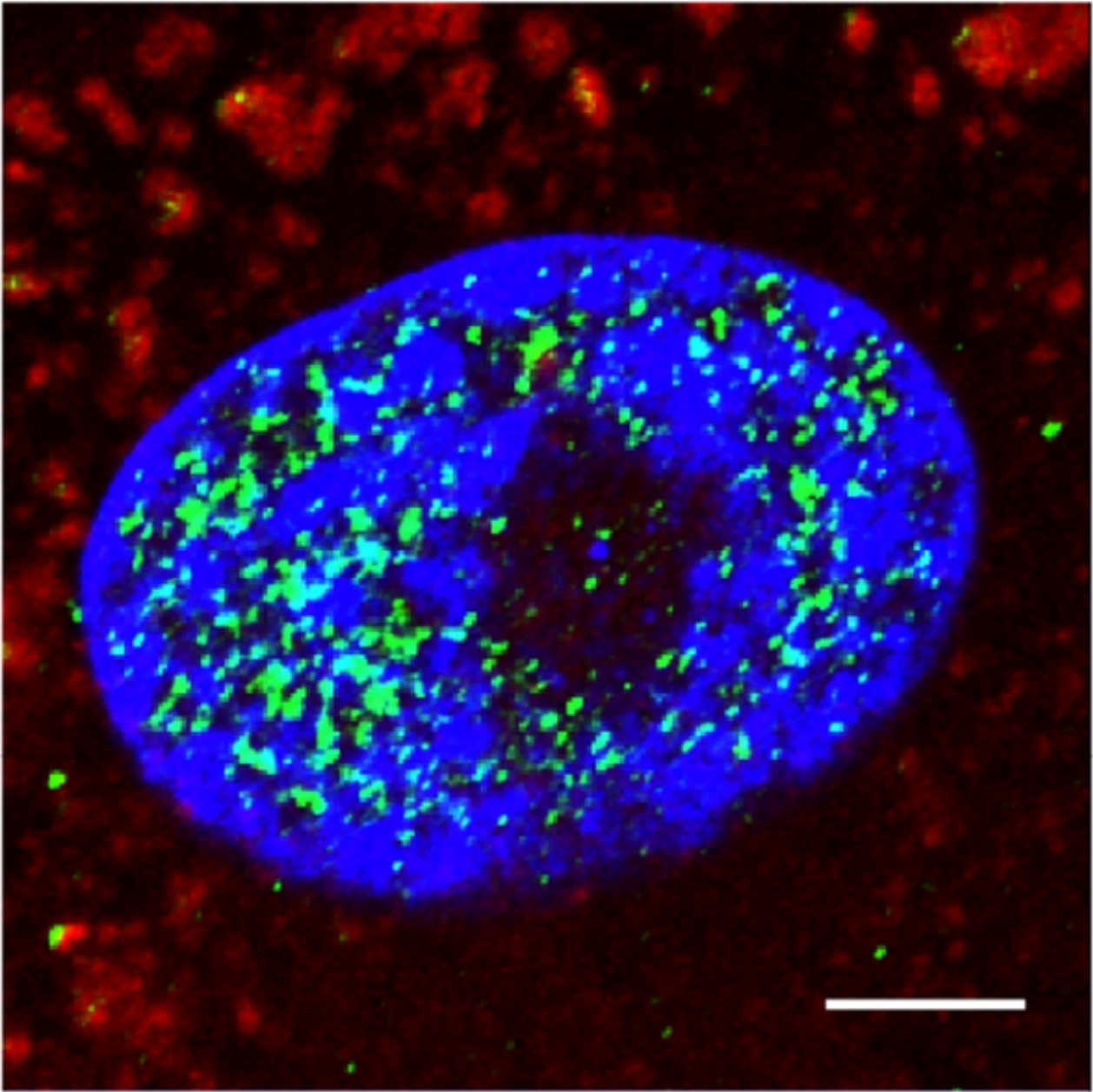


图1. SGF29在衰老的人间充质前体细胞核内形成蛋白凝聚体

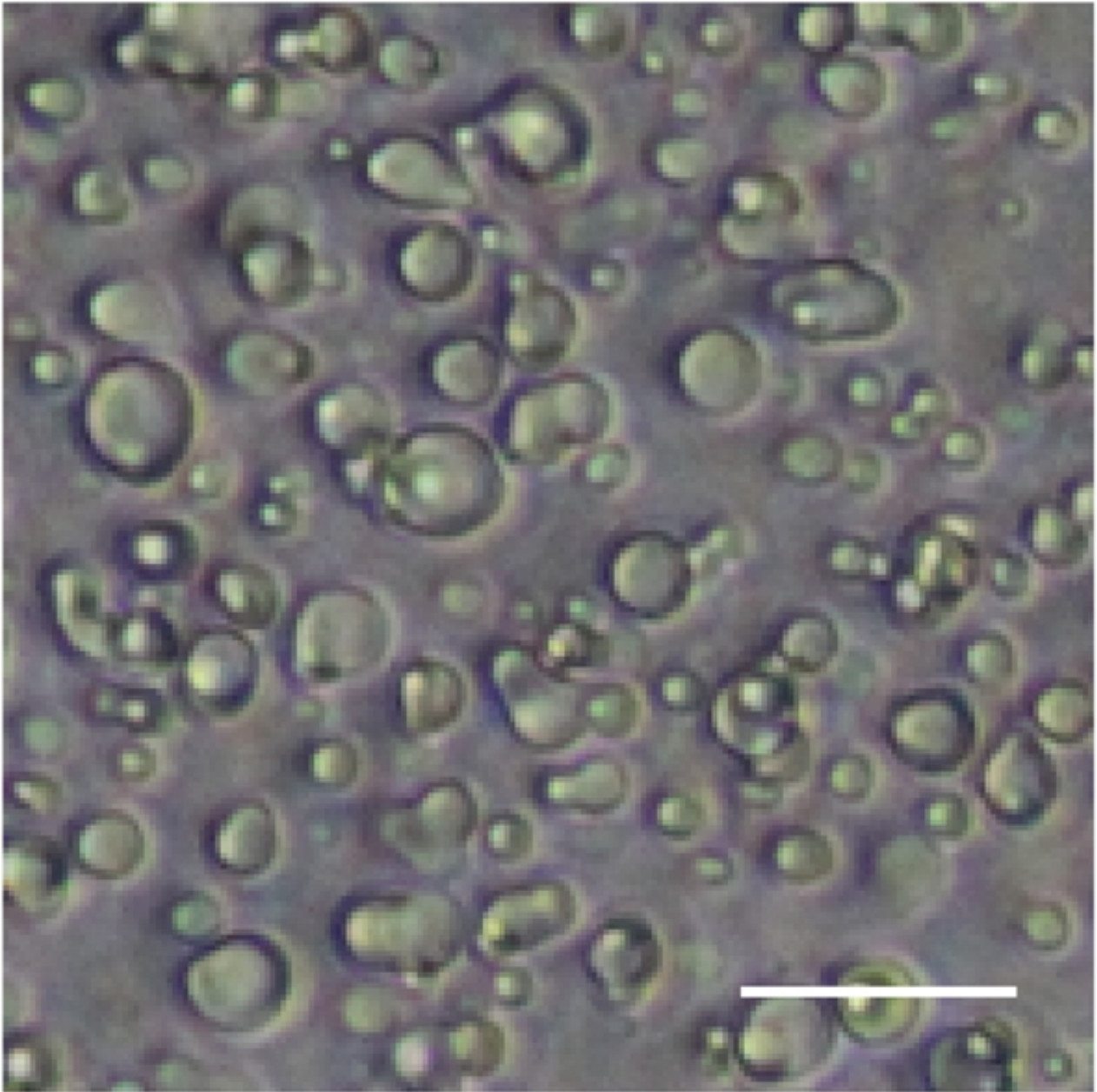


图2. 重组SGF29蛋白可在体外形成液滴

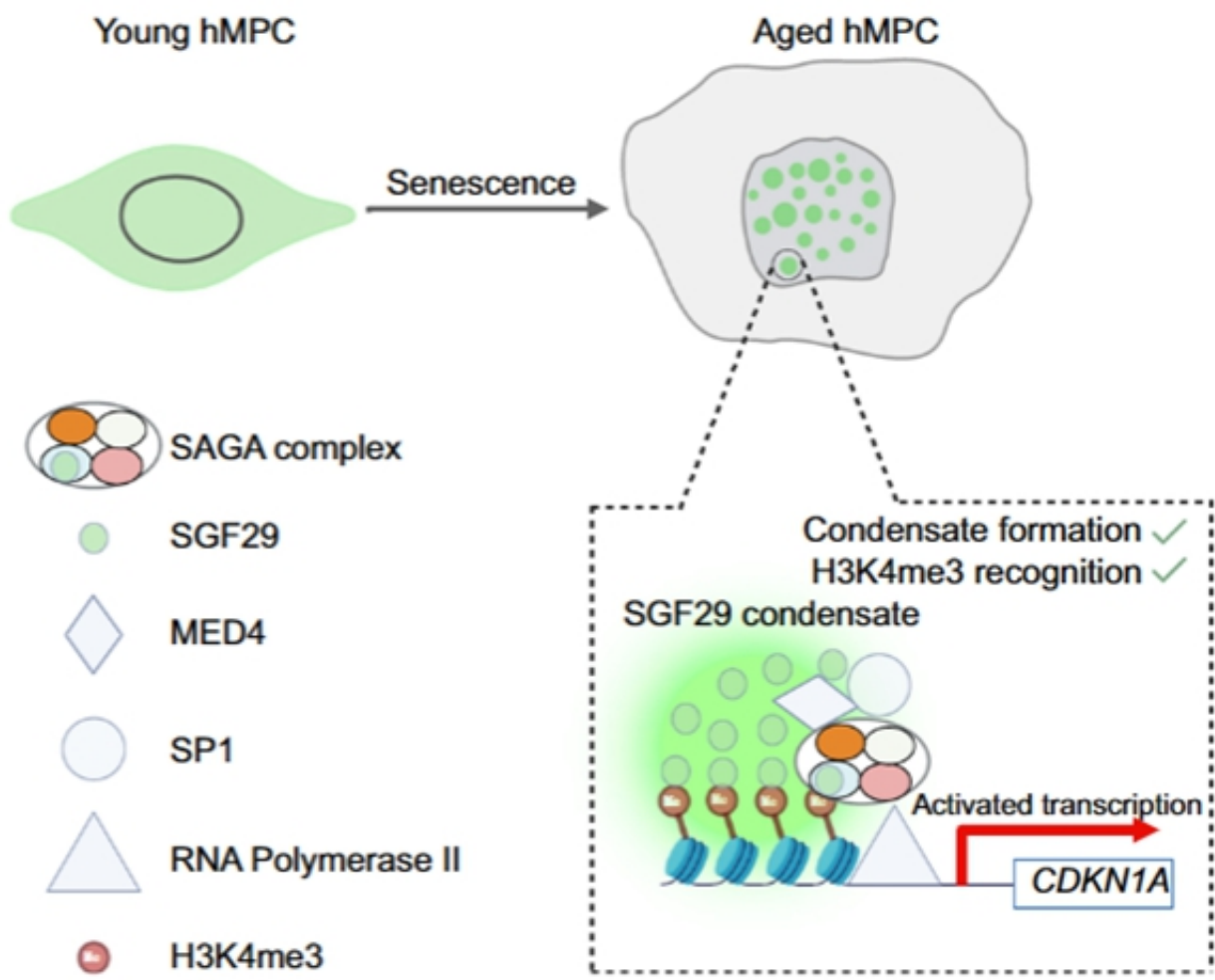


图3. SGF29相分离调控细胞衰老的分子机制

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](http://www.iikx.com)转发