
研究发现线粒体DNA突变引发小肠衰老的全新通路 与逆转方案

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25892.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！

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院刘兴国课题组在《自然-通讯》（Nature Communications）上，发表了题为NAD⁺ dependent UPRmt activation underlies intestinal aging caused by mitochondrial DNA

mutations⁹

的研究成果。该研究发现老龄动物的肠中线粒体DNA低频点突变（0.005-0.05）的特异积累。利用动物模

型和类器官技术论

证线粒体DNA突变累积，导致肠道衰

老过程中NADH/NAD

+氧化

还原态的消耗

，并通过激活转录因子5（

ATF5)依赖的线粒体未折叠蛋白反应（UPRmt）激活，损伤Wnt/ -

catenin信号和耗竭肠干

细胞以引发肠衰老，并进一步开发出通过补

充NAD⁺前体NMN（烟酰胺单核苷酸）的逆转衰老方案。

“廉颇老矣，尚能

饭否”和“一饭三遗矢”出自《史记

·廉颇蔺相如列传》。

“廉颇老矣，尚能饭否”指的是衡量

人的衰老看他的饭量；

“一饭三遗矢”说的是短时间内去了三趟厕所，说明年老。自古以来，肠道的器官稳态失衡被认为与个体衰老密切相关。

肠上皮是成年哺乳动物中自我更新速度最快的组织，约4~5天更新一次

。成年人的肠上皮由形成绒毛的分化细胞和隐窝中的干细胞组成。肠干细胞可以分化为不同的上皮细胞，从而形成有序的肠道结构，以维持肠道稳态和吸收、分泌、屏障与抗微生物功能等基本功能。然而，肠衰老的标志物和应答信

号通路尚不清楚。

目前，研究认为线粒体功能障碍是细胞衰老的

重要原因。有研究表明老年人类临床肠道样本存在线粒体DNA突变的积累。

然而，随着年龄的增长，线粒体DNA突变累积是否以及如何调控肠衰老？这是未知之谜。

该团队揭示了自然衰老动物的肠线粒体DNA突变随年龄变化的规律，并鉴定了类型为线粒体DNA低频点突变（0.005-0.05）。为了解析线粒体DNA突变对肠衰老的因果作用，研究使用了线粒体DNA突变（线粒体DNA聚合酶 γ -POLG突变）小鼠。这是广泛应用研究线粒体DNA突变引发衰老的实验模型。研究通过POLG突变小鼠和野生型小鼠产生了四类不同线粒体DNA突变率的小鼠。其中，POLG突变纯合子小鼠的线粒体DNA突变率最高，且和自然衰老小鼠一样，主要积累低频点突变（0.005-0.05）。研究结合肠类器官技术和肠干细胞内源标记技术发现，相同月龄下仅POLG突变纯合子小鼠更早出现了肠衰老的表型，展示出肠类器官分化程度低和肠干细胞数量锐减的现象，说明高负担的线粒体DNA突变可促进肠衰老的发生。这为肠衰老提供了线粒体DNA低频点突变（0.005-0.05）这一新的生物标记。

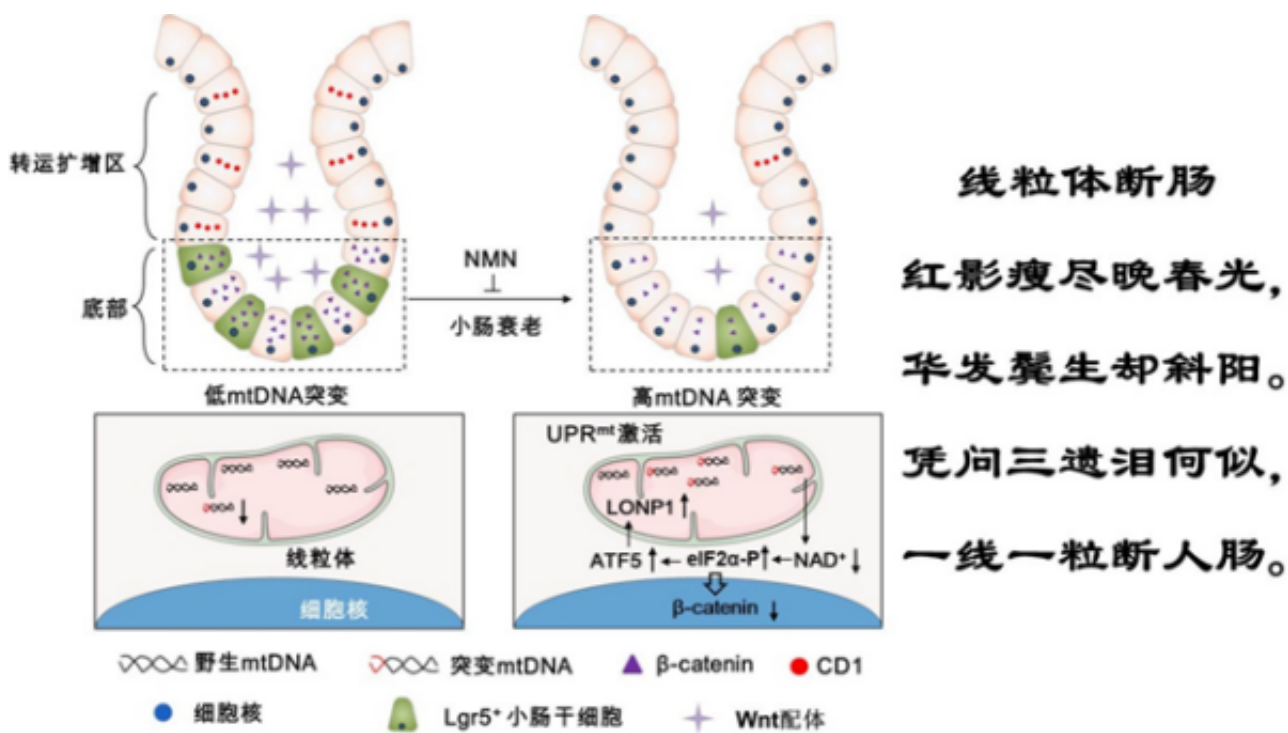
该研究通过多组学分析和实验，聚焦到线粒体相关的通路。NADH/NAD⁺氧化还原态的消耗导致肠功能中发挥重要作用的Wnt/ β -catenin信号衰减。进一步，研究通过NAD⁺前体NMN回补挽救了肠衰老表型，包括肠类器官分化和肠干细胞数量在一定程度上的恢复。研究发现，高负担的线粒体DNA突变导致NAD⁺缺失，激活了转录因子ATF5依赖的UPR_{mt}这一全新通路，促进和加剧了肠衰老表型的发生。UPR_{mt}被各种线粒体应激激活，包括线粒体与细胞核的蛋白失衡和线粒体蛋白运输障碍等。UPR_{mt}的标志是LONP1、HSP60和ClpP蛋白表达增加。而线粒体DNA突变引发的衰老UPR_{mt}激活中，仅有LONP1蛋白特异上调，为肠衰老提供了候选标志物。

综上，该研究首次解析了衰老累积的线粒体DNA突变与哺乳动物肠衰老之间因果关系的基本问题，鉴定了线粒体DNA低频点突变（0.005-0.05）与LONP1蛋白特异上调两个标志物，发现了从线粒体DNA突变，到线粒体反向信号、干细胞耗竭、细胞间信号，再到器官衰老的多层次时空机制，为延缓肠衰老提供了全新的思路、靶点和策略。

该研究由广州健康院、广州医科大学、中国科学院香港创新研究院（

筹)、香港中文大学和新西兰奥克兰大学等合作完成。
研究工作得到国家重点研发计划、中国科学院、国家自然科学基金、广东省和广州市的支持。

[论文链接](#)



线粒体DNA突变引发肠衰老机制与逆转方案

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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