发现线粒体DNA突变引发肠衰老机制与逆转方案

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/25931.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！

发现线粒体DNA突变引发肠衰老机制与逆转方案。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘兴国团队与合作者，研究发现了线粒体DNA突变引发小肠衰老的全新通路与逆转方案。相关成果发表于《自然-通讯》。

我们利用动物模型和类器官技术论证线粒体DNA突变累积会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/β-catenin信号和耗竭肠干细胞以引发肠衰老，并进一步开发了通过补充NAD+前体NMN（烟酰胺单核苷酸）的逆转衰老方案。论文通讯作者刘兴国表示。

该研究揭示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）。为了回答线粒体DNA突变对肠衰老的因果作用，研究人员使用了线粒体DNA突变（线粒体DNA聚合酶γ——POLG突变）小鼠，这一广泛应用研究线粒体DNA突变引发衰老的实验模型。他们使用POLG突变小鼠和野生型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，并且和自然衰老小鼠一样，主要积累低频点突变（0.005-0.05）。

结合肠类器官技术和肠干细胞内源标记技术，结果发现，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突变能促进肠衰老的发生。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。

研究人员通过多组学分析和实验抽丝剥茧，定位到线粒体相关的通路，及NADH/NAD+氧化还原态的消耗，从而导致肠功能中发挥重要作用的Wnt/β-catenin信号衰减。进一步，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。研究人员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UPRmt这一全新通路，进而促进和加剧了肠衰老表型的发生。

值得一提的是，UPRmt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。UPRmt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UPRmt激活中，仅有 LONP1 蛋白特异上调，为肠衰老提供了候选标志物。

该研究成果首次回答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，鉴定了其中线粒体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。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41467-024-44808-z

作者：刘兴国等 来源：《自然—通讯》

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