

---

# 科学家解析sirtuin长寿蛋白家族调控衰老的表观遗传机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/26475.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！*

Sirtuin蛋白是一类从古细菌到人类高度保守的去乙酰化酶。

Sirtuin蛋白的酶活依赖辅酶因子 - 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸NAD<sup>+</sup>

，是通过热量限制延缓衰老策略的重要靶点，在多个物种中发挥着寿命调控的相关功能，被称为“长寿蛋白家族”。人类si

rtuin家族的7个成员（SIRT1-7）均具有NAD<sup>+</sup>

结合和相对保守的催化结构域，但在细胞中的定位和活力却不同。目前，受限于研究手段，鲜有关于人类SIRT1-7生物学功能的系统性比较研究。同时，它们在协同调控表观遗传景观和细胞稳态中的潜在作用尚不清楚。

3月13日，中国科学院动物研究所曲静研究组与刘光慧研究组，联合北京基因组研究所张维绮课题组，在《发育细胞》（Developmental Cell）上在线发表了题为The sirtuin-associated human senescence program converges on the activation of placenta-specific gene PAPPA

的研究论文。该研究探讨了7个sirtuin家族成员通过调节染色质三维结构调控人干细胞衰老的作用，揭示了其共性调控的基因组热点区域；作为7个sirtuin蛋白的共同靶基因，胎盘特异蛋白PAPPA可因任何一个sirtuin蛋白的缺失而发生异位表达，进而触发细胞衰老程序。这一成果为阐明人类干细胞衰老机制提供了新见解，并为评估和干预衰老提供了新的线索和思路。

该研究运用基因组靶向编辑技术，获得了SIRT1-7分别敲除的人类胚胎干细胞，并将其定向分化为间充质干细胞。SIRT1-7中，任何一个成员在间充质干细胞中的缺失均导致细胞的加速衰老。为了剖析sirtuin不同成员调控人类间充质干细胞衰老的具体机制，科研人员通过ChIP-seq对sirtuin家族蛋白的经典底物H3K9ac、H3K18ac和H3K56ac进行了全基因组范围的分析。研究发现，在任何一个sirtuin缺失后，这三种组蛋白乙酰化修饰的程度均增加，提示不同的sirtuin家族成员均直接或间接的参与细胞核内的表观遗传调控。进而，研究对sirtuin缺失的人间充质干细胞进行了多层次表观修饰图谱绘制，包括激活型和抑制型在内的多种组蛋白修饰、DNA甲基化、染色质开放度以及核纤层与染色质互作等。研究结合基于机器学习模型的染色质状态分析发现，sirtuin成员缺失导致特定染色质区域出现激活型增强子状态的扩增。这些区域被定义为“sirtuin缺失敏感的基因组区域”。

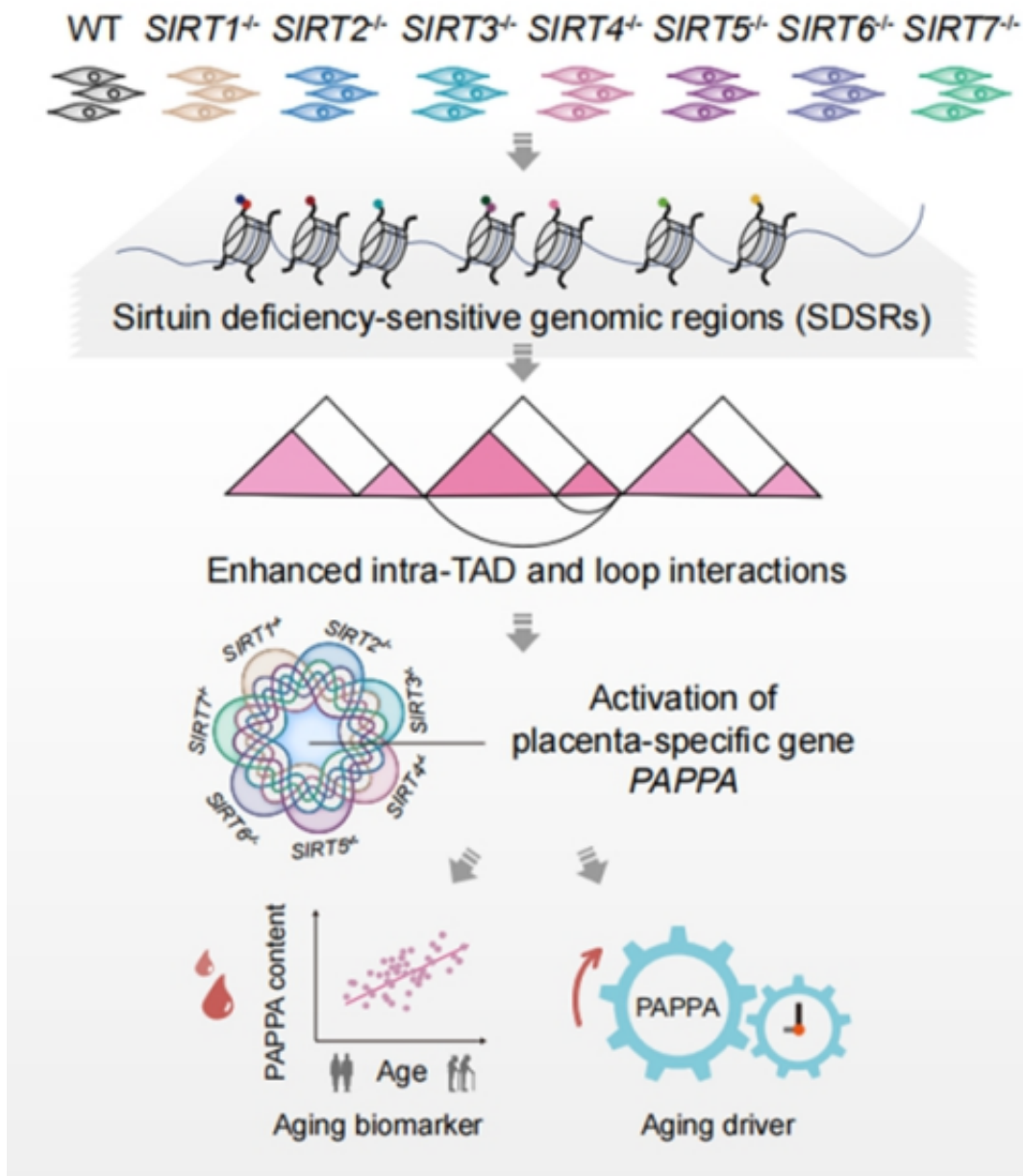
考虑到增强子活性的增加可能导致染色质局部接触的重新建立，该工作借助染色质构象捕获测序

---

技术探究了sirtuin蛋白缺失对染色质高级结构的影响，并观察到任何一个sirtuin缺失均会引起染色体内短距离相互作用增加。这种互作增加主要出现在富含SDSR的染色质拓扑结构域内部，导致增强子-启动子染色质环强度增加、二者空间距离拉近，进而诱导一系列基因表达。胎盘特异基因PAPPA是SIRT1-7分别缺失后共性上调表达的基因，其异位表达介导sirtuin蛋白缺失所致的促衰老效应。进一步，研究表明，PAPPA的表达上调是多种类型人类细胞衰老的“共性驱动力”。此外，老年人血浆中PAPPA的蛋白水平显著高于年轻人，提示其可作为度量人类衰老的潜在的生物标志物。

综上，该研究刻画了sirtuin家族成员调控人类干细胞衰老的多层次表观遗传景观图，揭示了sirtuin蛋白协同捍卫染色质高级结构稳定性、拮抗促衰老基因表达的全新分子机制。同时，该成果加深了科学家对人类衰老表观遗传调控的认知，为发展新型的衰老评估与干预策略提供了思路。

[论文链接](#)



Sirtuin长寿蛋白家族通过维持染色质结构抑制人干细胞衰老

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