
我国学者合作开发延缓骨骼肌衰老的基因疗法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32352.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！

我国学者合作开发延缓骨骼肌衰老的基因疗法。近日，首都医科大学宣武医院衰老与再生研究中心教授王恩团队联合中国科学院动物研究所研究员刘光慧、曲静团队利用灵长类骨骼肌衰老模型，首次揭示了长寿蛋白SIRT5通过促进蛋白激酶TBK1的去琥珀酰化修饰，抑制其下游促炎信号通路的激活，从而延缓骨骼肌衰老的新机制。

研究团队还开发了基于SIRT5的基因疗法，在体内实现了衰老骨骼肌的年轻化。这一研究成果不仅为揭示人类骨骼肌衰老的分子机制提供了重要线索，还提示SIRT5-TBK1信号轴有望成为延缓骨骼肌衰老及治疗相关退行性疾病的潜在干预靶标。相关研究发表于Nature Metabolism。

骨骼肌作为人体运动系统的核心组成部分，在维持机体运动功能和能量代谢平衡中发挥着至关重要的作用。增龄伴随的骨骼肌质量减少和功能减退不仅与老年人活动能力下降密切相关，还增加了跌倒和骨折等不良事件的发生风险。同时，骨骼肌的退化退行性改变还与年龄相关的代谢紊乱密切相关，是多种慢性疾病的重要诱因。

目前针对骨骼肌衰老和肌少症的有效干预手段还较为缺乏。因此，深入阐明骨骼肌衰老的分子调控机制，对于开发创新性治疗策略用于预防和改善年龄相关性肌肉衰退性疾病具有重要的科学意义和临床价值。

鉴于此，研究人员利用自然衰老的非人灵长类动物（食蟹猴）模型，系统性地揭示了骨骼肌衰老的多维度特征：肌纤维横截面积减少、肌纤维类型转变、免疫细胞浸润增加、纤维化和脂肪化加剧、神经肌肉接头退化以及骨骼肌干细胞丢失。在细胞水平上，研究人员观察到骨骼肌衰老伴随肌管细胞核纤层蛋白水平的降低和异染色质的去致密化。

通过定量蛋白质组学分析，研究人员发现SIRT5蛋白表达下调是灵长类骨骼肌衰老的关键分子特征之一。SIRT5属于长寿蛋白Sirtuins家族，其在骨骼肌衰老过程中的表达变化引起了研究团队的关注。

为探究SIRT5对骨骼肌稳态的调控机制，研究人员利用CRISPR-Cas9基因编辑技术和人多能干细胞的定向诱导分化技术，成功构建了SIRT5基因敲除的人肌管细胞模型。研究结果显示，SIRT5缺失的人肌管细胞表现出加速衰老和炎症因子表达增加的特征。同时，肌管细胞直径变小，骨骼肌萎缩标志物表达上调。这些表型与食蟹猴骨骼肌衰老的特征一致。进而，研究人员通过蛋白相互作用组学分析发现，SIRT5与蛋白激酶TBK1存在相互作用，且TBK1作为SIRT5的底物，可被其去琥珀酰化。进一步的蛋白定点突变实验表明，TBK1的Lys137位点是SIRT5的去琥珀酰化靶点。SIRT5介导的TBK1去琥珀酰化可诱导其Ser172的去磷酸化，从而抑制下游炎症信号通路的激活，有效延

缓骨骼肌的衰老进程。

基于上述发现，研究人员提出了基于SIRT5过表达的基因疗法或能延缓骨骼肌衰老的科学假设。为验证该假设，他们将编码SIRT5蛋白的慢病毒载体注入23月龄老年小鼠的骨骼肌中。约5周后，老年小鼠的运动能力显著提升，骨骼肌衰老的多项指标也明显改善，具体表现为肌纤维增粗、慢性炎症水平降低以及基因表达谱的年轻化。这些结果表明，SIRT5基因靶向干预有望成为逆转骨骼肌衰老和退行的新策略，未来或可成为预防和治疗骨骼肌衰老及相关疾病的潜在治疗靶点。

研究人员表示，该研究揭示了SIRT5-TBK1信号轴在调控灵长类骨骼肌衰老中的关键作用，并首次提出基于SIRT5的基因疗法可延缓骨骼肌衰老的治疗策略。该研究不仅解码了调控骨骼肌衰老的关键分子开关，而且为骨骼肌衰老及相关疾病的临床诊断、早期预警及干预策略提供了全新的思路。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s42255-025-01235-8>

作者：王思等 来源：《自然—代谢》

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