

“捕获”第八个长寿基因

● 本报记者 胡珉琦

线粒体与衰老息息相关。近年来，通过优化线粒体功能“延年益寿”的研究十分热门。

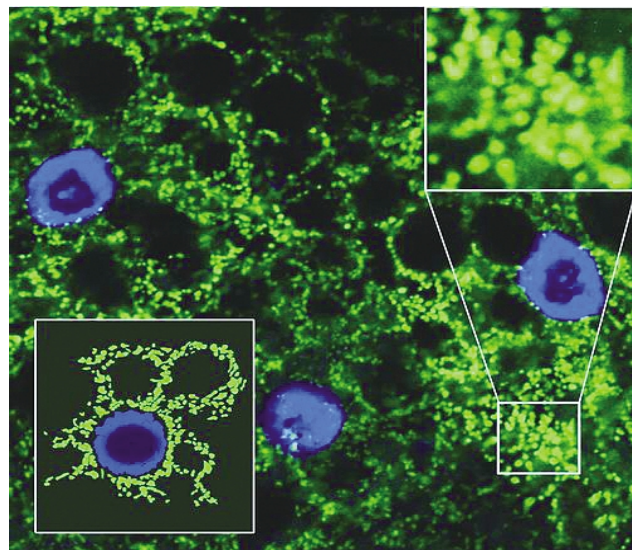
浙江大学与中国科学院分子植物科学卓越创新中心的科研团队另辟蹊径，在昆虫核基因组中发现了与线粒体协同演化的基因，其中一个基因不仅会影响线粒体形态，还能显著延长昆虫和线虫的寿命。相关成果近日发表于《自然－衰老》。

“通过全球寿命基因数据库比对，我们发现该长寿基因是国际上第八个广泛延长动物寿命的新基因。”论文通讯作者、浙江大学农业与生物技术学院研究员沈星星说。

线粒体主要负责细胞的能量供应，其功能往往随年龄增长逐渐衰退。鉴于线粒体与衰老、神经退行性疾病、代谢性疾病、心血管疾病以及肿瘤等的发生紧密相关，保持线粒体功能稳态至关重要。

“线粒体是一种很特别的细胞器。根据内共生理论，线粒体源自一种古老的 α -变形菌，这种细菌被一个原始真核细胞吞噬，但未被消化，而是与宿主细胞形成了共生关系。”论文第一作者、浙江大学博士生陶妹说，“线粒体内部至今仍保留了属于自己的 DNA，但同时受到细胞核内 DNA 的调控。线粒体与细胞核建立的相互交流和协作的稳定关系，就叫协同演化。”

“我们可以把这种协同演化模式理解为，两辆汽车以相同的速度并行在道



敲降 CG11837 基因后，黑腹果蝇脂肪体中线粒体的形态变得异常。
课题组供图

路上，彼此间的变化紧密同步，一辆车加速或减速会立即反映在另一辆车上。”沈星星解释，“以往科学家的目光大多集中在线粒体上，我们则转换视角，将关注点放在与线粒体协同演化的细胞核上。”

于是，研究团队综合演化生物学、计算生物学、功能基因组学等多个交叉学科，系统性地挖掘“远程”操控线粒体进化的核基因。

结果发现，有 75 个核基因与线粒体基因展现出显著的协同演化模式。它们表现出各种不同的功能，包括端粒维持、核糖体生物发生、线粒体功能和 DNA 修复，而这些功能都与生命衰老和疾病显著相关。

研究团队挑选了其中 4 个核基因——CG13220、CG11837、Nop60B 和 CG11788，在果蝇体内进行了基因活性降低实验。结果显示，与对照组相比，

这 4 个基因的活性降低均造成了线粒体形态异常。

沈星星打了一个比方，如果把生物体看成一台计算机，线粒体相当于电池，而细胞核就是中央处理器 (CPU)。“一台计算机的待机时间不仅与电池容量有关，也与 CPU 处理策略有关。”

研究人员提出了一个关键问题——改变这些核基因的活力是否会影响动物寿命。

让研究团队惊喜的是，他们在 4 个核基因中发现了一个特别的存在——CG11837，不仅能够影响线粒体形态，其活力还与动物的寿命长短存在显著正相关。

为了寻找可靠证据，研究人员首先在 6 种不同的动物中进行了 CG11837 基因敲降实验，包括褐飞虱、果蝇、斯氏按蚊和秀丽隐杆线虫等。结果显示，降低 CG11837 基因活力会显著缩短所

有这些动物的寿命，幅度在 25%至 59% 之间。

敲降基因会缩短寿命，反之，激活基因是否可以延长寿命？为此，研究人员在果蝇和线虫中进行了该基因的过表达实验。结果显示，这两种动物的寿命均显著延长，幅度达到 12%至 35%。

这一发现促使研究人员思考，该基因能否延长人类寿命。他们对人类离体细胞进行实验后发现，激活 CG11837 基因，抗衰老能力能够提升 30%。“这一系列研究证实，CG11837 基因在动物中具有广泛的长寿效应。”沈星星表示。

《自然－衰老》3 位评审专家指出，该研究方法独特且新颖，从线粒体基因组－核基因组共进化的角度出发，打破了传统思维的局限，挖掘到功能非常保守的新长寿基因，在衰老研究领域具有非常重要的科学价值和实践意义。

谈到应用前景，除了可以研发基于 CG11837 基因的药物和治疗方法延长人类寿命外，沈星星还表示，在农业领域，该基因可以成为控制害虫的新靶点，进而减少对化学农药的依赖，实现环境友好的绿色防控；在公共卫生领域，通过干扰该基因表达缩短蚊虫等疾病传播媒介的寿命，降低疟疾、登革热等传染病的传播风险，从而为蚊媒疾病防控和公共卫生安全提供新的解决方案。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s43587-024-00641-z>

研究揭示原发性膜性肾病病理机制

本报讯 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科教授牟珊研究组与中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)研究员陈洛南研究组合作，建立了目前为止全球最大规模的原发性膜性肾病 (PMN) 单细胞转录组数据库，揭示了 PMN 肾脏中的免疫细胞独特的生物学改变，为肾小球足细胞及免疫细胞在 PMN 发生发展中的作

用提供了新的见解，有望进一步揭示 PMN 的病理生理机制。相关研究在线发表于《尖端科学》。

PMN 是一种自身免疫性肾小球疾病，主要临床表现为蛋白尿，是引起成人肾病综合征 (NS) 最常见的原发性原因。阐明 PMN 的发病机制和信号通路，对这一肾脏常见疾病的诊断和治疗具有重要意义。

研究团队纳入了 11 位 PMN 患者

和 7 位健康肾移植供体的肾脏穿刺样本，发现 PMN 患者肾脏足细胞中骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 通路被激活，导致肾小球基底膜 (GBM) 增厚这一特征性病理改变。研究人员在体外培养的永生化小鼠足细胞株重以及蛋白水平，均发现了 BMP2/pSMAD1/COL4 通路被激活，与单细胞转录组分析结果相一致。此外，补体成分 C3a 和 C5b-9 刺激能够促进 BMP2 表达并

激活下游反应，从而将 PMN 发病机制中的补体系统激活与 GBM 病理性增厚相关联。进一步研究发现，PMN 肾脏中巨噬细胞浸润增加，B 细胞呈明显活化。细胞间相互作用分析提示，PMN 患者肾脏中的免疫细胞彼此之间、与肾脏固有细胞之间呈现出精密而复杂的调控网络。

(江庆龄)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1002/advs.202404151>