

衰老如何改变我们的基因

本报讯 一项针对 17 种人体组织整个成年期表观遗传变化的荟萃分析, 提供了迄今最全面的衰老如何改变人类基因的图景。这项研究近日公布于预印本平台 Research Square。

衰老对人体产生的影响有时与基因活性的变化有关。DNA 甲基化的表观遗传过程, 即甲基基因的添加或移除会随着年龄增长变得不再精确, 由此造成的基因表达的变化与器官功能衰退和疾病易感性增加有关。

这项研究评估了人体组织样本的 DNA 甲基化模式, 发现某些组织似乎比其他组织衰老得更快。例如, 相比子宫颈或皮肤, 视网膜和胃部积累了更多与衰老相关的 DNA 甲基化变化。研究还发现了在不同器官中普遍存在的衰老表观遗传标记。这一表观遗传图谱可能有助于科学家研究 DNA 甲基化与衰老的联系, 并帮助确定抗衰老治疗的分子靶点。



一项对人体组织 DNA 甲基化的大规模分析揭示了新的抗衰老靶点。

图片来源: Lawrence Lawry/SPL

英国伯明翰大学的 Joao Pedro Magalhaes 认为, 这是理解衰老的一个“绝佳资源”。“这项跨器官甲基化数据的荟萃分析提供了迄今最大的资源, 我相信它对研究人员颇有价值。”

为厘清甲基化与衰老的关系, 论文第一兼通讯作者、澳大利亚蒙纳士大学的 Nir Eynon 及同事对 1.5 万多个人体组织样本进行了荟萃分析, 描绘了 DNA 中 90 万个潜在位点的甲基化变化, 并创建了一个开放获取图谱。

“我们的样本来自 18 岁到 100 岁的人群。”Eynon 说, “因此我们可以观察表观遗传标记及其在整个人类生命周期中的变化。”

总体而言, 研究人员发现不同组织间的平均甲基化程度差异很大。论文作者之一、蒙纳士大学的 Macsue Jacques 表示, 几乎所有组织的 DNA 甲基化都会随着衰老而增加, 但骨骼肌和肺是个例外。“它们更多地表现出随年龄增长的甲基化减少。”

研究人员还发现, 不同器官具有不同的 DNA 甲基化衰老模式。Jacques 指出: “每种组织发生的变化都不同。”

除了测试组织间的差异, 研究人员还筛选了每种组织基因组中的单个基因位点。Jacques 表示: “我们想找到一个适用于所有组织类型的共性衰老机制。”

Jacques 认为, 该图谱是一种可以加速发现全身及各组织核心衰老分子机制的资源。她希望这可以成为一个促

进抗衰老疗法探索的工具, 因为它提出了一个诱人的想法, 即不再单独治疗心血管疾病等衰老相关疾病, 而是将衰老作为一个整体进行治疗。

德国莱布尼兹衰老研究所的 Holger Bierhoff 表示, 一直以来, 研究表观遗传时钟的一大难题是“什么导致了衰老”。“这项研究探讨了甲基化的功能相关性, 而不只是将其作为衰老的计时器。”

Bierhoff 同时指出, 尽管这项研究规模很大, 但仍然只是人类基因组约 3000 万个表观遗传位点中的一小部分, 因此可能无法呈现与年龄相关的 DNA 甲基化全貌。Eynon 承认这一点, 但他表示, 图谱中的数据仍有助于识别衰老背后的机制并揭示延缓衰老的方法。

(王体瑶)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7184037/v1>

PM2.5 污染增加痴呆症风险

本报讯 一项涵盖 5600 万人的分析表明, 暴露于空气污染会增加患路易体痴呆的风险, 这是仅次于阿尔茨海默病和血管性痴呆的第三大常见痴呆类型。

这项近日发表于《科学》的研究指出, 长期暴露于 PM2.5 (直径小于 2.5 微米的空气悬浮颗粒物) 与路易体痴呆的发展存在明确关联。

澳大利亚悉尼科技大学的陈慧表示, 该研究发现, 暴露于 PM2.5 不一定直接诱发路易体痴呆, 但会加速“本身就存在遗传易感性的人群的疾病发展”。

路易体痴呆是两种不同类型痴呆症——帕金森病伴痴呆和路易体伴痴呆的总称。这两种情况均与 α -突触核蛋白 (α Syn) 在大脑神经细胞内的聚集有关。这些蛋白团块会导致神经细胞功能丧失并最终死亡。

已有研究表明, 长期暴露于汽车尾气、野火烟雾和工厂废气等空气污染, 与罹患神经退行性疾病的风险增加存在关联。论文共同通讯作者、美国约翰斯·霍普金斯大学的毛晓波表示, 他和

同事希望明确暴露于 PM2.5 是否也会影响路易体痴呆的患病风险。

研究人员分析了 2000 年至 2014 年的住院数据, 涉及 5650 万名路易体痴呆患者和帕金森病患者 (含伴痴呆与不伴痴呆两类)。这些数据可用于识别患有严重神经系统疾病的人群。

研究发现, 长期暴露于 PM2.5 与这 3 种神经退行性疾病的住院风险增加有关, 其中需要住院治疗的重度路易体痴呆患病风险增加了 12%。研究人员指出, 与不伴痴呆的帕金森病患者相比, 生活在 PM2.5 浓度更高区域的人群, 患路易体痴呆 (包括帕金森病伴痴呆) 的相对风险更高。

为探究空气污染暴露影响痴呆风险的原因, 研究团队开展了小鼠实验。他们让小鼠暴露于 PM2.5 环境, 随后对小鼠进行与痴呆症状相关的行为测试。在暴露于 PM2.5 环境 10 个月, 小鼠在评估空间记忆的迷宫测试及评估新物体识别能力的测试中, 均表现出行为障碍。同时, 研究团队还观察到, 10 个月时, 小鼠大脑中 α Syn 的聚集量显著增加。

暴露于 PM2.5 环境 10 个月还导致小鼠内侧颞叶萎缩, 这一脑区负责记忆的形成与提取。相比之下, 没有 α Syn 的基因改造小鼠, 其大脑未出现上述变化。这一结果表明, α Syn 是神经退行性病变发生的必要条件。

研究团队还发现, 暴露于 PM2.5 的小鼠的肠道和肺部也出现了 α Syn 聚集, 而对照组和基因改造小鼠没有这种现象。毛晓波表示, α Syn 的作用类似“种子”, 可通过肠-脑轴增殖并扩散至大脑, 最终可能引发阿尔茨海默病或路易体痴呆。此外, PM2.5 还会在肺部积聚, 引发炎症反应, 随后进入血液循环并突破血脑屏障。

研究人员探究了暴露于 PM2.5 的小鼠基因表达变化, 并与路易体痴呆患者的基因表达变化进行了对比。他们重点研究了前扣带回皮质, 这一脑区与痴呆患者的认知功能障碍相关。结果发现, 暴露于 PM2.5 的小鼠与路易体痴呆患者、帕金森病伴痴呆患者的基因表达变化存在强相关性, 而与不伴痴呆的帕金森病患者无相关性。

陈慧指出, 这些发现表明, 暴露于 PM2.5 与路易体痴呆之间存在明确关联。“小鼠实验的结果反映了人体可能发生的情况。”她解释说, 只有当个体存在患路易体痴呆的遗传易感性时, 暴露于 PM2.5 才会增加患病风险。

“该机制本身并非新发现。”陈慧补充说, 但这项研究或许能让其他人意识到, 暴露于 PM2.5 是神经退行性疾病的一个重要风险因素。

然而, 该研究中小鼠暴露于 PM2.5 的方式存在局限性。小鼠在短期内暴露于高浓度 PM2.5, 与人类长期、低浓度的实际暴露情况不同。

毛晓波表示, 研究团队计划在未来的工作中解决这一问题, 将采用更能模拟真实人类暴露情况的模型。他们还计划探究特定类型的 PM2.5 分子是否与路易体痴呆的发生发展相关。这项研究为进一步探索空气污染如何导致神经退行性疾病打开了一扇窗。

(王方)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adu4132>