

中科院蔡时青课题组解析个体之间衰老速度差异之谜

Shi-Qing Cai's team revealed the Genetic variation in glia–neuron signalling modulates ageing rate



11月9日,《自然》期刊以长篇研究论文形式发表了中国科学院神经科学研究所、脑科学与智能技术卓越创新中心、神经科学国家重点实验室蔡时青课题组题为“Genetic variation in glia–neuron signalling modulates ageing rate”的研究工作。

衰老是有机体生理功能随时间逐渐退化的过程,是许多疾病如神经退行性疾病、癌症、糖尿病等的最大风险因素。衰老速度在个体之间存在明显差异,大部分人行为和认知随衰老逐渐地退化,也有一些人在耄耋之年仍能保持较好的活力。这种现象提示我们,研究个体衰老速度差异的遗传基础将为抗衰老提供重要线索,但相关研究还未见报道。

蔡时青课题组利用秀丽线虫这一模式生物探讨个体之间衰老速度差异的遗传机制。秀丽隐杆线虫是一种可以独立生活的微小动物(成虫体长仅1毫米),其遗传背景清楚、生活史短、行为清晰,是目前研究衰老的重要模式生物,许多重要的调控衰老的信号通路是在线虫中首先

发现的。他们发现来自世界不同地区的野生线虫在雄性交配、进食和运动能力方面随衰老退化速度存在着显著差异。通过进一步研究，他们发现一个全新的神经肽（RGBA-1）及其受体（NPR-28）编码基因上存在单核苷酸多态性（SNP），这些遗传多态性导致了野生型线虫雄性交配等行为能力退化速度不同。

深入研究发现，该神经肽由胶质细胞释放，作用于 5-羟色胺能和多巴胺能神经元上 NPR-28 受体，抑制了由蛋白去乙酰化酶 SIR-2.1 介导的线粒体应激反应，进而调控线虫衰老速度。野生型品系间存在的遗传多态性造成了 RGBA-1 神经肽分泌量或 NPR-28 受体活性不同，使得该信号通路的强度不同，最终导致线虫衰老速度差异。他们还对 RGBA-1 和 NPR-28 编码基因所在的基因组区域进行了群体遗传学和进化分析，确定了 RGBA-1 和 NPR-28 的祖先型等位基因(allele)形式，并且证明这两个基因所在的遗传区域可能在进化过程中受到了正向选择。

该工作首次揭示了个体之间衰老速度差异的遗传基础，发现一条新的信号通路调控动物衰老，阐明了神经肽介导的胶质细胞-神经元信号在衰老速度调控中的重要作用，是近年来衰老领域取得的重要突破。调控个体之间衰老速度差异的基因已经历了长期的进化选择，对生长和繁殖一般没有不良影响，有望成为抗衰老的潜在靶点。该工作为抗衰老研究提供一个全新视角，进一步解析个体之间衰老差异将有助于我们系统地理解健康衰老的调控机制。



Genetic variation in glia–neuron signalling modulates ageing rate

胶质细胞-神经元信号的遗传多态性调节衰老速度

中国科学院神经科学研究所 蔡时青

2017年11月9日

doi:10.1038/nature24463

The rate of behavioural decline in the ageing population is remarkably variable among individuals. Despite the considerable interest in studying natural variation in ageing rate to identify factors that control healthy ageing, no such factor has yet been found. Here we report a genetic basis for variation in ageing rates in *Caenorhabditis elegans*. We find that *C. elegans* isolates show diverse lifespan and age-related declines in virility, pharyngeal pumping, and locomotion. DNA polymorphisms in a novel peptide-coding gene, named regulatory-gene-for-behavioural-ageing-1 (*rgba-1*), and the neuropeptide receptor gene *npr-28* influence the rate of age-related decline of worm mating behaviour; these two genes might have been subjected to recent selective sweeps. Glia-derived RGBA-1 activates NPR-28 signalling, which acts in serotonergic and dopaminergic neurons to accelerate behavioural deterioration. This signalling involves the SIR-2.1-dependent activation of the mitochondrial unfolded protein response, a pathway that modulates ageing. Thus, natural variation in neuropeptide-mediated glia–neuron signalling modulates the rate of ageing in *C. elegans*.

