

## 科技新闻

## ·深度报道·

## 长寿密码：环状 GMP-AMP 合成酶

胞质传感器中的 DNA 修复功能表明其在裸鼯鼠长寿中具有潜在作用

文/John C. Martinez, Andrei Seluanov, Vera Gorbunova

细胞抵御外来病原体的第一道防线是先天免疫反应。环状 GMP-AMP 合成酶 (cGAS) 在此过程中发挥关键作用,它能识别宿主细胞质中病原体来源的 DNA 或 RNA,并启动信号级联反应,诱导 I 型干扰素编码基因的转录。炎症加剧是衰老的一个典型特征,而衰老过程中 cGAS 信号的失调会引发导致机体功能衰退的炎症反应。因此,cGAS 被视为潜在的治疗靶点。然而,尽管 cGAS 存在于细胞质中,但它主要与染色质结合,且其在细胞核内的功能尚不明确。Chen 等在《Science》报道称,裸鼯鼠的 cGAS 在

其 N 端存在一组独特的 4 个突变,可促进 DNA 修复——这一机制对该物种的超长寿命至关重要。

裸鼯鼠最长寿命可达近 40 年,是寿命最长的啮齿动物,且对癌症、神经退行性疾病及关节炎等多种年龄相关疾病具有显著抗性。Chen 等比较了培养的裸鼯鼠、小鼠与人类细胞中 cGAS 活性的差异。研究发现,当 DNA 受损时,裸鼯鼠 cGAS 中的氨基酸替换使其相较于小鼠和人类同种型泛素化与降解程度降低。cGAS 蛋白丰度的增加进而增强了 DNA 修复因子 FANCI 与 RAD50 之间的相互作用,从而促进了同源重

组——该机制对 DNA 双链断裂修复至关重要。作者还发现,在培养细胞中敲除裸鼯鼠 cGAS 会导致 DNA 损伤增加。这些结果表明,裸鼯鼠 cGAS 中的特定氨基酸差异增强了该蛋白的染色质结合能力,最终提高了 DNA 修复效率。值得注意的是,cGAS 在细胞核内结合的增强预计会抑制炎症反应,这一发现值得后续深入研究。此外,Chen 等通过实验证明,表达携带 4 个裸鼯鼠 cGAS 突变位点的人类 cGAS 的果蝇,其寿命比表达未突变人类 cGAS 的果蝇更长。这一结果进一步证实 cGAS 在裸鼯鼠的长寿机制中发挥着重要作用。

目前尚不清楚除裸鼯鼠外,其他物种是否能通过 cGAS 在细胞核内的功能获益。先前对人类和小鼠细胞的研究表明,cGAS 会抑制 DNA 修复与复制,这与 cGAS 在染色质稳态维持中的作用相符;而 cGAS 的缺失则可能引发不受控的重组或复制。来自 cGAS 基因敲除小鼠的初步数据



裸鼯鼠是寿命最长的啮齿动物,其最长寿命可达近 40 年

(图片来源:《Science》)

显示,转座因子(即能在基因组一处位置“跳跃”到另一处的“跳跃基因”)的抑制状态被解除,最终导致炎症信号增强与寿命缩短。与Chen等的研究发现相呼应,这些结果共同表明cGAS通过维护基因组完整性,在调控染色质组织与稳态中发挥着重要作用。

若裸鼯鼠的cGAS发生了能使其抵御DNA损伤的变异,那么其他长寿生物是否也会以类似方式改变其cGAS?数种蝙蝠相较于同等体型的哺乳动物同样展现出延长的寿命。此外,与大多数哺乳动物不同,这些蝙蝠的免疫系统能够耐受病毒侵袭——这是其谱系特有的、在数百种蛋白质上发生的进化适应结果。这些适应性变化包括:其一,干扰素基因刺激因子(STING)磷酸化位点发生单残基突变(该突变能编码位于cGAS下游的跨膜蛋白,对启动干扰素生成至关重要);其二,PYHIN基因家族完全缺失(该家族编码的胞质传感器可识别与cGAS相同的双链核酸底物)。

那么蝙蝠体内的cGAS又是如何变异的呢?蝙蝠体内确实存在cGAS基因,且相较于PYHIN传感器,该蛋白在进化过程中得以保留,这表明cGAS可能具有免疫感应之外的非典型功能,或者它可能相较于PYHIN传感器发挥着更重要的免疫调控作用。扩展的系统发育分析印证了cGAS的重要性——无脊椎动物乃至细菌中均存在其同源物。然而,通过对比蝙蝠cGAS与其他哺乳动物的氨基酸序列,研究者发现其存在高频率的变异。其中在表现出长寿特征的旧大陆果蝠(狐蝠

科)中,其cGAS的N端(该区域对先天免疫激活至关重要)存在一个高度分化区域。值得注意的是,这些蝙蝠在cGAS蛋白的3个关键结构环区中,有2个环区出现了氨基酸突变——这2个环区此前已被证实与核小体(染色质的基本组成部分)结合密切相关。这些突变很可能增强了cGAS与染色质的相互作用。更引人注目的是,研究发现,对裸鼯鼠cGAS增强DNA修复功能不可或缺的4个氨基酸突变之一Glu511→Lys(小鼠和人类cGAS中均不存在该

突变),同样存在于狐蝠科物种中。由此可见,通过不同突变组合实现cGAS与染色质结合的进化策略,可能是长寿物种的共同特征。这种机制既能促进DNA修复,又可避免自身免疫反应这一衰老相关炎症加剧的主要诱因。

该项研究揭示了裸鼯鼠cGAS在细胞核内调控寿命的意想不到的作用。虽然仍需通过更多研究来探明cGAS在短寿与长寿生物细胞核中的功能,但答案可能远比最初预测的更为复杂。

(译自《Science》,2025,390(6769))

## 光拨动“隐藏的秩序”

圆偏振光:对铁轴性的直接调控

文/Zhiren He, Guru Khalsa

场能够调控物质的状态。例如,磁场可使永磁体的磁极翻转,从而实现磁存储设备的信息写入。然而,由微观电偶极子环构成的铁轴性却是一个例外,这种隐藏的序对常规电场和磁场并不敏感。事实上,自然界中并不存在可直接调控铁轴性的天然共轭场。Zeng等在《Science》报道:当特定频率的圆偏振光(其电矢量呈环形旋转)与红外激活的晶格振动共振时,可产生用于控制铁轴性的共轭场。这一发现有望拓展多功能材料的设计空间。

电偶极子环用于描述铁轴性的方式,与用电流环描述永磁体(铁磁体)的方式类似。在低温条

件下,电流环有序排列,形成具有宏观磁化的区域(磁畴),这些磁畴可在足够强的磁场作用下发生磁极翻转。在高温条件下,这些环路随机取向或持续涨落,导致磁化消失,材料转变为顺磁相。类似地,铁轴晶体表现出铁轴畴,并在高温下转变为顺轴相。然而,铁轴性与场的耦合方式同铁磁性有着本质区别:磁矩(电流环)会像磁场一样在时间反演下翻转方向,但轴矩(电偶极子环)则保持不变。因此,铁磁性会对磁场作出响应,而铁轴性则不会。轴向共轭场必须能够反映电偶极子环在时间反演下保持不变这一特性。