



刘光慧, 中国科学院动物研究所研究员, 主要研究方向如下。(1)基于干细胞的人类疾病研究和精准治疗。利用患者诱导性多能干细胞(iPSC)和体外创建的疾病胚胎干细胞(ESC), 结合细胞定向分化和移植技术, 在功能基因组水平研究人类疾病的分子机理及新型靶标; 发展基于干细胞技术的药物筛选和评价体系; 研发针对特定疾病靶标的药物先导化合物; 探索结合干细胞和基因编辑进行个体化治疗的可行性。(2)人类衰老的遗传和表观遗传信息解码。结合非人灵长类动物模型、干细胞、基因编辑和多组学分析, 研究人类衰老(如脑衰老)和老年病(如神经退行性疾病)的遗传和表观遗传学基础, 探索延缓衰老和防治老年疾病的方法和手段, 以期实现健康老龄化(healthy aging)的梦想。(3)新型基因组编辑和成像技术的发展和运用。以TTALE、HDAdV、telHDAdV和CRISPR/Cas9为基础, 发展安全高效编辑人类基因组的新方法, 开发精准观测人类染色质三维结构和动态变化的成像工具, 为罕见疾病的基因修复、人类干细胞的遗传增强以及揭示衰老和疾病的机制提供科学依据。

www.ibp.cas.cn/ktzz/ktzz_L/201305/t20130506_3833255.html



张维琦, 中国科学院北京基因组研究所, 主要研究方向是利用干细胞、模式生物、基因编辑、基因组范围筛选和多层次组学, 发现和鉴定未知的促进再生和延缓衰老进程的分子靶标, 揭示干细胞命运决定的关键信号调控网络。

sourcedb.big.cas.cn/zw/zjrc/yjy/201902/t20190227_5245403.html

干细胞衰老的表观遗传调控

胡慧芳^{1,2} 何志恒^{2,3} 曲静^{1,2} 张维琦^{2,4*} 刘光慧^{1,2,3*}

(¹中国科学院动物研究所, 北京 100101; ²中国科学院大学, 北京 100101; ³中国科学院生物物理研究所, 北京 100101;

⁴中国科学院北京基因组研究所, 北京 100101)

摘要 衰老是机体随着时间推移而表现的一种各组织器官退化, 最终导致细胞乃至个体死亡的进程。干细胞的衰竭、功能缺失及表观遗传的改变被认为是衰老的驱动力。对模式生物及人类衰老的研究发现, 相对于基因决定, 表观遗传改变在寿命影响中起到更为重要的作用, 饮食、运动等环境因素会引起细胞表观遗传的改变, 包括DNA甲基化水平改变、组蛋白翻译后修饰改变、染色质重塑、非编码RNA调控等, 最终会对细胞乃至个体寿命产生影响。该综述主要是对表观遗传改变影响细胞衰老的最新发现进行概述, 并且尝试对可能的能够延缓或者实现健康衰老的策略进行总结探讨, 期望为以后尝试延缓衰老及实现健康衰老提供潜在的干预靶点。

关键词 干细胞; 衰老; 表观遗传调控; mDNA甲基化; 组蛋白修饰; 染色质重塑; 非编码RNA

*通讯作者。Tel: 010-84097838, E-mail: zhangwq@big.ac.cn; Tel: 010-64889970, E-mail: ghliu@ibp.ac.cn

*Corresponding authors. Tel: +86-10-84097838, E-mail: zhangwq@big.ac.cn; Tel: +86-10-64889970, E-mail: ghliu@ibp.ac.cn

网络出版时间: 2019-07-16 16:50:49

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190716.1650.028.html>

Epigenetic Regulation of Stem Cell Aging

Hu Huifang^{1,2}, He Zhiheng^{2,3}, Qu Jing^{1,2}, Zhang Weiqi^{2,4*}, Liu Guanghui^{1,2,3*}

(¹Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ²University of Chinese Academy of Sciences,

Beijing 100101, China; ³Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁴Beijing Institute of Genomics, Chinese Academy of Sciences Beijing 100101, China)

Abstract Aging is a process along with multiple tissues and organs injuring, finally leads to cell and individual death. Stem cell exhaustion, dysfunction and altered epigenetic states are considered as driver of aging. Altered epigenetic states are more important than genes to regulate life span. Dietary habit, exercise and other methods can change epigenetic states to affect life span. Epigenetic regulation includes DNA methylation, histone modification, chromosome remodeling, non-coding RNA, etc. Here, we focused on current knowledge about stem cell senescence and try to discover the possible intervention means to achieve healthy aging even delay aging in the future.

Keywords stem cell; aging; epigenetic regulation; DNA methylation; histone modification; chromosome remodeling; non-coding RNA

1 背景介绍

随着社会经济条件和医疗卫生的发展, 人均寿命不断提高, 人口老龄化问题已成为世界各国面临的难题^[1]。《中国老龄事业发展报告(2013)》指出“中国老龄问题严峻, 世界少有”, 衰老及衰老相关疾病的发生, 极大地影响人类的生活质量。

衰老是指机体应对组织器官结构破坏、功能紊乱的多层面的反应进程, 最终导致个体内稳态的紊乱甚至个体死亡。干细胞的衰老假说认为个体中成体干细胞在自我更新过程中所积累的有害变化会导致组织内的成体干细胞的数量或者活性降低, 即干细胞耗竭, 进而会引起个体多种组织器官的功能丧失, 被认为是衰老的驱动力之一^[2]。小鼠中的实验证明, 在个体中注射成体神经干细胞会逆转部分衰老的表型, 寿命延长^[3]。因此, 充分地了解成体干细胞衰老机制对于我们发现新的方法延缓衰老或者是实现健康衰老都有重要意义。

影响成体干细胞衰老的因素主要分为基因水平和表观遗传水平。相对于基因水平, 成体干细胞表观遗传调控在寿命决定中可塑性更强, 影响力更大^[4]。表观遗传调控是指在基因组序列不发生改变的情况下, 通过改变DNA甲基化修饰、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA表达等方式改变基因表达水平的调控方式^[5-6]。已有证据表明, 细胞新陈代谢的稳态会影响衰老, 进一步研究表明, 影响新陈代谢因素, 比如营养、运动、药物干预等可以通过表观

遗传调控的改变来实现对衰老的调控^[7-9]。

在这篇综述中, 我们概括了表观遗传调控方式对干细胞衰老的影响(图1), 并且尝试对可能能够延缓或者健康衰老的策略进行探讨, 期望为我们以后尝试延缓衰老及实现健康衰老提供潜在的干预靶点。

2 成体干细胞与衰老

衰老的特征鉴定最早是来自于体外培养的人成纤维细胞, 表现为当细胞培养一段时间后出现永久的生长阻滞^[10]。近年来, 关于衰老的研究有了很大的进展, 从最初发现在线虫中突变体寿命长于非突变的野生型, 到对人类中百岁老人的研究, 关于长寿的分子调控机制的揭示不断加深^[11]。衰老被看作是一种动态的细胞效应器, 基因组不稳定、端粒损耗、细胞间通讯改变、线粒体功能紊乱、营养缺乏、蛋白稳态丢失、干细胞衰竭、表观遗传调控改变都会促进衰老的进程^[12](图2)。

干细胞分为全能干细胞、多能干细胞、成体干细胞等, 是一类具有自我更新能力及分化能力的细胞类群。终末分化细胞及成体干细胞组成了个体的大部分, 机体需要成体干细胞不断的更新及分化来维持机体的稳态。成体干细胞通过再生及修复在维持个体组织结构及功能完整方面作用显著。在脑、肌肉、心脏等许多组织或器官的衰老进程中, 组织中的成体干细胞会出现数量及功能的耗竭^[12-13]。

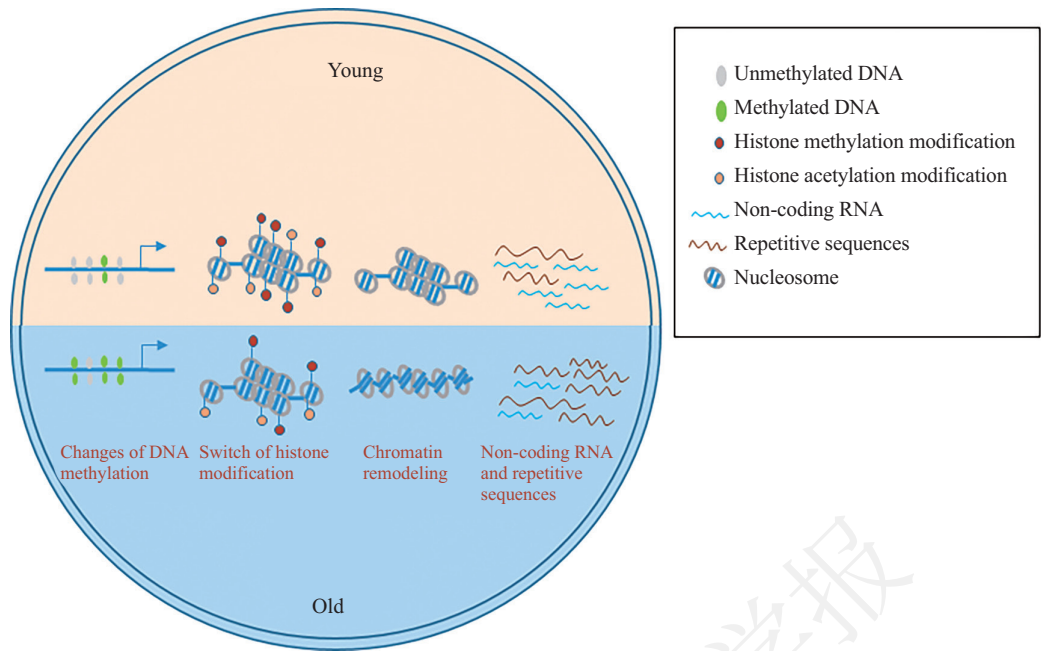


图1 表观遗传调控方式

Fig.1 Epigenetic regulation of stem cell

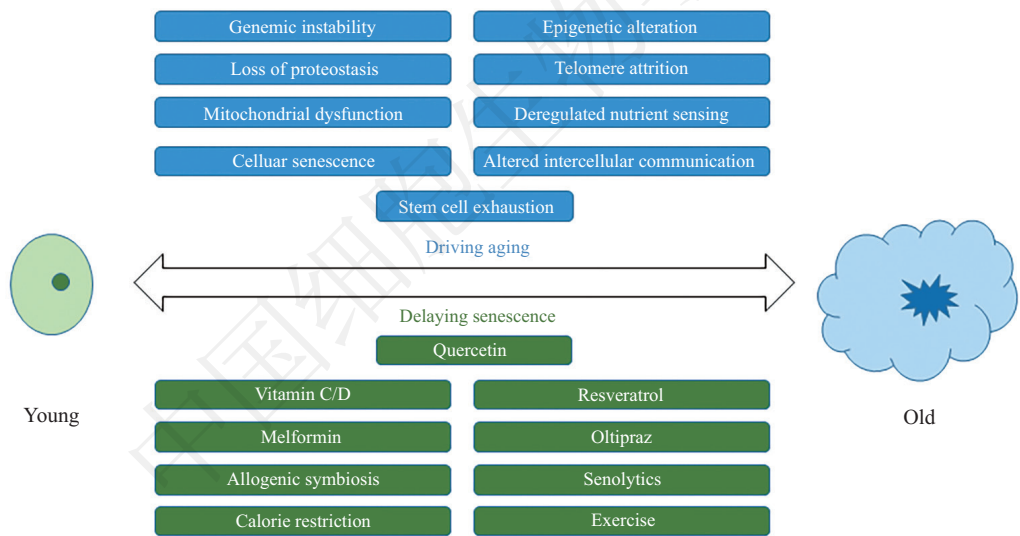


图2 成体干细胞衰老及干预方法

Fig.2 Stem cell senescence and methods of intervening senescence

血液是哺乳动物最重要的再生组织之一，血液组织的稳态需要造血干细胞的维持。这类成体干细胞存在于哺乳动物的骨髓中，可以分化为红细胞、白细胞等髓系细胞，也可以分化为B细胞、T细胞等淋系细胞类型。研究表明，随着个体的衰老，哺乳动物体内的造血干细胞数目减少。同样在个体衰老过程中造血干细胞也会出现典型的衰老相关指征，比如归巢能力受损、移植存活能力受损、更倾向于分化为髓样细胞^[14-17]，而这种分化倾向容易导致骨髓

恶性肿瘤的发生，小鼠模型对于这种分化倾向改变的可能解释是骨髓中具有分化为淋巴细胞倾向的造血干细胞在细胞数目及功能上都出现耗竭^[18]。此外，小鼠中竞争性移植实验也证明造血干细胞衰老会表现出受损的归巢及移植成活能力减弱^[19]。

发育过程中中枢神经系统的形成依赖于神经干细胞(neural stem cell, NSC)的增殖与分化，而成体脑中，神经干细胞的数目减少并且被严格限制在特定的区域。在啮齿动物中，神经干细胞分布在齿

状回的粒下区和侧脑室的脑室下区^[20];在哺乳动物中,实验证实了海马区存在持续的神经发生^[21]。成体干细胞仍然具有自我更新和分化为瞬时扩增祖细胞(被定义为具有神经源性潜能的不能连续分裂的快速分裂细胞^[22])的能力^[23],但这种能力随着衰老会逐渐减弱。衰老作为成体神经发生最强烈的负性调控因子之一,会降低NSC的增殖潜能,带来认知和记忆能力减弱、视力和听力受损等和神经老化相关的临床问题,甚至可能引发阿尔兹海默症、帕金森症等神经退行性疾病。研究表明衰老过程中,烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)的表达降低,会显著降低神经干细胞中烟酰胺腺苷酸二核苷酸(NAD⁺)水平,使NSC停留在有丝分裂G₁期,影响神经干细胞的自我更新,同时在Nampt缺失的小鼠中,神经干细胞向少突胶质细胞分化的能力也明显减弱^[24]。此外衰老相关的神经退行性疾病中表观遗传机制的改变,包括DNA甲基化、组蛋白修饰、microRNAs,也和神经发生的减弱相关^[25]。但值得注意的是,NSC在一定程度上能够被运动甚至癫痫等刺激激活^[26],证明NSC在老年个体中仍保持一定程度的可塑性,运动、限食和异慢性血液转移等系统操纵已被证明可能激活脑中的固有程序,使NSC恢复活力,进而使大脑恢复活力^[27]。

皮肤及其附属物保护动物免受水分损失、温度变化、辐射、创伤和感染等不利条件的影响^[28],在日常生活中,皮肤应对着大量的磨损,需要不断更新和自我修复,以保持良好状态,而皮肤干细胞承担了这一功能。皮肤干细胞包括位于表皮基底层表皮干细胞,负责表皮不同层的日常再生;位于毛囊中的毛囊干细胞,确保毛囊的不断更新,再生表皮和皮脂腺;以及负责黑素细胞再生的黑素细胞干细胞。皮肤老化被定义为皮肤中某些特征的持续丧失,包括皮肤弹性和色素沉着的减少,以及皮肤干细胞的丧失,可以分为三个阶段:(1)端粒磨损、DNA损伤、基因组不稳定和氧化应激导致皮肤干细胞生长停滞、衰老或凋亡死亡;(2)皮肤干细胞数量及其再生能力的逐渐下降;(3)干细胞衰竭或功能障碍,加上其他有害因素,导致与年龄有关的皮肤外观或疾病的发展^[29]。在衰老过程中出现的端粒缩短、氧化应激和表观遗传的改变会造成皮肤干细胞膜、核DNA、线粒体DNA的损伤,这些损伤会导致皮肤干细胞功能障碍或丧失、皮肤平衡失调和皮肤老化^[30]。皮肤

层通过皮肤干细胞的分裂实现伤口的愈合,在年老个体中伤口愈合形成的疤痕往往要轻于在年轻个体中形成的疤痕,通过在小鼠中的研究表明,在年轻小鼠伤口处的皮肤会高表达一种叫做基质衍生因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF1)的分泌因子,抑制了皮肤组织再生,而在年老小鼠中通过增加SDF1对组蛋白甲基转移酶EZH2的招募抑制SDF1的活性,从而促进皮肤组织的再生,证明在衰老过程中组织功能并不总随着年龄增加而降低^[31]。

间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是来源于发育早期中胚层的一种多潜能细胞,具有多向分化潜能及免疫调节等功能,目前已成功建立从骨髓、脐带血、小梁骨、骨膜、滑膜、胎盘、胰腺、脂肪组织、皮肤、肺和胸腺中分离培养MSC的体系,并能够在体外诱导MSC分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞。像其他干细胞的衰老一样,活性氧的积累、DNA损伤、受损蛋白质的积累、端粒缩短、表观遗传学的改变都是加速MSC衰老的原因^[32]。研究表明,在MSC衰老过程中,DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)家族的表达出现显著变化,DNMT1和DNMT3B的表达显著降低,导致DNA甲基化的水平减弱,而DNMT3a的表达却出现显著上升,并参与衰老过程新的甲基化^[33],此外,在MSCs衰老过程中,组蛋白脱乙酰基酶类如去乙酰酶1(Sirtuin 1, Sirt1)的表达也显著降低,有研究表明,在骨髓MSC中选择性敲除Sirt1后,早期出现细胞生长减缓,而后逐渐进入细胞停滞期,出现衰老加速等特征^[34]。

3 成体干细胞衰老的表观调控方式

表观遗传调控可以改变基因组的可塑性,对衰老进程至关重要。虽然在哺乳动物中,异染色质区域在胚胎发育过程中就已经形成,但是在衰老过程中,异染色质会发生丢失,这种异染色质的紊乱会改变全基因组DNA或特定位点甲基化水平改变、异染色质相关蛋白HP1 α 水平降低^[35-36]。总体来说,表观遗传调控通过DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码长RNA等表观遗传方式改变对成体干细胞进行调控,这些成体干细胞包括间充质干细胞、造血干细胞等^[36-38],从而对衰老起到调控作用。

3.1 DNA甲基化

DNA甲基化,作为主要的表观遗传修饰方式之一,在衰老及衰老相关疾病中起到重要作用^[39],在某

些特定位置DNA甲基化随着生物年龄增长产生或消失。因而, DNA的甲基化变化提供了一个衡量生理年龄的标志^[40]。DNA甲基化主要是选择性地将甲基添加到基因组DNA序列中特定的区域, 通常是CpG岛发生甲基化, 而CpG岛经常定位在基因的启动子区域, 对调控基因的表达、转座子沉默、可变剪切、基因组稳定性维持至关重要^[41]。最为经典的是胞嘧啶上的甲基化修饰, 胞嘧啶可以被甲基化形成5'-甲基胞嘧啶(5mC)。通过对双生子及新生儿与百岁老人CD4阳性T淋巴细胞研究, 表明衰老进程中DNA甲基化水平会分散, 主要是由于环境因素导致的表观遗传漂移或者基因组自身所发生的错误^[42-43]。DNA甲基化对于衰老进程的影响可以通过对特定基因的表达调控实现, POLG突变小鼠会出现加速衰老的表型, 而在正常情况下POLG的表达会受到其启动子区甲基化水平的调控, 这种甲基化的状态受到体内炎症因子的影响。

衰老进程中全基因组呈现低甲基化状态并不代表所有位点的低甲基化。在人及动物模型动脉粥样硬化中, 发现全基因组DNA低甲基化, 但抗动脉粥样硬化基因*ESR1/2*、*ABCA1*、*KLF4*的驱动子区域呈现超甲基化状态^[44-46]。多梳家族蛋白目的基因在衰老及癌症中呈现出超甲基化状态。多梳家族蛋白形成的复合物与DNA稳定、染色质重塑及转录抑制作用相关^[47-49]。*Dnmt3a/b*^{-/-}小鼠胚胎干细胞中, 多梳家族蛋白会倾向于与未甲基化的CpG岛结合, 调控甲基化水平^[50]。多梳家族蛋白识别未甲基化的DNA的机制是通过KDM2B蛋白去招募多梳抑制蛋白复合物1/2实现的^[51]。此外, DNMT1在衰老过程中活性会出现持续性的下降^[52-53]。另外, *DNMT3a/3b*缺失的造血干细胞移植实验中发现, 这种缺陷的造血干细胞移植后向髓系细胞和淋系细胞分化能力不变, 但是持续更新能力减弱, 证明了DNMT3a/3b会保护造血干细胞的自我更新能力^[54]。在*Dnmt3a*敲除的NSC中, 神经元发生相关基因(如*Dlx2*、*Sp8*和*Neurog2*)出现下调, 与组蛋白H3第27位赖氨酸位点的三甲基化(即H3K27me3)修饰水平升高正相关, 揭示了DNA甲基化与组蛋白甲基化修饰协同调节靶基因的表达^[55]。

3.2 组蛋白修饰

真核细胞中染色质的基本单位是核小体, 它是由147个碱基及缠绕其上的八聚体组蛋白构成, 这些

组蛋白的主要成分是H2A、H2B、H3、H4, 连接组蛋白H1与非组蛋白(异染色质蛋白1:HP1)会与核心组蛋白协同作用共同形成更为有序的染色质结构, 即异染色质。这种更有序的结构对于DNA复制、转录、DNA损伤修复都有调控作用。组蛋白修饰主要是通过对组蛋白的氨基酸进行修饰, 包括组蛋白乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。这些修饰通过单独作用或相互协作以改变染色质的开放程度决定某些基因的表达^[56]。组蛋白修饰方式中与衰老关系最为密切的是组蛋白甲基化及乙酰化修饰。儿童早衰症与成人早衰症是基因组的无序而导致的人类早衰模型, 这两种疾病的早衰表型与正常生理的表型非常的一致, 是作为研究人类衰老进程的典型模型^[36,57-58]。这两种疾病分别是由于核膜蛋白及DNA损伤修复蛋白突变, 导致染色质结构改变而引起的。同时在人的间充质干细胞中进行*WRN*基因敲除后, 发现这种*WRN*缺陷的细胞表现出早衰的表型, 并且整体H3K9me3水平下调, 并且*WRN*蛋白可以与异染色质蛋白HP1 α 、SUV39H相互作用, 维持异染色质结构稳定性^[36]。这些都暗示我们, 基因组不稳定及染色质结构紊乱是衰老的重要诱因。

关于衰老的最初的假说是“异染色质丢失”理论。这个理论认为异染色质丢失导致整个细胞核结构都发生改变, 从而定位在核内的基因表达都会受到直接或者间接的影响, 从而导致衰老^[59-60]。在一些早衰的细胞模型中也观察到异染色质的丢失。异染色质导致的基因转录的改变从酵母到人类中都有被检测到, 转录组的改变对于基因的表达调控有上调也有下调, 或延长寿命或缩短寿命^[60-62]。但是关于异染色质丢失理论存在着悖论。衰老过程中伴随着异染色质的丢失同时也有衰老相关异染色质聚集的形成。之前的理论认为, 衰老相关异染色质形成是个体衰老与复制性衰老的区别, 但是最近通过HI-C及FAIRE技术分析发现^[63], 衰老细胞的最终异染色质状态经过两步, 首先是整体异染色质的丢失, 之后是某些特定部位的常染色质发生凝集形成异染色质, 最终这两个步骤共同完成衰老细胞中异染色质重新分配^[64]。

3.2.1 组蛋白甲基化修饰 组蛋白的不同修饰方式会影响染色质的开放或者凝集, 对基因表达的作用或是激活, 或是沉默。组蛋白甲基化修饰一般是指在组蛋白赖氨酸残基上进行的甲基化翻译后修

饰,受到组蛋白甲基转移酶调控^[65]。一般来说组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化(H3K4me3)与H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)在转录调控中分别起到转录促进及转录抑制作用,在许多模型中展示出与寿命相关基因调控相关^[66-68]。

衰老会引起这些激活与抑制的组蛋白修饰的不平衡,但是具体的机制研究有待挖掘。Polycomb(PcG)和Trithorax(TrxG)家族复合体是两类重要的组蛋白甲基转移酶复合体通过对组蛋白赖氨酸残基进行特异性位点修饰并相互拮抗来实现对组蛋白的修饰^[69]。PcG家族蛋白是成体干细胞重要的表观遗传调节因子,主要包含PRC1和PRC2两类蛋白复合体。PRC2蛋白复合物主要包含EED、SUZ12、RBAP46/48及EZH2/EZH1四个成分,其中EZH2/EZH1具有甲基转移酶活性,可以特异性地催化组蛋白H3第27位赖氨酸甲基化。TrxG家族主要是属于COMPASS蛋白家族^[70-71]。COMPASS蛋白及其同源物在果蝇、小鼠以及人类中都起到对组蛋白H3第4位赖氨酸进行修饰的作用。PRC1蛋白复合物的主要成分是具有泛素连接酶活性的RING1A/B蛋白,主要对组蛋白H2A第119位赖氨酸进行泛素化(H2AK119ub)修饰,同时PRC1复合物中其他成分也会对组蛋白H3第27位赖氨酸进行甲基化修饰。组蛋白的甲基化修饰对于核小体的结构维持起到重要作用,从而对发育或衰老相关基因表达、DNA修复等起调控作用。

在核膜蛋白LaminA/C基因突变的人成体干细胞早衰模型中发现组蛋白甲基转移酶EZH2较少,并且整体组蛋白第9位赖氨酸三甲基化及其结合蛋白HP1 α 水平降低,异染色质丢失^[72]。此外,研究表明,Dot1/DOT1L是特异性地使组蛋白H3第79位赖氨酸发生甲基化的组蛋白甲基转移酶,而H3K79甲基化与端粒区域的沉默、发育、细胞增殖检验点、DNA修复、基因转录等相关^[73]。

3.2.2 组蛋白乙酰化修饰 组蛋白乙酰化修饰指在组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)催化作用下,对H3、H4的N-端赖氨酸残基进行修饰。组蛋白乙酰化修饰通过疏松核小体结构,使其中转录因子特异性结合的DNA序列暴露出来,发挥激活基因转录的作用^[69],报道指出,组蛋白乙酰化修饰参与寿命调控。在大脑以及肝脏等组织器官中组蛋白乙酰化水平的变化与衰老性组织退化密切相关^[74]。在裂殖酵母复

制性衰老中,乙酰化修饰的主要方式是H3K56Ac、H4K16Ac。报道指出,组蛋白H3K56Ac水平会影响染色质组装、基因组稳定性、DNA复制、基因表达等生命过程。当表达去乙酰化酶Hst3、Hst4基因敲除后,H3K56Ac的水平随之降低,酵母基因组不稳定性增加,寿命缩短。与在衰老过程中H3K56Ac水平下调相反,H4K16Ac水平上调,并且是通过影响端粒区的染色质结构实现对衰老的调控的^[75]。敲除H3去乙酰化酶复合物Rpd3促进果蝇与酵母的寿命延长。在小鼠大脑中发现,DNA重复元件上整体组蛋白呈现低乙酰化状态,并且年老的小鼠出现记忆缺失,这种记忆缺失被认为与促进转录延伸的H4K12Ac水平较低相关^[76]。当H4K12Ac水平恢复后,发现可以改善小鼠的伴随衰老而出现的记忆缺陷现象^[74]。

HDACsIII(sirtuin)家族蛋白与衰老密切相关^[77]。与酵母Sir2同源的人类sirtuin家族蛋白对维持衰老过程中成体干细胞的稳态至关重要。Sirt6与Sirt7蛋白都属于NAD⁺依赖的组蛋白去乙酰化酶,Sirt6/Sirt7缺失造成小鼠早衰并引起寿命的缩短^[78-79],提示Sirt6/Sirt7具有潜在的抗衰老作用。Sirt6纯合性敲除的人间充质干细胞表现出加速衰老的特征^[80]。Sirt6与NRF2相互作用并且使H3K56发生去乙酰化,从而招募RNA聚合酶II复合物,发挥对NRF2靶基因的转录激活作用,Sirt6纯合性敲除的人间充质干细胞表现出整体组蛋白H3K56Ac水平升高,无法招募RNA聚合酶II结合到NRF2的启动子区域,细胞表现出衰老表型^[37,81]。这项发现对于深入理解Sirt6对衰老和寿命的调控及探索衰老相关疾病的干预具有重要意义。另外体外实验也证明,Sirt1敲低人视网膜干细胞出现早衰的表型,过表达Sirt1后,这种早衰的表型可以被挽救^[82]。此外,小鼠模型中发现,Cdc42活性激活会抑制核膜蛋白LaminA/C蛋白表达,减少H3K16Ac的分布,影响染色体的状态,致使造血干细胞衰老^[83]。

3.3 染色质重塑

基因的表达是一个随机的过程,这种随机表达的过程是通过染色质拓扑结构或者染色体修饰的改变实现的。染色体由串珠状的核小体组成,紧缩的核小体结构对于基因表达呈抑制作用。染色质重塑是指在相应的复合物的作用下,染色质的包装状态、核小体中组蛋白以及对应DNA分子会发生改变。这些复合物主要包括四个家族:SWI/SNF、ISWI、

NuRD和INO80, 这些复合物都具有ATP酶活性^[84], 能够切割组蛋白与DNA之间的联系, 引起核小体的重新分布。此外染色质重塑复合物的作用一般是与组蛋白修饰及组蛋白伴侣协同作用, 以完成核小体包装、驱逐及滑动等精确有序的调节过程。目前已有许多研究表明, 癌症发生过程中伴随着染色质重塑调节蛋白功能缺失。越来越多的研究表明, 染色质重塑调节蛋白的功能与衰老的进程密切相关。生理性衰老及早衰成体干细胞模型中都出现大范围的染色质结构的改变^[57], 同时伴随着DNA损伤增加。儿童早衰症患者中, NuRD蛋白家族复合物RBBP4和RBBP7表达下调。同样在正常细胞系中进行RBBP4和RBBP7的蛋白敲除, 发现缺陷的细胞表现出早衰的表型^[85]。另外生理性衰老的细胞也表现出NuRD蛋白家族复合物成分的降低, 虽然这种蛋白表达降低的具体分子机制还未发现, 但是这些研究都表明, 染色质重塑蛋白对衰老的进程有重要的调控作用。Isw2蛋白复合物的缺失会导致酵母寿命的延长, 这种延长作用是通过激活RAD51基因的表达而实现的, RAD51可以调控同源重组方式修复DNA的效率, 从而实现寿命延长。SWI/SNF复合物催化亚基Chd1的缺失同样也可以延长酵母的寿命。INO80D复合物亚基Ser818Cys突变会促进人类主动脉的衰老^[86]。此外线虫中研究表明, SWI/SNF核心催化亚基的失活会导致DAF-16/FOXO延长寿命效果丢失^[86]。在人类中发现, SWI/SNF复合物中BRG1在先天性心脏病患者的心肌层中明显下调。BRG1活化并与G9a/GLP和DNMT3组成复合物, 结合到MYH6的启动子区域, 通过对其启动子区域进行组蛋白甲基化或DNA甲基化, 以抑制MYH6的表达, 造成人及小鼠的心肌肥大^[80]。

总体来说, 染色质的状态受到染色质重塑复合物的调控。染色质状态的改变可能会影响衰老相关基因的表达。从酵母、线虫、小鼠到人类, 这些染色质调控蛋白结构及功能都是保守的, 进一步探究染色质重塑蛋白调节干细胞衰老的机制及如何通过干预这个过程来实现健康衰老甚至逆转衰老需要进一步研究。

3.4 非编码RNA及重复序列

非编码RNA是近年来新发现的表观遗传调控影响因素。人类基因组中有60%~90%的序列会被转录, 其中一大部分成为不合成蛋白质的非编码

RNA^[87]。非编码RNA包括长非编码RNA(lncRNA)和短非编码RNA(snoRNA), 目前关于非编码RNA的功能研究主要是集中在其作为表观遗传调控的影响因子, 其他方面的功能还有待研究。研究表明非编码RNA的紊乱与癌症、神经退行性疾病、心血管疾病、衰老等相关^[88-89]。

在线虫与小鼠中的研究表明, 属于RNase III家族中特异识别双链RNA核糖核酸内切酶Dicer在衰老过程中mRNA水平及蛋白水平都有下调, 暗示着短非编码RNA的减少, 事实上, microRNA在多中生物衰老过程中都有下调^[91-92]。在限食小鼠中发现, 限食组的小鼠microRNA的水平相对于对照组有上调。在人原代分离的脂肪细胞中也发现年老人群中Dicer的水平也是降低的^[91]。microRNA不会改变染色质的状态, 之所以被定义为表观遗传是因为它可以在不影响DNA序列改变的条件下产生可遗传的基因表达改变。秀丽线虫中, miRNA lin-4功能缺失使寿命缩短, 过表达lin-4会延长寿命^[93]。小鼠与人类中也发现随着衰老的进程, 一些miRNA的表达发生改变, 但是在不同器官中miRNA表达改变不尽相同。mir-34对于大脑的衰老起决定性作用。阿尔兹海默小鼠模型及病患中都发现mir-34的高表达, 表达抗衰老去乙酰化酶的Sirt1作为mir-34目的基因, 会受到mir-34的抑制作用, 暗示着可能的mir-34调控大脑衰老的分子机制^[94]。

在我们的基因组中包含很多重复序列, 这些重复序列与衰老进程息息相关。研究发现, 体外进行重复序列Alu转录表达使人成体干细胞进入衰老, 抑制Alu的转录则会逆转衰老^[90]。同时也发现, 通过司他夫定或拉米夫定干预抑制L1逆转录转座子的表达, 会延缓早衰小鼠的衰老表型。研究中他们发现, 衰老细胞及个体中, Line 1 cDNA会在胞质中大量聚集, 通过引起I型干扰素反应诱发衰老。

非编码RNA及基因组中重复序列可能通过与其他染色质调控因子相互作用, 直接或间接地调控衰老, 但是这种调控作用在哺乳动物衰老过程中是如何实现的将是揭示生命衰老奥秘的一大突破。

4 延缓衰老的干预手段

对于实现延缓衰老及健康衰老, 科学家们尝试各种干预手段, 比如药物干预、饮食限制、运动等方式。研究表明, 将一只老年小鼠和一只年轻小鼠,

通过一种被称为异时共生的方法将它们的循环系统连接起来,可以恢复老年小鼠衰老表型^[95]。Senolytics药物诱导清除p16-INK4a阳性衰老细胞可延缓早衰模型小鼠和自然衰老小鼠的年龄相关疾病^[96]。此外,饮食限制可以改善小肠干细胞增殖能力,促进肌肉干细胞活化及再生能力。除此之外,通过药物影响表观遗传和基因表达进而干预干细胞衰老的研究也有较大的进展。使用维生素C处理WRN缺失的早衰人间充质干细胞可以延缓早衰表型,延长细胞寿命^[99]。而维生素D处理的儿童早衰症细胞其基因组稳定性显著高于未处理细胞。通过白藜芦醇干预早衰小鼠,可增加Sirt1与LaminA的相互作用,减缓早衰小鼠成体干细胞的衰老,显著延长小鼠寿命^[97]。食品和药物管理局批准的NRF2激活剂奥替普拉通过重新激活NRF2靶基因的表达,延缓了早衰症多能干细胞分化的间充质干细胞的加速衰竭^[58]。槲皮素其抗氧化能力间接激活哺乳动物FoxO同源物DAF-16延长线虫15%的寿命,同时可以作为抵抗人类间充质干细胞加速衰老和自然衰老的保护剂^[98-99]。此外通过对于表观基因组进行部分的重编程,瞬时表达Yamanaka四因子可以提升早衰小鼠的寿命及改善衰老相关表型。综上所述,通过干预衰老进程,我们或许可以实现延缓衰老及健康衰老(图2)。

5 展望

近年来关于衰老的研究不断进步,目前为止我们已经知道染色质重塑、DNA甲基化、非编码RNA、组蛋白修饰都会影响衰老进程,但是我们对这些表观遗传调控的理解还不够深刻。表观遗传调控具有可逆性,那么处于衰老情况下的成体干细胞就有可能通过逆转表观遗传修饰来实现年轻化。事实上研究发现,饮食限制、运动等环境因素可以通过新陈代谢方式来改变表观遗传,从而影响衰老进程。因此研究成体干细胞的表观遗传调控不仅可以加深我们对干细胞衰老的机制理解,还可以为个体健康衰老或延缓衰老提供契机。

参考文献 (References)

- 1 Liu GH, Ding Z, Belmonte JCI. iPSC technology to study human aging and aging-related disorders. *Curr Opin Cell Biol* 2012; 24(6): 765-74.
- 2 Carlos LO, Blasco MA, Linda P, Manuel S, Guido K. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153(6): 1194-217.

- 3 Reardon, Sara. Brain's stem cells slow ageing in mice. *Nature* 2017; 547(7664): 389.
- 4 Zhilong L, Chenxiong L, Zhenhua X, Pengyue S, Zhao RCH, Ling G, *et al.* Epigenetic dysregulation in mesenchymal stem cell aging and spontaneous differentiation. *PLoS One* 2011; 6(6): e20526.
- 5 Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *J Gerontol* 2014; 69 Suppl 1(supplement 1): S17.
- 6 Feser J, Tyler J. Chromatin structure as a mediator of aging. *Febs Lett* 2011; 585(13): 2041-8.
- 7 Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span: from yeast to humans. *Science* 2010; 328(5976): 321.
- 8 Harrison DE, Randy S, Zelton Dave S, Nelson JF, Astle CM, Kevin F, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460(7253): 392-5.
- 9 Tatar M, Sedivy JM. Mitochondria: masters of epigenetics. *Cell* 2016; 165(5): 1052-4.
- 10 Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25(3): 585-621.
- 11 Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983; 22(3): 279-86.
- 12 Conboy IM, Rando TA. Heterochronic parabiosis for the study of the effects of aging on stem cells and their niches. *Cell Cycle* 2012; 11(12): 2260-7.
- 13 Gruber R, Koch H, Doll BA, Tegtmeier F, Einhorn TA, Hollinger JO. Fracture healing in the elderly patient. *Exp Gerontol* 2006; 41(11): 1080-93.
- 14 Sudo K, Ema H, Morita Y, Nakauchi H. Age-associated characteristics of murine hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2000; 192(9): 1273-80.
- 15 Kamminga LM, Van ORA, Noach EJ, Weersing E, Dontje B, Vellenga E, *et al.* Impaired hematopoietic stem cell functioning after serial transplantation and during normal aging. *Stem Cells* 2010; 23(1): 82-92.
- 16 Brad D, Sandra O, Jaring S, Martha R, Gerald DH. Clonal analysis reveals multiple functional defects of aged murine hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2011; 208(13): 2691-703.
- 17 Geiger H, Denking M, Schirmbeck R. Hematopoietic stem cell aging. *Curr Opin Immunol* 2014; 29(29): 86-92.
- 18 Guerretaz LM, Johnson SA, Cambier JC. Acquired hematopoietic stem cell defects determine B-cell repertoire changes associated with aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(33): 11898-902.
- 19 Zhenlan X, Marnie AR, Deidre D, Kalpana JN, Gary VZ, Lei W, *et al.* Increased hematopoietic stem cell mobilization in aged mice. *Blood* 2006; 108(7): 2190-7.
- 20 Dan E, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 2008; 331(1): 243-50.
- 21 Kirsty LS, Olaf B, Kanar A, Samuel B, Mehran S, Hagen BH, *et al.* Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153(6): 1219-27.
- 22 Encinas J, Michurina T, Peunova N, Park JH, Tordo J, Peterson D, *et al.* Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 2011; 8(5): 566-79.
- 23 Artegiani B, Calegari F. Age-related cognitive decline: can neural stem cells help us? *Aging* 2012; 4(3): 176.

- 24 Stein LR, Shin-Ichiro I. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J* 2014; 33(12): 1321-40.
- 25 Gräff J, Kim D, Dobbin MM, Tsai LH. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol Rev* 2011; 91(2): 603-49.
- 26 Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Götz M, *et al.* Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell* 2010; 6(5): 445-56.
- 27 Jill B, Saul AV. Aging and brain rejuvenation as systemic events. *J Neurochem* 2015; 132(1): 5-19.
- 28 Mimeault M, Batra SK. Concise review: recent advances on the significance of stem cells in tissue regeneration and cancer therapies. *Stem Cells* 2010; 24(11): 2319-45.
- 29 Yan P, Min X, Leung VYL, Cheng B. Stem cells and aberrant signaling of molecular systems in skin aging. *Ageing Res Rev* 2015; 19: 8-21.
- 30 Zhong J, Hu N, Xiong X, Lei Q, Li L. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses* 2011; 76(3): 343-6.
- 31 Nishiguchi MA, Spencer CA, Leung DH, Leung TH. Aging suppresses skin-derived circulating SDF1 to promote full-thickness tissue regeneration. *Cell Rep* 2018; 24(13): 3383-92, e3385.
- 32 Yu KR, Kang KS. Aging-related genes in mesenchymal stem cells: a mini-review. *Gerontology* 2013; 59(6): 557-63.
- 33 Lee CW, Huang WC, Huang HD, Huang YH, Ho JH, Yang MH, *et al.* DNA methyltransferases modulate hepatogenic lineage plasticity of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Rep* 2017; 9(1): 247.
- 34 Petra S, Kayvan Z, Eric B, David BS, Borja S, Sutada L, *et al.* SIRT1 regulates differentiation of mesenchymal stem cells by deacetylating β -catenin. *EMBO Mol Med* 2013; 5(3): 430-40.
- 35 Paola S, Tom M. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 2006; 312(5776): 1059-63.
- 36 Weiqi Z, Jingyi L, Keiichiro S, Jing Q, Ping W, Junzhi Z, *et al.* Aging stem cells. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. *Science* 2015; 348(6239): 1160-3.
- 37 Pan H, Guan D, Liu X, Li J, Wang L, Wu J, *et al.* SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2. *Cell Res* 2016; 26(2): 190-205.
- 38 Liu L, Cheung T, Charville G, Hurgu BM, Leavitt T, Shih J, *et al.* Chromatin modifications as determinants of muscle stem cell quiescence and chronological aging. *Cell Rep* 2013; 4(1): 189-204.
- 39 Jung M, Pfeifer GP. Aging and DNA methylation. *BMC Biol* 2015; 13(1): 7.
- 40 Horvath S. Erratum to DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013; 16(1): 1-5.
- 41 Smith ZD, Alexander M. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Gene* 2013; 14(3): 204-20.
- 42 Fraga MF, Esteban B, Paz MF, Santiago R, Fernando S, Ballestar ML, *et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(30): 10604-9.
- 43 Holger H, Ning L, Ferreira HJ, Sebastian M, Pisano DG, Antonio G, *et al.* Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(26): 10522-7.
- 44 Yan Z, Deng Y, Jiao F, Guo J, Ou H. Lipopolysaccharide down-regulates Kruppel-like factor 2 (KLF2) via inducing DNMT1-mediated hypermethylation in endothelial cells. *Inflammation* 2017; 40(5): 1589-98.
- 45 Zhou J, Li YS, Wang KC, Shu C. Epigenetic mechanism in regulation of endothelial function by disturbed flow: induction of DNA hypermethylation by DNMT1. *Cell Mol Bioeng* 2014; 7(2): 218-24.
- 46 Yi-Zhou J, Jiménez JM, Kristy O, McCormick ME, Ling-Di Z, Davies PF. Hemodynamic disturbed flow induces differential DNA methylation of endothelial Kruppel-like factor 4 promoter *in vitro* and *in vivo*. *Circu Res* 2014; 115(1): 32.
- 47 Bernstein BE, Mikkelsen TS, Xie X, Kamal M, Huebert DJ, Cuff J, *et al.* A bivalent chromatin structure marks key developmental genes in embryonic stem cells. *Cell* 2006; 125(2): 315-26.
- 48 Boyer LA, Kathrin P, Julia Z, Tobias B, Medeiros LA, Ihn LT, *et al.* Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006; 441(7091): 349-53.
- 49 Bracken AP, Nikolaj D, Diego P, Hansen KH, Kristian H. Genome-wide mapping of Polycomb target genes unravels their roles in cell fate transitions. *Genes Dev* 2006; 20(9): 1123-36.
- 50 Lynch MD, Smith AJ, De GM, Flenley M, Hughes JR, Vernimmen D, *et al.* An interspecies analysis reveals a key role for unmethylated CpG dinucleotides in vertebrate Polycomb complex recruitment. *EMBO J* 2012; 31(2): 317-29.
- 51 Blackledge N, Farcas A, Kondo T, King H, McGouran J, Hanssen LP, *et al.* Variant PRC1 complex-dependent H2A ubiquitylation drives PRC2 recruitment and polycomb domain formation. *Cell* 2014; 157(6): 1445-59.
- 52 Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Human Mol Genet* 2000; 9(16): 2395.
- 53 Casillas MA, Lopatina N, Andrews LG, Tollefsbol TO. Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2003; 252(1/2): 33-43.
- 54 Yuko T, Hideo E, Masaki O, En L, Hiromitsu N. *De novo* DNA methyltransferase is essential for self-renewal, but not for differentiation, in hematopoietic stem cells. *J Exper Med* 2007; 204(4): 715.
- 55 Hao W, Volkan C, Jifang T, Wei X, Weihong G, Kazuaki Y, *et al.* Dnmt3a-dependent nonpromoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. *Science* 2010; 329(5990): 444-8.
- 56 Casaccia P. Histone modifications. *New Compre Biochem* 2004; 39(1): 205-40.
- 57 Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(10): 595-609.
- 58 Kubben N, Zhang W, Wang L, Voss T, Yang J, Qu J, *et al.* Repression of the antioxidant NRF2 pathway in premature aging. *Cell* 2016; 165(6): 1361-74.
- 59 Tsurumi A, Li WX. Global heterochromatin loss: a unifying theory of aging? *Epigenetics* 2012; 7(7): 680.

- 60 Villeponteau B. The heterochromatin loss model of aging. *Exp Gerontol* 1997; 32(4/5): 383-94.
- 61 Smeal T, Claus J, Kennedy B, Cole F, Guarente L. Loss of transcriptional silencing causes sterility in old mother cells of *S. cerevisiae*. *Cell* 1996; 84(4): 633-42.
- 62 Larson K, Yan SJ, Tsurumi A, Liu J, Zhou J, Gaur K, *et al.* Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis. *PLoS Genet* 2012; 8(1): e1002473.
- 63 Chandra T, Ewels PA, Schoenfelder S, Furlan-Magaril M, Wingett SW, Kirschner K, *et al.* Global reorganization of the nuclear landscape in senescent cells. *Cell Rep* 2015; 10(4): 471-83.
- 64 De CM, Criscione SW, Peckham EJ, Hillenmeyer S, Hamm EA, Manivannan J, *et al.* Genomes of replicatively senescent cells undergo global epigenetic changes leading to gene silencing and activation of transposable elements. *Aging Cell* 2013; 12(2): 247-56.
- 65 Buszczak M, Spradling AC. Searching chromatin for stem cell identity. *Cell* 2006; 125(2): 233-6.
- 66 Shuo H, Anne B. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol* 2012; 22(1): 42-9.
- 67 Eric LG, Travis JM, Anna GH, Erin MG, Dena SL, Géraldine SM, *et al.* Members of the H3K4 trimethylation complex regulate lifespan in a germline-dependent manner in *C. elegans*. *Nature* 2010; 466(7304): 383-7.
- 68 Gawain MC, Killilea DW, Hubbard AE, Vantipalli MC, Simon M, Lithgow GJ. Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 2008; 283(1): 350.
- 69 Michael B, Allan CS. Searching chromatin for stem cell identity. *Cell* 2006; 125(2): 233-6.
- 70 Isabel H, Antonio HM, Jose Manuel L, Laura C, Javier NE, Fernando M, *et al.* Ezh1 is required for hematopoietic stem cell maintenance and prevents senescence-like cell cycle arrest. *Cell Stem Cell* 2012; 11(5): 649-62.
- 71 Leonie R, Renato P. Polycomb/trithorax response elements and epigenetic memory of cell identity. *Development* 2007; 134(2): 223.
- 72 Wu Z, Zhang W, Song M, Wang W, Wei G, Li W, *et al.* Differential stem cell aging kinetics in Hutchinson-Gilford progeria syndrome and Werner syndrome. *Protein Cell* 2018; 9(4): 333-50.
- 73 Nguyen AT, Bin X, Neppel RL, Kallin EM, Juan L, Taiping C, *et al.* DOT1L regulates dystrophin expression and is critical for cardiac function. *Genes Dev* 2011; 25(3): 263-74.
- 74 Shahaf P, Farahnaz S, Athanasios Z, Susanne B, Sanaz BJ, Roberto Carlos AB, *et al.* Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328(5979): 753-6.
- 75 Weiwei D, Steffen KK, Rocco P, Dorsey JA, F Brad J, Ali S, *et al.* Histone H4 lysine 16 acetylation regulates cellular lifespan. *Nature* 2009; 459(7248): 802.
- 76 Ryu SH, Kang K, Yoo T, Joe CO, Chung JH. Transcriptional repression of repeat-derived transcripts correlates with histone hypoacetylation at repetitive DNA elements in aged mice brain. *Exp Gerontol* 2011; 46(10): 811-8.
- 77 Shin-Ichiro I, Leonard G. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31(5): 212-20.
- 78 Vakhrusheva O, Braeuer D, Liu Z, Braun T, Bober E. Sirt7-dependent inhibition of cell growth and proliferation might be instrumental to mediate tissue integrity during aging. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 9(25/26/27): 201-12.
- 79 Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L, *et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell* 2006; 124(2): 315-29.
- 80 Han P, Li W, Yang J, Shang C, Lin CH, Cheng W, *et al.* Epigenetic response to environmental stress: Assembly of BRG1-G9a/GLP-DNMT3 repressive chromatin complex on Myh6 promoter in pathologically stressed hearts. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863(7): 1772-81.
- 81 Yang J, Li J, Suzuki K, Liu X, Wu J, Zhang W, *et al.* Genetic enhancement in cultured human adult stem cells conferred by a single nucleotide recoding. *Cell Res* 2017; 27(9): 1178-81.
- 82 Peng CH, Chang YL, Kao CL, Tseng LM, Wu CC, Chen YC, *et al.* SirT1: a sensor for monitoring self-renewal and aging process in retinal stem cells. *Sensors* 2010; 10(6): 6172-94.
- 83 Grigoryan A, Guidi N, Senger K, Liehr T, Soller K, Marka G, *et al.* LaminA/C regulates epigenetic and chromatin architecture changes upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome Bio* 2018; 19(1): 189-9.
- 84 Aalfs JD, Kingston RE. What does 'chromatin remodeling' mean? *Trends Biochem Sci* 2000; 25(11): 548-55.
- 85 Pegoraro G, Kubben N, Wickert U, Göhler H, Hoffmann K, Misteli T. Ageing-related chromatin defects through loss of the NURD complex. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 1261.
- 86 Shameer K, Klee EW, Dalenberg AK, Kullo IJ. Whole exome sequencing implicates an INO80D mutation in a syndrome of aortic hypoplasia, premature atherosclerosis, and arterial stiffness. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7(5):607-14.
- 87 Wilusz JE, Hongjae S, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23(13): 1494-504.
- 88 Manel E. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genetics* 2011; 12(12): 861-74.
- 89 Kirk S, Karan JA, Karim M. Non-coding RNA in neural function, disease, and aging. *Front Genet* 2015; 6: 87.
- 90 Jianrong W, Geesman GJ, Sirkka Liisa H, Michelle A, Benjamin B, Elbert L, *et al.* Inhibition of activated pericentromeric SINE/Alu repeat transcription in senescent human adult stem cells reinstates self-renewal. *Cell Cycle* 2011; 10(17): 3016-30.
- 91 Mori MA, Prashant R, Thomas T, Jeremie B, Stacey RS, Yazmin M, *et al.* Role of microRNA processing in adipose tissue in stress defense and longevity. *Cell Metab* 2012; 16(3): 336-47.
- 92 Ibáñez-Ventoso C1, Yang M, Guo S, Robins H, Padgett RW, Driscoll M. Modulated microRNA expression during adult lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 2006; 5(3): 235-46.
- 93 Michelle B, Frank S. A developmental timing microRNA and its target regulate life span in *C. elegans*. *Science* 2005; 310(5756): 1954-7.
- 94 Hwa Jin J, Yousin S. MicroRNA in aging: From discovery to biology. *Curr Genomics* 2012; 13(7): 548-57.
- 95 Villeda SA, Plambeck KE, Jinte M, Castellano JM, Mosher KI, Jian L, *et al.* Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med* 2014; 20(6): 659-63.

- 96 Baker DJ, Childs BG, Durik M, Wijers ME, Sieben CJ, Zhong J, *et al.* Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 2016; 530(7589): 184-9.
- 97 Mo L, Guang LH, Juan Carlos IB. Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(8): 524-35.
- 98 Geng L, Liu Z, Zhang W, Li W, Wu Z, Wang W, *et al.* Chemical screen identifies a geroprotective role of quercetin in premature aging. *Protein Cell* 2018; (4): 1-19.
- 99 Kampkötter A, Timpel C, Zurawski RF, Ruhl S, Chovolou Y, Proksch P, Wätjen W. Increase of stress resistance and lifespan of *Caenorhabditis elegans* by quercetin. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2008; 149(2): 314-23.

中国细胞生物学学报