

干细胞衰老的表观遗传调控*

苑婷婷 杨济平 管 娣 丁志超 刘光慧**

(中国科学院生物物理研究所, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 干细胞衰老理论认为, 组织器官特异的成体干细胞随着衰老出现功能性衰退, 从而导致组织器官生理功能的衰退甚至衰老相关疾病的发生. 表观遗传机制通过精密调控基因表达, 在成体干细胞的衰老过程中发挥着重要作用. 近年来, 机体衰老过程中成体干细胞的表观遗传调控已经成为衰老研究的热点. 本综述主要总结了衰老过程中成体干细胞命运的表观遗传调控, 并详细介绍了 DNA 甲基化与组蛋白共价修饰在成体干细胞衰老中的作用, 以期为深入认识衰老本质、实现健康长寿提供启示.

关键词 干细胞, 衰老, 表观遗传

学科分类号 Q2, Q7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00512

目前, 全世界各国正面临日趋严重的人口老龄化问题. 预计到 2050 年, 我国每 3 人中就有 1 位年龄超过 60 岁的老年人, 这无疑会带来严重的医疗和社会问题. 老年人的组织器官稳态维持能力和再生能力下降, 是引起心脑血管疾病、神经退行性疾病、癌症等老年常见疾病的首要因素. 因此深入理解机体衰老的机制对于人口健康以及社会经济的发展至关重要. 近年来, 随着生物科技的飞速发展, 人们对衰老的认识不断加深, 衰老理论研究进入了百家争鸣、硕果累累的时代. 关于衰老的生物学假说被相继提出, 其中较具代表性的有程序性衰老理论、自由基理论、端粒学说以及干细胞衰老假说等. 干细胞衰老假说认为, 在人类衰老过程中, 成体干细胞的衰老是组织器官衰老以及衰老相关疾病的重要诱因, 对成体干细胞衰老机制的研究将有利于减缓人体组织器官衰老以及实现衰老相关疾病的治疗.

成体干细胞的衰老受到众多因素调控, 表观遗传调控是其中的重要方面. 表观遗传调控是指不涉及 DNA 序列改变、但可遗传的可逆性变化, 包括 DNA 甲基化(DNA methylation)、染色质重塑(chromatin remodeling)、组蛋白修饰(histone modification)以及非编码 RNA(non-coding RNA)等. 表观遗传机制通过调节染色质结构和状态进而调控基因表达, 在细胞命运的决定以及生物个体发

育中发挥重要作用. 目前, 成体干细胞衰老的表观遗传调控已成为衰老研究的热点. 本文将着重介绍关于成体干细胞衰老的表观遗传调控的最新研究进展.

1 成体干细胞与衰老

干细胞是指具有自我更新和分化能力的细胞, 包括胚胎干细胞、诱导多能干细胞和成体干细胞等. 不同于多能干细胞(如胚胎干细胞), 成体干细胞缺乏分化成三个胚层的潜能, 但是具有向特定终末细胞类型定向分化的能力, 在特定条件下可以分化为不同的细胞类型. 人类的大多数组织器官主要由终末分化细胞和少量成体干细胞组成. 终末分化细胞死亡后需要被同类型的体细胞替代以维持器官的正常功能, 否则将引起器官衰竭. 成体干细胞是提供新的终末分化体细胞的重要来源. 因此, 在个体发育成熟后, 成体干细胞在维持正常组织结构与功能以及组织器官的再生等方面发挥重要作用.

目前的许多研究已证明在衰老过程中成体干细胞将发生功能上的改变. 对于造血系统, 根据

* 中国科学院干细胞与再生医学战略先导专项(XDA01020312)和国家自然科学基金(31222039, 81330008)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 010-64889970, E-mail: ghliu@ibp.ac.cn

收稿日期: 2013-12-19, 接受日期: 2013-12-29

年轻人群及老年人群(>65岁)的骨髓中造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的研究结果显示, 随着年龄增加, 骨髓中 HSCs 活性呈现增强的趋势, 且 HSCs 出现向髓性分化的趋势^[1]. 从年老的小鼠中分离得到的 HSCs 向骨髓的迁徙和归巢能力均出现缺陷^[2]. 研究者通过竞争性移植实验检测供体 HSCs 的自我更新能力以及向各个谱系血细胞的再生能力, 结果表明衰老的 HSCs 在长周期(long-term, LT)免疫系统的重建方面出现缺陷^[3]. 在衰老过程中, 人体血液中的骨髓细胞数目增加, 而淋巴细胞逐渐减少. 研究者利用小鼠模型研究发现, 这可能与衰老过程中髓系分化倾向的 HSCs 积累以及淋系分化倾向的 HSCs 耗竭有关^[4-5]. 在神经系统中, 衰老导致神经干细胞(neural stem cells, NSCs)向神经元的分化能力下降, 而向星形胶质细胞分化的趋势增强, 提示衰老所伴随的 NSCs 分化能力的紊乱. NSCs 向胶质细胞的分化倾向又可能与胶质瘤的发生相关^[6]. 此外, 对于啮齿类动物和人类而言, 衰老伴随着肌卫星细胞再生和增殖能力的下降、同时向成纤维细胞谱系分化能力增强, 这是衰老过程中肌肉组织纤维化的重要原因^[7]. 以上证据表明, 成体干细胞在衰老过程中出现功能性退化.

基于以上事实, 人们逐渐提出干细胞衰老的假说, 认为干细胞自我更新能力的紊乱以及分化能力的异常是引起衰老的重要原因. 在整个生命进程中, 由于持续受到外界环境胁迫以及细胞内损伤, 成体干细胞逐渐发生自我更新以及分化能力的紊乱, 导致成体干细胞的耗竭或恶性增殖, 从而引发一系列衰老相关疾病(例如退行性疾病和癌症). 这

些均提示了在衰老过程中维持成体干细胞的正常功能及活性可能对于降低癌症以及神经退行性疾病的发病率具有重要作用.

2 成体干细胞衰老过程中的表观遗传调控

染色质结构的改变是细胞衰老的重要表征, 其结果之一是基因组稳定性的下降(图 1). 染色质水平上的表观遗传调控对于在外界环境刺激下维持正常干细胞命运至关重要^[8]. 在衰老过程中, 成体干细胞伴随着一系列表观遗传修饰的变化, 包括 DNA 甲基化、组蛋白甲基化(如 H4K20me3、H3K4me3、H3K9me 和 H3K27me3)和乙酰化(如 H4K16ac)修饰等^[9](图 2). 下面将重点介绍成体干

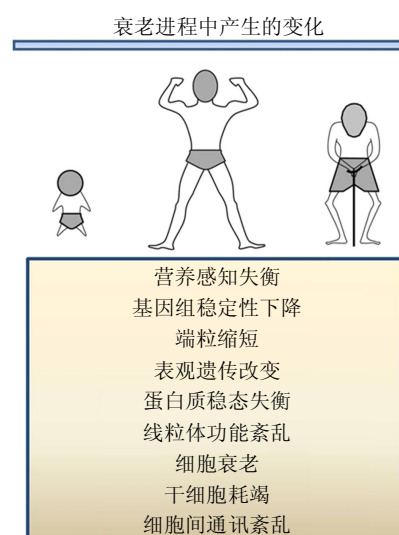


Fig. 1 The hallmarks of aging^[10]

图 1 衰老的标记物^[10]

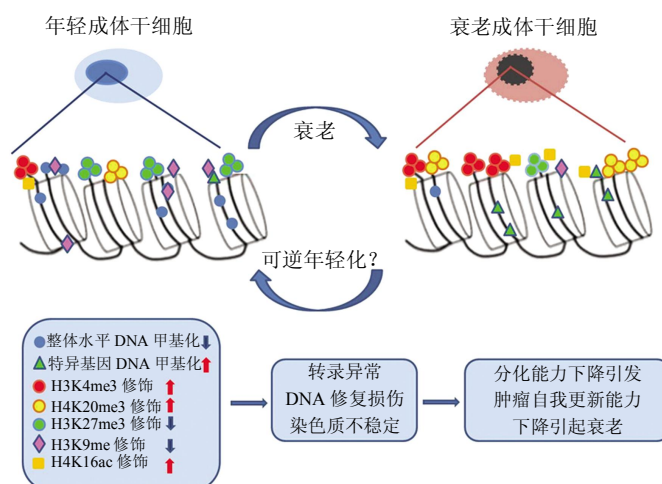


Fig. 2 Age-associated epigenetical alterations in adult stem cells^[10]

图 2 成体干细胞衰老相关的表观遗传变化^[10]

细胞衰老过程中 DNA 以及组蛋白修饰的变化。

2.1 DNA 甲基化调控

DNA 甲基化作为表观遗传调控的重要机制之一, 通过选择性地将甲基添加到基因组 DNA 序列中特定的区域(例如 CG 核苷酸上的胞嘧啶), 从而增加 DNA 稳定性并引起基因沉默, 发挥维持成体干细胞正常功能的作用^[11-13]。在早衰症的患者及小鼠模型中, 细胞内 DNA 甲基化的整体水平降低^[10]。有趣的是, 在小鼠 HSCs 中, 某些特定的基因组区域出现 DNA 甲基化水平局部增高的现象^[14](图 2)。研究者通过 DNA 甲基化芯片将年轻小鼠以及衰老小鼠的 HSCs 进行基因组范围分析发现, 在衰老过程中参与多种造血细胞类型功能调控的基因启动子区域或者基因序列上的 DNA 甲基化均发生明显上调, 包括在 B 细胞发生过程中的关键信号分子 *Blnk* 以及调控红系细胞发生的基因 *Ank1*。这表明衰老过程中 HSCs 向多谱系造血细胞分化过程中相关基因的转录调控与 DNA 甲基化密切相关^[14]。另外, 衰老 HSCs 中组蛋白甲基化相关 PRC2 复合体核心组分(如 *Ezh2*、*Suz12* 以及 *Eed*)的基因 CpG 区域的 DNA 甲基化水平发生上调, 提示衰老过程中 PRC2 复合体组分表达水平的降低可能是由 CpG 区域 DNA 甲基化水平的增高引起的^[14](图 2)。

基因组 DNA 的甲基化主要通过 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)建立和维持, 目前已知的 DNA 甲基转移酶包括 DNMT1、DNMT3a 以及 DNMT3b。越来越多的研究证据表明, DNMTs 是重要的成体干细胞衰老调控因子。研究者通过 HSCs 的体内移植实验发现, 在受体小鼠中无法检测到条件性敲除 *Dnmt1* 小鼠供体来源的髓系细胞, 证明 *Dnmt1* 缺陷造成 HSCs 向髓系细胞分化能力显著降低。另外, 从受体小鼠中再次分离 *Dnmt1* 缺陷的 HSCs 无法在受体小鼠中实现二次移植, 说明 *Dnmt1* 对维持 HSCs 正常的自我更新能力是必需的^[15]。由于 *Dnmt3a* 和 *Dnmt3b* 缺陷小鼠分别在 4 周龄及出生前死亡, 因此研究者制备了在 HSCs 中同时条件性敲除 *Dnmt3a* 和 *Dnmt3b* 的小鼠。结果发现, *Dnmt3a/Dnmt3b* 同时缺失的 HSCs 仍具有向淋系以及髓系细胞定向分化的能力, 但是在移植实验中其长期造血重建能力丧失, 由此说明 *Dnmt3a* 和 *Dnmt3b* 对 HSCs 发挥正常的自我更新能力是必需的, 而对于其向造血细胞分化的能力并非必需^[16]。此外, *Dnmt3a* 敲除小鼠与野生型小鼠的 NSCs 在未分化阶段无明显差异, 但在向神经分化

过程中其分化为神经元的能力明显下降(比野生型分化的神经元数目少 90%以上), 而向神经胶质细胞分化能力增强。通过染色质免疫共沉淀联合基因组芯片(ChIP-on-chip)和基因表达谱芯片实验, 研究者进一步发现, 在 *Dnmt3a* 敲除的 NSCs 中, 神经元发生相关基因(如 *Dlx2*、*Sp8* 和 *Neurog2*)表达出现下调, 与之相反, 星形胶质细胞和少突胶质细胞分化相关基因(如 *Sparcl1*、*Nkx2-2*)表达上调, 说明 *Dnmt3a* 在神经发生过程中起到激活神经发生关键基因并抑制胶质细胞分化相关基因表达的作用^[12]。值得注意的是, ChIP-on-chip 实验证实, *Dnmt3a* 敲除的 NSCs 中, 相关靶基因(如神经分化关键基因)的表达下调与组蛋白 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^[12]。

2.2 组蛋白修饰调控

表观遗传机制中的组蛋白修饰主要是针对核心组蛋白 N 端尾部进行翻译后共价修饰, 包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等^[17]。组蛋白修饰直接影响核小体的结构, 并为其他蛋白(如转录调节因子、染色质重塑因子)提供了与核小体 DNA 结合的位点(如具有转录激活作用的 H3K4me3 位点和具有转录抑制作用的 H3K27me3 位点), 进而实现对基因转录水平的调控^[18]。目前已有研究表明, 组蛋白翻译后修饰与成体干细胞的自我更新与分化、端粒维持、细胞代谢、DNA 损伤修复等方面密切相关。细胞核内的组蛋白修饰水平和位置的变化是衰老的重要表征之一。基于酵母、果蝇以及线虫等物种的研究表明, 组蛋白修饰因子在调控生物体的寿命方面起着关键性作用^[19]。

2.2.1 组蛋白甲基化修饰。

组蛋白甲基化修饰(如 H3K27me3、H3K4me3 等)依赖于组蛋白甲基化转移酶(histone methyltransferases, HMTs)在特异的赖氨酸和精氨酸位点进行不同程度的甲基化(如单、双、三甲基化)。HMTs 与其他一些调控蛋白相互作用, 形成组蛋白甲基转移酶复合体, 行使催化功能。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, 可以在组蛋白特异的赖氨酸位点上进行甲基化修饰并相互拮抗, 实现对成体干细胞功能的维持^[20]。

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. 其中 PRC1 复合体由 Polycomb 家族蛋白 BMI1、RING1A、RING1B、MEL18(又命名为 PcG ring finger protein2, PCGF2)和 CBX7 蛋白构成, 该复合体的主要作用是将组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸位点进行单泛素化的标记, 进而实现招募 PRC2 复合体的作用^[21]. PRC2 复合体包括组蛋白甲基化转移酶 EZH1 (enhancer of Zeste 1)、EZH2 (enhancer of Zeste 2) 以及非催化组分 EED (embryonic ectoderm development)、SUZ12 (suppressor of Zeste 12 homolog) 等, 其主要负责 H3K27me3^[22]和 H1K26me3 的产生^[23], 起到抑制基因表达的作用. 目前对 PcG 家族的研究集中在 PRC1、PRC2 复合体的几个关键组分上.

PRC1 重要组分 *Bmi1* 的缺失会导致小鼠生长迟缓、神经系统发育异常(表现为严重的共济失调)以及造血系统功能衰退(表现为骨髓发育不全和淋巴以及骨髓谱系来源的细胞发育缺陷), 最终由于早衰而导致动物死亡^[24], 提示了 *Bmi1* 可能通过影响成体造血系统以及神经系统调节衰老过程. *Bmi1* 缺陷小鼠中的 HSCs 在竞争移植实验中表现出长周期造血重建活性的降低, 基因芯片结果显示 *Bmi1* 缺陷小鼠 HSCs 中细胞周期抑制因子 *p16^{INK4a}* 和 *p19^{ARF}* 表达升高. 其中 *p16^{INK4a}* 表达升高会导致细胞增殖停滞, 而 *p19^{ARF}* 表达升高会使得 *p53* 及其下游靶基因 *Wig1* 表达水平升高, 最终导致 HSCs 死亡. 这说明在发育过程中 *Bmi1* 参与调节 HSCs 的自我更新能力^[24-25]. 在 *Bmi1* 缺失的 HSCs 中, B 细胞分化相关的转录因子 *Ebf1* 和 *Pax5* 表达水平升高, 研究者进一步通过 ChIP 实验证实 *Ebf1* 和 *Pax5* 基因表达升高与抑制性 H3K27me3 修饰水平明显降低有关, 说明 *Bmi1* 通过维持分化关键因子 H3K27me3 修饰水平的稳定性实现抑制分化相关基因的表达并调控 HSCs 的分化^[26]. 此外, *Bmi1* 也参与了 NSCs 自我更新及分化的调节. 从 *Bmi1* 缺失或敲低的成年小鼠中分离得到的 NSCs 均表现出自我更新能力的受损^[27-28]. 对于年轻的 *Bmi1* 缺陷成年小鼠, 神经系统中胶质细胞产生增多, 经体外传代培养的 NSCs 其分化为神经元的能力下降^[29]. 这些结果说明 *Bmi1* 参与调节 HSCs 和 NSCs 的自我更新和分化能力, 是成体造血系统以及神经系统衰老的重要调节因子^[24, 27, 30].

甲基转移酶 EZH1 和 EZH2 是 PcG 家族 PRC2 复合体中的催化组分, 其生物学功能同 HSCs 密切相关^[30]. EZH1 有助于维持 HSCs 处于未分化的稳

定状态, 避免细胞衰老的发生. 细胞正常衰老程序的起始依赖于肿瘤抑制因子信号通路(包括 ARF、p53 以及 RB-p16^{INK4a} 信号通路)的激活, 程序性衰老被认为是细胞防御肿瘤发生的保护机制. 衰老 HSCs 中 *Ezh1* 的缺失造成 *p16^{INK4a}* 以及 *ARF* 的表达水平升高, 从而引起细胞衰老加速, 主要表现为移植实验中 *Ezh1* 缺失的 HSCs 无法体内存活, 且出现归巢能力缺陷^[30]. 在 *Ezh1* 缺失的 HSCs 中敲除 *p16^{INK4a}* 和 *ARF* 可以延缓细胞衰老, 从而逆转 *Ezh1* 缺失引起的造血系统功能缺陷^[30], 这表明 *Ezh1* 通过抑制 *p16^{INK4a}* 以及 *ARF* 的表达从而防止 HSCs 的衰老. 另外, *Ezh1* 的缺失会造成 PRC2 复合体介导的 H3K27me 和 H3K27me2 修饰的改变, 从而引起一系列基因表达变化(如细胞周期相关因子 *Cdc6*、*Cdk1*, 造血功能调节因子 *Runx1* 以及衰老调节因子 *Bmp2*), 最终导致小鼠 HSCs 数量的急剧减少及自我更新能力的降低^[30]. 相比之下, *Ezh2* 通过 H3K27 位甲基化修饰抑制衰老关键因子 *INK4a/ARF* 的表达, 从而起到抑制衰老的作用. 长周期 HSCs(LT-HSCs)实验表明, 衰老小鼠 *Ezh2* 的表达量与年轻小鼠相比明显降低, *Ezh2* 的表达下调导致对 *p16^{INK4a}* 的表观抑制作用减弱, 从而诱发了细胞衰老^[31]. 此外, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)中 *Ezh2* 表达的升高, 可以促进 *p16^{INK4a}* 和 *ARF* 位点上 H3K27me3 修饰水平升高, 抑制衰老进程^[31-32]. 以上研究结果表明, PcG 家族 PRC1 和 PRC2 复合体通过调控组蛋白甲基化、抑制衰老基因 *p16^{INK4a}* 和 *ARF* 的表达, 从而发挥其抗器官的退化及延长寿命的作用^[31].

TrxG 复合体负责催化具有激活作用的组蛋白赖氨酸修饰位点, 通过调节染色质 H3K4me3 修饰, 从而激活基因的表达^[33]. TrxG 复合体通过与 PcG 家族蛋白协同调控组蛋白甲基化修饰水平, 共同维持成体干细胞的稳态. TrxG 家族 Mll1 (mixed-lineage leukemia-1)的缺失可以造成 HSCs 自我更新能力的缺陷以及 NSCs 多向分化能力的减弱. Mll1 通过催化 H3K4me3 修饰, 从而激活 *p16^{INK4a}* 的表达^[34]. 这种在 *p16^{INK4a}* 基因位点上由 PcG 介导的 H3K27me3 修饰到 TrxG 介导的 H3K4me3 修饰的转变, 是激活 *p16^{INK4a}* 表达并进一步引起衰老的重要因素, 说明激活与抑制性的组蛋白甲基化修饰之间的平衡调节至关重要^[35].

组蛋白脱甲基酶与甲基转移酶的作用相反, 可以特异性移除组蛋白上赖氨酸位点上的甲基, 在衰

老过程中干细胞正常功能的维持和染色质动态调节方面发挥重要作用。例如, 组蛋白 H3K27me3 位点特异的脱甲基酶 *Jmjd3* 参与调节 NSCs 的分化。*Jmjd3* 敲低小鼠的 NSCs 在分化过程中, *Pax6*、*Nestin* 以及 *Sox1* 等神经干细胞特异基因的表达与野生型相比明显降低, 造成 NSCs 对神经分化信号反应的敏感性降低, 最终导致其分化能力的降低^[36]。Lsd1 (lysine-specific demethylase1) 是负责激活修饰位点 H3K4me1 和 H3K4me2 的去甲基酶。向小鼠脑内注射 Lsd1 活性抑制剂 (pargyline 或 tranylcypromine) 或者利用表达敲低 *Lsd1* 的 siRNA 慢病毒注射以感染小鼠海马后, BrdU 阳性的 NSCs (代表新分裂的 NSCs) 数目明显少于野生型, 说明 Lsd1 参与了 NSCs 增殖的调控^[37]。ChIP 实验表明 *Lsd1* 敲低的小鼠 NSCs 中, 细胞增殖关键基因 (如 *p21* 以及 *pten*) 启动子区的 H3K4me1 和 H3K4me2 修饰水平比野生型明显升高, 从而引起这些基因表达升高并造成细胞增殖能力下降。这进一步揭示了 Lsd1 通过调控基因启动子区 H3K4me1 和 H3K4me2 的水平起到抑制细胞增殖的作用^[37]。对组蛋白脱甲基酶的活性以及甲基转移酶与脱甲基酶的相互作用的深入细致研究, 对揭示衰老过程中成体干细胞组蛋白甲基化修饰的可变调节机制同样至关重要。

2.2.2 组蛋白乙酰化修饰。

组蛋白乙酰化是指在组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 协调作用下, 发生在组蛋白 H3、H4 N 端特定保守的赖氨酸位点上的乙酰化。组蛋白乙酰化有利于疏松核小体结构、促进 DNA 与组蛋白八聚体的解离, 从而促进转录因子与 DNA 结合位点特异性结合, 发挥激活基因转录的作用。目前已有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^[38]。以下将主要介绍组蛋白去乙酰化在干细胞衰老中的调节作用。

组蛋白去乙酰化修饰由 HDACs 家族介导。HDACs 家族根据序列同源性以及辅因子的不同可划分为 I、II、III、IV 四类亚家族, 其中 I、II 和 IV 亚家族的 HDACs 需要 Zn^{2+} 作为其辅因子, 包括 11 个成员 (HDAC1~11)。而 HDACs III (又命名为 sirtuins) 则需要 NAD^+ 作为其辅因子, 包括 7 个成员 (SIRT1~7)。I 和 II 类 HDACs 蛋白参与调控成

体干细胞及前体细胞的增殖与分化。在成体小鼠 NSCs 中敲低 *Hdac3*、*Hdac5* 以及 *Hdac7* 导致其增殖能力降低, 而体内敲除 *Hdac2* 则加速 NSCs 增殖^[39-40]。

HDACs III (sirtuin) 家族蛋白与衰老的关系是长期以来研究的热点^[41]。与酵母 Sir2 同源的人类 SIRT1 和 SIRT6 蛋白对维持衰老过程中成体干细胞的稳态至关重要。SIRT1 负责染色质 H1K26、H3K9 和 H4K16 位点的去乙酰化修饰^[42]。因此, 当 SIRT1 缺失时, 细胞内 H1K26、H3K9 和 H4K16 位点的乙酰化水平随即升高 (图 2)。小鼠 *Sirt1* 的表达随着衰老过程逐渐降低, 但过表达 *Sirt1* 并不能延长小鼠寿命^[43-44]。有趣的是, 体外实验表明 *Sirt1* 敲低会导致人类 MSCs 生长缓慢以及衰老加速, 而 *Sirt1* 过表达可以挽救这一缺陷, 导致细胞衰老的延缓^[45]。SIRT6 是另一个衰老相关的 HDACs III 家族成员, *Sirt6* 缺失造成小鼠早衰并引起寿命的缩短^[46], 提示 SIRT6 具有潜在的抗衰老作用。在人成纤维细胞中, SIRT6 负责染色质端粒区 H3K9ac 修饰位点的去乙酰化, 对端粒的维持和抗衰老起到重要作用^[47]。除了端粒区外, SIRT6 还负责在特异基因启动子区域的组蛋白去乙酰化, 从而调节衰老相关基因的表达^[48]。例如 SIRT6 被证明可以通过与衰老相关的重要转录因子 NF- κ B 的 RELA 亚基直接相互作用, 进一步被招募到 NF- κ B 靶基因 (如 *IAP2*、*MnSOD*、*ICAM* 以及 *NFKBIA*) 的启动子区进行去乙酰化, 从而实现对这些基因表达的抑制^[49]。SIRT1 和 SIRT6 的功能说明染色质修饰因子可以通过协同调控基因转录以及 DNA 损伤等生物学进程, 起到寿命调节的作用。进一步深入研究 Sirtuins 蛋白在干细胞衰老中的作用, 对于阐明表观遗传修饰对衰老的调控具有重要的意义。

3 展 望

近年来, 关于成体干细胞中表观遗传修饰对机体衰老的调控已逐步得以阐明。在衰老过程中, DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑以及非编码 RNA 等表观遗传机制如何协同调控干细胞的功能是今后亟待深入探讨的课题。由于表观遗传具有可逆性和可遗传性, 处于衰老环境中的成体干细胞受环境影响产生的表观遗传变化极有可能传递到子细胞中。延缓或逆转衰老特异表观遗传修饰或许是实现干细胞和机体衰老延缓及逆转的重要突破口 (图 2)。由此可见, 研究人体衰老与成体干细胞衰

老的表观遗传调控的互作关系, 不仅有助于加深对个体衰老及衰老过程中伴随的老年病的认识和理解, 也将为通过人为干预表观遗传实现对成体干细胞衰老的调控, 维持成体干细胞“年轻态”, 实现健康长寿乃至延缓或逆转衰老提供依据。

参 考 文 献

- [1] Pang W W, Price E A, Sahoo D, *et al.* Human bone marrow hematopoietic stem cells are increased in frequency and myeloid-biased with age. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(50): 20012–20017
- [2] Xing Z, Ryan M A, Daria D, *et al.* Increased hematopoietic stem cell mobilization in aged mice. *Blood*, 2006, **108**(7): 2190–2197
- [3] Chambers S M, Shaw C A, Gatz C, *et al.* Aging hematopoietic stem cells decline in function and exhibit epigenetic dysregulation. *PLoS Biol*, 2007, **5**(8): e201
- [4] Guerretaz L M, Johnson S A, Cambier J C. Acquired hematopoietic stem cell defects determine B-cell repertoire changes associated with aging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(33): 11898–11902
- [5] Cho R H, Sieburg H B, Muller-Sieburg C E. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood*, 2008, **111**(12): 5553–5561
- [6] Hattiangady B, Shetty A K. Aging does not alter the number or phenotype of putative stem/progenitor cells in the neurogenic region of the hippocampus. *Neurobiol Aging*, 2008, **29**(1): 129–147
- [7] Carlson M E, Hsu M, Conboy I M. Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature*, 2008, **454**(7203): 528–532
- [8] Li Z, Liu C, Xie Z, *et al.* Epigenetic dysregulation in mesenchymal stem cell aging and spontaneous differentiation. *PLoS One*, 2011, **6**(6): e20526
- [9] Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol*, 2012, **22**(1): 42–49
- [10] Lopez-Otin C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, **153**(6): 1194–1217
- [11] Trowbridge J J, Orkin S H. DNA methylation in adult stem cells: New insights into self-renewal. *Epigenetics*, 2010, **5**(3)
- [12] Wu H, Coskun V, Tao J, *et al.* Dnmt3a-dependent nonpromoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. *Science*, 2010, **329**(5990): 444–448
- [13] Sen G L, Reuter J A, Webster D E, *et al.* DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. *Nature*, 2010, **463**(7280): 563–567
- [14] Beerman I, Bock C, Garrison B S, *et al.* Proliferation-dependent alterations of the DNA methylation landscape underlie hematopoietic stem cell aging. *Cell Stem Cell*, 2013, **12**(4): 413–425
- [15] Trowbridge J J, Snow J W, Kim J, *et al.* DNA methyltransferase 1 is essential for and uniquely regulates hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 2009, **5**(4): 442–449
- [16] Tadokoro Y, Ema H, Okano M, *et al.* *De novo* DNA methyltransferase is essential for self-renewal, but not for differentiation, in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*, 2007, **204**(4): 715–722
- [17] Bernstein B E, Meissner A, Lander E S. The mammalian epigenome. *Cell*, 2007, **128**(4): 669–681
- [18] Hargreaves D C, Crabtree G R. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res*, 2011, **21**(3): 396–420
- [19] Blasco M A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(4): 299–309
- [20] Buszczak M, Spradling A C. Searching chromatin for stem cell identity. *Cell*, 2006, **125**(2): 233–236
- [21] Cao R, Tsukada Y, Zhang Y. Role of Bmi-1 and Ring1A in H2A ubiquitylation and Hox gene silencing. *Mol Cell*, 2005, **20**(6): 845–854
- [22] Cao R, Wang L, Wang H, *et al.* Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science*, 2002, **298**(5595): 1039–1043
- [23] Kuzmichev A, Jenuwein T, Tempst P, *et al.* Different EZH2-containing complexes target methylation of histone H1 or nucleosomal histone H3. *Mol Cell*, 2004, **14**(2): 183–193
- [24] Park I K, Qian D, Kiel M, *et al.* Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature*, 2003, **423**(6937): 302–305
- [25] Oguro H, Iwama A, Morita Y, *et al.* Differential impact of Ink4a and Arf on hematopoietic stem cells and their bone marrow microenvironment in Bmi1-deficient mice. *J Exp Med*, 2006, **203**(10): 2247–2253
- [26] Oguro H, Yuan J, Ichikawa H, *et al.* Poised lineage specification in multipotential hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. *Cell Stem Cell*, 2010, **6**(3): 279–286
- [27] Fasano C A, Dimos J T, Ivanova N B, *et al.* shRNA knockdown of Bmi-1 reveals a critical role for p21-Rb pathway in NSC self-renewal during development. *Cell Stem Cell*, 2007, **1**(1): 87–99
- [28] Molofsky A V, Pardal R, Iwashita T, *et al.* Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature*, 2003, **425**(6961): 962–967
- [29] Bruggeman S W, Hulsman D, Tanger E, *et al.* Bmi1 controls tumor development in an Ink4a/Arf-independent manner in a mouse model for glioma. *Cancer Cell*, 2007, **12**(4): 328–341
- [30] Hidalgo I, Herrera-Merchan A, Ligos J M, *et al.* Ezh1 is required for hematopoietic stem cell maintenance and prevents senescence-like cell cycle arrest. *Cell Stem Cell*, 2012, **11**(5): 649–662
- [31] Bracken A P, Kleine-Kohlbrecher D, Dietrich N, *et al.* The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells. *Genes Dev*, 2007, **21**(5): 525–530
- [32] Cakouros D, Isenmann S, Cooper L, *et al.* Twist-1 induces Ezh2 recruitment regulating histone methylation along the Ink4A/Arf locus in mesenchymal stem cells. *Mol Cell Biol*, 2012, **32**(8):

- 1433–1441
- [33] Ringrose L, Paro R. Polycomb/Trithorax response elements and epigenetic memory of cell identity. *Development*, 2007, **134** (2): 223–232
- [34] Kotake Y, Zeng Y, Xiong Y. DDB1-CUL4 and MLL1 mediate oncogene-induced p16^{INK4a} activation. *Cancer Res*, 2009, **69** (5): 1809–1814
- [35] Lim D A, Huang Y C, Swigut T, *et al.* Chromatin remodelling factor Mll1 is essential for neurogenesis from postnatal neural stem cells. *Nature*, 2009, **458**(7237): 529–533
- [36] Burgold T, Spreafico F, De Santa F, *et al.* The histone H3 lysine 27-specific demethylase Jmjd3 is required for neural commitment. *PLoS One*, 2008, **3**(8): e3034
- [37] Sun G, Alzayady K, Stewart R, *et al.* Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2010, **30**(8): 1997–2005
- [38] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A, *et al.* Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science*, 2010, **328**(5979): 753–756
- [39] Sun G, Yu R T, Evans R M, *et al.* Orphan nuclear receptor TLX recruits histone deacetylases to repress transcription and regulate neural stem cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(39): 15282–15287
- [40] Jawerka M, Colak D, Dimou L, *et al.* The specific role of histone deacetylase 2 in adult neurogenesis. *Neuron Glia Biol*, 2010, **6**(2): 93–107
- [41] Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, **31**(5): 212–220
- [42] Vaquero A, Scher M, Lee D, *et al.* Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol Cell*, 2004, **16**(1): 93–105
- [43] Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, *et al.* SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*, 2008, **135**(5): 907–918
- [44] Herranz D, Serrano M. SIRT1: recent lessons from mouse models. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(12): 819–823
- [45] Peng C H, Chang Y L, Kao C L, *et al.* SirT1—a sensor for monitoring self-renewal and aging process in retinal stem cells. *Sensors (Basel)*, 2010, **10**(6): 6172–6194
- [46] Mostoslavsky R, Chua K F, Lombard D B, *et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*, 2006, **124**(2): 315–329
- [47] Michishita E, McCord R A, Berber E, *et al.* SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 2008, **452**(7186): 492–496
- [48] Kawahara T L, Michishita E, Adler A S, *et al.* SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. *Cell*, 2009, **136**(1): 62–74

Epigenetic Regulation in Stem Cell Aging*

YUAN Ting-Ting, YANG Ji-Ping, GUAN Di, DING Zhi-Chao, LIU Guang-Hui**

(National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Tissue and organ-specific adult stem cells degenerate progressively with age, resulting in compromised tissue homeostasis and occurrence of aging-associated diseases. Epigenetic mechanisms play a key role in controlling individual as well as stem cell aging by the regulation of global and/or specific gene expression. Here, we summarize the recent findings on how epigenetic modifications especially DNA methylation and histone modifications regulate stem cell fate during aging, which may open a promising avenue towards achieving the goal of healthy aging.

Key words stem cell, aging, epigenetics

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00512

* This work was supported by grants from The Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (XDA01020312) and The National Natural Science Foundation of China (31222039, 81330008).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64889970, E-mail: ghliu@ibp.ac.cn

Received: December 19, 2013

Accepted: December 29, 2013