

衰老相关异染色质聚集* ——细胞衰老生物学新标志

李 倩 马利伟 张宗玉** 童坦君**

(北京大学衰老研究中心, 北京大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 北京 100083)

摘要 染色质重塑是调控基因时序性表达的重要环节. 衰老的人二倍体成纤维细胞核中有呈点状聚集的异染色质结构, 这种特征性现象被称为衰老相关异染色质聚集(SAHF). K9M-H3 和 HP1 是 SAHF 的标志性蛋白. 在 SAHF 的形成过程中, p16^{INK4a}/Rb 途径和高迁移率蛋白 A (high-mobility group A protein, HMGA protein) 等许多因素起着非常重要的作用. 最近研究表明, SAHF 能够抑制 E2F 靶基因的表达, 从而使细胞维持于稳定的衰老状态. SAHF 的发现为细胞衰老的研究提供了一个新的生物学标志, 并为细胞衰老状态的稳定维持提出了一种分子机制.

关键词 衰老相关异染色质聚焦(SAHF), 衰老, p16^{INK4a}/Rb, 高迁移率蛋白 A, E2F

学科分类号 Q243, Q75

正常的人二倍体成纤维细胞在经历了一定代龄的增殖之后, 进入稳定的、不可逆转的分裂停滞状态, 但仍保持部分生理活性, 这就是细胞的复制性衰老现象^[1]. 衰老细胞在其形态、生理生化和基因表达等方面发生了一系列特征性的改变, 例如: 衰老相关 β - 半乳糖苷酶(SA- β -gal)活性的提高^[2], 端粒长度的缩短^[3], 胶原酶的过表达^[4], DNA 对于 H₂O₂ 诱导损伤的抵抗性增强^[5], 以及 α -2- 巨球蛋白(α_2 M)mRNA 含量的增高^[6], 等等. 本实验室研究发现, 细胞衰老时, 包括 p16、p21、RDL 和 CSIG 在内的许多基因和转录因子的表达水平发生了改变^[7~10], 而且这些基因本身的表达调控也发生了某种变化^[11, 12], 正是这些变化参与或调控了细胞衰老的进程. 那么, 在染色质水平细胞怎样实现对基因表达的时序性调节呢? 细胞衰老时染色质本身发生了哪些变化呢?

染色质结构是调控基因表达的重要因素. 通常, 基因组中的非转录区被包装成高度浓缩的异染色质, 而转录基因则存在于常染色质. 组蛋白的各种修饰(乙酰化, 甲基化, 磷酸化等)及染色质重塑有效地控制了基因转录的开启和关闭. Villeponteu^[13]曾提出衰老的染色质损伤学说, 认为异染色质的损伤是衰老时基因表达改变的主要原因. 于宏升等^[14]也通过实验初步证实衰老 2BS 细胞核染色质结构的改变可能是转录活性下降的原因

之一. 这些研究都表明, 染色质的调控作用与细胞的衰老现象密切相关.

2003 年, Narita 等^[15]在人二倍体成纤维细胞中观察到衰老细胞具有特征性的异染色质聚集现象, 遂将这种现象命名为“衰老相关的异染色质位点”(senescence-associated heterochromatic foci, SAHF). SAHF 的发现拓展了人们对衰老现象的认识并为细胞衰老的研究提供了一个新的生物学标志. 本文试就 SAHF 的相关研究进展做一简单介绍.

1 SAHF 的发现及特点

已知组蛋白修饰状态与染色质结构密切相关, 如异染色质区域通常不发生组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸的乙酰化(K9Ac-H3)和第 4 位赖氨酸的甲基化(K4M-H3), 却常常发生 H3 第 9 位赖氨酸的甲基化(K9M-H3). 此 K9M-H3 为 HP1 (heterochromatin protein 1, 异染色质整合时必需的一个衔接分子家族) 提供了结合位点. Narita 等^[15]在 IMR 90 和 WI 38 细胞中观察到, 衰老细胞的核仁变大, DNA 呈点状聚集分布(DNA foci), 且此 DNA foci 现象几乎

* 国家重点基础研究发展计划(2007CB507400)与国家自然科学基金(30671064)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 010-82801454, E-mail: tztong@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2007-02-07, 接受日期: 2007-04-12

与细胞衰老表型同时出现. 这是年轻细胞和可逆性周期阻滞的细胞所没有的现象. 进一步研究发现, 这些 DNA foci 所在区域是转录无活性区域, 而且 HP1 和 K9M-H3 所在部位恰好与衰老细胞的 DNA foci 区一致, 但在年轻及可逆性周期阻滞的细胞中, HP1、K9M-H3 及染色质的分布较为均一, 不呈点状聚集. 这就表明衰老细胞中的染色质结构发生了特征性变化, 这一现象由此被命名为 SAHF. 由于衰老细胞中 HP1、K9M-H3 和 SAHF 定位的一致性, 因此, 它们成为标示 SAHF 的标志蛋白. 这就为我们提供了一个判断细胞是否已进入衰老的方法, 即采用免疫荧光的方法同时观察 HP1 (或 K9M-H3) 和染色质在核中的分布, 若呈点状聚集而不是均一分布, 则标志细胞已进入了衰老状态. 图 1 为经 DAPI 染色后, 共聚焦显微镜采集的年轻与衰老人胚肺二倍体成纤维(2BS)细胞的细胞核形态. 从图 1 中可以清楚地看到, 在年轻细胞核中 DNA 呈均一分布, 而衰老细胞核则呈现十分明显的 DNA 点状聚集现象.

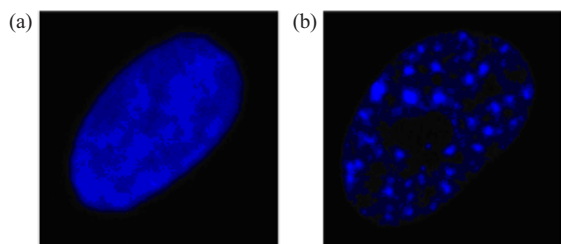


Fig. 1 SAHF formation in the nucleus of senescent 2BS cell (b), compared with the nucleus of young 2BS cell (a) visualized by DAPI staining

图 1 以年轻 2BS 细胞核 (a) 为对照, DAPI 染色示衰老 2BS 细胞核中的 SAHF 现象 (b)
(图片提供: 马利伟)

最新的研究表明, 衰老细胞核中的每一个异染色质聚集位点都是由一条染色体凝集变化而来的. 在除细胞衰老以外的其他很多情况下, 例如, 处于有丝分裂期的染色质、凋亡的染色质, 以及无转录活性的异染色质中, 常常伴有核心组蛋白翻译后修饰的某种变化. 而在 SAHF 形成中, 这种变化是不存在的^[16]. 这是 SAHF 与这些染色质的区别之一.

2 SAHF 的形成

2.1 p16^{INK4a}/Rb 途径与 SAHF

p16^{INK4a} 是细胞衰老的主导基因^[17]. 而近年来发现, p16^{INK4a} 能够促进细胞中 SAHF 的形成, 进而

诱导衰老. Rb 的过表达可导致转录因子 E2F 靶基因的失活. 研究发现, 衰老细胞中可以检测到 Rb 在 E2F 靶基因启动子上的结合, 而静止细胞中则没有这种现象, 提示 Rb 在细胞衰老中起作用且可能参与了 SAHF 的形成^[15]. 最近又有研究表明, Rb 在组蛋白去乙酰化酶的募集过程中起重要作用, 且能够与组蛋白甲基转移酶 Suv39H1 相互作用, 从而促进组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸的甲基化^[18]. 另外, Rb 在 HP1 的募集过程中也起重要作用^[19]. 这些都有利于异染色质的形成及 SAHF 的进一步形成.

实验证实, p16^{INK4a} 的过表达能诱导 SAHF 形成, 衰老相关 β -半乳糖苷酶活性上升, 以及 E2F 靶基因低表达. 而在用 ras 诱导衰老并抑制 p16^{INK4a} 或 Rb 的细胞中, SAHF 的形成明显减弱, 尽管细胞仍会进入衰老. 这说明 p16^{INK4a}/Rb 通路在 SAHF 形成中起重要作用. 而抑制衰老细胞中的 p16^{INK4a} 表达后, 细胞中 SAHF 的形态与正常衰老细胞没有明显差别, 表明 p16^{INK4a} 是 SAHF 形成的必要因素, 但却对其形态的维持影响不大^[20].

2.2 HMGA 蛋白与 SAHF 及细胞衰老

高迁移率蛋白 A (high-mobility group A protein, HMGA protein) 是富集在染色质上的非组蛋白, 它的 2 个成员 HMGA1 和 HMGA2 由 2 个独立的基因编码. HMGA 蛋白有 3 个 AT 钩状结构域可与 DNA 序列中富含 AT 的小沟结合. 该蛋白质与基因的活化及细胞的增殖密切相关.

Narita 等^[20]将衰老细胞染色质总蛋白进行 SDS-PAGE 分离, 发现除了已知的组蛋白, 还有 2 条未知的条带. 测序发现其序列中有很多与 HMGA1/2 的序列一致的肽段. 通过一系列实验进一步证实了 HMGA 是 SAHF 的构成部分. 那么 HMGA 蛋白是怎样结合于 SAHF 上呢? 是否与其能够与 DNA 序列中富含 AT 的小沟相结合这种活性相关联呢? 将 DNA 染料 hoechst 加入 SAHF 阳性的细胞中, 观察到 HMGA1 与 HMGA2 蛋白从染色质上脱离的现象, SAHF 的形态也受到影响, 这说明 HMGA 与 hoechst 染料竞争性结合于 SAHF 中的相同位点. 而已知 hoechst 染料与 DNA 的结合恰是由于它能够与富含 AT 的 DNA 序列相结合. 因此, HMGA 蛋白也是由于这种性质而聚集于 SAHF 中的.

实验发现, 当 HMGA 蛋白表达量很高时, 细胞的衰老相关 β -半乳糖苷酶活性升高, SAHF 形成增强, 细胞的生长明显受到抑制, 这就说明

HMGA 能够促使细胞进入衰老状态. 当衰老细胞中 HMGA1 与 HMGA2 2 种蛋白分别受抑制时, SAHF 的形成减弱, 其他衰老指征也下降, 说明这 2 种蛋白质对于 SAHF 的形成和维持都是必需的. 而二者共抑制时, 细胞衰老表型的减弱程度与单独抑制 HMGA1 程度相当, 这说明它们在促衰老过程中的功能有重合的部分, 这可能是由于二者结构相似等原因造成的.

已经知道, $p16^{INK4a}$ 与 HMGA 的过表达均可诱导 SAHF 的形成及衰老的出现. 那么它们在这一过程中有怎样的关系呢? 实验发现, 当 $p16^{INK4a}$ 表达增强, 但 HMGA 表达受抑制时, 细胞衰老现象延迟出现, SAHF 的形成也受到抑制. 而当 HMGA 过表达, $p16^{INK4a}$ 受抑制时, 观察到同样的现象. 这表明, $p16^{INK4a}$ 和 HMGA 是以相互加强的方式共同促进细胞衰老及 SAHF 形成的.

以往的研究表明, HMGA 常常在肿瘤细胞中高表达, 能够促进细胞增殖及肿瘤生长. HMGA2 在肿瘤细胞中可与 Rb 结合, 抑制 Rb 的抗 E2F 活性. Narita 等^[20]发现, 当细胞中某些原癌基因如 CDK4、HDM2 与 HMGA 共同高表达时, 细胞不再进入衰老, 相反却发生了癌变(图 2). 因此, HMGA 究竟起何作用依赖于细胞中其他蛋白质因子.

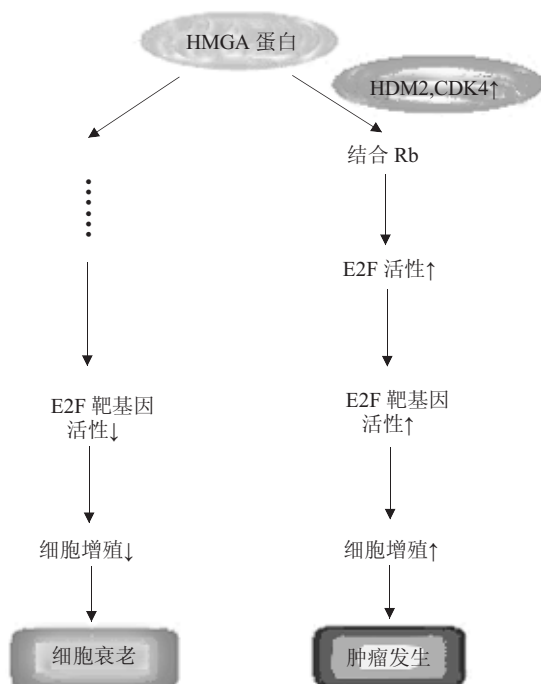


Fig. 2 The different role of HMGA proteins in cellular senescence and tumorigenesis

图 2 HMGA 蛋白在细胞衰老和肿瘤发生中的不同作用

2.3 macroH2A 与 SAHF

SAHF 是兼性异染色质, 因为它只在衰老细胞中才会形成. 兼性异染色质大量存在于雌性哺乳动物细胞失活的 X 染色体上, 其中常常包含有组蛋白 H2A 的变异体 macroH2A. 此家族包含 3 种相关蛋白质, H2A1.1, 1.2 及 2. 该家族蛋白质在 N 端有一个 H2A 样的结构域, 而 C 端有一个约 200 个残基的非组蛋白结构域. 已经发现, 含有 macroH2A 蛋白的染色质在体外能阻止 ATP 依赖性的蛋白质重构, 并能与一些转录因子结合^[21], 因此 macroH2A 可能对某些基因有抑制性作用. Zhang 和他的同事们^[22]由 SAHF 是兼性异染色质, 猜想 macroH2A 可能是 SAHF 的组分. 他们观察到, 在自然衰老及原癌基因激活诱导的衰老细胞中, SAHF 中确实富含 macroH2A. 抑制 macroH2A 基因的表达, SAHF 形成明显减弱, 细胞衰老的各项指征也下降. 这就说明, macroH2A 是 SAHF 的必要组成成分, 且可能在细胞的衰老过程中起重要作用.

2.4 ASF1a/HIRA 与 SAHF

组蛋白的分子伴侣在 SAHF 形成中也起到重要作用. 酵母细胞中, Asf1p 蛋白与 Hir1p、Hir2p 2 种蛋白共同影响染色质的装配和压缩, 进而促进转录抑制性异染色质的形成, 而且能够抑制某些生长相关基因的表达. 在人体细胞中, Asf1a 和 Asf1b 是 Asf1p 的直系同源基因, 而 HIRA 是 Hir1p 与 Hir2p 的融合体. Asf1a 和 HIRA 同时又是组蛋白 H3/H4 的分子伴侣. Zhang 等^[23]发现, 在人二倍体成纤维细胞中, Asf1a 或 HIRA 的高表达足以引发细胞衰老各项标志的出现以及 SAHF 的形成. 抑制 Asf1a 或 HIRA 的内源性表达, 同时给以诱导衰老的刺激, 发现细胞衰老的现象减弱, SAHF 形成也下降. 说明这 2 个分子伴侣在 SAHF 的形成中起重要作用. 它们在 macroH2A 聚集于 SAHF 的过程中尤其起着关键的作用. 同时, 实验也发现, Asf1a 或 HIRA 并不能独立诱导 SAHF 的形成, 二者的结合与相互作用是它们诱导 SAHF 形成的关键因素. 也有研究表明, 分子伴侣 ASF1a/HIRA 与其作用底物 H3 间的相互作用直接影响着 SAHF 的形成速率.

2.5 PML 小体与 SAHF

前髓细胞性白血病核小体 (promyelocytic leukemia nuclear body, PML bodies) 对于 SAHF 的形成也起到不可或缺的作用. 早在 Adams 之前, 就已发现 PML 的过表达可以促进细胞的衰老^[23],

但那时 PML 与衰老的具体关系还不甚明了. 也有研究表明, HP1 与 PML 小体共定位^[24]. Zhang 等^[22]对未与 SAHF 共定位的 DNA foci 进行观察发现, 当细胞临近衰老时, HP1 是与 PML 小体共定位的, 但这种共定位程度会逐渐减弱. 更惊人的是, HP1 进入 SAHF 是发生在它与 PML 小体共定位之后的, 而且, HP1 与 PML 小体共定位程度下降的时间恰好是它进入异染色质的高峰期. 这就说明, HP1 在聚集到 SAHF 上之前, 首先暂时性地进入了 PML 小体. HIRA 同样也是与衰老细胞中 PML 小体共定位的, 且这种共定位在 SAHF 形成很久以前就已发生了. 但 HIRA 与 HP1 进入 PML 小体的确切原因目前还未知. 很可能的是, 它们必须先进入 PML 小体经过必要的修饰, 然后才能参与 SAHF 的形成^[25].

2.6 其他

Funayama 等^[6]实验发现, 在 SAHF 阳性的细胞中, 常有连接性组蛋白 H1(linker histone H1) 缺失的现象, HMGA2 蛋白含量则明显升高. 将外源性组蛋白 H1 转染细胞, 细胞出现过早衰老的表型, 包括磷酸化 p53、p21 和去磷酸化 Rb 水平的升高. 但 p16^{INK4a} 的表达没有明显变化, 也观察不到 SAHF 的形成. 然而, 如果同时伴有 HMGA2 的过表达, 就能观察到明显的 SAHF 形成的现象. 已经知道, 组蛋白 H1 与 HMG 家族蛋白在连接性 DNA(linker DNA)上有相同的结合位点, 因此二者与 linker DNA 的结合是竞争性的. 通过这些可以看出, 在 SAHF 的形成过程中, 与 linker DNA 相结合的蛋白质有所改变. 本应与其结合的 H1 含量下降, 造成了 HMGA2 的结合增强. 这与上面提到的 HMGA 的促 SAHF 形成作用相一致.

另外, p19^{ARF}/p53/p21^{Cip1} 途径是诱导衰老的重要通路之一. 该通路与 SAHF 之间有何关系, 目前尚无明确结论.

3 SAHF 与细胞衰老

SAHF 是细胞衰老的标志之一. 那么, 它能否通过某种机制来促进或稳定细胞的衰老呢? 它和那些与增殖相关的基因又有什么样的关系呢? Narita 等^[15]用染色质免疫共沉淀的方法观察 HP1 及 K9M-H3 与 E2F 靶基因的相互作用. 他们发现, 与年轻和静止细胞相比, 衰老细胞中与 E2F 靶基因(如 cyclin A 和 PCNA)启动子结合的 HP1 及 K9M-H3 的量明显增多. 这提示, 有可能是衰老细

胞中异染色质的形成阻遏了 E2F 与这些基因启动子的结合, 从而稳定抑制与生长相关基因的表达, 进而使细胞衰老状态保持稳定.

上面提到, 作为 SAHF 的组成部分, HMGA 蛋白的过表达能够促进细胞衰老. 那么这种作用的机制何在呢? Narita 等^[20]通过实验发现, 当衰老细胞中的 p16^{INK4a} 和 HMGA 的表达分别受到抑制时, E2F 的一些靶基因表达量有所升高, 但不够明显. 而当二者共同受抑制时, 这些基因的表达量有十分显著的提高, 而且细胞重新进入了 S 期. 这说明, HMGA 能够与 p16^{INK4a} 共同作用来稳定抑制 E2F 靶基因的表达, 从而促进衰老的进程(图 3). 但 HMGA 究竟通过何种机制抑制 E2F 靶基因的表达, 目前还是一个未知的问题.

通过微阵列实验检测年轻与衰老细胞中 HMGA1/2 对基因表达的影响, 结果发现, 抑制 HMGA1/2 的表达, 衰老细胞中有近 80% 的基因表达上调(≥ 2 倍), 而年轻细胞中只有 50% 左右的基因表达上调(上调与下调的基因数目对半). 这说明, HMGA 起到了抑制基因表达的作用. 而在衰老细胞中同时受到 HMGA1 与 HMGA2 抑制的基因则是 E2F 的靶基因, 包括 CDC2, MCMs 及 cyclinA. 因此, HMGA 蛋白能够抑制衰老细胞中细胞周期相关基因的表达. 也就是说, HMGA 蛋白依据细胞境况不同(年轻或衰老)来调节不同基因的表达^[20].

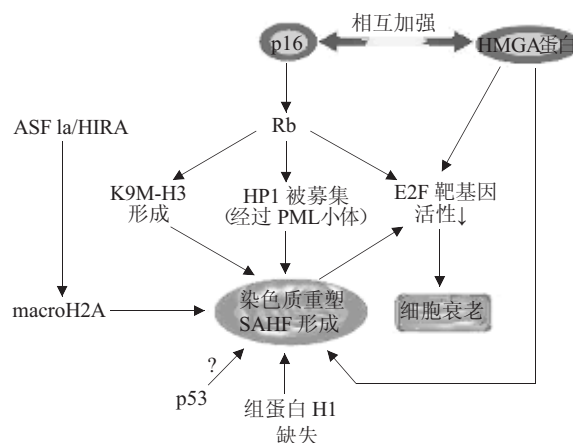


Fig. 3 Factors that affect the formation of SAHF and their relationship with cellular senescence

图 3 SAHF 形成的影响因素及其与细胞衰老的关系

4 结语和展望

衰老相关异染色质聚集是衰老细胞特有的现

象, 因此它可以作为一个新的标志应用于细胞衰老的研究中. 已有研究初步揭示, SAHF 的组成部分中, 有异染色质的标志性蛋白 K9M-H3 和 HP1, H2A 的变异体 macroH2A, 以及一些特殊的染色质蛋白如 HMGA 蛋白. 在 SAHF 的形成过程中, p16^{INK4a}/Rb 途径、组蛋白的分子伴侣 HIRA 和 ASF1a, 及 PML 小体等起着非常重要的作用. HMGA 蛋白作为 SAHF 的组成部分, 可通过抑制与增殖相关的部分基因的表达从而诱导细胞衰老. SAHF 中的一些蛋白质能够结合并抑制 E2F 靶基因的启动子活性, 从而使细胞维持于稳定的衰老状态.

然而, 关于 SAHF 的研究还刚刚起步, 还有许多未知的问题, 如 HMGA 等是如何促进 SAHF 的形成, SAHF 和细胞衰老究竟是什么关系, 等等. 这些都有待我们进一步的研究. 然而值得肯定的是, SAHF 作为一种新的衡量细胞衰老的生物学标志, 以及衰老细胞核的重要结构变化, 对于我们认识和揭示细胞衰老的分子机理无疑具有非常重要的意义.

参 考 文 献

- Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid strains. *Exp Cell Res*, 1965, **37** (3): 614~636
- Dimri G P, Lee X, Basile G, *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (20): 9363~9367
- Allsopp R C, Vaziri H, Patterson C, *et al.* Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** (21): 10114~10118
- Sottile J, Mann D M, Diemer V, *et al.* Regulation of collagenase and collagenase mRNA production in early- and late-passage human diploid fibroblasts. *J Cell Physiol*, 1989, **138** (2): 281~290
- Caldini R, Chevanne M, Mocali A, *et al.* Premature induction of aging in sublethally H₂O₂-treated young MRC5 fibroblasts correlates with increased glutathione peroxidase levels and resistance to DNA breakage. *Mech Ageing Dev*, 1998, **105** (1~2): 137~150
- Ma H, Li R Z, Zhang Z Y, *et al.* mRNA level of alpha-2-macroglobulin as an aging biomarker of human fibroblasts in culture. *Exp Gerontol*, 2004, **39**(3): 415~421
- Duan J M, Zhang Z Y, Tong T J. Senescence delay of human diploid fibroblast induced by anti-sense p16^{INK4a} expression. *J Biol Chem*, 2001, **276** (51): 48325~48331
- 郭淑贞, 张宗玉, 童坦君. 衰老相关新基因 CSIG 的 cDNA 克隆和功能. *中国生物化学与分子生物学报*, 2003, **19** (5): 612~617
Guo S Z, Zhang Z Y, Tong T J. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2003, **19** (5): 612~617
- Huang Y, Corbley M J, Tang Z Q, *et al.* Down-regulation of p21^{WAF1} promotes apoptosis in senescent human fibroblasts: involvement of retinoblastoma protein phosphorylation and delay of cellular aging. *J Cell Physiol*, 2004, **201**(3): 483~491
- Zhao L, Tong T J, Zhang Z Y, *et al.* Expression of the Leo1-like domain of replicative senescence down-regulated Leo1-like (RDL) protein promotes senescence of 2BS fibroblasts. *FASEB J*, 2005, **19** (6): 521~532
- Wang W, Wu J F, Zhang Z Y, *et al.* Characterization of regulatory elements on the promoter region of p16^{INK4a} that contribute to overexpression of p16 in senescent fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, **276**(52): 48655~48661
- Zheng W J, Wang H Y, Xue L X, *et al.* Regulation of cellular senescence and p16^{INK4a} expression by *Id1* and *E47* proteins in human diploid fibroblast. *J Biol Chem*, 2004, **279**(30): 31524~31532
- Villeponteau B. Replicative senescence: considerations relating to the stability of heterochromatin domains. *Exp Gerontol*, 1996, **31** (1~2): 383~394
- 于宏升, 张宗玉. 衰老人胚成纤维细胞核及染色质的体外转录活性. *北京医科大学学报*, 1997, **29** (6): 485~487
Yu H S, Zhang Z Y. *J Beijing Med Uni*, 1997, **29**(6): 485~487
- Narita M, Sabrina N, Heard E, *et al.* Rb-Mediated heterochromatin formation and silencing of E2F Target genes during cellular senescence. *Cell*, 2003, **113** (6): 703~716
- Funayama R, Saito M, Tanobe H, *et al.* Loss of linker histone H1 in cellular senescence. *J Cell Biol*, 2006, **175**(6): 869~880
- Ohtanin N, Yamakoshi K, Takahashi A, *et al.* The p16^{INK4a}/RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *Med Invest*, 2004, **51** (3~4): 1462~1531
- Vandel L, Nicolas E, Vaute O, *et al.* Transcriptional repression by the retinoblastoma protein through the recruitment of a histone methyltransferase. *Mol Cell Biol*, 2001, **21** (19): 6484~6494
- Nielsen S J, Schneider R, Bauer U, *et al.* Rb targets histone 3 methylation and HP1 to promoters. *Nature*, 2001, **412** (6846): 561~565
- Masashi N, Masako N, Krizhanovsky V, *et al.* A novel role for high-mobility group a proteins in cellular senescence and heterochromatin formation. *Cell*, 2006, **126** (3): 503~514
- Angelov D, Molla A, Perche P Y, *et al.* The histone variant macroH2A interferes with transcription factor binding and SWI/SNF nucleosome remodeling. *Mol Cell*, 2003, **11** (4): 1033~1041
- Zhang R G, Poustovoitov M V, Ye X F, *et al.* Formation of macroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA. *Dev Cell*, 2005, **8** (1): 19~30
- Ferbeyre G, Stanchina E, Querido E, *et al.* PML is induced by oncogenic *ras* and promotes premature senescence. *Genes Dev*, 2000, **14** (16): 2015~2027
- Everett R D, Ernschaw W C, Pluta A F, *et al.* A dynamic connection between centromeres and ND10 proteins. *J Cell Sci*, 1999, **112** (20): 3443~3454
- Schulz L, Tyler J. Heterochromatin focuses on senescence. *Mol Cell*, 2005, **17** (2): 168~170

SAHF: A New Biomarker of Cellular Senescence*

LI Qian, MA Li-Wei, ZHANG Zong-Yu**, TONG Tan-Jun**

(Research Center on Aging, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China)

Abstract The remodeling of chromatin is a key step in controlling and regulating the temporal expression of genes. In the senescent human diploid fibroblast, there is a specific heterochromatic structure accumulating in the nucleus in the form of punctate foci, which is termed as senescence-associated heterochromatic foci (SAHF). The histone H3 methylated on lysine 9 (K9M-H3) and Heterochromatin Protein 1 (HP1) are the marker proteins of SAHF. During the process of SAHF formation, many factors such as p16^{INK4a}/Rb pathway and HMGA proteins play a very important role. Recent studies have shown that SAHF may suppress the expression of some E2F-target genes, thereby making the cell keep in a stable senescent state. The discovery of SAHF has provided a new biomarker for the research of cellular senescence, and it also gives us a molecular explanation for the stability of the senescent state.

Key words SAHF, aging, p16^{INK4a}/Rb, HMGA, E2F

*This work was supported by grants from The National Basic Research Programs of China (2007CB507400) and The National Natural Science Foundation of China (30671064).

**Corresponding author. Tel: 86-10-82801454, Email: tztong@bjmu.edu.cn

Received: February 7, 2007 Accepted: April 12, 2007