

DOI:10.13276/j.issn.1674-8913.2021.03.003

# 细胞衰老的端粒DNA和核糖体DNA共调控假说

黄必录（上海世鹏实验室科技发展有限公司，上海 200120）

## Telomere DNA and ribosomal DNA co-regulation model for cell senescence

HUANG Bilu

Shanghai Song's Laboratory Technology Development Co., Ltd, Shanghai 200120, China

**【Abstract】** Continuous inhibition of tumor suppressor protein P53 can cause unlimited cell proliferation, which indicates that P53 may be a major factor in regulating cell senescence. The decrease of copy number of telomere DNA and ribosomal DNA (rDNA) can inhibit the degradation of P53 protein. Therefore, with the decrease of copy number of telomere DNA and rDNA in chromosome, the concentration of P53 protein in cells will be higher and higher, which will make cells aging. Telomere DNA and rDNA may lose their own copies in the process of transcription, replication or damage repair. Therefore, factors or conditions that silence telomere DNA and rDNA can prolong cell life.

**【Keywords】** aging theory; stem cells; chromatin condensation; telomere; rDNA; telomere DNA

**【摘要】** 持续抑制抑癌蛋白P53可使细胞无限增殖，说明P53可能是调控细胞衰老的主控因子。而端粒DNA和核糖体DNA（rDNA）的拷贝数减少可能会抑制P53蛋白的降解，因此，随着染色体中端粒DNA和rDNA拷贝数的不断减少，细胞中P53蛋白的浓度就会越来越高，从而使细胞越来越衰老。端粒DNA和rDNA在转录、复制或损伤的修复过程都有可能使自身拷贝丢失，因此，沉默端粒DNA和rDNA的因子或条件能够延长细胞寿命。

**【关键词】** 衰老学说；干细胞；染色质固缩化；端粒；核糖体DNA；端粒DNA

**【中图分类号】** R393 **【文献标志码】** A

细胞发生的各种功能减退并趋向死亡的现象称“细胞衰老”。细胞衰老的过程就是细胞生命活力退化和功能改变的过程，而生命活力退化主要与管家基因转录活性逐渐下降有关，功能改变与少数基因转录活性上升有关。那么，个体和细胞是如何衰老的？

### 1 个体衰老原因

个体是由成体干细胞和功能细胞组成的。由年轻的成体干细胞分化补充的功能细胞是年轻的功能细胞，个体就会显得年轻；由衰老的成体干细胞分化补充的功能细胞是衰老的功能细胞，个体就会显得衰

老。因此，造成个体衰老的原因，归根结底是由成体干细胞本身衰老造成的<sup>[1-2]</sup>，而非干细胞数量的减少，因为老年个体中的毛囊干细胞数量不变，造血干细胞数量反而是年轻个体的5~20倍。据此，只要找到导致细胞衰老的原因，就能让衰老的细胞或个体返老还童。

### 2 衰老理论已进入死胡同

衰老理论或学说至今已有300多个，但却没有一个能自圆其说。

#### 2.1 端粒学说

主流观点认为，Hayflick界限是由端粒长度决定的。然而，人端粒酶催化亚基（hTERT）基因转染视

**作者简介：**黄必录。硕士，研究员。研究方向：生物衰老机制。Tel:15859855407, E-mail:hbulu@126.com

网膜色素上皮细胞或成纤维细胞,细胞只能倍增20多次<sup>[3]</sup>;约翰·拉穆纳斯等<sup>[4]</sup>将hTERT modRNA递送到成纤维细胞瞬间延伸端粒,即使多次延伸端粒,细胞最终都会衰老。至于为什么,他们认为可能是由于细胞积累了非端粒的DNA损伤。然而,HeLa细胞也会迅速积累非端粒的DNA损伤<sup>[5]</sup>,但HeLa细胞的分裂次数仍然是无限的。说明端粒缩短不是导致细胞衰老和Haiflick界限的惟一原因, DNA损伤也不会导致细胞衰老。

## 2.2 核糖体DNA (ribosomal DNA, rDNA) 学说

①1997年, Sinclair等<sup>[6]</sup>认为, 酵母细胞积累染色体外环形rDNA (extrachromo-somal DNA circle, ERC) 是导致衰老的原因。然而, 有一种ERC水平没有升高的酵母菌株寿命反而更短<sup>[7]</sup>, 说明细胞衰老并非是由ERC积累造成的; ②只有20和40个拷贝rDNA的酵母菌株, 基因组整体会变得不稳定性, 据此认为低拷贝数的rDNA导致的基因组的不稳定性是导致酵母细胞衰老的原因<sup>[8]</sup>。然而, 衰老的野生型酵母菌株, 仍然还有100个rDNA拷贝, 说明酵母细胞衰老并非是由于基因组的不稳定性造成的; ③由于细胞衰老过程蛋白质合成速率是逐渐下降的, 而且蛋白质合成过程需要消耗核糖体RNA (ribosomal RNA, rRNA), 况且转录成rRNA的rDNA是多拷贝的, 其拷贝数也会随着细胞衰老而逐渐减少。那么, 导致细胞衰老过程蛋白质合成速率下降的原因, 是不是因为rDNA拷贝数减少而引起rRNA供不应求? 为此, 1972年, Johnson等<sup>[9]</sup>就提出了细胞衰老的rDNA的选择性丢失学说。然而Johnson的观点也是错误的, 因为在含有40个拷贝和140个拷贝rDNA的啤酒酵母细胞中, rRNA含量几乎是相同的。

## 2.3 表观遗传学说

DNA甲基化水平会随着年龄或细胞分裂次数的增加而下降, 据此认为DNA甲基化水平下降是导致细胞衰老的原因。然而, 秀丽隐杆线虫等少数动物中并不存在DNA胞嘧啶甲基化现象。还有, 细胞的转分化和重编程都会改变DNA甲基化模式和染色质修饰, 然而, 惟有重编程才能让细胞返老还童。至于原因笔者认为是因为重编程的细胞同时有端粒等重复序列DNA的拷贝数重置, 而转分化细胞没有, 说明导致细胞衰老的原因不在于DNA甲基化模式或染色质的修饰的改变。

## 2.4 自由基学说

考虑到被自由基破坏掉的大分子会很快被更新, 因此, 一定水平的自由基不一定会导致衰老, 甚至有

意想不到的好处。例如, 有人发现百草枯会产生超氧化物和过氧化氢, 但浓度为0.01~0.1 mmol/L的百草枯处理线虫不但不会缩短寿命, 而且还使寿命最高延长了58%。

## 2.5 衰老基因学说

人体衰老过程, 是生理生化不断变化的过程, 而衰老过程一些所谓的与衰老有关的衰老基因或长寿基因的排列、拷贝数都没有发生任何变化, 因此, 衰老的根本原因不是基因出了问题, 基因仅仅是影响衰老快慢的众多因素之一。据此说明, 在因果关系中, 衰老细胞炎症因子基因的高表达不是细胞衰老的原因, 而是结果。

## 2.6 代谢残渣积累学说

上个世纪60年代, Hayflick把年轻的细胞核植入去核的衰老的细胞质中, 结果细胞恢复了分裂, 说明决定细胞衰老的部位是细胞核, 而非细胞质。提示了在亿万年的演化过程中, 个体和细胞早已经形成了完善的防御系统, 对代谢废物、突变的线粒体、交联的大分子等的代谢残渣都能够进行选择性地清除掉。因此, 在导致细胞衰老的因果关系中, 代谢残渣的积累不是导致细胞衰老的原因, 而是细胞衰老产生的结果。笔者在2002年4月1日科技日报发表的《我们能长生不老吗》曾指出: “异常或失效的线粒体会被溶酶体识别吞食”。溶酶体选择性吞食线粒体称“线粒体自噬”(mitophagy), 这一名词由Lemasters<sup>[10]</sup>于2005年提出。还有很多衰老学说也是错误且漏洞百出的(由于篇幅有限, 不在此赘述), 因此迫切需要推出全新的衰老学说。

调控细胞分裂次数和衰老的底层物质是什么? 由于细胞衰老过程是一种逐渐发生稳定的差异过程, 而组蛋白、RNA等组份降解多少就能补充多少, 以及大部分的DNA在一个生命周期中的排序和拷贝数都没有发生改变, 因此, 决定细胞衰老和分裂次数的底层装置只能是拷贝数可变的重复DNA<sup>[1]</sup>。

## 3 细胞衰老的主要表现

细胞衰老过程的表现是各种各样的, 但总结起来主要有5大特征: ①染色质逐渐固缩化或称“衰老相关异染色质聚集”。例如, 在体外培养的细胞中, 晚代细胞的细胞核里可以明显地看到染色质的固缩化, 而早代只有轻微的固缩。②细胞的总蛋白质合成速率逐渐下降。例如, 和年轻大鼠相比, 老年大鼠淋巴细胞的rRNA与信使RNA和蛋白质合成下降了近20倍。

③在同一种分化的细胞,基因表达谱会随着年龄的增长而逐步改变,因此,从胚胎到成年和老年过程的个体发育、成熟和衰老的本质就是早中晚三个不同基因群程序化表达的结果<sup>[11]</sup>。例如,肝细胞在胎儿期表达早期基因群,如甲胎蛋白等,而不表达白蛋白;出生后停止表达甲胎蛋白,转而表达中期基因群,如白蛋白等;老年期逐渐停止表达白蛋白,转而表达晚期基因群,如衰老标志蛋白2等。④线粒体生产三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)速率逐渐下降<sup>[12]</sup>。⑤新陈代谢率逐渐下降。总之,与年轻细胞相比,衰老细胞的总蛋白质合成速率和线粒体生产ATP速率都是下降的,这就是引起细胞衰老的主要原因,因为维持细胞的三维结构、生长、分裂、分化和新陈代谢都需要消耗蛋白质(酶)和ATP。

细胞总蛋白质合成速率的下降是由染色质固缩化造成的,因为染色质固缩化不利于DNA转录。而染色质固缩化主要是由染色质中的组蛋白乙酰化、磷酸化等修饰水平下降造成的。基因表达谱的改变与转录因子变化和染色质中的DNA及组蛋白的各种化学修饰差异和水平改变有关。新陈代谢率下降与总蛋白质和ATP的合成速率下降有关。因此,寻找细胞衰老机制主要集中在染色质的组蛋白各种修饰水平的调控和线粒体合成ATP速率的调控。

#### 4 细胞衰老的端粒DNA和rDNA共调控假说

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)有3类,I类包括酵母和果蝇RPD3、HDA1和HST2,人HDAC1-3和HDAC8;II类包括HDAC4、5、6、7、9、10;III类包括酵母等的sirtuins(Sir2、Sir3和Sir4等)和哺乳动物的SIRT1-SIRT7)。HDACs包括P300/CBP和P300/CBP相关蛋白因子(P300/CBP associated factor, PCAF),SRC1和MOZ。在人胚肺成纤维细胞复制性衰老过程中,P300和PCAF与总的HDACs活性都逐渐降低,但在HDACs中仅HDAC3降低显著,应是P300、PCAF总体降低程度大于HDAC3的降低,从而导致组蛋白H3和H4整体乙酰化水平逐渐降低<sup>[13]</sup>。

持续抑制抑癌蛋白P53会使成纤维细胞无限增殖<sup>[14]</sup>;敲除P53基因可使肝细胞无限增殖<sup>[15]</sup>,说明P53是衰老的主控因子,P53也会间接使染色质固缩化,这与P53本身和P53广泛调控的下游基因P21、P16、Rb等有关<sup>[16]</sup>。过表达Rb或P16<sup>INK4a</sup>能使染色质固缩化<sup>[17-18]</sup>。P53分布于细胞的核浆、核仁、线粒体等结构,P53会抑制rDNA转录、线粒体生产ATP、

细胞周期、端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase, TERT)活性(TERT能增加线粒体呼吸链活性和抗氧化能力<sup>[19]</sup>),等等。SIRT1或SIRT2可使P53去乙酰化而丧失活性<sup>[20]</sup>。因此,随着衰老过程SIRT1减少,P53活性会上升。

SIRT1s会与一些重复DNA结合而沉默其转录和复制,例如,Sir2与Net1(核仁蛋白)和Cdc14(磷酸酯酶)一起负责沉默rDNA区域的转录<sup>[21]</sup>。Sir2、Sir3和Sir4一起负责沉默端粒<sup>[22]</sup>。RPD3和HDA1也会沉默端粒和rDNA。rDNA拷贝数减少时沉默因子浓度会升高从而增加了端粒沉默<sup>[23]</sup>。这暗示了端粒缩短和rDNA拷贝数减少会加强沉默端粒和rDNA,从而减少rRNA并抑制蛋白质合成。同时端粒和rDNA附近的基因也可能被沉默。由于rRNA会与核糖体蛋白(ribosomal protein, RP)结合生成核糖体,因此,抑制rRNA的转录会留下更多的游离的RP。而游离的RP会与泛素连接酶MDM2结合而阻碍细胞各部位P53的MDM2降解途径,导致P53水平升高<sup>[24-25]</sup>。也就是说,端粒DNA和rDNA的拷贝数减少会抑制rDNA转录,使P53水平升高。

染色质沉默需要Sir2、Sir3和Sir4等参与,Sir2负责组蛋白的脱乙酰化,Sir3通过与低乙酰化的组蛋白H3和H4的氨基尾部作用以阻止DNA转录,Sir4与组蛋白的尾部相互作用可以使沉默染色质更稳定。Sir4也定位在线粒体中(哺乳动物SIRT4与酵母Sir4蛋白同源),SIRT4会抑制线粒体中谷氨酰胺代谢进入三羧酸循环,从而抑制ATP的生成。过表达SIRT4会抑制细胞增殖。

P53与HDAC2转录水平呈明显的正相关性。利用Pathcards数据库(<http://pathcards.genecards.org/>)中的“P53 Signaling SuperPath”会发现,大量的HDAC家族蛋白(包括HDAC1~3和HDAC5~11)均参与了P53相关的超级通路<sup>[26]</sup>。提示了随着细胞衰老导致的P53水平和活性的逐渐上升,会上调HDACs水平,从而导致组蛋白H3和H4整体乙酰化水平逐渐降低,以致使DNA转录速率逐渐降低。

小鼠衰老细胞的端粒长度还剩很长,人类衰老细胞的端粒长度还剩约5 kb或相当儿童细胞端粒长度的一半,因此,把衰老细胞P53活性升高的事实理解成端粒过短导致DNA损伤而激活P53基因表达是不合理的。P53主要集中在核仁区,也会与端粒结合蛋白TRF1、TRF2、TRBP1结合而存储在端粒上<sup>[27-28]</sup>。P53会在核仁中降解<sup>[29-30]</sup>。核仁中的MDM2也是重要的P53降解途径。SIRT1s也主要通过泛素化途径降解。



综上所述,笔者提出了“细胞衰老的端粒DNA和rDNA共调控学假说”是由于染色体中的端粒DNA和rDNA会结合并降解细胞中的HDACs和P53等因子,HDACs也会通过沉默rDNA转录而间接抑制细胞各部位的P53的降解,因此,端粒DNA和rDNA的总拷贝数决定着HDACs和P53等因子在基因组中的有效浓度和DNA与染色质的化学修饰和状态。由于HDACs会参与组蛋白去乙酰化和沉默rDNA,P53等因子也会上调HDACs,因此会降低组蛋白H3和H4整体乙酰化水平,从而导致染色质固缩化和抑制rDNA等基因的转录,这些因素都共同阻遏了蛋白质的合成。而增加的P53、SIRT4和减少的与呼吸相关蛋白(已观察到线粒体中很多酶活性发生增龄性下降)以及TERT会共同阻遏线粒体合成ATP。因此,随着染色体中的端粒DNA和rDNA的拷贝数不断减少(HDACs虽然是呈增龄性下降,但相对于组蛋白乙酰化酶还是上升的),加载到染色体和线粒体上有效性的HDACs和P53等因子就会越来越多,从而使染色质固缩化程度越来越高,总RNA、蛋白质和ATP的合成速率就会越来越低,从而导致细胞越来越衰老。据此笔者认为,如单一增加染色体的端粒长度或rDNA拷贝数,只能增加野生型细胞分裂次数而无法让细胞永生化,要让野生型细胞真正实现返老还童和永生化,必须同时增加染色体的端粒长度和rDNA的拷贝数。

当然,端粒DNA和rDNA还会结合很多因子,其中有些因子也会参与DNA和染色质修饰与状态,例如,已鉴定的与核仁相关的蛋白约有4 500种,但为了简化细胞衰老模型,暂不讨论这些。此外,细胞中的着丝粒、转座子、卫星序列等也属于多拷贝的重复DNA序列,SIRT1会结合并抑制酵母和哺乳动物细胞中的主要卫星重复序列。SIRT6在Line1(一种重复DNA的转座子)元件包装成抑制性异染色质。因此,只要这些重复DNA拷贝数会随着细胞衰老而减少或增加,就有可能与细胞衰老有关,有必要进行研究。

## 5 端粒长度与基因表达谱的关系

各种生物都有一个相对固定的发育成熟和衰老死亡的时间表,因此,个体发育成熟和衰老的本质就是基因群按照预定的时间表进行程序化表达的结果。如上述的肝细胞基因群的顺序表达谱。由于肝细胞癌变时会重新合成甲胎蛋白,因此,由衰老驱动基因顺序表达是可逆的,或者说,这种基因调控方式与细胞分化的基因调控不一样,因为细胞分化的基因调控通

常是很稳定且不可逆的,肝细胞不会因为癌变而变成皮肤细胞等其它分化类型的细胞。

关于衰老的遗传程序学说也不少,但都没有说明这种遗传程序是如何运作的。由于大部分基因在个体的一生都是不变的,那么,不变的基因是如何实现基因的程序化表达?衰老的生命周期程序驱动学说<sup>[31-32]</sup>认为,要实现基因的程序化表达,就需要一个时序驱动器来驱动基因按照时间顺序进行表达,这和计算机硬盘、软盘或光盘都需要一个驱动器的原理是一样的。基因组相当于数据库,染色体上端粒和rDNA相当于数据库的索引,不同长度的端粒和不同拷贝数的rDNA就会有不同的基因表达谱。因此,随着端粒DNA和rDNA的拷贝数不断因增龄而减少,就可驱动基因群进行程序化表达。端粒DNA和rDNA就是驱动基因群程序化表达的时序驱动器,驱动机制是以剂量效应,如拷贝数决定基因表达的位置效应或表观遗传修饰因子或转录因子的有效浓度,通过调控DNA或组蛋白的甲基化、乙酰化等修饰来修改表观遗传谱,特别是通过增减相关基因的DNA甲基化水平来实现基因的差异化或程序化的表达,依据如:①2013年,德克萨斯大学达拉斯西南医学中心的Guido Stadler认为,端粒越短,DUX4表达活性越强,随着端粒逐渐缩短,DUX4表达活性最多上升10倍。②SV40病毒及大T抗原转染细胞会激活端粒酶,DNA甲基化水平会重新上升<sup>[33]</sup>。③DNA甲基转移酶Dnmt3a的表达水平会随增龄而下调,而该基因缺失的造血干细胞会在不同的染色体区域表现出甲基化升高或者降低的现象,从而改变了基因表达谱<sup>[34]</sup>。此外,还发现端粒酶能直接调控基因表达。④不同拷贝数的rDNA会有不同分布的异染色质/常染色质,从而改变了基因表达谱<sup>[35-36]</sup>。

由于衰老是一种主动的基因程序,是进化选择的结果。因此,随着年龄增长,有益的基因会逐渐沉默,有害的基因表达会上升,以此实现破坏细胞和个体。例如,炎症因子IL27Ra的受体在衰老的造血干细胞中高表达<sup>[37]</sup>。据报道,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者神经元中的淀粉样前蛋白基因启动子区的甲基化程度会随着年龄的增加而下降,导致该基因表达上升,从而使神经元死亡。由于AD是神经干细胞衰老造成的,由衰老的神经干细胞分化补充的神经元也是衰老的,因此,最有效根治AD的方法是更换为年轻的神经干细胞或逆转原位神经干细胞衰老。

细胞衰老过程中,P53基因的启动子DNA甲基化水平随增龄而降低,P53基因的信使RNA表达升高<sup>[38]</sup>。

也有文献报道,有些促进细胞周期的基因中的启动子甲基化过高。这样一低一高就会导致永久性的细胞周期停滞。

## 6 热量限制的延寿机制

新陈代谢率越高,能量消耗也越快,衰老也越快,因此,目前惟一证明能够显著延长动物寿命的途径就是热量限制(calorie restriction, CR)。细胞衰老的端粒DNA和rDNA共调控学说认为,CR主要是通过沉默端粒DNA和rDNA的转录,从而减缓端粒DNA和rDNA拷贝丢失来延寿的。

由于新陈代谢过程需要消耗蛋白质,而蛋白质合成过程需要合成占RNA总量82%的rRNA,因此,核糖体生物合成占据了多达80%的能量<sup>[39]</sup>。新陈代谢会促进端粒转录<sup>[40]</sup>,随着端粒DNA转录成RNA量的提高,当端粒附近RNA水平升高,端粒的丢失速度会加快<sup>[41]</sup>。一种早衰症是因核纤层蛋白A突变,导致端粒聚集了一些与端粒相关的非编码RNA而加速端粒缩短的。因此,新陈代谢都会使端粒DNA和rDNA转录,从而导致端粒DNA和rDNA拷贝的丢失。

由于端粒DNA和rDNA是多拷贝的串联重复序列,本来稳定性很差,在转录或复制时需要剥离掉组蛋白,裸露出DNA,并解开DNA双链,此时很容易受到各种因素的损伤和干扰而导致拷贝的丢失,如端粒或核仁组织区聚集着RNA、氧自由基损伤(果蝇16SrDNA的拷贝数在氧压力下会减少)、放射线、复制叉阻遏蛋白Fob1。RecQ螺旋酶家族(WRN)的基因突变会导致一种早衰症(“Werner综合症”,是缺乏WRN时,静止复制又被一些复杂的重组过程或者删除机制所分解而加速端粒缩短导致早衰)、端粒相关锌指蛋白、营养状况,等等。在人类细胞也发现能够自己合成内源性的增加DNA突变的蛋白质和一些能够修剪端粒的蛋白质,或阻碍端粒DNA复制的蛋白,在端粒DNA和rDNA复制、损伤的修复或通过重组修复过程,都有可能导致端粒DNA和rDNA拷贝的丢失。也就是说,无论细胞分裂还是不分裂,端粒DNA和rDNA的拷贝数都会逐渐减少,这可能就是导致“复制型衰老”和“时序型衰老”的共同机制。例如,不分裂的心肌细胞的端粒也会缩短<sup>[42]</sup>,不分裂的老年大脑、心脏和骨骼肌细胞rDNA拷贝数量明显减少<sup>[9]</sup>。据此,适当沉默端粒DNA和rDNA转录、减少DNA损伤因素和增强对损伤的DNA修复水平,都会延缓端粒缩短和rDNA拷贝的丢失,从而延长寿命。相反,

与DNA修复有关的基因突变会加速衰老。由于DNA的转录与修复无法同时进行,而SIRT6能沉默转录,因此,CR延长酵母菌寿命是通过上调Sir2而沉默端粒DNA与rDNA的转录,从而减缓端粒DNA和rDNA拷贝的丢失。CR也能上调SIRT1和SIRT6而延迟非人类灵长类动物模型的衰老。SIRT1和SIRT6能调节TERT表达,抗氧化和促进DNA修复。抗衰老药雷帕霉素能抑制mTOR而沉默rDNA转录<sup>[43-44]</sup>。据此笔者推测,其他能抑制mTOR或沉默rDNA的药物或条件都有一定抗衰老作用。

由于P53和SIRT6都能够沉默端粒DNA和rDNA,因此既能抑制蛋白质合成,也能减少其拷贝的丢失。但是,过度沉默rDNA会影响蛋白质合成,使衰老的细胞更加衰老。而减少沉默则会增加端粒DNA和rDNA拷贝丢失速度而加速衰老,因此,过少沉默和过度沉默都会促进衰老。例如,P53不足和过度激活都可以促进衰老<sup>[45]</sup>。

## 7 结语

由于端粒DNA和rDNA能够结合很多种蛋白质,特别是可能会影响P53的降解,因此,染色体两端的端粒DNA的作用,不只是通常认为的类似鞋带末端的塑料封套保护鞋带不会松开那样保护染色体的线性DNA,rDNA也不只是用来转录rRNA的。因此,笔者提出了“细胞衰老的端粒DNA和rDNA共调控假说”,据此假说有可能研究出不改变细胞分化类型让细胞返老还童和永生化的技术,以解决CAR-T细胞因短命导致疗效欠佳的问题、源自胚胎期寿命与宿主相当的对宿主产生免疫耐受性的记忆T细胞衰老造成的自身免疫性疾病的问题,以及用于NK细胞、肿瘤浸润淋巴细胞、心肌细胞、间充质干细胞和造血干细胞,等等,各种成体干细胞的返老还童或无限扩增和无限保持活力,用于治疗癌症、让衰竭的器官恢复活力以替代器官移植或大幅度延长个体寿命甚至逆转个体衰老。

致谢:上海世鹏实验室科技发展有限公司董事长宋世鹏先生对本文提供资助。

### 【参考文献】

- [1] 黄必录.衰老的机理意义及治疗[M].北京:燕京医学通讯编辑部,1998:1049-1064.
- [2] SAHIN E, DEPINHO R A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing[J].

- Nature, 2010, 464(7288):520–528.
- [3] BODNAR A G, OUELLETTE M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells[J]. Science, 1998, 279(5349):349–352.
- [4] 约翰·拉穆纳斯, 爱德华·雅库博夫, 海伦·M·布劳, 等. 与端粒延伸相关的化合物、组合物、方法和试剂盒[P]. 美国, 中国专利申请号:201480021010.1, 2015.
- [5] LIU Y S, YANG M, MUELLER T, et al. Multi-omic measurements of heterogeneity in HeLa cells across laboratories[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(3):314–322.
- [6] SINCLAIR D A, GUARENTE L. Extrachromosomal rDNA circles-a cause of Aging in Yeast II[J]. Cell, 1997, 91(7):1033–1042.
- [7] GANLEY A R D, Ide S, SAKA K, et al. The effect of replication initiation on gene amplification in the rDNA and its relationship to aging[J]. Mol Cell, 2009, 35(5):683–693.
- [8] IDE S, MIYAZAKI T, MAKI H, et al. Abundance of ribosomal RNA gene copies maintains genome integrity[J]. Science, 2010, 327(5966):693–696.
- [9] JOHNSON R, CHRISP C, CHRISP C, et al. Selective loss of ribosomal RNA genes during the aging of post-mitotic tissues[J]. Mech Ageing Dev, 1972, 1:183–198.
- [10] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. Rejuvenation Res, 2005, 8(1):3–5.
- [11] 李振刚. 关于衰老的一个新假说[J]. 老年学杂志, 1985, 3(3):16–17.
- [12] 胡祥上, 宫德正, 邹原. 老年大鼠肝脏解偶联蛋白2表达与衰老关系的研究[J]. 实用预防医学, 2009, 16(1):72–76.
- [13] 张文娟, 纪卫东, 杨淋清, 等. 细胞复制性衰老及早衰过程中组蛋白整体乙酰化改变[J]. 医学分子生物学杂志, 2008, 5(5):387–392.
- [14] AKSOY O, CHICAS A, ZENG T, et al. The atypical E2F family member E2F7 couples the p53 and RB pathways during cellular senescence[J]. Genes Dev, 2012, 26(14):1546–1557.
- [15] 马迪, 严信祺, 彭承宏. 肝细胞永生生化研究进展[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2012, 8(1):46–48.
- [16] QIAN Y, CHEN X. Senescence regulation by the p53 protein family[J]. Methods Mol Biol, 2013, 965(1):37–61.
- [17] NARITA M, SABRINA N, HEARD E, et al. Rb-Mediated heterochromatin formation and silencing of E2F Target genes during cellular senescence[J]. Cell, 2003, 113(6):703–716.
- [18] Masashi N, Masako N, Krizhanovsky V, et al. A novel role for high-mobility group A proteins in cellular senescence and heterochromatin formation[J]. Cell, 2006, 126(3):503–514.
- [19] HAENDELER J, DRÖSE S, BÜCHNER N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(6):929–935.
- [20] AVALOS J L, CELIC I, MUHAMMAD S, et al. Structure of a Sir2 enzyme bound to an acetylated p53 peptide[J]. Mol Cell, 2002, 10(3):523–535.
- [21] STRAIGHT A F, Shou W, DOWD G J, et al. Net1, a Sir2-associated nucleolar protein required for rDNA silencing and nucleolar integrity[J]. Cell, 1999, 97(2):245–256.
- [22] STRAHL-BOLSINGER S, HECHT A, LUO K, et al. SIR2 and SIR4 interactions differ in core and extended telomeric heterochromatin in yeast[J]. Genes Dev, 1997, 11(1):83–93.
- [23] MICHEL A H, Kornmann B, Dubrana K, Shore D. Spontaneous rDNA copy number variation modulates Sir2 levels and epigenetic gene silencing[J]. Genes Dev, 2005, 19(1):1199–1210.
- [24] BOULON S, WESTMAN B J, HUTTEN S, et al. The nucleolus under stress[J]. Mol Cell, 2010, 40(2):216–227.
- [25] RUSSO A, RUSSO G. Ribosomal proteins control or bypass p53 during nucleolar stress[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1):1–16.
- [26] 刘健, 李春晓, 雷箴, 等. 结直肠癌中p53对组蛋白乙酰化酶2表达的调控作用[J]. 肿瘤, 2017, 37(10):1017–1023.
- [27] 李玲, 张波, 邹万忠, 等. p53与端粒重复序列结合蛋白1的体外相互作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(5):510–513.
- [28] 徐熠熠. 端粒结合因子1对p53和ATM的功能调控及其机理研究[D]. 杭州:浙江大学, 2008.
- [29] 施回. 核仁因子Def对p53的负调控作用及其对肝脏发育影响的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2014.
- [30] 管翊因. 核仁因子Def磷酸化修饰调控细胞周期和p53降解的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2015.
- [31] 黄必录. 衰老的生命周期程序驱动学说[J]. 中国老年病杂志, 2011, 8(3):167–185.
- [32] 黄必录. 个体衰老与干细胞应用颠覆传统理论, 揭示衰老原因[C]. 中国老年学学会衰老与抗衰老科学委员会, 第二届全国抗衰老学术大会论文集, 2009:112–115.



- [33] MATSUMURA T, HUNTER J L, MALIK F, et al. Maintenance of DNA methylation level in SV40-infected human fibroblasts during their in vitro limited proliferative life span [J]. *Cell Res*, 1989, 184(1):148–157.
- [34] CHALLEN G A, SUN D, JEONG M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(1):23–31.
- [35] LARSON K, YAN S J, TSURUMI A, et al. Heterochromatin formation promotes longevity and represses ribosomal RNA synthesis[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(1):e1002473.
- [36] PAREDES S, MAGGERT K A. Ribosomal DNA contributes to global chromatin regulation[J]. *PNAS*, 2009, 106(42):17829–17834.
- [37] HAN Q H, PANG L X, ZHANG X F, et al. Aging-induced IL27Ra signaling impairs hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2020, 136(2):183–198.
- [38] 张文娟, 纪卫东, 杨淋清, 等. 细胞衰老过程中P53表观遗传学修饰[J]. *毒理学杂志*, 2009, 23(1):1–4.
- [39] ZHANG Y, WOLF G W, BHAT K, et al. Ribosomal protein L11 negatively regulates oncoprotein MDM2 and mediates a p53-dependent ribosomal-stress check point pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(23):8902–8912.
- [40] DIMAN A, BOROS J, POULAIN F, et al. Nuclear respiratory factor 1 and endurance exercise promote human telomere transcription[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7):1–11.
- [41] AZZALIN C M, REICHENBACH P, KHORIAULI L, et al. Telomeric repeat-containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends[J]. *Science*, 2007, 318(5851):798–801.
- [42] 李振营. 多种组织细胞端粒DNA长度与年龄相关性的研究[D]. 广州:中山大学, 2011.
- [43] PELLETIER J, THOMAS G, VOLAREVIĆ S. Ribosome biogenesis in cancer: new players and therapeutic avenues[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(1):51–63.
- [44] HA C W, HUH W K. Rapamycin increases rDNA stability by enhancing association of Sir2 with rDNA in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(4):1336–1350.
- [45] 赵思达, 常春康. p53与细胞衰老关系的研究进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2014, 13(6):636–637.
- (2020-06-28收稿; 2020-08-24修回)
- 策略, 研究提升中药科学技术水平[J]. *药学报*, 2019, 54(2):185–186.
- [15] 朱敏, 彭宇竹, 易慧宁, 等. 基于SWOT分析的大型医院学科建设策略研究[J]. *中国医院管理*, 2019, 39(1):68–70.
- [16] 姜森, 张鹏. 薪酬体系设计的问题与对策——以某市肿瘤医院为例[J]. *中国集体经济*, 2020(10):111–112.
- [17] 陈德华, 张明英. 中西医结合的诞生与发展——纪念毛泽东西医离职学习中医批示60周年[J]. *南京中医药大学学报(社会科学版)*, 2018, 19(4):278–280.
- [18] 陆岭. 建国以来中西医结合的国家政策与机构建设[J]. *中国科技史料*, 1999, 20(3):189–197.
- [19] 杜建, 李爱花, 唐小利, 等. 我国医药卫生人才培养战略研究[J]. *中国工程科学*, 2019, 21(2):55–60.
- [20] 林加兴, 宁习源, 曹瑞, 等. 以人才战略推进国家临床重点专科建设的实践[J]. *现代医院管理*, 2013, 11(5):2–4.
- [21] 王小宁, 付磊, 尹岭, 等. 全民健康与医药卫生事业发展战略研究[J]. *中国工程科学*, 2017, 19(2):1–7.
- (2021-01-02收稿; 2021-01-27修回)
- (上接8页)
- [6] 黄树则, 林士笑. 当代中国的卫生事业(下)[M]. 北京:中国社会科学出版社, 1986:69.
- [7] 习近平. 决胜全面建成小康社会, 夺取新时代中国特色社会主义伟大胜利:在中国共产党第十九次全国代表大会上的报告[N]. *人民日报*, 2017-10-28(001).
- [8] 王孝忠. 浅谈基层医疗机构基本公共卫生服务人力资源现状[J]. *心理月刊*, 2019, 14(1):191.
- [9] 王万仓, 洪方正. 基层医疗卫生机构药品供应现状及短缺因素分析[J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(7):996–998.
- [10] 李其, 王志伟, 赵倩倩, 等. 分级诊疗制度下基层医疗卫生机构现状研究[J]. *管理观察*, 2019(17):186–188.
- [11] 樊代明. 加减乘除话医改[J]. *医学争鸣*, 2016, 7(3):1–20.
- [12] 樊代明. 整合医学教育之我见[J]. *医学争鸣*, 2018, 9(1):1–8.
- [13] 刘运芳, 杨志平, 樊代明. 从屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖谈整合医学[J]. *中医杂志*, 2016, 57(14):1171–1176.
- [14] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和