

# 端粒、端粒酶及靶向抗衰老研究

刘惠芬<sup>1</sup>, 李峰<sup>2</sup>, 彭东旭<sup>2</sup>, 谭林华<sup>3</sup>, 赵本华<sup>1</sup>

1. 厦门大学公共卫生学院, 分子疫苗学与分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361102; 2. 厦门莲花医院体检科, 福建 厦门 361009;

3. 厦门湖里区疾病预防控制中心 地方病与慢性病防治科, 福建 厦门 361000

**摘要:** 端粒是细胞染色体末端一段高度保守的重复核苷酸序列, 在基因结构的完整性及染色体稳定性方面起重要作用。端粒酶是具有逆转录酶活性的核糖核蛋白复合体, 它合成端粒重复序列添至染色体末端, 维持端粒长度。端粒长度与细胞衰老密切相关, 是分子老化的标志物。基于端粒酶延长端粒长度是近年来抗衰老的研究热点。因此, 本文查阅近几年来有关端粒与衰老研究相关文献, 对端粒及端粒酶生物学功能和影响因素及与衰老关联作一归纳总结, 并探讨以端粒酶为靶点的抗衰老治疗的最新进展, 对今后抗衰老研究作出展望。

**关键词:** 端粒; 端粒酶; 端粒长度; 抗衰老

中图分类号: R113 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2017)03-0557-04

## Research on Telomere/Telomerase and targeting anti-aging therapeutics

LIU Hui-fen\*, LI Feng, PENG Dong-xu, TAN Lin-hua, ZHAO Ben-hua

\* State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, School of Public Health of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361102, China

**Abstract:** Telomeres are highly conservative repeated nucleotide sequences locating at chromosome ends, playing an important role in the integrity of gene structure and the stability of chromosome. Telomerase is essentially a ribonucleoprotein complex with reverse transcriptase activity, which can synthesize telomeric repeat sequences added to the ends of telomere to maintain telomere length. Telomere length is closely related to cell aging and is a hallmark of molecular aging. Recently, telomerase-based elongation is a hot spot of anti-aging. Here, we reviewed the literature on telomere and cellular aging and explored the biological function and related factors, as well as the progress of telomerase as a therapeutic target to anti-aging, which are prospects for future research on anti-aging.

**Keywords:** Telomere; Telomerase; Telomere length; Anti-aging

衰老是一种普遍存在于生物系统中的退行性过程, 伴随着不可逆的退行性变化积累和不断增加的疾病敏感性, 并最终造成死亡<sup>[1]</sup>。近年端粒在衰老研究领域已取得了一些成就, “端粒学说”是目前国际上公认的衰老学说之一, 该学说证实了端粒与衰老存在着某种程度的关联, 是细胞衰老的生物学标志物, 是触发衰老的“生物钟”。本文将讨论端粒与端粒酶的生物学活性和影响因素, 最后论述以端粒酶作为靶目标在延缓衰老及预防、治疗相关疾病的潜在价值。

### 1 端粒及端粒酶的结构与生物学功能

人端粒 DNA 是由高度保守的基本单元 - (TTAGGG) - 六核苷酸重复序列和特异结合蛋白构成, 不行使编码任一蛋白质的功能。端粒通过 T 环(T-loop)、鸟氨酸四联体结构及端粒结合蛋白稳固地

结合在染色体 3' 末端, 避免核酸酶及有害化学物质的降解, 防止染色体末端发生端-端融合和非正式同源重组, 在基因组结构完整性及染色体稳定性等诸多方面起重要作用。要实现所有以上功能均需依赖于端粒结构的完整及端粒长度的维持<sup>[2]</sup>。

端粒酶是一种具有端粒特异性的末端转移酶, 主要是由端粒酶逆转录酶、端粒酶 RNA 模板及端粒酶相关蛋白构成的核糖核蛋白复合体。人端粒酶 RNA 模板属于单拷贝基因, 大约由 455 个核苷酸组成, 能够在缺乏 DNA 模板的情况下以自身端粒酶 RNA 模板合成富含脱氧单磷酸鸟甘序列, 延长端粒寡核苷酸末端, 弥补细胞分裂过程中丢失的端粒末端<sup>[2]</sup>。事实上, 端粒酶的过表达足以抵抗端粒磨损, 在保证基因组稳性的前提下能无限期地延长原代细胞的复制周期, 甚至使其转变为癌细胞<sup>[3]</sup>。然而, 高端粒酶的表达通常只存在于多能干细胞和胚胎发育的早期阶段。因此, 人类的生理衰老伴随着端粒的缩短, 这也被认为是衰老和年龄相关疾病及机体寿命期限的基础<sup>[4]</sup>。

基金项目: 厦门市科技计划项目(3502Z20144058)

作者简介: 刘惠芬(1988-), 女, 硕士, 研究方向: 慢性非传染性流行病学

通讯作者: 赵本华, E-mail: benhuazhao@163.com

## 2 衰老与端粒

**2.1 衰老与端粒的机制理论** 衰老是一种机体的形态、结构和功能随年龄的增加呈现衰退性改变的过程。衰老虽然不是一类疾病,但它却是很多疾病的独立危险因素,导致衰老的主要机制可能是积累性的 DNA 损伤和端粒长度的渐进性缩短<sup>[5]</sup>。Olovnikov 教授于 1973 年首次提出了衰老的“端粒学说”,认为细胞衰老可能是由于端粒相关的某些基因突变使细胞更新能力过早丧失;之后 Harley 于 1990 年完善此学说,认为高度分化的体细胞端粒酶活性处于抑制状态,不能补偿细胞复制时丢失的少量端粒 DNA,所以端粒长度不断缩短<sup>[6]</sup>。当缩短到临界界限时,触发终止细胞分裂的信号,激活抑癌基因 p53 或 Rb 基因,不可逆地阻止细胞有丝分裂,倘若此时细胞被病毒(如 SV40、HPV 等)转染或 p53 基因突变、Rb 基因失活,则细胞反而继续分裂,端粒长度进一步缩短,直至 DNA 损伤并引起细胞死亡应答,这时大部分细胞死亡,只有极少细胞通过激活端粒酶逃脱死亡期,意味着这少部分细胞获得“永生性”,成为无限增殖细胞,这也是目前抗衰老领域中的研究热点<sup>[7]</sup>。因此,端粒长度的改变在一定程度上反映细胞的增殖能力,是生物体的“年轮”和细胞衰老的“生命之钟”,负责调控着细胞的寿命<sup>[8]</sup>。2000 年 Blackburn<sup>[9]</sup> 又丰富了端粒学说新观点,他认为端粒可分为有帽(capped)和无帽(uncapped)两种状态。戴帽的端粒有助于保护端粒的完整性,使细胞正常分裂;正常细胞的端粒可随机地脱帽,并快速戴帽。长端粒容易戴帽,短端粒不易戴帽,且有可能因为脱帽状态活化端粒酶,使细胞“永生性”。因此他认为端粒的长度是决定细胞活力与衰老的一个重要因素。

**2.2 衰老与端粒长度的关联** 在人类,大量的横断面研究证实了端粒长度随着人体衰老而逐渐缩短,端粒长度与个体年龄呈反比,即个体越年轻,端粒长度越长,端粒长度与细胞老化关系密切。最新公布的来自 GERA 队列(超过 10 万个个体)的数据进一步证实了这种相关性,也表明了 75 岁以上的受试者中端粒长度与存活率呈正相关,即更长的端粒长度预示着更长的寿命<sup>[10]</sup>。研究人员还发现,早老综合征患者的端粒长度与衰老相对应,端粒长度越短,衰老程度越重,这进一步表明了端粒在衰老过程中所起的作用<sup>[11]</sup>。值得注意的是,研究发现对于有些特殊的细胞其端粒长度在生命周期内保持相对稳定,并不会随年龄增加而改变,如 Nakamura 等<sup>[12]</sup> 研究发现,大脑皮层、神经元和心肌细胞这些低增生性组织的端粒长度并未随着年龄增长呈现显著变化。这提示了不同

细胞中由端粒缩短引起的“复制性衰老”的程度并不相同,端粒长度与个体的预期寿命可能并不完全一致<sup>[13]</sup>。此外,不同的物种之间,端粒缩短的速率存在差异,如人血细胞中端粒长度平均每年以 31~72 个碱基对缩短<sup>[14]</sup>,而小鼠缩短的速度是其 100 倍<sup>[15]</sup>,这可能部分地解释了两类间不同的寿命。因此,未来的流行病学研究不仅应考虑平均端粒长度而且要确定端粒长度的纵向变化及短端粒丰度的变化,即短端粒分数增加的速率;不再是传统的荧光定量 PCR 法,而是采用高能量定量端粒荧光原位杂交(FISH)技术<sup>[16]</sup>或者是单端粒长度分析<sup>[17]</sup>。

**2.3 影响端粒长度的因素** 端粒长度的调节除了“末端复制问题”及端粒酶调控外,还受各种因素的影响。氧化应激反应最容易作用于胸腺嘧啶和鸟嘌呤,端粒末端恰好富含鸟嘌呤,自由基、 $O_2^-$  (氧离子)和  $H_2O_2$  (过氧化氢)对 DNA 产生损伤效应,使端粒末端单链片断丢失,端粒长度缩短,因此,端粒缩短的速率与细胞抗氧化能力相关,抗氧化剂的治疗可以减少端粒的损伤,达到减缓衰老目的<sup>[18]</sup>。慢性炎症过程中的细胞因子如 TNF- $\alpha$  (肿瘤坏死因子- $\alpha$ )、IFN- $\gamma$  (干扰素- $\gamma$ ) 和 IL-6 (白介素-6) 的过度表达均能消耗端粒长度,使端粒长度缩短<sup>[19]</sup>。

生活方式也可以影响端粒长度,如吸烟<sup>[20]</sup>、酗酒<sup>[21]</sup>、肥胖<sup>[22]</sup>、不健康饮食(如高胆固醇、高糖、高热量)<sup>[23]</sup> 等可通过氧化应激或慢性炎症导致端粒损耗加速。关于烟草对人端粒累积性伤害研究发现,吸烟者因氧化应激反应造成端粒损耗加快,炎症反应加重,提前步入衰老<sup>[20]</sup>。Müezzinler 研究发现端粒长度与体重指数呈负相关且表现为剂量反应关系<sup>[24]</sup>。芬兰 Sillanp<sup>[25]</sup> 等进行双生子 11 年纵向研究发现端粒长度与体力活动呈正相关,端粒长度可以充当预测残疾发展的指标。与此相反,地中海饮食(如富含  $\omega-3$  不饱和脂肪酸)被证实可以减少端粒损耗并因此减慢衰老的速度<sup>[26]</sup>。

端粒长度缩短与心理应激反应有关,患有抑郁症的患者端粒长度比健康个体短<sup>[27]</sup>,对于重症抑郁者与健康个体相比,其生物学年龄多达约 10 年<sup>[28]</sup>;与此相类似的,双相情感障碍患者也出现短端粒长度的增加且与健康个体相比,其对应的生物学年龄约 13 年<sup>[29]</sup>。这些端粒长度的缩短在适应性免疫反应的淋巴细胞亚群中也能发现,增加了患其他疾病的风险<sup>[30]</sup>。最新研究还发现老年人端粒长度与总体认知呈负相关,认知能力越低,端粒损耗越快,且端粒损耗速率与某些特定区域如视觉空间区、记忆区和信息处理速度区也呈现负相关关系<sup>[31]</sup>。

除了这些内在和外环境因素外,端粒长度还受

遗传组分<sup>[32]</sup>的影响。双胞胎研究及家族性研究证实其高遗传性,但来源于父系还是母系遗传目前仍存在争议<sup>[33]</sup>。

### 3 以端粒酶为靶向的抗衰老治疗

端粒酶活性的表达,能延长端粒长度,减缓细胞进入克隆性老化的速率,进而达到抗衰老的目的,这个设想引起了人们的兴趣,期望能开发出一类新的药物来预防、治疗衰老相关性疾病并带来延缓衰老的效益。目前人类试验还较少,主要集中在细胞、动物实验上。实验研究中用动物模型使小鼠功能性端粒酶缺失,其脑退化和睾丸缩小,当端粒酶重新激活时,可以逆转这些效应。国外实验老年小鼠采用端粒酶活化剂 TA-65(主要成分是从草本黄芪中分离出来的生物活性剂环黄芪醇)能使端粒长度轻微延长<sup>[34]</sup>,改善包括葡萄糖耐量、骨质疏松、表皮皮肤等几种老化相关参数,并且没有增加患癌风险<sup>[35]</sup>。目前,TA-65被认为是一种营养补充剂或保健品,暂时未通过美国食品和药品监督管理局(FDA)的评估,尚不能以药物形式进行临床应用,但是这些发现为人们提供了一条延缓衰老的途径,特别是中药黄芪活性成分环黄芪醇显示了其在延缓衰老方面的巨大潜力。

另一方面,人们发现天然化合物如性激素能与端粒酶逆录酶基因启动子区结合,在转录水平上调节端粒酶逆录酶活性<sup>[36]</sup>。临床上,一部分的再生障碍性贫血患者因端粒酶基因突变致使酶活性下降,端粒长度缩短加速,造血干细胞增殖能力下降,导致全血细胞减少<sup>[37]</sup>。对于这类患者,临床上采用雄激素应用治疗,使患者得到部分缓解。最近一项在短端粒酶引起再障的小鼠模型上进行的研究,采用雄激素疗法避免了小鼠衰老死亡,表明了端粒酶活化可能是端粒酶缺陷相关疾病的治疗选择<sup>[38]</sup>。

端粒酶的应用需要把握一个度的问题,而这个度目前尚难以精确控制。表达过多,则会促进癌细胞的生长,表达过少,起不到延长端粒长度的作用;此外,缺乏一个有效的导入载体将体外端粒酶高表达细胞移植入体内,并且在这过程中有可能会现化合物的脱靶效应<sup>[36]</sup>,这些问题都制约着衰老的研究,但是总的来说,在细胞和动物模型中的实验结果为通过活化端粒酶延长寿命,治疗端粒缺乏相关疾病的构想提供了证据,可控的端粒酶活化、导入及人群安全性将是未来人类的目标。

### 4 结语与展望

生命的衰老是一个极其复杂的过程,许多不同因素构成一个庞大的病因网络,单一的预防和治疗并不

能涵盖所有的病因,端粒的研究仅仅是其中一环而已,但以端粒酶为靶向的药物设计和治疗为我们带来了抗衰老的曙光,展开相关的临床试验将是未来亟须解决的问题。目前我们能做的是保持健康生活方式,减少吸烟,避免酗酒,控制体重,坚持地中海饮食,保持愉悦心情,减缓端粒缩短,减慢衰老速率。希望在不久的将来我们将基础研究转化成医药成果,为预防和治疗衰老相关疾病注入新活力。

### 参考文献

- [1] Martin M. The biology of aging: 1985 - 2010 and beyond [J]. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2011 25(11) : 3756 - 3762.
- [2] Blackburn H, Epel S, Lin Jue. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection [J]. Science (New York, N. Y.) ,2015, 350(6265) : 1193 - 1198.
- [3] Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging [J]. Nature Chemical Biology 2007 3(10) : 640 - 649.
- [4] Lin Jue, Epel Elissa, Blackburn Elizabeth. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging [J]. Mutation research 2012 730(1/2) : 85 - 89.
- [5] Shay W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer [J]. Cancer Discovery 2016 6(6) : 584 - 593.
- [6] Printz Carrie. Scientist honored for role in discovering telomerase [J]. Cancer 2010 116(6) : 1393 - 1394.
- [7] Mather Anne, Jorm Francis, Parslow Adeline, et al. Is telomere length a biomarker of aging? A review [J]. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 2011 66(2) : 202 - 213.
- [8] Shay W, Wright E. Telomeres and telomerase in normal and cancer stem cells [J]. FEBS Letters 2010 584(17) : 3819 - 3825.
- [9] Blackburn H, Chan S, Chang J, et al. Molecular manifestations and molecular determinants of telomere capping [J]. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology 2000 65: 253 - 263.
- [10] Lapham Kyle, Kvale N, Lin Jue, et al. Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the genetic epidemiology research on adult health and aging (GERA) cohort [J]. Genetics 2015 200(4) : 1061 - 1072.
- [11] Reddy Sita, Li Baomin, Comai Lucio. Processing of human telomeres by the Werner syndrome protein [J]. Cell cycle (Georgetown, Tex.) 2010 9(16) : 3137 - 3138.
- [12] Nakamura K, Takubo K, Izumiyama - Shimomura N, et al. Telomeric DNA length in cerebral gray and white matter is associated with longevity in individuals aged 70 years or older [J]. Experimental Gerontology 2007 42(10) : 944 - 950.
- [13] Simons J. Questioning causal involvement of telomeres in aging [J]. Ageing Research Reviews 2015 24(Pt B) : 191 - 196.
- [14] Canela Andrés, Klatt Peter, Blasco A. Telomere length analysis [J]. Methods in molecular biology (Clifton, N. J.) 2007 371: 45 - 72.
- [15] Vera Elsa, Bernardes De Jesus Bruno, Foronda Miguel, et al. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals [J]. Cell reports 2012 2(4) : 732 - 737.

- [16] Canela Andrés ,Vera Elsa ,Klatt Peter ,*et al.* High - throughput telomere length quantification by FISH and its application to human population studies [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007 ,104( 13) : 5300 - 5305.
- [17] Britt - Compton Bethan , Rowson Jan , Locke Matthew , *et al.* Structural stability and chromosome - specific telomere length is governed by cis - acting determinants in humans [J]. *Human Molecular Genetics* 2006 ,15( 5) : 725 - 733.
- [18] Ludlow T ,Spangenburg E ,Chin R ,*et al.* Telomeres shorten in response to oxidative stress in mouse skeletal muscle fibers[J]. *The journals of gerontology. Series A ,Biological sciences and medical sciences* 2014 ,69( 7) : 821 - 830.
- [19] Zhang Jingwen ,Rane Grishma ,Dai Xiaoyun ,*et al.* Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation [J]. *Ageing Research Reviews* 2016 25: 55 - 69.
- [20] Verde Zoraida ,Reinoso - Barbero Luis ,Chicharro Luis ,*et al.* Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length [J]. *Environmental Research* ,2015 ,140: 488 - 494.
- [21] Strandberg E ,Strandberg Y ,Saijonmaa Outi ,*et al.* Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study [J]. *European Journal of Epidemiology* 2012 27( 10) : 815 - 822.
- [22] Chen Shufeng ,Yeh Fawn ,Lin Jue ,*et al.* Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study[J]. *Aging* 2014 6( 5) : 380 - 389.
- [23] Freitas - Simoes Marisa ,Ros Emilio ,Sala - Vila Aleix. Nutrients , foods , dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials [J]. *Metabolism - Clinical and Experimental* 2016 65( 4) : 406 - 415.
- [24] Muezzinler Aysel ,Mons Ute ,Dieffenbach Karina ,*et al.* Body mass index and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort [J]. *Experimental Gerontology* , 2016 74: 1 - 8.
- [25] Sillanpää Elina ,T? rm? kangas Timo ,Rantanen Taina ,*et al.* Does telomere length predict decline in physical functioning in older twin sisters during an 11 - year follow - up? [J]. *Age ( Dordrecht , Netherlands)* 2016 38( 2) : 34.
- [26] Nilsson M. Mediterranean diet and telomere length [J]. *BMJ ( Clinical research ed.)* 2014 ,349: g6843.
- [27] Ridout K ,Ridout J ,Price H ,*et al.* Depression and telomere length: A meta - analysis [J]. *Journal of affective disorders* 2016 ,191: 237 - 247.
- [28] Simon M ,Smoller W ,Mcnamara L ,*et al.* Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging [J]. *Biological Psychiatry* ,2006 ,60( 5) : 432 - 435.
- [29] Elvsashagen T ,Vera E ,Boen E ,*et al.* The load of short telomeres is increased and associated with lifetime number of depressive episodes in bipolar II disorder [J]. *Journal of Affective Disorders* 2011 ,135 ( 1/3) : 43 - 50.
- [30] Karabatsiakos Alexander ,Kolassa Tatjana ,Kolassa Stephan , *et al.* Telomere shortening in leukocyte subpopulations in depression [J]. *BMC Psychiatry* 2014 ,14: 192.
- [31] Cohen - Manheim Irit , Doniger Michael , Sinnreich Ronit , *et al.* Increased attrition of leukocyte telomere length in young adults is associated with poorer cognitive function in midlife [J]. *European Journal of Epidemiology* 2016 31( 2) : 147 - 157.
- [32] Andrew T ,Aviv A ,Falchi M ,*et al.* Mapping genetic loci that determine leukocyte telomere length in a large sample of unselected female sibling pairs [J]. *American Journal of Human Genetics* , 2006 78( 3) : 480 - 486.
- [33] Eisenberg T. Inconsistent inheritance of telomere length ( TL) : is offspring TL more strongly correlated with maternal or paternal TL? [J]. *European journal of human genetics : EJHG* 2014 22( 1) : 8 - 9.
- [34] Bernardes De Jesus Bruno ,Schneeberger Kerstin ,Vera Elsa ,*et al.* The telomerase activator TA - 65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence [J]. *Aging Cell* 2011 ,10( 4) : 604 - 621.
- [35] Bernardes De Jesus B ,Vera E ,Schneeberger K ,*et al.* Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer [J]. *EMBO Molecular Medicine* 2012 4( 8) : 691 - 704.
- [36] Calado T ,Yewdell T ,Wilkerson L ,*et al.* Sex hormones ,acting on the TERT gene ,increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells [J]. *Blood* 2009 ,114( 11) : 2236 - 2243.
- [37] 王西阁 ,周玉洁 ,王丹凤 ,等. 再生障碍性贫血患儿骨髓造血干细胞端粒酶活性及相关基因表达的研究 [J]. *中国当代儿科杂志* 2013 ,15( 1) : 25 - 28.
- [38] Jaime - Pérez Carlos ,Colunga - Pedraza R ,Gómez - Ramírez D ,*et al.* Danazol as first - line therapy for aplastic anemia [J]. *Annals of Hematology* 2011 90( 5) : 523 - 527.

收稿日期: 2016 - 10 - 15

## ( 上接第 552 页)

- [3] 姜肖玉 ,黄志卓. 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的耐药性和耐药机制研究 [J]. *现代预防医学* ,2015 ,42( 17) : 3200 - 3203.
- [4] 宛传丹 ,周金保 ,马月琴 ,等. 医院感染铜绿假单胞菌危险因素与预防策略分析 [J]. *现代预防医学* 2015 42( 1) : 172 - 174.
- [5] 景春梅 ,王偲. 2010 - 2013 年重庆地区儿童感染铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析 [J]. *中国抗生素杂志* 2015 40( 1) : 66 - 69.
- [6] 张健 ,邓芳 ,张世勇 ,等. 铜绿假单胞菌医院感染的耐药性分析及防治对策 [J]. *中华医院感染学杂志* 2013 23( 21) : 5326 - 5328.
- [7] 王公明 ,蔺景双 ,郝兴亮. 严重烧伤患者铜绿假单胞菌感染的临床分析与耐药性监测 [J]. *中华医院感染学杂志* 2015 25( 15) : 3383 - 3385.

收稿日期: 2016 - 07 - 30