## 解密衰老的一把“钥匙”

延缓衰老，是人类追求有质量生活的永恒主题。科学家们试图通过多种方法解密衰老，其中，被称为人类基因组“暗物质”之一的古病毒，成了人们了解衰老的一把“钥匙”。中国科学院衰老与再生研究团队提出了古病毒的“复活”会驱动衰老及相关疾病的新理论，为理解衰老的内在机制和发展延缓衰老的干预策略提供了新依据。这项成果，入选国家自然科学基金委员会评为2023年度“中国科学十大进展”。

**ERV古病毒，人类基因组中的“暗物质”**

国家统计局公布的最新人口数据显示，截至2023年末，我国60岁及以上人口为29697万人，占总人口的21.1%，其中65岁及以上人口为21676万人，占总人口的15.4%。解开衰老的奥秘，让人们的生活更有质量，是科学家们永恒的研究主题。

我们研究的视角聚焦在病毒上。在日常生活中，病毒总是跟疾病相关联。其实，病毒与人类的关系源远流长，与病毒之间的持久斗争和协同进化也是人类演化的重要推动力之一。一方面，病毒使人类饱受疾病甚至死亡的困扰，并在此过程中对人类基因组进行不断地利用与改造；另一方面，人类自身的免疫系统也会积极对抗病毒的入侵，或有效清除这些外来微生物，或使得整合到人类基因组中的病毒序列逐渐被宿主细胞的遗传调控系统接管，以实现协同进化。

内源性逆转录病毒（Endogenous Retrovirus，ERV）便是数百万年前远古病毒入侵并整合到人类基因组的遗迹——“古病毒化石”。这些被宿主细胞俘获的ERV遗传信息，在漫长的岁月中经过突变、缺失等变异，逐渐演化成人类基因组中的“暗物质”之一，并作为重要的基因记忆被保留下来，占据了整个人类基因组序列的8%左右。因此，在生命的孕育及演化过程中，远古病毒呈现出一种貌似与人类和谐共生的景象。

这种古病毒和衰老有什么关系呢？

衰老是机体随着年龄增长而发生的结构和功能的衰退过程，是许多人类慢性疾病发生的最大风险因素。细胞衰老是机体衰老及各种衰老相关疾病发生发展的重要诱因，表观遗传的程序化改变被认为是决定细胞衰老进程的关键因素。人类基因组中潜藏着诸多“老化信号”，这些信息流通常受到表观遗传的严密调控而处于沉默状态。但是，随着年龄增长，这些“老化信号”会因表观遗传失序而逃离管控，进而促发细胞内的一系列衰老程序。

而占据人类基因组序列较大比例、如“死火山”般沉寂的ERV古病毒元件，是否会挣脱“封印”再次苏醒，并参与衰老的程序化调控？这仍未可知。因此，深入解析ERV在细胞衰老中的变化、作用和机制，将有助于我们更加全面地理解衰老、评估衰老、干预衰老，进而为有效防治衰老相关疾病，为积极应对人口老龄化提供新思路。

**ERV古病毒“复活”，是否参与衰老进程**

我们利用基因编辑技术构建了人类早衰症间充质干细胞衰老研究模型，以模拟儿童早衰症和成年早衰症。基于上述模型，通过绘制多维表观基因组及转录组图谱，我们发现细胞衰老过程中表观基因组的“熵增”会伴随着一系列基因的异常表达，其中，以ERV的激活最引人注目。

借助单分子RNA荧光原位杂交、免疫荧光及电镜实验，我们在这些衰老细胞中检测到了ERV转录本、蛋白及病毒样颗粒的显著增加。为了确定ERV的激活如何影响细胞衰老，我们利用基因编辑策略介导的靶向激活技术操纵ERV的表达水平，发现激活ERV会诱导细胞加速衰老，从而证实了ERV的“复活”，是细胞衰老的罪魁祸首。

随后，我们探究了导致ERV复活的潜在调控机制，发现衰老细胞中DNA甲基化的丧失、异染色质组蛋白标记H3K9me3的减少以及激活性组蛋白标记H3K36me3的增加，可能是驱动ERV激活的上游事件。利用甲基化酶抑制剂处理年轻的细胞，降低其DNA甲基化水平，则会激活ERV的表达并加速年轻细胞的衰老。因此，这些表观“封印”的松动使得ERV古病毒得以苏醒，进而导致了衰老。

然而，ERV古病毒又是如何导致衰老进程的开始呢？一方面，我们发现ERV反转录产物在衰老细胞的胞浆中蓄积，进而促发天然免疫通路的级联反应。这种本能的细胞抗病毒反应意在降低病毒的损害，然而却事与愿违，这一防御性机制却恰恰导致了炎症信号的活化，并最终加速了细胞的早衰。另一方面，在衰老细胞的培养上清中，我们检测到了被释放出来的ERV病毒颗粒，发现这些古病毒颗粒可通过旁分泌或体液介导的方式，在器官、组织、细胞间有效传递并放大衰老信号，最终使得年轻细胞因受“感染”而老化，而使衰老具有了“传染性”。

除了上述人早衰症干细胞模型，我们还在复制性衰老、生理性衰老的人干细胞模型以及人成纤维细胞衰老模型中观察到了ERV的上调表达。此外，我们也在小鼠和食蟹猴的生理性、病理性多器官衰老模型中，以及老年人群的皮肤和血清中检测到了ERV的激活。这些结果表明，ERV的“复活”可以作为跨物种、多组织、多细胞类型衰老的保守性分子标志，具备成为临床上衡量人体衰老程度指征的潜力。

**“封印”ERV古病毒，能否阻止衰老？**

基于上述发现，我们能不能通过发展一系列新型干预技术以重新“封印”这些ERV古病毒元件，阻止或延缓衰老？

我们在细胞水平进行了一系列“封印”古病毒的尝试，结果发现，利用基因编辑介导的基因抑制和短发夹RNA（shRNA）介导的基因沉默技术，降低ERV的表达水平可以有效延缓细胞衰老。随后，利用逆转录酶抑制剂阿巴卡韦阻断ERV的反转录过程，同样可以有效减少ERV的活化、减轻细胞的炎症反应，进而改善衰老相关表型。进一步，通过发展针对ERV的中和抗体技术，我们成功实现对病毒颗粒的靶向清除，从而阻断了衰老信号“传染”放大的途径，同样使得细胞的衰老表型得以延缓甚至逆转。

基于小鼠衰老模型，我们概念性地验证了上述细胞衰老干预策略在体内阻断ERV复活、缓解组织乃至机体衰老的可行性。

首先，我们通过向老年小鼠关节腔内注射靶向抑制小鼠ERV的慢病毒载体，成功抑制了ERV古病毒的激活，使老年小鼠关节软骨组织的炎症和衰老指标得以减轻，同时，也促进了关节软骨的组织再生以及生理机能。

其次，通过向老年小鼠关节腔内注射阿巴卡韦，同样实现了关节软骨衰老表型的缓解及再生能力的提升。

最后，我们将阿巴卡韦溶解在饮用水中，对老年小鼠进行为期6个月的处理，发现与对照组相比，口服阿巴卡韦的小鼠表现出更强的抓力、更好的体能以及记忆能力的改善。有意思的是，在另一项研究中，阿巴卡韦也可以延缓人神经元以及老年小鼠脑组织的衰老和炎症，进一步证实了靶向ERV干预衰老的有效性。

通过对ERV古病毒不同生命周期环节的解析，我们开发出可有效抑制ERV“复活”或清除病毒颗粒的干预策略，即通过发展靶向ERV调控元件的基因沉默体系、靶向逆转录酶的小分子抑制药物、靶向病毒包膜蛋白的中和抗体等技术，成功阻断了ERV的转录、反转录、病毒级联感染等多个环节，实现了ERV古病毒的重新“封印”，并阻断了衰老的进程。

这一研究成果已发表在国际学术期刊《细胞》上。有评论认为，“该研究为衰老的潜在机制提供了新的见解，并表明ERV的激活可能是衰老的驱动力，使用ERV作为预测生物年龄和确定治疗靶点的潜在生物标志物，可以提高我们对衰老的理解，并推动开发新的干预措施来促进健康衰老”。

应该说，我们的研究首次系统性揭示了衰老诱导的内源性逆转录病毒复活可以作为细胞、组织、器官乃至机体衰老的驱动力及度量标志物。在理论方面，该研究创造性地将ERV古病毒的“复活”和“传染”，确证为新的衰老时钟和驱动因素，提出了新的衰老的程序化、跨细胞传递及可干预性。在技术方面，该研究综合运用多维表观基因组、转录靶向操控、单分子成像、病毒学、免疫学、化学生物学和分子病理学等多学科前沿交叉技术，动态捕获了ERV古病毒的复活、包装、跨细胞传递、激活天然免疫通路等生物学过程，成功刻画了ERV在衰老过程中的完整生命周期轨迹，开创了新的衰老研究范式。在转化医学方面，该研究以ERV古病毒复活链条的不同环节为靶标，发展出多样化的衰老干预技术，包括遗传调控、小分子药物、中和抗体等，为衰老相关疾病（如骨关节炎等）的防治提供了新的策略，为衰老相关转化医学应用提供了潜在路径。

当然，衰老是一个综合性的过程，我们的研究仅仅揭示了衰老机制的一个侧面。接下来，我们希望应用更多手段，不断揭开衰老的机制和奥秘，帮助人类最终理解衰老、战胜衰老以及衰老带来的多种慢性疾病！