
科学家揭示人类基因组古病毒复活驱动衰老

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21508.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家揭示人类基因组古病毒复活驱动衰老

。病毒与人类之间的协同进化关系源远流长，二者之间的交锋从未随时间停止过。在这场旷日持久的战争中，一方面，病毒使人类饱受疾病困扰，甚至死亡，并在此过程中对人类基因组不断地利用与改造；另一方面，人类的免疫系统会积极对抗病毒的入侵，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，协同进化。内源性逆转录病毒（Endogenous Retrovirus, ERV）是数百万年前远古逆转录病毒入侵整合到人类基因组的遗迹——“古病毒化石”。在漫长的岁月中，大量ERV的遗传信息被人类细胞俘获，并经过突变、缺失等变异成为人类基因组中的“暗物质”潜伏下来，占据了人类基因组序列的8%左右，成为重要的基因记忆。人类与ERV可谓“魔高一尺道高一丈”，而在生命的孕育及演化中貌似呈现出和谐共生的景象。

衰老是人类慢性疾病的最大的危险因素之一。细胞衰老是机体衰老以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。人类基因组潜藏着诸多“老化”信号，这些衰老信息流通常受到表观遗传的严密调控而处于沉默状态，但在增龄过程中，由于表观遗传的失序，这些“老化”信号逃离管控，进而激活启动细胞内的一系列衰老程序。然而，占据人类基因组序列较大比例、如“死火山”般沉寂的ERV古病毒元件是否参与衰老的程序化调控尚属未知。沉睡在人类基因组中的ERV元件能否在衰老过程中逃脱宿主的监视而被再度唤醒？这些“死火山”的苏醒与爆发对细胞和组织的衰老有何影响？ERV古病毒的复活能否作为度量人类生物年龄的标志物以及干预衰老的分子靶标？这些关键科学问题亟待阐释。

1月6日，中国科学院动物研究所刘光慧研究组、曲静研究组，与中科院北京基因组研究所张维绮课题组合作，在《细胞》（Cell）上，在线发表了题为 *Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence*

的研究论文。该研究首次发现了年轻的ERV亚家族在细胞衰老过程中被再度唤醒，提出了古病毒复活介导衰老程序化及传染性的理论，并创新性地发展出阻断ERV古病毒复活及扩散以实现延缓衰老的多维干预策略。

科研人员利用该团队建立的不同衰老研究体系（包括儿童早衰综合征、成年早衰综合征、复制性衰老、生理性衰老的人间充质干细胞模型，人成纤维细胞衰老模型，以及小鼠、猴和人的生理性及病理性多器官衰老模型），结合高通量链特异性转录本测序、全基因组DNA甲基化测序、高分辨率单分子RNA/DNA原位杂交、免疫电镜和高灵敏的液滴数字PCR等多学科交叉技术，发现衰老细胞中表观遗传去抑制（如异染色质减少）导致基因组中ERV的转录激活并翻译出病毒蛋白，进而包装成为病毒颗粒。一方面，衰老细胞中ERV的反转录产物通过激活cGAS-STING天然免疫通路诱发细胞衰老和炎症；另一方面，衰老细胞释放的ERV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。深入的机制研究表明，ERV反转录产物在宿主细胞胞浆中的出现，会激活初始细胞及被感染细胞中固有的病毒防御机制。这种本能的细胞抗病毒反应意在降低病毒的损害，但事与愿违，这些防御性机制却促进了细胞的早衰。研究阐释了衰老细胞基因组中ERV古病毒程序性复活、触发细胞老化、借助病毒颗粒传递衰老信号、感染年轻细胞的全链条机制。进一步，通过对ERV古病毒潜伏、复活、细胞间传递等不同生命周期环节的解析，研究开发出有效抑制ERV古病毒复活与清除病毒颗粒的干预策略，即通过发展基于靶向ERV调控元件的CRISPR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，阻断ERV的转录、反转录、病毒级联感染等多个环节，进而实现组织和机体衰老的延缓。

该研究系统定义并揭示了衰老诱导的内源性逆转录病毒复活（aging-induced resurrection of endogenous retrovirus, AIR-ERV）可以作为细胞、器官乃至机体衰老的驱动力及度量标志物，为衰老的程序化、级联放大和可干预性提供了全新的理论依据，并为人类衰老的科学评估和预警、衰老及衰老相关疾病的防治提供了重要的线索和思路。在理论方面，研究创造性地提出了衰老的程序化、跨细胞传递及可干预性，将ERV古病毒的复活确证为新的衰老时钟和驱动因素；在技术方面，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前沿交叉技术动态捕获了ERV古病毒的复活、包装、颗粒化、跨细胞传递和激活天然免疫通路等多个生物学过程，刻画了ERV在衰老机体中的生命周期轨迹，开创了新的衰老研究范式；在转化医学方面，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，为衰老相关疾病的防治提供了新策略，并对衰老转化医学领域具有潜在的应用价值。

综上，该研究提示病毒密码在远古时代便已融入人类的衰老及寿命调控程序，解码基因组中的古病毒元素将有助于剖析人类衰老的机制、健康长寿的规律以及多种老年疾病的诱因。ERV古病毒的复活或为探讨衰老的“潘多拉魔盒”提供了崭新的路径。“魔盒”的开启为探索衰老规律开辟了新的科学疆域，更为防治老年疾病带来新的希望。未来，围绕衰老伴随的ERV古病毒激活，将会涌现出更多的科学问题，例如，ERV反转录本是否可以重新整合入宿主基因组，进而介导衰老相关的基因组不稳定性？ERV古病毒序列在人类基因组中是否具有遗传多态性？是否与老年健康密切相关？ERV的复活和感染效率是否具有组织和细胞类型特异性？ERV激活是否会选择性驱动特定衰老相关疾病的发生？体液中ERV检测能否应用于衰老和老年疾病的评估和预警？针对ERV生命周期的哪些靶向策略对于临床的衰老和疾病干预最为有效？期待在科学研究不断深入和技术手段日益革新的将来，可以逐一揭开这些谜题。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金、中科院和北京市等的支持。中科院遗传与发育研究所、北京干细胞与再生医学研究院、首都医科大学宣武医院、昆明理工大学、华中农业大学、北京大学和北京医院等参与研究。

[论文链接](#)

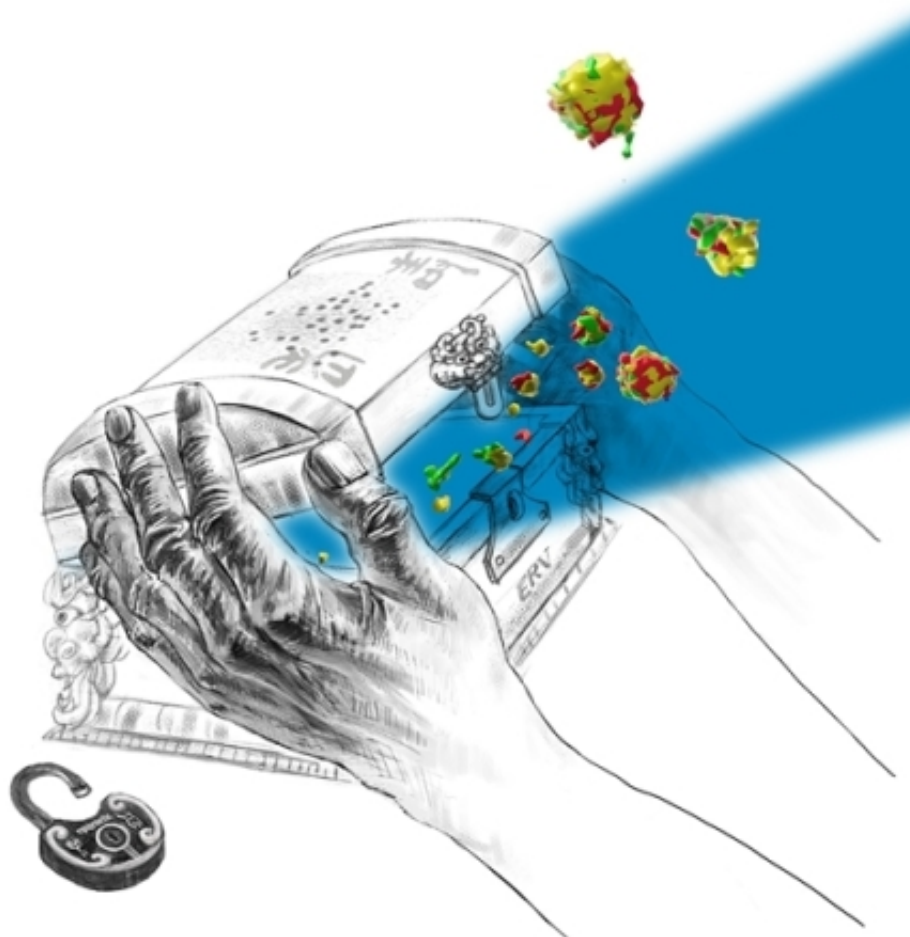


图3.内源性古病毒复活驱动开启衰老“潘多拉魔盒”

研究团队单位：动物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发