中国科学: 生命科学 2025 年 第 55 卷 第 6 期: 1178 ~ 1192
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 第二十七届中国科协年会学术论文 表观基因组技术专题

组蛋白修饰与抗衰老干预研究进展

王蕊, 李汀*, 杨娜*

南开大学药学院, 药物化学生物学全国重点实验室, 天津 300353
* 联系人, E-mail: liting78@nankai.edu.cn; yangnanku@nankai.edu.cn

收稿日期: 2025-04-15; 接受日期: 2025-06-03; 网络版发表日期: 2025-06-12
国家自然科学基金(批准号: 32371315, 32170549)资助

摘要 组蛋白修饰作为表观遗传调控的核心机制, 通过动态可逆的甲基化、乙酰化、泛素化和乳酸化等修饰调控染色质结构与基因表达, 在衰老进程中发挥关键作用. 近年研究发现, 衰老伴随组蛋白甲基化失衡、乙酰化累积、泛素化失调和乳酸化下降, 导致异染色质解体、转座子激活和促炎因子分泌, 加速细胞衰老与组织退化. 针对上述机制, 抗衰老策略聚焦两大方向: 小分子药物调控和基因编辑技术. 当前, 靶向组蛋白修饰的抗衰老小分子药物已经进入临床试验, 而基于CRISPR的基因编辑疗法在动物模型中显著延长健康寿命. 未来需解决组织特异性递送、长效安全性等问题, 推动表观遗传干预从基础研究向临床转化, 为抗衰老提供精准策略.

关键词 组蛋白修饰, 表观遗传调控, 抗衰老策略, 小分子化合物干预, 基因编辑

表观遗传学作为一个快速发展的前沿领域, 其核心在于研究不改变DNA序列的基因表达调控机制. 该领域主要涵盖DNA甲基化、RNA甲基化、组蛋白修饰以及非编码RNA等分子层面的调控方式, 这些表观遗传修饰通过动态调节基因表达谱和细胞功能网络参与生命活动[1].

组蛋白修饰(通过翻译后修饰作用于组蛋白)在细胞核内的DNA包装过程发挥着多层次、动态化的调控作用. 主要修饰类型包括甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化和乳酸化等, 这些修饰通过调控染色质高级结构, 能够激活或抑制基因表达[1,2]. 在衰老相关研究中, 特定赖氨酸残基的甲基化与乙酰化等修饰的动态变化引起研究者广泛关注.

首先, 甲基化修饰包含激活型标记H3K4me3富集于基因转录起始位点, 可能是通过一种相分离机制招募转录复合物(如SGF29介导的相分离微环境), 激活*p21*等衰老相关基因表达[3]; 抑制型标记H3K9me3与异染色质维持密切相关, 其缺失导致内源性逆转录病毒(endogenous retrovirus, ERV)激活[4], 加速干细胞衰老. 其次, 乙酰化修饰通常与活跃的基因转录相关, 例如, 增强子区域H3K27ac水平下降会抑制间充质干细胞的成骨分化能力[5]; 而NAD^+依赖的去乙酰化酶SIRT6介导的H3K56去乙酰化缺失会激活cGAS-STING炎症通路, 引发早衰表型[6]; 组蛋白去乙酰化酶HDAC4在衰老细胞中易位至细胞核, 选择性降低H3K27ac水平[7]. 最后是泛素化调控, H2A泛素化(H2Aub)在果蝇到非人灵长类中均呈现衰老相关性积累, 可能作为跨物种衰老标志物[8]; 线虫中泛素化组蛋白的全局性丢失与寿命缩短直接相关[9]. 此外, 乳酸化修饰是近年来发现的一种新型表观遗传调控机制, 其通过整合代谢与表

引用格式: 王蕊, 李汀, 杨娜. 组蛋白修饰与抗衰老干预研究进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 1178–1192
Wang R, Li T, Yang N. Research progress on histone modifications and anti-aging interventions (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 1178–1192, doi: 10.1360/SSV-2025-0106

© 2025《中国科学》杂志社

观遗传信号网络, 在衰老调控中发挥重要作用[10,11].

组蛋白修饰在染色质高级结构重塑中也发挥关键作用, 这些过程与衰老密切相关. 染色质高级结构主要包含有核纤层相关结构域(lamina-associated domains, LADs)、染色质区室(chromatin compartments)、染色质拓扑结构域(topological associated domains, TADs)和染色质环(chromatin loops)等[12]. 组蛋白修饰在染色质重塑和高阶基因组结构的重组中起关键作用, 尤其在衰老过程中. 例如, 在秀丽隐杆线虫中, SWI/SNF染色质重塑复合体与组蛋白乙酰转移酶CBP结合, 通过增加组蛋白乙酰化水平, 激活那些能够延缓衰老并促进长寿的基因, 这种现象在轻度热应激条件下尤为显著[13]. 在人类间充质干细胞中, 衰老过程中SIRT3的缺陷或载脂蛋白E的积累会促进核膜和异染色质相关蛋白的降解. 这导致核纤层与染色质的相互作用被破坏, H3K9me3标记的异染色质进一步丢失, 从而减少LADs的覆盖范围, 增加染色质可及性, 并过度激活重复元件[14,15]. 这些多维基因组构象变化涉及激活性或抑制性组蛋白修饰的重排, 最终导致发育相关基因、重复元件及衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)基因的异常转录.

针对组蛋白乙酰化、甲基化等修饰异常, 研究者提出多种干预策略, 通过小分子化合物、基因编辑等手段重塑染色质稳态, 为抗衰老治疗提供新方向. 目前基于组蛋白修饰的干预策略主要包括药物干预, 例如, HDAC抑制剂(vorinostat)[16]; SIRT激活剂(存在争议的Resveratrol)[17]; 组蛋白甲基转移酶抑制剂(tazemetostat)[18]; 衰老细胞清除剂(senolytics)联合表观干预[19,20]. 当然还有基因编辑与表观遗传重编程, 例如, CRISPR-dCas9系统(靶向调控特定基因的组蛋白修饰)[21]; Yamanaka因子局部递送(脂质纳米颗粒递送Oct4/Sox2)[22].

本文对组蛋白修饰失衡(甲基化、乙酰化、泛素化和乳酸化)驱动衰老的机制进行综述, 并总结近些年相关抗衰老策略, 包括小分子药物调控和基因编辑技术修复表观遗传缺陷.

1 组蛋白甲基化修饰与衰老

1.1 H3K4me3

H3K4me3 (组蛋白H3第4位赖氨酸三甲基化)是一种活跃的组蛋白修饰标记, 通常富集在基因的转录起始位点, 与开放染色质结构和基因激活密切相关[2], 通过招募转录因子和染色质重塑复合体, 促进基因表达.

最新研究表明, 在人类干细胞中H3K4me3的异常增加可能促进细胞周期抑制因子p21的表达, 加速细胞衰老[3]. p21是细胞衰老的关键驱动因子, 其持续表达导致细胞周期停滞和衰老表型. SGF29是SAGA (Spt-Ada-Gcn5-Acetyltransferase)复合体的亚基, 参与H3K4me3的识别和基因激活. 研究发现, 其N端无序结构域可介导液-液相分离(liquid-liquid phase separation, LLPS), 在细胞核中形成动态的液滴状凝聚体. 这种凝聚体为H3K4me3的识别和调控提供局部高浓度的微环境. 通过结合H3K4me3修饰, 招募转录因子和共激活因子乙酰化酶GCN5到p21的启动子区, 促进p21的表达. 进一步在人类干细胞和衰老细胞模型中发现, SGF29的过表达增强H3K4me3水平, 显著促进p21依赖的细胞衰老, 抑制SGF29或破坏其相分离能力可减少p21表达, 延缓衰老进程[3]. 有趣的是, 在秀丽隐杆线虫中, H3K4me3的缺失可导致应激反应基因的转录激活, 从而增强抗压能力并延长寿命[23], H3K4me3的减少可能解除对某些应激反应基因的抑制, 增强细胞的应激抵抗能力, 促进氧化损伤修复和蛋白质稳态维持等, 从而延长寿命.

但对于为何在人类干细胞和线虫中H3K4me3对衰老的调控呈现不一样的作用, 需要进一步的研究来获得精确的机制见解, 猜测与物种特异性、基因靶标差异和表观遗传网络的复杂性等有关.

1.2 H3K36me3

在秀丽隐杆线虫、酿酒酵母和哺乳动物细胞中, H3K36me3 (组蛋白H3第36位赖氨酸三甲基化)在转录延伸区维持基因组稳定性, 其减少会导致转录保真性下降, 促进衰老[2], 这一点与H3K4me3的机制有些不同.

2015年的研究首次在线虫中发现H3K36me3通过维持转录保真性延长寿命. 衰老过程中, H3K36me3的减少导致RNA聚合酶Ⅱ的转录错误率升高, 导致异常转录本积聚, 激活DNA损伤应答通路ATR/Chk1, 最终加速衰老. 而通过招募组蛋白去乙酰化酶Rpd3维持染色质紧密性, 可以抑制异常转录起始, 从而减少转录错误, 这是首次揭示H3K36me3通过转录保真性调控影

响衰老进程，提示增强H3K36me3可能作为延缓衰老的策略[24]. 2023年，在酿酒酵母中进一步发现H3K36位甲基转移酶Set2的降解是酵母衰老的重要驱动因素. 组蛋白乙酰化酶Gcn5和E3泛素连接酶Bre1协同促进Set2的泛素化降解，导致H3K36me3水平下降. H3K36me3缺失引发转录失调和基因组不稳定性(如rDNA重复序列重组增加), 加速细胞衰老. 该研究揭示Gcn5和Bre1通过调控H3K36甲基化动态影响衰老进程，为不同类型组蛋白修饰间的协同相互作用给出很好的范例，也提示通过抑制Set2降解延缓衰老的可能干预策略[25]. 2021年，研究者在小鼠和人类衰老的造血干细胞中发现H3K36me3的丧失导致全基因组隐匿转录(cryptic transcription). 衰老的HSCs中, 基因体区域H3K36me3减少, 无法抑制隐性启动子, 异常转录产生非编码RNA和截短蛋白，激活炎症通路NF-κB和细胞周期抑制因子p16INK4a, 诱导干细胞衰老[26].

这三个研究从不同物种分析H3K36me3防止异常转录，延缓衰老的机制. 包括线虫中转录保真性的维持，酵母中蛋白质稳态和基因组稳定性的维持，哺乳动物HSCs中隐匿转录的抑制. 但在某些情况下(如ERV激活), H3K36me3的增加也可能加速衰老[4].

1.3 H3K9me3

组蛋白H3K9me3 (组蛋白H3第9位赖氨酸三甲基化)是组成型异染色质的标志. H3K9me3可以与H3K27me3, H4K20me3共同参与基因沉默和异染色质形成, 它们的修饰水平在衰老过程中普遍下降. 在异染色质形成过程中, H3K9me3通常与DNA甲基化协同作用[27]. 通过招募异染色质蛋白HP1形成异染色质支架, 为DNA甲基转移酶提供结合位点. 衰老过程中，在支气管上皮细胞、T细胞等部分细胞和肝脏、大脑等组织中，全基因组DNA甲基化水平随年龄增长而下降[28]. LADs的DNA低甲基化导致异染色质丢失, 激活发育限制性基因PSG家族和ERV，加速干细胞衰老[4], 而脂肪酸延长酶ELOVL2启动子高甲基化导致其表达下调, 损害脂代谢并加速衰老[29].

在衰老细胞中H3K9me3的丢失主要有两个方面原因: 其一是负责H3K9me3装配的组蛋白赖氨酸甲基转移酶SUV39H1缺陷，表达减少或活性降低，导致异染色质区域H3K9me3水平下降[30,31]; 其二是组蛋白去甲基化酶KDM4激活，主动去除H3K9me3修饰[18]. 首先，Werner综合征(Werner syndrome, WS)是一种早衰性疾病, 由*WRN*基因突变引起, 其中, WRN蛋白与异染色质相关蛋白SUV39H1相互作用，维持异染色质稳定性. 2015年, 研究者在WS患者来源的MSCs中, 发现异染色质标记H3K9me3和HP1α显著减少, 导致异染色质结构松散, 加速干细胞衰老. 这种异染色质动态平衡的破坏是正常衰老和早衰症的共同特征[30]. 衰老过程中核纤层完整性逐渐丧失，但其对神经元衰老的影响尚不明确. 2023年, 研究人员发现在衰老神经元中, 核纤层蛋白LaminB1的降解导致核膜结构破坏和染色质空间重排，SUV39H1的活性也受到抑制，核纤层侵蚀引起H3K9me3标记的异染色质区域的解聚，导致ERV的异常激活，诱导炎症反应和神经元功能衰退[31]. 组蛋白甲基转移酶SUV39H1的缺陷会减少H3K9me3的装配, 导致异染色质丢失, 这是细胞衰老和组织衰老的典型标志和驱动因素. 其次, 组蛋白去甲基化酶KDM4在衰老细胞中表达显著上调, 特异性去除H3K9me3标记, 促进细胞SASP相关基因*IL-6*, *IL-8*等的表达, 放大衰老细胞的旁分泌效应，加剧组织微环境的炎症和衰老进程[18].

综上，SUV39H1缺陷或KDM4激活会引起异染色质标志物H3K9me3的减少、核纤层破坏、染色质松散、促进SASP相关基因的表达, 从而引发神经元功能衰退、早衰和炎症等，提示衰老是基因组三维结构和表观遗传调控共同失调的结果. 后续研究中可以靶向SUV39H1或KDM4进行干预，恢复异染色质完整性, 从而延缓衰老.

1.4 H3K27me3

组蛋白H3K27me3 (组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化)是兼性异染色质的标志，具有较强的可塑性. Polycomb抑制复合物(PRC2)是H3K27me3的主要修饰酶，其活性的缺失或降低导致发育相关基因异常激活, 促进衰老. 在上文提到的WS模型中，H3K27me3其实和H3K9me3一样，其减少导致异染色质丢失，加速干细胞衰老[30]. 2022年，研究人员探究衰老的一种重要模型早衰综合征，其特点是基因组不稳定、异染色质丢失和衰老加速. 在该模型中发现H3K27me3的减少可能促进逆转录转座子LINE-1的转录激活，加速细胞衰老. 进一步在早衰综合征患者来源的成纤维细胞中发现LINE-1 RNA水平显著升高，通过干扰异染色质

结构, 降低H3K27me3和H3K9me3水平, 导致异染色质区域的解聚和基因组不稳定性, 然后激活cGAS-STING通路, 诱导Ⅰ型干扰素反应, 促进炎症和细胞衰老. 揭示LINE-1 RNA通过破坏异染色质和激活天然免疫通路驱动衰老的机制, 将逆转录转座子活性与表观遗传失调联系起来[32].

综上, 目前了解到组蛋白H3K27me3修饰在衰老中的功能常与H3K9me3类似, 尽管其维持基因组重复区域沉默的机制不同, 但这两种修饰均可抑制LINE-1和ERV等转座子的转录, 防止其造成插入突变和DNA损伤.

1.5　H4K20me3

已知H4K20me3 (组蛋白H4第20位赖氨酸三甲基化)与H3K9me3协同作用, 维持端粒和亚端粒区域的基因组完整性[33], 并且在体外和体内老化过程中逐渐减少[34]. 2018年的研究揭示了转化生长因子β (transforming growth factor-β, TGF-β)信号通过小RNA miR-29下调H4K20me3, 促进心脏衰老的分子机制. 衰老心脏中TGF-β信号上调诱导miR-29表达, 靶向抑制组蛋白甲基转移酶Suv4-20h2的活性, 降低H4K20me3沉积. H4K20me3的减少导致端粒和常染色质区DNA损伤积累, 激活p53通路, 推动心肌细胞衰老和心脏功能衰退. 抑制miR-29或过表达Suv4-20h2可恢复H4K20me3水平, 缓解心脏衰老表型, 首次将TGF-β/miR-29轴与组蛋白甲基化修饰关联, 为心脏衰老的干预提供表观遗传调控的新靶点[34]. 2020年综述文章系统性总结了H4K20me3在衰老中的关键作用, 包括其维持基因组稳定性以及其在衰老中的动态变化[33]. 不仅如此, 研究发现所有这些抑制性组蛋白修饰标记也可能随着年龄增长而增加, 表明它们的调控是多方面的, 具有复杂性[5,34,35].

1.6　针对组蛋白甲基化修饰的抗衰老干预策略

针对参与组蛋白甲基化修饰的甲基化酶和去甲基化酶, 目前已开发多种干预策略, 通过小分子化合物、基因编辑等手段重塑染色质稳态, 为抗衰老治疗提供新方向(图1).

首先, 目前已有小分子药物二甲双胍, 通过抑制H3K27me3的去甲基化酶KDM6A/UTX, 恢复早衰征患者成纤维细胞中H3K27me3的整体水平. 研究表明, H3K27me3的减少会导致异染色质丢失和基因组不稳定, 而二甲双胍通过增强H3K27me3的稳定性, 保护表观遗传景观, 延缓衰老进程[35,36]. 牛磺酸缺乏是衰老的重要驱动因素, 其通过调控甲硫氨酸循环维持S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)水平, 而SAM是组蛋白甲基化修饰的关键甲基供体. 2023年一项研究证明中年小鼠补充牛磺酸后, 雌性寿命中位数延长12%, 雄性延长10%; 而线虫寿命以剂量依赖性方式延长, 但对单细胞酵母无显著影响[37]. 另外, 通过设计小分子抑制剂抑制KDM4活性, 阻断其去甲基化酶活性, 维持H3K9me3水平, 从而稳定异染色质并抑制SASP. 2021年研究发现, 抑制KDM4可减少衰老细胞中促炎因子的分泌, 并延缓衰老相关表型[18]. 类似研究中, KDM4抑制剂(如M1324)在癌症模型中显示通过恢复H3K9me3抑制肿瘤生长, 提示其在衰老干预中的潜力[38]. JIB-04, M1324, QC6352等KDM4抑制剂正在临床前研究中验证. 当然也可以使用联合治疗, 将KDM4抑制剂与Senolytics联用, 可增强Senolytics对衰老细胞的清除效率, 改善老年小鼠的代谢和器官功能[39]. 目前已有研究中, 在早衰的小鼠模型中使用逆转录酶抑制剂(如拉米夫定)或LINE-1特异性反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)抑制LINE-1活性, 可减少异染色质侵蚀, 恢复H3K27me3和H3K9me3水平. 干预后, 细胞衰老标志物p16和β-半乳糖苷酶(SA-β-gal)等减少, 组织功能部分恢复, 寿命延长[32].

其次, 也可以利用基因干预策略通过调控表观遗传机制来对抗衰老及相关疾病. 上文中提到ERV的激活与组蛋白H3K27me3和H3K9me3的减少变化相关. 这些表观遗传改变导致异染色质结构破坏, 引发基因组不稳定性和细胞衰老[32].

所以, 通过CRISPR-Cas9敲除*ERV*基因, 可恢复DNA甲基化和组蛋白修饰水平, 维持异染色质完整性, 从而延缓人类干细胞衰老和小鼠关节退化[4,40]. 还有, 在早衰综合症模型中, 利用CRISPR/Cas9或siRNA敲除或敲低*KDM4*基因, 降低其表达水平, 可减少异染色质丢失、延缓细胞衰老[18]. 在氧化应激诱导的衰老模型中, KDM4缺失减轻DNA损伤和炎症反应[41].

组蛋白甲基化修饰在衰老调控中扮演重要角色, 对其未来可行的干预策略包括通过靶向激活组蛋白甲基化酶维持异染色质和抑制去甲基化酶以减少异常去甲基化; 小分子化合物调控甲基化动态; 基因编辑技术

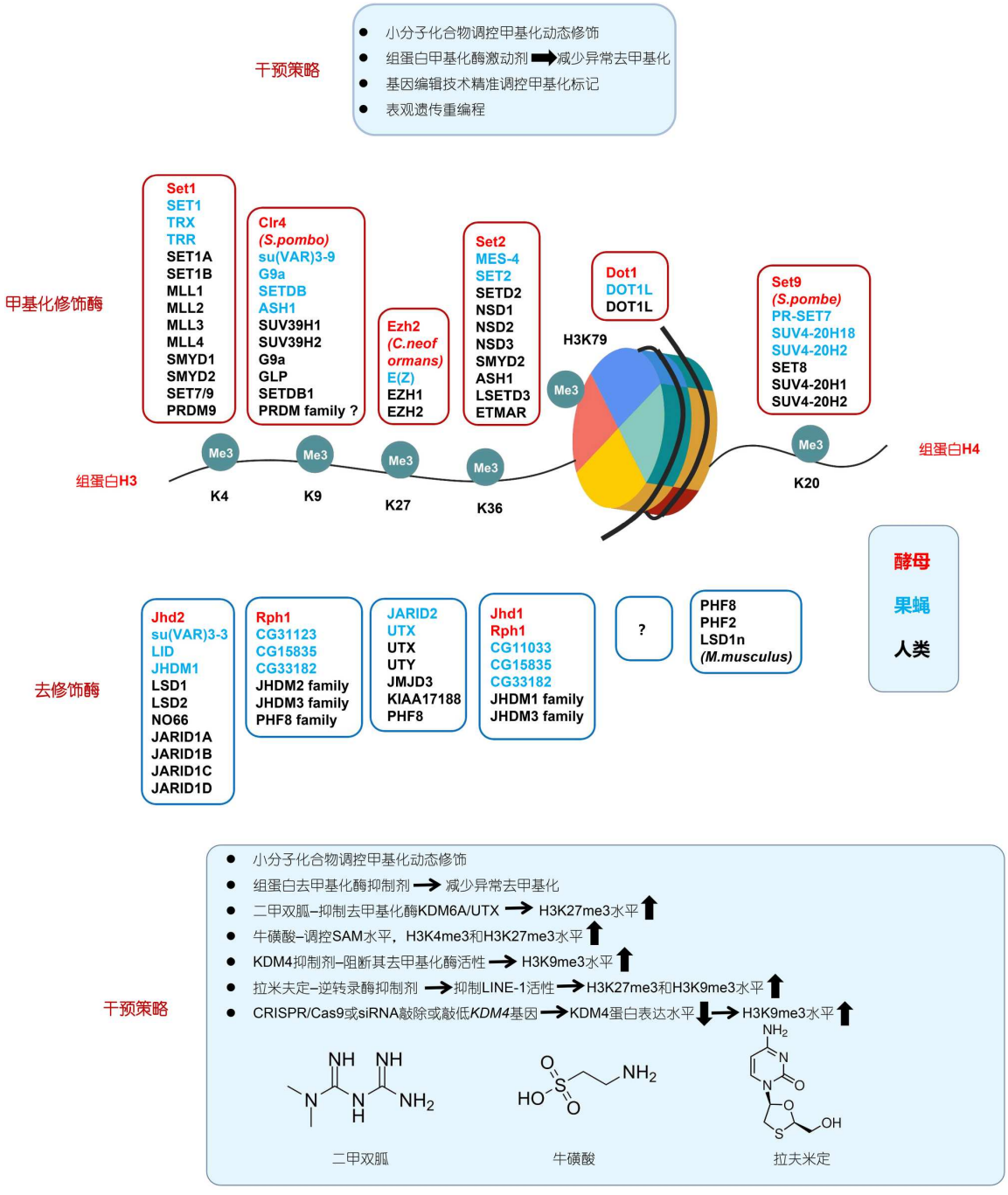

图 1 组蛋白甲基化修饰与抗衰老干预策略. 本图展示组蛋白H3和H4上的主要赖氨酸甲基化位点, 并列出酵母、果蝇和人类中负责这些修饰的组蛋白甲基化酶和组蛋白去甲基化酶. 衰老干预策略分为两类, (ⅰ) 化学干预: 包括二甲双胍、牛磺酸、拉夫米定或KDM4抑制剂等化合物, 通过靶向修饰酶活性调控表观遗传状态. (ⅱ) 基因编辑干预: 使用CRISPR/Cas9等技术直接编辑编码修饰酶或去修饰酶的基因, 以恢复年轻的表观遗传模式

Figure 1 This figure highlights key lysine methylation sites on histones H3 and H4 across yeast, fruit fly and human. Corresponding histone methyltransferases and demethylases responsible for these modifications are listed around. Anti-aging strategies are categorized into two distinct approaches: (i) chemical interventions: small-molecule compounds, including metformin, taurine, lamivudine and KDM4 inhibitors, modulate the epigenetic landscape by selectively targeting the enzymatic activity of these histone modifiers. (ii) gene-editing interventions: CRISPR/dCas9-mediated epigenetic editing technologies enable precise editing of target genes encoding histone modification enzymes, facilitating the restoration of youthful epigenetic signatures

精准调控甲基化标记; 表观遗传重编程. 组蛋白甲基化干预策略通过调节酶活性、基因编辑、代谢干预等多途径恢复表观稳态, 为抗衰老治疗提供新方向. 未来需结合精准调控技术和临床验证, 以实现安全有效的转化应用.

2 组蛋白乙酰化修饰与衰老

2.1 NAD^+依赖型去乙酰化酶(Sirtuins)

去乙酰化酶Sirtuins家族作为NAD^+依赖型表观遗传调控因子, 在寿命延长和衰老调控中发挥关键作用. 早期研究表明, *Sir2*基因的过表达可通过抑制核糖体DNA环状结构的异常扩增, 有效延缓芽殖酵母的衰老进程[39]. 该发现推动哺乳动物Sirtuins家族在衰老生物学中的深入研究, 其中SIRT1和SIRT6被证实具有显著的寿命调控功能.

哺乳动物系统中, SIRT1作为进化保守的Sir2同源蛋白, 主要分布于神经组织、心肌和代谢活跃的组织中. 该蛋白的表达水平随年龄增长呈现显著下降趋势, 这种动态变化与其在能量代谢稳态中的核心作用密切相关. 分子机制研究揭示, SIRT1通过多重途径延缓细胞衰老: 包括调节凋亡信号通路、维持线粒体氧化应激应答能力、调控脂质代谢平衡以及抑制炎症反应等[42,43]. 值得注意的是, SIRT1在热量限制(caloric restriction, CR)模型中表现出重要调控作用, 其基因敲除小鼠呈现代谢紊乱和寿命缩短, 而过表达个体则重现CR模型的典型特征, 如改善糖代谢指标和增强能量代谢效率[44,45].

除组蛋白底物, SIRT1有多个重要的胞质底物, 其分子调控网络涉及多个关键通路: (ⅰ) 通过TSC2依赖机制抑制mTOR信号通路, 恢复氧化应激诱导的自噬功能障碍[46]; (ⅱ) 与NF-κB的p65亚基互作, 调控其乙酰化状态从而影响转录活性[47]; (ⅲ) 通过p53蛋白K382位点的特异性去乙酰化, 抑制DNA损伤诱导的凋亡级联反应[48,49]. 此外, SIRT1还能增强KU70介导的DNA修复能力, 通过维持修复蛋白复合体的稳定性阻止Bax蛋白的线粒体转位, 有效减少细胞凋亡[50,51].

相较于SIRT1, SIRT6展现出独特的酶活性特征和调控模式. 尽管其体外催化组蛋白去乙酰化效率较低, 但在完整染色质环境下对核小体上的H3K9ac, H3K56ac等位点表现出显著催化活性. 基因敲除研究证实, SIRT6缺失会导致小鼠出现早衰表型, 包括代谢紊乱和基因组不稳定性, 而过表达模型则显示寿命延长30%并改善老年个体的能量稳态[52,53]. 该蛋白通过调控端粒复制精确性、LINE-1反转录转座子沉默以及IGF-1信号通路等多重机制维持基因组稳定性[54,55].

跨物种研究揭示SIRT6功能的复杂性: 在食蟹猴模型中, 该蛋白缺失主要影响神经发育而非基因组稳定性[56]; 人类遗传学研究则发现特定突变位点(如D63H和rs117385980)与发育异常及寿命缩短显著相关[55,57]. 这些差异提示SIRT6的衰老调控机制存在物种特异性, 其精确分子网络仍需深入解析.

该领域研究进展表明, Sirtuins家族成员通过表观遗传调控、代谢重编程和基因组维护等整合性机制, 在衰老进程中发挥多维度调控作用. 未来研究需进一步阐明不同成员间的协同效应、组织特异性功能以及种属差异的分子基础, 为开发靶向抗衰老策略提供理论依据.

2.2 组蛋白去乙酰化酶

酵母表观遗传调控网络包含多种组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDACs), 除上述NAD^+依赖Sirtuins家族外, 还包括Rpd3, Hda1及Hos系列经典的HDAC成员. 研究发现, 这些酶类通过差异化调控染色质修饰状态影响细胞衰老进程. 遗传学实验显示, *Rpd3*基因缺失可显著延长酵母寿命, 同时增强亚端粒区、沉默交配型位点HM及核糖体DNA重复序列RDN1的转录沉默水平[53]. 值得注意的是, Hda1缺陷株虽呈现亚端粒沉默增强现象, 但未观察到寿命变化, 这提示HM与RDN1位点的表观遗传调控在寿命调控中具有特异性作用[44].

传统表观遗传学理论认为, 组蛋白乙酰化水平升高通常伴随染色质开放程度增加和转录沉默减弱. 然而Rpd3/Hda1缺陷株的实验数据对此提出挑战, 尽管两者均导致整体组蛋白高度乙酰化升高, 但Rpd3缺失反而增强特定区域的基因沉默. 这促使研究者提出“乙酰化位点特异性调控假说”: 不同HDAC通过靶向特定赖氨酸位点形成差异化的乙酰化模式, 从而决定异染色质沉默强度. 具体而言, Rpd3主要调控H4K5和K12位点, Hda1对H4K8和K16影响较弱, 而Sir2特异性作用于H3K9, K14及H4K16位点[54,55]. 这种位点选择性的分子机制可能解释不同HDAC对酵母染色质结构和基因

表达的差异化调控.

在寿命调控机制层面, Sir2与Rpd3展现出截然相反的表型效应: Sir2缺陷导致寿命缩短, 而Rpd3缺失则延长寿命. 这种矛盾现象揭示, 除局部基因组区域的沉默效应外, 全局基因表达谱的重编程是影响衰老进程的关键因素. 全基因组表达谱分析证实, Rpd3和Sir2通过调控数千个基因的转录活性, 形成特定的基因表达网络, 这种网络调控的失衡可能最终决定细胞衰老方向[56]. 值得注意的是, 这种表观遗传调控的保守性在哺乳动物系统中得到延续, 例如CR可通过促进HDAC1在p16和TERT启动子区的富集, 诱导H3K9me3等表观标记的重塑, 从而抑制人肺成纤维细胞的衰老进程[23].

这些研究发现拓展表观遗传调控在衰老研究中的理论框架: (ⅰ) 组蛋白修饰的生物学效应具有位点特异性而非全局性; (ⅱ) 不同HDAC通过形成独特的乙酰化图谱调控基因表达网络; (ⅲ) 局部染色质沉默与全局转录重编程共同构成寿命调控的分子基础. 这为开发靶向表观遗传网络的抗衰老策略提供新的理论依据.

2.3 组蛋白乙酰转移酶

组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)分为两大类: 细胞质B型HAT主要催化新合成的组蛋白乙酰化, 促进其从细胞质到细胞核的转运, 进而定位到新复制的DNA上; 细胞核A型HAT主要催化已组装为核小体的组蛋白上的乙酰化[58]. 绝大部分HAT都不能在体内单独发挥作用, 而是以多亚基复合物的方式存在[59], 一些HAT也与其他HAT、共激活因子相结合. 此外, 大部分大型多亚基复合物只具有单个催化亚基, 使得研究者们更加关注其他亚基相对应的功能. 目前研究最广泛的组蛋白乙酰转移酶家族是GNAT家族, 该家族成员包括Gcn5, Hat1, Elp3和Hpa2, 它们在几个同源区域和与乙酰化相关的基序中具有高度相似性. Gcn5是第一个作为转录共激活子被鉴定的组蛋白修饰酶[60], 实验证明, 体外Gcn5乙酰化的主要位点是组蛋白H3K14, H4K8和H4K16, 且对组蛋白H3的乙酰化能力要强于H4[61]. 已知体内Gcn5需要其他蛋白质的共同作用才具有HAT活性, 如存在于SAGA和ADA复合物中Gcn5才能够有效地乙酰化核小体[62]. 目前已知的HAT复合物中都存在公共和独特的亚基, 也就是说HAT装配之间交换亚基可以实现独特的生物学活性. 除上述的复合物外, 还分离出两种酵母HAT复合物, 称为NuA3和NuA4, 它们存在于细胞核中且对H3和H4均具有乙酰化活性[63]. NuA3 的催化亚基是Sas3, 主要调控酵母转录沉默[64]. 除催化亚基, NuA3还包含Spt16和TAFII30, 以及其他尚未鉴定的亚基, 这些亚基赋予识别核小体组蛋白作为底物的能力[63]. 实验证明, 含有Spt16的NuA3复合物与转录延长[65]和DNA复制[63]有关, 但与启动子激活无关. 也就是说, NuA3主要的功能是整体乙酰化活性, 而不是启动子靶向活性. NuA4也是包含多种蛋白的复合物, 其催化亚基是Esa1[66], 催化组蛋白H4和H2A乙酰化, 靶向酵母核糖体蛋白的启动子[67]. 酵母中还存在另一个HAT复合物Sas2-Sas4-Sas5, 它的乙酰化底物为组蛋白H4K16位点, 对核小体几乎没有催化活性. 已知催化亚基Sas2的激活促进*HM*基因座报告基因的转录沉默[68], 而Sas2的失活延缓酿酒酵母端粒酶(*Saccharomyces cerevisiae* telomerase, *TLC1*)突变体的衰老. *TLC1*突变体中的端粒缩短伴随着Sas2表达水平增加介导的亚端粒区域H4K16Ac增加. 此外, Sas2通过抑制Sir2/3/4去乙酰化酶复合物离开端粒并扩散到内部常染色体位点, 其缺失导致Sir3释放, 改变染色质动态并激活修复机制, 揭示染色质修饰在端粒维持和衰老调控中的关键作用[69].

2.4 针对组蛋白去乙酰化酶的抗衰老干预策略

组蛋白乙酰化与去乙酰化之间存在动态平衡, 由组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶共同调控. 乙酰化水平在染色质结构和基因表达中起关键作用, 其失衡与衰老密切相关, 可以通过化学干预、基因编辑干预等为延缓衰老提供新策略(图2).

2.4.1 HDAC类组蛋白去乙酰化酶抑制剂

在表观遗传调控领域, 组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi)因其独特的基因激活能力被视为延缓衰老的重要研究方向[70]. 其作用机制涉及通过维持组蛋白赖氨酸残基的乙酰化状态, 促进生物合成与代谢相关基因的转录激活, 从而对抗衰老相关的基因表达衰减[71]. 现有研究提出四类作用假说: 第一类是表观遗传稳态调控假说: HDACi可纠正衰老进程中异常的组蛋白乙酰化修饰. 典型例证为内源性抑制剂β-羟基丁酸

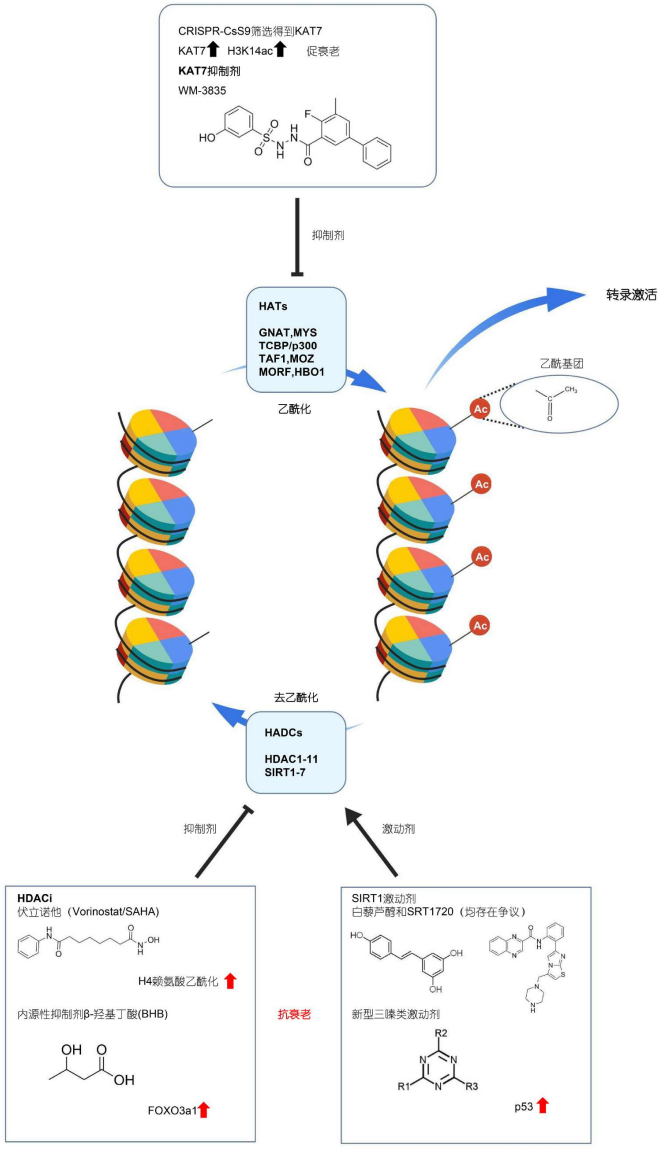

图 2　组蛋白乙酰化修饰与抗衰老干预策略. 本图展示组蛋白乙酰化与去乙酰化之间的动态平衡, 由组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC&SIRT)共同调控. 乙酰化水平在染色质结构和基因表达中起关键作用, 其失衡与衰老密切相关. 干预策略分为两类: (ⅰ) 化学干预: HDAC抑制剂如BHB和伏立诺他, 通过抑制HDAC活性提高组蛋白乙酰化水平, 恢复年轻染色质状态. 这类化合物在肿瘤治疗和延缓衰老中显示出潜力, 例如SAHA已被批准用于癌症治疗; SIRT1激活剂如白藜芦醇, 能增强SIRT1的活性, 促进DNA修复和线粒体功能, 从而延缓衰老, 但此研究存有争议. 新型以三嗪为母核的激动剂具有广泛的抗衰老应用前景. (ⅱ) 基因编辑干预: 通过靶向编辑编码HATs或HDACs的基因, 可调控表观遗传模式并延长寿命. 例如, 灵长类SIRT6的缺失会加速衰老并导致异染色质完整性丧失, 而基因编辑技术可逆转这一过程

Figure 2　Histone acetylation and anti-aging strategies. This figure highlights the dynamic equilibrium between histone acetylation and deacetylation, regulated by histone acetyltransferases and histone deacetylases. Acetylation level plays a pivotal role in the regulation of chromatin structure and gene expression, and its dysregulation is closely linked to aging. Anti-aging strategies are categorized into two distinct approaches: (i) chemical interventions: HDAC inhibitors such as BHB and Vorinostat inhibit HDAC activity to elevate histone acetylation levels, thereby restoring youthful chromatin states. These compounds demonstrate therapeutic potential in cancer treatment and aging delay. For instance, SAHA has been approved by FDA for treating cutaneous T-cell lymphoma. Concurrently, SIRT1 activators like resveratrol enhance SIRT1-mediated deacetylase activity, promoting DNA repair and mitochondrial homeostasis to counteract aging, though controversies persist regarding their efficacy and mechanisms. Emerging s-triazine-core-based agonists exhibit broad anti-aging applications due to their structural versatility and target specificity. (ii) gene-editing interventions: targeted editing of genes encoding HATs or HDACs can modulate epigenetic patterns and extend lifespan. For example, SIRT6 deficiency in primates accelerates aging and disrupts heterochromatin integrity, while CRISPR/dCas9-mediated epigenetic editing technologies can reverse these processes

(BHB)通过上调FOXO3a启动子区乙酰化水平增强该转录因子表达，该过程具有HDAC基因依赖性[72,73]；第二类是双相剂量效应理论：低剂量HDACi通过激活热休克蛋白等保护性基因，触发适应性应激反应以维持细胞稳态[74]；第三类是非组蛋白修饰通路：部分HDACi通过修饰转录因子等非组蛋白靶点，激活独立于染色质重塑的长寿信号通路[75]；第四类是代谢调控机制：以丁酸钠为代表的HDACi在啮齿类模型中展现出多重抗衰效应改善高脂模型小鼠代谢参数，如增强心肌功能、对抗肌肉萎缩和神经保护作用[76~79].

2.4.2 NAD^+依赖型去乙酰化酶SIRT1激动剂

白藜芦醇(Resveratrol)作为广为报道的SIRT1激动剂，在动物模型中展现出与CR类似的基因调控效应，可使高脂饮食老年小鼠的代谢指标改善[80]. 然而其作用机制存在争议：体外实验显示其仅能激活SIRT1在含AMC荧光基团底物上的催化活性，对天然底物并没有去乙酰化激活作用. 进一步的结构生物学研究揭示白藜芦醇与荧光基团共同介导酶的变构效应发挥作用，而单独的白藜芦醇不能起到变构激活SIRT1的效果[81,82]；类似现象也存在于SRT1720，在TAMRA荧光标记底物上可使SIRT1活性提升750%，但采用天然底物时激活效应消失[83]. 分子动力学模拟表明，这类激动剂通过π-π堆积作用与荧光基团形成复合物，进而稳定SIRT1的闭合构象[84]. 在已解析结构的基础上，通过整合加速分子动力学与拉伸分子动力学技术，揭示SIRT1构象变化的两种激活模式，并在此理论指导下建立激动剂筛选体系，获得在天然底物上具有SIRT1激活作用的三嗪类激动剂分子[83].

2.4.3 组蛋白乙酰转移酶的基因编辑

2021年，研究人员利用CRISPR-Cas9技术在人成纤维细胞中筛选促衰老基因，通过衰老相关SA-β-gal活性等标志物评估细胞衰老表型. 组蛋白乙酰化酶KAT7是衰老的关键驱动因子，通过催化组蛋白H3K14的乙酰化修饰，促进染色质开放和促衰老基因的转录. 研究人员在间充质干细胞、内皮细胞和小鼠模型中验证KAT7的功能，发现其敲除显著延缓细胞衰老，而过表达加速衰老. 该研究通过创新性筛选策略揭示KAT7在衰老中的核心作用，为抗衰老干预提供新靶点，并展示表观遗传调控在衰老治疗中的潜力[85].

3 组蛋白泛素化与衰老

3.1 组蛋白泛素化

相对于上述的甲基化和乙酰化修饰，组蛋白泛素化修饰与衰老的研究还处于积累阶段. 组蛋白泛素化修饰是表观遗传调控的重要机制之一，通过将泛素分子共价结合到组蛋白特定赖氨酸残基上，动态调控染色质结构、基因表达和DNA损伤修复等生物学过程. 2019年，研究人员首次探究组蛋白泛素化修饰与衰老之间的关系，以果蝇为模型采用定量质谱技术，系统分析衰老过程中蛋白质组周转更新和泛素化的动态调节，发现H2Aub可作为衰老标志物，在果蝇衰老过程中，H2Aub水平显著升高，且在不同物种中呈现进化的保守性. 通过CRISPR敲除H2Aub相关基因，降低H2Aub水平可延长果蝇寿命，并增强抗氧化能力. H2Aub通过抑制核小体组装相关基因转录，影响染色质结构，从而调控衰老进程[8].

2021年，研究人员通过建立线虫中的泛素化蛋白质图谱揭开全蛋白质组水平的泛素化动力学特征对于衰老的影响. 在线虫衰老过程中，伴随全蛋白质组泛素化修饰的广泛丢失，尤其是蛋白酶体靶标蛋白IFB-2和EPS-8的泛素化降低. 其中，去泛素化酶(DUB)活性升高是泛素化减少的主因，抑制DUB可恢复泛素化水平并延长寿命. 该研究确定一种蛋白毒性积累机制，未降解的中间丝蛋白可以破坏肠道屏障，RAC信号调控蛋白导致肌动蛋白异常重塑，共同加速组织功能衰退. 揭示衰老中机体中出现广泛的去泛素化过程，会损害蛋白酶体靶点蛋白的清除，从而揭开衰老过程中的泛素化修饰的动态变化图谱，为延长人类的寿命、健康变老这一研究提供新的见解[9].

3.2 针对组蛋白泛素化酶和去泛素化酶的干预策略

组蛋白泛素化通过多层级酶促级联实现动态调控：E1激活酶催化泛素分子转移至E2接合酶，随后E3连接酶介导泛素与组蛋白上的一个赖氨酸残基形成共价键. 该修饰具有严格可逆性，去泛素化酶通过水解酶活性精确切除泛素基团，形成双向动态调控网络. 此过程不仅参与染色质结构重塑，还通过调控核小体构象影响表观遗传信息传递，维持基因组稳态[86].

已有策略通过靶向组蛋白泛素化酶和去泛素化

酶，调节DNA损伤应答和致癌信号通路诱导衰老．首先，通过抑制去泛素化酶USP22的活性增加组蛋白H2B的单泛素化修饰(H2Bub1)，致使DNA损伤加剧染色质稳定性下降触发衰老[87]．相反，通过抑制泛素连接酶RNF20的活性减少H2Bub1，促进DNA损伤修复和转录延伸[88]．通过干扰泛素连接酶TRIM71的RNA结合活性影响泛素化修饰水平、调节小RNA生成及干细胞分化等衰老相关途径也是未来可能的尝试[89,90]．

4　组蛋白乳酸化与衰老

相对于上述的组蛋白修饰，组蛋白乳酸化修饰(lactylation)是近年发现的一种新型表观遗传修饰[91]，通过整合代谢与表观遗传信号网络，参与基因表达调控和细胞命运决定．

2024年，首次在血管平滑肌细胞中发现肿瘤坏死因子受体相关蛋白1 (TRAP1)能显著促进细胞乳酸生成，抑制去乳酸化酶HDAC3活性导致组蛋白H4K12乳酸化(H4K12la)水平提高，从而促进SASP基因表达，抑制TRAP1能显著减少血管平滑肌细胞衰老及动脉粥样硬化．同时，他们也在小鼠模型中验证了平滑肌特异性基因敲除的小鼠在高脂喂养后主动脉斑块区域面积水平减少，衰老标志物表达水平H4K12la水平显著降低．这些结果表明TRAP1可能通过增加H4K12la介导的平滑肌衰老来促进动脉粥样硬化．该研究首次阐明TRAP1-HDAC3-H4K12乳酸化轴在动脉粥样硬化中的关键作用，为靶向代谢-表观遗传交互网络的治疗策略提供理论依据[10]．

最新的一项研究也证明组蛋白乳酸化与细胞衰老、骨骼肌老化之间的确存在关联．研究者利用人肺成纤维细胞IMR90、小鼠胚胎成纤维细胞MEF以及人脐静脉内皮细胞HUVECs等构建复制性衰老模型，发现H3K9la，H3K14la，H3K18la等位点的组蛋白乳酸化修饰水平显著下降，且伴随乳酰辅酶A (lactyl-CoA)含量减少．发现衰老细胞中这种动态变化与糖酵解活性降低密切相关，糖酵解关键酶LDHA表达下降导致乳酸生成减少；而低氧环境通过激活糖酵解可恢复乳酸化水平并延缓衰老表型．骨骼肌作为高代谢活性组织，其衰老过程中糖酵解能力下降与乳酸化修饰耗竭呈显著正相关．该研究系统揭示组蛋白乳酸化修饰在延缓细胞衰老及骨骼肌衰老中的核心作用，首次提出该修饰可作为新型衰老生物标志物[11]．后续研究中可以围绕抑制促衰老代谢轴和激活抗衰老代谢轴进行小分子药物研发，也可模拟低氧环境激活糖酵解，或者进行外源乳酸等物质的补充来延缓细胞衰老；在临床治疗中，也可以将运动和药物治疗结合，针对不同方案制定个性化运动处方，根据代谢状态定制运动强度与频率，结合乳酸化水平监测，优化抗衰老效果．乳酸化的机制复杂性为抗衰老研究提供新视角，未来研究需结合多学科技术，推动这一发现从基础研究向临床转化迈进．

5　未来与展望

近年来，表观遗传调控机制在衰老生物学领域取得显著进展，大量研究揭示衰老进程及年龄相关疾病受多层次表观信息调控的本质特征．作为表观遗传调控的核心要素，组蛋白动态修饰与机体衰老存在密切关联．值得注意的是，染色质结构的可塑性特征[92]为通过调控组蛋白修饰酶活性来干预衰老进程提供理论基础，相关酶活性调节剂在延长模式生物寿命和改善衰老表型方面展现出应用价值．

然而，现有研究揭示的不同实验体系中组蛋白修饰模式与衰老关联的异质性显著．这种差异可能源于实验模型、衰老诱导方式或分析层面的不同，提示需建立标准化检测体系并开展多维度验证．尽管小分子化合物可通过调控特定组蛋白修饰酶的活性改善衰老相关病理，但现有干预手段存在作用靶向性不足的问题．如何实现特定组蛋白位点的精准调控而非全基因组范围的广泛影响，成为技术突破的关键瓶颈．

未来发展中三个可能的突破方向包括：首先，开发高时空分辨率的表观遗传编辑工具以实现位点特异性修饰；其次，建立动态生物标志物监测体系，整合多组学数据构建衰老评估模型；最后，设计组织特异性纳米递送系统，通过微环境响应型载体提高干预精准度．通过跨学科技术融合与临床转化研究，有望突破种属差异和个体异质性限制，推动抗衰老策略向精准医学方向迈进．当然表观遗传联合靶向治疗是未来的突破方向，目前有用于治疗白血病和癌症的研究，例如，HDACi和HMTi联合免疫检测点PD-1抑制剂，治疗中线胶质瘤患者[93]；DNMTi与HDACi联合使用于老年急

性髓系白血病患者且已经进入临床测试[94]. 尽管针对衰老的表观遗传联合靶向治疗策略尚未得到充分探索, 但基于当前表观遗传学与医药研究的进展, 有望在可预见的未来成为抗衰老研究的重要方向.

参考文献

1 Wang K, Liu H, Hu Q, et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 374

2 Millán-Zambrano G, Burton A, Bannister A J, et al. Histone post-translational modifications—cause and consequence of genome function. Nat Rev Genet, 2022, 23: 563–580

3 Yan K, Ji Q, Zhao D, et al. SGF29 nuclear condensates reinforce cellular aging. Cell Discov, 2023, 9: 110

4 Liu X, Liu Z, Wu Z, et al. Resurrection of endogenous retroviruses during aging reinforces senescence. Cell, 2023, 186: 287–304.e26

5 Pouikli A, Parekh S, Maleszewska M, et al. Chromatin remodeling due to degradation of citrate carrier impairs osteogenesis of aged mesenchymal stem cells. Nat Aging, 2021, 1: 810–825

6 Pan H, Guan D, Liu X, et al. SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2. Cell Res, 2016, 26: 190–205

7 Di Giorgio E, Paluvai H, Dalla E, et al. HDAC4 degradation during senescence unleashes an epigenetic program driven by AP-1/p300 at selected enhancers and super-enhancers. Genome Biol, 2021, 22: 129

8 Yang L, Ma Z, Wang H, et al. Ubiquitylome study identifies increased histone 2A ubiquitylation as an evolutionarily conserved aging biomarker. Nat Commun, 2019, 10: 2191

9 Koyuncu S, Loureiro R, Lee H J, et al. Rewiring of the ubiquitinated proteome determines ageing in *C. elegans*. Nature, 2021, 596: 285–290

10 Li X, Chen M, Chen X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation. Eur Heart J, 2024, 45: 4219–4235

11 Meng F, He J, Zhang X, et al. Histone lactylation antagonizes senescence and skeletal muscle aging by modulating aging-related pathways. Adv Sci, 2025, doi: 10.1002/advs.202412747

12 Wang S, Luo Z, Liu W, et al. The 3D genome and its impacts on human health and disease. Life Med, 2023, 2: lnad012

13 Zhou L, He B, Deng J, et al. Histone acetylation promotes long-lasting defense responses and longevity following early life heat stress. PLoS Genet, 2019, 15: e1008122

14 Zhao H, Ji Q, Wu Z, et al. Destabilizing heterochromatin by APOE mediates senescence. Nat Aging, 2022, 2: 303–316

15 Diao Z, Ji Q, Wu Z, et al. SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence. Nucleic Acids Res, 2021, 49: 4203–4219

16 Wang L, Lankhorst L, Bernards R. Exploiting senescence for the treatment of cancer. Nat Rev Cancer, 2022, 22: 340–355

17 Jhanji M, Rao C N, Massey J C, et al. *Cis*- and *trans*-resveratrol have opposite effects on histone serine-ADP-ribosylation and tyrosine induced neurodegeneration. Nat Commun, 2022, 13: 3244

18 Soto-Palma C, Niedernhofer L J, Faulk C D, et al. Epigenetics, DNA damage, and aging. J Clin Invest, 2022, 132: e158446

19 Chaib S, Tchkonia T, Kirkland J L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat Med, 2022, 28: 1556–1568

20 Wong F, Omori S, Donghia N M, et al. Discovering small-molecule senolytics with deep neural networks. Nat Aging, 2023, 3: 734–750

21 Yang Y, Lu X, Liu N, et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. Cell, 2024, 187: 6358–6378.e29

22 Yang J H, Petty C A, Dixon-McDougall T, et al. Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. Aging, 2023, 15: 5966–5989

23 Bazopoulou D, Knoefler D, Zheng Y, et al. Developmental ROS individualizes organismal stress resistance and lifespan. Nature, 2019, 576: 301–305

24 Sen P, Dang W, Donahue G, et al. H3K36 methylation promotes longevity by enhancing transcriptional fidelity. Genes Dev, 2015, 29: 1362–1376

25 Li Y M, Mei Y C, Liu A H, et al. Gcn5- and Bre1-mediated Set2 degradation promotes chronological aging of *Saccharomyces cerevisiae*. Cell Rep, 2023, 42: 113186

26 McCauley B S, Sun L, Yu R, et al. Altered chromatin states drive cryptic transcription in aging mammalian stem cells. Nat Aging, 2021, 1: 684–697

27 Hashimoto H, Vertino P M, Cheng X. Molecular coupling of DNA methylation and histone methylation. Epigenomics, 2010, 2: 657–669

28 Ming X, Zhang Z, Zou Z, et al. Kinetics and mechanisms of mitotic inheritance of DNA methylation and their roles in aging-associated methylome deterioration. Cell Res, 2020, 30: 980–996

29 Li X, Wang J, Wang L Y, et al. Lipid metabolism dysfunction induced by age-dependent DNA methylation accelerates aging. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 162

30 Zhang W, Li J, Suzuki K, et al. A Werner syndrome stem cell model unveils heterochromatin alterations as a driver of human aging. Science, 2015, 348: 1160–1163

31 Zhang H, Li J, Yu Y, et al. Nuclear lamina erosion-induced resurrection of endogenous retroviruses underlies neuronal aging. Cell Rep, 2023, 42: 112593

32 Della Valle F, Reddy P, Yamamoto M, et al. *LINE-1* RNA causes heterochromatin erosion and is a target for amelioration of senescent phenotypes in progeroid syndromes. Sci Transl Med, 2022, 14: eabl6057

33 Zhang W, Qu J, Liu G H, et al. The ageing epigenome and its rejuvenation. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21: 137–150

34 Lyu G, Guan Y, Zhang C, et al. TGF-β signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging. Nat Commun, 2018, 9: 2560

35 Cuyàs E, Verdura S, Llorach-Pares L, et al. Metformin directly targets the H3K27me3 demethylase KDM6A/UTX. Aging Cell, 2018, 17: e12772

36 Kulkarni A S, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging. Cell Metab, 2020, 32: 15–30

37 Singh P, Gollapalli K, Mangiola S, et al. Taurine deficiency as a driver of aging. Science, 2023, 380: eabn9257

38 Chen Z, Wang X, Liu R, et al. KDM4B-mediated epigenetic silencing of miRNA-615-5p augments RAB24 to facilitate malignancy of hepatoma cells. Oncotarget, 2017, 8: 17712–17725

39 Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. Annu Rev Biochem, 2004, 73: 417–435

40 Liu X, Jiao H, Zhang B, et al. Migrasomes trigger innate immune activation and mediate transmission of senescence signals across human cells. Life Med, 2023, 2: lnad050

41 Davalos A R, Coppe J P, Campisi J, et al. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29: 273–283

42 Machado de Oliveira R, F. Pais T, Fleming Outeiro T. Sirtuins: common targets in aging and in neurodegeneration. Curr Drug Targets, 2010, 11: 1270–1280

43 Vaziri H, Dessain S K, Eaton E N, et al. hSIR2SIRT1 Functions as an NAD-Dependent p53 Deacetylase. Cell, 2001, 107: 149–159

44 Boily G, Seifert E L, Bevilacqua L, et al. SirT1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. PLoS one, 2008, 3: e1759

45 Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. Aging Cell, 2007, 6: 759–767

46 Ou X, Lee M R, Huang X, et al. SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress. Stem Cells, 2014, 32: 1183–1194

47 Zhang H, Yang X, Pang X, et al. Genistein protects against ox-LDL-induced senescence through enhancing SIRT1/LKB1/AMPK-mediated autophagy flux in HUVECs. Mol Cell Biochem, 2019, 455: 127–134

48 Luo J, Nikolaev A Y, Imai S, et al. Negative control of p53 by Sir2α promotes cell survival under stress. Cell, 2001, 107: 137–148

49 Langley E. Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. EMBO J, 2002, 21: 2383–2396

50 Jeong J, Juhn K, Lee H, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. Exp Mol Med, 2007, 39: 8–13

51 Cohen H Y, Miller C, Bitterman K J, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. Science, 2004, 305: 390–392

52 Mostoslavsky R, Chua K F, Lombard D B, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. Cell, 2006, 124: 315–329

53 Lu Z, Chen H J, Wang W, et al. Synthesized soliton crystals. Nat Commun, 2021, 12: 3179

54 Michishita E, McCord R A, Boxer L D, et al. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. Cell Cycle, 2009, 8: 2664–2666

55 Simon M, Yang J, Gigas J, et al. A rare human centenarian variant of SIRT6 enhances genome stability and interaction with Lamin A. EMBO J, 2022, 41: e110393

56 Zhang W, Wan H, Feng G, et al. SIRT6 deficiency results in developmental retardation in cynomolgus monkeys. Nature, 2018, 560: 661–665

57 Ferrer C M, Alders M, Postma A V, et al. An inactivating mutation in the histone deacetylase SIRT6 causes human perinatal lethality. Genes Dev, 2018, 32: 373–388
58 Brownell J E, Allis C D. Special HATs for special occasions: linking histone acetylation to chromatin assembly and gene activation. Curr Opin Genet Dev, 1996, 6: 176–184
59 Zhang L, Serra-Cardona A, Zhou H, et al. Multisite substrate recognition in Asf1-dependent acetylation of histone H3 K56 by Rtt109. Cell, 2018, 174: 818–830.e11
60 Brownell J E, Zhou J, Ranalli T, et al. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. Cell, 1996, 84: 843–851
61 Kouzarides T. Acetylation: a regulatory modification to rival phosphorylation? EMBO J, 2000, 19: 1176–1179
62 Grasser K D, Rubio V, Barneche F. Multifaceted activities of the plant SAGA complex. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2021, 1864: 194613
63 John S, Howe L, Tafrov ST, et al. The something about silencing protein, sas3, is the catalytic subunit of nua3, a ytaf(ii)30-containing hat complex that interacts with the spt16 subunit of the yeast cp (cdc68/pob3)-fact complex. Genes Dev, 2000, 14: 1196–1208
64 Shia W J, Li B, Workman J L. SAS-mediated acetylation of histone H4 Lys 16 is required for H2A.Z incorporation at subtelomeric regions in *Saccharomyces cerevisiae*. Genes Dev, 2006, 20: 2507–2512
65 LeRoy G. Requirement of RSF and FACT for transcription of chromatin templates *in vitro*. Science, 1998, 282: 1900–1904
66 Allard S. NuA4, an essential transcription adaptor/histone H4 acetyltransferase complex containing Esa1p and the ATM-related cofactor Tra1p. EMBO J, 1999, 18: 5108–5119
67 Reid J L, Iyer V R, Brown P O, et al. Coordinate regulation of yeast ribosomal protein genes is associated with targeted recruitment of Esa1 histone acetylase. Mol Cell, 2000, 6: 1297–1307
68 Shogren-Knaak M, Ishii H, Sun J M, et al. Histone H4-K16 acetylation controls chromatin structure and protein interactions. Science, 2006, 311: 844–847
69 Kozak M L, Chavez A, Dang W, et al. Inactivation of the Sas2 histone acetyltransferase delays senescence driven by telomere dysfunction. EMBO J, 2010, 29: 158–170
70 Vaidya G N, Rana P, Venkatesh A, et al. Paradigm shift of “classical” HDAC inhibitors to “hybrid” HDAC inhibitors in therapeutic interventions. Eur J Med Chem, 2021, 209: 112844
71 Seroude L, Brummel T, Kapahi P, et al. Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*. Aging Cell, 2002, 1: 47–56
72 Shimazu T, Hirschey M D, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 2013, 339: 211–214
73 Edwards C, Canfield J, Copes N, et al. D-beta-hydroxybutyrate extends lifespan in *C. elegans*. Aging, 2014, 6: 621–644
74 Vaiserman A M. Hormesis and epigenetics: is there a link? Ageing Res Rev, 2011, 10: 413
75 Lu J Y, Lin Y Y, Zhu H, et al. Protein acetylation and aging. Aging, 2011, 3: 911–912
76 Gao Z, Yin J, Zhang J, et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. Diabetes, 2009, 58: 1509–1517
77 Chen Y, Du J, Zhao Y T, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibition improves myocardial function and prevents cardiac remodeling in diabetic mice. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 99
78 Walsh M E, Bhattacharya A, Sataranatarajan K, et al. The histone deacetylase inhibitor butyrate improves metabolism and reduces muscle atrophy during aging. Aging Cell, 2015, 14: 957–970
79 Ying M, Xu R, Wu X, et al. Sodium butyrate ameliorates histone hypoacetylation and neurodegenerative phenotypes in a mouse model for DRPLA. J Biol Chem, 2006, 281: 12580–12586
80 Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. J Biol Chem, 2005, 280: 17038–17045
81 Cao D, Wang M, Qiu X, et al. Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol. Genes Dev, 2015, 29: 1316–1325
82 Pacholec M, Bleasdale J E, Chrunyk B, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. J Biol Chem, 2010, 285: 8340–8351
83 Liu F, Pang N, Xu R M, et al. Mechanism and design of allosteric activators of SIRT1. Protein Cell, 2022, 14: pwac039

84 Liu F, Yang N. Multiscale landscape of molecular mechanism of SIRT1 activation by STACs. Phys Chem Chem Phys, 2020, 22: 826–837
85 Wang W, Zheng Y, Sun S, et al. A genome-wide CRISPR-based screen identifies *KAT7* as a driver of cellular senescence. Sci Transl Med, 2021, 13: eabd2655
86 Hershko A, Heller H, Elias S, et al. Components of ubiquitin-protein ligase system. Resolution, affinity purification, and role in protein breakdown. J Biol Chem, 1983, 258: 8206–8214
87 Schrecengost R S, Dean J L, Goodwin J F, et al. USP22 regulates oncogenic signaling pathways to drive lethal cancer progression. Cancer Res, 2014, 74: 272–286
88 Tarcic O, Pateras I S, Cooks T, et al. RNF20 links histone H2B ubiquitylation with inflammation and inflammation-associated cancer. Cell Rep, 2016, 14: 1462–1476
89 Li Y P, Duan F F, Zhao Y T, et al. A TRIM71 binding long noncoding RNA Trincr1 represses FGF/ERK signaling in embryonic stem cells. Nat Commun, 2019, 10: 1368
90 Shi F, Zhang K, Cheng Q, et al. Molecular mechanism governing RNA-binding property of mammalian TRIM71 protein. Sci Bull, 2024, 69: 72–81
91 Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. Nature, 2019, 574: 575–580
92 Rando T A, Chang H Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. Cell, 2012, 148: 46–57
93 Jing L, Qian Z, Gao Q, et al. Diffuse midline glioma treated with epigenetic agent-based immunotherapy. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 23
94 Blagitko-Dorfs N, Schlosser P, Greve G, et al. Combination treatment of acute myeloid leukemia cells with DNMT and HDAC inhibitors: predominant synergistic gene downregulation associated with gene body demethylation. Leukemia, 2019, 33: 945–956

Research progress on histone modifications and anti-aging interventions

WANG Rui, LI Ting* & YANG Na*

State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300353, China
** Corresponding author, E-mail: liting78@nankai.edu.cn; yangnanku@nankai.edu.cn*

As a fundamental epigenetic mechanism, histone modifications dynamically regulate chromatin structure and gene expression through reversible methylation, acetylation, ubiquitination and lactylation, playing a pivotal role in aging processes. Accumulating evidence indicates that aging is characterized by dysregulated histone methylation patterns, aberrant acetylation accumulation, ubiquitination and lactylation disturbances, which collectively promote heterochromatin destabilization, transposable element activation, and pro-inflammatory factor secretion, ultimately accelerating cellular senescence and tissue degeneration. To counteract these mechanisms, current anti-aging strategies primarily focus on two approaches: (1) pharmacological modulation using small-molecule compounds (e.g., HDAC inhibitors, DNMT inhibitors), some of which have progressed to clinical trials, and (2) CRISPR/dCas9-mediated epigenetic editing technologies that have demonstrated significant health span extension in preclinical models. However, critical challenges remain to be addressed, including tissue-specific delivery systems and long-term biosafety assessments. Overcoming these hurdles will facilitate the clinical translation of epigenetic interventions and enable precision medicine strategies for combating age-related pathologies.

histone modification, epigenetic regulation, anti-aging strategy, small-molecule compound intervention, gene editing

doi: 10.1360/SSV-2025-0106