

新靶点为延缓衰老铺平道路

本报讯 近日发表于《自然》的一项研究显示，衰老似乎在5种截然不同的生命(人类、果蝇、大鼠、小鼠和蠕虫)中，以同样的方式影响着细胞过程。这一发现可能有助于揭示是什么导致了衰老，并为如何延缓衰老提供了建议。

澳大利亚新南威尔士大学悉尼分校生物化学家 Lindsay Wu 说：“这为理解人类如何衰老和为什么衰老开辟了一个真正基础性的新领域。”

随着动物年龄增长，细胞内的各种分子过程变得不那么可靠，如基因突变更加频繁，染色体末端断裂、变短。

论文共同通讯作者、德国科隆大学计算生物学家 Andreas Beyer 介绍，许多研究已经探索了衰老对基因表达的影响，但很少探讨它如何影响转录，即遗传信息从蓝图 DNA 链复制到 RNA 分子的过程。

为了找到答案，Beyer 和同事分析了5种生物在不同成年年龄的全基因组转录变化情况。研究人员测量了衰老如何改变驱动转录的 RNA 聚合酶 II (Pol II) 在复制 RNA 时沿着 DNA 链移动的速度。

他们发现，平均而言，Pol II 的速度随着年龄增长变得更快，但在5种生物中都不那么精确，也更容易出错。Beyer 说：“我们发现了读数和参考基因组之间有更多的不匹配。”

先前的研究表明，限制饮食和抑制胰岛素信号传导可以延缓许多动物的衰老，延长其寿命，因此研究人员随后调查了这些措施是否对 Pol II 的速度有影响。

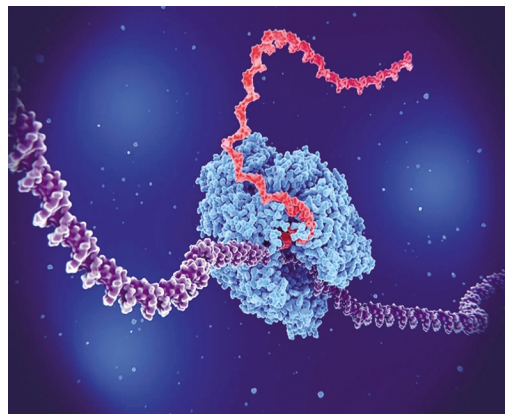
研究表明，在携带胰岛素信号基因突变的蠕虫、小鼠和果蝇中，Pol II 的移动速度较慢。此外，在低热量饮食的小鼠体内，这种酶的传播速度也较慢。

但最终的问题是，Pol II 速度的变化是否会影响到寿命。为此，Beyer 团队追踪了携带突变的果蝇和蠕虫的存活情况，这些突变会减缓 Pol II 的速度。

研究发现，这些动物的寿命比不携带突变的同类长 10% 到 20%。当研究人员使用基因编辑逆转蠕虫的突变时，动物的寿命缩短了。“这确实建立了一种因果关系。”Beyer 说。

研究人员还想知道，Pol II 的加速可否用 DNA 在细胞内的结构变化来解释。

为了最大限度减少它们所占的空间，大量遗传信息紧密围绕在名为组蛋白的蛋白质周围，形成被称作核小体的束。通过分析人类肺细胞和脐静



RNA 聚合酶将 DNA 展开，并把它作为模板生成信使 RNA。在衰老细胞中，这一过程会加速。

图片来源:selvanegra/Getty

脉细胞，研究人员发现，衰老细胞含有的核小体更少，这为 Pol II 的更快传播铺平了道路。

英国格拉斯哥大学研究哺乳动物衰老的 Colin Selman 称，这项研究是一项“非常令人兴奋的工作”，证明了衰老机制在亲缘关系较远的物种中是一致的。这为探索 Pol II 作为减缓衰老过程的药物靶点打开了大门。

Pol II 转录过程的改变涉及许多疾病，包括各种类型的癌症。人们已经开发出一系列针对 Pol II 的药物。“通过研究它们对衰老的影响，可能有机会重新且有效地调整这些药物的用途。”Selman 说。

(王方)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05922-y>

本报讯 葡萄牙尚帕利莫基金会 Zachary F. Mainen、Alfonso Renart 和 Fanny Cazettes 合作，发现了老鼠大脑中的觅食决策变量库。相关研究成果近日发表于《自然-神经科学》。

在任何给定的情况下，大脑都可以以不同的方式解析环境，以产生定义对不同任务有用的策略的决策变量(DV)。通常认为，大脑只计算一个定义当前行为策略的 DV。

为了验证这一假设，研究人员记录了执行觅食任务的小鼠额叶皮层的神经系统，这些小鼠接受了多种 DV。为揭示目前使用的 DV 而开发的方法，他们在会话中使用多种策略和偶尔的策略切换。光遗传学操作表明，小鼠需要次级运动皮层(M2)才能在任务中使用不同的 DV。令人惊讶的是，研究人员发现，无论哪种 DV 最能解释当前行为，M2 活动都同时编码了一组完整的基本计算，定义了适用于替代任务的 DV 库。

总之，这种形式的神经复用可以为学习和自适应行为带来相当大的优势。

(柯讯)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01305-8>

科学家发现老鼠大脑中的觅食决策变量库

人工智能设计出“完美”蛋白质外壳

本报讯 近日，一项发表于《科学》的研究显示，人工智能可以设计出密度极高的蛋白质外壳，有朝一日能用来制造更有效的疫苗。

病毒的遗传物质位于蛋白质外壳中。在实验室里制造的类似外壳也被用于疫苗，只不过包裹的是在体内引发免疫反应的分子。

这些人造外壳的化学和生物特性取决于它们的结构。但无论结构中的缺陷有多小，都会降低效率，导致不稳定，并在细胞内发生不可预测的反应。美国西雅图华盛顿大学的 Isaac Lutz 和同事想看看使用人工智能是否可以使

这些外壳的设计和制造更加精确。

研究人员首先向人工智能提供了他们希望外壳具有的结构，比如尺寸和孔隙度。人工智能随后使用了强化学习。这与人工智能系统通过尝试不同的走法，然后接收反馈并重试，从而学习下棋等游戏的迭代过程相同。

在这里，人工智能的做法是将名为 α 螺旋的小蛋白质结构组合、折叠和缠绕成 20 面体的外壳，然后检查得到的设计结果是否具有人们所需的结构。

在人工智能设计出数十万个外壳后，研究人员在实验室中创造出其中大约 350 个外壳。他们用电子显微镜对

后者进行了检查，发现人工智能制造的外壳比以往任何时候都致密。

Lutz 解释说，这是因为它始于非常小的构建件。研究人员以前使用更大的蛋白质结构，而这些构建件可以比前者更整齐地组合在一起。

“这就像我们以前必须先购买蛋白质‘乐高积木’一样，你能建造的东西受到它们如何组合在一起的限制。而现在我们可以说出想要建造什么，然后人工智能会设计并组装实现这一目标所需的精确的‘乐高积木’。”他说。

为了测试高密度结构如何影响外壳在活细胞中的使用，研究小组在外壳上镶

嵌了不同的分子，并将其植入小鼠体内。

值得注意的是，在一项针对能够触发流感抗体的分子的实验中，与目前正在临床试验的一些传统候选疫苗相比，人工智能设计的外壳带来了小幅但在统计上显著增加的免疫反应。

Lutz 表示，这是因为人工智能方法的精确性。每个分子都精准地处于外壳上需要它的位置，而且外壳的结构足够坚固，可以支撑许多分子。

美国密歇根大学的 Yang Zhang 表示，除了疫苗之外，人工智能设计的蛋白质外壳还可以用于基因治疗，将遗传物质放置于特制的外壳内，让患者的细胞不会对其产生不良反应。(王方)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adf6591>