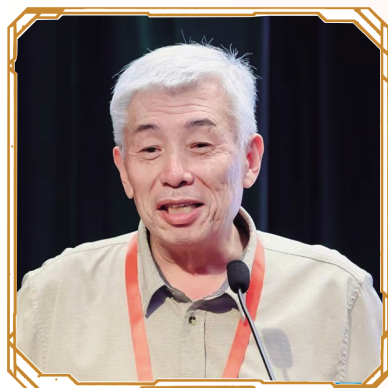




付向东

西湖大学生命科学学院 RNA 生物学与再生医学讲席教授付向东:

从分子调控的相互作用理解衰老

衰老研究的目的不是让人永远活下去,而是实现健康长寿,尽可能减轻衰老相关疾病带来的社会负担。要实现这一目标,不仅需要识别与衰老相关的分子标志物,更需要弄清这些变化之间的因果关系,理解衰老进程背后的分子机制。

目前,衰老研究已经发现了大量与衰老相关的分子标志物,但這些变化之间的因果关系及其相互联

系仍有待厘清。关于衰老的理论,大致可以分为两类:一类认为衰老源于损伤的逐渐积累,另一类则将衰老视为遗传程序的一部分,认为其与发育过程存在联系。这些理论从不同角度解释衰老,但尚不足以完全揭示衰老的复杂机制。

因此,衰老研究不能止步于识别标志物,还需要进一步回答这些变化如何发生、彼此之间有何联系,以及哪些变化真正推动了衰老。

研究发现,随着细胞衰老, RNA 聚合酶 II 的转录动态发生变化,呈现先加速、后减速的趋势。转录过程的异常还可能导致转录通读,即 RNA 聚合酶 II 越过正常转

录终止区域继续转录,使相邻基因的转录产物发生异常连接,形成融合 RNA,部分情况下还会产生融合蛋白。

在特定融合产物中,有一种融合蛋白会影响细胞内酸碱平衡。研究人员发现,细胞酸化与多种衰老相关表型相伴出现;对相关融合产物进行干预后,细胞酸化及部分衰老表型也随之发生变化。这些结果提示,转录异常可能不仅是衰老过程中的伴随现象,还可能通过影响细胞内环境参与衰老进程。

基于这些研究,衰老的“耗竭理论”应运而生。这一理论强调,衰老可能既不是单纯由损伤不断积累所

致,也不完全由固定的遗传程序决定,而与多种分子调控机制长期运行、应对损伤和压力时逐渐失去维持正常功能的能力有关。当某一调控环节出现问题时,还可能进一步影响其他过程,使不同的衰老相关变化相互作用,形成循环。

这一思路尝试从分子调控过程及其相互作用的角度理解衰老,为解释不同衰老相关变化之间的联系提供了新的思路。

未来仍需进一步厘清这些过程之间的因果关系,并验证相关机制在不同组织和生物体中的适用性,从而为探索促进健康衰老的干预策略提供依据。



韩敬东

北京大学前沿交叉学科研究院教授韩敬东:

生成式模型解析衰老

衰老是一个复杂的系统性过程,涉及不同生物学层级和多个器官系统。要全面刻画衰老,需要整合影像、转录组、代谢组、生理指标等多种数据。然而,现有数据往往来自不同平台,技术噪声和生物学差异较大,不同模态之间也缺乏充分配对,给多维度联合分析带来困难。如何整合这些分散的数据,建立能够刻画衰老、评估健康状态并模拟干预效果的生成式人工智能模型,是近年来重点探索的方向。

我们较早开始利用三维人脸

影像评估生物学年龄。研究发现,人脸影像获取相对简单、成本较低,其中包含了与衰老相关的信息。在此基础上,研究团队进一步探索利用红外人脸热成像构建衰老时钟。研究观察到,随着年龄增长,人脸不同区域的温度会发生变化,例如鼻部温度下降、眼部温度上升,整张脸的温度分布也趋于均匀。这些影像特征不仅与年龄相关,还可能反映与疾病及分子生物学过程有关的变化。不过,不同类型的衰老时钟各有特点,单一模态难以完整反映衰老的复杂性。

为充分利用不同来源的数据,研究团队开发了生成式人工智能模型 Aurora,尝试整合三维人脸影像、红外热成像、血液转录组、代谢组、生理指标及其他表型数据。该

模型能够在共同的特征空间中学习不同模态之间的关联,并根据已有信息生成其他模态的数据,从而解决真实数据中模态缺失、样本配对不足等问题。基于这一模型,研究希望不仅能够更准确地评估生物学年龄,还能进一步识别不同衰老时钟共同反映的生物学过程,以及各类时钟特有的变化。相关分析显示,免疫相关过程与多种衰老时钟存在关联,同时,不同模态也反映出各自的特征。这说明,衰老既存在跨模态的共同规律,也具有不同层面的特异性。

生成式模型的价值不只在于整合数据,还在于模拟干预。通过在模型中引入吸烟、用药等因素,研究人员可以比较干预前后的预测特征变化,进而探索其与衰老速

度及疾病风险之间的关系。团队利用英国生物样本库等队列数据开展分析,发现生成式模型能够改善部分疾病风险预测,并可用于探索不同人群对药物的差异化反应。例如,同一种药物对不同个体的影响并不完全一致,部分人可能获益,另一些人则可能没有明显效果,甚至出现不利变化。模型还可以尝试识别与治疗反应相关的特征,为研究个体化干预提供线索。

研究进一步利用这一方法探索药物的潜在抗衰老作用。相关分析提示,不同药物对衰老时钟的影响可能存在差异,同一种药物在不同个体中也可能产生不同结果。这意味着,评估药物的抗衰老潜力不能只看总体平均效应,还需要关注个体差异及其背后的生物学机制。