

## 浙江大学团队发现对抗大脑认知衰老办法

# 多动脑 老得慢

本报记者 高心同

浙江大学一项最新科研发现表明,预防老年痴呆,或者延缓老去,可能没那么复杂,多动动脑就够了。

众所周知,大脑作为核心“信息处理系统”起着储存、处理海量信息的作用。而认知衰老相关的神经退行性疾病恰与大脑能量失衡密切相关。简单来说,就是当你老了,脑子转得就慢了,认知也就衰退了。

浙江大学医学院马欢教授团队开展的关于大脑生物能量神经可塑性调控与认知衰老的研究成果,发表在国际学术期刊《科学》上。他们发现,思考等脑力锻炼可以激活神经元线粒体基因转录,对抗认知衰老。一言以蔽之:多动脑,抗衰老。

想知道具体怎么回事吗?跟记者一起追溯这份研究过程,动一下脑子吧。

### 聚焦“能量工厂”线粒体

让我们先提名几个关键角色:神经元、突触、线粒体。

神经元是神经系统的基本结构和功能单元,是大脑这个“信息处理系统”的“信息传递网”,构建起复杂的神经网络。其中,有传递信息的“关键枢纽”叫做突触,生命体专属“供电站”则是线粒体。

如何理解这些角色的分工呢?想象一下,我们的大脑是一个忙碌的“信息大都市”,神经元是其中的“小居民”,它们手拉手造起“神经网络街道”。突触为信息传递“小站”,线粒体则是“能量小工厂”。在神经活动时,神经元“小居民”就开始聊天,并向附近的线粒体“工厂”下单“能量饮料”。线粒体“工厂”就会开始运转生产能量,供“小居民”们攀谈。

这之中,就包含着团队关于线粒体的一项重要发现。

当关注学习记忆等认知功能时,以往的研究总会不自觉先将视线落在细胞核上。

细胞核的确十分重要。在大脑处理和存储信息的过程中,神经活动会调控细胞核的基因转录,合成新的基因和蛋白。但是,大家忽视了另一个同样重要的事物——线粒体,以及它的基因转录。

“作为细胞核以外,唯一拥有自身基因组的细胞器,线粒体的基因转录对于线粒体实现能量供给至关重要。”马欢介绍,课题组有了个猜想:在信息处理过程中,线粒体的基因转录是否会像细胞核基因转录一样,受到神经活动调控呢?

有想法就要勇于验证!他们卷起袖子就开始了实验。

课题组建立了小鼠模型,发现在学习记忆或者人工诱导的神经活动下,小鼠神经元突触附近的线粒体基因转录显著增加,促进了小鼠大脑的能量供给。这意味着,在“思考”引发的神经活动下,线粒体的基因转录确实受其驱动。物质到能量之间存在一种偶联机制,该机制可以促进二者的有效协调转化。

“这个机制就像一条信号通路,一

条能量供应通路。”马欢告诉记者,团队为这条通路起了个名字——“神经活动-线粒体基因偶联”,来标记神经活动和线粒体基因表达之间的关系。

团队进一步研究发现,“神经活动-线粒体基因偶联”极大依赖于神经活动诱导的线粒体钙离子内流。一旦线粒体内钙离子浓度上升,在钙调激酶(CaMKII<sub>mito</sub>)调控下,钙反应转录因子(CREB<sub>mito</sub>)就会驱动线粒体基因转录。

值得注意的是,无论是钙调激酶还是钙反应转录因子都是参与神经活动-细胞核基因转录的关键蛋白。这打破了教科书对这两个“明星”信号分子在神经系统作用位置和调控机制的经典定义,揭示了其功能的多样性。

### 多思考为什么抗衰老

现有的研究表明,机体衰老、发生神经退行性疾病的时候,大脑的认知能力随之变差。科学家们发现,在这种情况下,“神经活动-线粒体基因偶联”也相应变弱。

让我们回到那个想象里:当大脑衰老,神经元“小居民”变得少言寡语,线粒体“能量工厂”进入淡季,能量供应不足,大脑“信息大

都市”电量告急,运转速度不再。

“我们推测,是否可以通过提升神经活动-线粒体基因转录的效能,来改善脑功能和认知衰老?”论文共同第一作者浙江大学脑科学与脑医学学院附属精神卫生中心副研究员李雯雯向记者解释,也就是让神经元“小居民”多聊天、多思考,来拉动线粒体“能量小工厂”的“生意”,激活线粒体正常为大脑“大都市”供电,以此有效对抗衰老。

团队对小鼠大脑进行转基因操控实验,结果验证了这一猜想。

团队在2个月的时间内持续增强小鼠的这一偶联机制,发现小鼠变聪明了,大脑的认知功能得到改善,学习技能更强了,“这为‘多思考’抗大脑‘衰老’提供了一定的理论依据。”李雯雯说。

为了加强“神经活动-线粒体基因偶联”机制,课题组还设计了一个好帮手——新型靶向分子工具。

“你可以把它理解成一个‘修路工’。在大脑衰老时,线粒体的基因转录变慢甚至停止,其实是因为‘神经活动-线粒体基因偶联’这条信号通路发生了故障。有了这个新型靶向分子工具,就可以修复这条能量供应通路,让线粒体基因继续转录。能量供应跟上了,就可以有效延缓认知

衰老。”马欢打了个浅显易懂的比方。

抗衰老,可以到什么地步?

“我们团队发现,如果用基因工程改造大脑,可以延缓大脑的认知衰老,并且可以预防和衰老相关的老年痴呆症。”马欢介绍,相关临床转化研究和药物开发正在进行中,前期结果尤其是针对神经退行性疾病的效果令人鼓舞。

### 启发人工智能低功耗

能源问题是人工智能发展之路的一座大山。埃隆·马斯克曾表示,人工智能计算发展的约束条件除了当前的芯片,下一个短缺的将是电力(能源)。

不管是处理、存储、传输海量数据,进行复杂的计算处理,还是运行大型深度学习模型,各个环节无不是高成本高能耗。

为人工智能移开能源制约的“大山”,能否从生物脑上找答案?

马欢团队为这个疑问句后画上一个对号。本次研究中,他们发现哺乳动物大脑独有的“动态充电”法。这种低功耗信息处理模式,也许就是那个答案。

“不同于传统计算机,哺乳动物大脑的能量供应自有‘按需供能’策略。”马欢进一步解说道,大脑中有很多突触,它们类似一个个小数据节点,在每个突触旁边,又安置有一个个线粒体,它们就像随时待命的能量包。当神经活动时,突触旁的线粒体便会被启动,开始进行基因转录与蛋白合成,为神经元供能。这种能量供给并非统一调配,而是在突触附近就地取材,局部开展,极具灵活性,用科研术语说就是可实现“可塑性

调控”。突触工作忙时,线粒体多造能量;不忙时,就少造些,以精准匹配大脑的工作节奏,保障大脑高效运转。

“现在是冬天,我们也可以换一个时令性的比喻。传统计算机的供能方式,就像个人家里无法自行开启关闭的集体供暖。不管你用不用暖,暖气始终供应,这就极易造成能源的浪费。而哺乳动物大脑的供能就巧妙得多,它类似于分户式供暖。大脑突触是小房间里的人,线粒体就是房间里的空调。当大脑突触这个小人有需要时,就按动遥控器开启线粒体空调,不需要了,线粒体空调就待机。这样精准供暖,节能又高效。”马欢说,揭示大脑高效低能的运行机制,可以为当前高速发展的人工智能在增强信息处理能力的同时,减少能耗提供了全新的启示和发展方向。

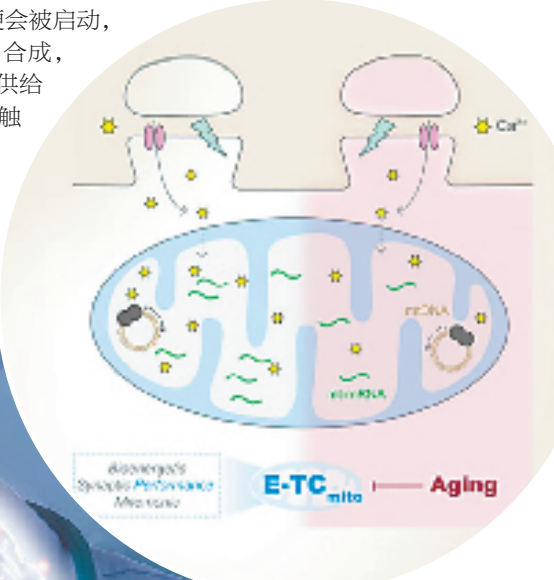
“从推测出机制到出现行为学上的认知能力改善,整个研究经历了7年的反复探索和试验。现在,这些研究结果让团队成员们非常兴奋。夜以继日的努力,一遍遍的试错,终于没有枉费。”马欢说。

团队的研究也获得了业界的肯定。《科学》同期刊发前瞻性评论指出,“该研究利用令人印象深刻的多学科手段,为理解哺乳类动物大脑线粒体生物学发生提供了关键见解,为对抗衰老和神经退行性疾病提供了全新可能。”

团队的研究也获得了业界的肯定。《科学》同期刊发前瞻性评论指出,“该研究利用令人印象深刻的多学科手段,为理解哺乳类动物大脑线粒体生物学发生提供了关键见解,为对抗衰老和神经退行性疾病提供了全新可能。”



马欢团队成员。  
浙江大学供图



### 科技速递

## 我国科学家发现“精美”恐龙脚印

来自中国地质大学(北京)、甘肃农业大学、甘肃省博物馆的研究团队1月6日公布,在甘肃省靖远县乌兰镇发现的一批距今1亿多年的恐龙足迹确认为白垩纪的斯氏脚龙足迹。这一发现为斯氏脚龙足迹在我国广泛分布提供新的科学证据,具有重要科研价值。该成果已于近期在国际学术期刊《历史生物学》上在线发表。

据悉,这些恐龙“脚印”保存完好,组成了12道行迹,在目前已发现恐龙足迹中比较少见。“从这些足迹中,甚至能看到恐龙脚底的鳞片刮痕,可以说是‘精美’地保存了细节。”中国地质大学(北京)副教授邢立达说,据推测,造迹者的髀骨约为0.6米至0.9米,体长最长可达2.5米,行走时几乎呈直线。

我国西北地区的白垩纪河口群是四足动物足迹数量丰富、多样性高的白垩纪地层,留存有大量恐龙足迹。位于乌兰镇的足迹点在一处悬崖的岩层底部,面积约6.2平方米。科研人员发现,岩层上所发现的恐龙足迹都为三趾足迹,至少有67个,长度范围在11厘米至21厘米间,其形态学特征符合斯氏脚龙足迹特点。

这些大小相近的足迹还组成12道行迹,其中部分相互平行,行进方向相同。通过复原三维数据模拟后发现,这些体型相似的兽脚类恐龙是以步行速度行进,在前进时形成一个相对密集的阵型。

“这表明这类恐龙造迹者很可能具有群居行为。”甘肃农业大学教授李大庆表示,彼此靠近是为减少个体的警戒压力,防止被天敌捕食。

邢立达认为,此次发现为深入了解斯氏脚龙的足迹形态和行为学提供了新线索,也表明乌兰镇成为白垩纪河口群的足迹富集区之一。“通过技术复原后的造迹者们活灵活现地展示白垩纪恐龙生活的一瞬,也让我们更看清这群史前‘明星’的真实模样。”他说。

(据新华社)



## 生物育种有新解 未来甘蔗会更甜

广西大学研究团队近日宣布成功破解了现代甘蔗栽培种——新台糖22号的基因组密码,揭示了甘蔗高度复杂的异源同源非整倍体基因组及其演化机制,该研究成果于1月初发表在国际学术期刊《自然·遗传学》上。中国工程院院士张献龙说,该基因组的解析进一步奠定了我国在甘蔗前沿基础研究领域的国际领先地位,有助于推动我国甘蔗生物育种研究快速发展,从而实现甘蔗育种升级。

新台糖22号曾连续15年位居我国甘蔗种植面积首位,我国90%以上的第四代和第五代甘蔗品种以新台糖22号作为亲本进行培育。中国科学院院士刘耀光表示,此次解析出的新台糖22号基因组是迄今为止组装质量最高、最完整的现代甘蔗栽培种基因组。

专家介绍,甘蔗基因组中既有“高贵种”基因,也有“细茎野生种”基因,而且经过了多轮杂交培育,它的基因组堪称一部复杂的“天书”。中国科学院院士韩斌说,过去发布的一些甘蔗基因组草图存在大量嵌合组装以及染色体不完整、序列高度片段化等问题,导致现代甘蔗栽培种基因组的真实全貌仍未揭开。

“这项研究就像是甘蔗基因组绘制了一张详尽的‘地图’。过去,因为‘地图’模糊,我们只能大致确定方向;而现在,这张‘地图’上的每条街道甚至每个房间都清晰可见。”广西大学亚热带农业生物资源保护与利用国家重点实验室主任张积森说。

在此之前,甘蔗育种主要依赖传统的杂交育种方法,凭借经验选择亲本进行杂交,并观察后代的表现,这种方法周期长、效率低。如今有了基因组学的加持,科学家们可以根据基因组“地图”,精确地找到与甘蔗产量和含糖量紧密相关的基因,并对其进行改良和优化。

“随着基因组学技术在甘蔗育种领域的广泛应用,未来有望使甘蔗的产量更高、含糖更甜、抗病能力更强。”张积森说。

(据新华社)

### 西湖大学科学家意外发现——

## 轻断食或让你掉发

本报记者 高心同 通讯员 张弛

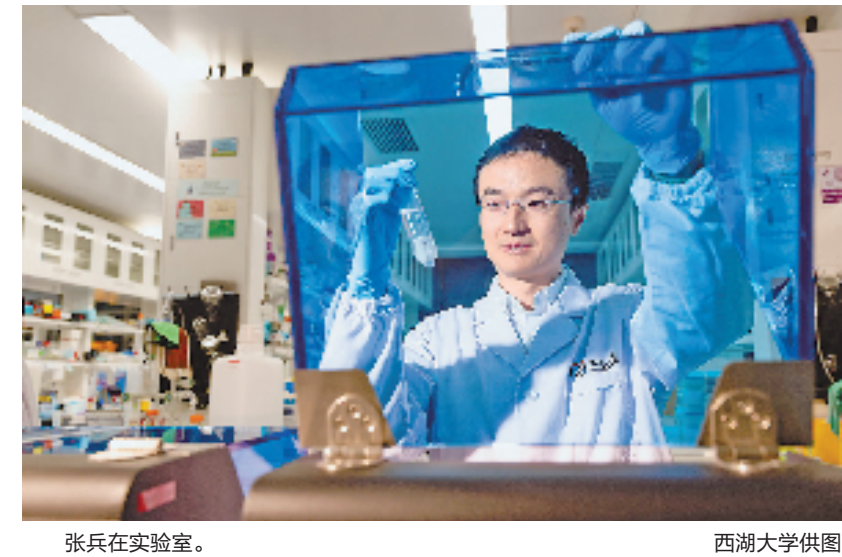
近年来,随着“轻断食5天掉10斤”“5天轻断食减肥法亲测有效”等帖子在社交平台上铺天盖地,“轻断食”斩获了无数受众。

轻断食又称“间歇性禁食”,常见饮食模式为“16/8”,即在每日固定的8小时内摄入所需的全部食物,其余16小时进行禁食。这种饮食方式,的确有助于减重,此外还附带改善代谢健康、减轻身体炎症及提升注意力等多项益处。

然而近日,西湖大学生命科学学院张兵团队发现,这种备受热捧的饮食方法可能抑制毛发生长,进而引发轻断食者掉发。

2024年12月14日,西湖大学生命科学学院张兵团队在《细胞》期刊上发表了相关研究论文,内容显示,接受间歇性禁食的小鼠与24小时全天候可进食的小鼠相比,虽然其代谢健康有所改善,但毛发生长却显著减缓。此外,团队进行的一项小型临床试验结果显示,类似的毛发生长抑制现象,在人类中也可能出现。

一次意外开启了这项研究。西湖大学生命科学学院助理教授、特聘研究员张兵告诉记者,2021年7月,其实验室的一位访问同学忘记给实验用的小



张兵在实验室。

西湖大学供图

鼠喂食,后检查发现,小鼠掉落了大量毛发。无独有偶,彼时,进行了数周间歇性禁食的张兵,恰巧也发现自己的发量明显变少。“这是巧合吗?”张兵的好奇心,被两个现象勾起了。

值得注意的是,作为一所新型研究型大学,西湖大学一贯鼓励科研中的好奇心,给予科研团队高度的探索自由。依托学校配套科研支持,研究顺利开

启。

为研究间歇性禁食对毛囊再生和毛发生长的影响,研究团队将小鼠剃毛后分组合以不同的间歇性禁食方案:令一组小鼠按时间限制性进食(TRF),即在每日8小时内完成进食,之后禁食16小时;另一组小鼠则进行隔日进食(ADF),并观察小鼠们的毛发生长情况。研究团队惊讶地发现,间歇性禁食

显著抑制了毛发生长。在对照组中, Unlimited 进食的小鼠经过30天,就实现了毛发的几乎完全再生。而接受两种间歇性禁食方案的小鼠,在96天后仅有部分毛发生长。

这一现象该如何解释?

原来,禁食小鼠的毛发被抑制,与毛囊干细胞的凋亡有关。毛发的生长,由毛囊内部干细胞驱动。而研究团队发现,接受间歇性禁食的小鼠经过长时间禁食,其毛囊干细胞出现了大量凋亡。由于随后,毛囊在小鼠的进食与禁食周期中反复的激活与凋亡,又致其在生长期的早期阶段出现“卡壳”现象,使毛发无法正常长出。并且,毛囊干细胞凋亡的严重程度、毛囊再生的困难程度与每次禁食时间的长短成正比。

禁食小鼠的毛囊干细胞又为何凋亡呢?研究团队通过对自由饮食和禁食小鼠的毛囊干细胞进行RNA-seq(转录组测序技术)分析进一步发现,禁食过后,小鼠的毛囊干细胞从依赖葡萄糖转变为依赖脂肪酸。而随着禁食时间延长,真皮脂肪细胞逐渐降解并缩小,释放了大量游离脂肪酸,这加剧了氧化,进而对毛囊干细胞造成破坏。

百步之内,必有解药。研究团队发现,外用维生素E或高表达抗氧化基因,均有助于毛囊干细胞在小鼠禁食期间的存活。

研究进展至此,团队难免产生好奇:间歇性禁食类似作用,也会影响人体影响吗?

为此,他们与西湖大学医学院郑圣团队合作,对49名年龄区间在20至40岁的健康成年人进行了两个星期的小型临床试验。研究发现,进行每天18小时禁食的限食性饮食使得毛发生长的平均速度比对照组降低了18%。

神奇的是,这一现象背后竟是人类的自我保护机制在运作。研究者猜测,张兵团队这一发现或可追溯至远古的荒野丛林中,当野生动物和人类祖先难以饱腹,他们机体便会产生类似的变化,通过中断非必需的再生组织再生活动,为大脑、心脏等重要器官提供能量,以适应残酷的生存环境。

针对该项研究,张兵表示,考虑到头发健康生长,建议大家尽量控制极端禁食。不过,短期内间歇性禁食对头发的影响只是暂时性的。停止禁食几周后,头发仍可以正常长回。