

解开大脑衰老谜题有了新线索

全球首个灵长类全生命周期脑细胞图谱出炉

● 本报记者 李媛 通讯员 唐羽琴

人为什么会衰老? 同样步入老龄, 为什么有的人思维依旧清晰敏捷, 有的人却早早出现认知衰退? 这些让人疑惑的问题, 科学界始终没能给出清晰的答案。

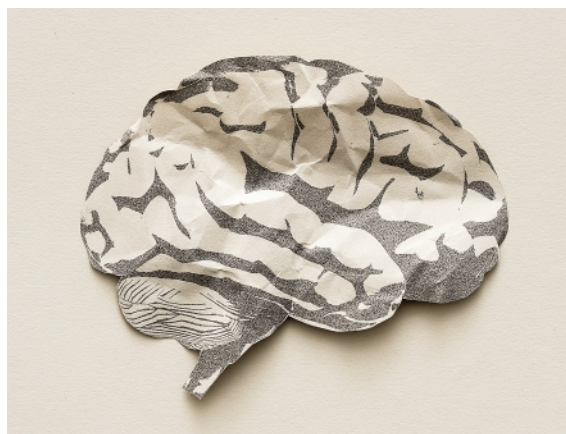
近日, 西安电子科技大学联合基因组多维解析技术全国重点实验室、人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室等单位, 历经数年攻关, 成功绘制出全球首个覆盖全生命周期的食蟹猴脑多模态细胞图谱, 系统解析了灵长类脑衰老的细胞调控规律及其与脑疾病的关联。相关研究成果发表于《细胞》。

“整个研究中最不确定的是, 这么复杂的数据最后会不会只是一堆零散现象, 能不能形成一个清晰的生物学故事。”论文共同第一作者、西安电子科技大学博士生马雯承担了该研究的部分核心数据分析工作。面对近 300 万个细胞核带来的海量数据, 她和团队反复识别、比对与拼接, 直到一个反复出现的信号排除了偶然的可能性, 他们才向着揭开大脑衰老的秘密迈出了重要一步。

填补三重空白

在这项研究之前, 学界已经发现大脑衰老不是单一事件, 而是很多过程共同变差, 这些变化还与阿尔茨海默病等神经退行性疾病存在交叉。但真正卡住研究者的是三重空白: 一是缺少覆盖全脑、多区域、单细胞精度的系统数据; 二是缺少一种既接近人类又能被完整追踪终生的实验模型; 三是过去大多只看到“哪些基因表达变了”, 却不知道更上游的调控开关是不是也同步变化了。这个“开关”可以理解成决定基因该不该打开、打开多大的一个 DNA 片段, 专业术语为“调控位点”。

“我们想要补的, 正是这些空白。”马雯说。团队选定食蟹猴为主要研究对象, 这是一种在脑组织结构和分子机制上更接近人类的灵长类动物。他们选取 23 只雌性个体、8 个脑区, 同



图片来源: 视觉中国

步开展两种单细胞组学测序, 第一次把“全生命周期”纳入数据里。其中, 28 岁以上的食蟹猴已达人工饲养寿命极限, 极为罕见, 为解析极端长寿背后的分子基础留出一扇从未打开过的窗。后续跨物种比对也证实, 食蟹猴的正常衰老过程与人类存在相当程度的转录相似性, 同时能与阿尔茨海默病的分子机制明确区分。该研究不是简单地“替代人”, 而是理解人类正常大脑衰老机制的近似模型。

“我主要负责大规模单细胞核 ATAC-seq, 以及 snRNA-seq 和 snATAC-seq 的整合分析。”马雯解释说, 一种技术关注“哪些基因被打开或关上”, 另一种技术关注“染色体上哪些区域被松开、被允许读取”, 两者对照才能既看到结果, 又看到结果背后的“开关”。从近 300 万个细胞核里识别细胞类型、比较年龄变化、联系脑区与疾病风险, 相当于在一座从未被测绘过的城市里画出第一版街道图。

读懂 48 万余个细胞

“直接数差异基因就像数一个房间里有多少盏灯坏了, 这个数字有用, 但不能告诉你坏的是小夜灯, 还是总电闸。”马雯说。因此, 团队侧重采用一种衡量细胞整体转录扰动强度的方法, 从而能够捕捉到“变化集中在关键功能网络”这种单纯靠基因数量无法识别的信号。

由此也打破了神经元数量“看似稳定”的表象: 许多神经元内部的转录状态早已被悄悄重塑, 突触信号、蛋白

折叠、能量代谢等程序都在改变。“就像一台机器, 从外面看还在正常运转, 但内部的齿轮、管路都在磨损, 运行系统已经老化。”马雯说。更让人意外的是, 这种剧烈重塑集中发生在青年迈向中年的阶段, 远早于人能察觉到的功能衰退发生的时间。

团队发现, 前额叶皮层里参与突触形成的关键信号在衰老进程中普遍下调。“不只是某个神经元内部变老了, 而且神经元之间建立联系、维持突触的信号也变弱了。”马雯说。另一个变化发生在大脑里负责“打扫卫生”的小胶质细胞, 它分泌的抑炎信号也明显减弱。团队由此提出一个尚待验证的假说: 髓鞘受损压低抑炎信号, 炎症控制变差后又反过来影响髓鞘维护, 三者可能构成自我强化的恶性循环。

沿着这条线索深挖, 大脑深处那片常年被忽视的脑桥与延髓区域, 在细胞比例、转录扰动、髓鞘谱系、细胞通信等多个完全独立的分析维度中反复显现, 成为衰老负担最重的区域。“开始我们预测前额叶、海马这些和认知更直接相关的区域最突出。”马雯说, 但不同分析方法都指向同一个区域, 并非某一个指标的偶然偏高。这不是某一细胞的孤立损伤, 更像“整个交通系统同时出问题”, 意味着未来干预可能需要组合手段, 而非单靶点药物。

团队还发现, 衰老不是简单地把所有的灯“调亮”或“调暗”, 而是在不同细胞、不同脑区里重新布了一套线路。一个格外能说明问题的例子是, 同一个小胶质细胞相关基因附近有好几个“开关”可以控制它, 其中一个开关在前额叶皮层, 随着年龄增长稳定地被“调灭”, 而另一个开关在脑桥和延髓, 却是先“调暗”后又“调亮”。“这说明基因调控不是‘一个基因一个开

关’, 而是‘一个基因有好几个开关, 不同房间用不同的那一个’。”马雯说。

更值得关注的是, 一处与阿尔茨海默病风险直接相关的“开关”, 在海马的小胶质细胞里随年龄逐渐被“调灭”, 但却在脑桥和延髓的同类细胞中被越调越“亮”。“这提示我们, 疾病易感性可能来自风险位点和局部脑区环境的交互, 而不是由风险位点本身单独决定一切。”马雯说。

面对如此庞杂的证据体系, 马雯和团队没有依赖单一分析下结论, 而是让细胞比例、整体转录扰动、细胞通信、调控变化、跨物种比较这些结果彼此印证。最终, 他们系统识别出 48 万余个细胞类型特异的基因调控“开关”, 为后续研究提供了一份前所未有的精细数据集。

人类衰老认知推进一大步

团队跨物种比对还证实了一个打破常识的结论: 阿尔茨海默病的分子病变机制并非正常大脑衰老的加速版本, 而是一套完全独立的病变通路。这也解释了为什么单纯延缓衰老无法真正阻断神经退行性疾病的发生发展。研究还发现, 雌性食蟹猴的大脑衰老分子变化比雄性突出, 这与临床上女性阿尔茨海默病发病率更高的现象高度吻合。

如今, 团队搭建的专属数据库已向全球免费开放, 原始数据与分析代码也同步公开。团队期待更多研究者能用这份数据找到过去难以获得的坐标, 在灵长类全生命周期中追踪同一种细胞的衰老轨迹, 把基因表达变化和染色质开放变化对应起来, 把疾病风险位点放回具体脑区加以解释。

马雯表示, 尽管团队并没有直接给出“怎样干预就能健康老去”的答案, 但该研究将回答相关问题向前推进了一大步——从笼统描述“大脑会衰老”, 推进到明确哪些脑区、哪些细胞、哪些通路最值得进一步探索。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.07.045>