

## DNA的形状可能和密码一样重要 迄今最详细人类基因组三维组织图谱问世

本报讯 在一项近日发表于《自然》的研究中,科学家绘制出迄今最详尽的人类DNA在活细胞中折叠、环绕和移动的图谱,揭示了一个隐藏的遗传控制层面,为了解DNA在活细胞中的运作方式提供了一个新的窗口。

在活细胞中,DNA并不是以直线形式存在的,相反,它会弯曲成环状并在细胞核中形成不同的区域。这种物理排列有助于调控基因的激活或关闭,从而影响发育、细胞特性及患病风险。为了解这种复杂性,美国西北大学的科学家与“4D核组计划”合作,绘制了人类基因组的三维组织方式及其随时间变化的图谱。此前,为深入了解细胞核如何形成结构并发挥功能,美国国立卫生研究院于2015年启动了“4D核组计划”。

研究团队结合多种先进的基因组技术,基于人类胚胎干细胞和成纤维细胞,构建了一个统一且详细的数据仓库,能够从多个角度捕捉基因组的组



科学家公布的图谱,展示了DNA在人类细胞内如何折叠和移动。  
图片来源:PIXABAY

织结构。

“了解基因组在三维空间中如何折叠和重组对于理解细胞功能至关重要。这些图谱提供了前所未有的视角,让我们能够了解基因组结构如何在时空尺度上帮助调节基因活性。”论文共同通讯作者、美国西北大学的岳峰(音)说。

这项研究为了解基因如何在细胞生长、发挥功能和分裂过程中相互作用、折叠及改变位置提供了全新视角,有望加快致病基因突变的发现,并揭示遗传性疾病背后的隐藏机制。

该研究揭示了每种细胞类型中的

14万多个染色质环,以及锚定这些环的特定元素及其在基因调控中的作用;染色体结构域的详细分类及其在细胞核内的位置;单细胞水平上全基因组的高分辨率三维模型,以

及单个基因相对于邻近基因和调控区域的排列方式。这些发现表明,基因组结构在不同细胞之间存在差异。这些差异与转录和DNA复制等基本细胞活动密切相关。

由于没有单一的实验方法能够全面捕捉基因组的四维组织结构,研究人员还比较了所使用技术的优势和局限性。通过广泛的基准分析,他们确定了哪些方法最适合检测环状结构、界定区域边界或发现DNA在细胞核内位置的细微变化。这些信息能够指导该领域未来的研究。

研究团队还开发了计算工具,仅根据DNA序列即可预测基因组折叠方式,无需进行复杂的实验就能预估遗传变异(包括与疾病相关的变异)如何改变基因组三维结构。岳峰表示,这能够加快识别致病突变的速度,并揭示此前难以发现的遗传性疾病背后的生物学机制。

该研究进一步强化了遗传学中一种日益流行的观点,即仅读取DNA序列是不够的,基因组的物理形态也起着至关重要的作用。该研究使科学家对遗传指令在活细胞内是如何工作的有了更全面的了解。

岳峰希望这些工具能帮助研究人员揭示基因组折叠错误是如何导致癌症、发育障碍及其他疾病的,从而基于基因组结构开发出新的诊断策略和治疗方法。

(徐锐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09890-3>

## 人脑可能存在4个重大“拐点”

本报讯 大脑功能在人的一生中绝非静止不变。从新生儿到九旬老人,人类的学习能力与认知衰退风险始终处于动态变化中。现在,科学家可能发现了导致这种现象的一个潜在成因:在9岁、32岁、66岁和83岁这4个关键年龄点,大脑神经连接可能经历了重大转折。近日,相关研究成果发表于《自然-通讯》。

先前研究表明,人体在40岁、60岁和80岁左右会经历3次快速衰老,但大脑的复杂性使其更难以理解。

大脑由不同区域构成,并通过白质束进行信息交换。白质束是由神经元延伸出的纤细突起——轴突构成的丝状结构。这些连接影响着人们的认知功能,比如记忆能力。但目前尚不清楚这种神经连接是否会在一生中发生重大变化。英国剑桥大学的Alexa Mousley表示:“此前还没有人将多种指标结合起来描述大脑神经连接的阶段性变化。”

为填补这一认知空白,Mousley团队分析了英美两国约3800人的核磁共振脑部扫描数据。参与者以白人为主,年龄在0岁至90岁之间。这些扫描数据源自各类脑成像项目,其中多数排除了神经退行性疾病或精神疾病患者。

研究发现,90岁人群的大脑连接通常经历了5个主要阶段,并由4个关键转折点分隔。

在第一阶段,即出生到9岁,大脑各区域间的白质束似乎变得更长或更弯曲,导致传输效率降低。“信息在不同区域传递需要更长时间。”Mousley说。

这可能是因为在婴儿期,大脑布满了大量神经连接,但随着成长,不使用的连接会逐渐被“修剪”掉。Mousley分析,大脑似乎优先建立了广泛的连接,以适应弹钢琴等技能,但代价是连接效率的降低。

然而,在第二阶段,即9岁到32岁,这种模式似乎发生了逆转,这可能

源于青春期的开始和荷尔蒙变化对大脑发育的影响。“此时大脑突然提高了神经连接效率,它们变得更短,信息传递速度随之加快。”Mousley指出,这可能有助于计划和决策等技能的发展,以及工作记忆等认知能力的提高。

第三阶段持续时间最长,从32岁至66岁。“这个阶段大脑仍在变化,但幅度要小得多。”Mousley解释说,此时,大脑各区域间的连接效率重新进入渐进式衰退期。“尚不清楚这种转变的确切驱动因素,但30多岁的人往往伴随着许多重大变迁,比如生儿育女、生活安定,这些都可能起作用。”英国伦敦国王学院的Katya Rubia补充说,这也可能只是身体自然损耗所致。

研究人员发现,在第四阶段,即66岁至83岁,同一脑区神经元间的连接似乎比不同脑区间的连接更稳定。“这很有趣,因为这个阶段患痴呆症和出现健康问题的风险逐步上升。”Mousley说。

在第五阶段,即83至90岁,脑区

间连接逐渐减弱,并更多通过连接多个区域的“枢纽”传递信息。“这表明该阶段维持连接的资源减少,大脑更依赖特定区域作为连接的枢纽。”Mousley表示。

Mousley指出,理解这些脑部变化有助于解释为何精神疾病通常在25岁前发作,以及为何65岁以上人群特别容易患痴呆症。

Rubia说:“理解人一生中脑结构的正常转折点至关重要,这样我们才能探索在精神健康或神经退行性疾病中出现的异常变化。一旦明确异常所在,就能精准找到治疗方案。比如,可探究哪些环境因素或化学物质导致了异常,并通过治疗、政策或药物寻找逆转的方法。”

不过,Rubia强调,在此之前需要进一步研究,以验证这些发现是否适用于更具多样性的人群。

(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-025-65974-8>