

调整 DNA 让雌鼠长出睾丸

本报讯 近日发表于《自然-通讯》的一项研究发现,雌小鼠胚胎的DNA特定区域只要一个碱基发生变化,就会发育出雄性的生殖器官。

通常情况下,携带两条X染色体的雌小鼠胚胎会发育出卵巢,是因为一种名为Sox9的基因受到了抑制。而在携带XY染色体的雄小鼠胚胎中,Sox9基因的表达触发了睾丸的发育。

在雄小鼠体内,Sox9基因由一段被称为增强子13(Enh13)的非编码DNA所调控。非编码DNA是基因组中不直接编码蛋白质的区域。已有研究表明,敲除Enh13会让携带XY染色体的雄小鼠发育出雌性生殖器官,但迄今为止,人们还不清楚修改Enh13会对雌小鼠产生何种影响。

在这项研究中,以色列巴伊兰大学的Nitzan Gonen和同事发现,对雌小鼠的两个Enh13副本进行修改,会导致其发育出雄性生殖器官和小睾



基因组非编码区的微小改变,可决定小鼠胚胎发育出雄性还是雌性性器官。图为9.5日龄胚胎。

图片来源:Sinclair Stammers/SPL

丸。而只携带一个经过修改的Enh13副本的雌小鼠,仍会正常发育出雌性器官。研究团队认为,Enh13对Sox9基因兼具增强与抑制的双重作用,是决定性别的一个关键区域。

澳大利亚默多克儿童研究所的Katie Ayers表示,这项研究首次揭示了决定胚胎发育出卵巢或睾丸的分子机制。

Ayers称,该团队修改的DNA区

域对人类性别决定同样重要。大约50%患有性别发育障碍的人并未进行基因诊断,部分原因在于查找致病突变的测序技术仅针对基因组中编码蛋白质的区域。她表示,越来越多的科研人员开始研究基因组的非编码区域,而寻找Enh13区域中的微小变异,或许能揭示导致性别发育障碍的其他基因变化。

Gonen是发现Enh13参与性器官发育的团队成员之一。2018年,研究人员证实,敲除这一增强子会导致具有XY染色体的雄小鼠发育出雌性器官。随后在2024年,该团队进行了一个较小的修改——敲除Enh13中与转录因子,即调节基因活性的蛋白质相结合的部分,结果发现这同样导致了雄小鼠的性别逆转。

在最新研究中,团队发现,仅移除结合位点上的3个核苷酸也能产生相同的效果。Gonen表示,起初她并不认为如此微小的改变会引发性别逆转。

当一名博士生首次观察到部分雌小鼠发育出雄性器官时,她还以为学生出了错。但研究小组在另一窝小鼠中重复了这一结果,并发现仅增加1个核苷酸也会引发性别逆转。

当观察小鼠胚胎的性腺时,研究人员发现,雌小鼠若具有两份3个核苷酸缺失或一个核苷酸插入的拷贝,则会同时存在卵巢与睾丸组织;仅携带其中一份突变拷贝的小鼠会发育出正常的性器官。

澳大利亚联邦科学与工业研究组织的Clare Holleley表示,这项研究证实,基因组非编码区即便发生微小变化,也会影响性器官发育。她还指出,基因组的增强子区域在进化上通常高度保守,因此小鼠中的这一发现或许也适用于其他物种。

(李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-71328-9>

美国将投入 1.44 亿美元开展延缓衰老研究

本报讯 衰老是导致晚年生活不便的许多疾病的推手,但迄今尚未有针对衰老的治疗方法经过严格测试并获得批准。近日,美国健康高级研究计划局(ARPA-H)发放了总额高达1.44亿美元的资金,力图改变这一现状。

ARPA-H的“延长健康韧性主动解决方案”(PROSPR)项目向4个来自学术界、3个来自生物技术公司的团队拨付了资金,旨在为延长健康寿命的干预措施的III期临床试验奠定基础。

“PROSPR的愿景是为这些大型临床研究‘铺设轨道’。”ARPA-H管理该项目的Andrew Brack表示,“研究是获得监管机构批准的必要条件。”他预测,因为有了PROSPR项目,未来5年内长寿研究领域将迎来巨大变化。

美国阿拉巴马大学伯明翰分校的Steve Austad认为,PROSPR项目“是一个重大进步,因为这标志着我们首次尝试将从实验动物中获得的成功经验应用到人类身上”。

“这至关重要。”丹麦哥本哈根大学生物学家Morten Scheibye-Knudsen表示,该项目“可能对人类健康产生深

远影响”。

药物、自律饮食及其他干预手段可延长实验动物的寿命,并确保其健康,但人类尚未从这些研究中获益。“问题在于如何让药物获得批准。”美国巴克抗衰研究所的John Newman表示,“在这一问题得到解决之前,该领域暂时无法改变人类的健康状况。”

要证明某种药物确实能延长寿命,通常需要进行极其漫长的随访,这使得临床试验难以推进。Brack表示,为开展“无需持续20年”的试验,研究人员需要替代性的生物标志物,即无需计算年数即可测量的衰老指标。科学家已提出许多候选指标,包括与年龄相关的DNA甲基化模式、步行速度,甚至通过照片记录的面部皱纹积累情况。ARPA-H资助PROSPR的目标之一,就是验证一种能够追踪衰老进程、对干预措施产生反应,并通过监管机构审核的生物标志物。

Newman表示,他所在的PROSPR研究团队计划分析大型健康数据集、腕戴式监测仪所记录的数据和其他信息,从而设计出这样的指标。他们正寻找一种综合指标或者“内在能力评分”,能够

预测未来20年内可能发生的死亡、多种疾病发作和住院治疗等结果。该团队还计划开发一款家用检测工具包,让用户能够自行测定衰老评分。

另一个ARPA-H资助的研究团队希望从4种现有药物的临床试验数据中找出与衰老相关的指标。这些药物包括治疗糖尿病的二甲双胍和免疫抑制剂雷帕霉素等,虽然它们是针对其他疾病获批的,但也可能对衰老产生影响。

Austad表示,ARPA-H专注于改善健康状况而非一味延长寿命,“是正确的决策”。健康状况的改善更易于衡量,并且可通过降低老年人的医疗成本带来巨大的社会和经济效益。

PROSPR项目同样瞄准了监管路径。美国监管机构的药物审批流程通常旨在评估特定疾病的治疗方案,而非衰老的自然过程。Brack指出,过去,希望启动潜在干预措施临床试验的研究人员“不得不针对与年龄相关的疾病进行研究,而非衰老本身”。多位PROSPR项目参与者正在筹划临床试验,希望借此增强人们寻找并确认衰老标志物的信心。

(文乐乐)

本报讯 美国罗切斯特大学的Adam C. Snyder团队发现任务学习增加了猕猴视觉皮层神经反应的信息冗余度。相关研究成果近日发表于《科学》。

大脑如何优化感觉信息以辅助新任务的决策?一种假设认为,学习会减少神经表征中的冗余以提高效率;而另一种基于贝叶斯推断的假设则预测,学习会通过将信息分布到各个神经元来增加冗余。

研究团队通过追踪猕猴在学习视觉辨别任务时其皮层V4区神经元群体的反应来检验这些假设。研究结果有力支持了贝叶斯推断:任务学习在数周训练期间以及单次试验中均增加了神经反应的冗余度。这种冗余度并没有减少信息量,反而增加了单个神经元携带的信息量。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adw7707>

任务学习增加猕猴视觉皮层神经反应信息冗余