
大脑如何衰老？全球首个灵长类全生命周期脑细胞图谱出炉

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/41987.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

大脑如何衰老？全球首个灵长类全生命周期脑细胞图谱出炉。人为什么会老？同样步入高龄，为什么有人思维依旧清晰敏捷，有的人却早早出现认知衰退。这个很多人心生疑惑的问题，长久以来，科学界始终没能给出足够清晰的答案。

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、吉林大学人畜共患传染病重症诊治全国重点实验室等单位，历时数年攻关，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景，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。相关成果发表在《细胞》上。

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。承担该研究核心数据分析工作之一的论文共同第一作者、西安电子科技大学生命科学技术学院联合培养博士研究生马雯回忆，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可能，这让他们有望揭开大脑衰老的秘密。

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，而是很多过程一起慢慢变差，这些变化还和阿尔茨海默病等神经退行性疾病有交叉。但真正卡住研究者们的，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被打开、打开多大的一段DNA片段，专业上叫调控位点。

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，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，以23只雌性个体、8个脑区，同步开展两种单细胞组学测序，第一次把全生命周期真正落进了数据里。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了一扇从未被打开过的窗口。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。该项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。马雯解释道，

一种技术看哪些基因被打开或关上，另一种看染色体上哪些区域被松开、允许被读取，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，独自画出第一版街道图。

读懂48万余个细胞

直接数差异基因数量，就像数一个房间里有多少盏灯坏了，这个数字有用，但它不告诉你坏的是小夜灯，还是总电闸。马雯说。因此，团队侧重一种衡量细胞整体转录扰动强度的方法，能捕捉到变化集中在关键功能网络这种单纯数基因数量看不出来的信号。

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，运行系统却已经老化。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。

团队发现，前额叶皮层里参与突触形成的关键信号在衰老中普遍下调。不只是某个神经元内部变老了，而是神经元之间联系彼此、维持突触的语言变弱了。另一个信号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：髓鞘受损伤压低抑炎信号，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，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、细胞通讯等多个完全独立的分析维度里反复出现，成为衰老负担最重的区域。最开始我们可能会预期前额叶、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，它不像是某一个指标偶然高。这不是某一细胞的孤立损伤，而更像整个交通系统同时出问题。这意味着未来干预可能需要组合手段，而非单靶点药物。

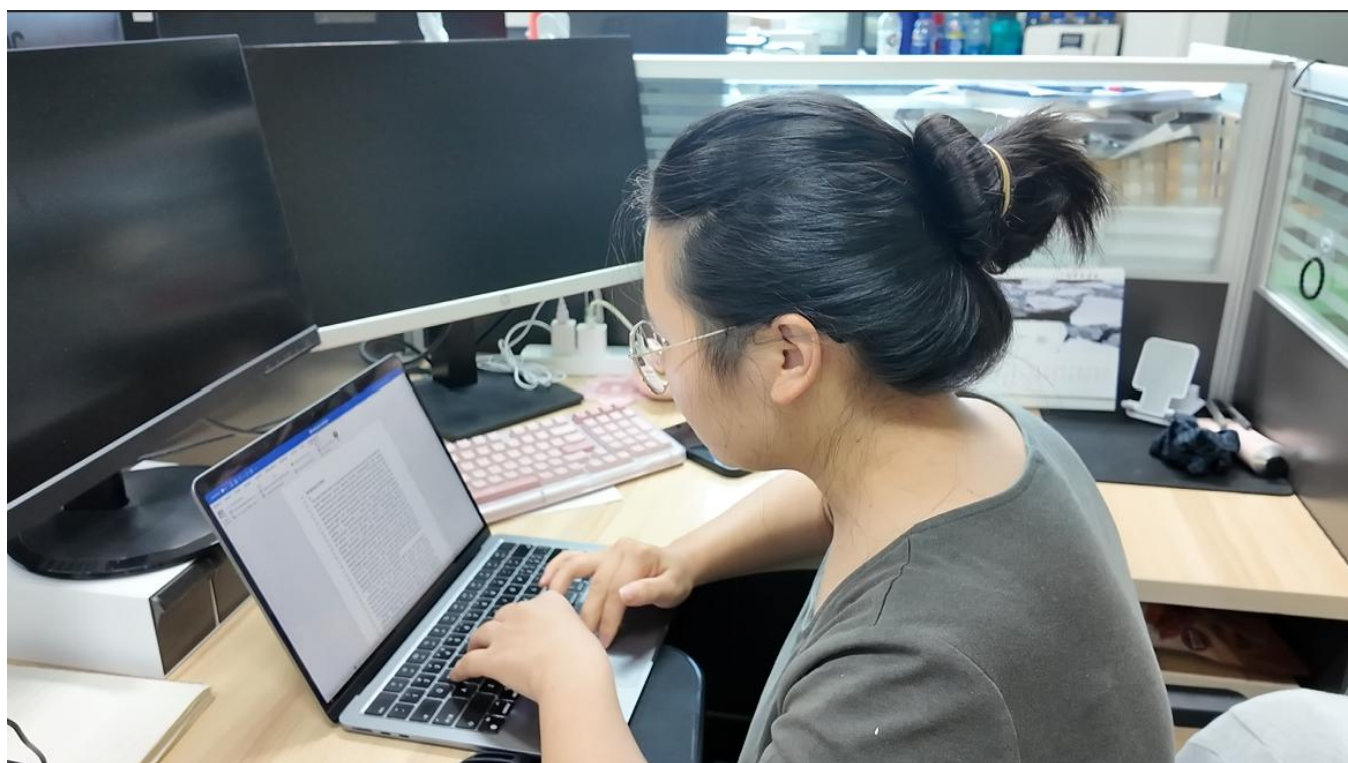
团队还发现，衰老不是简单地把所有的灯调亮或调暗，而是在不同细胞、不同脑区里重新布了一套线路。一个格外能说明问题的例子是：同一个小胶质细胞相关基因，附近有好几个开关可以控制它，其中一个开关在前额叶皮层，随年龄增长稳定地被调灭，而另一个开关在脑桥和延髓，却是先调暗、后又调亮的轨迹。这说明基因调控不是‘一个基因一个开关’，而是‘一个基因有好几个开关，不同房间用不同的那一个’。

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，却在脑桥和延髓的同类细胞中越调越亮。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，而不是风险位点本身单独决定一切。

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、细胞通讯、调控变化、跨物种比较这些结果彼此印证。最终，团队系统识别出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。

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更突出，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。



马雯在分析数据。西安电子科技大学供图

如今，团队搭建的专属数据库已面向全球免费开放，原始数据与分析代码同步公开。团队期待着更多研究者能用上这份数据，都能在这里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去解释。

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，但该项研究将问题推进了一大步，从笼统地说大脑会衰老，推进到知道哪些脑区、哪些细胞、哪些通路最值得进一步探索。（来源：中国科学报 李媛 唐羽琴）

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

作者：马雯等 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发