

# 三维基因组分析点亮人类大脑进化之谜

罗鑫, 宿兵

中国科学院昆明动物研究所, 遗传资源与进化国家重点实验室, 昆明 650223

人类大脑起源于漫长的生命进化过程, 其最显著的改变是大脑的认知功能, 反映在脑容量的显著扩增和脑结构的高度精细化<sup>[1]</sup>。人类进化过程中哪些遗传改变造就了人类大脑是国际科学界长期力图回答的重要科学问题。所有器官包括大脑的形成都是通过发育过程来实现的, 人类独特的脑发育模式源于在进化中基因组积累的功能性突变。通过近 20 年的比较基因组学研究已经发现大量人类特异的基因组序列变异和调控元件, 典型的如人类快速进化区域(human accelerated regions, HARs)和人类特异的增强子(human-specific enhancers, HGEs)<sup>[2,3]</sup>。哺乳动物包括人类的基因组一般长度约 2 m, 折叠在仅有 10  $\mu\text{m}$  大小的细胞核中。基因组在细胞核的三维空间中层次化有序折叠, 其染色质高级结构对发育中细胞的增殖和有序分化至关重要<sup>[4]</sup>。如何将基因组中的序列差异与脑发育的调控改变之间建立因果联系, 并解析其中的分子调控机制, 是颇具挑战的问题。

2021 年 1 月 27 日, 中国科学院昆明动物研究所宿兵研究团队、北京大学生命科学学院李程研究组与中国科学院数学与系统科学研究院张世华研究团队合作构建了非人灵长类动物的高精度三维基因组图谱, 并利用大脑三维基因组的跨物种多组学分析, 发现了人类特异的染色质结构和脑发育调控

元件, 为阐明人类大脑发育的进化机制提供了新思路和证据<sup>[5]</sup>。

在该研究中, 研究人员利用 Hi-C 技术构建了中国猕猴胎脑神经发育高峰期(E84)的高分辨三维基因组图谱。同时, 还获得了猕猴胎脑的转录组图谱、染色质开放区图谱以及染色质锚定蛋白 CTCF 的分布图谱。综合这些猕猴胎脑的多组学图谱数据, 研究人员首次构建了猕猴胎脑发育过程中的染色质精细空间构象, 鉴定了包括染色质区室、染色质拓扑结构域(topologically associating domains, TAD)以及染色质环(Loop)等不同尺度的染色质结构, 以及基因组在大脑发育中发挥重要作用的调控元件(如增强子等)。

通过整合已发表的公共数据, 研究人员进行了跨物种(人类、猕猴和小鼠)三维基因组的进化分析, 发现了多个具有人类特异染色质结构的基因组位点, 包括 499 个人类特异 TADs 和 1266 个人类特异 Loops。进一步的分析发现, 这些人类特异 Loops 显著富集增强子-增强子互作的调控模式, 提示大脑发育在人类祖先中进化出更为精细的转录调控网络。例如, 该研究发现自闭症相关基因 *AUTS2* 在人类大脑胚胎发育阶段受到 14 个增强子的调控, 并且在演化的过程中产生了 8 个人类特异的 Loops 来调控该基因的表达。*AUTS2* 基因通过增强子-增强子的远程调控实

收稿日期: 2021-01-28

基金项目: 中国科学院 B 类先导项目(编号: XDB1301000), 国家自然科学基金委项目(编号: U2002207, 31730088, 31621062, 91631306, 32000406, 31871266, 71532001, 11661141019, 61621003), 科技部重点研发项目(编号: 2016YFA0100103) [Supported by the Strategic Priority Research Program (No. XDB13010000), the National Natural Science Foundation of China (Nos. U2002207, 31730088, 31621062, 91631306, 32000406, 31871266, 71532001, 11661141019, 61621003), and the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFA0100103)]

作者简介: 罗鑫, 博士, 副研究员, 研究方向: 人类大脑进化的遗传学机制。E-mail: luoxin@mail.kiz.ac.cn

通讯作者: 宿兵, 博士, 研究员, 研究方向: 人类起源与进化的遗传学机制。E-mail: sub@mail.kiz.ac.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.20-031

网络出版时间: 2021/2/3 11:21:52

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210202.1457.005.html>

现其时空表达模式的人类特异改变, 导致该基因在人类大脑发育中的高表达。

该研究进一步通过整合分析已发表的人脑胎脑激光显微切割分层以及单细胞表达谱数据, 发现这些人类特异 Loops 调控的基因在胎脑的 SP(subplate) 层的兴奋性投射神经元中显著表达, 由此推测人类特异 Loops 对 SP 层的人类特异发育模式可能发挥重要作用。胎脑 SP 层是脑发育早期神经环路及神经可塑性形成的重要脑层, 在人类进化过程中 SP 层出现了显著的扩张, 其厚度可以达到皮层厚度的 4 倍左右(图 1A)<sup>[6,7]</sup>。但由于在胎儿出生以后, 该脑层逐渐消失, 人们对其形成机制和功能了解较少。该研究结果首次为 SP 层在人类特异脑结构的发育和形成中的重要作用提供了证据。例如, 该研究发现 SP 层特异表达的 *EPHA7* 基因受到一个人类特异 Loop 的调控(图 1B)。通过 CRISPR-Cas9 方法敲除 Loop 一端的增强子, 发现 *EPHA7* 的表达量明显下降, 神经

元的树突发育受到影响。这些结果暗示在人类大脑胚胎发育阶段 *EPHA7* 基因受到人类特异的 Loop 调控, 改变了人类早期神经网络的发育进程。

同时, 该研究也在基因组序列水平解析了人类特异染色质结构变异的遗传学基础, 发现人类特异的 Loop 锚定区显著富集人类特异的核苷酸位点变异和 HARs。一些人类特异的基因组结构变异(structure variations, SVs)可能介导人类特异 Loop 和 TAD 的形成。总体来说, 该研究通过三维基因组层面系统的跨物种进化分析为阐明人类大脑特异表型的遗传机制提供了全新的线索, 这是自 1974 年发现 SP 神经元以来, 第一次从遗传学层面证实 SP 神经元基因表达调控的变化在人类大脑功能演化中的重要作用<sup>[8]</sup>。同时, 该研究中产生的猕猴神经发育高峰期的表现多组学数据为后续猕猴功能基因组的注释以及人类脑疾病的研究提供了极具价值的多组学数据。

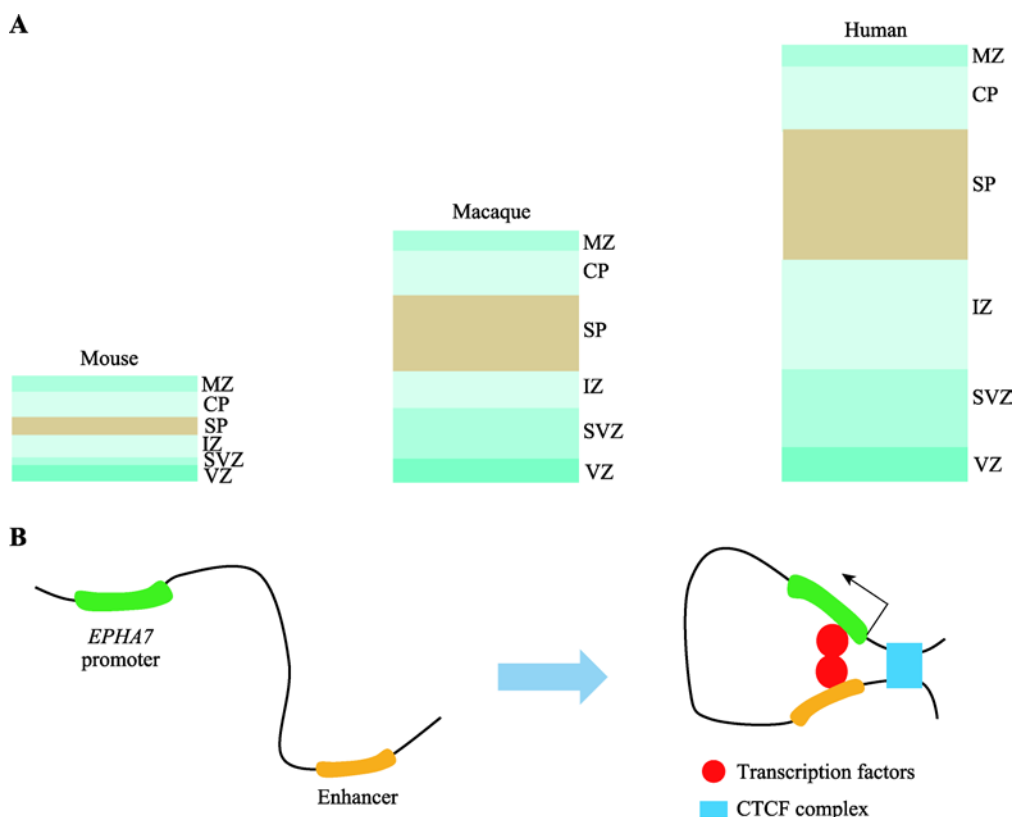


图 1 人类特异 Loop 调控人类胎脑 SP 层神经元发育

Fig. 1 Human specific loops regulate the development of neurons in the SP layer of human fetal brain

A: 胚胎发育中期的人类大脑根据细胞增殖、迁移和分化状态可以分为 6 个层。其中 SP 层厚度在人类进化过程中发生显著扩张。B: 人类特异 Loop 调控基因表达的例子: 调控 *EPHA7* 基因的人类特异 Loop 的形成。*EPHA7* 在 SP 层显著表达, 调控神经元树突的发育。

## 参考文献(References):

- [1] Sousa AMM, Meyer KA, Santpere G, Gulden FO, Sestan N. Evolution of the human nervous system function, structure, and development. *Cell*, 2017, 170(2): 226–247. [DOI]
- [2] Pollard KS, Salama SR, Lambert N, Lambot MA, Coppens S, Pedersen JS, Katzman S, King B, Onodera C, Siepel A, Kern AD, Dehay C, Igel H, Ares M Jr, Vanderhaeghen P, Haussler D. An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature*, 2006, 443(7108): 167–172. [DOI]
- [3] Reilly SK, Yin J, Ayoub AE, Emera D, Leng J, Cotney J, Sarro R, Rakic P, Noonan JP. Evolutionary changes in promoter and enhancer activity during human corticogenesis. *Science*, 2015, 347(6226): 1155–1159. [DOI]
- [4] Zheng H, Xie W. The role of 3D genome organization in development and cell differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(9): 535–550. [DOI]
- [5] Luo X, Liu YT, Dang DC, Hu T, Hou YP, Meng XY, Zhang FY, Li TT, Wang C, Li M, Wu HX, Shen QS, Hu Y, Zeng XR, He XC, Yan LZ, Zhang SH, Li C, Su B. Comparative 3D genome analyses identify human-specific evolutionary changes during corticogenesis. *Cell*, 2020, doi. 10.1016/j.cell.2021.01.001. [DOI]
- [6] Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol*, 1990, 297(3): 441–470. [DOI]
- [7] Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(3): 133–146. [DOI]
- [8] Kostovic I, and Molliver ME. New interpretation of laminar development of cerebral cortex synaptogenesis in different layers of neopallium in human fetus. *Anat Rec*, 1974, 178: 395. [DOI]