

• 前沿荟萃 •

染色质三维结构与基因调控网络在儿童代谢性疾病中的遗传学机制进展

高建芳¹, 单小玉², 郭锡熔¹

1. 上海市同仁医院, 上海交通大学医学院附属同仁医院内分泌科, 上海 200336; 2. 蚌埠医科大学生命科学院

摘要: 基因表达不仅由编码序列决定, 还受非编码区调控元件的调控。作为关键表观遗传因素, 染色质三维结构的动态变化与疾病发生密切相关。三维基因组通过空间构象将远距离的启动子、增强子等顺式调控元件聚集, 从而调控胰岛素分泌、脂肪细胞分化及能量代谢等关键通路中的基因表达。本文综述了染色质三维结构的基本特征及其在儿童代谢性疾病中的研究进展, 重点探讨其在肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪肝等疾病中的调控机制。通过了解染色质三维结构变化和基因调控之间的关系, 从而更深入理解儿童代谢性疾病。

关键词: 染色质三维结构; 三维基因组; 基因表达调控; 儿童代谢性疾病; Hi-C 技术

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2025)10-1082-04 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0302

Progress in genetic mechanisms of chromatin 3D structure and gene regulatory networks in pediatric metabolic disorders

GAO Jianfang¹, SHAN Xiaoyu², GUO Xirong¹

1. Department of Endocrinology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; 2. College of Life Sciences, Bengbu Medical University

Corresponding author: GUO Xirong, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

Abstract: Gene expression is not solely determined by coding sequences but is also regulated by non-coding cis-regulatory elements. As a key epigenetic factor, the dynamic organization of chromatin in three-dimensional (3D) space plays a critical role in the onset and progression of disease. The 3D genome architecture enables distal cis-regulatory elements, such as promoters and enhancers, to be spatially juxtaposed, thereby orchestrating gene expression in essential metabolic pathways, including insulin secretion, adipocyte differentiation, and energy metabolism. This review summarizes the fundamental characteristics of chromatin 3D structure and highlights recent advances in its role in pediatric metabolic diseases. Particular attention is given to its regulatory mechanisms in obesity, diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. Understanding the interplay between 3D genome organization and gene regulation provides novel insights into the molecular basis of pediatric metabolic diseases.

Keywords: chromatin 3D structure; three-dimensional genomics; gene expression regulation; pediatric metabolic diseases; Hi-C

1990—2021 年间, 全球儿童和青少年肥胖患病率增长了 2 倍多, 预计到 2050 年, 肥胖儿童和青少年(5~24 岁)将达 3.6 亿, 凸显出青少年群体中肥胖问题的迅猛增长和严峻趋势^[1]。儿童青少年肥胖不仅会带来体型的改变, 更重要的是引起糖尿病、高血脂、脂肪肝、高血压、冠心病等多种代谢性疾病发生, 对全球健康构成了巨大负担^[2-4]。代谢性疾病通常伴随胰岛素抵抗, 进而干扰葡萄糖稳态、脂质代谢等多个代谢通路^[5]。在这些复杂的病理变化背后,

遗传变异与表观遗传调控共同参与并发挥关键调节作用。全基因组关联研究发现, 大量与代谢性疾病相关的遗传变异位点分布在非编码区域, 通过调控胰岛素分泌、脂肪细胞分化以及能量代谢的关键基因发挥作用, 如 *TCF7L2* 和 *OTUD3* 基因多态性与糖尿病和肥胖的发病风险显著相关^[6-7]。然而, 遗传变异只能解释部分代谢性疾病的发生风险, 表观遗传机制(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 的调控)则为其发病机制增添了更多复杂性与可塑

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2701900, 2021YFC2701903); 上海交通大学医学院上海同仁医院科研基金(TRYJ2024LC03); 国家自然科学基金(82100915)

作者简介: 高建芳(1990—), 女, 硕士学位, 主要研究方向为儿童肥胖和生长发育。

通信作者: 郭锡熔, E-mail: xrguo@shsmu.edu.cn

性。随着基因组学的发展,基因组的研究从一维(基因序列)、二维(不同序列的相互作用)层面,逐渐深入到三维(染色质的空间构象)阶段,三维基因组学成为解码遗传变异与表观调控功能的重要工具。考虑到大多数与代谢性疾病相关的遗传变异位于非编码区,往往通过三维染色质折叠影响远距离基因的表达。同时,表观遗传修饰调控染色质结构的可塑性与功能区域划分,决定顺式调控元件与其靶基因的空间接触效率。因此研究基因组的三维结构对于揭示儿童代谢性疾病分子机制显得非常有必要。

1 染色质的多层级空间结构及其在基因调控中的机制

近年来,伴随着以高通量染色体构象捕获(high-throughput chromosome conformation capture, Hi-C)为代表的三维基因组解析技术的蓬勃发展,三维基因组在代谢性疾病的发生、发展中扮演的角色被逐步发掘^[8]。染色质三维结构是一个近 2m 长的基因组精细折叠在 10~20 μ m 的细胞核里,从而在空间上组织形成的三维层级结构,主要包括染色质区室(A/B compartments)、拓扑结构域(TADs)与染色质环(chromatin loops, loops)^[9]。

A/B 区室在基因组中一般呈间隔分布。A 区室通常代表开放染色质区域,具有高度转录活性、基因富集的特征,并富含与主动转录相关的组蛋白修饰标记,主要分布于细胞核内部。B 区室呈现染色质高度压缩、转录活性低下的特征,基因含量较少,富集有与基因沉默相关的组蛋白修饰,位于核的外围。研究发现 A 区室通常与表达活跃的开放染色质相关,而 B 区室与转录抑制的闭合染色质相关^[10]。当生物体生命活动/生理状态发生变化时,常常伴随 B 区室向 A/A to B 的转换,在此过程中,染色质状态、开放性或者可及性会产生变化,进而影响一系列调控因子或元件与开放染色质区域的结合状态(与 ATAC-seq 互相验证)。

TADs 是染色质的自相互作用拓扑关联域,一般区域内的互作频率显著高于毗邻的两个区域互作频率,是基因组在空间结构中基本的组织形式,大小可达 1Mb,富含 H3K27me3 修饰、RNA 聚合酶 II 以及 CTCF 结合位点,通常与组蛋白修饰、甲基化修饰有关^[11-12]。增强子是远端顺式调控 DNA 序列,被视为核心调控元件,能够以方向、位置和距离无关的方式在时空和表达水平上调控靶基因的表达。它们常位于距离靶基因较远的基因组区域,并通过染色质三维构象与靶启动子实现功能互作^[13-14]。这种

增强子和基因之间的长距离相互作用主要发生在 TADs 内,因此 TADs 起到基因表达“隔离器”的作用,限制增强子与启动子之间的交互范围,从而维持基因调控的空间特异性。大部分与疾病相关的基因组变异,包括与肥胖和 2 型糖尿病相关的变异,都位于可能是增强子的基因组调控区域^[15-16]。

Loops 是由于染色质在空间中形成的在区室中互作频率相对周围较强的区域的环状结构,这种结构可以使在线性距离很远的元件得以相遇,以此来调控基因的转录和表达。如从空间上拉近增强子和目标基因启动子物理接触,形成增强子-启动子-染色质环,通过募集转录因子和辅助因子,它们可以与靶基因启动子发生物理相互作用,从而精确调控基因的转录起始^[17]。

总之,染色质的三维结构不仅在维持基因表达的稳定性方面至关重要,还通过动态重塑适应环境变化,是基因组功能性调控的核心基础。

2 三维结构研究在儿童代谢性疾病的可应用分析

随着 Hi-C 等高通量技术的普及,染色质三维结构在代谢性疾病中的作用逐渐引起关注。如增强子 E1 能够调控糖脂代谢紊乱关键表观遗传调控因子 PPAR α -seRNA 的表达,加剧高糖和棕榈酸诱导的脂滴和游离脂肪酸的积累及降低胰岛素诱导的葡萄糖吸收^[18]。儿童代谢性疾病,如儿童期肥胖、2 型糖尿病早期表型、非酒精性脂肪性肝病等发病机制中,染色质三维结构被认为是遗传变异与表观遗传调控中的桥梁,参与了增强子-启动子互作、TADs、loops 形成稳定性维持等多个环节调控。

2.1 肥胖相关的三维基因组调控 近年来,儿童肥胖的遗传学研究取得了显著进展,既往研究通过整合 57 个人类细胞类型的三维基因组数据(包括 Hi-C、Capture-C、ATAC-seq 和 RNA-seq)^[19],结果显示胰腺 α 细胞和 β 细胞的开放染色质区域在儿童肥胖相关的基因组信号中表现出显著富集,提示胰腺细胞染色质三维结构在儿童肥胖的遗传机制中可能发挥关键作用。此外,该研究通过精确的染色质互作定位,进一步识别出多个与肥胖相关的候选效应基因(ADCY3、BDNF、FTO 和 TMEM18)。GO 分析表明,这些基因可能通过调控 cAMP、GnRH 及 HIF-1 等信号通路参与肥胖发生。此外, Pan 等^[20]利用 Hi-C 与 GWAS 多层次功能基因组学方法,将人源白色脂肪细胞的染色体互作数据与脂肪相关基因表达及临床表型数据[体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比、空腹胰岛素和胰岛素敏感性指数]相

结合,从三维基因组角度解析顺式调控机制。通过 cis-eQTL 分析,识别出 42 个由启动子互作区域内的变异调控的基因,这些基因的表达水平与 BMI 显著相关。其中,MAP2K5、LACTB、ORMDL3 和 ACADS 等基因均受到与 BMI 或代谢表型相关的 SNP 调控,且这些 SNP 位于调控元件与启动子之间的环状互作区域,表明与启动子成环的 cis-eQTL 变异对基因表达的影响与肥胖和相关代谢特征相关。

动物水平研究中,Hi-C 数据显示高脂饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中的大部分 A/B 区室及 TAD 边界结构保持稳定,但染色质互作显著增加,尤其是与启动子区域重叠的互作区域,证明了启动子与增强子的三维互作对肥胖相关基因的表达调控至关重要^[21]。此外,有研究采用 Hi-C 技术分析了猪在高脂日粮诱导增重与能量限制诱导减重条件下的不同脂肪组织三维结构^[22],揭示了脂肪组织三维结构与基因转录调控的动态变化。该研究基于 A/B 区室和 TAD 边界频率的一致性计算,发现不同脂肪组织间 1.31% 的基因组区段存在 A/B 区室差异,约 1.01% 的区域存在 TAD 边界频率差异。值得注意的是,这些差异性 TAD 边界更易富集 CTCF 结合位点、转座元件及功能相关基因,并通过改变启动子与调控元件之间的空间互作,影响脂质代谢相关基因的表达。例如,背部皮下脂肪中特定 TAD 边界的存在促进了成脂基因 EN1 的高表达,而大网膜脂肪中 TAD 缺失则增强了促炎基因 TCF21 的表达活性。

综上所述,肥胖相关的三维基因组调控研究揭示了染色质互作和表观遗传修饰的动态变化,以及其对脂肪细胞分化、基因表达和代谢功能的深远影响。这些发现为理解儿童肥胖的分子机制和开发治疗策略提供了重要依据。

2.2 非酒精性脂肪肝相关的三维基因组调控 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病中有约 30%~50% 可归因于遗传因素^[23],三维基因组结构的动态变化有助于揭示其潜在的调控机制。整合高分辨率的 Hi-C 三维互作图谱、ONT 重测序、RNA-seq 和 ChIP-seq 等多组学数据发现,NAFLD 肝脏中的 A/B 区室仅有 2.34% 的基因组区域发生切换,其中由 B 至 A 转换显著上调了脂质代谢相关基因的表达。同时,约 5%~10% 的 TAD 边界在 NAFLD 中被破坏,导致局部基因调控网络重构;此外,NAFLD 肝脏中整体 loops 数量减少,提示了染色质空间构象在 NAFLD 发病过程中发生系统性重塑。进一步分析识别出

NAFLD 中 723 个特异性 loops 结构,结合 RNA-seq 数据研究环变异与基因表达之间的关系。对受这些环调控的差异表达基因进行 GO 富集和 KEGG 分析,发现了参与新生脂肪形成的标志性基因,如 Scd1 和 Elovl6 在 NAFLD 中的表达下调,而 Elovl6 下调与 TAD 和 loop 中 3D 结构的重组密切相关。潜在与 NAFLD 发病机制相关的候选基因 Camk1d 同样表现出表达下调,其转录水平受到 CNV、SV、loops、TAD 边界及染色质互作矩阵等多重三维基因组因素的协同调控^[24]。这些发现不仅深化了对儿童 NAFLD 发病机制的理解,也为开发基于三维基因组调控的治疗策略提供了新的理论框架。

2.3 糖尿病相关的三维基因组调控 2 型糖尿病的遗传风险主要通过影响胰岛增强子活性的变异来介导^[25]。然而,胰岛增强子调控的基因在很大程度上是未知的,这阻碍了发现与疾病相关的基因网络和受风险变异干扰的通路以及开发新的治疗途径。染色质构象的组织特异性图谱可用于识别远端调控元件的候选靶基因并告知疾病风险变异的分子机制。Greenwald 等^[26]首次从全基因组维度绘制了胰岛特异性互作图谱,同时基于增强子-启动子互作调控网络筛选得到多个潜在的致病性增强子位点。研究确定了数千个胰岛增强子的远端候选靶基因,其中许多相互作用超过 1MB,进一步分析发现 30 个与 2 型糖尿病风险相关的增强子精细定位变异,其中 24 个位于胰岛可及染色质区域,并表现出显著的等位基因表达不平衡。通过整合染色质环路、启动子邻近性和 eQTL 映射,该研究筛选出 8 个候选功能增强子突变位点,其对应靶基因富集于囊泡介导的蛋白运输与分泌通路中。说明了 2 型糖尿病相关的遗传风险位点主要通过胰岛中增强子-启动子三维互作,影响关键靶基因的表达,从而参与胰岛素分泌相关的生物通路,推动疾病发生。

此外,利用启动子捕获 Hi-C 策略,研究构建了人类胰岛中基因启动子与调控元件之间的高分辨率三维互作图谱,揭示了超过 1 300 组由胰岛增强子、超级增强子以及活跃的启动子组成的 3D 区域,其中部分区域与葡萄糖依赖的胰岛功能活性密切相关。例如,2 型糖尿病关键基因 TCF7L2 所在 TADs 内,增强子与启动子之间的远距离互作在糖尿病相关状态下显著增强,影响胰岛素分泌功能;而 SLC30A8 基因的增强子-启动子互作在 2 型糖尿病患者中明显减弱,亦与胰岛素分泌能力下降相关。通过整合多组学数据,研究识别出大量功能性顺式

调控元件,并进一步提出并定义了“枢纽增强子(enhancer hub)”作为重要的三维调控功能单元。枢纽增强子被证实在调控与胰岛 β 细胞功能、分化及糖尿病相关的关键基因中发挥核心作用,且常包含对胰岛素分泌具有显著遗传影响的 DNA 变异,可应用枢纽增强子来评估胰岛素调控变异引起的 2 型糖尿病风险^[27]。

人类胰岛的三维染色质构象研究为解析 2 型糖尿病的遗传机制提供了全新视角。然而,针对儿童期糖尿病,尤其是肥胖相关的胰岛功能障碍的三维染色质研究仍处于空白阶段。儿童处于动态发育状态,其胰岛细胞的染色质结构更具可塑性,调控元件的开放性及增强子-启动子互作模式可能随年龄、代谢状态发生显著变化。因此,儿童期糖尿病表观遗传基础和染色质空间组织模式可能与成人存在本质差异,这一尚未深入探索的领域具有重要的研究潜力,有望为儿童糖尿病的早期识别与机制解析提供关键突破。

综上所述,染色质三维结构中的关键单元——A/B 区室、TADs 以及 loops,彼此动态联系、协同调控代谢相关基因的表达,从而在多个层面调节儿童代谢性疾病的进程。然而,尽管三维基因组学近年来发展迅速,当前研究仍存在诸多局限,如大多数研究仍主要聚焦于动物或细胞模型,尚缺乏与儿童代谢相关数据支持。未来的研究可以进一步拓展至类器官模型,通过整合染色质三维结构与多组学分析,更接近真实生理状态。同时,随着可解释性 AI 模型的发展,实现海量组学数据的高效整合与深入挖掘,有望加速揭示儿童代谢性疾病的精准治疗机制,为个体化干预策略的制定提供关键支持。

参考文献

- [1] Kerr JA, Patton GC, Cini KI, et al. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: A forecasting study for the global burden of disease study 2021[J]. *Lancet*, 2025, 405(10481): 785-812.
- [2] Huang Y, Sulek K, Stinson SE, et al. Lipid profiling identifies modifiable signatures of cardiometabolic risk in children and adolescents with obesity[J]. *Nat Med*, 2025, 31(1): 294-305.
- [3] Ma G, Meyer CL, Jackson-Morris A, et al. The return on investment for the prevention and treatment of childhood and adolescent overweight and obesity in China: A modelling-study[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 43: 100977.
- [4] Han C, Song Q, Ren Y, et al. Global prevalence of prediabetes in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2022, 14(7): 434-441.
- [5] Sethi JK, Hotamisligil GS. Metabolic messengers: Tumour necrosis factor[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(10): 1302-1312.
- [6] Zhou N, Qi H, Liu J, et al. Deubiquitinase OTUD3 regulates metabolism homeostasis in response to nutritional stresses[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(7): 1023-1041.
- [7] Huang T, Zhuang Z, Heianza Y, et al. Interaction of diet/lifestyle intervention and tcf7l2 genotype on glycemic control and adiposity among overweight or obese adults: Big data from seven randomized controlled trials worldwide [J]. *Health Data Sci*, 2021, 2021: 9897048.
- [8] Krumm A, Duan Z. Understanding the 3D genome: Emerging impacts on human disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 90: 62-77.
- [9] Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 414-428.
- [10] Barutcu AR, Lajoie BR, McCord RP, et al. Chromatin interaction analysis reveals changes in small chromosome and telomere clustering between epithelial and breast cancer cells[J]. *Genome Biol*, 2015, 16: 214.
- [11] Rao SSP, Huang SC, Glenn StHilaire B, et al. Cohesin loss eliminates all loop domains [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 305-320.
- [12] Hamagami N, Wu DY, Clemens AW, et al. NSD1 deposits histone H3 lysine 36 dimethylation to pattern non-CG DNA methylation in neurons [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(9): 1412-1428.
- [13] Zabidi MA, Stark A. Regulatory enhancer-core-promoter communication via transcription factors and cofactors [J]. *Trends Genet*, 2016, 32(12): 801-814.
- [14] Yan W, Chen D, Schumacher J, et al. Dynamic control of enhancer activity drives stage-specific gene expression during flower morphogenesis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1705.
- [15] Javierre BM, Burren OS, Wilder SP, et al. Lineage-specific genome architecture links enhancers and non-coding disease variants to target gene promoters[J]. *Cell*, 2016, 167(5): 1369-1384.
- [16] Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA[J]. *Science*, 2012, 337(6099): 1190-1195.
- [17] Bai F, Shu P, Deng H, et al. A distal enhancer guides the negative selection of toxicglycoalkaloids during tomato domestication[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2894.
- [18] Ma X, Mei S, Wuyun Q, et al. Super-enhancer-driven LncRNA PPAR α -seRNA exacerbates glucolipid metabolism and diabetic cardiomyopathy via recruiting KDM4B[J]. *Mol Metab*, 2024, 86: 101978.
- [19] Trang KB, Pahl MC, Pippin JA, et al. 3D genomic features across >50 diverse cell types reveal insights into the genomic architecture of childhood obesity[J]. *medRxiv*, 2024.

(下转第 1090 页)

- plasmic reticulum stress: One of the culprits of adipocyte dysfunction in obesity[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2024, 15: 1882410785.
- [18] DiasAraújo AR, Bello AA, Bigay J, et al. Surface tension-driven sorting of human perilipins on lipid droplets[J]. *J Cell Biol*, 2024, 223(12): e202403064.
- [19] Abuhattum S, Kotzbeck P, Schlüßler R, et al. Adipose cells and tissues soften with lipid accumulation while in diabetes adipose tissue stiffens [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10325.
- [20] Sué E, Villard C, Manneville JB. Mitochondria: At the crossroads between mechanobiology and cell metabolism [J]. *Biol Cell*, 2023, 115(9): e2300010.
- [21] Zhang H, Tsui CK, Garcia G, et al. The extracellular matrix integrates mitochondrial homeostasis[J]. *Cell*, 2024, 187(16): 4289-4304.
- [22] Jia Z, Feng Z, Wang L, et al. Resveratrol reverses the adverse effects of a diet-induced obese murine model on oocyte quality and zona pellucida softening[J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2623-2633.
- [23] Spurlock BM, Xie Y, Song Y, et al. Mitochondrial fusion and cristae reorganization facilitate acquisition of cardiomyocyte identity during reprogramming of murine fibroblasts[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(3): 115377.
- [24] Calcaterra V, Zuccotti G. Physical exercise as a non-pharmacological intervention for attenuating obesity-related complications in children and adolescents[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5046.
- [25] Li L, Wei Y, Fang C, et al. Exercise retards ongoing adipose tissue fibrosis in diet-induced obese mice[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(3): 325-335.
- [26] Javaid HMA, Sahar NE, Zhu G, et al. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti-inflammatory effect of meteorin-like[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3480.
- [27] Ivan JVJ, Bailey DP, Yuan W, et al. Mechanical overload-induced muscle-derived extracellular vesicles promote adipose tissuelipolysis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21644.
- [28] Wolff G, Taranko A, Meln I, et al. Diet-dependent function of the extracellular matrix proteoglycan Lumican in obesity and glucose homeostasis [J]. *Mol Metab*, 2019, 19: 97-106.
- [29] Li X, Zhao Y, Chen C, et al. Critical role of matrix metalloproteinase 14 in adipose tissue remodeling during obesity [J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(8): e00564-19.
- [30] Kim KE, Shin HJ, Ju Y, et al. Intermittent fasting attenuates metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis by enhancing the hepatic autophagy-lysosome pathway[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4574.
- [31] Omrane M, Ben M'Barek K, Santinho A, et al. LC3B is lipidated to large lipid droplets during prolonged starvation for noncanonical autophagy[J]. *Dev Cell*, 2023, 58(14): 1266-1281.
- [32] Anguita-Ruiz A, Bustos-Aibar M, Plaza-Diaz J, et al. Omics approaches in adipose tissue and skeletal muscle addressing the role of extracellular matrix in obesity and metabolic dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2756.
- [33] Pavlidou E, Papadopoulou SK, Fasoulas A, et al. Clinical evidence of low-carbohydrate diets against obesity and diabetes mellitus[J]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 240.
- [34] Seetharaman S, Vianay B, Roca V, et al. Microtubules tune mechanosensitive cell responses [J]. *Nat Mater*, 2022, 21(3): 366-377.
- [35] Shi S, Li Q, Cao Q, et al. EMT transcription factors are involved in the altered cell adhesion under simulated microgravity effect or overloading by regulation of E-cadherin [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1349.
- [36] Wang L, Wang S, Shi Y, et al. YAP and TAZ protect against white adipocyte cell death during obesity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5455.

收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-07-14 本文编辑:王悦

(上接第 1085 页)

- [20] Pan DZ, Garske KM, Alvarez M, et al. Integration of human adipocyte chromosomal interactions with adipose gene expression prioritizes obesity-related genes from GWAS [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1512.
- [21] Qin Y, Grimm SA, Roberts JD, et al. Alterations in promoter interaction landscape and transcriptional network underlying metabolic adaptation to diet [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 962.
- [22] Jin L, Wang D, Zhang J, et al. Dynamic chromatin architecture of the porcine adipose tissues with weight gain and loss[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3457.
- [23] Yan T, Yan N, Wang P, et al. Herbal drug discovery for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(1): 3-18.
- [24] Xu L, Yin L, Qi Y, et al. 3D disorganization and rearrangement of genome provide insights into pathogenesis of NAFLD by integrated Hi-C, Nanopore, and RNA sequencing[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3150-3164.
- [25] Xue A, Wu Y, Zhu Z, et al. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2941.
- [26] Greenwald WW, Chiou J, Yan J, et al. Pancreatic islet chromatin accessibility and conformation reveals distal enhancer networks of type 2 diabetes risk[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2078.
- [27] Miguel-Escalada I, Bonàs-Guarch S, Cebola I, et al. Human pancreatic islet three-dimensional chromatin architecture provides insights into the genetics of type 2 diabetes [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1137-1148.

收稿日期:2025-03-27 修回日期:2025-06-09 本文编辑:王悦