

自闭症与染色质三维结构关系的研究进展

高海明, 张媛媛, 何蓉*

中国医科大学附属盛京医院临床遗传科, 沈阳 110004

摘要: 自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种发病率在1%~2%的复杂神经系统疾病,其发病具有显著的遗传异质性。三维基因组学研究揭示了染色质空间拓扑结构的动态调控在ASD病理机制中的核心作用,尤其是拓扑关联结构域(topologically associated domains, TADs)的边界破坏或内部互作紊乱,可通过表观遗传重编程导致神经发育关键基因的时空表达失调。然而,目前对ASD相关三维基因组变异尚未得到系统性解析以及现有临床诊断体系缺乏对三维基因组标志物的整合应用。系统综述了TADs介导的染色质区室化调控在ASD神经发展中的分子机制,总结了高通量染色体构象捕获技术(high-throughput chromosome conformation capture, Hi-C)及其衍生方法在ASD三维表观基因组图谱构建中的技术创新,以期ASD的早期分子分型及靶向治疗提供理论支撑和技术范式。

关键词: 染色质三维结构; 自闭症谱系障碍; 拓扑关联结构域; 非编码区变异; Hi-C技术

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2024.0206

中图分类号: Q39, R742.8

文献标志码: A

The Research Progress on the Relationship Between Autism and the Three-dimensional Structure of Chromosomes

GAO Haiming, ZHANG Yuanyuan, HE Rong*

Department of Clinical Genetics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurological disorder with an incidence rate of 1% to 2%, characterized by significant genetic heterogeneity. Three-dimensional genomics research has revealed the core role of dynamic regulation of chromatin spatial topology in the pathological mechanism of ASD, especially the disruption of boundaries or internal interactions within topologically associated domains (TADs), which could lead to spatiotemporal expression dysregulation of key neurodevelopmental genes through epigenetic reprogramming. However, ASD-related three-dimensional genomic variations related has not been systematically clarified and the existing clinical diagnostic system lacks the integrated application of three-dimensional genomic markers. The article systematically reviewed the molecular mechanisms of TAD-mediated chromatin compartmentalization regulation in ASD neurodevelopment and summarized the technological innovations of high-throughput chromosome conformation capture technology (Hi-C) and its derivative methods in the construction of three-dimensional epigenomic maps of ASD, in order to provide theoretical support and technical paradigms for the early molecular typing and targeted treatment of ASD.

Key words: chromosome three-dimensional structure; autism spectrum disorder; topologically associated domains; non-coding region variation; Hi-C technology

自闭症谱系障碍(ASD)是一种以社交沟通障碍和刻板重复行为为核心特征的复杂神经发育障碍,全球发病率约为1%~2%,遗传率高达60%~90%^[1]。近年来,遗传学研究揭示了ASD与多种

遗传因素的密切联系,包括新发变异(de novo variants, DNVs)、罕见单核苷酸变异(single-nucleotide variants, SNVs)以及与神经发育相关的多基因评分(polygenic risk scores)等^[2]。这些发现表

收稿日期: 2024-12-24; 接受日期: 2025-02-27

基金项目: 辽宁省民生科技计划项目(2021JH2/10300121)。

联系方式: 高海明 E-mail: gaohm@sj-hospital.org; *通信作者 何蓉 E-mail: her@sj-hospital.org

明,遗传因素在ASD风险中的贡献显著超过环境因素。随着基因组学技术的进步,研究者逐步从单一基因分析转向多维度遗传机制的探索,而三维基因组学的兴起为解析ASD的分子机制提供了新视角。其中,染色质三维结构的基本功能单元——拓扑关联结构域(topologically associated domains, TADs),因在基因组空间组织和基因表达调控中的关键作用,已成为神经发育疾病研究的热点^[3-7]。TADs通过调控基因簇的协同表达,可能影响与ASD相关的神经发育通路,这为揭示ASD的发病机制开辟了新的研究方向。

尽管遗传学研究已取得重要进展,但ASD的遗传基础仍属空白。首先,目前约80%ASD病例无法通过已知的遗传变异完全解释^[6],提示仍存在大量未被识别的遗传或表观遗传因素。其次,现有研究多聚焦于编码区变异,而对非编码区变异的关注相对不足。非编码区占人类基因组的98%^[8],其变异可能通过调控基因表达或染色质结构影响疾病表型,但相关机制在ASD中仍不明确。此外,三维基因组学在ASD研究中的应用尚处于初级阶段。尽管TADs的结构异常已被发现与多种发育疾病相关,但其在ASD中的具体作用模式、边界破坏如何影响神经发育相关基因的表达,以及这些变化如何与其他遗传变异协同导致疾病表型等问题,仍缺乏系统性整合与深入解析。本文系统综述了TADs在ASD发生发展中的潜在作用,总结了高通量染色体构象捕获技术及其衍生技术在ASD三维表观基因图谱构建中的研究进展,以期通过多维度的机制解析,为改善ASD患者的临床管理及生活质量提供科学支撑。

1 自闭症的遗传学研究进展

自闭症谱系障碍的遗传学研究揭示了其高度异质性的遗传基础,涉及DNVs、SNVs、多基因风险评分以及表观遗传调控的复杂相互作用(表1)。基于大规模家系样本的全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)研究表明,DNVs、SNVs以及多基因风险评分与患儿及其核心家系的表型严重程度显著相关^[2]。一项针对5 100名ASD患者的WES研究显示,14.1%的病例携带ASD相关罕见变异,在这些罕见变异患者中52%为单核苷酸或小片段序列变异(如错义或无义突变)、46%为染色体结构变异(包括拷贝数变异、倒位、大片段插入、单亲二体及串联重复扩增)、2%为线粒体DNA变异^[16]。这些数据表明,遗传因素在ASD病因学中占据主导地位,而环境因素可能通过影响表观遗传修饰等发挥间接调控作用^[9]。

父母生育年龄对子代ASD风险的影响具有显著的遗传机制异质性。父系年龄增长导致的生殖细胞DNVs累积已被证实与神经发育相关基因的功能破坏密切相关^[2]。值得注意的是,携带罕见变异基因在兴奋性与抑制性神经元中的富集程度显著高于常见变异相关基因,这一发现支持了ASD表型异质性源于神经发育关键通路(如突触形成、染色质重塑)的遗传扰动假说^[16]。性别差异分析进一步表明,女性患者需更高的遗传负荷方可显现ASD表型,提示X染色体失活机制及性激素调控可能赋予女性更强的遗传耐受性^[10]。

在ASD的遗传亚型中,雷特综合征(rett syn-

表1 自闭症影响因素分类
Table 1 Classification of factors affecting autism

分类	子类	关键机制	参考文献
遗传因素	DNVs	神经发育相关基因功能破坏	[2-3]
	罕见SNVs/CNVs	单核苷酸/小片段变异(52%)、染色体结构变异(46%)直接破坏	[3]
		关键基因或调控元件	
	多基因风险评分	常见SNPs叠加效应	[7-9]
	父母生育年龄	父系年龄增长导致生殖细胞DNVs增加	[2]
表观遗传因素	性别差异	女性需更高遗传负荷;X染色体失活和性激素可能增强耐受性	[9]
	非编码区结构变异	破坏启动子/增强子与远端基因的染色质三维互作,干扰时空特异性表达	[4-7,9-15]
环境因素	孕期暴露	炎症、氧化应激等	[9]

注:DNVs—新发变异;SNVs—单核苷酸变异;CNVs—拷贝数变异(copy number variation)

drome, RTT)的分子机制研究为表观遗传调控异常提供了关键证据。RTT主要由X连锁基因*MECP2*(methyl-CpG-binding protein 2)的功能缺失突变引起。*MeCP2*蛋白通过结合甲基化DNA并招募组蛋白去乙酰化酶复合物,动态调控染色质压缩状态,同时磷酸化修饰可介导神经元活动依赖的全基因组染色质重塑^[11]。此外,染色质重塑因子(chromodomain helicase DNA-binding protein 8, CHD8)的杂合突变已被证实可导致ASD特异性亚型,表现为巨颅畸形、睡眠障碍及胃肠道功能异常,其机制可能与Wnt/ β -catenin信号通路及神经前体细胞增殖失调相关^[12]。近年来,尽管基于多基因评分系统^[12,17]和分级基因致病性评估模型^[14]的联合应用显著提升了ASD遗传风险的预测精度,但仍然无法解释约80%的ASD病例^[6],提示非编码调控元件及三维基因组结构变异可能在此过程中发挥重要作用。

全基因组测序研究为解析ASD的非编码遗传机制提供了新视角。一项针对2 308名多患病成员家系的WGS分析发现,非编码区结构变异(如启动子、增强子区域)可通过破坏染色质三维互作影响远端基因表达,并在斑马鱼模型中成功复现ASD核心表型(社交障碍与睡眠节律异常)^[10]。进一步进化保守性分析表明,位于高度保守启动子区的DNVs可显著增加ASD患病风险^[15,18]。然而,非编码区变异调控ASD表型的具体分子机制(如染色质空间构象改变、非编码RNA功能失调等)仍亟待通过整合三维基因组学与单细胞表观组学技术深入解析。

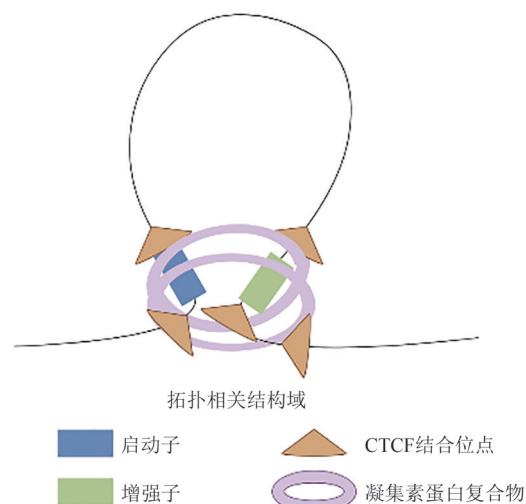
2 染色质三维结构的功能与调控机制

哺乳动物受精后会发​​生染色质重塑,主要是从松弛状态逐步建立多层次的三维结构体系^[19]。该体系包含四个层级特征:核内空间区域划分、区室化隔间、染色质环和拓扑关联结构域(topological correlation domain, TADs)。其中,染色质区室化形成的A/B区室可作为转录活性的空间极化单元,A区室(有活性)通过聚集转录调控复合物与表观遗传修饰因子形成转录工厂,显著提升调控元件的作用效率;而B区室(无活性)则通过空间隔离维持基因组的静默状态。在千碱基尺度上,染色质通过“环状挤出”机制形成动态的环状结

构^[20-21]。该模型指出,凝集素蛋白复合物沿染色质纤维进行定向滑动时,当遇上CTCF(CCCTC结合因子)的取向依赖性结合位点后运动即被终止,从而形成稳定的染色质环。值得注意的是,CTCF和凝集素蛋白介导的染色质环不仅参与基因组三维折叠,也可通过建立特异的染色质微环境调控基因表达。

作为染色质三维组织的核心功能单元,TADs在基因表达调控中发挥重要作用^[22]。TADs主要功能包括:通过物理边界限制增强子-启动子的相互作用范围;维持功能基因组元件的空间共定位;确保发育程序的时空特异性执行。全基因组互作分析显示,TADs内部具有显著增高的自我互作频率,而边界区域的互作频率降低5~10倍^[23],这种特征性分布将基因组划分为功能协调的转录调控单元。CTCF和凝集素蛋白复合物通过双锚定机制介导TAD边界形成。一方面,CTCF通过锌指结构域识别特定的DNA基序;另一方面,凝集素蛋白复合物通过ATP依赖的环状挤出过程划定TAD边界^[24-25]。值得注意的是,约68%的TAD边界存在CTCF结合位点,但仅23%的CTCF位点参与边界形成^[26],提示边界确立需要协同的序列特征和表观遗传修饰(图1)。

早期进化理论认为,TADs因具有维持基因组



注:呈环状结构的凝集素蛋白复合物在染色质上滑动,直到遇到两个方向相反的CTCF结合位点建立的屏障,凝集素蛋白复合物随即被固定,从而形成DNA环。该机制使线性距离较远的启动子和增强子在空间上接近并发生相互作用。

图1 TAD结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of TAD structure

稳定性和防止异常增强子-启动子互作的核心功能,其结构受到强化选择压力。然而,比较基因组学研究揭示了TADs结构显著的可塑性,比如果蝇属各物种间仅25%的TADs具有同源保守性^[26],提示进化过程中存在广泛的边界重组事件。同时,这种动态改变具有功能特异性,即发育调控基因富集的TADs保守性较高,而管家基因所在的TADs进化速率可以提升3.2倍^[27]。单细胞多组学分析进一步揭示了TADs的细胞类型特异性,不同细胞系间30%~50%的TAD结构存在差异,但在特定谱系(如神经前体细胞)中保守性显著提高^[28]。这种动态调控可能通过以下机制实现:细胞特异性转录因子介导的染色质重构;增强子元件的时空特异性激活;染色质相分离形成的液-液相分离区室。值得注意的是,TAD边界的破坏主要影响邻近基因(<200 kb)的表达水平,对远端基因的影响有限^[29-30],表明基因组三维结构具有功能模块化的缓冲机制。

3 三维基因组结构在自闭症发育调控中的机制研究进展

近年来,随着三维基因组学技术的突破性进展,研究者逐渐认识到染色质空间构象在神经发育调控中的核心作用(表2)。TADs作为基因组三维结构的基本功能单元,其边界区域的完整性对维持基因组的时空特异性调控至关重要。已有

研究表明,ASD相关风险变异主要富集于神经发育关键通路,包括染色质重塑、突触功能调控及转录剪接等过程^[39]。值得注意的是,TADs边界的表观遗传标记通过反馈机制动态调控神经前体细胞的增殖与分化,这一过程在特发性ASD患者中表现出显著异常^[31]。三维基因组学研究证实,增强子-启动子的空间互作模式在神经发育过程中具有组织特异性。当调控元件与靶基因存在长距离(>1 Mb)或跨染色体互作时,染色质的三维折叠机制对于维持正常转录调控尤为关键^[4]。基因组拓扑结构的改变往往早于转录水平异常,表现为亚核区室化重构、TAD连接强度改变以及边界隔离效应减弱等特征性变化^[38]。这一发现提示三维基因组结构可能作为ASD早期诊断的潜在生物标志物。

在细胞命运决定过程中,转录因子通过诱导相分离驱动三维基因组的动态重组。以小鼠B细胞重编程为模型的研究发现,TAD结构的阶段性重构与细胞类型特异性染色质环的形成存在精确的时空耦合关系^[37]。超保守边界相关基因在胚胎发育过程中呈现显著的功能富集,其被破坏可能导致神经管闭合异常等严重发育缺陷^[40]。利用CRISPR/Cas9介导的边界缺失实验证实,TADs边界的完整性缺失可导致增强子-启动子异位互作及RNA结合位点分离,进而引发ASD相关基因的异常表达模式^[32]。

作为三维基因组架构的核心调控因子,CTCF蛋白在神经发育过程中发挥双重调控作用:一方

表2 染色质三维结构影响自闭症发生发展的病理机制

机制类型	具体机制	病理影响	参考文献
TAD边界功能异常	TAD边界表观遗传标记异常或结构破坏,导致增强子-启动子异位互作	神经发育关键基因异常表达,影响神经前体细胞增殖与分化	[31-32]
CTCF蛋白功能失调	CTCF绝缘边界功能丧失或染色质可及性维持异常,破坏三维基因组稳定性	基因异位激活或抑制,多能性基因表达失衡,影响神经分化	[33]
三维互作网络紊乱	增强子-启动子长距离或跨染色体互作模式改变,破坏时空特异性转录调控	神经发育关键期转录程序失调,引发突触功能及剪接异常	[4,8]
基因组结构变异	TADs融合(增强子劫持)或边界缺失(增强子释放-重定向)导致的调控网络重构	神经发育相关基因(如皮层形态发生基因)表达异常	[34-36]
相分离调控失衡	转录因子介导的相分离异常,导致染色质动态重组与细胞类型特异性染色质环形成障碍	神经细胞命运决定异常,重编程过程受阻	[37]
拓扑结构早发性改变	亚核区室化重构、TAD连接强度异常等三维结构变化早于转录异常	可作为ASD早期诊断标志,提示神经发育调控网络初始紊乱	[38]

面通过形成绝缘边界抑制体细胞基因的异位表达;另一方面作为染色质重塑因子维持多能性基因的可及性^[33]。全基因组关联研究显示,ASD相关的DNVs在空间邻近的启动子区域显著富集,这些变异通过改变染色质互作网络同时影响多个远端基因的表达^[41]。其中,非编码区DNVs通过重构增强子-启动子空间互作模式,可能参与调控神经发育关键期的转录程序^[8]。

基因组结构变异(structural variations, SVs)作为三维基因组重构的重要驱动因素,其致病机制主要表现为两种模式:TADs融合导致增强子劫持(enhancer hijacking)和边界缺失引发的“增强子释放-重定向”效应(enhancer release and retargeting)^[34-35]。基于39 898例成年人和9 136例儿童的全基因组研究证实,倒位多态性通过改变神经发育相关基因的三维调控网络,显著影响大脑皮层的形态发生过程^[36]。此外,最新开发的TAD融合评分系统(TAD fusion score, TFS)通过量化结构变异对三维基因组的破坏程度,显著提高了ASD致病性评估的准确性^[42]。

4 高通量染色体构象捕获技术的进展与应用

在真核生物细胞核的三维空间中,染色质的动态自组织机制与其生物学功能实现的因果关系始终是表观遗传学研究的核心命题。基于空间邻近连接原理,目前已建立了多尺度染色质构象解析技术体系,包括染色质构象捕获(chromosome conformation capture, 3C)、染色质构象捕获芯片(chromatin conformation capture chip, 4C)、碳拷贝染色质构象捕获(carbon copy chromatin conformation capture, 5C),以及具有全基因组解析能力的高通量染色体构象捕获技术(Hi-C)^[43-44]。其中,Hi-C技术通过整合空间邻近连接与高通量测序,实现了染色质三维互作网络的高效检测,成为揭示基因组空间组织规律的关键方法学突破^[45]。

Hi-C技术的实验流程包含三个关键步骤(图2):首先通过甲醛交联固定染色质的空间构象,经限制性内切酶消化后,对空间邻近的DNA片段进行末端连接;随后经超声破碎和生物素标记富集连接产物,构建全基因组双末端测序文库;最终通过

计算建模将测序数据转化为接触频率矩阵,实现在千碱基对分辨率下重构染色体的三维折叠模式^[46]。在接触矩阵的可视化呈现中,拓扑关联结构域因其域内两侧对称的接触频率分布特征,呈现典型的三角形几何模式。这些结构域的边界位点通常对应染色质环的锚定位点,在矩阵中表现为显著的互作强度峰值^[47]。

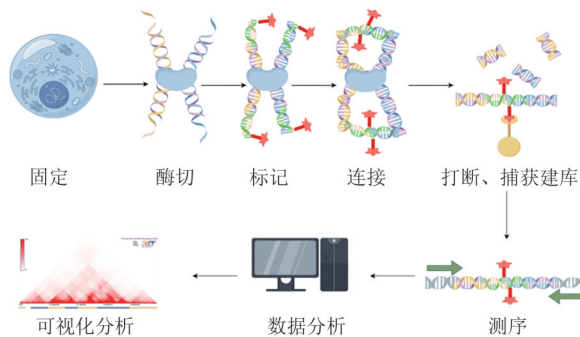


图2 Hi-C技术流程图

Fig. 2 Flowchart of Hi-C technology detection

近年来,单细胞Hi-C技术的突破为解析细胞异质性提供了新的突破^[48]。该技术通过微流控分选和多重分子索引策略,实现了单细胞水平染色质互作图谱的捕获,揭示了同一组织内不同细胞间存在显著的三维基因组动态变化。这种时空分辨率的提升,为阐明细胞分化过程中染色质构象重编程的分子机制提供了关键技术支持。

尽管Hi-C技术体系日趋完善,仍存在若干亟待解决的科学挑战。首先,在存在亚拓扑结构和多层级嵌套TADs的复杂情况下,现有算法对结构域边界识别的准确性仍有待提高^[48];其次,Hi-C数据反映的统计学关联与真实生物学因果关系的转化验证仍显不足,需要整合CRISPR/Cas9基因编辑和活细胞成像技术进行功能验证;此外,随着百万级细胞分辨率数据的积累,发展高效的计算方法成为关键瓶颈^[49-50]。值得注意的是,新型算法如GhostKnockoff已成功应用于GWAS数据的因果变异推断,为Hi-C数据的机制解析提供了新思路^[51-52]。未来发展方向将聚焦于以下几方面:首先,开发超分辨率Hi-C技术,实现在单碱基水平上解析染色质精细互作;其次,建立多组学整合分析框架,联合ATAC-seq、ChIP-seq等表观数据揭示三维基因组的调控逻辑;最后,构建疾病特异的染色质空间互作图谱,特别是针对自闭症等

神经发育疾病,通过识别非编码区结构变异与三维基因组紊乱的关联,为发病机制研究提供新视角。综上,通过技术创新与多学科交叉融合,Hi-C技术将持续推动三维基因组学向临床应用转化。

5 展望

随着三维基因组学技术的突破性进展,研究者在系统解析拓扑关联结构域与自闭症谱系障碍致病基因的调控网络方面取得了显著进展,为ASD的精准诊疗开辟了多维度的创新路径。首先,基于CRISPR/Cas9介导的基因编辑技术,可通过靶向修复致病性启动子突变或人工合成功能性调控元件,实现基因表达模式的精准重塑;其次,通过光遗传学调控或小分子化合物干预,可特异性调节TADs内部的染色质互作网络,从而恢复神经细胞的功能性转录程序;最后,整合单细胞多组学测序与深度学习算法,能够系统解析非编码变异在神经发育过程中的动态调控机制。

需要强调的是,三维基因组指导的ASD精准医疗体系构建需要多学科交叉融合。例如,发展超高分辨率染色质构象捕获技术结合空间转录组技术,实现发育关键期神经组织的三维基因组动态图谱绘制;建立基于患者诱导多能干细胞分化的类脑器官模型,结合碱基编辑和表观基因组编辑技术,构建ASD相关TADs变异的全息功能验证平台;此外,还可以开发基于图神经网络的生物信息学工具,实现非编码变异-染色质互作-表型效应三位一体的多尺度预测模型。

从转化医学视角来看,三维基因组学将推动ASD诊疗范式的双重变革。在诊断层面上,通过建立TADs结构变异的多组学生物标志物面板,可实现ASD早期筛查和分子分型;在治疗层面上,基于染色质空间组织特征的个性化基因治疗策略,如靶向增强子置换或绝缘子修复技术,为ASD的病因治疗提供了新可能。相信未来,通过依赖于冷冻电镜解析染色质高级结构、DNA折纸术构建人工TADs等前沿技术的交叉应用,最终将实现从三维基因组蓝图到临床转化应用的跨越式发展。

参 考 文 献

[1] GESCHWIND D H, FLINT J. Genetics and genomics of psychiatric disease[J]. Science, 2015, 349(6255): 1489-1494.

[2] ANTAKI D, GUEVARA J, MAIHOFFER A X, *et al.* A phenotypic spectrum of autism is attributable to the combined effects of rare variants, polygenic risk and sex[J]. Nat. Genet., 2022, 54(9): 1284-1292.

[3] NAKAMURA T, UEDA J, MIZUNO S, *et al.* Topologically associating domains define the impact of *de novo* promoter variants on autism spectrum disorder risk[J/OL]. Cell Genom., 2024, 4(2): 100488[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100488>.

[4] CARBALLO-PACORET P, CARRACEDO A, RODRIGUEZ-FONTENLA C. Unraveling the three-dimensional (3D) genome architecture in neurodevelopmental disorders (NDDs)[J]. Neurogenetics, 2024, 25(4): 293-305.

[5] MALACHOWSKI T, CHANDRADOSS K R, BOYA R, *et al.* Spatially coordinated heterochromatinization of long synaptic genes in fragile X syndrome[J]. Cell, 2023, 186(26): 5840-5858.

[6] SANDIN S, LICHTENSTEIN P, KUJA-HALKOLA R, *et al.* The heritability of autism spectrum disorder[J]. JAMA, 2017, 318(12): 1182-1184.

[7] KAAIJ L J T, MOHN F, VAN DER WEIDE R H, *et al.* The ChAHP complex counteracts chromatin looping at CTCF sites that emerged from SINE expansions in mouse[J]. Cell, 2019, 178(6): 1437-1451.

[8] KIM I B, LEE T, LEE J, *et al.* Non-coding *de novo* mutations in chromatin interactions are implicated in autism spectrum disorder[J]. Mol. Psychiatr., 2022, 27(11): 4680-4694.

[9] HONYBUN E, COCKLE E, MALPAS C B, *et al.* Neurodevelopmental and functional outcomes following *in utero* exposure to antiepileptic medication: a systematic review[J/OL]. Neurology, 2024, 102(8): e209175[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000209175>.

[10] RUZZO E K, PÉREZ-CANO L, JUNG J Y, *et al.* Inherited and *de novo* genetic risk for autism impacts shared networks[J]. Cell, 2019, 178(4): 850-866.

[11] COHEN S, GABEL H W, HEMBERG M, *et al.* Genome-wide activity-dependent McCP2 phosphorylation regulates nervous system development and function[J]. Neuron, 2011, 72(1): 72-85.

[12] BERNIER R, GOLZIO C, XIONG B, *et al.* Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development[J]. Cell, 2014, 158(2): 263-276.

[13] CIRNIGLIARO M, CHANG T S, ARTEAGA S A, *et al.* The contributions of rare inherited and polygenic risk to ASD in multiplex families[J/OL]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2023, 120(31): e2215632120[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2215632120>.

[14] GROTZINGER A D, MALLARD T T, AKINGBUWA W A, *et al.* Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis[J]. Nat. Genet., 2022, 54(5): 548-559.

[15] AN J Y, LIN K, ZHU L, *et al.* Genome-wide *de novo* risk score implicates promoter variation in autism spectrum disorder[J/OL]. Science, 2018, 362(6420): eaat6576[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1126/science.aat6576>.

[16] TROST B, THIRUVAHINDRAPURAM B, CHAN A J S, *et al.* Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation[J]. Cell, 2022, 185(23): 4409-4427.

- [17] FELICIANO P, ZHOU X, WANG T, *et al.* eP121: integrating *de novo* and inherited variants in over 42607 autism cases identifies variants in new moderate risk genes[J/OL]. *Genet. Med.*, 2022, 24(3): S76[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.157>.
- [18] TURNER T N, COE B P, DICKEL D E, *et al.* Genomic patterns of *de novo* mutation in simplex autism[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 710-722.
- [19] DU Z, ZHENG H, HUANG B, *et al.* Allelic reprogramming of 3D chromatin architecture during early mammalian development[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 232-235.
- [20] ZHONG H, ZHANG J, LU Y, *et al.* 3D genome perspective on cell fate determination, regeneration organ, and diseases[J/OL]. *Cell Prolif.*, 2023, 56(5): e13482[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1111/cpr.13482>.
- [21] FUDENBERG G, IMAKAEV M, LU C, *et al.* Formation of chromosomal domains by loop extrusion[J]. *Cell Rep.*, 2016, 15(9): 2038-2049.
- [22] TOROSIN N S, ANAND A, GOLLA T R, *et al.* 3D genome evolution and reorganization in the *Drosophila melanogaster* species group[J/OL]. *PLoS Genet.*, 2020, 16(12): e1009229 [2025-04-09]. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009229>.
- [23] ZAGIROVA D, KONONKOVA A, VAULIN N, *et al.* From compartments to loops: understanding the unique chromatin organization in neuronal cells[J/OL]. *Epigenet. Chromatin*, 2024, 17(1): 18 [2025-04-09]. <https://doi.org/10.1186/s13072-024-00538-6>.
- [24] PHILLIPS-CREMINS J E, SAURIA M E G, SANYAL A, *et al.* Architectural protein subclasses shape 3D organization of genomes during lineage commitment[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1281-1295.
- [25] ZUIN J, DIXON J R, VAN DER REIJDEN M I J A, *et al.* Cohesin and CTCF differentially affect chromatin architecture and gene expression in human cells[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, 111(3): 996-1001.
- [26] SZABO Q, BANTIGNIES F, CAVALLI G. Principles of genome folding into topologically associating domains[J/OL]. *Sci. Adv.*, 2019, 5(4): eaaw1668[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw1668>.
- [27] KREFTING J, ANDRADE-NAVARRO M A, IBN-SALEM J. Evolutionary stability of topologically associating domains is associated with conserved gene regulation[J/OL]. *BMC Biol.*, 2018, 16(1): 87[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0556-x>.
- [28] MCARTHUR E, CAPRA J A. Topologically associating domain boundaries that are stable across diverse cell types are evolutionarily constrained and enriched for heritability[J]. *Am. J. Hum. Genet.*, 2021, 108(2): 269-283.
- [29] ZHANG D, HUANG P, SHARMA M, *et al.* Alteration of genome folding *via* contact domain boundary insertion[J]. *Nat. Genet.*, 2020, 52(10): 1076-1087.
- [30] NARENDRA V, ROCHA P P, AN D, *et al.* CTCF establishes discrete functional chromatin domains at the Hox clusters during differentiation[J]. *Science*, 2015, 347(6225): 1017-1021.
- [31] DE RUBEIS S, HE X, GOLDBERG A P, *et al.* Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 209-215.
- [32] LU H, YU D, HANSEN A S, *et al.* Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II[J]. *Nature*, 2018, 558(7709): 318-323.
- [33] SONG Y, LIANG Z, ZHANG J, *et al.* CTCF functions as an insulator for somatic genes and a chromatin remodeler for pluripotency genes during reprogramming[J/OL]. *Cell Rep.*, 2022, 39(1): 110626[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110626>.
- [34] ANDREY G, MUNDLOS S. The three-dimensional genome: regulating gene expression during pluripotency and development[J]. *Development*, 2017, 144(20): 3646-3658.
- [35] OH S, SHAO J, MITRA J, *et al.* Enhancer release and retargeting activates disease-susceptibility genes[J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 735-740.
- [36] MAKOWSKI C, VAN DER MEER D, DONG W, *et al.* Discovery of genomic loci of the human cerebral cortex using genetically informed brain atlases[J]. *Science*, 2022, 375(6580): 522-528.
- [37] WANG J, YU H, MA Q, *et al.* Phase separation of OCT4 controls TAD reorganization to promote cell fate transitions[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1868-1883.
- [38] KRIJGER P H L, DI STEFANO B, DE WIT E, *et al.* Cell-of-origin-specific 3D genome structure acquired during somatic cell reprogramming[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18(5): 597-610.
- [39] BEAGAN J A, PASTUZYEN E D, FERNANDEZ L R, *et al.* Three-dimensional genome restructuring across timescales of activity-induced neuronal gene expression[J]. *Nat. Neurosci.*, 2020, 23(6): 707-717.
- [40] WILFERT A B, TURNER T N, MURALI S C, *et al.* Recent ultra-rare inherited variants implicate new autism candidate risk genes[J]. *Nat. Genet.*, 2021, 53(8): 1125-1134.
- [41] ANANIA C, ACEMEL R D, JEDAMZICK J, *et al.* *In vivo* dissection of a clustered-CTCF domain boundary reveals developmental principles of regulatory insulation[J]. *Nat. Genet.*, 2022, 54(7): 1026-1036.
- [42] HUYNH L, HORMOZDIARI F. TAD fusion score: discovery and ranking the contribution of deletions to genome structure[J/OL]. *Genome Biol.*, 2019, 20(1): 60[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1666-7>.
- [43] JERKOVIC I, CAVALLI G. Understanding 3D genome organization by multidisciplinary methods[J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2021, 22(8): 511-528.
- [44] MOHANTA T K, MISHRA A K, AL-HARRASI A. The 3D genome: from structure to function[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(21): 11585[2025-04-09]. <https://doi.org/10.3390/ijms222111585>.
- [45] LIEBERMAN-AIDEN E, VAN BERKUM N L, WILLIAMS L, *et al.* Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome[J]. *Science*, 2009, 326(5950): 289-293.
- [46] MOTA-GÓMEZ I, LUPIÁÑEZ D G. A (3D-nuclear) space odyssey: making sense of Hi-C maps[J/OL]. *Genes*, 2019, 10(6): 415 [2025-04-09]. <https://doi.org/10.3390/genes10060415>.
- [47] RAO S S P, HUNTLEY M H, DURAND N C, *et al.* A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1665-1680.
- [48] SIKORSKA N, SEXTON T. Defining functionally relevant spa-

- tial chromatin domains: it is a TAD complicated[J]. J. Mol. Biol., 2020, 432(3): 653-664.
- [49] ZHANG S, HE Y, LIU H, *et al.* regBase: whole genome base-wise aggregation and functional prediction for human non-coding regulatory variants[J/OL]. Nucleic Acids Res., 2019, 47(21): e134[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz774>.
- [50] WANG Z, ZHAO G, LI B, *et al.* Performance comparison of computational methods for the prediction of the function and pathogenicity of non-coding variants[J]. Genom. Proteom. Bioinform., 2023, 21(3): 649-661.
- [51] HE Z, LIU L, BELLOY M E, *et al.* Ghost knockoff inference empowers identification of putative causal variants in genome-wide association studies[J/OL]. Nat. Commun., 2022, 13(1): 7209[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34932-z>.
- [52] HE Z, LIU L, WANG C, *et al.* Identification of putative causal loci in whole-genome sequencing data *via* knockoff statistics[J/OL]. Nat. Commun., 2021, 12(1): 3152[2025-04-09]. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22889-4>.