

年龄长了 Y 染色体丢了

本报讯 随着年龄的增长,男性不仅失去了头发、肌肉张力和膝关节软骨,他们也开始失去细胞中的 Y 染色体。科学家已经将 Y 染色体的消失与一系列疾病和更高的死亡风险联系起来,但目前还缺乏充分的直接证据。

近日,美国弗吉尼亚大学的研究人员在《科学》发表论文指出,在移除雄性小鼠的 Y 染色体后,这些小鼠比携带 Y 染色体的小鼠死得更早,这可能是因为它们的心脏变得更僵硬了。未参与该研究的英国剑桥大学人类遗传学家 John Perry 认为,这是迄今为止证明失去 Y 染色体对健康有害的最好证据。

Y 染色体只携带了 71 个基因,不及 X 染色体的 1/10,这可能就是为什么当细胞分裂时,这种染色体有时不能传递的原因。分析血液样本是检测 Y 染色体缺失的最简单方法。研究人员发现,在大约 40% 的 70 岁老人和 57% 的 93 岁老人中,至少有部分白细胞缺少染色体,在一些老年男性中,超过 80% 的细胞可能缺少一条 Y 染色体。

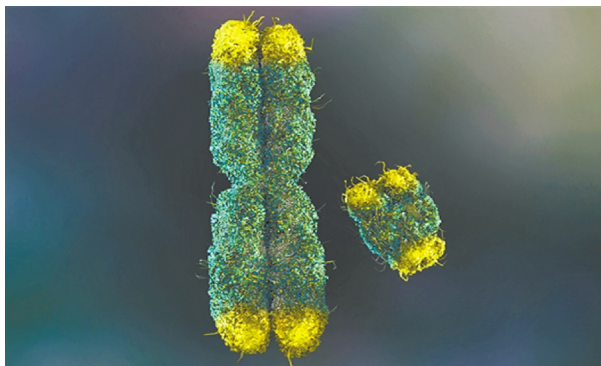
细胞可以在没有 Y 染色体的情况下存活和繁殖,但某些细胞中缺乏 Y 染色体的男性更容易患心脏病、癌症、阿尔茨海默病和其他与衰老有关的疾病。

该论文通讯作者之一、弗吉尼亚大学分子生物学家 Kenneth Walsh 表示,这种情况可能是美国男性寿命平均比女性短 5 年的一个原因。

为了测试移除 Y 染色体是否会损害健康,Walsh 团队对 38 只小鼠进行了骨髓移植。他们使用 CRISPR-Cas9 基因编辑工具删除了小鼠骨髓细胞中

Y 染色体(右)可能是染色体中最短小的,但失去它可能会导致心脏衰竭和死亡。

图片来源:
NATHAN DEVEREY



的 Y 染色体,然后将改变后的细胞插入骨髓被移除的年轻雄性小鼠中。这种替换并没有将 Y 染色体从受体中剔除,而是将白细胞中 Y 染色体的比例调至与许多 Y 染色体缺失的人的比例大致相同。37 只对照组小鼠也接受了骨髓移植,但保留了 Y 染色体。

研究人员对两组啮齿动物进行了近两年的跟踪调查,发现缺乏 Y 染色体的小鼠更有可能在此期间死亡,其中只有约 40% 在移植后存活了 600 天,而对照组小鼠中约有 60% 存活了 600 天。

失去 Y 染色体的小鼠的心脏功能也较弱——大约 15 个月后,心脏的收缩强度下降了近 20%。

此外,在缺失 Y 染色体的小鼠心脏中,坚韧结缔组织建立,即所谓的纤维化过程激增。这种堆积物会使心脏变硬,削弱其泵血能力。

研究人员对小鼠进行的骨髓移植并没有消除心肌细胞中的 Y 染色体,骨髓中产生的巨噬细胞却“溜”进了心脏。科学家发现,缺乏 Y 染色体的小鼠体内许多巨噬细胞开始促进纤维化,刺激心脏中的其他细胞出现更多的结缔组织。

类似的情况也可能发生在人类身

上,Walsh 团队从英国生物银行中获得了超过 15000 名男性的 DNA 和生存信息。他们发现,白细胞中 Y 染色体缺失 40% 的男性,死于循环系统疾病的可能性比染色体更丰富的男性高 31%。研究人员进一步分析与 Y 染色体缺失相关的死亡原因时发现,几种心脏疾病,包括心力衰竭皆与之关系紧密。

Walsh 表示,失去 Y 染色体会刺激心脏纤维化,导致心力衰竭和更早死亡。“长期以来,研究人员一直低估 Y 染色体对健康的影响,因为它携带的基因很少,但有证据表明,缺少它会缩短寿命。”

然而,阿尔伯特·爱因斯坦医学院心脏病学家 Nikolaos Frangogiannis 警告说,该结果并不能证实纤维化的增加会杀死小鼠,在缺失 Y 染色体的动物中,纤维化相当微妙。啮齿动物的心脏衰弱没那么糟糕,也不会致命,这些小鼠可能死于其他一些与心脏相关的原因。尽管如此,他也认为,该研究非常令人兴奋,而且可能会对人们认识心力衰竭的方式产生重大影响。 (辛雨)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.abn31>

美科学家绘制抗肿瘤免疫突变功能图谱

本报讯 近日,美国克利夫兰诊所 Timothy A. Chan 团队的一项新研究揭示,检查点阻断依赖性抗肿瘤免疫中 POLE 和 POLD1 突变的功能图谱。相关研究成果近日在线发表于《自然—遗传学》。

研究人员全面地确定了 POLE/POLD1 突变在免疫检查点阻断疗法(ICB)中的影响,并阐明了这些突变对肿瘤免疫的影响机制。携带 POLE/POLD1 功能突变的小鼠同种异

体肿瘤显示出较强的抗肿瘤免疫力,并对 ICB 敏感。携带明显突变特征的 POLE/POLD1 突变的肿瘤患者对 ICB 的反应比携带野生型或特征阴性肿瘤的患者更好。一个基于 POLE/POLD1 功能相关特征的突变模型在识别受益于 ICB 的 POLE/POLD1 突变患者方面优于几种传统方法。

令人震惊的是,突变特征的谱系与新抗原的生化特征相关。导致 POLE/POLD1 功能相关特征的改变产

生了与 T 细胞受体(TCR)接触的残基,其疏水性增加可能有利于 T 细胞识别。

据介绍,管理基因组保真度的途径缺陷与 ICB 的反应改善有关。致病性的 POLE/POLD1 突变可引起高突变,然而,科学家目前对 POLE/POLD1 的各种突变如何影响 ICB 的抗肿瘤免疫力还不清楚。 (柯讯)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41588-022-01108-w>

本报讯 一项新研究表明,高脂肪食物不仅增加腰围,还会对大脑造成严重损害。相关研究近日发表于《代谢性脑疾病》。

澳大利亚南澳大学神经科学家、教授 Xin-Fu Zhou 和副教授 Larisa Bobrovskaya 领导的一项研究表明,高脂肪饮食喂养 30 周的小鼠患上了糖尿病,这和随后出现的认知能力恶化,包括焦虑症、抑郁症和阿尔茨海默病都有关联。

认知功能受损的小鼠也更有可能会因大脑变化导致的代谢不良而增加体重。

Bobrovskaya 表示,这项研究增加了证据,表明慢性肥胖和糖尿病与阿尔茨海默病之间存在联系。预计到 2050 年,阿尔茨海默病患者将达到 1 亿例。

“肥胖和糖尿病会损害中枢神经系统,加重精神疾病,使认知能力下降。我们在对小鼠的研究中证明了这一点。”Bobrovskaya 说。

在这项研究中,小鼠从 8 周大开始被随机分为标准饮食组和高脂肪饮食组,为期 30 周。研究人员在不同的时间间隔监测小鼠的食物摄入量、体重和血糖水平,同时对其进行葡萄糖和胰岛素耐受性和认知功能障碍测试。

与标准饮食组小鼠相比,高脂肪饮食组的小鼠体重增加,出现胰岛素抵抗,行为开始异常。高脂肪饮食的阿尔茨海默病小鼠表现出显著的认知能力退化和大脑病理变化。

“肥胖者患抑郁症的风险增加约 55%,糖尿病将使这一风险加倍。”Bobrovskaya 说,“我们的发现强调了应对全球肥胖流行的重要性。肥胖、年龄和糖尿病的综合作用,很可能导致认知能力下降、阿尔茨海默病和其他心理健康障碍。” (文乐乐)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1007/s11011-022-01029-x>

长期高脂饮食增腰缩脑