

热爱碳水：人类 80 万年前就有这个基因

本报讯 如果一个新鲜有嚼劲的法棍面包或香甜的烤地瓜能让你精力充沛，那要感谢几十万年前人类祖先偶然发生的一次基因突变。这是两项研究得出的一个结论，这两项研究追溯了帮助我们嘴里淀粉分解为糖的基因的进化史。

包括淀粉在内的碳水化合物是大多数现代人的主要能量来源，他们携带了这种唾液淀粉酶基因(AMY1)的多个拷贝。通常那些吃大量淀粉——无论是谷物还是块茎的人拥有更多拷贝，从而增加了唾液淀粉酶的产生，使他们能够从淀粉类食物中获得更多热量。但我们的祖先首次获得这些基因拷贝是在什么时候，及其为什么如此容易复制，一直是个谜。

尽管《自然》和《科学》的论文在AMY1进行首次复制的时间上存在数十万年的分歧，但二者都对该基因后来的进化进行了详细追踪，揭示了农业兴起是如何与某些人群中AMY1拷贝数显著增加相吻合的。

“这是一项非常讲究的工作。”美国哈佛大学生物分子考古学家Christina Warinner发现的证据表明，包括尼安德特人在内的古人类都食用淀粉。“它在机制层面上详细说明了这种情况是如



图片来源：视觉中国

何发生在淀粉酶基因上的，而且对进化有更广泛的影响。”

2007年，美国亚利桑那州立大学生物人类学家George Perry和同事发现，在世界各地的人群中，大量食用淀粉类食物与AMY1拷贝数增加存在联系。现就职于美国宾夕法尼亚州立大学的Perry假设，当人类开始种植小麦、地瓜和其他淀粉类作物时，拥有AMY1拷贝数更多的人，每吃一口都会吸收更多富含能量的糖，最终生出更多能存活下来的后代。

但当时的基因组技术还不足以证实这种假设。科学家一次只能对一小段DNA进行测序，这使他们实际上对由多个基因拷贝组成的迷宫般的DNA片段“视而不见”。Perry回忆说：“我使用的方法非常粗糙。而这些新论文能够更深入地研究这个问题。”

如今，研究人员可以对更大的DNA片段进行测序，从而揭示出AMY1在染色体上的多个拷贝。

在《自然》的论文中，由美国加州大学伯克利分校的生物学家Peter Sudmant领导的一个团队报告称，人类每条染色体上有11个AMY1拷贝，另外有0到4个胰腺淀粉酶基因拷贝。该团队还研究了3个尼安德特人和1个丹尼索瓦人的古代基因组，没有发现这些已灭绝的人类表亲有多个基因拷贝的迹象。

Sudmant和同事随后分析了519个古代欧亚人基因组，这些人生活在1.2万年前非洲大陆农业萌芽之际。约5000年前，AMY1的平均拷贝数从4个增加到7个以上，至少携带一个唾液淀粉酶或胰腺淀粉酶基因拷贝的人的比例也急剧上升。

该团队建立了AMY1家谱，并确定了其分支的年代。他们估计，该基因至少在27.9万年前首次复制，后来被多次复制和删除，从而使现代人出现了各种拷贝数。

“在人类离开非洲之前，淀粉酶的拷贝数已经很多了。”Sudmant说，当淀粉饮食使它们变得有利时，它们也就“被选中了”。

在《科学》的论文中，由美国纽约州立大学布法罗分校人类基因组学家Omer Gokcumen领导的团队报告称，在过去4000年里，欧洲农民的AMY1拷贝数也出现了类似激增，从而证实了其与农业的潜在联系。他们还在3个尼安德特人基因组和1个丹尼索瓦人基因组中发现了AMY1拷贝。

根据Gokcumen团队得出的结论，AMY1首次复制的时间比Sudmant团队的估计早得多——可能在80多万年前完成，早于现代人与尼安德特人分化的时间。该团队还阐明了AMY1是如何大量自我复制的。

但研究人员说，最初的复制也可能发生在现代人身上，并造成一条染色体上有3个AMY1拷贝。尼安德特人和丹尼索瓦人可能通过杂交获得了DNA片段，或者独立进化出多个拷贝。

研究人员表示，对AMY1拷贝数变异的研究有助于探索其对代谢健康的影响，并加深对淀粉消化和葡萄糖代谢等机制的理解。(王方)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07911-1>

<https://doi.org/10.1126/science.adn0609>

警惕与孤独有关的健康风险因素

本报讯 在一项规模庞大的遗传学研究中，来自世界各地的科学家们对超过40万名参与者进行了深入分析。研究结果表明，孤独感本身可能并不是直接导致各种疾病的原因。然而，科学家们强调，有效地管理和控制与孤独感相关的各种风险因素，对于改善人们的长期健康状况具有重要意义。相关研究近日发表于《自然-人类行为》。

孤独被发现与大量健康问题有关，如抑郁、糖尿病和心血管疾病。理解这其中的关系对于开发有效的干预措施很重要。虽然之前的研究记录了一些相关性，但对大部分疾病而言，这种关联和潜在的因果关系尚不明确。

广州医科大学卫生管理学院研究员张继辉和美国杜兰大学公共卫生与热带医学院教授Lu Qi等合作，分析了英国生

物银行在中位数12.2年的随访时间里采集自47.61万名受试者的数据。

研究结果显示，孤独可能与13种疾病种类、30种疾病的风险增加有关。与孤独相关性最强的疾病为创伤后应激障碍、抑郁、焦虑、精神分裂和慢性阻塞性肺病。

研究发现，在与孤独相关的这30种疾病中，26种疾病有可供进一步分析的遗传学数据。遗传学分析显示，孤独与这26种疾病中的20种为非因果关系，包括心血管疾病、2型糖尿病和慢性肝病。研究者认为，这或许表明孤独是一个替代标志物，能预测相关疾病的发生。(冯维维)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41562-024-01970-0>

本报讯 英国剑桥大学的Stefano Pluchino和美国科罗拉多大学的Angelo D'Alessandro提出，胆固醇合成增加可促使多发性硬化症(PMS)患者干细胞来源模型产生神经毒性。相关研究成果近日在线发表于《细胞-干细胞》。人们此前在PMS患者的脑损伤中发现了衰老的神经祖细胞。然而，它们在疾病病理生物学中的作用和对病变环境的贡献尚不清楚。

研究人员从PMS患者成纤维细胞中建立直接诱导的神经干/祖细胞(iNSC)系，并在体外研究了它们的衰老表型。衰老与炎症信号、高代谢和衰老相关分泌表型(SASP)密切相关。PMS来源的iNSC显示出葡萄糖依赖性脂肪酸和胆固醇

合成增加，导致脂滴积聚。

研究发现，3-羟基-3-甲基戊二酰(HMG)-辅酶A(CoA)还原酶(HMGCR)介导的脂肪生成状态，通过胆固醇依赖性转录因子在PMS iNSC中诱导SASP。PMS iNSC系的SASP在成熟神经元中诱导神经毒性，用HMGCR抑制剂辛伐他汀治疗改变了PMS iNSC-SASP，促进了细胞保护作用并降低了神经毒性。

这一研究结果表明，PMS iNSC存在一种与疾病和胆固醇相关的高代谢表型，可导致神经毒性信号传导，并且在药理学上是可治愈的。(柯讯)

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.09.014>

胆固醇合成增加促使模型产生毒性