

迄今最全面人类世代遗传变异图谱问世

本报讯 了解人类 DNA 的代际变化对于评估遗传疾病风险、理解人类进化至关重要。但直到现在,研究人员一直难以涉足人类 DNA 中变异最频繁的区域。

在一项研究中,美国犹他大学、华盛顿大学、太平洋生物科学公司等机构的研究人员利用多种 DNA 测序技术,绘制出迄今最全面的世代遗传变异图谱。研究显示,一部分人类基因组的变异速度比以前认为的快得多,这为深入了解人类进化和疾病根源奠定了基础。近日,相关论文发表于《自然》。

“正是突变最终将我们与其他物种分开。”论文作者之一、犹他大学斯宾塞·福克斯·埃克尔斯医学院的 Lynn Jorde 表示,“我们正在探寻人类的一个非常基本的属性。”

通过对比父母和子女的基因组,研究人员可以检测出新突变发生和遗传的频率。Jorde 解释说,这种频率对于理解人类生物学,就像光速对于理解物理学一样重要。

“我们看到的个体之间的所有遗传变异都是这些突变的结果。” Jorde 说。随着时间推移,这些变异



图片来源:视觉中国

造成了从眼睛的颜色到消化乳糖的能力,再到罕见遗传疾病等方面面的不同。

研究人员估计,每个人都有近 200 个不同于父母的新的基因变化。其中许多变化发生在特别难以研究的 DNA 区域。

论文作者之一、犹他大学斯宾塞·福克斯·埃克尔斯医学院的 Aaron Quinlan 表示,以前的研究仅限于基因组中变异最少的部分,但这项研究采用先进的测序技术,揭示了人类 DNA 中变异最快且“以前无法触及的”区域。

“我们发现人类基因组的某些部分具有疯狂的变异性,几乎每一代都会发生一次突变。而其他的 DNA

片段则更为稳定。” Quinlan 说。

Jorde 认为,研究结果可为遗传咨询提供重要支持,帮助回答“如果你的孩子患有某种疾病,它可能遗传自父母,还是一个新突变所致”这类问题。

由“突变热点”区域引起的疾病更有可能是孩子特有的,而不是从父母那里遗传的。这意味着父母的其他孩子患同样疾病的风险较低。但如果基因变化是从父母那里遗传的,那么他们的下一代患这种疾病的风险就较高了。

新发现与美国犹他州的一个家庭有关。自上世纪 80 年代以来,该家庭一直与遗传学家合作,作为人类多态性研究中心联盟的一部分,为人类基因组计划提供极为宝贵的帮助。该家庭四代人都捐赠了 DNA,并同意对其进行分析。这使遗传学家能够极其深入地研究新变异是如何产生的,以及如何由父母遗传给子女。

“一个拥有如此广度和深度的大

家族是一种非常独特、宝贵的资源。”论文作者之一、犹他大学斯宾塞·福克斯·埃克尔斯医学院的 Deborah Neklason 说,“它帮助我们细致了解了基因组在世代间的变化。”

为了获得关于遗传变异随时间变化的完整、高分辨率图谱,研究团队利用多种技术对每个人的 DNA 进行了测序。有些技术最适合检测 DNA 可能发生的最小变化;有些则可以一次扫描大片段 DNA,以发现较大变化,并观察基因组中其他难以测序的部分。由此,研究在小尺度和大尺度上都实现了准确性。

在未来的工作中,研究人员希望将全面测序技术扩展到更多人身上,以了解不同家庭的遗传变异速度是否不同。“下一个问题是,当试图预测疾病风险或基因组如何进化时,这些发现能在多大程度上适用于不同的家庭?” Quinlan 说。

这些测序结果将免费公开,以便其他研究人员在自己的工作中使用这些数据,从而为进一步了解人类进化和遗传疾病打开大门。

(王方)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08922-2>

睡眠呼吸暂停即将有药可医

本报讯 睡前只需服用一粒药丸就能不再佩戴笨重面罩入睡,这对部分阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者来说,可能即将梦想成真。

OSA 患者在夜间会经历数十次甚至数百次呼吸停止,导致血氧下降直到无意识苏醒。近日公布的一项大型临床试验结果显示,由两种药物组合而成的药丸能刺激保持气道开放的肌肉,显著减少呼吸中断。

“这种药物组合正在减少 OSA 事件,并降低了睡眠期间血氧下降的严重程度。这非常令人兴奋。”美国宾夕法尼亚大学的睡眠医学专家兼神经科学家 Sigrid Veasey 说。

OSA 在美国影响 6000 万至 8000 万人,全球约 10 亿人患该病,长期风险包括中风、阿尔茨海默病和心源性

猝死。许多患者无法坚持使用金标准疗法——夜间佩戴面罩式持续气道正压(CPAP)呼吸机,这种设备通过向喉咙吹气保持气道开放。

科学家 10 年前发现,两种现有药物的组合能通过协同刺激相关肌肉(特别是舌肌)保持上呼吸道开放。舌肌是构成舌根大部分区域的关键肌肉,对保持喉咙开放至关重要。

其中一种药物阿托莫西汀于 2002 年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准,用于治疗注意缺陷多动障碍,通过阻断神经元突触对去甲肾上腺素的再摄取来提高这种兴奋性神经递质的水平。另一种化合物阿罗西丁是治疗膀胱过度活动症药物的化学改良版本,能阻断乙酰胆碱的某些受体,防止这种神经递质抑制支配舌肌的神经。

一家名为 Apnimed 的公司正在推动该发现的商业化。在早期试验取得积极结果后,该公司于 2023 年启动了更大规模的试验——646 名 OSA 患者被随机分组,睡前服用名为 AD109 的药物或安慰剂并持续 6 个月。根据 Apnimed 近日发布的新闻稿,与安慰剂组相比,接受治疗组患者在睡眠期间呼吸变浅或停止的次数减少了 56%。此外,22%接受治疗的患者实现了对疾病的完全控制,即每小时少于 5 次气道阻塞事件。

2024 年 12 月,FDA 批准了首款睡眠呼吸暂停药物——注射剂替西帕肽,该药此前已获批准治疗肥胖症。但美国耶鲁大学睡眠医学项目主任 Klar Yaggi 指出,替西帕肽用于治疗 OSA 仅限于肥胖人群,且需要减肥才能改善病情。相比

之下,AD109 对有 / 无肥胖的各种程度的 OSA 患者均有效,且立竿见影。

然而,目前尚不清楚该药物是否能改善患者的实际症状,如日间嗜睡。Veasey 表示将关注阿托莫西汀可能的副作用,例如使用 AD109 期间睡眠恢复效果是否受影响,或 C 反应蛋白血液水平是否升高——该指标与炎症相关,被用作 OSA 患者心血管风险标志物。

尽管如此,Veasey 和 Yaggi 都认为 AD109 可能开启了一个新时代——部分患者可完全摆脱 CPAP 呼吸机,其他患者可以混合搭配治疗方案。Apnimed 计划在今秋公布试验完整结果。第二项为期 12 个月的大型试验预计今夏完成。公司目标是在 2026 年初向 FDA 提交上市申请。

(李木子)