
从前帮你耐饥荒，如今使你囤脂肪

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/11420.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

从前帮你耐饥荒，如今使你囤脂肪。当古人还在打猎、为食物发愁时，他们的基因已经开始变化——总有一些人能囤积更多脂肪，或者更易于从牛奶中获得营养，以保有更多生存优势。

但在营养过剩成为普遍现象的今天，古老的基因突变反而让现代人面临更高的健康风险。

北京时间10月14日，一项在《细胞》上线的研究找到了变化的关键，这一切都与一个非编码小分子RNA（microRNA，下称小RNA）密切相关。

坐落在热门区域的小RNA

小RNA是一段由20-24个核苷酸组成的序列，单个小RNA可参与一个或多个基因的调控表达。

论文第一作者王立峰告诉《中国科学报》，在先前工作中，他与论文通讯作者、原哈佛医学院教授安德斯·纳尔（Anders Naar）等人筛选出数个与肥胖、糖尿病等代谢疾病有关的小RNA。

虽然当时我们在近两万个代谢病人的样本中筛选出了几个小RNA，但还未明确这些小RNA与代谢疾病和人类进化的直接关联。王立峰说。

完成本次新发表的工作时，王立峰是哈佛医学院和马萨诸塞总医院肿瘤中心研究员。目前，他在强生公司从事心脑血管类疾病的药物筛选工作，纳尔现为伯克利大学代谢系主任。

在新上线的研究中，王立峰等人筛选出了其中一个小RNA：miR-128-1，观察到它在机体代谢中发挥的一系列调控作用。

有意思的是，通过全基因组关联研究，研究团队发现，这个小RNA恰恰位于进化自然选择的热门区域：2q21.3。

这组基因中，有鼎鼎大名的乳糖酶基因（Lactase gene，简称LCT），它的活跃表达可以促使人产生大量的酶，帮助消化乳糖、从牛奶中获取营养。在针对动物的研究中，研究者在2q21.3内也找到了不止一个促进脂肪积累的基因。

在人类，尤其是欧洲人中，2q21.3发生突变且被遗传的几率较高，王立峰介绍，以往观点认为，2q21.3这组基因之所以成为自然选择的热门，是由于其中的LCT基因可帮助人类从牛奶中汲取营养。

但现在看来，情况有变。新的研究显示，在2q21.3这组基因中，miR-128-1也发挥了重要的俭省作用——它能让机体减少能量消耗，囤积更多脂肪。



新的研究中，科学家发现了位于自然选择热门区域的小RNA，其在代谢中起到关键调控作用。图片来源：《细胞》

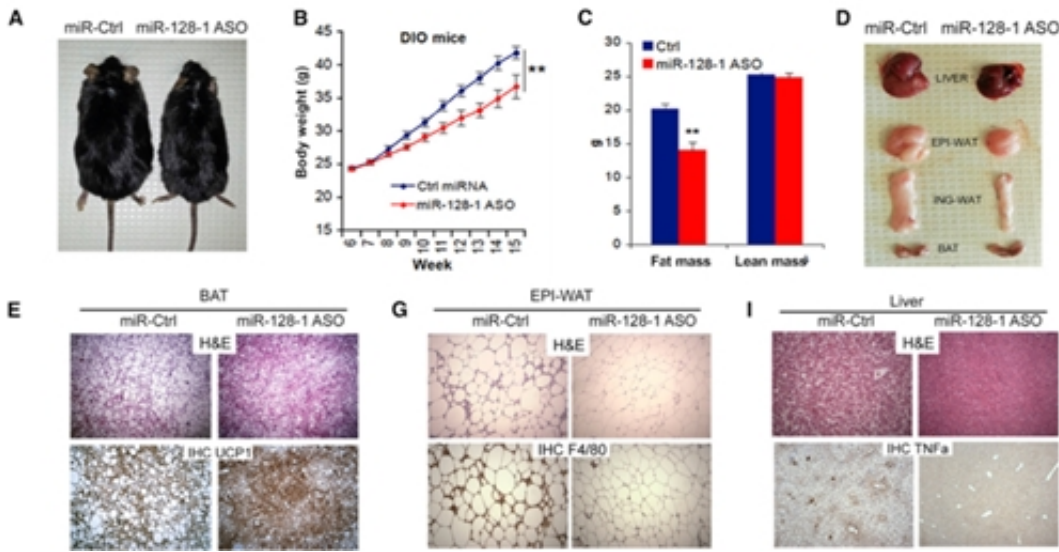
囤脂肪、易长胖：时过境迁的俭省优势

人体中2q21.3这组基因的突变可追溯至大约七千年前，彼时的人类还需要打猎生存，更易受饥荒威胁。新研究表明，miR-128-1的俭省特性或许让古代人更易存活，2q21.3也因此而成为进化中被高度选择的基因组区域。

但在七千年后的当下，人们久坐不动、营养过盛，miR-128-1的功效反而更容易将人与肥胖、糖尿病等代谢紊乱联系在一起。

这是这项研究中很有趣的地方，miR-128-1这个小RNA和代谢疾病相关，它与人类的进化也有关联。王立峰说。

文章中，研究团队拿出了更多miR-128-1参与代谢调控的证据。



miR-128-1在小鼠中参与代谢调控。（图片来源：《细胞》）

实验时，研究者建立的小鼠模型是代谢紊乱、缺乏瘦素的遗传型肥胖小鼠，这些小鼠因缺乏瘦素而表现出明显的食欲过盛。研究者在给小鼠提供高脂饮食的同时，每周固定次数和剂量向其注射靶向miR-128-1的药物，让这一小RNA失效。

结果显示，接受药物注射的小鼠肝脏、褐色脂肪等主要代谢组织中的miR-128-1含量明显下降。接受治疗2周后，这些吃高脂肪饲料的小鼠在食量不减的情况下，体重和脂肪含量明显降低，能量消耗也更快。

研究者还对另外一部分小鼠体内的miR-128-1做了敲除处理，他们发现，小鼠连续接受高脂饮食12周后，其体内的白色脂肪组织比对照组减少了60%以上，能量消耗也显著增加，对胰岛素的反应、葡萄糖稳态表现也更好。

此外，他们还观察到小鼠体内肝脏炎症和脂肪生成标记物的表达降低。这些都显示出，miR-128-1在肥胖小鼠中发挥着重要的代谢调节作用。王立峰介绍。

最终，基于小鼠模型的实验结果及人类全基因组关联研究数据，王立峰等人的研究确认了miR-128-1在代谢中的调控作用：代谢组织中高水平的miR-128-1可能会减少机体能量消耗，并促进人体中脂肪的累积。

时过境迁，帮助古代人类忍耐饥荒的小RNA反而拉高了现代人罹患代谢疾病的风险。不过，这也为研究者提供了新的治疗思路。

目前关于肥胖、2型糖尿病的治疗药物大多聚焦在蛋白质，我们的最新研究提出，针对非编码的RNA也有成为药物靶点的可能。不过这些还有待进一步验证。王立峰说。（来源：中国科学报任芳言）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.017>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：王立峰等 来源：《细胞》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发