
基因突变赋予马超凡耐力

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32550.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！

基因突变赋予马超凡耐力。马堪称地球上最卓越的运动员之一。它们奔驰时，每公斤体重的耗氧量是最健壮人类的两倍。如此充沛的氧气为马的细胞注入能量，促使线粒体高效合成三磷酸腺苷（ATP）——一种为肌肉提供动力的化学物质。然而如此高速的能量生产会产生大量具有破坏性的活性氧分子（ROS），可能对细胞造成严重损伤。



令人惊异的突变造就了马非凡的运动天赋。图片来源：FRANS LEMMENS/ALAMY STOCK PHOTO

?

马是如何应对这种生物进化，最终演化为顶级耐力运动员的？科学家发现，一个关键突变使得马

能安全地产生大量ATP。这一特性帮助它们从数百万年前像狗一样大的动物，逐步进化为今天的样子。3月28日，相关研究成果发表于《科学》。

关键突变发生在编码KEAP1蛋白的基因上。KEAP1如同保安，通过与NRF2蛋白结合，阻止NRF2进入细胞核，否则NRF2会激活有助于减轻细胞损伤的应激反应基因。但ROS能促使NRF2挣脱KEAP1的束缚，从而进入细胞核启动应激反应基因。

美国约翰斯·霍普金斯大学的眼科专家、临床科学家Elia Duh作为本研究资深作者，最初研究的重点并不是马，而对KEAP1-NRF2系统感兴趣，因为该系统在激活应激反应基因方面的作用使其成为治疗炎症和衰老相关疾病的诱人靶点，如致盲性视网膜疾病、肠易激综合征和神经退行性疾病。

Duh与美国范德堡大学的进化生物化学家Gianni Castiglione合作，对数百种脊椎动物基因组进行筛查，寻找KEAP1基因的显著突变。

基因组分析显示，鸟类几乎完全丢失了该基因，这可能是适应飞行需求的进化结果。当他们将目光投向马时，发现其KEAP1基因序列看似编码了一个异常短小的蛋白，理论上这种蛋白是无功能的。但实验显示马细胞培养物中该蛋白不仅存在且功能正常。

原来，基因组扫描使用的计算机算法存在误判。该算法在KEAP1基因中检测到CGA（编码精氨酸）突变为UGA（即终止密码子）的变异。通常，细胞机制会将UGA解读为终止蛋白质合成的信号。但马的遗传系统通过终止密码子通读现象，将该位点重新编码为半胱氨酸。这种在病毒中常见、多细胞生物却极为罕见的现象，使蛋白质合成得以继续。

Castiglione强调，替换为半胱氨酸具有特殊意义。KEAP1通过含有硫原子的半胱氨酸感知细胞应激——当ROS与这些硫原子发生反应时，KEAP1就会释放NRF2。新发现的突变位点为KEAP1增加了另一个ROS作用位点，使其对应激更敏感，让马细胞对剧烈运动引发的细胞应激作出更快反应。

Duh指出，KEAP1的这种微调是解开马类进化之谜的关键遗传要素。Castiglione补充道：一旦掌握了奔跑的秘诀，它们就能占领各种生态位。该发现也为开发靶向KEAP1蛋白特定区域的新型药物指明方向。（来源：中国科学报 李惠钰）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.adr8589>

作者：Elia Duh 来源：《科学》

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](https://www.iikx.com)转发