

---

# 两篇Cell揭示一个让人类大脑比较大的特异性基因---NOTCH2NL

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/829.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！*

在过去的300万年中，更大大脑的进化在我们作为一个具有思考、解决问题和发展文化的能力的物种中起着重要作用。但是，让我们成为人类的大脑扩大背后的遗传变化一直是个谜。在两篇发表在2018年5月31日的Cell期刊上的论文中，两组研究人员鉴定出一个基因家族---NOTCH2NL，它似乎在人类特异性的皮层发育中起着重要作用，并且可能成为我们较大的大脑进化的一种驱动力。

NOTCH2NL基因延长皮层干细胞分化为神经元，导致在整个发育过程中产生更多的神经元。这些基因仅在人类中发现，在人类大脑皮层的神经干细胞中高度表达，并位于与神经发育障碍相关的一个基因组区域中。作为第一篇论文的资深作者，加州大学圣克鲁兹分校生物信息学家David Haussler说，我们的大脑主要通过扩大大脑皮层的某些功能区域而变得三倍大，并且这必定是我们成为人类的基础。相比于发现和破解让我们成为我们自己的神秘遗传变化，真地没有更加令人关注的科学问题。

由Haussler、荷兰阿姆斯特丹大学资深作者Frank Jacobs以及加州大学圣克鲁兹分校资深作者Sofie Salama领导的一个研究小组当意识到他们能够在人细胞中检测到NOTCH2NL但不能在猕猴细胞中检测到它时，就在干细胞衍生的模型中比较了在人类和猕猴大脑发育过程中表达的基因。通过研究NOTCH2NL，他们也没有在猩猩身上观察到它，并且在与我们的亲缘关系最为接近的大猩猩和黑猩猩身上发现了截短的没有活性的NOTCH2NL版本。重建NOTCH2NL基因的进化历史揭示出一个被称作基因转换的过程可能负责修复NOTCH2NL的非功能性版本，NOTCH2NL最初是作为一个重要的神经发育基因(即NOTCH2)的部分重复而出现的。

这种修复仅在人类中发生---他们估计它发生在3~4百万年前，大约相同时间的化石记录提示着人类大脑开始扩大。在它被修复之后，但在我们跟我们与尼安德特人的共同祖先在进化上分开之前，NOTCH2NL又被复制了两次。

在第二篇论文中，比利时布鲁塞尔自由大学发育生物学家Pierre Vanderhaeghen领导的一个研究小组从另一个相关的方向发现了NOTCH2NL，具体而言是在寻找胎儿大脑发育期间有活性的人类特异性基因的过程中发现的。Vanderhaeghen说，诸如我们之类的研究人员的最终目标之一就是在人类发育和进化期间发现是什么导致更大的大脑，特别是大脑皮层。考虑到相对较快的人类大脑进化，很容易推测新进化出的人类特异性基因可能有助以一种物种特异性的方式塑造我们的大脑。寻找参与大脑发育的人类特异性基因经证实是具有挑战性的，这是因为这些基因通常在基因组数据库中很少被注释，这就很难将它们与其他物种中存在的更常见基因区分开来。为了特异性地和高灵敏地检测人类胎儿大脑皮层中的人特异性基因，Vanderhaeghen团队开发出一种定制

---

的RNA测序分析方法。

这允许他们鉴定出在人类大脑皮层发育期间具有活性的35种人类特有的基因，包括NOTCH2NL基因。Vanderhaeghen团队特别关注NOTCH2NL，这是因为它的祖先基因NOTCH2在控制皮层干细胞是否产生神经元或再生更多干细胞的信号转导过程发挥着重要作用。他们发现在小鼠胚胎中人工表达NOTCH2NL会增加小鼠皮层中的干细胞数量。为了更好地理解这些基因在人体中的作用，他们利用由人体多能性干细胞产生的一种皮层发育体外模型来探究NOTCH2NL功能。在这个模型中，他们发现NOTCH2NL能够显著增加皮层干细胞的数量，这接着产生更多的神经元，这一特征有望区分人类和非人类皮层神经发生。Vanderhaeghen说，对一个干细胞而言，你要么再生出两个干细胞，产生两个神经元，要么产生一个干细胞和一个神经元。NOTCH2NL所做的事情就是让这种命运决定稍微偏向于再生干细胞，这样它们随后就继续产生更多的神经元。这是一个很小的早期效应，但在后期产生较大的结果，这种情形经常在进化过程中发生。Haussler团队研究了当NOTCH2NL未表达时会发生什么：他们在人类干细胞中将它剔除，并利用它们培养出被称作类器官的皮层补片。

在这些源自NOTCH2NL缺失的干细胞的类器官中，它们更快地分化，但所形成的的类器官更小。Jacobs说，如果你缺失了NOTCH2NL，那么它会导致皮层干细胞过早地分化为神经元，但是与此同时这些非常重要的干细胞库会枯竭。NOTCH2NL在基因组上的位置在此之前都被错误地绘制，而这一次的正确绘制进一步支持了它在人类大脑中的作用。已知一个被称作1q21.1的基因组区域的重复或缺失分别导致大头畸形或小头畸形，并且与一系列神经发育病症(包括注意缺陷多动障碍、自闭症谱系障碍和智力残疾)相关联。Haussler团队研究了11名在这个区域出现错误的患者，结果发现NOTCH2NL确实与导致的更大和更小的大脑尺寸相关的重排事件中发生复制和缺失。

Haussler说，我们真地希望这个基因处于1q21.1的致病区域，这是因为它具有逻辑意义，但是在不正确的参考基因组中，它并不如此。随后我们发现了新数据，而且我们意识到这是参考基因组发生错误!当你希望某些似乎是假的东西是真实的时，这是很少发生的，但结果证实它确实是真实的。我认为这种事情在我的职业生涯中将不会再发生。鉴于在某种意义上NOTCH2NL是更大的大脑和1q21.1疾病易感性之间的进化平衡，这些研究人员都很快指出这里面也有很多健康上的变化。

Salama说，这可能会让我们得到一个较大的大脑，这是一个福音。不过，这也是一个祸根，这是因为我们可能产生这些可能是不好的重组事件。但是当我们开发出在个人中对这个基因进行测序的技术时，我们发现它有多个不同的等位基因。这种变异有可能产生在让人能够成为人中起着重要作用的细微差异和可塑性。

当涉及NOTCH2NL时，仍然存在很多未知数。Haussler团队指出他们仅能够研究一小部分患者的基因组，而且他们的类器官模型并没有解决皮层发育的后期阶段，而在皮层发育的后期阶段，NOTCH2NL可能起着更加重要的作用。Vanderhaeghen团队想要解决的另一个重要问题是在大脑发育过程中发现的其他人类特异性基因(特别是也在1q21.1区域或与大脑疾病相关的其他基因组区域中发现的那些基因)发挥什么作用。尽管这两个研究小组都能够证实NOTCH2NL参与了已被充分研究的Notch信号通路，但是Vanderhaeghen承认NOTCH2NL打破分化和再生之间的平衡的确切机制仍存在不确定性。Vanderhaeghen说，令人吃惊的是，有许多信号通路控制着胚胎发育，并且在物种之间是完全保守的。Notch信号通路是一种最古老的信号通路。

你能够在你的研究的每只动物体内找到它。自从动物存在以来，它就一直被发育中的胚胎使用。然

---

而，特别地在人类谱系中，这种信号通路通过NOTCH2N产生新的功能。Jacobs说，这个基因位点在整个进化过程中产生不稳定性，因此对这些非功能性的NOTCH2NL基因的修复随时都可能发生。它可能早在灵长类谱系中发生过，并对大脑发育产生巨大影响。但是事实并非如此。这与运气或偶然相关，这也一直吸引着我：你如何从我们的基因组中的功能不明确的部分中找到具有如此重要功能的东西，并且这种东西被我们的物种用于选择这些重要的性质。

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