

# 人类大脑为何是动物中最大的？多项研究给出新解释

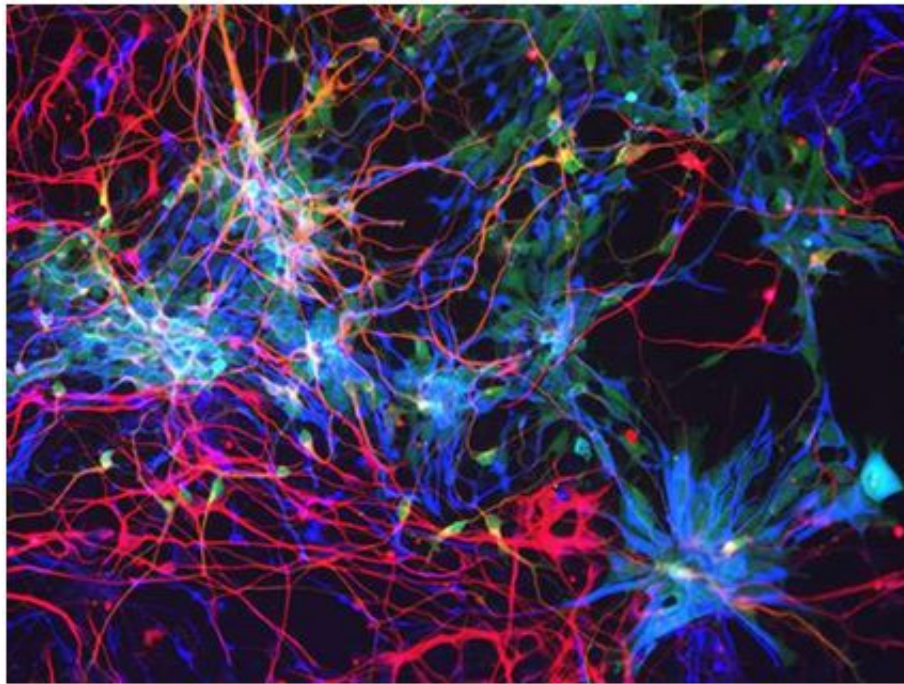
作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/864.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！*

人类大脑为何是动物中最大的？许多人类学家认为，庞大的社会群体是人类大脑变得越来越大驱动因素，但是也有一些科学家们对此提出异议。近年来，科学家们从多个角度对这个问题进行阐述。在此，小编进行一番梳理，以飨读者。

1.两篇Cell揭示一个让人类大脑比较大的特异性基因---NOTCH2NL doi:10.1016/j.cell.2018.03.051;  
doi:10.1016/j.cell.2018.03.067



体外的人皮层细胞，图片来自Suzuki et al./Cell

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，对于一个干细胞而言，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。

## 2.Nature：突破!科学家成功解读大脑构建的分子机制 doi:10.1038/s41586-018-0139-6

日前，一项刊登在国际杂志Nature上的研究报告中，来自伦敦大学国王学院的研究人员通过研究发现了大脑构建的基本过程，这或许能帮助理解诸如自闭症和癫痫症等神经发育障碍背后的分子机制。这项研究中，研究人员回答了长期以来的一项进化上的谜题，即如何在不同物种不同尺寸的大脑中维持不同类型脑细胞之间的精细平衡？大脑皮层是大脑中最大的区域，其主要负责机体多种高级化功能的展现，比如学习、建议和极化未来行动的能力，大脑皮层中含有两种主要的大脑细胞类型：兴奋型和抑制型神经元细胞，其能被简单地定义为行动和不行动神经元(no-go neurons)。

兴奋型的神经元能够加工处理信息并提供指令告诉其它神经元该做什么，而抑制型的神经元则会限制兴奋型神经元的活性，以便这些神经元无法同时发挥作用，过多的行动神经元常常会导致癫痫症发生过程中神经元的过度兴奋，而过多的不行动神经元则会诱发大脑的认知问题。

研究人员阐明了，如何通过研究发育中小鼠的大脑组织来实现行动和不行动神经元之间的准确平衡，在所有哺乳动物中这两类细胞的比率非常相似，这项研究发现或许也适用于人类。研究者Oscar Marín教授说道，就像自然界许多基本事物一样，我们所发现的过程也是非常重要的，这项研究填补了我们在对大脑如何构建的理解上的一个巨大空白，解释了大脑皮层中兴奋神经元和抑制神经元如何随着哺乳动物的进化一直保持不变，这一过程在促进人类大脑不断扩展方面至关重要。

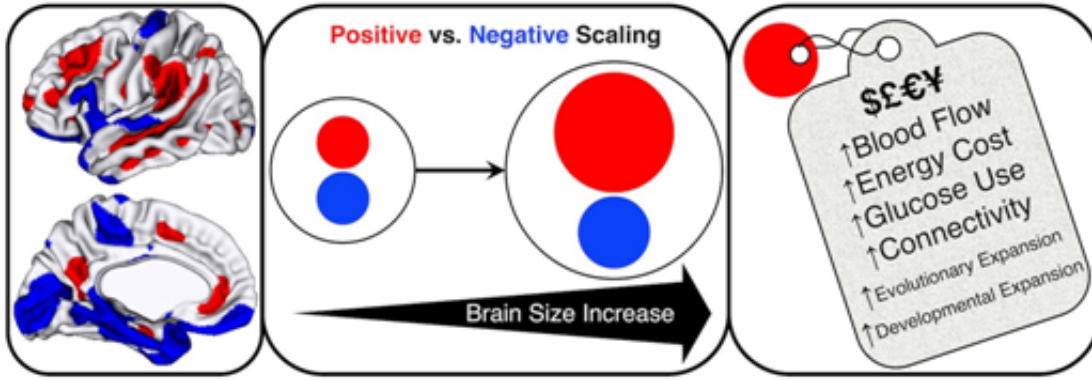
通过在小鼠胚胎发育期间对其大脑细胞进行操控，研究人员发现，一旦行动神经元的数量被建立，不行动神经元的数量也会随之调整。研究者Kinga Bercsenyi指出，如果我们把大脑活动想象成为对话，那么神经元为了进行对话就需要被彼此互联，在个体出生后头两周，不行动神经元就能够感知其是否处于单独状态，如果其无法找到行动神经元进行彼此对话的话，这种神经元就会死亡。研究人员发现，行动神经元能通过阻断PTEN蛋白的功能来拯救不行动神经元，免于其死亡，编码PTEN蛋白的基因一旦发生突变就会诱发自闭症，这就表明，当PTEN的功能不正常时，就不会有足够的神经元死亡，这就会干扰细胞类型之间的平衡，从而促进某些自闭症人群大脑信息处理的问题。

## 3.Science：更大的人类大脑优先扩张它的思考区域，但也为此付出代价 doi:10.1126/science.aar2578

一些人的大脑大小几乎是其他人的两倍，但是这是如何发生的呢？在一项新的研究中，来自美国、英国和加拿大的研究人员整合了3000多人的大脑扫描数据，发现这些大小的差异与大脑的形状和组织方式有关。大脑越大，皮层中的思考区域增长就会占据更多的面积，这样的代价是皮层中的低级情感、感官和运动区域增长相对较慢。

这反映了进化和个体发育中观察到的大脑变化模式---高级区域显示出最大的扩张。他们还发现将高扩张区域与神经元之间的更高连接和更高的能量消耗相关联在一起的证据。相关研究结果于2018年5月31日在线发表在Science期刊上，论文标题为Normative brain size variation and brain shape diversity in humans。论文通信作者为美国国家心理卫生研究所(National Institute of Mental Health, NIMH)的Armin Raznahan博士。论文第一作者为Paul Reardon和Jakob Seidlitz。





图片来自NIMH Developmental Neurogenomics Unit

为了明确人类大脑的组织结构如何与它们的大小存在关联，这些研究人员分析了来自费城神经发育队列(Philadelphia Neurodevelopmental Cohort)、NIMH内部项目样品(NIMH Intramural Research Program sample)和人类连接组计划(Human Connectome Project)的青年人核磁共振成像大脑扫描数据。

在较大的大脑中显示出相对较多扩张的皮层区域位于皮层分层结构的顶部，并且在功能上、在微观结构上和分子水平上专门用于整合来自较低级皮层区域的信息。Raznahan提出，由于这个主题贯穿了进化、发育和个体间的差异，它看起来是一个根深蒂固的生物学特征。Raznahan解释道，并非所有的皮层区域都是平等的。高扩张区域的生物成本似乎更高。这些额外组织的生长需要生物学上的‘资金投入’。这些区域似乎比较贪婪地消耗能量；它们要比低扩张区域使用相对更多的含氧血液。与能量代谢有关的基因表达在这些区域中更高。它是代价高昂的，毕竟除非投入能获得回报，不然大自然不可能进行这样的投入。

#### 4.Nature：是什么让人类大脑如此之大？ doi:10.1038/s41586-018-0127-x

在一项新的研究中，来自英国圣安德鲁斯大学的Mauricio Gonz á lez-Forero和Andy Gardner报道寻找食物和生火可能解释着为何人类有这么大的大脑。相关研究结果发表在2018年5月24日的Nature期刊上，论文标题为Inference of ecological and social drivers of human brain-size evolution。人类的大脑是同样大小的哺乳动物的6倍，这一观察结果让科学家们思考是什么导致人类具有这么大的大脑。之前的研究提示着合作狩猎或分享文化知识等社会挑战促进人类大脑扩大，此外一种解释人类大脑进化的数学模型还发现环境也具有更强的影响力。

Gonz á lez-Forero和Gardner开发出一种计算机模型来模拟随着时间的推移，社会、环境和文化挑战对大脑尺寸的影响。Gonz á lez-Forero表示，我们曾一直期待社会挑战能成为大脑尺寸的强大促进因素。令人吃惊的是，环境挑战对大脑尺寸的影响更大。我们的猿类祖先的大脑尺寸增加的大约60%是在环境中存活下来(比如发现和储存食物)的结果。这两名研究人员报道，另外的30%来自于为了生存而结伴在一起，最后的10%来自与其他人群的竞争。

Gonz á lez-Forero表示，如果个人能够独自地生存下去，人类的大脑会变得更大。这两名研究人员发现，将这种计算机模型中的合作挑战(cooperative challenge)增加到30%以上会降低大脑尺寸。Gonz á lez-Forero说：合作会降低大脑尺寸，这是因为你能够依靠其他人的大脑，这样你就不需要形成这么大的大脑。美国密苏里大学哥伦比亚分校的David Geary表示，Gonz á lez-Forero和Gardner的研究方向是对的。不过他怀疑这种计算机模型是否准确地计算出在成群地生活在一起面临

着多大的挑战。他们的结论是人类大脑进化主要是受到生态压力的驱动，并且社会压力产生的影响是最小的，这是令人吃惊的。这样的结论可能下得过早了。

#### 5.Science：揭示人类大脑进化机制 doi:10.1126/science.aan3456

人类与其它灵长类动物的最大区别在于我们大脑的不同，这也是我们作为人类最特殊的标志之一。然而，人类与灵长类动物大脑的各个区域结构都十分相似，而我们与其它灵长类动物存在明显区别的结构中基因表达活性的差异往往与认知功能有关，这也标志着人类进化的方向。

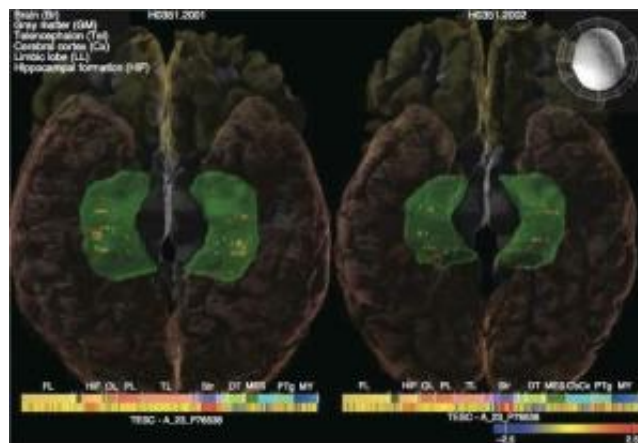
在最近发表在《Science》杂志上的一篇文章中，研究者们通过比较人类、黑猩猩以及猴子的大脑结构，发现我们人类的大脑不仅在体积上占据优势，而且内部也存在明显的区别。我们的大脑相比其它灵长类动物要大两倍，细胞数量也明显多于后者，因此我们处理信息的能力远胜于我们的同类，该文章的共同作者，神经学家Andre M.M.

Sousa说道，不过，除此之外，我们的大脑在一些细胞间的联系以及功能方面也有显著的差异。尽管在大小方面差异显著，研究者们仍旧发现了我们人类与其它灵长类动物在大脑的16个不同区域中基因的表达相似性，甚至在前额叶皮层区域(即人类与其它灵长类动物最大的区别地方)也存在这一现象。然而，研究者们发现纹状体区域的基因表达特征则最具人类特异性，这一区域与运动调控息息相关。

此外，在进化上最保守的小脑区域也有明显的差别。研究者们发现ZP2基因仅仅在人类的纹状体中有表达，而这一基因与精子在卵巢中的筛选有关。研究者们还发现一类叫做TH的基因，即负责神经递质多巴胺的产生的基因，在人类的新皮层以及纹状体中有表达，但在黑猩猩的新皮层中则没有这一现象。

另外，他们还发现MET基因(即与自闭症有关的基因)特意地在人类前额叶皮层中有表达。

#### 6.Nat Genet：新基因HMGA2关联大脑尺寸及智力 doi:10.1038/ng.2250



在全世界最大规模的脑研究中，由来自全世界100个研究机构的200多个研究人员组成的研究小组，共同绘制出一些人类基因，这些基因有的促进大脑抵抗各种精神疾病与阿尔茨海默病，有的破坏大脑对那些疾病的抵抗。

相关研究结果发表在4月15日在线版Nature

Genetics上，揭示了用来解释大脑大小与智力个体差异的新基因。研究人员不仅探讨增加单一疾病遗传风险的基因，也对导致组织萎缩和大脑尺寸减小的因素进行了研究，也就是遗传性疾病生

物学标志，这里的遗传性疾病主要是精神分裂症、双相性精神障碍、抑郁症、阿尔茨海默症和痴呆。同时，还特别地寻找出使健康人脑组织超常耗竭的基因变异。此项目规模庞大，足以使研究小组发掘某些人的新遗传变异，这些人不但有更大体积的大脑，而且学习记忆关键域存在差异。

结果发现，有一种统一联系，该联系存在遗传密码细微变化与记忆中心缩减之间，即：HMGA2基因的一个变异既影响大脑尺寸，也影响智力。若某人HMGA2基因上T碱基被C碱基替代，他就会有一个尺寸较大的大脑，在标准IQ测试中得分也高得多。此研究提供了相当明确的证据，来证明大脑功能、智力与遗传的关联。因为，像阿尔茨海默症、孤独症及精神分裂症这样的疾病能瓦解大脑电路系统，所以，下一步将要搜寻出那些影响大脑连线的基因。

#### 7.PNAS：新研究表明吃熟食导致人类拥有更大的大脑 doi:10.1073/pnas.1206390109

巴西研究人员Karina Fonseca-Azevedo和Suzana Herculano-Houzel认为人类进化出更大的大脑是因为它们学会煮它们的食物。

在发表在PNAS期刊上的一篇文章中，这两位研究人员发现通过计算不同灵长类动物大脑中的神经元数量，他们证实早期人类能够进化出更大大脑的唯一方式就是找到一种方法从它们吃的食物当中获得更多能量，这个方法就是煮食物。煮食物类似于消化能够导致食物降解。因此，相对于吃未煮熟的食物动物，吃煮过的食物动物不会花费更多的能量来消化它。

正因为如此，在这项新的研究中，研究人员提出学会煮食物允许早期的人类有更多的时间来从事其他的追求，从而最终导致更大大脑的发育。为了证实他们的观点是对的，他们比较了不同灵长类动物所消耗食物的数量和类型，并且通过计算神经细胞数量，他们还比较了促进它们大脑发育所需的总能量。他们先开始计算几种现代灵长类动物物种大脑中的神经元数量，然后基于它们吃的食物计算了每个物种不得不花费多大的时间来吃食物来维持它们的大脑大小。他们发现如果煮食物的话，人类每天需要吃将近9.5小时的食物，大猩猩平均每天需要花费8.8小时来吃食物，红毛猩猩需要7.8小时，而黑猩猩需要7.3小时。

他们也发现一个动物的大脑大小直接与它拥有的神经元数量相关联，而且它拥有的神经元数量直接与给它的大脑一直提供营养所需的能量成正比例。

通过这些研究结果应用到早期人类：鲍氏傍人种(*Paranthropus boise*)、能人(*Homo habilis*)和阿法南方古猿(*Australopithecus afarensis*)之中，研究人员计算出它们之中，每个人种每天将不得不花费大约7小时来吃食物来维持它们的大脑大小。相反，他们认为早期人类学会煮食物后能够导致它们花费更加少的时间来觅食和吃食物，同时花费更多的时间来进行社交和从事其他活动，久而久之，吃煮过的食物能够触发更大的大脑。

#### 8.Mol Biol Evol：人类大脑进化遗传机制研究取得新进展 doi:10.1093/molbev/mst231

巨大的大脑容量和复杂的认知能力是人类区别于我们的近亲-非人灵长类的重要特征之一。然而，在人类起源中发生这一显著变化的遗传学机制尚不清楚，特别是表观遗传调控在人类大脑进化中的作用我们知之甚少。最近，中科院昆明动物研究所宿兵研究员实验室(助理研究员石磊与博士研究生林强)对4个大脑容量调控关键基因(ASPM、CDK5RAP2、CENPJ和MCPH1)上游非翻译区(5'-UTR)的甲基化模式进行了系统的分析。他们通过亚硫酸氢盐测序比较了4个灵长类代表物种(人类、黑猩猩、长臂猿和猕猴)大脑前额叶中这4个基因的甲基化模式的差异。

研究结果发现，CENPJ基因在人类大脑中是低甲基化的，而在其他所有非人灵长类大脑中的甲基

化水平是人类的2-3倍;理论上,低甲基化往往对应高的基因转录活性。如预期的一样,他们在人的大脑中检测到比非人灵长类高得多的CENPJ的表达。

因此,在人类大脑中CENPJ的低甲基化和高表达提示这一人类特异的表观遗传变化可能是伴随人类起源而发生的,并且是可遗传的。由于前人的研究已经表明CENPJ是神经发育调控的重要参与者,所以他们推测CENPJ的高表达可能造成人类神经前体细胞数量的增加,从而最终导致人类大脑容量的增加和认知能力的提高。研究结果发表在国际分子进化学术刊物Molecular Biology and Evolution。

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