科学家如何通过绘制基因表达图谱来助力人类疾病的研究？

作者：writer 来源：本站

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1025.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！

2018年6月29日讯，多篇研究成果，共同解读科学家们如何绘制出基因表达图谱来助力人类疾病的研究，分享给大家!

【1】Nature重磅：科学家创造人血液蛋白基因图谱

doi：10.1038/s41586-018-0175-2

尽管血浆蛋白在生物过程中具有重要角色，同时也是许多药物的直接靶标，但是迄今为止我们并不清楚控制人体内血浆蛋白水平出现个体差异的遗传学因素。

为了揭示血浆蛋白出现个体差异的原因，来自剑桥大学等机构的科学家们在John Danesh及Adam S. Butterworth博士的带领下对来自INTERVAL研究中健康捐献者血液中的血浆蛋白组的基因进行了深入分析。他们发现了1927个与1478种蛋白相关的基因，这是已知数量的5倍，相关研究于近日发表在《Nature》上，题为Genomic atlas of the human plasma proteome。

【2】Nat Genet：历史最全前列腺癌基因图谱发布

最近发表在 Nature Genetics 的一篇文章中，搜集了1，013份前列腺癌的全基因组测序数据(680份原发性肿瘤和333份转移性肿瘤数据)，并对其进行了统一分析，共鉴定出97例显著突变基因(SMGs)，这些基因的发生率呈现明显的长尾分布(如图1)。其中有70例基因曾在肿瘤相关的研究中有过相关报道，但之前从未在前列腺肿瘤的研究中报道有显著改变。另有9例 SMGs 从未在任何类型的肿瘤中有报道涉及。大部分基因的突变频率小于3%，但是鉴于前列腺癌的高发生率，即使是这些低频率的改变也能影响大量的患者。

研究同样鉴定了参与前列腺肿瘤的信号通路。发现20%样本的基因改变与表观遗传以及染色质重塑相关;25%的样本在 PI3K 通路中发生了基因改变;10%的样本涉及 WNT/β－catenin 通路的基因改变;16%的样本发生了 DNA 修复相关基因的改变;同样在前列腺肿瘤样本中发现了泛素-蛋白酶体与连接酶家族、基因剪接通路、 RAS－MAPK 通路以及 AR 信号转导通路的基因改变。

【3】重大进展!三篇Science揭示单个细胞形成完整有机体的基因图谱

doi：10.1126/science.aar4362 doi：10.1126/science.aar3131 doi：10.1126/science.aar5780

不论是蠕虫、人类还是蓝鲸，所有的多细胞生物都是从单个细胞卵子开始的。这个细胞产生形成有机体所需的许多其他的细胞，而且每个新的细胞都是在合适的时间在合适的位置上产生的，从而通过与它的相邻细胞进行合作而精确地发挥它的功能。这一壮举是自然界中最引人注目的成就之一，而且尽管经过了几十年的研究，生物学家们还是对这一过程知之甚少。

如今，在三项具有里程碑意义的研究中，来自美国哈佛医学院和哈佛大学的研究人员报道他们如何系统性地对发育中的斑马鱼和热带爪蟾(Xenopus tropicalis)胚胎内的每个细胞进行分析，从而确定揭示单个细胞如何形成一个完整有机体的路线图。

这些研究人员利用单细胞测序技术追踪了胚胎生命的最初24小时内单个细胞的命运。 他们的分析揭示出当胚胎转变为新的细胞状态和类型时，哪些基因开启或关闭以及何时发生的完整图谱。总之，这些发现代表着在两种重要的模式生物中产生不同的细胞类型的基因配方目录，并且为研究发育生物学和疾病提供了前所未有的资源。

【4】如何利用基因图谱分析来改善体外受精技术的成功率?

新闻阅读：Genetic profiling could improve IVF success

基因图谱分析或能帮助确定是否通过体外受精技术产生的胚胎能够成功转移到子宫内部，从而就能够提高体外受精手术的成功率。这是研究遗传学在生育能力作用中的一部分领域，来自比利时鲁汶大学的研究人员Joris Vermeesch通过研究表示，理解为何某些人为何会出现不孕不育，以及开发针对这些人群的疗法非常重要，人们有时候会花费多年的时间来试孕，但似乎结果并不奏效。

尽管体外受精技术(in-vitro fertilisation，IVF)已经取得了明显的进步，然而每个周期的成功率也仅有30%，但日前研究者Vermeesch等人发起了一项名为SARM的计划，旨在通过寻找有效的手段鉴别出哪些胚胎不太可能在子宫内存活，从而改善体外受精技术的成功率。2009年，科学家们就通过研究发现，大部分早期IVF的胚胎都是不稳定的，这些胚胎出现错误染色体数量、染色体片段缺失或增加的风险较高，这就使其很难更好地发育，从而就造成了胚胎移植的失败以及未来父母的失望。

研究者Vermeesch等人就想通过研究寻找一种更好的方法来检测上面描述到的这些失衡，在IVF中使用这种方法就能够增强胚胎成功发育的几率;对人类生育的实验受到了伦理界限的严重限制，如今科学家们正在对牛的胚胎进行研究，因为在胚胎发育阶段，牛的生殖系统与人类相似。

【5】Genome Biol：科学家利用新型技术绘制基因图谱 有望改善癌症诊断

doi：10.1186/s13059-017-1253-8

基因组结构的大规模改变通常在癌细胞中比较常见，近日来自英国巴布拉汉研究所(Babraham Institute)的研究人员通过研究就发现了一种能够检测这些改变的新方法，相关研究刊登于国际杂志Genome Biology上，该研究或为后期研究人员开发增强癌症诊断的新方法及癌症新型靶向疗法提供新的思路和希望。

这篇研究报告中，研究者描述了一种名为Hi-C技术的新应用，这种技术能够帮助研究人员绘制出遗传物质在细胞内部的排列方式和机制，通过对相关信息进行分析，研究人员就能够可靠地鉴别出其它方法可能会错过的一些主要的遗传改变，相比标准的DNA测序方法而言，这种方法的成本较低。

Hi-C能够对染色体的重排进行检测，染色体重排，即大片段DNA发生交换或者在染色体的片段间移动;同时这种技术还能够对拷贝数变异进行检测，即遗传物质的拷贝或剔除情况，所有这些改变都会对细胞的行为产生剧烈的影响。研究者Louise Harewood博士表示，在一般人群和大部分癌症患者中我们都能够看到染色体的重排现象，对患者机体的染色体重排进行检测往往非常麻烦，而且有时候很容易错过，当然这或许是非常不利的，尤其是在肿瘤学领域中，因为染色体重排往往扮演着诊断和患者预后的角色。

【6】Cell：新型基因图谱解析癌症的阿喀琉斯之踵

doi：10.1016/j.cell.2015.11.015

如今科学家们已经绘制出了维持细胞活性的基因图谱，这对于理解机体基因组工作的原理以及基因在疾病比如癌症中的重要性提供了一定思路;近日一项发表于国际杂志Cell上的研究报告中，来自多伦多大学等处的研究人员关闭了18000个基因(人类基因组的90%)，用来寻找对于细胞生存非常关键的基因。

研究者在文章中揭示了超过1500个基因的一套关键基因，这对于未来进行生物医学研究来阐明单一基因对基因组的重要性指明了道路，通过关闭5种不同的癌症细胞系，包括脑部、视网膜、卵巢和其它两种结直肠癌干细胞，研究者发现，每一种肿瘤都依赖于独特的一群基因，而这些基因则可以被特殊药物靶向作用，研究者希望后期可以设计出不损伤健康组织，且靶向作用癌症细胞的新型疗法。

【7】Cell：利用人工智能绘制衰老大脑的基因表达图谱

doi：10.1016/j.cell.2018.05.057

在一项新的研究中，来自比利时鲁汶大学(VIB-KU Leuven)Stein Aerts教授及其团队首次在果蝇衰老过程中绘制出每个脑细胞的基因表达图谱。由此产生的细胞图谱为大脑在衰老过程中的运作提供了前所未有的见解。这种细胞图谱被认为是开发有助于更好地理解人类疾病发展的技术而迈出重要的第一步。相关研究结果于2018年6月14日在线发表在Cell期刊上，论文标题为A Single-Cell Transcriptome Atlas of the Aging Drosophila Brain。

果蝇的大脑由大约10万个细胞组成，尽管它比人脑小得多，但它包含数百种不同类型的神经元和其他形成复杂网络的细胞，非常像人类大脑。

Aerts解释道，为了真正理解大脑的运作，即使对像果蝇一样小的有机体，我们也需要放大观察每个细胞。所有的器官和组织都由许多不同的细胞组成，这些细胞彼此之间进行沟通来执行它们的特定功能。尽管它们具有相同的DNA，但它们都表达一组不同的基因，因此为了理解真正发生了什么，我们需要知道哪些细胞在做什么和什么时候做。

【8】Science：重大进展!绘制出恶性疟原虫的药物可靶向基因组图谱

doi：10.1126/science.aan4472 doi：10.1126/science.aar4189

在一项新的研究中，来自美国加州大学圣地亚哥分校等研究机构的研究人员利用全基因组分析和化学遗传学(chemogenetics)方法，在恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)---一种导致疟疾的疟原虫---的262种疟原虫细胞系中鉴定出新的药物靶标和对37种不同的抗疟疾药物产生抗药性的抗性基因。

这项研究证实了之前已知的有效地导致这种疟原虫产生抗药性的基因修饰，而且也揭示出加深理解这种疟原虫潜在生物学特征的新药物靶标。

论文通信作者、加州大学圣地亚哥分校医学院儿科系药理学与药物发现教授Elizabeth Winzeler博士说，利用恶性疟原虫抗性组(resistome)---抗生素抗性基因集合---和它的药物可靶向(drug-able)的基因组将有助于指导新的药物发现工作，和增进我们对这种疟原虫如何经过进化加以反击的认识。

【9】Cell：重大突破!首次构建出人类大脑皮层神经发生的基因调控图谱

doi：10.1016/j.cell.2017.12.014

在一项新的研究中，来自美国加州大学洛杉矶分校等研究机构的研究人员首次构建出人类神经发生(neurogenesis)的基因调控图谱，其中在神经发生中，神经干细胞转化为脑细胞并且大脑皮层在尺寸上扩大。他们鉴定出调控我们的大脑生长并且在某些情形下为在生命后期出现的几种大脑疾病奠定基础的因子。相关研究结果发表在2018年1月11日的Cell期刊上，论文标题为The Dynamic Landscape of Open Chromatin during Human Cortical Neurogenesis。

人类大脑与老鼠和猴子的大脑不同，这是因为人类大脑具有更大的皮层。作为大脑器官中最为高度发育的部分，大脑皮层负责思考、感知和复杂的沟通。科学家们刚开始了解促进人类大脑发育的分子和细胞机制以及它们在人类认知中发挥的重大作用。

大脑发育是由某些大脑区域或细胞类型在特定时间段的基因表达引导的。基因表达，即将我们的DNA中的指令转化为功能性产物(如蛋白)的过程，在多种水平上受到在关键时刻作为通断开关发挥作用的DNA片段的调节。但是在此之前，还没有人构建出描述在神经发生期间这些开关在染色体上的活性和位置的图谱。

【10】Cell：首次构建出人癌基因依赖图谱，有助鉴定出潜在新的治疗靶标

doi：10.1016/j.cell.2017.06.010

在一项新的研究中，来自美国哈佛大学-麻省理工学院布罗德研究所(以下称布罗德研究所)和达纳-法伯癌症研究所的研究人员构建出肿瘤细胞存活所依赖的基因的综合图谱。相关研究结果发表在2017年7月27日的Cell期刊上，论文标题为Defining a Cancer Dependency Map。

这个由布罗德研究所和达纳-
法伯癌症研究所发起的项目旨发现肿瘤细胞存活和生长所依赖的基因。

英国伦敦癌症研究所药物发现专家Paul Workman教授(未参与这项研究)说，这项重要的研究阐明

了人癌细胞如何依赖于特定的基因。鉴定出的这些基因可能是发现新的靶向疗法的药物开发靶标。

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转发