

---

# Cell：利用CRISPRi技术绘制人细胞中的基因相互作用图谱

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1232.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7月24日讯，在项新的研究中，来自美国加州大学旧金山分校的研究人员使用一种基于CRISPR的高通量技术快速地绘制人细胞中将近500个基因的功能图谱，其中的许多基因之前从未被详细地研究过。相关研究结果于2018年7月19日在线发表在Cell期刊上，论文标题为Mapping the Genetic Landscape of Human Cells。

这项研究产生了大量新的遗传数据，包括鉴定出参与细胞能量产生的新基因，并解释了为何一些胆固醇药物可用于治疗骨质疏松症而相关药物没有这种效果的长期谜团。但是，这些研究人员说，一个最为重要的研究结果就是这项研究展示了一个用于绘制人细胞中基因功能的新框架，而且他们希望这最终扩展到整个人类基因组。

论文共同通信作者、加州大学旧金山分校癌症生物学家Luke Gilbert博士说，我们对大约1000到2000个至关重要的人类基因的功能有了很好的理解---当之无愧---它们已经得到很好的研究。但是这占人类基因组中的25000个基因的10%不到。在其余的基因中，可能有一半至少被人研究过一点，而对另一半我们几乎一无所知。最近在加州大学旧金山分校细胞生物学家Jonathan Weissman(另一名论文共同通信作者)博士的实验室完成博士学位的Max Horlbeck博士补充道，这并不奇怪，这是因为测试基因功能所需的实验是既昂贵又耗时的，因此你需要优先考虑你认为很可能最为重要的基因。但是，基因组的其他部分隐藏着可能开发出针对多种疾病的全新疗法的秘密。如今，我们有了一种技术，它能够快速而又全面地确定这些未经研究的基因如何适应我们对生物学的更广泛理解。

在这项新的研究中，Horlbeck及其同事们使用了一种被称作基因相互作用图谱(genetic interaction mapping)的技术，该技术在过去十年中已经得到完善，用于建立对酵母中基因功能的全面理解，但从未成功地大规模地应用于人细胞中。

这种方法涉及系统性地关闭单个细胞中的成对基因并测量细胞如何作出反应，这就让人了解这两个基因之间的关系。在某些情况下，科学家们观察到，关闭一对基因中的任何一个给细胞造成的损害与同时关闭这对基因时的同样多，这提示着这两个基因是同一个功能系统中的一部分。这些数据让人们能够快速识别未知功能的基因是较大的功能系统的一部分。相比之下，科学家们还能够鉴定出成对的具有独立功能但协同发挥作用的基因，这时关闭这两个基因给细胞带来的影响要显著大于单独关闭这两个基因中的任何一个时带来的影响。一种靶向这种协同关系---也被称作合成致死性(synthetic lethality)---的策略是寻求靶向前列腺癌等疾病的制药公司的一个主要的优先目标，这是因为这允许这些制药公司设计出强大的组合疗法以便同时靶向多种细胞途径而获

---

得更加显著的效果。能量代谢、DNA修复和骨质疏松症的遗传关联性在这项新研究中，Horlbeck及其同事对之前的实验中揭示的与细胞生长和存活相关的472个基因进行了基因相互作用图谱分析。为此，他们使用了一种被称作CRISPR抑制(CRISPR inhibition, CRISPRi)的工具。CRISPRi是CRISPR基因编辑系统的一个改进版本，能够在不编辑DNA本身的情况下降低基因活性。CRISPRi是Weissman实验室在2013年开发出来用于哺乳动物细胞中的，而且2016年，Weissman实验室利用它破解非编码RNA分子的功能(Science, doi:10.1126/science.aah7111)。

这些研究人员利用CRISPRi系统性地让两种不同白血病细胞系中的成对基因---一种细胞系代表急性淋巴细胞白血病(ALL)和另一种细胞系代表慢性髓性白血病(CML)---灭活，同时测量对细胞生长的影响。由此产生的11628个独特的双基因相互作用图谱允许这些研究人员根据它们彼此之间的关系将472个基因分为不同的基因簇，并为这些基因簇分配功能意义，比如特定的生物通路或在细胞内的位置。Weissman说，虽然我们之前建立这种CRISPRi筛选技术的研究工作允许我们能够简单地确定哪些基因在特定环境(比如癌细胞增殖)中起着重要的作用，但是这项研究对此加以扩展，从而让我们想要知道如此重要的每个基因的功能是什么。这些研究人员证实他们的新型基因相互作用图谱捕获了被研究的基因之间的80%的已知的功能关系，不过这些新数据揭示出的大多数较强的相互作用都是新发现的---它们并没有在标准的基因功能数据库中加以登入。

这些较强的相互作用包括很多成对的已知并未直接地相互作用但是与蛋白复合物的形成或能量产生等细胞过程独立相关的基因。其他新的基因相互作用揭示出参与蛋白合成和DNA修复的基因，其中蛋白合成和DNA修复是在许多疾病中发挥作用的另外的两个关键细胞功能。调节胆固醇代谢、DNA损伤修复的细胞通路在其他的实验结果中，这些研究人员吃惊地注意到线粒体能量产生途径在他们研究的两种白血病亚型之间存在着显著差异。Gilbert说，你曾期待发现这些必需的基因通路是密切相关的---在皮肤细胞或白血病细胞中都是如此。但是发现两种白血病细胞系之间的差异提示着你可能采用不同的方法在治疗上靶向这些癌症中的能量产生。这对T细胞急性淋巴细胞白血病而言是特别令人兴奋的，这是因为它没有很多很好的靶向药物。

最后，这些研究人员发现调节胆固醇代谢的细胞通路和调节DNA损伤修复的细胞通路之间存在着一种新的合成致死性关系。具体来说，这些研究人员注意到当他们让一个参与胆固醇产生的被称作FDPS的基因失活时，细胞为了生存而高度依赖于一个被称作HUS1的DNA修复基因。Horlbeck说，我们不太理解为何干扰胆固醇合成会让细胞依赖于DNA损伤反应。当研究胆固醇合成途径中仅相隔几步的另一个基因时，我们发现它与DNA修复基因完全没有相互作用，这就更让我们晕头转向了。进一步的实验提出了针对这个难题的一个可能的解决方案---它也可能解决一个长期存在的药理学谜团。在产生胆固醇的途径中，FDPS基因负责修饰一种被称作IPP的化学物质。当FDPS受到抑制时，IPP在细胞中堆积而且---这些研究人员认为---这会导致DNA损伤，对细胞而言，它就需要不断对DNA损伤进行修复才能存活下去。重要的是，FDPS是一类被称作双磷酸盐类药物(bisphosphonate)的抗胆固醇药物的靶标，其中这类药物具有一种增加骨密度的有用的副作用。这使得它们成为骨质疏松症的一种主要的治疗方法之一。在美国，骨质疏松症影响着大约30%的绝经后妇女。抗胆固醇药物影响骨密度的原因一直是不清楚的，而且制药公司已尝试过开发具有与其他的胆固醇药物---比如重磅炸弹药物立普妥(Lipitor)---相类似的治疗效果的药物，但是失败了。这些新数据给出了一种原因：双磷酸盐，而不是其他的抗胆固醇药物，可能通过破骨细胞(osteoclast)中的IPP堆积来触发DNA损伤。通过减少破骨细胞的数量，这类药物可能有助于恢复骨密度，但是其他的抗胆固醇药物不会做到这一点。这些研究人员希望尽快地扩大在人细胞中开展的基因图谱实验的规模，重点关注肺癌和前列腺癌等其他疾病，并专注于鉴定出负责药物反应和耐药性的基因。

Gilbert说，到目前为止，科学领域已产生了许多关于促进人类疾病产生的特定突变的数据，而且

---

我们对人体中哪些细胞表达哪些基因有很好的想法，但是我们从根本上并不了解基因如何在人体细胞中一起发挥作用。通过这种新方法，我们开始了解基因相互作用如何让组织保持健康或促进疾病产生，但是还有很多东西需要了解。

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