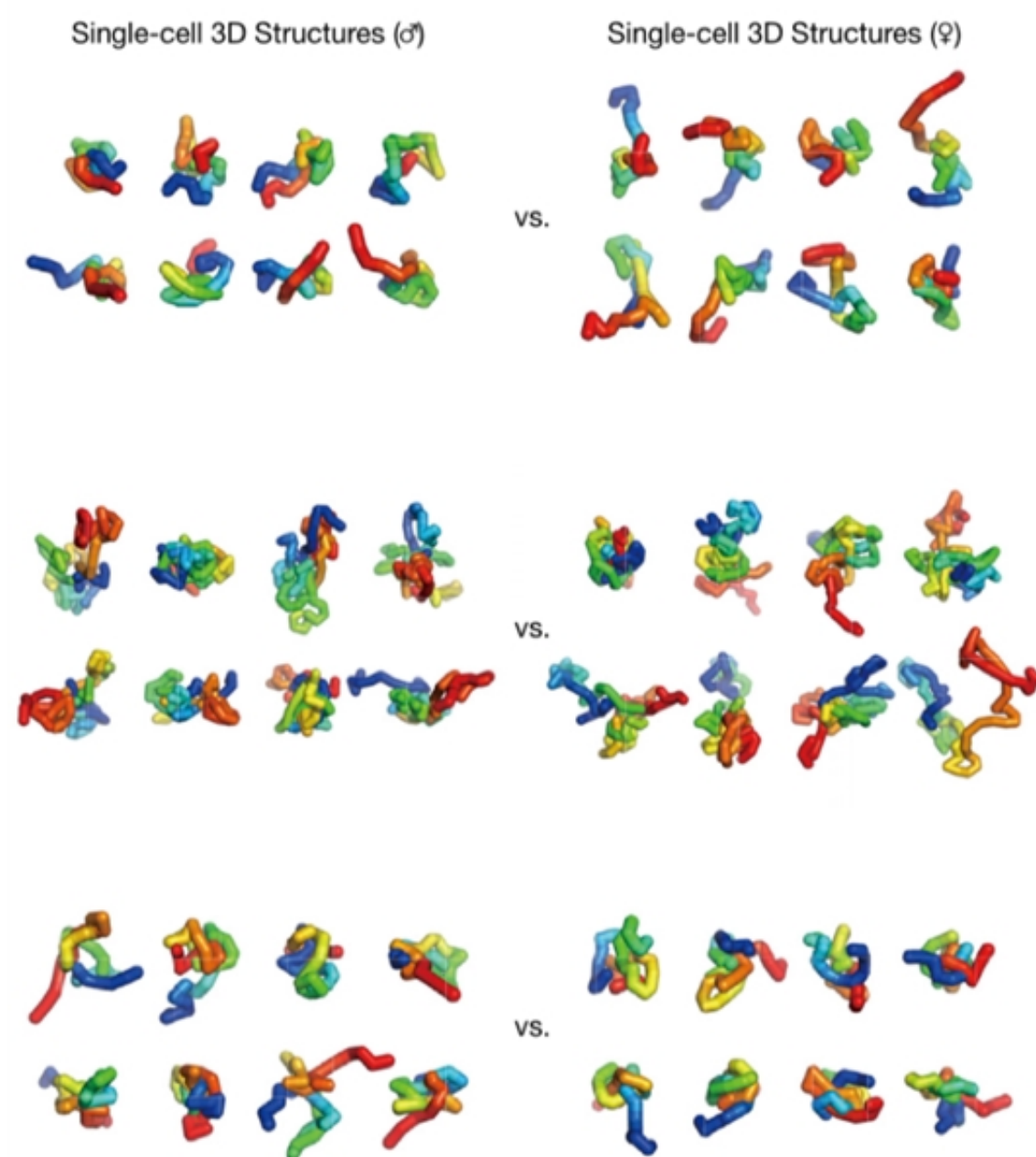

3000+脑细胞基因组高清图谱来了

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12503.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！

3000+脑细胞基因组高清图谱来了。



大脑细胞里关键基因的高清三维结构。左侧为来自父亲的基因，右侧为来自母亲的基因。（图片来源：《细胞》）

哺乳动物的大脑各不相同，脑细胞数量也有差别：人约有1千亿个脑神经细胞，狗约有5.3亿个，而小鼠约有7千万个……那么，单个脑细胞的基因长什么样？它们的形状和功能之间又有何关联？

1月22日，一项刊发在《细胞》上的研究带来了超过3000个哺乳动物脑细胞的转录组和三维基因组。根据这些数据，研究者可为神经发育及相关疾病的诊疗提供帮助。该研究由北京大学生物医学前沿创新中心主任谢晓亮带领团队完成。

结构决定功能

人类对生命的探索不止不休。

1953年，世界首个DNA模型问世，双螺旋结构深入人心。2001年，人类基因组工作草图问世，人类遗传密码的破译程度前所未有。在基因组学成为生物学一大领域的今天，科学家对结构决定功能这句话的理解愈发深刻：

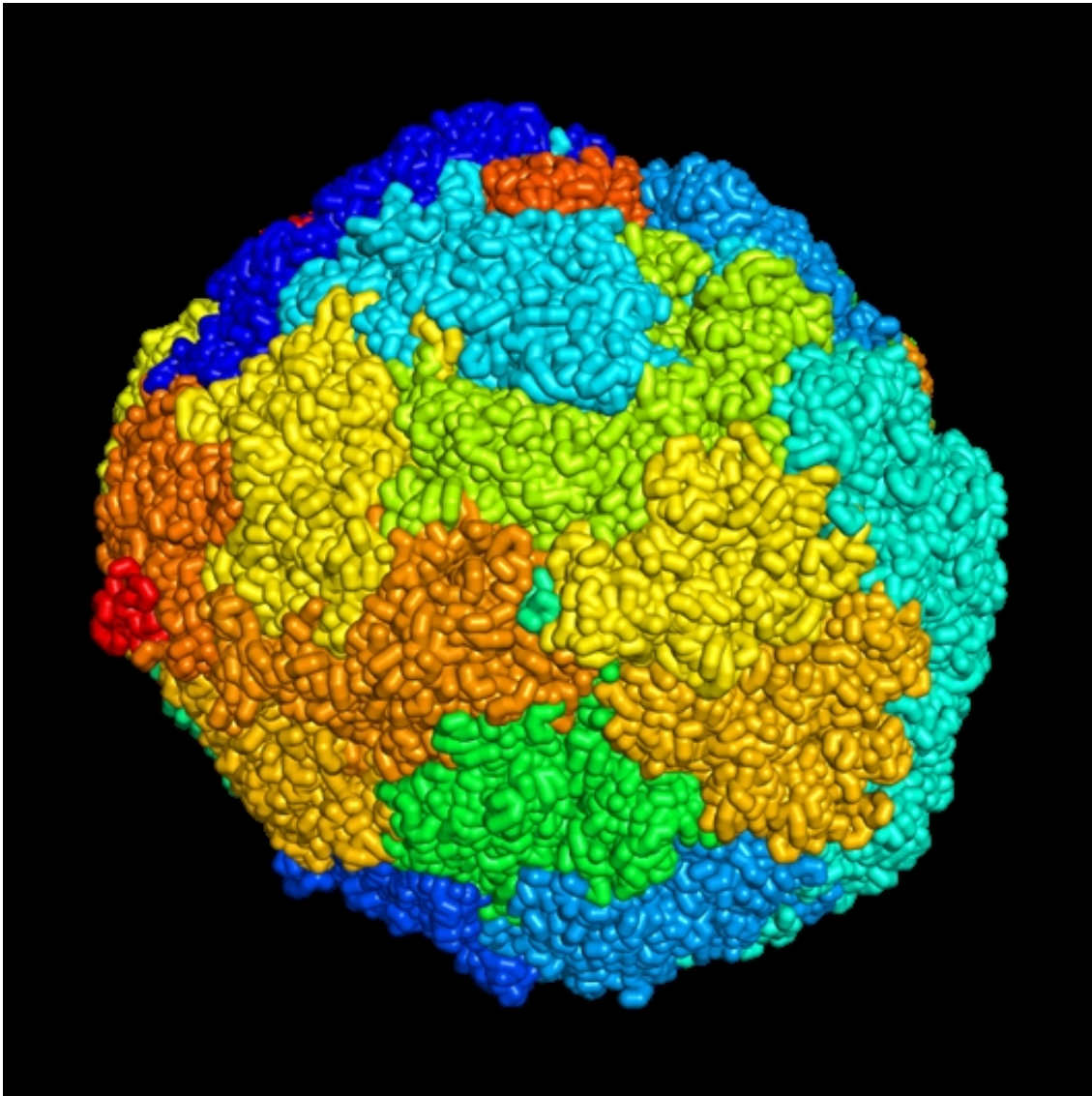
不止是基因组序列，DNA分子本身的三维结构对单个细胞的功能也有重要影响。

每个细胞的基因组结构都不尽相同。得益于不断更新的技术手段，科学家已经能构建出哺乳动物单细胞基因组的三维结构——这项2018年发表在《科学》上的研究，作者之一正是谢晓亮。

该成果的发表得益于一系列技术，其中一项新技术——单细胞染色质构象捕获技术（diploid chromatin conformation capture，Dip-C）起到了关键作用。

在当时，谢晓亮团队的博士后成员谭隆志参与了相关技术的开发工作。本次发表在《细胞》上的新成果，就是凭借Dip-C等技术获得的。

过去的技术无法测量单细胞的三维基因组结构，此前也没有哺乳动物大脑产后发育的单细胞数据，论文第一作者、斯坦福大学生物工程系博士后谭隆志告诉《中国科学报》。



大脑皮层单个神经细胞的结构图，分辨率20kb。（图片来源：谢晓亮课题组）

不断精进的单细胞测序技术

全职加入北大前，谢晓亮曾在美国哈佛大学从事单分子生物研究多年。2012年，谢晓亮课题组推出的单细胞全基因组均匀扩增的新方法——多重退火循环扩增法（MALBAC），大幅提高了单细胞测序的通量和精准度。

MALBAC是一项非常独特、创新的单细胞测序技术，谭隆志表示，该技术从设计层面入手，注重提升扩增均一性，能够灵敏、准确地测量单细胞中含量极少的DNA和RNA。

这之后，该课题组一直致力于开发高精度的单细胞测序方法。2017年，谢晓亮和同组的陈崇毅、邢栋、谭隆志、李恒等人采用RNA而非DNA拷贝来扩增基因组，推出的单细胞基因组线性扩增（linear amplification via transposon insertion，LIANTI）进一步提升测序的均一性和准确性。

从生物体角度来看，人类、相当一部分高等动物都是二倍体。但基因组学诞生后的很长一段时间里，单个二倍体细胞的结构测量无法实现。2018年，为了将研究范围从单倍体拓展到二倍体，课题组开发了Dip-C技术。人类的46条染色体平分为2套，套内的23条染色体分别来源于父母，这之中的序列相似度高达99.9%，差异非常细微，但通过Dip-C技术，研究者可以对两套染色体进行区分。

迄今为止，Dip-C仍然是测量单个二倍体细胞高分辨率3D全基因组结构的唯一方法。谭隆志表示。

随着测序技术的不断精进，相关的研究发现也越来越多。比如作为细胞大脑的细胞核，其内部的染色质在细胞特异性基因表达中发挥着重要作用——视觉和嗅觉都与高度专门化的功能神经元密切相关，而这些神经元的基因组有着独特的三维结构，很可能决定着相应的功能。

本次新发表的研究中，谢晓亮等人用到了MALBAC技术的升级版：MALBAC-DT（数字转录组学）。进一步提高灵敏度和准确度后，课题组首次得到了哺乳动物大脑在产后发育过程中的单细胞转录组图谱，具体数量为3517个。而借助Dip-C方法，他们完成了3646个三维基因组结构。

根据这些数据，他们又得到不少有趣的发现。

向理解脑内神经发育更进一步

根据转录组图谱的数据，课题组发现小鼠出生后，大量基因被动态表达，从而形成初生、成年两个基因表达模组。这说明初生与成年大脑在基因表达上有巨大差异、并可能影响大脑认知功能的形成。谭隆志表示。

而将三维基因组和转录组结合起来看，谭隆志等人发现小鼠出生后一个月内，其大脑在三维结构和转录组层面都有变动，这意味着大脑的确在分子层面发生了转化。

这一转化恰好发生在大脑开始接收外界感官刺激的时期，即小鼠出生后第一个月。谭隆志说。

那么，这些这些分子层面的变化是由外界感官刺激引起的吗？

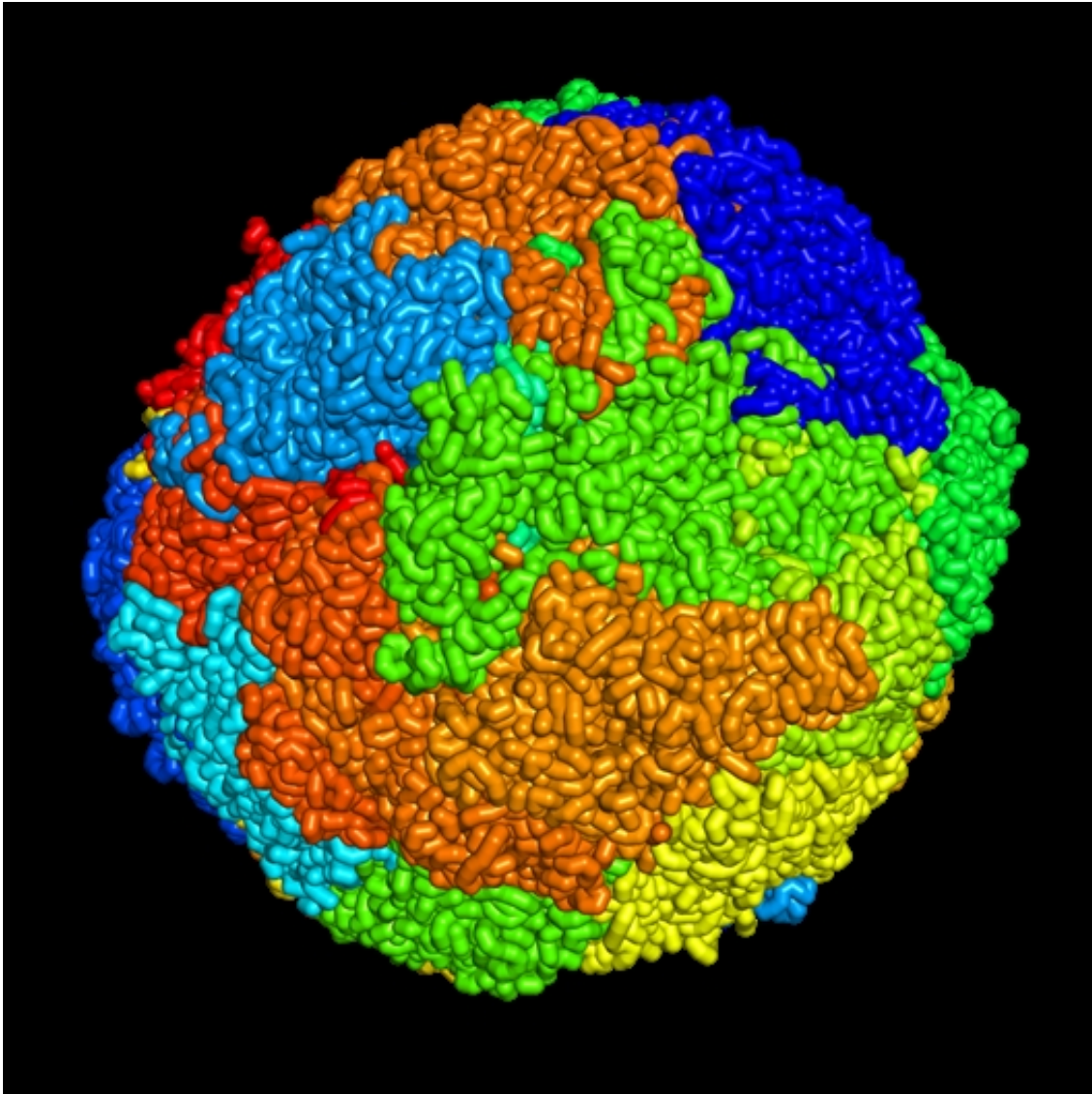
针对这一问题，课题组从视觉研究入手，将出生的小鼠饲养于黑暗环境中，避免其受到视觉刺激。但他们发现，这些暗中饲养的小鼠视觉皮层的三维基因组和转录组转化几乎都不受后天影响，因此答案是否定的。

另一个有趣的发现是，先前研究中，谭隆志与谢晓亮等人发现嗅觉细胞的基因组内有独特的内移现象：很多平时处在细胞核表面的基因区域，会在神经细胞分化时大幅移向细胞核内部。而这种现象对嗅觉受体调控有重要作用。

而在本次发表的研究中，课题组发现这种内移现象同样存在于大脑的各种神经细胞中，大约发生小鼠出生后的一个月内。这一发现表明，中枢与周围神经细胞系在三维基因组结构方面可能共享某些特殊通路，未来可以深入研究。谭隆志说。

接下来，课题组还会拓展现有技术的应用范围，并继续开发测序新方法。谭隆志表示，他们将进一步测量单个细胞的三维基因组结构、转录组或其他组，生物方面，我们将测量更多器官、更多

年龄的更多细胞，更全面地解释哺乳动物发育的分子原理。（来源：中国科学报任芳言）



单个海马体神经细胞结构图，分辨率20kb。（图片来源：谢晓亮课题组）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.032>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：谢晓亮等 来源：《细胞》

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