
研究开发出无偏倚基因组TCR测序新技术

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36350.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！

研究开发出无偏倚基因组TCR测序新技术

。近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心代海强研究组与吴薇研究组，基于高通量全基因组易位测序技术，开发出新型DNA测序方法HTGTS-TCR-seq，旨在精准解析 α β T细胞受体（TCR）重排过程。

传统TCR检测方法主要依赖多重PCR和5'RACE等技术，但mRNA水平的5cDNA末端快速扩增技术受转录本丰度影响，无法反映DNA水平的初始重排情况。同时，DNA水平的多重PCR需大量特异性引物，始终存在引物偏倚。

研究基于线性扩增介导的PCR技术，通过对TCR基因片段进行有限数量的引物设计，靶向TCR基因片段，从而直接捕获基因组重排事件。该方法从源头上规避了引物偏倚，在DNA层面实现对重组效率、功能性与非功能性TCR重排的检测分析。

研究进一步利用该体系，对小鼠胸腺细胞不同发育阶段进行分析。结果显示：DN3发育阶段非功能性重组频率较高，阳性选择前的双阳性胸腺细胞功能性重组频率较高，与理论预期高度吻合；双阳性胸腺细胞在Tcra重排上呈现出阶梯式重排特征，印证了连续发生的初级与次级重排事件模型。

在年龄相关研究中，团队发现衰老改变V α 片段的使用偏好。这一趋势在胸腺非成熟T细胞和外周成熟T细胞中均一致，提示小鼠中这一增龄性改变源于胸腺输出环节。为将方法应用推广至机制研究，团队剖析Wapl基因敲除的阳性选择前的双阳性胸腺细胞发现，黏连蛋白卸载因子WAPL独立于细胞分裂的作用，进而影响Tcra基因重排。同时，团队通过对人源特异性引物设计，将应用推广至人类外周T细胞样品。

这一研究建立了新型无偏倚的基因组TCR测序方法，揭示了发育阶段特异性V/J片段使用规律及增龄性TCR变化，证实该方法在人类样本中具有同等应用潜力，为T细胞发育、衰老和免疫相关疾病等研究提供了新视角。

10月27日，相关研究成果在线发表在《先进科学》（Advanced Science

）上。研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、中国科学院战略性先导科技专项、中国科学院国际伙伴计划等的支持。

[论文链接](#)

HTGTS-TCR-seq技术示意图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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