

破解人体另一半生命密码

——“国际人类表型组计划(一期)”项目启动

本报记者 刘垠

“继‘人类基因组计划’后,‘人类表型组计划’成为生命科学领域又一战略制高点。‘人类表型组计划’的开展,将全面解读人类生命密码所需的关键信息。”中国科学院院士、“国际人类表型组计划(一期)”项目首席科学家、复旦大学副校长金力说,“人类表型组计划”将系统解答基因与表型之间的具体关系和内在机制,将有助于实现疾病预防,并提出针对性的健康维护方案。

近日,“国际人类表型组计划(一期)”项目在上海启动。该项目是上海首批市级科技重大专项,也是上海建设具有全球影响力的科技创新中心的重要举措,由复旦大学牵头,中国科学院上海生命科学研究院、上海交通大学等单位专家共同承担,国内外百余名科学家投身其中。

相比于人们熟知的基因,表型显得比较陌生。那么,表型研究对于人类意义几何?基因和表型是什么关系?中国是否具备组织发起“人类表型组”国际大科学计划的能力,我们的自信和底气来自于哪里?记者请项目一期首席科学家金力院士答疑解惑。

构建健康人群表型图谱及数据库

2001年“人类基因组计划”完成后,生命科学和医学研究进入“后基因组时代”。对于高度浓缩的基因信息如何演化为最终复杂表现型(即表型),目前科学家们正在积极探索。

那么,何为表型?“指生物体从胚胎发育到出生、成长、衰老甚至死亡过程中,由基因与环境以及二者相互作用产生的形态特征、功能、行为、分子组成规律等生物学性状的具体表现。”金力说,“人类表型组是人体中除了基因组外的另一半生命密码,其研究被《自然》杂志评为新方向,发展前景非常光明,在医疗健康领域将发挥‘点石成金’的作用。”

“人类基因组计划”破解了人体基因“天书”,但疾病不仅仅由基因单一因素导致。“国际人类表型组计划(一期)”将通过对人类表型组在物理、化学和生物层面进行跨尺度多维度研究,首次建立国际人类表型组研究平台。

相关人才和技术已有储备

大量表型组数据的获得、标准化、整合及“归因”分析,是解析单基因遗传疾病,甚至复杂疾病致病原因的关键。

“国际人类表型组计划(一期)”得到上海市市级科技重大专项批准支持,但还不是真正意义上的国际大科学计划。当然,我们已具备了实力和基础,有望通过进一步努力,组织发

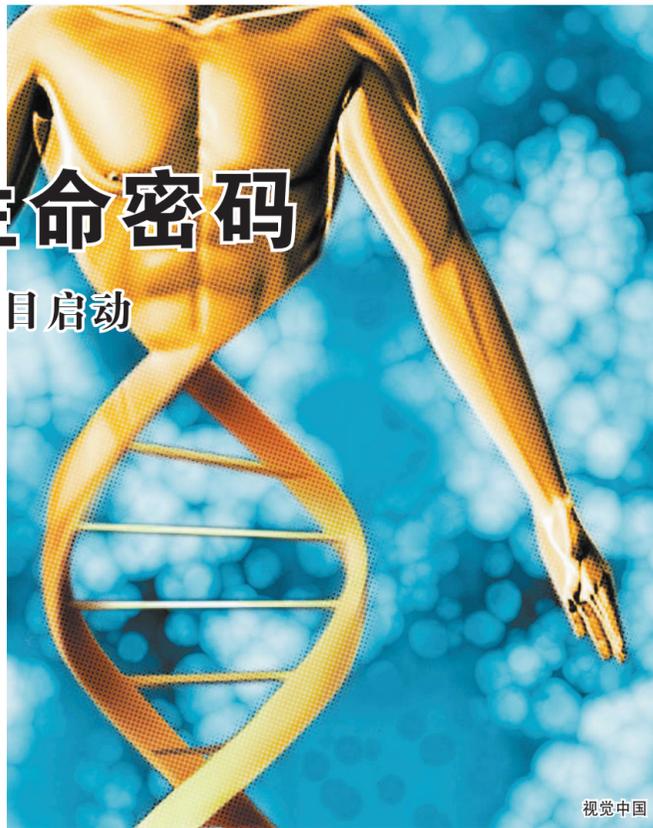
全面制定我国人群健康表型组标准化技术体系,构建中国首例健康人群表型图谱及数据库。

现实的情况是,由于成本较高、采样要求严格、标准尚未统一等原因,人类表型组研究目前处于各自为营、逐步积累的阶段。为了改变这一局面,组织“人类表型组计划”已在科研团体中酝酿。

“特有的人群遗传结构与环境因素,共同塑造了每个人独特的表型特征,这造就了丰富的表型特征多样性。”金力说,由于表型组学自身的多样性和复杂性,建立全方位、多功能的表型组学测量和分析技术体系显得尤为重要。

中国工程院院士、中国医学科学院北京协和医学院院长王辰表示,中国人群基数大、样本多、表型广,建立健康人群的表型组学测量标准及技术体系,对精准医学发展意义重大。

起“人类表型组”国际大科学计划。”金力说,复旦大学10年前就在泰州建立了20万人的大型健康人群队列并持续跟踪研究,建立了系列人类表型测量方法,获得了大量人群体质表型测量数据,发展了国际领先的高通量、高灵敏、高通量分子表型检测技术,研发了全表型谱数据整合与分析技术。



视觉中国

无论从关键技术、数据收集,还是高端人才、组织经验来说,都为组织发起“人类表型组”国际大科学计划构建支撑平台。

“我们拥有一支卓越的、多学科交叉的人类遗传学和表型组研究团队,并吸引了一批国外著名专家参与,包括‘代谢组学之父’英国医学科学院院士杰里米·尼科尔森。”金力告诉科技日报记者,国内的协同网络也已构建,聚集了20余家国内优势单位的60多名院士、杰青、

长江等高端人才;并与7个国家14家著名的研究机构的专家进行沟通,基本完成国际布局的前期协调工作。

值得关注的是,金力曾任国际人类基因组组织委员,为组织国际大科学计划积累了丰富的经验。作为国际人类基因组计划参与者和国际人类单倍型计划的推动者,他还参与了美国国家健康研究院“后基因组时代”战略路线图

牵头国际大科学计划尚需“内外兼修”

“我们初步设计了大科学计划的实施机制,确定了‘分布式’国际大科学计划模式,统一技术标准并且共享数据资源。”金力说,国际人类表型组研究的顺利开展,还得益于从上海到国家的政策支持。早在2015年,复旦大学承担科技部先发布局的“中国各民族体质人类学表型特征调查”国家科技基础性工作专项项目,构建系统反映中华民族从个体到群体表型多样性的数据库和数字化样本库。

2016年4月,国务院批准《上海系统推进全面创新改革试验 加快建设具有全球影响力的科技创新中心方案》中,“国际人类表型组”被列入需布局的重大科学基础工程;2016年8月,上海市科技创新“十三五”规划将“国际人类表型组”列为推进原始创新重大突破的战略方向。

开展人类表型组研究已成为学术界的共识。杰里米·尼科尔森公开表示,人类表型组研究不仅需要集成多学科的优势力量,更需要全球科学家的大协同。该专项有望将人类表型组研究打造成为国际性科研高地,助推中国生命科学走向世界领军地位。

前不久,国务院印发《积极牵头组织国际大科学计划和大科学工程方案》(以下简称《方案》),意在为解决世界性重大科学难题贡献中国智慧,提出中国方案、发出中国声音。

制定战略规划,确定优先领域,成为《方案》的重点任务之一,将围绕物质科学、宇宙演化、生命起源、地球系统、环境和气候变化、健康等多学科交叉领域的优先方向、潜在项目等,制定发展路线图。

“掌握了关键技术、丰富的组织经验、高素质的人才队伍,但国际人类表型组计划‘成长’为真正的国际大科学计划,依然离不开国家层面的支持。”金力透露,“国际人类表型组计划(一期)”得到上海市政府近5.6亿元资助,系统的表型测量工作将于今年7月正式启动。至于全球行动,则将通过国际合作项目来推动,目标是组织发起“人类表型组”国际大科学计划。

封面故事

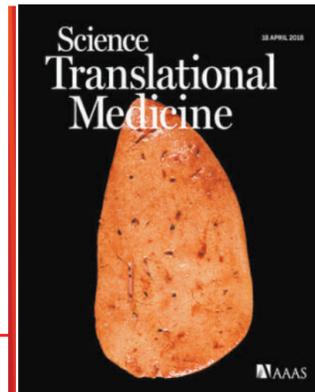
追踪活细胞微活动 新成像系统



《科学》
2018.4.20

活细胞包含对外界扰动敏感的复杂动态子结构。为了尽量减少外部干扰,对活细胞成像需要在尽可能柔和的光照下和原生多细胞环境中进行。然而,要在这些条件下实现对三维亚细胞过程的详细跟踪,成像设备的时空分辨率会受到样品诱导的畸变影响。美国霍华德·休斯医学研究所科学家结合栅格激光层照显微镜和像差校正自适应光学技术,开发出为活细胞成像的全新系统,并用其观察了体内亚细胞的各种微活动,获得了有丝分裂期间细胞器重构和脊髓发育期间生长锥动力学等重要数据。

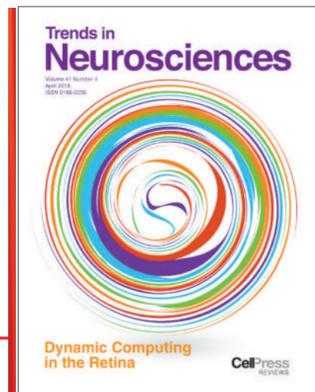
可能有助于对抗肝癌 抗真菌药物



《科学·转化医学》
2018.4.18

非酒精性脂肪肝的发病率除随肥胖患者增多呈上升趋势外,还与肝细胞癌发病率的增加有关。通过研究肝细胞癌在非酒精性脂肪肝发病机制中所起的作用,香港中文大学李嘉诚健康科学研究所科学家发现了角鲨烯环氧酶(一种参与胆固醇生物合成的代谢酶)的作用机制。利用结合了人类癌细胞的小鼠模型,他们研究了角鲨烯环氧酶诱导肝细胞癌发病的途径,并证明美国食品药品监督管理局(FDA)批准的抗真菌药物特比萘芬,可作为一种潜在的肝癌防治手段。

编码更具动态性 视网膜神经元



《神经科学》
2018.4

视网膜适应光强和对比度变化的能力众所周知。以色列魏茨曼科学研究所科学家与美国研究人员合作的最新研究,揭示了老鼠视网膜神经元意想不到的动态特性。具体而言,某些细胞类型会改变它们编码的视觉形态,其中包括环境照明的变化或重复的视觉刺激。这些发现表明,由定义架构的视网膜电路执行的计算可以随视觉输入而改变,视觉环境可以显著改变单个视网膜电路的编码特性。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

部分PM2.5是活的? 测测雾霾中的生物成分

第二看台

本报记者 李禾

当我们在讨论PM2.5、PM10时,可能没有想到它们在空气中有一部分是活的,还会自我繁殖,这就是指生物气溶胶。在北京大学近日召开的空气生物安全研讨会上,多位与会专家表示,大气污染防治,除关注各种化学成分,混杂其中的生物活性物质也应成为重要研究对象。

北京大学环境科学与工程学院教授要茂盛说,生物气溶胶通常是指空气动力学直径在100微米以内的含有微生物或来源于生物性物质的气溶胶,包括悬浮于空气中的细菌、病毒、真菌及

化学毒素等,是PM2.5、PM10等大气颗粒物的重要组成部分。

与硫酸盐、硝酸盐和铵盐等化学成分的PM2.5、PM10相比,某些时候生物气溶胶对人体健康的威胁更大,对其监测预警和防护也提出了更高要求。

粒径不同,健康危害不同

生物气溶胶主要来源于土壤、植被、水体等排放,以及包括人类在内的动物、医院、养殖场、垃圾填埋场、污水处理厂等排放。不同来源、不同粒径的生物气溶胶颗粒由于毒性和在空气中悬浮时间不同,对人们的健康危害也存在显著差别。如风媒植物花粉颗粒、真菌和细菌的典型

粒径分别在15—58微米、1—30微米和0.25—8微米,而病毒的粒径则小于0.3微米。

要茂盛说,生物气溶胶呼吸暴露可导致下呼吸道感染、哮喘、过敏等各种呼吸系统疾病。如1918年爆发的H1N1流感使得全球5000万人死亡,如今流感病毒导致的下呼吸道感染仍然是人类第四大杀手,每年近300万人因此丧生。

“PM2.5更小,可直接进入肺泡、血液等,因而被认为危害更大。”要茂盛说,与化学物质最大的区别是,如果生物气溶胶被吸入人体,不但能进入得更深,在一定条件下还可以自我繁殖,因此这一特性,特定生物气溶胶的危害是没有阈值的。

研究表明,空气中常见的青霉菌属、曲霉菌属、孢子菌属等真菌都可以分泌过敏原,引发过敏性呼吸系统疾病;研究指出,生物气溶胶暴露还能促进健康人的血压显著升高,导致不可逆的慢性肺功能减退。

要茂盛说,研究还发现,在雾霾天时,空气中生物气溶胶浓度水平显著高于非雾霾天的浓度水平;污染严重的城市明显高于乡村。“也就是说,雾霾时空气中的这些生物成分进一步加重了健康风险。”

最快1分钟成监测预警巨大挑战

“由于生物气溶胶的这些特性,在特定场所其处理、分析以及启用防护措施需要在3—5分钟内完成,其监测预警最佳时间为1分钟。”要茂盛说,这个时间的要求是对当今现有技术的巨大挑战。

据介绍,为实现生物预警,美国耗资近1000亿美元,专门设置了“生物盾牌计划”。过去10年,北京大学生物气溶胶实验室研发了专门的空气生物安全防御系统BioSTAND(见图),即集成了空气、

呼气采样、酵母菌蛋白荧光等分析技术自动检测平台,首次以荧光标记的酵母菌实现了对细菌、PM2.5毒性指标的多方面实时在线监测等。

人类细胞与酵母菌细胞一样有自噬现象,基本原理等也类似,并具有相似反应,通过PM2.5等对酵母菌基因的损伤可推断出对人类基因的相关损伤。要茂盛说,实验室通过对酵母菌的上百种基因蛋白进行了高通量筛查,发现了氧化损伤蛋白(HSP60)、DNA修复蛋白(SSA1)等对空气中的PM2.5响应比较灵敏。“当PM2.5等对酵母菌发生了某些损伤,相对应的绿色荧光蛋白(GFP)就会表达并发光,然后被酵母菌蛋白荧光自动检测平台‘捕捉’到,这样就好像实时监测到不同地区每辆车的行驶拥挤状况。”要茂盛说。

需建立大气污染毒性指标体系

在此次研讨会上,中国人民解放军火箭军侯立安院士等多位专家均表示,大气污染防治本质上是了最有效和最大限度地减小大气污染物对人体健康的影响,现有空气质量评价体系主要以质量浓度为标准,而忽略了不同颗粒物组成的差别,这其中包括有活性的生物气溶胶,这样会造成不计成本的污染物盲目减排,却没有获得额外的健康效益。因此,客观上需要建立大气污染毒性指标体系。

要茂盛还表示,生物气溶胶和大气化学污染物的交互机制及其在转化中的可能作用,以及对云的形成和气候变化的影响还需进一步了解;生物气溶胶与大气污染以及雾霾形成机制是否有关系,大气中微生物是否会参与氧化还原反应等都是从未探讨的科学问题,都值得去研究。



受访者供图



扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号