

人工合成大肠杆菌 叹服之前请读懂细节

一家之言

张佳星

近日,《自然》上发表了题为《从头人工合成重编码大肠杆菌基因组》的研究,有媒体报道称这是人类“人工合成并彻底改变的首个全基因组生物”。

听着很炫酷,但当“首个”前加了更多的限定词之后,则意味着它的突破范围逐渐狭窄——例如:首个吃螃蟹的人、首个煮着吃螃蟹的人、再到首个在厨房煮着吃螃蟹的人……

此次研究的创新点并不在于合成全基因组生物,这件事2010年已经由克雷格·文特研究团队突破,后来者基本沿用他们的方法,即“借鸡生蛋”模式,向一个被掏空内核的细菌植入由人工合成的基因组,新的基因组取得生物体的生命控制权形成新生命。

具体到此次研究中,英国剑桥大学研究人员利用他们合成的基因组替换了大肠杆菌的基因组,仍旧不是“从无到有”。这次的“首次”源于另一个维度:团队首次将64个密码子(3个碱基为1个密码子)“合并同类项”为61个密码子,使得合成基因组的碱基对由野生型的470万个压缩到

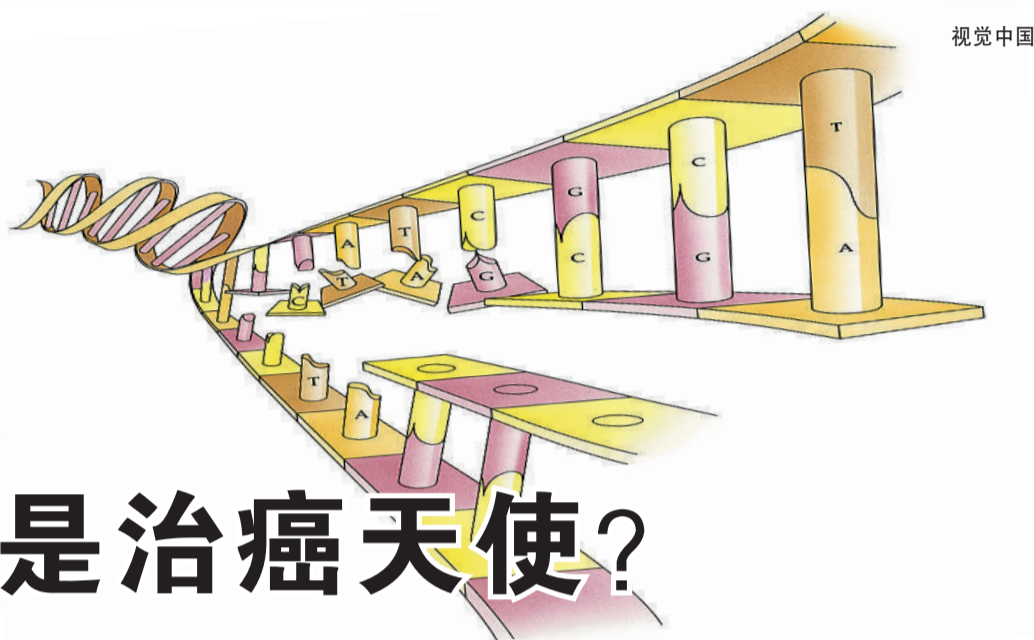
400万个。

但其压缩“力度”似乎并不及之前的工作。笔者查阅资料发现,克雷格·文特团队在2016年就已成功将人工基因组的碱基对由110万个压缩到57万个,压缩近一半。

近些年,合成生物学领域走起“简约风”。听上去很“文艺”,但大多是基于成本、复杂性等研究实际考虑,例如,2018年中国科学家章重军研究团队首次人工创建了单条染色体的酵母细胞,将染色体数从16变1,就打破了“端粒”“着丝粒”等天然生物学系统中的“保护”壁垒。

而这次从密码子的角度思考“简约”是其创新点。由于四碱基每3个组成一个密码子,按排列组合的算法,则密码子最多为4的3次方,即64个。不同的密码子编码不同的氨基酸,在整个生命体中,64种密码子仅编码20种氨基酸和1个终止密码。

64“对标”21,这种冗余给了人类“重编码”的空间。因此,这种“合并同类项”工作肯定能完成,并不必为其贴上“人类造物主”的标签。至于新兴科学合成生物学中的“首个”,公众在表示叹服之前还是应有所辨别,读懂细节将更有助于判断它的科研价值和重要程度。



融合基因：是致癌魔鬼还是治癌天使？

本报记者 赵汉斌

基因是遗传信息的基本单位,它携带着构建、维护以及修复生物体的必备信息,同时也支持着生命的基本构造和性能,储存着生命的种族、血型、孕育、生长、凋亡等过程的全部信息,决定生命健康的内在因素。因此畅销书《基因传》作者、肿瘤专家和知名科普作家悉达

多·穆吉克将其称为“众生之源”。

几天前,《自然·通讯》杂志刊载了一篇关于融合基因的最新研究。研究人员利用CRISPR基因编辑技术,揭示了能够对癌细胞生长起到至关重要作用的融合基因类型,并且发现了一种新的融合基因,可为包括脑癌和卵巢癌在内的多种癌症提供新的药物靶点。融合基因,既是导致肿瘤的“魔鬼”,也能成为靶向治疗癌症的天使。

型主要包括平衡和非平衡重排。平衡重排是癌症中最常见基因融合方式,重排后染色体组的总量没有增减,只是结构稍有变化;另外非平衡重排指基因重排后染色体组的总量发生了改变,由基因缺失、重复等因素造成。

“引起基因融合的基因组重排,一是可能会导致原有基因过量表达,二是可能导致嵌合基因形成引起具有新功能的蛋白产生,这些异常通常在癌症发生的早期阶段发挥重要作用。”陈策实以导致急性淋巴细胞白血病的BCR-ABL1融合癌基因为例介绍道,22号染色体长臂与9号染色体发生易位形成新的染色

体,致使相关基因重排,这种重排方式将BCR基因的5'端的部分基因和ABL1基因的3'端的部分序列连接在一起,形成一个新的融合蛋白BCR-ABL1,该蛋白具有很强的酪氨酸激酶活性,具有强促癌功能。基于此,人们开发出靶向药物格列卫,针对的就是该融合蛋白。

最新研究中,哥伦比亚大学医学中心及其合作者分析了来自43种不同癌症类型的1000多种人类癌细胞系中的8000多种融合基因。他们发现,90%的融合基因在癌症中并不起重要作用,但当从病人肿瘤的基因组重排推断癌症的原因时,“这些结果应该被考虑”。

由染色体易位、缺失等原因导致

作为中科院昆明动物研究所肿瘤生物学学科负责人,为乳腺癌等肿瘤发现多个候选靶标的陈策实研究员在接受科技日报记者采访时表示,人类基因组中有2万多个不同的编码基因,正常情况下,它们会各自有条不紊地执行不同的功能。但人们发现,在肿瘤发生时,往往伴随着基因组水平的断裂和重新拼接。当两个或多个基因的编码区断裂,并与别的基因连接,则有可能形成位于同一套调控序列之下的新基因片段,这就是融合基因。一般由染色体易位、缺失等原因所致,通常情况下,它们会导致序列或者功能异常表达产物即融合蛋白的产生。

早在2009年,美国密西根大学综合性癌

症研究中心推出了当时比较新的一种基因检测技术,当将染色体放在一起时基因便能发生融合。这种融合被认为是导致某些癌症形成的机制。他们在《自然》杂志上发表的研究认为,这种基因融合的发现有可能成为诊断癌症的标记或者作为今后药物作用的靶点。研究人员还在前列腺癌细胞中鉴别了数个融合蛋白,而且,这些融合物只见于癌细胞。

到目前为止,人们已经锁定了大约2万个融合基因,但是它们在癌症发展中的确切功能和作用,人们仍知之甚少。因此,区分融合基因是否对癌症存活有影响,具有重要的临床意义。

肿瘤产生,或因基因组重排作祟

在很早以前,科学家们就观察到了细胞“动力工厂”线粒体的变化在癌症生长中的作用。2018年《自然》杂志发表了哥伦比亚大学医学中心的一项重要成果,两个相邻基因的融合会导致线粒体过度激活,增加帮助细胞生长

的“燃料”数量,从而导致癌症。研究人员还发现,靶向这种新发现癌症途径的药物可以阻止肿瘤生长,并在人类癌细胞和存在脑癌的小鼠中得到了证实。

陈策实认为,引起基因融合的基因组重排类

现有检测方法优劣并存

融合基因通常是将两个或多个基因的编码区首尾相连,构成嵌合基因。根据构成,既可对功能基因进行示踪,研究其功能及特性的功能性融合,也有利用信号肽或单体序列携带目的基因高效表达,从而提取纯化目的蛋白的融合;还有增强基因功能、扩大基因应用范围的融合等。

正因为融合基因的存在,有可能成为诊断癌症的标记或者药物的靶点,因此融合基因检测对癌症临床诊断及预后都具有实际意义,可以指导临床医生制定科学的治疗方案,避免发生治疗不足或过度。

陈策实介绍,基因融合检测的金标准是荧光原位杂交(FISH),这种方法可以检测目标基因在染色体中的定位,从而判断是否有基因异位的发生,但实验操作复杂、技术要求较高;其次,免疫组化(IHC)也是常用的检测方法之一,是利用特异性抗体检测目的蛋白表达水平的方法,能够显示靶蛋白是否表达,以及表达量是否有改变,缺点是通常无法直接检测融合基因,

对结果的判读主观性较强;第三个方法是反转录PCR(RT-PCR),优点是可操作性强,设计出针对已知融合基因的PCR引物,能简便快速地进行检测和判断。这三种技术只适用于肿瘤组织样本,限制了应用的拓展,因为很多晚期癌症患者无法进行手术取样,因此无法使用这些检测技术检测融合基因的状态。

但高通量测序(NGS)和微滴式数字PCR技术(ddPCR),它不仅可检测组织样本中的融合基因,还适用于非创伤性获取的样本如血浆等样本,进行肿瘤融合基因的检测;NGS还可以一次检测多种基因、多种融合变体,发现未知变异,但实验操作和数据分析都很耗时,对样本的要求较高;ddPCR是对检测样本采用微滴化处理后进行PCR扩增,从而对少量样本进行多个基因位点的检测,缺点是难以对未知的融合基因进行检测。

陈策实认为,这些融合基因的检测方式各有优劣,往往需要结合多种检测方式,进行综合判断。

何首乌伤肝？易感基因告诉你答案

第二看台

戴欣 实习记者 于紫月

何首乌作为补益类中药的一种,千百年来广泛应用,“战绩赫赫”:安神、养血、活络,解毒、消痈……但近年来,以肝损伤为代表的重要安全性和事件频发,何首乌也因此频见社会舆论,引发关注。

哪些人服用何首乌或其主要功能物质会伤肝?解放军总医院第五医学中心全军中医药研究所与中南大学湘雅医院临床药理研究所合作,首次发现何首乌诱发特质肝损伤的易感基因,表明何首乌仅对极少数特定人群有肝损伤风险,但对绝大多数人群是安全的。该研究成果发表在美国肝病学会《肝脏病》杂志上。

抽丝剥茧 筛出免疫因子

“我们通过大量的临床回顾性和前瞻性病例分析发现,何首乌肝损伤为特质型,即发病与否和服药的时间、疗程和剂量无明显关系。”全军中医药研究所研究员肖小河在接受

科技日报记者采访时表示,这与极少数人群有关。除此之外,前期研究还发现何首乌导致的肝损伤在人体免疫异常活化或自身免疫性疾病基础上高发。

这与会哪些高表达的免疫因子有关?全军中医药研究所通过分析大量的何首乌肝损伤临床样本和进一步的实验研究,“筛”出了人体内6种高表达的免疫炎症因子,如参与局部炎症和内皮细胞活化的TNF- α 等,确定其为何首乌肝损伤易感人群的主要特征之一。

既然找到了免疫因子,又有一个问题摆在研究人员面前。就像有些人对海鲜过敏,是由于海鲜中含有相应的过敏蛋白一样,究竟何首乌中的哪些成分诱发了这些免疫因子高水平表达,从而导致免疫特质肝损伤?

记者了解到,二苯乙烯苷类和蒽醌类为何首乌两大主要成分,其中蒽醌类物质主要有芦荟大黄素、大黄酸等,成分多且复杂;二苯乙烯苷类物质则被学界认为是何首乌发挥补益作用的主要物质,研究者进行何首乌抗衰老、乌发等的成分研究时,多将目光集中于此。

果然,这次研究发现,在人体免疫异常活化状态下,何首乌中的顺式-二苯乙烯苷和大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷两大成分更易增加肝损伤风险,具有免疫促进作用的反式-二苯乙烯苷成分则“火上浇油”,可进一步协同加剧肝损伤程度。

刨根问底 找到等位基因

回归到免疫因子高表达的根源,有没有基因在调控?这是肖小河以及整个研究团队迫切想解决的问题。

一项包括15例何首乌致肝损伤患者、33例其他药物致肝损伤患者和99例正常人群进行对照的实验随即开展,通过基因分型技术进行分析发现,与人类白蛋白抗原相关的HLA-B*35:01基因在何首乌致肝损伤患者中出现的频率高达45.4%。

为了确定该等位基因对何首乌致特异性肝损伤的影响,研究人员还进行了一项前瞻性研究,有72名患者接受了为期4周的何首乌相关治疗。以上研究皆指向同一结论:HLA-B*35:01等位基因是何首乌致肝损伤的遗传危险因素。

肖小河指出,携带该基因的人群在服用何首乌及相关制品时并非一定造成肝损伤,但他们面临着更高的潜在风险。

从下游的疾病表征到中游的细胞免疫因子,再到上游的调控基因,研究人员一层层剥开了何首乌的安全性之谜。何首乌致免疫特质肝损伤的生物机制也呼之欲出。

“我们首次提出了‘三因致毒’假说,亦称‘柴-油-火星子’学说。”肖小河进一步介绍,“柴”指的是处于免疫异常活化的机体,如银屑病、关节炎等患者;何首乌本身就具有良好的免疫促进作用,可以看成是“油”;而“火星子”便是前文提及的何首乌两大“风险”成分。这三者协同诱发疾病,任何单一因素的缺失都将难以导致严重的特质肝损伤。

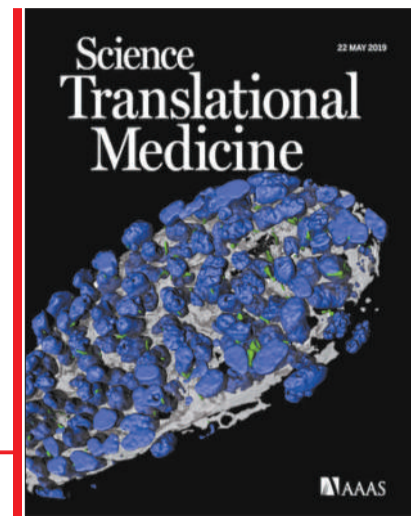
在肖小河看来,未来科学制定何首乌及其相关制剂来防控肝损伤又多了一项理论基础,中医药安全用药也将以多药物多领域的研究为根基,迈向精准医疗时代。据他透露,下一步将解析易感基因HLA-B*35:01的功能,探讨何首乌诱发免疫特质肝损伤的分子机制。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

或由纤毛基因缺陷引起 先天性心脏瓣膜畸形

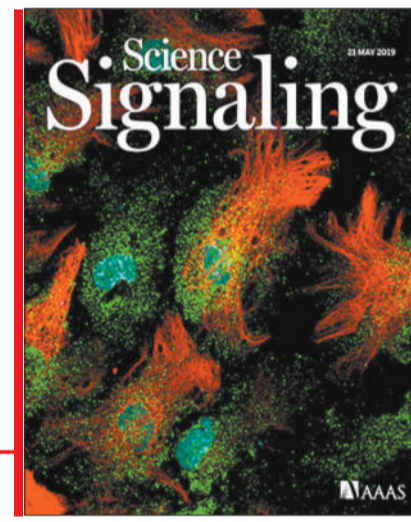
《科学·转化医学》
2019.5.22



二尖瓣脱垂(MVP)是一种常见的先天性心脏瓣膜畸形,可引起严重的并发症。美国南卡罗来纳州医科大学医学院的凯特琳·图默等研究人员,将小鼠二尖瓣发育研究与人类遗传数据相结合,发现二尖瓣脱垂可能是由纤毛功能异常引起的。研究人员追踪了小鼠从胎儿期到成年期的二尖瓣发育情况,并对人类二尖瓣脱垂患者,特别是一个遗传性二尖瓣脱垂家族进行了遗传分析。这个家族中受影响的成员在调节纤毛形成的基因DZIP1发生了突变,具有这种突变的小鼠也出现二尖瓣脱垂,支持了其致病性。

星形胶质细胞能办到 调节神经元兴奋性

《科学·信号》
2019.5.21



星形胶质细胞是大脑中最丰富的胶质细胞类型,并以钙离子依赖的方式释放ATP等小分子,调节神经元的兴奋性。美国西北大学范伯格医学院药学院的安娜·托特等研究人员,发现包含钙离子传感器STIM1和钙离子通道Orai1的钙离子释放激活通道(CRAC)是钙离子进入海马星形胶质细胞的主要途径。星形胶质细胞中STIM1或Orai1的基因消融,抑制了细胞内钙离子在嘌呤受体激动剂(ATP或UTP)或蛋白酶激活受体激动剂凝血酶作用下的增加。此外,缺乏Orai1的星形胶质细胞表现为囊泡胞吐和ATP释放减少,并不能刺激海马间神经元的兴奋性。这些结果表明,增强星形胶质细胞的钙离子释放,激活钙离子通道活性,可能是抑制神经元兴奋性的一种策略。

雄性亲子关系更成功 有母亲生活其中

《当代生物学》
2019.5.20



在许多群居哺乳动物中,即使在女儿营养独立且完全发育成熟后,母亲也可能提高其女儿的繁殖成功率。然而,这种母性影响是否存在于成年儿子身上,在很大程度上尚不清楚。德国马克斯·普朗克进化人类学研究所的马丁·苏贝克等研究人员发现,当雄猩猩的母亲生活在倭黑猩猩(而不是黑猩猩)孕育后代时的群体中时,雄猩猩具有较高的亲子关系成功率。这些结果与先前的研究一致,表明母亲(以及更一般的雌性)在倭黑猩猩社会中的作用比黑猩猩社会更强。

(本版图片除标注外来源于网络)

扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号

