视觉中国供图

规模最大人类器官转录组计划公布第三阶段成果——

来自死亡个体的样本 帮我们读懂疾病背后的基因密码

本报记者 **张佳星**

人与人的基因序列中99.9%以上是相同的，仅有不到0.1%差异，可是为什么我们却如此不同？

人们经常把人类基因组序列（30亿对碱基）比喻成一部60亿字的天书，人类基因组计划的测序，只是把天书变成“明文”，人类却仍旧看不懂这些文字所表达的意思。

一个名叫“基因型—组织表达”（以下简称GTEx）的大型研究项目试图寻找答案——即找到序列与实际性状（疾病）的关系，确定不同基因究竟如何影响表达。GTEx计划是现有规模最大的人类器官转录组研究计划。这项研究由美国国立卫生研究院（NIH）资助，包括麻省理工学院、哈佛大学、芝加哥大学等美国多个知名研究机构的研究人员参与研究，通过对不同性别的死者不同组织、不同器官的基因组、转录组、蛋白质组进行分析，试图把基因组测序的结果“直译”出来。

经过10年研究，GTEx计划9月上旬公布最新分析成果，数据以系列论文的形式在《科学》《细胞》等杂志上发表。值得一提的是，GTEx数据被广泛用作设计新方法和工具的参考数据集，由此衍生出大量便于更深入研究的统计学方法。

为生活中的“小烦恼”寻找关联基因

这里有每个人的小忧虑，欢迎“对号入座”——

如果你还没到成为中年油腻男的年纪，或许正在担心：为什么我的发际线在不断升高；

如果你是位压力山大的职场女性，或许正在担心：去年体检的乳腺结节不知道怎么样了，据说乳腺癌患病率很高；

如果你是名新手宝妈，或许正在担心：我家娃超重了！除了母乳什么也没吃，为什么胖得连脖子都看不到了；

……

在GTEx计划公布的研究结果中，这些问题都在基因组、转录组和蛋白质组的分析中找到了答案。

这些答案来自海量数据的测序、汇总、分析……依托了大量的创新分析方法。研究者将所有的研究数据汇总形成GTEx数据集，目前已经更新至第八版，其中包括来自838个供体、52个组织、两个细胞系的17382份样品的数据。

研究者们对这些样品进行全基因组序列的测序分析，转录组表达量的分析，以及相互之间作用关联的分析，以鉴定出哪些基因与哪些性状有密切关联。

这次研究首次发现，一个被命名为C9orf66的基因，与脱发有关，这个基因在男性中的表达量远高于女性；CCDC88C基因在女性中表达水平较高，它是一种与乳腺癌发病有关的基因；而新手宝妈最关心的婴儿体重，可能与婴儿本身无关，却是和宝妈体内的HK-DC1基因密切相关，该基因具有孕期血糖调节功能，它的表达影响女性生育的后代体重。

当然还有很多与现实生活密切相关的发现，例如一些基因的高表达会促进癌基因的表达；女性比男性长寿的关联基因等，在最新的研究成果中，人们可以对早有迹象的生命活动在人类基因组的浩瀚长图中“按图索骥”，给出功能“注脚”。

鉴定出与疾病相关的罕见基因突变

关注并研究人类彼此间不同的0.1%基因，其实由来已久。学界通常将其命名为全基因组关联研究（GWAS），顾名思义，是为了寻找基因与功能之间的关联。

0.1%的不同基因序列，意味着在整个基因组30亿个碱基对中至少有30万个常见的SNP（单核苷酸多态性，即单碱基的变化）。“GWAS仅研究了常见的SNP位点，这就意味着仍有许多罕见变异尚未鉴定。”有分析认为，比起常见突变，罕见突变的研究需要更精确的测量，换句话说，只有大规模的全基因组分析（至少全外显子测序）才能满足研究的需要。

在此前发布的第一阶段和第二阶段成果中，GTEx计划也将注意力集中在常见突变对转录组的调控。而这次公布的GTEx计划第三阶段成果终于拓展到了罕见突变。

相较其他数据库，GTEx最大的优势就是来自各种器官的基因表达。但是由于都是从意外死亡的个体获得的样本，除了性别、年龄等基本信息，GTEx并没有个体非常详尽的性状信息。这次通过与之前做过罕见突变研究的英国生物样本库（UK Biobank）合作，鉴定出许多对基因表达有巨大影响的罕见突变，并找到相对应的关联性状（疾病）。这大大提升了GTEx自身研究的意义。

GTEx系列研究论文《通过跨器官的转录组信号，鉴定出有功能的罕见突变》中的研究结果表明，人类基因组包含的罕见突变会增加某些疾病风险，研究通过对838个全基因组数据，及多种器官的转录组数据的分析，检测出了与极端基因表达量有关的罕见突变。研究者整合了来自49个器官的三种极端表达信号，最终首次鉴定出了具有高影响的罕见突变，并且和疾病做了关联。

研究同时给出鉴定罕见突变的方法，可用于对个人基因组的解释和罕见突变的发现，为研究罕见突变的基因功能、提高疾病检测能力提供了有力手段。

试图揭示不同器官中端粒长短规律

端粒是染色体的末端。由于端粒的长度反映细胞复制史及复制潜能，它被称作细胞寿命的“有丝分裂钟”。

端粒长短的变化被认为是人体走向衰老走近死亡的“钟摆声”。

迄今为止，端粒长度的差异还从没被精确测量，尤其在人类不同器官中，端粒长短的规律是什么，还摸不着头绪。

GTEx计划首次进行了系统的测量。更重要的是，研究者找到一种“标尺”——由于血细胞中端粒最短，其端粒长度能够作为其他器官端粒长度的参考。

系列论文之一的《人类组织中端粒长度的决定性因素》表明，研究者测量了952例捐献者的25种以上组织中的相对端粒长度。使用多因子定量分析技术（也叫Luminex分析法）对639个独特组织样本的端粒长度进行了测量，生成了最大的可共享数据集。

测量之后，研究团队将数据与GTEx供体特征、遗传变异和组织特异性表达的数据相结合，使用模型分析，希望寻找端粒长短的变化究竟与哪些因素相关。最终发现，组织类型、供体年龄影响最大，而吸烟与否竟然也会对端粒长度有微调。

在检测的不同组织中，端粒长度在血液中检测的最短，在睾丸组织中测出的最长。在大多数组织中，端粒长度与年龄呈负相关，年龄越大端粒越短。研究还表明，基因在祖先的端粒长度差异存在于生殖细胞中，并传递给受精卵。

作为人类基因组计划的“续篇”，GTEx计划不负众望，揭示了很多重要谜团，积攒了更多数据，也开发了更有效的方法。

重大生命科学计划的间接影响力是巨大的，例如人类基因组计划大大推动了测序效率，使得全基因组测序速度一快再快，成本一降再降。

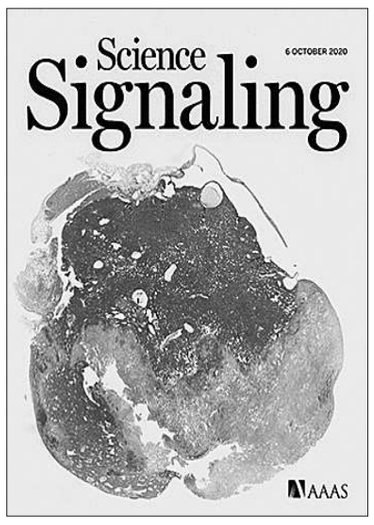
GTEx计划的突破，其实更像为生命之谜这块“硬骨头”切开一个个口子，更大、更深的重要探索将吸引更多目光和研究的聚集，为人类“揭秘自我”积攒更多人气和经验值。

也难怪有研究者预测，随着GTEx项目继续深入开展，评价基因调控效应在疾病变化和不同环境中的差异将会获得依据，有助于推动精准医学研究计划目标的实现。

封面故事

主持人：本报记者 **陆成宽**

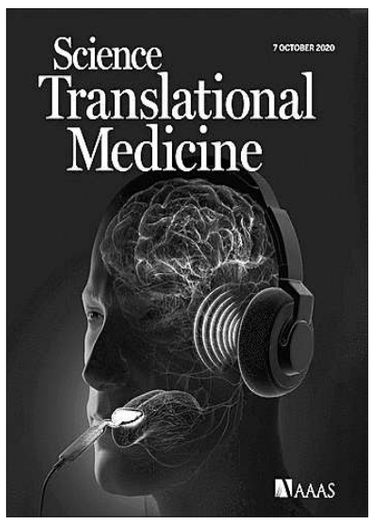
孕酮受体比例失衡 可能导致卵巢癌



《科学·信号》
2020.10.6

孕酮受体亚型PGRA和PGRB相对丰度的变化与女性生殖道癌症有关。美国国家环境健康研究所的弗朗西斯科·德马约等研究人员让小鼠在产生孕酮受体的组织中过表达PGRA或PGRB，结果发现，少量过表达PGRA的小鼠发生卵巢肿瘤，而所有过表达PGRB的小鼠均发生肿瘤。小鼠卵巢肿瘤与人类卵巢和子宫内膜癌具有相同的基因表达特征，并表现出促进细胞周期的基因表达增加，其中基因CCND1可作为PGRB的直接靶点。孕酮受体拮抗剂RU486可以降低PGRB过表达小鼠的肿瘤生长和细胞周期相关基因的表达。这些发现确认了孕酮受体亚型特异性与细胞增殖有关，并可能解释为什么孕酮受体亚型比例失衡与女性生殖道癌症有关。

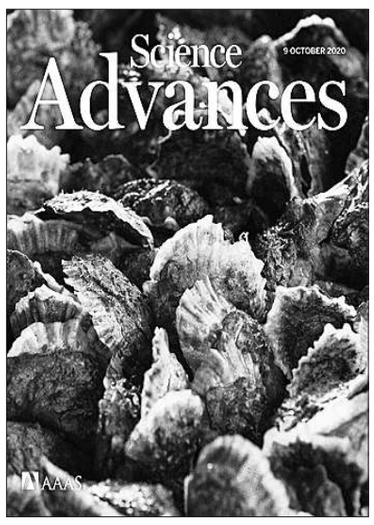
向舌头传递电刺激 可以减轻耳鸣症状



《科学·转化医学》
2020.10.7

耳鸣是一种在大脑中编码形成的听觉幻觉，全世界大约有10%到15%的人患有耳鸣，然而目前还没有普遍有效的治疗方法。爱尔兰都柏林圣三一大学布兰登·康伦等人使用了一种向舌头传递电刺激并向耳朵传递声音的装置，研究了双峰神经调节的效果。在持续12个月的治疗结束后，326名患有慢性主观性耳鸣的参与者中，83.7%的人报告症状严重程度有所减轻；治疗结束后的12个月随访中，66.5%参与者肯定他们从使用该设备中受益，77.8%参与者表示他们会推荐其他耳鸣患者使用该治疗方法。研究结果支持了双峰神经调节治疗耳鸣的安全性和潜在效用。

播撒千万颗海草种子 助海岸生态系统恢复



《科学·进展》
2020.10.9

越来越多的人试图通过积极的恢复来扭转生态环境退化，但据报道很少有大规模成功的报告来指导这些努力。美国弗吉尼亚海洋科学研究所的罗伯特·奥尔特等研究人员报道了一项独特而又非常成功的海草恢复项目的成果：自1999年以来，超过7000万颗海洋植物大叶藻的种子被播撒到中西部大西洋沿岸的泻湖中，从而恢复了3612公顷的海草。发育良好的草地现在促进了动物群落的繁殖和多样性，封存了大量的碳和氮，并促使了海湾扇贝的并行恢复。恢复后的生态系统服务正接近历史水平，因此，本研究可作为恢复和维护健康生态系统的蓝图，以保障多种利益，包括随时间推移可能成为管理优先事项的共同利益。

动物“代孕父亲”来了，畜种改良进程将大大加快

本报记者 **马爱平**

都听说过“代孕母亲”，但你听说过“代孕父亲”吗？这并非天方夜谭。

从常识来看，雄性动物没有子宫，无法完成孕育新生命的重任。与“代孕母亲”不同的是，“代孕父亲”只是为了培育更多优良精子。

这一技术进展9月14日发表在《美国国家科学院院刊》上，为美国威斯康辛州立大学、犹他州立大学、马里兰大学和英国爱丁堡大学罗斯林研究所的研究人员6年合作的结果。

动物胚胎被培育成“代孕父亲”

因克隆出世界上第一只哺乳动物多利羊而闻名的英国爱丁堡大学罗斯林研究所的研究人员与美国科学家合作，利用基因编辑工具CRISPR-Cas9，在动物胚胎中敲除一种与男性生育能力有关的基因——NANOS2基因，这些动物胚胎将被培育成“代孕父亲”。将捐赠动物（供体）的干细胞移植到“代孕父亲”的睾丸后，“代孕父亲”们开始产生只含有供体动物遗传物质的精子。

那么，这次基因编辑技术在培育“代孕父亲”的过程中是如何操作的？“利用基因编辑工具CRISPR-Cas9，敲除了动物胚胎中雄性育性特有的基因，使该雄性动物无法产生精子而没有生育能力。研究人员再将其他种畜的精原干细胞移植到基因编辑动物的睾丸中，使其可以正常产生精子。”中国农业大学分子生物学博士汤波在接受科技日报记者采访时表示。

基因编辑得到的“代孕”公牛
图片来源：物理学家组织网

汤波说，由于基因编辑雄性动物产生的精子并不属于自己，而是属于其他种畜的，因此这种基因编辑动物被称为“代孕父亲”。相对而言，胚胎移植和体细胞克隆技术则需要使用“代孕母亲”，生育出遗传上属于其他种畜的后代。

值得注意的是，“代孕父亲”所产生的精子只含有供体动物的遗传物质。也就是说，这些精子孕育出的后代是供体动物的，“代孕父亲”充当的角色是精子生产机器以及帮助雌性完成受孕。

研究人员称，这项技术将加速家畜所需特性的传播，并提高全球食物产量。它还将使偏远地区的育种者能够更好地获得世界其他地区优秀动物的优良特性，并使山羊等难以运用人工授精技术的动物获得更精确的育种。另外，这项技术还为濒危物种的遗传保护打开了大门，濒危物种因数量不断减少，从而限制了它们的遗传多样性。

可克服现有畜牧业育种技术局限

几十年来，科学家们一直在寻找一种制造代孕后代的方法，以克服选择性育种和人工授精的局限性。在很多时候，人工授精要求严格而且无法成功应用在一些动物身上，这阻碍了培育更优良动物品种的进展。

“代孕父亲”技术可以解决这些问题，因为这种技术以自然的方式，通过正常繁殖传递供体的遗传物质，这使得牧场主和牧民能够让养殖的动物在牧场或田野上正常地互动。因为分化精子的干细胞通过冷冻可以运送至不同的地方，捐赠者和代孕者甚至可隔空“传递遗传物质”。

汤波介绍，利用这种“代孕父亲”技术，科学家可以使得原本性能低下的种畜生产出大量性能优良的精子，再结合人工授精技术，可以快速繁殖出大量的优良畜群，大大加快畜种改良进程，提高畜产品生产效率和饲料转化率。

汤波举例道，在畜牧生产中发现一头最优秀的种公猪后，一般会采用这头种猪的精液给尽可能多的母猪配种。但是一头种公猪精液生产能力是非常有限的，而要采取常规技术培育出这种优良种公猪，又需要几年时间。如果通过“代孕父亲”技术，则可以借助更多的“代孕父亲”，在短时间内生产大量优良精液。

为什么之前的动物人工繁育技术不能满足畜牧业的育种需求？汤波介绍，人工繁育技术包括人工授精、胚胎移植等技术。人工授精是利用优良公畜的精液配种尽可能多的母畜，充分发挥优良公畜的遗传优势，但是优良公畜特别是最优秀的公畜，往往并不多见，因此限制了人工授精技术的使用。

“胚胎移植技术则是将在体外制备的胚胎或超数排卵获得的胚胎，移植到性能低下的其他母畜体内，短时间孕育更多优良母畜的后代，以尽量发挥优良母畜的遗传优势。如果优良母畜数量偏少，胚胎移植技术也无法发挥作用。”汤波说。