

“我家那小子”真实身高暴露 一口唾液藏了多少身体秘密

本报记者 张佳星

近期热播综艺《我家那小子》中,两位年近30的艺人体验了一把基因检测项目。一口唾液,一周等回的检测报告给出了对于他们心理特质、营养代谢、运动能力等的评估。有趣的是,检测报告

还预测了两人身高,但却与实际身高出入不小。

基因检测发展初期一直被用于疾病的诊断,近些年的基因检测产品也能为健康人进行不同功能的诊断,包括通过对比得出宗谱等带有娱乐色彩的项目。随着新产品的开发,基因检测能够测出的身体秘密越来越多。

基因组做比较。

对于有具体功能基因测序产品来说,一般不会对个人进行全基因组的测序,而是针对具体的功能进行定位点的测序,再进行分析对比。

“每个人的基因组是有差异的,与统一的参考模板对比,会让很多差异难以体现,比如除开在单碱基上的突变,还可能有一些个体独有的序列难以发现。”蒋慧说,未来随着基因测序成本的降低,如果每个人都进行从头测序,也就是真正的个人自己的基因组,将可以反应个体的信息,会是一个重要的跨越,很可能发现更多不同的信息。

相似的研究正在进行,《自然》曾发表一项由波士顿儿童医院、博德研究所、伦敦玛丽女王大学等近280个研究团队共同完成的大规模研究,不采用传统的全基因组关联分析技术,改为采用外显子芯片技术。因为前者虽然能够成功挖掘出常见的基因突变但不能筛选出相对罕见却影响显著的遗传变异,且分析范围不包括更有潜力的非编码区域。

通过新技术,研究团队找到了83个罕见的遗传变异,它们被证实会直接影响蛋白质表达,从而显著影响人类身高。其中24个基因变异对身高的影响超过1厘米。

身高基因发力像“集体拔河”

要通过基因预测身高,需要先知道哪些基因和身高有关。过往对25万多人进行的大量全基因组关联分析发现,大约有700个基因区域与身高有关,它们的综合作用可能决定他长1米8,还是只长1米7。

就像集体拔河,700个人参加“拔河”合力只能“拔高”10厘米,那谁是里面发力最大的呢?

为了缩小范围,寻找最有“功劳”的基因,全世界的科学家做了大量的工作。他们有的对有明显身高差别的不同种族人群进行了全基因组的序列分析,找到群体序列间的差别,确定部分突出基因。有的在动物模型的研究中“无心插柳”,观察到某一基因的突变影响了动物的骨骼发育,认为其与身高相关。

例如,哈佛医学院研究者发现矮的秘鲁人携带了一种叫做FBN1基因的等位基因,该等位基因与FBN1通常的DNA序列在1个碱基上存在差别,这一微小的差别改变了纤维蛋白-1(在结缔组织中提供结构支持)中的一个氨基酸。携带一个这种突变的人则会矮约2.2厘米,而携带2个这种FBN1突变的人则会矮4厘米以上。

再例如有研究人员发现携带SPAG17基因

定向突变的小鼠胫骨和股骨短于正常小鼠,它们有骨骼畸形和骨矿化缺陷。

不过上面的研究就像“点名”,难以分离出究竟有哪些基因在人体长高的过程中起着决定性作用。而另一些科学家则希望批量地厘清:影响身高的基因中,究竟有哪些是通过影响骨骼发育进而影响身高的。

2017年12月5日美国《电子生命》发表了哈佛大学的研究,研究人员对700个基因中所有可能的约6万多个与身高相关的基因变异体进行分析,最终发现了约900个基因变异体。这样基因变异影响身高的密码可以精确到单个碱基级别。

2018年,中国科学家在《细胞》上发表论文,通过对14万余例无创产前基因检测数据展开的群体水平研究,一次性发现并且验证了48个与身高以及13个与BMI(身体质量指数)显著相关的基因位点,包括这些位点在内的常见突变位点分别解释了48%的身高遗传率以及10%的BMI遗传率。随着研究的进一步深入,科学家和算法工程师有可能利用这些信息构建适合于中国人的身高预测模型,通过基因数据推断个人的身高情况。

新技术可能带来新位点

基础研究为寻找身高与基因的关联奠定了基础。对个人而言,要进行实际测序,才能获取每个个体不同他人的数据。

人基因组测序的方法叫重测序(Rese-

quence)。华大智造首席运营官蒋慧介绍,人类基因组计划构建出来参考基因组,现在每个人测基因组的时候,并不是把个体的基因组组装出来,而是把个体的基因组测完后和参考

数据分析考验模型和策略

一个生物的表现是多个因素综合作用的结果,比如身高,不仅与骨骼发育有关,还与营养物质的吸收、生长素的分泌等其他因素相关,那么其他关联的基因是否要进行检测,并以多少权重加入到算法和模型的构建中,对于不同的测序分析公司来说应该是不同的。

检测是基础,但数据分析是关键。

到数据分析、出报告的阶段,基因检测已经走出了生物学的范畴,而进入了模型构建、信息处理等信息学的范畴。

《我家那小子》中的专家表示,目前酒精代谢的检测是相对准确的。但就是这样一个关联基因较少、位点确切的检测要想更准确或者反应更多的东西,算法程序也不能是“单线程”,归根结底,人体是错综复杂的整体。

“华大开发出的对酒精代谢的‘微醺’检测最初检测的也是与酒精代谢相关的位点。”华大基因工程师郭瑞东介绍,但在升级后的“微醺”里,还包含了更多位点。有一个属于FTO基因,当初设计微醺时,认为该基因是与酒精的味觉相关的。不过在2015年9月份,研究者在权威期刊《新英格兰医学》的一篇文章上发现,FTO基因的不同会影响脂肪细胞的线粒体产热机制,从而细胞自发地由能量消耗的棕色脂肪细胞(好的)转换为能量存储的白色

脂肪细胞(使你变胖的元凶)。

看到这则报道,微醺团队的科学家想到在已有的微醺产品中,是要求用户填写其身高体重的,既然也测了FTO基因,那为什么不拿微醺的数据去验证一下这个发现呢?于是他们计算了微醺用户的BMI与其FTO基因的相关关系。结果显示,微醺的数据验证了新英格兰医学上的结论。

因此,对于基因数据来说,挖掘是一门充满想象的“艺术”。

“科学上对许多基因的功能的研究还不够透彻,一个基因可能与多项功能相关,因此基因检测的预言准确性更多停留在统计意义上。”郭瑞东表示,但不管检测的结果是否符合预期,基因检测产品都会为个人给出个性化的信息。让基因给出建议,是基因检测产品的最大价值所在。

听取基因检测建议的最著名例子,是好莱坞女星安吉丽娜·朱莉通过基因检测,选择切除乳腺手术降低患乳腺癌的风险。她的做法是否妥当有无过激,观点不一。但无论基因检测给出的建议是什么,在具体实施方面必须听取专业意见是毋庸置疑的,毕竟如果根据建议进行干预,一旦需要寻医问药,则是进入诊疗阶段,需要兼顾资质和规范。

构建恒河猴模型, 甲亢疫苗向人类更进一步

第二看台

本报记者 赵汉斌

甲亢,是甲状腺功能亢进症的简称,是因甲状腺腺体自身生成甲状腺激素过多,导致机体基础代谢率增高、交感神经系统兴奋性增加的甲状腺毒症。

近年来,甲亢在我国发病率逐年上升,并呈现低龄化趋势,人群罹患率高达1%,其中女性人群罹患率更高达1.9%。有没有办法预防这种病症的发生?最近,西安交大第一附属医院施秉银教授和中科院昆明动物研究所合作的一项研究,建立了制备恒河猴甲亢模型的完整实验方法。通过比较实验方法证明,利用疫苗可预防灵长类动物甲亢发病,注射疫苗的预防率达到90%以上。这意味着这项研究为人类未来甲亢疫苗的研发及甲亢防治提供了理想工具,也标志着我国在甲亢的研究已处于国际领先水平。

恒河猴助力最佳甲亢疫苗筛选

甲状腺激素增多会引起交感神经兴奋,临床表现有心悸、心动过速、失眠、情绪易激动甚至焦虑。甲亢患者长期没有得到合适治疗,可引发甲

亢性心脏病等疾病。

“近百年来,人们一直沿用的抗甲状腺药物、放射性碘及手术治疗效果都不够理想。探索甲亢新的防治方法,特别是研制人类甲亢疫苗,一直是内分泌领域面临的重大课题。”项目负责人、西安交大第一附属医院主治医师伍丽萍博士告诉科技日报记者,恒河猴和人类有94%的基因同源性,易于管理,生殖周期相对于猴也比较短,另外它们的心理和生理反应比较接近人类,善于社交,可以被放在许多不同的环境,因此恒河猴被广泛应用于动物测试实验中。

由于恒河猴与人类有着相似的生理和病理过程及免疫反应,因此能够有效地评价疫苗的安全性及免疫原性,是筛选甲亢疫苗最佳的平台。为此,伍丽萍博士和团队骨干成员关小燕在位于昆明市郊的中科院昆明动物所做了4年多的深入研究,成功建立了恒河猴甲亢模型。

几乎模拟了人类甲亢的全部表型

伍丽萍博士介绍, Graves甲亢主要为促甲状腺激素受体抗体介导的一种常见的自身免疫性疾病,发病数占各类甲亢疾病的85%以上。施秉银团队长期从事内分泌临床及基础研究,对包括Graves甲亢、桥本氏甲状腺炎在内的自身免

疫性甲状腺疾病发病机制及防治做了大量工作,取得了丰硕成果。此前,他们首次在国内成功制备小鼠Graves甲亢模型,首次在国际上制备恒河猴和树鼩Graves甲亢模型,在国际上首次成功诱导了新生小鼠、恒河猴、树鼩对Graves甲亢的免疫耐受,并证实了雄激素对Graves病的保护作用。

研究团队还和华大基因合作,利用高通量测序等技术建立了T细胞免疫组库,开展了多种自身免疫性疾病免疫机制的研究,确定了Graves病、Graves眼病的免疫分子标志物。其间,他们还先后主持完成9项国家自然科学基金资助项目及科技部重大专项、十五攻关等多项科研课题。施秉银教授团队还和本领域外的许多知名专家教授有着密切的联系和合作,整个团队具有强大的研究实力。

研究团队所进行的小鼠和恒河猴甲亢模型的制备,都是通过注射表达疾病相关特异性抗原的载体诱导产生抗体而成,小鼠甲亢模型表现了人类甲亢部分特征,而此次制备的恒河猴模型,几乎模拟了人类甲亢的全部表型。

模型验证到疫苗成功还有三步要走

施秉银介绍,Graves甲亢的发病机理,是由

于机体免疫系统发生了对自身成分促甲状腺激素受体的免疫耐受,使机体产生了针对自身抗原促甲状腺激素受体的抗体,从而引起甲状腺组织增生、甲状腺激素产生和分泌增多。如能诱导机体对促甲状腺激素受体的免疫耐受,就可以预防这种疾病的发生。

“免疫耐受可以通过适当的方法进行诱导,在机体发育的早期更容易诱导成功。”伍丽萍说,新生儿免疫系统尚未发育健全,是诱导免疫耐受的一个重要窗口,机体可接受外来成分,对其产生免疫耐受,日后不会出现针对该成分的抗体或排斥反应。成年后期由于免疫系统已成熟,很难诱导出不典型的免疫耐受,多诱发免疫反应,即使诱导免疫耐受也不能持久。甲亢疫苗机制就是在新生儿诱导对致病性靶抗原促甲状腺激素受体的耐受,等到成年后可以预防疾病的发生。

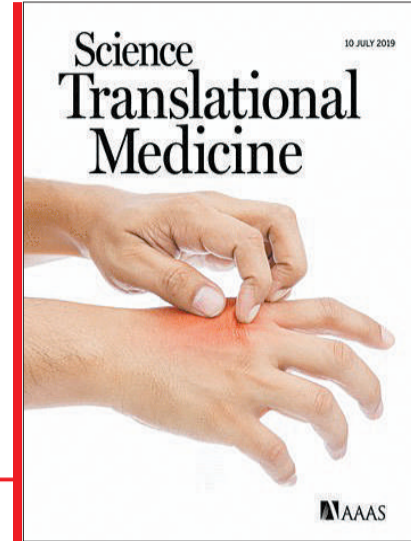
“疫苗在恒河猴身上预防甲亢的成功验证,到为未来人用甲亢疫苗研发,还要经历疫苗优化、生物等效性实验、临床前研究三个主要阶段。从目前的动物实验研究可以看出,将来疫苗研发成功后,初生后注射一次,即可预防甲亢的发生。”施秉银教授说,疫苗一旦成功,不仅可以避免甲亢疾病的发生,提高人们的生活质量,减轻病人的经济负担,还能对其他自身免疫性疾病的防治提供新思路。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

慢性瘙痒太难受 小分子抑制剂能缓解

《科学·转化医学》
2019.7.10



慢性瘙痒是一种不舒服的感觉,对生活质量有重大影响。瘙痒的病理生理机制尚不清楚,目前仅有的几种治疗方法大多效果不明显。钠尿酸受体1(NPR1)最近已被证明可以促进小鼠瘙痒,但NPR1的抑制剂在小鼠中表现出较差的作用。美国国立口腔与颅面研究所的汉斯·索林斯基等研究人员,找到了背后的原因:现有NPR1抑制剂还对受体起到部分激动作用,导致缓解瘙痒失败。他们通过高通量筛选出的小分子人类NPR1拮抗剂,却能够在不引起副作用的情况下减轻小鼠的慢性瘙痒。

对靶向药物耐药 这种肿瘤或有新疗法

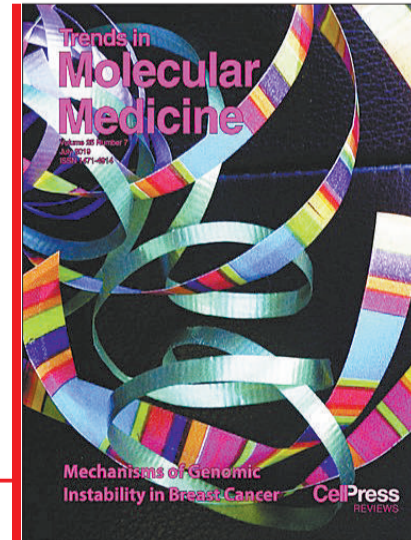
《癌细胞》
2019.7.8



小细胞神经内分泌癌(SCNCs)是一种侵袭性肿瘤亚型。针对小细胞神经内分泌(SCN)表型的转分化已被报道为响应靶向治疗的一种耐药途径。美国加州大学洛杉矶分校分子与药物药理学系的尼古拉斯·巴拉尼斯等研究人员,发现了一种SCN状态的趋同性,这种状态在上皮癌中广泛存在,并且与预后不良有关。从更广泛的意义上讲,非小细胞神经内分泌转移瘤比非小细胞神经内分泌原发肿瘤具有更高的小细胞神经内分泌相关转录因子表达。药物敏感性和基因依赖性筛选表明,包括小细胞神经内分泌样上皮癌、小蓝圆形细胞肿瘤以及血液恶性肿瘤等在内的小细胞神经内分泌癌,具有共同的弱点。这些弱点或可用来研究出靶向治疗之外的其他疗法。

基因组不稳定性 与乳腺癌发病有关

《分子医学趋势》
2019.7



乳腺癌是在全球女性中最常见的癌症。基因组不稳定性(GI)是指基因组发生改变的趋势增加。它推动了异质性,是癌症发生的标志。基因组完整性受到多种机制的严密保护,包括DNA损伤检查点、DNA修复机制和有丝分裂检查点。这些监测机制的改变导致基因组不稳定。在乳腺癌中,维持基因组完整性的几种途径发生了明显的改变,其中一些已被成功地用于靶向治疗。澳大利亚昆士兰大学迪安娜·纳塔利诺等研究人员综述了近年来基因组不稳定性在乳腺癌发病机制方面的研究进展,重点介绍了有丝分裂过程中的DNA修复缺陷和染色体分离错误。

(本版图片除标注外来源于网络)