

人类多样性调查发现近3亿基因突变

本报讯 一项大规模人类多样性调查研究如今已取得实质性成果。美国国立卫生研究院(NIH)等机构的研究人员对“我们所有人”项目收集的24.5万个基因组进行了分析,发现了超过2.75亿个新的遗传标记,其中近150个可能与2型糖尿病有关。这项工作还填补了非白人群体遗传学研究的空白。相关研究报告近日在《自然》《通讯-生物学》《自然-医学》等多份期刊上发表。

“该调查结果是‘我们所有人’的精髓。”英国剑桥大学计算基因学家Michael Inouye表示,对于那些想知道自己的发现是适用于广泛人群,还是仅适用于有限人群的遗传学研究人员来说,“这将是首选数据集”。

长期以来,可供研究的基因组缺乏多样性,美国范德比尔特大学医学中心遗传学家Jibril Hirbo发现,2019年1月之前,在大多数大规模疾病基因组研究中,78%的人是欧洲血统。Hirbo说,这加剧了现有的健康差距,特别是对非白人来说。

“我们所有人”旨在通过关注历史上代表性不足的群体的基因组和健康状况改善医疗保健水平。该项目首席数据官Andrea Ramirez表示,“我们所有人”迄



“我们所有人”项目计划从生物医学研究中代表性不足的种族和社会经济群体中招募100万人。

图片来源:Barbara Alper/Getty

今已获得超过31亿美元的资金,并计划在2026年底前收集100万名美国人详细的健康档案,从而弥补这一差距。

该项目于2018年开始招募参与者,并于2022年发布了第一批数据——约10万个全基因组。截至2023年4月,该项目已招募41.3万名匿名参与者,其中46%属于少数种族或民族,并共享了近25万个基因组。

Ramirez说,《自然》杂志发表的一项关于2型糖尿病的研究就使用了包含多种基因组的数据库。在美国,约1/10的人患有2型糖尿病,该疾病可能由涉及各种基因的许多不同的生物机制引起。研究人员分析了来自几个数据库的

遗传信息,其中包括“我们所有人”研究的数据,共涉及250多万人,近40%的数据来自非欧洲血统的个体。研究小组发现了611种可能导致疾病发生和发展的遗传标记,其中145种以前从未报道过。作者写道,这些发现可用于开发“基于遗传信息的糖尿病护理”系统。

在另一项研究中,研究人员使用“我们所有人”的数据检查致病变异,即增加一个人患某种特定疾病风险的基因差异。他们发现,在欧洲血统的基因组中,2.3%的人有致病变异。然而,在非欧洲血统的基因组中,这一比例降至1.6%。

“这种差异不应该有生物学原因。”该研究合著者、美国休斯敦贝勒医学院计算遗传学家Eric Venner警告说,这种差异可能是对欧洲血统进行了更多研究的结果。事实上,研究人员在非欧洲血统的基因组中发现了比欧洲血统更多的未知风险变体。这突出了对非欧洲基因组进行更详细研究的迫切需要。

收集和使用来自不同人群的更多基因组和健康数据,对于生成更准确的“多

基因风险评估”系统尤为重要。这些数据提供了一个人因基因而患某种疾病的风险情况。

为了计算特定疾病的分数,研究人员开发了一种算法,后者用患有或未患某种疾病的人的数千个基因组进行训练。最终,人们通过将基因数据输入算法计算他们的得分。

在最近发表的一篇论文中,研究人员使用了更具包容性的“我们所有人”数据对23种疾病的得分进行了校准和验证,并推荐了10种优先用于临床的疾病,包括冠心病和糖尿病等。美国马萨诸塞州总医院人口遗传学家Alicia Martin希望未来的研究能帮助医生解读这些分数。

Ramirez说,“我们所有人”计划每年发布一批数据,代表新的参与者和基因组。Hirbo说,多样化的数据正在形成,现有的主要基于欧洲血统的基因组算法将很快得到更新。 (李木子)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06957-x>

<https://doi.org/10.1038/s42003-023-05708-y>

科学家绘制脑癌组织详细图像

本报讯 近日,美国布列根和妇女医院联合麻省理工学院的科研团队,使用一种名为“去拥挤扩张病理学”(dExPath)的新型显微技术,获得了脑癌组织的详细图像。这对侵袭性神经系统疾病的诊断和治疗具有潜在意义。相关成果发表于《科学-转化医学》。

科研团队开发的去拥挤扩张病理学技术,将组织嵌入凝胶,用特殊化学

处理取代酶“软化”组织,从而在不破坏组织的情况下分离蛋白质结构,使其扩张。新技术能有效消除脑组织中被称为脂褐素的荧光信号,提高图像质量;能提供更强的荧光信号,增强标记效果;并在同一组织样本中同时标记多达16种生物标记物。

科研团队将该技术应用于健康人类的脑组织、脑癌组织以及受阿尔茨

海默氏症和帕金森氏症等神经退行性疾病影响的脑组织,拍摄出清晰度前所未有的图像,实现了对蛋白质结构的精确分析。研究发现,之前被归类为“低级别”的肿瘤实际更具侵袭性特征并包含细胞群,说明这类肿瘤可能比预期危险得多。

这项新技术使科学家无须依赖昂贵的设备,仅利用传统显微镜就能在

纳米级水平上更好了解脑肿瘤的复杂运作及其与神经系统的相互作用。通过获取更详细、准确的脑组织图像,科学家能够确定更多的生物标志物,从而更好地对侵袭性脑部疾病进行诊疗。不过,该技术仍处于发展早期阶段,还需要更大样本量的验证,才能帮助诊断脑癌等神经系统疾病。 (王兆昱)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo0049>

小鼠卵母细胞在降解性超细胞器中隔离聚集蛋白

本报讯 西班牙巴塞罗那科技学院Elvan Boke团队提出,小鼠卵母细胞在降解性超细胞器中隔离聚集蛋白,维持蛋白质稳态。相关研究成果近日在线发表于《细胞》。

据介绍,卵母细胞是体内寿命最长的

细胞之一,需要保存细胞质以支持胚胎的正常发育。蛋白质聚集是对长寿细胞内稳态的主要威胁。卵母细胞在延长寿命期间如何应对蛋白质聚集尚不清楚。

研究人员发现小鼠卵母细胞内溶酶体囊泡组装体(ELVA)的特殊隔间中积累

蛋白质聚集体。结合活细胞成像、电子显微镜和蛋白质组学,研究人员发现,ELVA是由内溶酶体、自噬体和蛋白酶体组成的非膜结合区室,由RUFY1形成的蛋白质基质结合在一起。功能分析显示,在未成熟卵母细胞中,ELVA螯合聚集蛋白,包括

TDP-43,并在卵母细胞成熟时降解它们。抑制ELVA的降解活性会导致蛋白质聚集体在胚胎中积累,对胚胎存活不利。因此,ELVA代表了一种在长寿细胞中保护蛋白质稳态的策略。 (柯讯)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.031>