

2011 值得关注的技术：功能基因组资源

所谓功能基因组资源 (Functional genomic resources) 就是指对模式生物基因组资源的总结, 包括人、果蝇、线虫、酵母、大鼠、小鼠、斑马鱼、拟南芥菜、水稻等模式生物。而这里尤其指向的是小鼠这一模式生物全基因组水平的操控, 以及其具体基因表型的分析技术。

《Nature Methods》盘点 2011 年度技术, 选出了最受关注的技术成果: 人工核酸酶介导的基因组编辑 (genome editing with engineered nucleases) 技术。

除了基因组编辑以外, 《Nature Methods》也整理出了 2011 年最值得关注的几项技术, 分别为: 单细胞技术 (Single-cell methods)、功能基因组资源 (Functional genomic resources)、糖蛋白组学 (Glycoproteomics)、单倍体因果突变 (Causal mutations in a haploid landscape)、单层光生物成像 (Imaging life with thin sheets of light)、非模式生物 (Non - model organisms)、光基础电生理学 (Light-based electrophysiology) 和 RNA 结构 (RNA structures)。

所谓功能基因组资源 (Functional genomic resources) 就是指对模式生物基因组资源的总结, 包括人、果蝇、线虫、酵母、大鼠、小鼠、斑马鱼、拟南芥菜、水稻等模式生物。而这里尤其指向的是小鼠这一模式生物全基因组水平的操控, 以及其具体基因表型的分析技术。

随着测序技术以及功能注释的快速发展, 科学家们现在掌握了所有小鼠基因的序列信息, 不过还缺少对这超过两万个基因实际功能的全面整体了解。要完成这项任务, 不能以单层次的方式, 因此几年前小鼠研究协会就开始了大规模的尝试, 在国

际小鼠敲除研究联盟的帮助下汇集多方资源。其目标就是在一个近交系小鼠: C57BL/6 中完成每个蛋白编码基因的突变, 并产生胚胎干细胞和小鼠品系, 用于科学研究。

2011 年这项研究取得了极大的进展, 研究工具获得了大范围延展, 比如来自 Sanger 研究院的研究人员创建了条件型敲除等位基因, 获得了一种能大批量产生基因突变的新方法。在这篇题为 “A conditional knockout resource for the genome-wide study of mouse gene function” 的文章中, 研究人员在 C57BL/6 胚胎干细胞系中生成了数以千计的条件突变, 适合为进行大规模基因表现型分析的研究工作培育突变小鼠。这种高通量的基因定位方法也适用于大鼠和人的干细胞, 为确定由哺乳动物基因组编码的所有基因的功能提供新平台。

除此之外, 一些集团, 比如欧洲小鼠疾病临床研究集团 (European Mouse Disease Clinic, 生物通译) 就在国际小鼠敲除研究联盟的不同小鼠品系中, 进行了标准表型实验, 不久之后科学家们就能获得近交系小鼠基因功能数据, 下一步就是大鼠, 这些数据将有利于我们更加深入的分析基因功能, 以及疾病中这些基因的具体作用。

17 个关键小鼠基因组

来自英国牛津大学, 剑桥大学韦尔科姆基金会桑格学院等地的研究人员完成了 17 个关键小鼠基

因组的测序工作，为了解功能变异体的分子性质以及实验鼠的系统发生史提出了新见解，这些数据将是新一代功能分析的一个重要资源。

研究人员对来自 17 个关键小鼠基因组（包括大多数常用的内交品系和它们的先祖）的序列进行了分析，发现了广泛的基因变异，为了解功能变异体的分子性质以及实验鼠的系统发生史提供了见解。这些数据将是新一代功能分析的一个重要资源。

另外一篇文章，研究人员描述了 13 个经典内交小鼠品系和 4 个野生型内交小鼠品系基因组中结构变异体的情况，并将它们当中的很多以碱基对的分辨率进行了定位。尽管它们普遍存在，但结构变异体被发现对表现型变异的影响相对较小。

延伸阅读：Nature 公布 17 个关键基因组测序结果

雷特氏综合征模式小鼠

雷特氏综合征是一种罕见的复杂神经系统疾病，多发生于小女孩，患者有快速退化及发展迟缓的现象。如今，研究人员研制出一种经过基因工程改造、携带一种常见于雷特氏患者的变异基因的小鼠，即雷特氏综合征模型小鼠，新成果发表在 12 月在线出版的《自然—神经科学》。

雷特氏综合征是自闭症类群中的一种，与人类甲基化 CPG 结合蛋白 2 (MECP2) 基因的变异有关。尽管携带雷特变异基因的孩子在生命的最初两年发育正常，但之后他们便不能正常发育语言和运动能力，并出现呼吸和认知困难。

Zhaolan Zhou 和同事合作，通过基因工程让小鼠携带上单个变异甲基化 CPG 结合蛋白 2 基因。这种小鼠随后出现了类似雷特氏症患者的发育迟

缓、运动和呼吸困难，以及不正常的神经生物学反应、认知障碍和焦虑等行为，表明这种小鼠可作为研究雷特氏疾病神经基础的模式动物。

创制具有自闭症行为的小鼠

一个可靠的小鼠模型对将来测试也许可以治疗儿童自闭症的药物也是必要的。目前，科研人员要想证实某个特别的基因是否是引起自闭症的基因几乎是不可能的，因为每个病人都可能有数百个损伤性的基因变异；再者，发现足够多的具有相同基因变异的人以做出强有力的统计学上的关联一直是一个障碍。为了绕开这些障碍，科学家们需要仰赖该小鼠模型。但是要制造出具有在自闭症患者中所见的特殊行为问题的小鼠也同样具有挑战性。

Matthew Anderson 及其同事在他们的试验中将目标锁定在一个叫做 Ube3a 的基因上。这个基因位于特别的染色体区域（叫做 15q11-13），过去的研究将该基因与自闭症联系在了一起。Ube3a 本身还被指与安琪儿综合征有关，这是一种与自闭症有着某些相同症状的发育性的疾病。与正常小鼠相比，在小鼠中将 Ube3a 基因的剂量增加 2 倍或 3 倍可在这些小鼠中造成 3 种与自闭症有关的核心行为：社会性互动减少、沟通能力受损以及过度的重复行为。

研究人员认为，某些与神经元沟通有关的缺陷造成了这些小鼠的行为上的改变。尤其值得注意的是，该研究团队在这些小鼠中没有注意到其脑结构有任何的明显改变。还有大量的已发现及有待发现的与自闭症有关的基因会单独地或共同地引起自闭症。

（生物通：张迪）