

打造“网红”基因排行榜

盘点生物学中被研究最多的基因

Peter Kerpedjiev 需要一堂关于基因学的速成课。作为一名接受过一些生物信息学培训的软件工程师,Kerpedjiev 正在攻读博士学位,并且认为这真的有助于他了解一些生物学基础知识。“如果我想和某人开展一场智慧的对话,我需要了解哪些基因呢?”Kerpedjiev 思索道。

他直奔这些数据而去。多年来,美国国家医学图书馆(NLM)一直系统性地为其颇受欢迎的PubMed 数据库中的几乎每篇文章加上标签。这些标签含有一些关于每个基因起什么作用的信息。Kerpedjiev 提取了所有描述某个基因或者该基因编码蛋白的结构、功能或者位置的文章。

通过整理记录,他列出了一个始终被研究得最多的基因榜单——有点像人类基因组“热门点击”的意味。

Kerpedjiev 发现,在榜单上打头的是一个名为 TP53 的基因。3年前,当他第一次开展此项分析时,研究人员在约 6600 篇论文中仔细分析了该基因或者其产生的蛋白 p53。今天,这一数字已达到 8500 左右并且还在增长。平均而言,在每天发表的论文中约有两篇描述 TP53 基础生物学的最新细节。

TP53 的受欢迎程度对于大多数生物学家来说不应当成为新闻。这是一种肿瘤抑制基因,也是广为人知的“基因组卫士”。它会在约一半的人类癌症中发生突变。“这解释了它的持久力。”约翰斯·霍普金斯大学医学院癌症基因学家 Bert Vogelstein 表示,在癌症中,“没有哪个基因比 TP53 更重要了”。

不过,还有一些高居榜首的基因就很少有人知道了,包括在基因研究的既往年代异军突起但随着技术进步开始过时的基因。“这个榜单令人感到惊奇。”目前在哈佛医学院从事基因组数据可视化博士后研究的 Kerpedjiev 表示,“一些基因是可预测的,但有些完全出乎意料。”

《自然》杂志同 Kerpedjiev 合作,分析了一直被研究最多的基因。此项工作提供的不仅是对话开场白,它阐明了生物医学研究中的重要趋势,并且揭示了关于特定疾病或者公共卫生问题的关切如何改变研究重点。它还揭示了一些基因——很多跨越学科和疾病领域——是如何主导研究的。

成为全球艾滋病病毒研究焦点

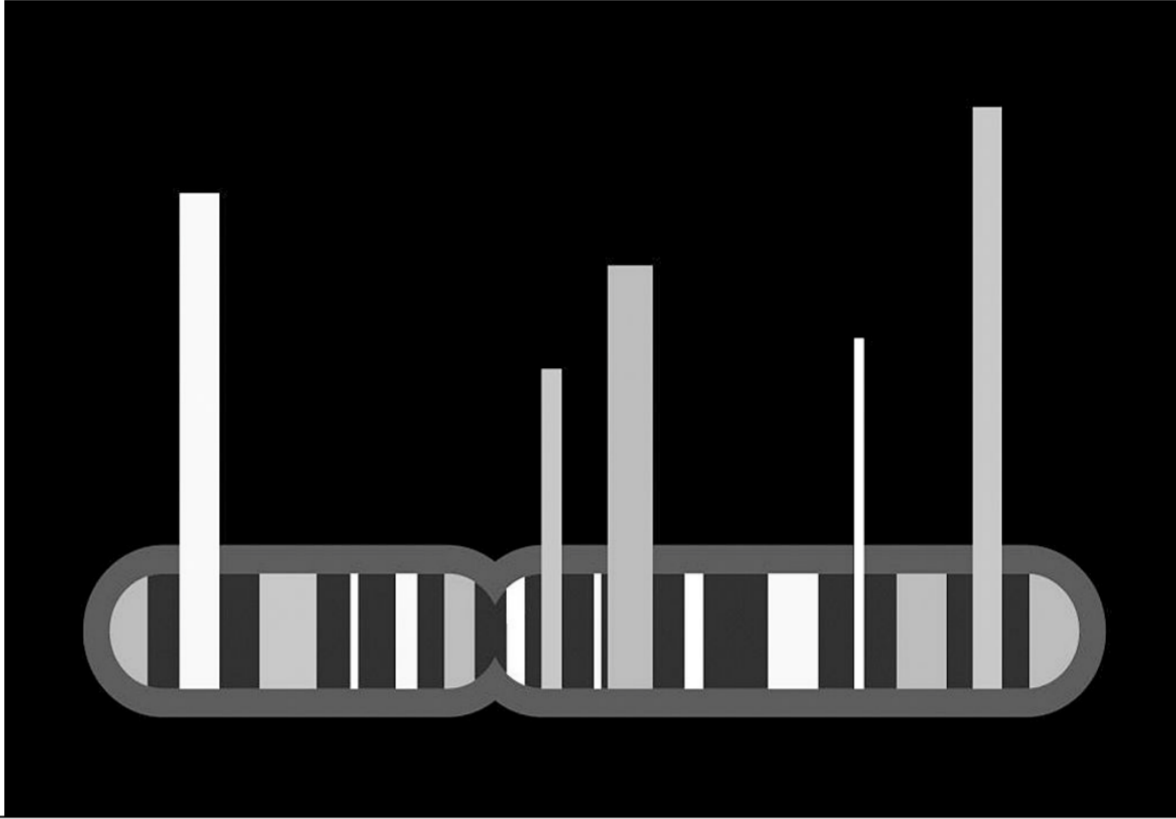
在 1983 年发现艾滋病病毒(HIV)是艾滋病的起因前,诸如 David Klatzmann 等临床免疫学家便注意到艾滋病患者中出现的一种奇怪模式。“我对这些人体内没有 T4 细胞的事实感到震惊。”目前在法国巴黎第六大学工作的 Klatzmann 表示。他在细胞培养试验中证实,HIV 似乎选择性地感染并摧毁这些属于免疫系统 T 细胞子集的细胞。问题在于:该病毒是如何进入细胞的?

Klatzmann 推断,曾被免疫学家用于定义这一系列细胞的表面蛋白(随后被称为 CD4)可能充当了 HIV 进入细胞的受体。1984 年 12 月,他在一篇发表的论文中报告了这一发现。同时发表的还有一篇由当时在英国伦敦癌症研究所工作的分子病毒学家 Robin Weiss 及其同事撰写的类似论文。

在 3 年的时间里,CD4 成为生物医学文献

“这个榜单令人感到惊奇。一些基因是可预测的,但有些完全出乎意料。”

图片来源:K. Krause 和 J. Krzysztofciak/Nature



中的最热门基因。它的热度从 1987 年持续到了 1996 年。其间,CD4 占到 NLM 所加的全部标签的 1%-2%。

这种关注度部分源自应对新出现的艾滋病危机的努力。例如,上世纪 80 年代末,若干公司提出打造治疗形式的 CD4 蛋白的想法。其能在 HIV 病毒感染健康细胞前肃清病毒粒子。不过,美国国家癌症研究所艾滋病和癌症病毒项目负责人 Jeffrey Lifson 介绍说,来自小型人类试验的结果证实,这只是一个很平庸的想法。

导致 CD4 如此流行的更大一部分原因同基础免疫学相关。1986 年,研究人员意识到,表达 CD4 的 T 细胞可被细分成两个不同的群体:一个能消除感染细胞的细菌和病毒,另一个会抵御诸如蠕虫等没有入侵细胞也会引发疾病的寄生虫。“这是一个非常激动人心的时刻,因为我们了解得太少了。”纽约大学医学院免疫学家 Dan Littman 表示。就在一年前,他帮助克隆了编码 CD4 的 DNA 并将其插入细菌,从而使大量的蛋白能被用于研究。

10 年后,Litman 共同领导的一个团队证实,为进入细胞,HIV 会利用除了 CD4 的另一个受体:一种被确认为 CCR5 的蛋白。自此以后,它们和另一个名为 CXCR4 的共同受体持续成为密集的全球 HIV 研究的焦点,目标则是阻止该病毒进入细胞,虽然其尚未实现。

昙花一现

上世纪 90 年代初,TP53 的地位已经开始上升。不过,在它爬上人类基因阶梯的最顶端之前,一个鲜为人知的基因——GRB2 出了很多年的风头。

当时,研究人员开始辨别涉及细胞通讯的特定蛋白的相互作用。多亏了细胞生物学家 Tony Pawson 作出的开创性研究,科学家了解到,一些小的胞内蛋白含有被称为 SH2 的模块。它可能同细胞表面的被激活蛋白结合并将信号传递给细胞核。

1992 年,耶鲁大学医学院生物化学家 Joseph Schlessinger 证实,被生长因子受体结合蛋白——GRB2 编码的蛋白就是这一中继站。它含有一个 SH2 模块以及两个可激活涉及细胞生长和生存的蛋白区域。“它是分子‘媒人’。”Schlessinger 介绍说。

很快,其他研究人员填补了空白,并且开创了信号传导研究领域。尽管细胞信号传导的很多其他基本成分很快得以揭示并最终促成了针对癌症、自体免疫疾病、糖尿病和心脏病的疗法,但 GRB2 始终“站”在最前沿并且在上世纪 90 年代末连续 3 年成为被提及次数最多的基因。

加州大学圣地亚哥分校生物化学家 Peter van der Geer 介绍说,部分原因在于 GRB2“是信号传导级联两部分之间的首个实体连接点”。更重要的是,“它涉及细胞调节的很多不同方面”。

GRB2 有点像被研究最多基因榜单上的“局外人”。它并非疾病的直接起因,也不是药物靶标。而这或许解释了为何它会昙花一现。“有些冉冉升起的明星会迅速衰落,因为它们没有临床价值。”在瑞典斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究所和巴黎第六大学长期研究 TP53 的科学家 Thierry Soussi 表示。

短暂超越 TP53

TP53 的主导地位被另一个基因 APOE 短

暂地取代。上世纪 70 年代中期,APOE 蛋白最早作为从血液中清除胆固醇的“运输者”而被描述。该领域的开创者、加州大学旧金山分校的 Robert Mahley 介绍说,研究人员认真地考虑过将其用于预防心脏病的降脂疗法。Mahley 在兔子中测试了该疗法。

最终,上世纪 80 年代末他汀类药物的创建使上述策略落入制药史的“垃圾箱”。但随后,神经科学家 Allen Roses 和同事在阿尔茨海默氏症患者的黏性大脑斑块中发现了 APOE 蛋白。他们在 1993 年证实,该蛋白的一种特定形式——APOE4 同阿尔茨海默氏症大大增加的发病风险存在关联。

这使科学家对其产生了更广泛的兴趣。当然,进入被研究最多基因榜单需要时间。淀粉样蛋白假说称,一种名为淀粉样蛋白-β 的蛋白质片段的累积引发了阿尔茨海默氏症。这一观点在当时非常流行。

很少有研究人员对寻找转运胆固醇的蛋白同该疾病存在何种关联感兴趣。但 Mahley 表示,APOE4 和阿尔茨海默氏症患病风险之间的基因关联被证实是“无可辩驳的”。2001 年,APOE 短暂地超越了 TP53。

和其他流行的基因一样,APOE 之所以得到很好的研究,是因为它是目前未解决的一个重要健康问题的关键,但它的重要性还在于抗淀粉样蛋白疗法在临床测试中逐渐失势。“虽然我讨厌这么说,但帮助我的正是失败的试验。”今年为自己公司筹集到 6300 万美元用于研发靶向 APOE4 蛋白药物的 Mahley 表示。在他看来,这些失败迫使行业和资助机构重新思考应对阿尔茨海默氏症的治疗策略。

(宗华编译)

食肉动物为何长得“凶”

研究揭示哺乳动物捕食者拥有鲜明标记的原因

眼镜熊的眼睛位于其白色面孔的黑色皮毛“圆盘”内。非洲灵猫拥有像项链一样的深色和浅色环状条纹。上百种其他哺乳动物捕食者拥有自己独特的面部和胸部标记。科学家一直在试图解释该现象。如今,一项最新研究正在帮助揭开其中的一些谜题。

被捕食者的身上通常长有斑点和条纹,以便和周边环境融合在一起从而避免被发现。斑马便是一个例子。很多捕食者也会这样做。但即便是那些没有这种身体伪装的捕食者,其脸部和胸部也仍然存在一些模式。这表明标记并非完全和环境融合相关。

为阐明这些模式的目的,美国加州大学戴维斯分校生物学家 Tim Caro 和同事收集了 164 种陆地食肉动物的照片。这些动物来自 6 个捕食者家族——犬科动物、猫科动物、熊、鼬科动物(包括鼬鼠、水獭和獾)、灵猫(包括麝香猫、熊狸和其他像猫一样的动物)以及獾科动物(包括猫鼬和狐獾)。他们利用每个物种的若干张照片来解释各种光照条件,然后分析出现了多少种颜色和色度以及这些颜色如何相互形成对照。研究人员会为拥有若干高对比度色差的面部或者胸部——比如果子狸——赋予高复杂性得分,而拥有相当一致的面部和胸部的动物会获得较低的分。

随后,研究人员分析了这些得分如何同这些动物的行为特征相匹配。在犬科动物中,他们发现,拥有复杂胸部模式的物种——像胸部拥有鲜明的白色蝴蝶结和黄褐色兽皮形成对比的埃塞俄比亚狼——往往更具社会性,并



关于为何像眼镜熊一样的哺乳动物捕食者拥有鲜明的面部和胸部标记,研究人员发现了不同的进化原因。图片来源:Joel Sartore, National Geographic Photo Ark

且在大群体中呆的时间更长。对于这些动物来说,标记可能使它们认出彼此。研究人员在日前出版的《行为生态学和社会生物学》杂志上报告了这一发现。

在像非洲灵猫一样的灵猫科动物中,高度条纹化和带有颜色斑点的面部属于那些更有

可能反击其他捕食者的物种。这表明,标记可能充当了一种警示。Caro 介绍说,这些模式还可能帮助它们在跟踪迎面而来的猎物时伪装自己,因为标记可能会让它们的猎物无法辨认出捕食者的面部特征。

对于熊来说,生活范围同其他熊有交叉的

物种往往拥有更加复杂的面孔。这或许帮助它们识别自己的物种并且避免外部交配。不过,Caro 表示,由于只有 8 种熊,目前尚未有足够的数据让他们知道确切的情况。

对于像印度尼西亚臭鼬和非洲臭鼬一样,拥有更复杂面部色差的动物更有可能从肛腺中喷射有毒液体,以便警告捕食者离它们远点。在这里,面部色差可能作为一种对捕食者的警告信号而进化出来:你或许可以吃掉我,但你会后悔的。

最后,对于猫科动物来说,数据具有不确定性:没有一种面部和胸部模式同研究人员分析的任何生活特征存在明显的匹配关系,尽管它们可能还没有确定正确的变量。

“此项研究要证明的是动物皮毛颜色拥有不同的进化驱动因素。”Caro 表示。

在阿拉巴马州奥本大学研究动物颜色的生物学家 Geoffrey Hill 表示,最新研究得出的结论令人信服。不过,他同时表示,未来的研究应当将诸如动物在白天还是夜晚活跃以及该物种的栖息地是什么样子的等额外变量考虑进来。

Caro 对此表示赞同。他认为,最新研究朝了解拥有同人类更加相近的进化历史的哺乳动物迈出了重要一步。很多猴和猴子在面部、胸部也拥有复杂的颜色模式,但研究人员并不确定它们为何进化出这些模式。“颜色模式研究领域的圣杯是灵长类动物。”Caro 说,“我们只是在为通往摘取圣杯之路奠定基础。”

(徐徐编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

法国气候项目吸引各国人才



马克龙 图片来源:FNMF/N. MERGUI/Flickr

法国总统马克龙一直试图吸引外国气候科学家前来法国,现在这些努力有了收获。近日,他公布了一份奖励名单,表示法国政府将为 18 名获奖气候学家提供数百万欧元奖金,资助他们在法国从事研究。这些科学家主要来自美国,还包括加拿大、印度和欧洲其他地区等。

针对气候问题,马克龙提出“让地球再次伟大”的口号。而且,在《巴黎协定》诞生两周年之际,法国与联合国、世界银行共同主办的“一个星球”气候行动融资峰会。峰会于 12 月 12 日在巴黎举行,旨在进一步促进全球气候治理行动,推动各国加速落实《巴黎协定》。

马克龙的积极行动鼓舞了很多气候研究者。美国康奈尔大学地球临界区域研究专家,此次获奖人之一的 Louis Derry 第一次听说马克龙的气候人才计划时,认为这是对美国总统唐纳德·特朗普的猛烈一击。

今年 6 月,在特朗普宣布美国退出巴黎气候协议几个小时后,马克龙便邀请心怀不满的美国科学家搬到法国。一周后,法国政府发布了一个网站,并给出了项目细节,将为每位科学家提供 3 至 5 年资助,总计 150 万欧元。

Derry 认为这是一个极好的机会,并能从国际合作中受益良多,于是他成为首批 1800 位表示有兴趣申请该项目的科学家之一。经过筛选,450 名研究人员通过资格审核,其中 255 名研究人员提交了申请。随后,90 人被邀请提出与法国机构的合作建议。法国国家科学院最终收到了 57 份提案,并交由英国廷德尔气候变化研究中心主任 Corinne Le Quéré 主持的由 9 名成员组成的国际小组进行审查。

尽管法国科学家对这项倡议意见不一,但许多人赞同马克龙的计划。法国格勒诺布尔环境地球科学研究所古气候学家 Frédéric Parrenin 指出,尽管 18 位科学家不会创造“一场革命”,但“这个项目具有高度的象征意义:法国在推动气候政策方面发挥了主导作用。”

(张章)

美基因驱动研究陷入丑闻



转基因技术能控制蚊子传播疟疾。图片来源:Penn State

这件事充满了丑闻:一封电子邮件披露,一个秘密联盟正在游说政府放松对基因灭绝技术的监管,并在一个资金充足的公关公司(Emerging Ag)的帮助下,试图操纵《联合国生物多样性公约》(CBD)。近日,有媒体报道称,希望暂停基因驱动研究的数个监督组织发布了这则消息。

而所谓的秘密联盟成员表示,根本没有这回事,实际上是对对手在操纵真相。美国北卡罗来纳州立大学合成生物学家 Todd Kuiken 说:“这完全是胡说。这是愚蠢的。”Kuiken 是这场风暴的中心目标。

Kuiken 属于 CBD 合成生物学技术特别专家小组(AHTEG),和其他基因驱动研究的支持者一样,Kuiken 认为相关研究可以帮助控制疾病、清除入侵物种和培育抗虫害的作物。“有人想要诽谤我。”他说。

事件起源于 AHTEG 的一名已辞职成员/生物安全活动家 Edward Hammond,他利用《信息自由法案》获得了 Kuiken 的大量电子邮件。Hammond 称这些电子邮件为“基因驱动文件”,并粘贴在自己的网站上。

这些电子邮件披露,Emerging Ag 公司正与 Kuiken 及其他 AHTEG 成员合作,帮助招募科学家参加一个关于合成生物学的公开在线论坛。该公司接受了比尔与梅琳达·盖茨基金会提供的 160 万美元捐款,旨在“提高公众对基因驱动应用的认识、理解和接受,以造福公众”。其他邮件还讨论了由美国国防部先进研究项目局资助的基因驱动研究项目。

而“监督下一代基因技术”的非政府组织联盟 SymbioWatch 也将这些研究粘到了其网站上,并且有数位成员参与了讨论。例如,加拿大 ETC 组织的 Jim Thomas 说,美国军方对基因驱动研究的大量资助“引发了人们担忧”,并警告说,它可能对和平、粮食安全以及环境造成灾难性的影响。

而 Kuiken 指出,任何人都可以申请加入在线论坛。《自然》杂志 12 月 5 日发表了一篇未署名的社论,称“在基因驱动文件上制造破坏性和两极分化的尝试”,可能“使科学家在联合国谈判中丧失合法地位”。它还将其与 2009 年的黑客攻击进行了比较,后者窃取了气候研究人员的文件,试图影响联合国会议。

(张章)