

10年努力只为回答：

基因是如何被调节的？

■本报记者 唐凤

15项研究讲述了科学家10年的努力。

这个名为基因型—组织表达 (GTEx) 的项目，致力于解释大规模遗传研究中发现的DNA变异如何影响性状和疾病。研究人员用长达10年的时间，将人类2万个编码蛋白质的基因的活性水平与数百万条调控DNA序列的变异联系起来。

瑞士日内瓦大学遗传学家、项目团队成员 Emmanuel Dermizakis 说，这项耗资1.5亿美元的项目研究了数百名最近去世的人的50多种组织，在近日发表在《科学》《科学进展》《细胞》等期刊的论文中，GTEx项目研究人员介绍了对这些数据的最终分析。

这些论文构成了迄今为止影响基因表达变异的最全目录。它们还强调了用于理解基因是人类组织调控因素的细胞类型的重要性，并为连接基因变异与人类特征和疾病之间的功能点提供了丰富的资源。

德国海德堡欧洲分子生物学实验室 (EMBL) 人类遗传学家 Jan Korbel 说，对于任何对特定疾病感兴趣或研究组织及细胞类型的人来说，“这些资源是无价的”。

900名捐赠者 50种组织

大约20年前，当人类基因组测序时，许多研究人员相信，他们能够迅速找到导致糖尿病或精神分裂症等复杂疾病的基因。但很快，他们就止步不前了，部分原因是忽视了控制基因在体内表达位置和方式的系统。例如，正是这种调控使肿瘤有别于健康组织。

基于此，美国国立卫生研究院于2010年启动了GTEx项目，用于识别和绘制数量性状位点 (QTLs)，即基因组特定位置的遗传变异与多种组织内基因表达之间的关联。

《中国科学报》从博德研究所获悉，研究人员已经将绝大多数通过全基因组关联研究发现的遗传变异映射到基因组的非编码DNA区域。全基因组关联研究旨在扫描基因组，以确定其与特征或疾病有关的变异。研究结果显示，这些变异是通过影响基因的表达起作用的，而不是通过改变它们所编码的蛋白质。

为阐明这些关系，研究人员提取了约900名承诺捐献器官或组织的死者的50多种组织样本，以便识别尽可能多的基因QTLs，并确定它们的作用是否在多种组织或细胞类型之间共享。

研究人员对每个样本进行了描述，然后



图片来源:GTEx

对所有组织进行成像和冷冻，以备将来分析。他们破译基因组并量化RNA，以测量样本基因活性。除了比较个人的组织外，他们还比较不同个体的相同组织。

这些组织让研究人员确信，肌肉和胰腺之间的基因表达差异是真实且有意义的。GTEx成员、西北大学遗传学家 Barbara Stranger 说，“这是我们第一次有了这种同质样本集合，以便获得组织之间的生物学差异。”

“GTEx项目试图在尽可能多的个体中绘制基因调控的基础，即基因变化可能如何影响基因表达或蛋白质产生的方式。”该项目成员、博德研究所 Kristin Ardlie 说。

刊登于《科学》的旗舰论文详细介绍了GTEx项目的结果，这些工作帮助揭示了基因表达的巨大复杂性。

博德研究所计算生物学家 François Aguet、Ardlie 及同事，对涉及23000多个基因表达的QTLs进行了编目，其中包括直接影响基因表达 (eQTLs) 或基因内剪接 (sQTLs) 的变异。Ardlie 说，如今在分析了近2万份样本后，GTEx项目“让我们可以获得更清晰的见解”。

一对多 有关联

数据证实，几乎每一个人类基因都受到至少一个eQTLs的调控，其中许多eQTLs以

多个基因为靶点，可能影响多种性状。研究人员还揭示了QTLs效应在性别和群体间的差异。这些发现表明，QTLs可能经常影响细胞转录因子如何在启动子或增强子上与基因组结合，进而影响基因的表达。

“从某种意义上说，QTLs就像一个调节表情的拨号盘，可以上下调节。一个QTL可能会增加表达，但另一个QTL可能会稍微降低表达。这一切都增加了变异调节基因表达的复杂性。”Aguet告诉记者。

Stranger团队发现了另一个重要结果：几乎每一个组织，包括皮肤和心脏，在男性和女性之间的基因表达都有差异。“绝大多数的生理特征是男性和女性共有的。”Stranger说，但是这种表达上的差异可能有助于解释为什么男女有不同的疾病模式或药物反应。

“在更大的样品量下，我们看到每个基因不止有一种调控作用，而且这些不同不仅是组织，而且是细胞类型。我们可以开始绘制高分辨率的变异。”Ardlie告诉《中国科学报》，“我们可以将全基因组关联研究 (GWAS) 信号与QTLs联系起来，看看那些看起来是随机的GWAS点是否实际上属于影响基因调节、复杂特征和疾病表型的功能元素。”

而加州大学圣迭戈分校的 Kelly Frazer 已经着手进行了这类分析。在GWAS中，大量

的团体检查了数千名患有某种疾病或特征的患者的基因组，并注意数百个细微的基因变化。但是，研究人员通常不知道这些疑点中哪一个引发了这种疾病。

例如，Frazer想知道一种被称为NKX2-5的心脏特异性转录因子是如何影响这些特性的。她的团队已经识别出数千种可能影响NKX2-5活性从而改变心律的DNA变异。

Frazer实验室的 Paola Benaglio 分析并比较了这些DNA变异、GWAS数据和GTEx数据，以确定到底是哪些DNA变异调控了NKX2-5的活性。她首先将候选QTLs缩小到55个，然后缩小到9个，最后，利用GWAS的心脏节律数据和其他工具锁定了目标。接着，她使用基因组编辑器CRISPR阻断了那个DNA碱基，并证实它改变了NKX2-5的结合。

“不是轻而易举的事”

每个月有16000人访问GTEx门户网站，2018年，有900篇论文引用了该项目。

“GTEx项目是一项雄心勃勃、复杂的事，从个体身上获取这种广度的组织仍然非常困难。从这个意义上说，GTEx项目是独一无二的，它为像人类细胞图谱这样的研究铺平了道路。”项目成员、纽约基因组中心的 Tuuli Lapalainen 告诉记者，“但我们也需要像ENCODE这样的大规模资源，以便收集互补信息，从而获得驱动生物学的分子机制的更完整图像。”

但也有研究人员警告说，eQTLs和基因之间可能会出现虚假的关联。通过GTEx锁定致病变异“不是轻而易举的事”。

休斯敦大学进化生物学家 Dan Graur 也认为，这些论文“是在打官腔”，公布的结果很难解读。和其他批评人士一样，他也指出，这个85%捐赠者是白人的项目严重缺乏多样性，因此会忽略其他群体的基因变异。

GTEx目前还不能确定导致心脏病和肾衰竭等疾病的基因序列，也不能追踪基因调控层是如何协同工作的。“我们不能说基因表达问题已经全部解决了。”EMBL副主任、基因组学家 Ewan Birney 说。

“QTL分析仅提供了一个透镜，通过它来观察遗传变异的功能含义；一个补充表现基因组、蛋白质组和其他形式的基因组和转录分析的工具。”Ardlie说。

相关论文信息：
<https://dx.doi.org/10.1126/science.aaz1776>

巴西一州因潘塔纳尔湿地火灾严重进入紧急状态

据新华社电 由于潘塔纳尔湿地近几个月来火灾持续加剧，对当地生态环境造成严重破坏，巴西南马托格罗索州9月14日宣布全州进入环境紧急状态。

据州政府当天的公告，此次紧急状态将持续90天，在此期间州政府可协调该州所有公共部门采取措施对抗火灾。此外，巴西联邦政府也将拨款支援该州的各项灭火行动。

公告指出，潘塔纳尔湿地遭受了近50年来最严重的干旱，火灾波及湿地总面积10%以上，且已蔓延至该州全部79个城市。

环球科技参考

中国科学院兰州文献情报中心

加拿大将建设首座稀土加工厂

近日，加拿大萨斯喀彻温省(以下简称萨省)政府宣布将为一个稀土加工厂提供3100万加元的资金。该加工厂将由萨省研究委员会拥有运营，将是加拿大首家稀土加工设施，由此逐步开始在萨省建立稀土供应链。

将稀土矿石转化为单个稀土产品的过程主要分为两个阶段。首先提炼矿石完成混合稀土碳酸盐的富集。第二个阶段则是更复杂的分离阶段，将混合稀土碳酸盐转化为商业化的纯稀土单品。该设施将涵盖稀土元素处理的两个阶段。该设施预计2022年底全面投入运行，并于今年秋季开始建设。

萨省省长 Scott Moe 在一份声明中说，位于萨省的稀土加工厂将刺激萨省和整个加拿大资源行业的发展，并为行业提供产生现金流、投资和工业增长所需的供应链。

负责推进 Wicheeda 稀土矿开采的国防金属公司首席执行官 Craig Taylor 表示，在安全友好的司法管辖区使用专业的稀土加工设施至关重要。全球正在加速实现中国以外的稀土精矿和加工设施的运行。鉴于 Wicheeda 矿床位于加拿大，该公司与各方就这一矿床进行讨论时具备了一定的战略优势。(刘学)

美投资建立两个超级科学计算研究团队

近日，美国能源部(DOE)宣布将提供5750万美元资金，用于建立两个多学科团队，以开发利用超级计算机进行科学发现的新工具和技术。这两个团队分别由阿贡国家实验室和劳伦斯伯克利国家实验室领导，由

湿地野生动物生命受到威胁，不断下降的空气质量也使当地呼吸道疾病多发。

州政府表示，除了气候干燥，人为放火也是灾情严重的一大原因，目前一支队伍正在调查非法放火行为。

据巴西国家空间研究所统计，潘塔纳尔湿地8月共出现5935处着火点，约为去年同期的3.5倍，创下2005年之后的最高纪录。9月以来形势也不容乐观，不足半月时间着火点已达4611处。

该研究所数据表明，今年1月至8月，

潘塔纳尔湿地有18646平方公里面积被火灾波及。

每年7月至9月是潘塔纳尔湿地的旱季，也是当地山火频发的时期。巴西农业研究公司指出，为该湿地供水的巴拉圭河今年水位创下47年来最低纪录，且湿地雨季也在连年缩短。

潘塔纳尔湿地是世界上最大的湿地，其中大部分位于巴西的南马托格罗索州和马托格罗索州，小部分位于玻利维亚和巴拉圭境内。(周星竹)

导致超一半不稳定的结构消失，这是气候变化不稳定的最新潜在后果。尽管北极和南极冰层的融化一直是气温上升的已知问题，但冰川可能出现更剧烈的变化，这为应对全球变暖增加了新的紧迫因素。

研究人员认为，目前冰川正在以越来越快的速度融化。这些漂浮的冰架，本来应该环绕着南极洲的冰川，阻止它们滑入海洋。如果没有这些冰架，冰川将更快地流入水中，导致大陆收缩，加速海平面上升。研究人员表示，融化的量很重要，但融化发生在哪里也很重要。这项研究强调了哪些冰架最有可能崩塌。

当冰川从后面推挤时，支撑冰架的表面会累积裂缝；当冰架推动海岸线的弯曲时，裂缝也会出现。此外，由于速度的关系，冰架在流经海水时会伸展开来。当温暖的大气条件导致冰架表面融化时，融化的水会聚集在这些裂缝中并导致“水力破裂”——在这个过程中，过量的水会对冰架施加压力，加深裂缝，有时还会引发冰架的完全坍塌。只要有足够的水继续填充裂缝并保持压力，冰架可能会破裂，融化的水可以在几分钟到几小时内冲入海洋。

未来，研究小组需要将他们的冰架裂缝模型与气候预测以及冰层如何在南极洲基岩上流动的模型结合起来进行研究。这类研究将有助于确定在大气温度上升的情况下，冰架破裂导致海平面上升的速度和幅度。尽管研究人员还没有确定时间框架，但目前为止，这些冰架可能因地表融化和水力破裂的时间尺度，已经远远超出了他们的预计。(王立伟)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2627-8>

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《英国医学杂志》

大容量注射无益于缓解慢性中段跟腱炎患者症状

荷兰伊拉斯莫医学中心 Robert-Jan de Vos 团队研究了大容量注射治疗慢性跟腱病变的疗效。近日该研究发表于《英国医学杂志》。

为了探讨在不进行皮质类固醇激素治疗的情况下进行大容量注射是否能改善除常规治疗外的慢性中段跟腱炎患者的疗效，研究组进行了一项双盲、安慰剂对照、随机临床试验，在荷兰一家大型地区综合医院的运动医学系招募18~70岁、慢性跟腱中段病变、超声造影显示新血管形成的患者，均接受为期24周的运动计划。

将患者随机分组，其中39例接受不含皮质类固醇的大容量注射，基线时注射50毫升高容量的生理盐水和利多卡因，41例接受2毫升生理盐水和利多卡因进行安慰剂治疗。除常规治疗外，无皮质类固醇激素的大容量注射无益于缓解慢性中段跟腱炎患者的症状。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1136/bmj.m3027>

《癌细胞》

表观基因组重编程驱动恶性神经胶质瘤形成

美国洛克菲勒大学 C. David Allis 和 Richard E. Phillips 研究组合作发现表观基因组重编程是恶性神经胶质瘤的驱动因素。研究成果近日发表于《癌细胞》。

染色质修饰子的突变(通过在染色质上重塑和调节翻译后修饰来塑造表观基因组结构的蛋白质)非常常见，并且经常出现在特定的神经胶质瘤亚型。这表明表观基因组重编程可能是神经胶质瘤的基本驱动力。研究人员描述了神经胶质瘤中破坏的关键染色质调节途径，描述了它们的生理功能，以及目前对它们的失调可能如何促进神经胶质瘤形成的理解。

据了解，外显子组测序揭示了明显的异质性和对神经胶质瘤的分子发病机制的重要见解。

相关论文信息：
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.08.008>

更多内容详见科学网小柯机器人频道：
<http://paper.sciencenet.cn/AInews/>

科学线人

全球科技政策新闻与解析

新冠肺炎“浇灭”美火灾实验



有意放火是火灾科学家和土地管理人员的重要研究工具，比如2017年在美国科罗拉多州的焚烧。但是，新冠肺炎疫情给合法放火所需的许可证颁发带来了新障碍。图片来源: JASON HOUSTON/REDUX

如果美国林业局太平洋西北研究站森林学家、火灾和烟雾模型评估实验 (FASMEE) 首席调查员 Roger Ottmar 能够如愿，今年10月，研究人员将在犹他州西南部放火烧近500公顷茂密林地。但是新冠肺炎疫情可能会为这一行动带来阻碍。

据《科学》报道，来自全美各地的几十名科学家参与到FASMEE中。他们装备了光探测和测距传感器、雷达、卫星和无人机以及火焰喷射器，通过点燃一场大火，研究野火是如何产生和演变的。相关问题的研究十分紧迫，因为席卷美国西部的历史性大火烧焦了数百万公顷土地，造成十多人死亡，迫使数十万人离开家园。

但在FASMEE放火之前，它需要获得当地负责空气质量监控机构的许可。无论是为了科学研究的有意放火，还是为了清除森林中易燃灌木而进行的常规性的“定点燃烧”，获得点燃森林的批准向来不易。而Ottmar和其他研究人员在新冠肺炎疫情流行的现实状况下面临着更多障碍。

在全美范围内，各州和地区的监管机构正在缩小规模、推迟或彻底取消类似的放火，部分原因是担心燃烧产生的空气污染可能加剧新冠肺炎疫情。

美国宇航局戈达德太空飞行中心生态系统科学家 Benjamin Poulter 领导的一个研究小组的最新分析显示，今年美国有意焚烧的森林面积急剧减少。

国际森林火灾学会主席 Todd Steelman 认为作出上述规定是人们权衡利弊之后的选择。

不过，消防研究人员和土地管理人员则担心，新冠肺炎疫情带来的研究延误可能会在未来产生其他后果。他们指出，现在不按规划燃烧以降低火灾风险的土地，以后可能会面临更大的火灾。(徐锐)

否认气候变化者担任美主要科学机构高层



美国国家海洋和大气管理局 图片来源: KRISTOFFER TRIPPLAAR

美国国家海洋和大气管理局(NOAA)如今聘请了一位拒绝接受气候科学的科学家担任高级职位，此举表明特朗普政府对气温上升研究的影响力正越来越大。

特拉华大学地理学教授 David Legates 对气候科学质疑已久，他曾提出，燃烧化石燃料将造就一个更适合人类居住的星球。据美国国家公共电台报道，他被 NOAA 聘为负责观测和预报的副局长。

观察人士表示，此举标志着特朗普政府内部削弱该机构警告公众气候风险能力的行动正在升级。

在职业生涯中，Legates 一直在否认气候科学的共识，同时提升边缘研究人员和受行业资助的科学家的地位。他声称应对气候变化弊大于利，并认为向大气中排放更多的二氧化碳对人类有益。

去年，在众议院自然资源委员会发言时，Legates 将史无前例的变暖程度归咎于自然变化。“由于复杂而强大的自然力量，气候总是在变化的。”Legates 说，“任何稳定气候的努力都不可能成功。”

在经历了一段时间的高温天气后，美国西部野火肆虐，许多科学家认为这与气候变化有关。同时，NOAA 研究表明，飓风季节非常活跃，这可能是风暴增强信号。

特朗普政府环保局过渡团队前负责人、竞争企业研究所能源与环境中心主任 Myron Ebell 说，对 Legates 的任命表明，如果特朗普在11月获得连任，政府将在气候科学方面采取的方向。Legates 可以在制定下一次国家气候评估中发挥重要作用。

得克萨斯理工大学气候科学家 Katharine Hayhoe 说，国家气候评估是经济同行评议的关于气候如何变化的科学综合总结报告，是世界各地数百名科学家的工作，试图偏离科学共识的报告可能会损害人类。(鲁亦)