



标准检查有时难以诊断患有先天失聪的儿童。
图片来源: Braedostok/Shutterstock

寻找疾病背后的真相 新兴工具为摸清致病基因变异带来希望

当父母发现孩子没有像预料中那样发育后,持久的拜访医生、住院和检查只会增加他们的痛苦。美国南卡罗来纳州格林伍德基因中心诊断实验室主任 Michael Friez 提到,不确定性、费用和痛苦对家庭是毁灭性的。该机构是一个专门为临床医生分析患者基因的非营利组织。该中心临床遗传学家 Roger Stevenson 表示,几乎每个临床遗传学家都经历过无法鉴定出一个儿童神经发育疾病原因的情况。在 21 世纪初,他开始接触一个家庭,他们还在学步时期的孩子存在严重发育问题,包括比平均值更小的头部和智力障碍。

新突变

值得注意的是,这里涉及一种新生突变。新生突变能够发生在胚胎发育早期。荷兰奈梅亨大学医学中心遗传学家 Joris Veltman 表示,约 80% 的新生突变发生在父亲的精子中,20% 发生于母亲的卵子中。

引发失调的新生突变难以被察觉——它们隐藏在大量无害的基因变化中。于是,出现了许多基于软件的方法,寻找此类突变。

随着测序设备和基因信息数据库变得越来越可用,工具建造者希望自己的软件能成为常规医疗护理的一部分。但基因测序和分析跟血液胆固醇测试不同——必须进行样品制备。

结果并不是非常好。一位患者的基因序列可能出现错误,例如机器误读 DNA,必须被计算机过滤掉。甚至还存在无数的可能性残留。DNA 碱基也可能与参考信息不同;基因序列能被插入或删除,而且一个基因的拷贝份数也能

变化。但数千个此类变化中,可能只有一个在一种疾病中发挥作用。

研究人员将这个孩子的 DNA 与其父母的进行了对比。并非他们基因间所有的不同都与该儿童的疾病有联系。研究人员使用包含统计分析的软件确定哪种变化最可能起作用。而且,这些工具还增加了有关基因和疾病的出版数据等信息。

这些结论能帮助制作基因变化或变体清单,并按照与疾病相关性的可能性进行排名。但变体分析仍是一门新兴科学,并且软件工具仍有待成熟。尽管如此,在某些情况下,这些方法能发现导致疾病的特殊基因变化。

但发现可能的基因“罪犯”并不意味着会有有效疗法。美国华盛顿大学遗传学家 Donald Conrad 指出,这些结论能帮助父母处理相关情况。诊断结果还能告知父母,家庭成员再次出现这种情况的风险,并帮助他们制定未来生育计划。而且,一些准父母可能选择遗传分析作为试管受精的一部分。

Conrad 表示,大部分新生儿会携带 60~100 个新生突变,但鲜少能引起可识别的疾病。软件可以帮助分类这些突变。Conrad 开发出了 DeNovoGear,它能进行统计分析,从实验错误导致的背景噪音中区分潜在重要信号。该软件还能分析测序错误的性质和频率。然后,通过对比父母、孩子和其他家庭成员的基因,以便从其他类型的基因变异中判断新生突变。

增加可能性

相关软件还必须与测序设备产生的错误作斗争,例如把 C 错报成 T。Conrad 提到,这些错误很少但难以预测,并可能解释寻找新生突变时的一些假阳性结果。高通量测序设备在一些 DNA 区域更可能出现错误,Conrad 提到,比例约占到该基因的 15%,因此目前的技术只能在另外 85% 的范围内可靠地探测新生突变。

研究人员必须进行后续试验,梳理真阳性

结果,例如使用烦琐但精确的桑格测序法分析存在疑问的基因区域。“每个测序平台都各有特点。”Conrad 说,而且探测新生突变的最优方法需要将设备的特点与统计模型相结合。Conrad 还在开发能够估计基因不同区域各种测序错误频率的统计方法。

Veltman 及其同事测序和分析了 50 位严重智力障碍患者的基因。通过与美国完整基因公司和中国华大基因(BGI)的合作,研究人员利用诸多资源鉴别出新生突变。他们使用 BGI 的技术和软件进行基因分析和对比,并削减致病“候选者”的数量。但研究人员并未使用 DeNovoGear 等其他工具分析数据,因此 Veltman 无法对比不同的方法。但他表示,BGI 分析的优势在于,软件能与测序技术的规格相匹配。

结果显示,相关软件显示出探测新生突变的高敏感性,并能精确诊断几乎一半的患者。

另外,在 Veltman 看来,与癌症和糖尿病等疾病相比,解释智力障碍的突变更有可能,因为许多严重智障似乎都是由单一突变造成的。他还表示,该研究的测序治疗很好,但即便最好的测序技术也会漏过或误判新生基因。Veltman 提到,为了误差最小化,研究人员需要寻求最高质量的基因测序。除此之外,解释诸多遗传变异是该领域的一大瓶颈。研究人员还需要找到更好的方式,分析基因非编码区域的新生变异。

FastQForward 是一种用于分析蛋白质编码和非编码基因区域的工具,它将软件程序 VAAST, pVAAST 和 Phevor 结合在一起。美国犹他大学计算机遗传学家 Mark Yandell 联合开发出这些工具。Yandell 和同事分析了 700 多万人的家族历史和其中约 400 万人的医疗记录。他们使用 pVAAST 分析了参与者的家族世系。他表示,该研究处理了具有亲缘关系的人们的基因带来的统计学挑战。而且,该项目探测到新生突变。

Yandell 希望基因分析能很快成为常规临

“我听到临床医生说,这些家庭非常高兴终于得到一个答案。对于疗法而言,虽然限制很多,但一直在发展。”

床诊断的一部分。他和 VAAST 的联合开发者、Omica 公司科学主任 Martin Reese 开发出 Opal 平台,帮助临床医生解释和使用软件基因分析得出的结论。

未来医学

最终,该领域的临床标准将会出现,但对于目前的服务供应者而言,他们认为使用这些技术是复杂分析的最好方式。Reese 相信许多疾病都与新生突变有关。他表示,这些关系难以确定,但全基因分析提高了发现它们的可能性,正如 Veltman 研究展示的那样。

Conrad 提到,只有当疾病基因复杂度能被更好地理解,工具开发者找到应对办法以及高通量测序的技术问题得到解决时,新生突变检测才能成为标准医学测试。

软件和全基因组测序发现的 20%~90% 的新生突变都是假阳性结果。“研究人员能通过后续确认研究进行调节,但这对常规诊断而言并不实用。”Conrad 说。而且,基因中难以测序的区域还需要更好的方法,并且软件必须覆盖各种突变。Conrad 表示,研究人员需要更好地理解高复制量的突变、重复序列区域和其他类型的 DNA 重新排列。

使用遗传分析诊断患者的格林伍德基因中心也提供商业服务。致力于遗传分析的科学家和公司很快将能使用一些共享资源。Friez 表示,他希望知道这将如何帮助神经发育障碍患者。到目前为止,这些患者的家庭和临床医生都面临同样的问题:研究人员辨别与疾病有关的突变的能力通常与这些突变的医学理解不匹配,并且治疗方法研发还有很长的路要走。

无论如何,Veltman 表示,基金会告诉这些患者和家庭一些答案。“我听到临床的同事说,这些家庭非常高兴终于得到一个答案。对于疗法而言,虽然限制很多,但一直在发展。”他说。(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

科学家提出抵御咖啡叶锈病新方法



图片来源: RICHARD

近日,全世界的咖啡科学家来到哥伦比亚 Eje Cafetero 地区——这片山坡汇聚了成千上万个小型咖啡农场。在第 25 届国际咖啡会议(ASIC)上,科学家正在讨论一个亟待解决的问题:如何处理咖啡叶锈病。这是世界上危害最大的咖啡疾病。叶锈病袭击了拉丁美洲的咖啡庄园,造成农民 10 亿美元的经济损失并使整个中美洲咖啡产量减少了一半。科学家宣布了几项能对抗这项流行病的新分子技术。

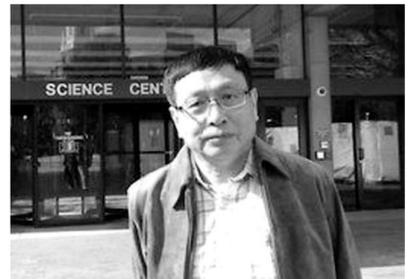
帮助咖啡植物抵御真菌是首要任务。哥伦比亚在培育抗锈病的咖啡品种(又被称作栽培品种)方面领先世界。咖啡叶锈病于 19 世纪 60 年代首次在东非被发现时,20 世纪 70 年代又在南美洲发现了咖啡叶锈病,当时哥伦比亚国家咖啡研究中心 Cenicafé 已经在开展抗锈性品种项目。自此之后,Cenicafé 已经培育出两种咖啡栽培品种——1980 年的 Colombia 和 2005 年的 Castillo。自 1983 年起,这些品种成功抵御了叶锈病,并保存了世界级的咖啡特征:高产、大谷粒、味道好。

但是,和药物方式不同,一个新咖啡品种从研究阶段直至进入市场需要大量时间和金钱。Cenicafé 遗传改良研究员 Hernando Cortina 说:“我们花了 25 年培育一个新品种。减少时间的一种手段是利用遗传标记评估我们感兴趣的基因。”

在 ASIC 会议上,Cortina 展示了一个囊括 Cenicafé 所有咖啡品种的数据库。其中包括了超过 600 种基因资源,大多原产于埃塞俄比亚。这些基因资源将相关性特征编码,例如抗病性和芳香。Cortina 在培育一种新的抗病品种时,可以通过基因方法筛选第一代植物以简化这一过程。如果有一个和抗病病有关的标记,研究人员将不需要等到在庄园中暴发锈病时再观察该品种是否具有抗病性。Cortina 表示,但预算削减限制了这些基因实验。“我们仍然需要验证抗病基因。一旦我们发现了关联性,我们就可以开始筛选。”(段融)

人事

2014 麦克阿瑟“天才奖”揭晓



张益唐

近日,在数论问题上获得重大突破的张益唐获得 2014 麦克阿瑟“天才奖”。这个于 9 月 17 日揭晓的奖项将在未来 5 年里,为每位获奖者提供不带任何附加条件的 62.5 万美元的奖金。

现就职于美国新罕布什尔大学的数学家张益唐因其在素数和整数方面的研究获得该奖。2013 年 4 月,他发表论文表示部分解决了困扰人们长达 2300 年之久的难题:存在多少“孪生素数”?

该猜想推测,孪生素数——二者之差仅为 2 的相邻素数,如 3 和 5、1091 和 1093——随着数字越来越大,会持续出现并存在无限多对。另一个难题是哥德巴赫猜想,其有两个推论:比 2 大的每个偶数都是两个素数的和;比 5 大的每个奇数都是 3 个素数的和。数学家认为这两个猜想几乎可以肯定是正确的,然而在超过 1 个半世纪的不断尝试中,没有人接近证实其中任何一个猜想。

但张益唐的工作缩小了该问题的范围。在 2013 年的论文中,张益唐证明了存在无穷多对相差小于 7000 万的素数。这些素数可能不是孪生素数,但至少它们是 17000 万的素数。

其他获奖者还有:美国宾夕法尼亚大学物理学家 Danielle Bassett——致力于研究大脑工作组织原则和该器官内部随着时间和压力的变化如何连接。她的研究利用了网络科学,揭示了具有更“灵活”大脑的人更擅长学习新知识。

伊利诺伊大学环境工程师 Tami Bond 因研究“炭黑”对气候和人类健康的影响而获奖。Bond 领导研究了炭黑的环境影响,发现这种污染物的温室效应仅次于二氧化碳。

还有 Jennifer Eberhardt,斯坦福大学社会心理学家,致力于研究种族偏见对美国司法体系的影响。IBM 计算机科学家 Craig Gentry 开发加密数据不经过解密就可以进行处理。西北大学材料科学家 Mark Hersam 开发出了一系列纳米材料,能广泛用于太阳能电池、信息技术和生物技术各个领域。历史学家 Pamela Long,研究了艺术与科学之间的交叉点,以及著作权和知识产权问题。哈佛大学数学家 Jacob Lurie 因其代数几何研究也获得该奖。(张章)

“恢复预算:实现梦想的基石”

美学界建议提高科研投入促进创新



图片来源: ROBERT SCOBLE

得到全面实施,并且在 2010 年更新一次之后已于去年过期。

在本轮总计 323 亿美元的政府基础科研预算中,美国国立卫生研究院(NIH)分得了一半。国会此前用了 5 年时间将拨给 NIH 的预算加倍。但在那之后,NIH 的预算陷入停滞,除了 2009 年至 2010 年度有所增加,因为政府当时为了扭转 2008 年财政危机的影响而加大了各项投入,用以刺激经济。

这种过山车式的待遇对科研领域造成了危害,专家和学者们的不满导致了本次研究报告的诞生。莱斯大学物理学家 Lane 说:“如果仍然按照传统的游说方式,我们不会成功。人们一直在反复地向决策者诉说同一件事情,但是这并不能说服他们。”

尤其是,新报告呼吁政府拨给基础研究的资金从现在的 323 亿美元,在 2032 年之前

增加到占国内生产总值的 0.3%。当前,科研资金占国内生产总值的比例已经连续 20 多年维持在 0.19% 不变,即便在 NIH 的预算加倍的情况下也只是小幅增加到了 0.22%。Lane 本人也承认目标有点远大,但他强调这是必须的,因为科学和工程对保持经济增长来说是变得越来越重要。

为了确保游说能够成功,游说小组成功游说一些立法者也加入进来。参议院商业和科学委员会负责人——参议员 Jay Rockefeller 已经提出一项草案,要求延长《美国竞争法》的有效时间,包括稳步增加基础科研领域的资金。设立国家科学和工程政策、改变现有的大学科研商业化现状、帮助理工科学生在非科研领域就业、放松对大学科研的各种限制,研究者认为这些限制代价高昂,使科研工作背上了沉重负担并阻碍了创新。Rockefeller 的这份法案赢得了美

国专家和学者的一致掌声。

近日,Rockefeller 写了一份专栏,题目是:“国会必须恢复《美国竞争法》的 7 大理由。”在文章中他提到,自己提交的 S. 2757 法案是以原来的成功法案为鉴,能够确保美国的竞争力,确保研究机构不断涌现出具有创造力的成果,最终帮助美国走向成功。

但 Rockefeller 今年底就将卸任,而他的同事基本不可能支持他的法案。此外,如果学者们的预期是正确的,共和党人将在明年执掌参议院,到目前为止,没有一个共和党的参议员认可 Rockefeller 的法案。

另一个让专家和学者感到担忧的现实是,Rockefeller 的竞争对手、众议院议员 Lamar Smith 提出了一个针锋相对的 H.R. 4186 法案,如果该法案成为现实将是绝大多数科学家的噩梦。Smith 在法案中提出改变 NSF 的同行评审规则,并降低 NSF 的预算。

Lane 立场鲜明地反对 H.R. 4186 草案。他在报告中明确写道,希望白宫和国会重新明确一项原则,即只有将同行评审的权力交到有竞争力的专家手中才能确保得出杰出的成果。Lane 还断言,科研奖励的授予权应当在联邦机构手中。

作为一名在政界历经风雨的“老兵”,Lane 明白当前的现状对科研非常不利,很难说服立法者为何要在全面紧缩开支的大背景下还要额外提高科研预算。此外,公众对科研也是漠不关心。

Lane 说:“我们一直努力让候选人讨论科研领域的话题,但是没有人这样做。这些候选人之所以不怎么讨论科研领域的话题是因为选民对此漠不关心,讨论该话题不会给自己加分。”学院官方打算在全国范围内召开一系列会议用以声援 Lane 的报告,第一步就是改变公众对科学研究的态度。Lane 说:“我们希望这份报告能够让人们把一些关注的目光投向科研事业。”(段敬涛)