

抽丝剥茧，寻找精神疾病源头

一项大型脑研究揭示“隐藏”基因网络

■本报见习记者 任芳言

人们很早就发现精神分裂症、自闭症具有高度遗传性，但这些神经精神疾病的病因十分复杂，涉及到的调控基因数量众多，发病机制至今尚不明确。

近期，PsychENCODE 项目的研究者在《科学》及其子刊中一连发布了数篇论文，基于上千份针对大脑组织的海量分析有了一些前所未有的发现，或能对探寻神经精神疾病的发病机制起到推动作用。

“精神疾病本身就是复杂的多基因疾病，但最核心的组织器官还是大脑，我们直接以人的脑部组织为对象，对基因表达调控等方面的差异进行研究。”中南大学生命科学学院副教授陈超在接受《中国科学报》采访时说。陈超作为 PsychENCODE 项目参与者之一，与中南大学生命科学学院教授刘春宇共同在《科学》及子刊《科学—转化医学》上发表了3项研究成果。

发病机制疑团

与单个基因变异引起的疾病不同，精神分裂症等神经精神疾病的前提很复杂，相关基因可达上百种。

基因层面的变异会导致基因转录的异常，从而进一步体现为大脑中功能或结构上的异常。这些不同的小前提相互联系，发生作用，最后导致了外在行为层面的症状表现。

在过去的数十年里，科学家已经发现了不少与精神疾病相关的基因突变，在大脑发育过程中，它们如何与环境因素相互作用，共同对精神疾病的发生产生影响？这是需要进一步解决的问题。

不过，与发病机制相关的基因众多，单个基因的影响毕竟有限。更复杂的是，在非编码区域中，即便 DNA 转录的产物不是蛋白质，也会产生一些起到调节作用的化学物质。

陈超等人的研究便将基因、小分子 RNA 和非编码 RNA 等聚集到一起，从网络层面出发，抽丝剥茧，找出与疾病高度相关的部分，进而确定那些在网络中处于上游、起到核心作用的调控元件。

“这种情况就要求有比较大的样本量，以发现这些相对来说作用比较微小的基因表达



研究者分析了海量的大脑样本，以找出精神疾病与基因的关联。 图片来源: Science Photo Library

差异。样本量的多少影响着结果的显著性和可靠性。”陈超表示。

拨开云雾

陈超与同事参与的 PsychENCODE 项目由美国国立卫生研究院于 2015 年发起，项目提供大量的人脑组织样本和基因组测序数据，旨在通过基因组学手段研究神经精神疾病的发病机制。

基于 PsychENCODE 项目的 1695 个人脑样本的测序数据，陈超与合作者通过在全基因组范围内的差异表达分析，发现与常人大脑相比，精神分裂症、双向情感障碍以及自闭症患者的大脑有超过 25% 的基因转录组存在差异表达或差异剪切的情况，从而为神经精神疾病的临床药物治疗提供了思路。该研究日前发表在《科学》上。

此外，陈超等人还发现针对精神分裂症和双向情感障碍两种不同的精神疾病，神经、神经胶质等各个类型的细胞发挥着不同的作用。

他们整合了由 394 个人脑样本组成的 3 套不同的人脑转录组数据，在构建的共表达网络中，发现了一个与精神分裂症相关的基因共表达模块，这一模块富集了携带罕见变异的精神分裂症患病风险基因，其中的转录因子 POU3F2 是模块的关键调控因子，对模块内的小分子 RNA 和其他信使 RNA 的表达起到调控作用。

非编码 RNA 以往被认为是基因组中的“暗物质”“鸡肋”，在先前研究中，研究者较少关注 CNV（拷贝数变异）区域中非编码的 RNA 功能。但陈超等人在《科学—转化医学》发表的另一项研究则反其道行之，重点关注 10 个 CNV 区域内的长链非编码 RNA，并发现其中一个 CNV 区域(22q11.2)里有较多“话

语”的长链非编码 RNA——DGCR5。

陈超告诉《中国科学报》，如果将各个基因对患病风险的影响比作蓄水池，其他元素起到的作用是“涓涓细流”，而 DGCR5 更像是一个“大号水龙头”。

“DGCR5 处于整个功能链条的上游，会对神经的分化和发育产生影响，它的异常会导致神经分化的异常。这也部分解释了为什么 22q11.2 这个 CNV 区域的缺失会导致精神分裂症的发病风险增加。”陈超说。

下一步工作

“他们用了数量较大的人脑样本，这是很了不起的。”中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员许执恒评价道。

“这一系列研究为我们了解精神分裂症等精神疾病提供了很多信息，其中包括发病机制和相关网络，也为后续研究提供了很多思路，包括选择哪些基因、信号通路进行动物模式研究，对将来的临床治疗和诊断也会有潜在帮助。如果这些结果能在动物模型中进行验证，对了解精神分裂症的发病机制更有意义。”许执恒表示。

对于陈超及其他研究者来说，未来还有更多研究需要进行。以精神分裂症为例，“并不是说一个人 20 岁时发病，脑内会突然产生变化。其实从受精卵开始，一直到完全发育为成年大脑，发病机制在整个发育阶段都有所体现。”陈超表示。

“接下来的研究可能还会关注不同的调控层面，比如不同层次的甲基化变化、蛋白质水平的改变等，揭示遗传信号在大脑发育的不同阶段中发挥的调控作用。”陈超说。

陈超表示，“能够支撑精神疾病研究的核心组织器官还是人脑，我们此次的论文也是直接对人脑组织展开研究。”

目前中国国内有人脑组织库协作联盟，“但能够收集到的自闭症和精神分裂症等精神疾病的样本太少，质量和数量跟国外的资源相比还存在一些差距。”陈超表示。

相关论文信息：

DOI: 10.1126/scitranslmed.aat8178

DOI: 10.1126/scitranslmed.aat6912

从农场到森林：转基因树前路坎坷

研究人员在俄勒冈州一个公园内种植能抗枯萎病的美洲栗幼苗。 图片来源: Portland Press Herald



30 多年来，美国农民一直在种植转基因作物。现在，研究人员正致力于通过在野外释放转基因树，将该技术从农场转移到森林。这些树木被改造成携带着抵抗害虫的基因。

美国国家科学、工程和医学院日前发布的一份报告指出，这种转基因树面临的监管和研究挑战将使上述转移过程变得更加困难。不过，该报告作者表示，转基因工程在促进森林健康方面的潜力正展现出光明的前景，从而保证进一步研究的开展。

俄勒冈州立大学植物遗传学家 Steven Strauss 表示，不幸的是，商业利益已经伤害了关于转基因树的科研工作。

他曾同公司合作，监督其在田间开发的转基因树。如今，Strauss 表示，极少有公司允许在它们的土地上种植这些树木，因为这样做会使公司失去包括“可持续林业倡议”在内的各机构颁发的认证。诸如家装店等，如果没有获得此类认证，很多主要消费者将不会购买它们的木材。这些认证旨在证明木材是以负责任的态度被种植、采伐的。

面对气候挑战和入侵性害虫，关于森林健康的担忧日益增加，上述报告应运而生。疾病暴发和感染是在林地生活的正常现象，但气候变化以及不断增多的国际贸易和旅行使非本地害虫和疾病渗透到当地森林中。

据美国农业部(USDA)估计，该国约 7% 的森林或者拥有大量树木的土地会在 2013 年至 2027 年因害虫和疾病而丧失 1/4 的植被。

传统上，植物育种者利用自然生长

且能抵抗疾病的树木繁育新种群，解决此类问题。但一些研究人员正在培育转基因树——它们携带了更能抵抗害虫的基因。

做得最好的可能是纽约州立大学植物遗传学家 William Powell 及其合作者。Powell 团队正试图恢复美洲栗，这是一种庄严且深受育种者喜爱的树，曾是美国东部森林的主导树种。大约在 20 世纪之交，美洲栗深受入侵性“栗疫病”真菌的危害，现在已基本灭绝。这种真菌会分泌一种杀死植物细胞的酸。

过去 40 年间，Powell 团队将一种来自小麦的基因转移到美洲栗上，可以使后者抵抗这种酸性的毒素。就此类树木移植到野外的可能性，Powell 已咨询过 USDA、环保局以及食品和药物管理局。“对于每个部门来说，这都是全新的事情。”提及这些政府机构，Powell 说，“因此也更具有挑战性。”

最新报告指出了转基因树面临的若干独特挑战。和通常在几个月后便被收割的作物不同，转基因树会在野外生存几十年，并且可能跨越边界迁移出去而不被发现。报告作者表示，一些基因改良树木甚至能全部逃脱监管，就像一些转基因作物因相关法规方面的空白遇到的情况一样。

2014 年，巴西监管机构差点批准一种改良后比天然桉树生长更快的转基因桉树。巴西利亚国有研究公司——巴西农业研究公司植物遗传学家 Dario Grattapaglia 介绍说，在初步测试中，这种树木的生长速度比正常桉树快 25%，但该结果在巴西其他地方开展的测试中并不成立，再加上预计出售此类木材比较困难，项目最终失败。

Grattapaglia 还对利用转基因树对抗疾病表示怀疑。抗病性通常来自上百个甚至几千个基因的微小贡献所控制，利用基因工程难以解决这个问题。

Grattapaglia 认为，考虑到这些不确定性，通过基因改造而非传统方法培育抗病植物节省的时间可能被夸大了。(宗华)

用螨虫追踪印加帝国兴衰

科学家提出追踪环境历史新方法

安第斯山脉的历史很可能是用羊驼粪便写成的。

研究人员发现，在秘鲁高原一个干涸的小湖泊里，吃这些生物粪便的螨虫通过种群的增长，“见证了”一系列重大历史事件，包括印加帝国的兴衰。

在某些特定的环境中，这种回溯时间的新方法可能比另一种常见的方法——使用生活在粪坑中的真菌孢子追踪过去的环境条件更准确。

这个古老的湖泊名叫 Maracocha，现在是安第斯山脉高处的一片湿地，靠近印加城市奥兰塔坦博。但在大约 200 年前，这里是一个被草原环绕的小池塘，也是印加羊驼队经常停靠的地方。

那时，数千只美洲驼驮着盐和古柯叶等贸易货物走过这个盆地，喝着湖水的水并随地排泄。这些粪便被冲进湖中，随后被生活在湖中的一种半毫米长的螨虫吃掉。

羊驼经过 Maracocha 的次数越多，螨虫获得的粪便就越多，它们的数量也会增加。而螨虫死后，会沉入湖底的淤泥中。

几个世纪后，英国苏塞克斯大学古生态学家 Alex Chepstow-Lusty 团队在一个沉积岩心中发现了它们。

当 Chepstow-Lusty 计算地壳每一层的螨虫数量时，发现在印加帝国统治安第斯山脉的 1438 年到 1533 年期间，螨虫数量激增，但在西班牙人到达后，螨虫数量急剧下降。

Chepstow-Lusty 提到，这是因为在殖民者征服帝国期间和之后，很多土著人和他们的动物死去。尽管在欧洲的牛和猪迁入并开始湖边排泄后，螨虫的数量再次上升，但在公元 1720 年左右，天花流行病席卷了这个地区，螨虫数量又开

始下降。

研究人员对螨虫的记录很感兴趣，于是决定看看另一种吃粪便的微生物能告诉人们什么。

一种名为小荚孢菌的真菌孢子生活在食草动物的粪便上，经常被用来追踪大型食草动物的种群变化，包括冰河时期的巨型乳齿象和猛犸象。孢子突然减少通常被认为是这些动物灭绝的标志。

Chepstow-Lusty 发现，在 Maracocha，孢子数量也出现上升和下降的波动。这种周期与螨虫数量变化，以及导致美洲驼死亡的已知历史事件相关联。

相反，该研究小组近日在《考古科学杂志》发表的研究报告称，在干旱时期，小荚孢菌孢子蓬勃发展。当时湖泊变小，羊驼能够在离湖中心(沉积物核心的最终来源)更远的地方排便，而当湖泊变大时，孢子数量就会减少。因此，对于像 Maracocha 这样的小而浅的湖泊，小荚孢菌的记录可能会提供误导性信息。

澳大利亚墨尔本佛罗里达理工学院古生态学家 Mark Bush 也认为，Maracocha 的环境并不适合小荚孢菌孢子的研究。他表示，虽然螨虫“提供了一个有趣的替代选择”，但在其他地方，还没有足够的研究测试螨虫数量和食草动物数量之间的关系，因而不能确保螨虫结果准确。

Chepstow-Lusty 希望其他研究人员能够开始对沉积岩中的螨虫进行统计，以期弄清楚它们何时何地可以提供除 Maracocha 之外的准确信息。“你永远不知道在淤泥里会发现什么。”他说，“所有的微生物，尤其是吃粪便的微生物，都值得我们仔细研究。”

(唐一尘)

相关论文信息: DOI: 10.1016/j.jas.2018.12.006



秘鲁马丘比丘的安第斯大羊驼

图片来源: ISTOCK.COM/OGPHOTO

科学线人

全球科技政策新闻与解析

众筹经费弥补传统资助缺陷



年轻科学家在众筹研究经费方面更加成功。

图片来源: Drazen/Getty

没有论文? 不用担心。曾在争取传统资助时处于劣势的科学家，比如缺乏丰富经验或无法展示良好论文发表记录，如今在向公众募集资金方面取得了巨大成功。

不过，由德国柏林欧洲管理与工程学院商学院社会科学家 Henry Sauermann 带领的团队发现，和来自资助机构的基金相比，通过众筹网站筹集的资金数额相对较小。

为了解谁在众筹科学研究方面取得了成功，Sauermann 团队分析了科学家在美国纽约众筹平台——Experiment.com 上发布的 700 条“广告”。科学家可利用该平台争取来自公众的研究经费。

研究人员会贴出关于其科研想法的概要、计划将这些钱用作何处的描述以及个人简介。捐赠者通常承诺捐助小额资金，一旦预定的目标达成，钱便会转给科学家。

Sauermann 团队发现，女性在利用该平台筹集资金方面比男性成功，同时诸如博士生、博士后等经验较少的科学家要比经验丰富者更加成功。没有博士学位的科学家获得成功的几率为 61%，而副教授或者教授的成功率为 33%。不过，这些“新手”筹集的经费数目通常也比较小。对于所有资历较深的科学家来说，女性的成功率 57%，而男性为 43%。

此外，在项目页面列出此前在期刊上发表的论文并不会增加项目获得资助的可能性。

“众筹为无法参与传统基金资助申请的人打开了一扇门。”Sauermann 表示。

不过，该团队并不确定特定的小组更容易众筹成功的原因。可能是相较于年轻科学家更有效地利用社交媒体，或者拥有更具创意的想法，又或者公众可能偏好资助“弱者”。Sauermann 希望，未来的研究将是确定驱动这些差异的因素。

研究人员利用众筹获得了相对较少的经费。采样时间从 2012 年 5 月到 2015 年 8 月，平均项目目标是 6460 美元。(宗华)

塞尔维亚重塑科学体系



塞尔维亚议会成员参加在贝尔格莱德举行的国民大会。 图片来源: Andrej Isakovic

作为努力加入欧盟的一个举措，塞尔维亚正在对境况不佳的科学体系进行全面改革。但一些科学家表示，此项改革可能弊大于利。

该国政府表示，非常渴望振兴科研体系并投入更多经费。塞尔维亚每年的科研预算约为 1 亿欧元，而上一次发布基金“申请令”还是在近 10 年前。

不过，一些科学家表示，尽管该国科研体系亟待改革，但最新举措将导致上百名高校研究人员失去工作。他们还担心，政府将会食言、削减薪水并且对科研施加政治控制。

“这些法律在纸面上看着很好。”贝尔格莱德天文台研究人员 Milan Irkovi 表示，“但真正的考验将在实践中出现。”

塞尔维亚负责科学事务的国务秘书 Vladimir Popovi 介绍说，最新变革的目标是改善研究质量，并且为该国立一流研究机构奠定基础。“在一些领域，我们只需要一点额外的推动力便能达到顶尖水平，例如，塞尔维亚的研究机构在物理学、食品科学、采矿和冶金工程方面都表现得很好。”

Popovi 介绍说，2019 年，塞尔维亚的研究预算将增加 30%，同时研究人员每月的薪水将在目前的平均水平——1200 欧元的基础上提高 9%。

作为改革的一部分，塞尔维亚议会在去年 12 月 7 日通过了成立国家科学基金会的立法。该基金会将对急需的研究经费分配进行监管。到目前为止，学部负责这些基金项目，但上一次征集基金申请书还是在 2010 年。政府在 2016 年取消了下一轮基金申请，因为研究人员抗议可用的预算太少。

研究人员每年继续收到仅能使旧项目维持运转的经费，但由于缺少新的资助而导致研究停滞不前。

“在科学界，很多事情发生了变化，甚至有些新的领域在 2010 年时还未出现。”2014 年至 2016 年任塞尔维亚高等教育部助理的贝尔格莱德国家物理学研究所研究人员 Milovan uvakov 表示。

政府的意图是将基金资助同薪水支付分开。时至今日，研究人员的薪资仍由其获得的基金支付。国家物理学研究所媒体负责人、科学作家 Slobodan Bubnjevi 认为，这意味着相关部门不得不对所有基金申请人提供有效的资助，以避免研究中心出现大规模失业，甚至是一些机构的关停。(徐徐)