



2024年第27期总379期

## 农业生物技术专题

### 本期导读

#### ▶ 学术文献

1. 复旦大学等多组学方法从单菌株层面揭示C. acnes基因和功能异质性
2. 耶鲁大学实现自然杀伤细胞体内高通量基因筛选并找到CAR-NK治疗的关键检查点
3. 布莱根妇女医院等探究肠道微生物组与糖尿病风险关系
4. 复旦大学等通过多组学手段建立全面肿瘤治疗靶点图
5. 斯坦福发现重塑古老基因的转录调控体系可导致脊椎动物的滞育现象

中国农业科学院农业信息研究所

联系人：周诚昊；顾亮亮

联系电话：010-82109850

邮箱：[agri@ckcest.cn](mailto:agri@ckcest.cn)

2024年7月1日

更多资讯 尽在农业专业知识服务系统：<http://agri.nais.net.cn/>



## 学术文献

### 1. 复旦大学等多组学方法从单菌株层面揭示*C. acnes*基因和功能异质性

**简介:** 2024年6月26日, 复旦大学附属华山医院李巍教授团队和中国医学科学院皮肤病医院姚煦教授团队以及香港城市大学董立新教授合作在Cell Host & Microbe杂志在线发表了题为Multi-omics Signatures Reveal Genomic and Functional Heterogeneity of Cutibacterium acnes in Normal and Diseased Skin的研究论文, 利用从健康皮肤、AD和痤疮患者皮肤分离的*C. acnes*菌株进行了全基因组测序、转录组测序、代谢组测序以及功能研究, 首次从单菌株层面揭示了*C. acnes*的基因和功能异质性。该研究从健康人、AD和痤疮患者的面部、肘窝、前臂和足底部位分离培养了1200余株*C. acnes*菌株并进行了全基因组测序, 发现健康皮肤和AD的*C. acnes*亚群多样性更高, 且分别具有优势亚群; 痤疮的*C. acnes*亚群多样性降低, 其优势亚群与既往报道的痤疮毒力亚群一致。此外发现个体和皮肤部位是影响*C. acnes*基因组异质性的主要因素。*C. acnes*具有开放性泛基因组, 能量代谢、氨基酸代谢通路在AD和痤疮来源的*C. acnes*附属基因组中差异富集。*C. acnes*基因组与公共数据库中的*C. acnes*和表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)基因组的整合分析发现, 脂肪酸合成及代谢基因在*C. acnes*和*S. epidermidis*差异富集。*C. acnes*基因组的可移动遗传元件、毒力因子和耐药基因均明显减少, 提示*C. acnes*基因组更稳定, 携带更少的抗性基因。研究还发现基因组异质性低的个体中, *C. acnes*水平基因转移事件显著减少, 附属基因组中代谢相关基因的水平转移可能有助于*C. acnes*适应不同的生态位。*C. acnes*附属基因组与核心基因组相比, 正向选择基因数量显著增加。正向选择压力在特定生态位(AD的肘窝和痤疮的面部)显著增高, 且具有与部位相适应的代谢基因差异富集。水平基因转移和选择压力共同塑造了不同疾病、不同个体以及不同皮肤部位的基因组特征。进一步通过*C. acnes*单菌水平的转录组、代谢组分析, 揭示了疾病和皮肤部位对*C. acnes*基因表达的影响。脂质利用相关基因在AD来源*C. acnes*转录组中低表达, 痤疮患者来源的*C. acnes*具有更活跃的能量代谢途径, 并相对缺乏抗氧化应激相关基因的表达。高皮脂环境培养下的*C. acnes*具有独特的转录组特征, 高皮脂环境增加了*C. acnes*对角质形成细胞的毒性及促炎效应。此外, AD和痤疮来源的*C. acnes*代谢组的比较揭示了*C. acnes*在不同皮肤状态下脂质利用模式的差异; AD来源的*C. acnes*代谢组中肌肽水平显著增高, 并可以缓解AD模型小鼠的皮肤炎症。综上所述, 本研究基于单菌株的全基因组、代谢组和转录组整合分析以及体内外实验, 揭示了基因多样性和皮肤生态位在塑造*C. acnes*种内菌株水平功能差异中的复杂相互作用, 有助于理解*C. acnes*在炎症性皮肤病中的作用, 也为将来探索*C. acnes*的临床应用奠定了基础。

**来源:** Cell Host & Microbe

**发布日期:**2024-06-26

**全文链接:**

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.06.002>

### 2. 耶鲁大学实现自然杀伤细胞体内高通量基因筛选并找到CAR-NK治疗的关键检查点

**简介:** 2024年6月25日, 美国耶鲁大学医学院的陈斯迪(Sidi Chen)教授课题组彭磊博

更多资讯 尽在农业专业知识服务系统:<http://agri.nais.net.cn/>

士和叶露鹏博士等在 Nature Biotechnology 杂志上发表了文章 In vivo AAVSB-CRISPR screens of tumor-infiltrating primary NK cells identify genetic checkpoints of CAR-NK therapy, 该团队运用其课题组独特的嵌合型AAV-SB-CRISPR高通量筛选技术首次在小鼠原代NK细胞中实现了高通量的体内遗传基因筛选。筛选同时在四种肿瘤模型和免疫健全的动物模型中完成, 尽可能让NK细胞在生理状态下发挥功能。结合CRISPR筛选和单细胞测序的结果 团队发现了一系列NK细胞免疫检查点候选基因, 包括一个全新的靶点 - 钙稳态2号调节因子 (CALHM2/Calhm2)。研究结果发现, 在原代NK细胞或是CAR-NK中敲除CALHM2/Calhm2可以显著提高NK细胞功能的显著提升, 主要表现为NK细胞肿瘤浸润能力, 杀伤能力, 细胞因子的分泌能力等的提高。为进一步证明新基因对于NK细胞功能的因果关系, 团队通过CALHM2 mRNA的回补实验 在CALHM2敲除的NK细胞中重新加入了CALHM2基因产物, 确认回补消除了基因敲除对功能表型的影响, 从而证明了CALHM2是这些NK细胞功能的关键抑制因子。临床前的实体瘤治疗结果表明, 对照组无修饰的普通CAR-NK细胞在体内对实体瘤完全没有疗; 形成鲜明对比的是, CALHM2检查点基因敲除的CAR-NK细胞在体内有强大的抗肿瘤能力。在后续分子机理研究实验中发现, CALHM2-KO的CAR-NK细胞应对细胞应激, 特别是缺氧反应相关的基因有显著上调; 另外, 抗凋亡相关的基因也明显的上调。CALHM2-KO的CAR-NK细胞之所以在抗肿瘤治疗过程中更具优势, 部分原因是因为CAR-NK细胞应对恶劣环境的能力有所增强, 同时减少了在肿瘤内的细胞凋亡。总的来说, 这项研究在原代NK细胞中建立了高通量遗传筛选, 同时结合单细胞测序技术, 从基因组水平和转录组水平同时寻找到批量的新靶点。最终一系列实验验证了CALHM2是调控NK细胞功能的检查点, 对应用到基于NK细胞的癌症细胞治疗中有广阔前景。

来源: Nature Biotechnology

发布日期:2024-06-25

全文链接:

[http://agri.nais.net.cn/file1/M00/03/6F/Csgk0WZ\\_ecuAeyAQAFgoDPp-1Dk020.pdf](http://agri.nais.net.cn/file1/M00/03/6F/Csgk0WZ_ecuAeyAQAFgoDPp-1Dk020.pdf)

### 3. 布莱根妇女医院等探究肠道微生物组与糖尿病风险关系

简介: 2024年6月25日, 布莱根妇女医院的Dong Wang博士等在Nature Medicine 发表题为“Strain-specific gut microbial signatures in type 2 diabetes identified in a cross-cohort analysis of 8,117 metagenomes”的论文。此次研究分析了10个队列人群的总共8117个肠道宏基因组。研究参与者来自美国、以色列、瑞典、芬兰、丹麦、德国、法国和中国, 他们要么患有2型糖尿病, 要么处于糖尿病前期, 要么血糖水平没有变化。研究这发现发现有一组相对一致的微生物物种与2型糖尿病有关, 其中许多物种以前从未报道过。为了了解这些微生物在肠道中的作用, 研究团队分析了各个物种的功能。同一物种的不同菌株可能有不同的功能, 比如说生产特定氨基酸的能力。研究人员发现, 某些菌株的功能可能与2型糖尿病的疾病风险有关。他们发现, 普雷沃氏菌属 (Prevotella copri) 中的一种菌株在糖尿病患者的肠道微生物组中更为常见。这是肠道中一种常见的微生物, 有能力产生大量的支链氨基酸 (BCAA), 之前的研究表明, 血液中支链氨基酸水平长期偏高的人患肥胖和糖尿病的风险更高。研究人员还发现了证据, 表明噬菌体可能是某些肠道菌株发生变化的驱动因素。在另一项分析中, 研究团队分析了一小部分2型糖尿病新确诊患者的样本, 以评估不太可能受到药物服用或长期高血糖状态影响的微生物组。他们的结果与更大范围的研究结果相似。这项研究的一个主要局限在于, 它主要分

更多资讯 尽在农业专业知识服务系统:<http://agri.nais.net.cn/>

析了患者在某个时间点的微生物组。它没有研究肠道微生物组的变化或疾病状态的变化。在这项工作的基础上，未来的研究将包括在较长的时间内研究这种关联，并检查菌株的特异性功能，以便更好地了解它们如何导致2型糖尿病。

来源: Nature Medicine

发布日期:2024-06-25

全文链接:

[http://agri.nais.net.cn/file1/M00/10/42/Csgk0GZ\\_dGyAWw1TAVVOhsHOg14408.pdf](http://agri.nais.net.cn/file1/M00/10/42/Csgk0GZ_dGyAWw1TAVVOhsHOg14408.pdf)

#### 4. 复旦大学等通过多组学手段建立全面肿瘤治疗靶点图

**简介:** 2024年6月24日，贝勒医学院章冰团队和复旦大学高强团队牵头与其他中美团队合作在Cell上发表了文章Pan-cancer proteogenomics expands the landscape of therapeutic targets，建立了一个全面的肿瘤治疗靶点全景图，涵盖各种蛋白和肽段，成功发现并验证了多种癌症治疗的潜在靶点，揭示了改进和开发癌症治疗策略的新机会。蛋白质是分子靶向疗法的主要靶点，但是现有的癌症治疗药物仅靶向不到200种蛋白质。面对这一挑战，研究人员整合了来自1,043名患者、涵盖10种癌症类型的CPTAC蛋白质组学，基因组学、表观基因组学，和转录组学数据，同时利用DepMap, GTEx, caAtlas, PepQuery等公共数据和资源进行分析。他们详尽分析了过表达和过度活化的蛋白质、与肿瘤抑制基因 (TSG) 丧失相关的蛋白依赖性，以及新抗原和肿瘤相关抗原。研究结果不仅提供了对现有癌症药物靶标的新见解，还扩展了治疗靶点的全景图。研究团队对一些找到的新靶点进行了实验验证。这项研究的主要优势在于其全面的数据整合方法：1. 多组学数据整合：研究团队将蛋白质组学数据与基因组学、表观基因组学和转录组学数据相结合。这种方法不仅直接测量治疗靶点的蛋白质组学数据，还包括了磷酸化蛋白质组数据，从而发现了那些单纯通过全基因组学无法识别的潜在靶点。此外，通过整合数据，研究团队还揭示了在肿瘤中由基因突变、低甲基化和拷贝数扩增驱动的可靶向蛋白质，这些蛋白质更可能是肿瘤发生和进展的驱动因子，因此更具治疗潜力。此外，针对难以靶向的肿瘤抑制基因丢失，研究人员整合了蛋白丰度、磷酸化位点和激酶活性数据寻找与肿瘤抑制基因丧失相关的蛋白过表达和过度激活作为潜在靶点。这些靶点的抑制可能与肿瘤抑制基因的丢失形成合成致死关系。2. 肿瘤数据和细胞依赖性数据整合：研究团队同时利用来自肿瘤的蛋白基因组数据和来自癌细胞系的细胞依赖性数据。肿瘤分析研究的一个局限是这些研究通常是关联性的，不能用来建立因果关系。来自细胞系遗传或药物扰动的高通量数据为建立因果关系提供了强大的资源，但其与临床疾病的关联性尚不确定。通过寻找在人类癌症组织中重要的蛋白，然后将其与细胞系扰动实验的表型结果结合，这一整合方法有助于找到最有可能成功的靶点。3. 跨癌症数据整合：通过整合CPTAC生成的多种癌症数据，该研究不仅强化了单一癌症队列研究中的关联，还突出了多种癌症类型可能共享的治疗靶点。这种跨癌症分析揭示了常被忽视的组织不特异性蛋白质靶点，为未来开展跨癌症治疗提供了新的方向。4. 数据整合计算流程：研究团队开发了数据整合流程预测新抗原和肿瘤相关抗原作为免疫治疗的靶点。大多数预测的新抗原特异于个体患者，但有五个KRAS突变肽段预测能在来自四种癌症类型的44名患者中产生新抗原。此外，研究团队还鉴定了140种在正常组织中表达高度受限，但在CPTAC肿瘤中异常表达的蛋白，包括很少研究的蛋白BRDT和LEKR1。其中来自五种蛋白的22个肽段通过实验验证既具有强HLA结合亲和力又具备免疫原性。综上所述，通过整合来自10种癌症类型的六种组学的CPTAC肿瘤数据以及其他公共数据，该研究创建了涵盖多

更多资讯 尽在农业专业知识服务系统:<http://agri.nais.net.cn/>

种治疗模式的蛋白和肽段靶点全景图。研究团队的成果已通过在线门户 (<https://targets.linkedomics.org/>) 向科研社区开放, 希望能促进当前药物的再利用, 并加速新疗法的研发, 为患者带来更有效的治疗选择。

来源: Cell

发布日期:2024-06-24

全文链接:

[http://agri.nais.net.cn/file1/M00/03/6F/Csgk0WZ\\_e2qAW6FjAOs48ldIJ0461.pdf](http://agri.nais.net.cn/file1/M00/03/6F/Csgk0WZ_e2qAW6FjAOs48ldIJ0461.pdf)

## 5. 斯坦福发现重塑古老基因的转录调控体系可导致脊椎动物的滞育现象

**简介:** 2024年6月20日, 斯坦福大学Anne Brunet实验室在Cell杂志发表了题为 Evolution of diapause in the African turquoise killifish by remodeling the ancient gene regulatory landscape 的研究文章, 为了理解以滞育为代表的生物体适应极端环境的进化机制, 作者对鱈鱼胚胎进行了多组学整合研究 (基因表达、染色质可及性和脂质组学)。作者发现, 滞育通过对所有脊椎动物中都存在的非常古老的基因重复 (旁系同源基因) 的染色质开放性进行特异性重塑, 从而影响了重要调控元件对以脂类代谢为代表的转录表达体系的调控。通过对受影响的基因表达调控元件的敲除并结合脂质组学分析, 作者发现了转录因子 REST/NRSF和FOXOs在滞育基因的转录程序中具有关键作用, 最终影响了滞育发生时的脂质代谢特征, 导致了某些脂肪含量的特异性增加, 促进了极端环境下非洲鱈鱼的生存。本研究揭示了以滞育现象为代表的生物适应复杂环境的系统性进化机制。为解析非洲鱈鱼滞育表型产生的适应性进化机制, 作者首先分析了滞育潜在相关基因的进化起源。旁系同源基因的产生往往伴随着基因的新功能化【5】, 作者推测非洲鱈鱼滞育性状的出现可能伴随着新的旁系同源基因的产生。通过分析非洲鱈鱼旁系同源基因对 (pair) 的数量和进化历史, 作者发现虽然非洲鱈鱼旁系同源基因对数量众多, 但绝大多数进化历史久远, 通过复制产生新基因而导致滞育表型产生的可能性不大。与非洲鱈鱼类似, 具有滞育性状的南美鱈鱼和胚胎期滞育的哺乳动物同样存在众多与滞育相关的旁系同源基因表达 (如与脂肪代谢相关的基因), 但这些旁系同源基因同样非常古老。因此, 滞育性状形成过程中, 古老的旁系同源物的专门化和重新利用 (specialization and repurposing) 是一种特异性的进化机制, 在远缘物种的滞育性状进化中存在趋同性。接下来作者探究了滞育性状相关的旁系同源基因在滞育型和非滞育型鱈鱼中转录调控格局的差异。通过ATAC-seq解析染色质可及性, 作者发现发育期和滞育期非洲鱈鱼胚胎的染色质开放性差异很大, 且在滞育胚胎中存在调控差异的古老旁系同源基因的调控区域在非洲鱈鱼近期进化中才表现出染色质可及性的上调。进一步挖掘开放的染色质区域所结合的转录因子 (TF), 并与存在趋同进化的滞育型南美鱈鱼相比较, 作者发现一些转录因子, 如REST、FOXO和PPAR等的染色质结合区域在发生滞育的非洲鱈鱼和南美鱈鱼中的开放度均上升, 这一现象的进化历史较新。继续分析这些TF结合位点的产生机制, 作者发现滞育特异性旁系同源基因的转录因子结合位点是通过祖先序列的突变而从头 (de novo) 产生的, 且这些结合区域在非洲鱈鱼中受到了正选择的影响。除了突变因素外, 作者还发现转座子介导的序列重排 (reshuffling) 也会导致非洲鱈鱼中与滞育相关的转录因子结合位点的爆发式出现, 这比渐进式突变和正选择作用更快地将 TF 结合位点“传递”到新的调控区域。接下来作者验证了通过进化基因组学分析确定的 TF 是否对滞育转录程序有因果调节作用。为此, 作者开发了一个基于 CRISPR-Cas9 的平

更多资讯 尽在农业专业知识服务系统:<http://agri.nais.net.cn/>

台，用于在注射的鲮鱼胚胎 (F0) 中敲除这些 TF，并使用单胚胎 RNA 测序评估每个 TF 敲除后的滞育和发育程序。作者发现 REST、FOXO3a 或 FOXO3b 的敲除会导致滞育期间的转录调控网络发生显著变化，导致滞育基因表达程序从滞育状态转向更“类似发育”的状态，而对发育期间的转录表达变化很小，这表明这些 TF 优先影响滞育。相比之下，PPAR $\alpha$  敲除对发育期间的基因转录格局的影响比滞育期间更大，而 PPAR $\gamma$  敲除对这两种状态均无影响。事实上，滞育期下调的基因在这些敲除中被上调（反之亦然）。然而，由于滞育期程序的复杂性，这些转录因子敲除本身都不足以逆转胚胎从滞育期到发育期的命运。通过对 REST、FOXO3a 和 FOXO3b 敲除中差异调控基因的功能富集分析，作者发现3种 TF对滞育表达程序的正常运行至关重要，并调节与滞育特征有关的基因，尤其涉及脂质代谢相关基因的转录。具体来说，滞育期特异性旁系同源基因的表达和染色质可及性分析显示与脂质代谢相关的功能发生富集，滞育期基因表达程序的上游调节因子分析显示脂质代谢调节因子发生富集，此外许多受滞育期 FOXO3 和 REST 敲除影响的基因都与脂质代谢有关。为探究滞育与发育期的脂质谱是否确实产生了差异，作者对不同时期的非洲鲮鱼胚胎进行了非靶向脂质组学分析，结果表明非洲鲮鱼滞育期以极长链脂肪酸和具有抗氧化特性的膜脂质为代表的脂肪丰度显著上升，这可能对长期能量储备和使用至关重要。因此，滞育导致与脂类代谢有关的关键 TF 结合位点（例如 FOXO3 和 REST）的开放性上升，胚胎脂肪丰度增加，促进了特定脂肪酸的有效储存和利用，保证了滞育其鲮鱼的能量供应。综上所述，通过对多种包括发生滞育的非洲绿松石鲮鱼在内的多种鲮鱼的滞育期和正常发育期胚胎进行多组学分析（基因表达、染色质可及性和脂质组学），作者发现非洲绿松石鲮鱼中古老且保守的旁系同源基因的染色质可及性在近期的进化过程中升高，导致与脂类代谢等有关的转录因子与染色质的结合发生了重塑。基于 CRISPR-Cas9 的转录因子编码基因敲除明确了转录因子 REST/NRSF和 FOXO等对滞育状态下脂质代谢基因的转录表达程序至关重要，导致滞育状态下甘油三酯和极长链脂肪酸丰度增加，确保了滞育状态下非洲鲮鱼的能量代谢与细胞功能的稳态。本研究以脊椎动物的滞育现象为切入点，揭示了生物对复杂环境适应性的多维度进化机制。

来源: Cell

发布日期:2024-06-20

全文链接:

[http://agri.nais.net.cn/file1/M00/10/42/Csgk0GZ\\_etqANZQdAQnJShv10PQ467.pdf](http://agri.nais.net.cn/file1/M00/10/42/Csgk0GZ_etqANZQdAQnJShv10PQ467.pdf)