



## Nat Neurosci: 全基因组CRISPR筛查揭示神经元在氧化性压力状况下得以存活的关键机制

编译者: hujm 发布时间: 2021-5-30 点击量: 11 来源栏目: 科技动态

### 相同栏目

- 1 默克Amnis重
- 2 STM: 科学
- 3 研究发现发现
- 4 俄罗斯研发
- 5 Cancer Res:
- 6 HIV潜伏在大
- 7 Nature: 开
- 8 多项临床研
- 9 Immunity:
- 10 JBC: 靶向组

### 热门资源

- 1 WHO警示 “
- 2 Nature Gen
- 3 美首次批准R
- 4 武汉文献情
- 5 应对超级细菌
- 6 Nature: 科
- 7 世界首个3D
- 8 美DARPA为
- 9 澳大利亚抗生
- 10 武汉文献情

单细胞转录组学能提供不同人类细胞中基因表达的系统图谱，而下一项挑战则是系统性地理解细胞类型的特定基因功能，基于CRISPR的功能基因组学和干细胞技术的整合则能使得分化的人类细胞中的基因功能得到扩展化的分析。当细胞中的单个基因被开启或关闭时，其存在或缺失会影响细胞的功能和生存；日前，一篇发表在国际杂志Nature Neuroscience上题为“Genome-wide CRISPRi/a screens in human neurons link lysosomal failure to ferroptosis”的研究报告中，来自中国南方科技大学等机构的科学家们通过分析人类基因组中的2万个基因，成功对人类神经元的影响效应进行了编目。

文章中，研究人员创造了一种能用于许多不同类型细胞的技术以及一个数据库，其他使用该技术的研究人员也能够贡献类似的知识，从而创造出一幅横跨整个人类细胞谱的疾病基因功能图谱。这或许是揭开疾病基因背后机制的关键一步，而且该项研究工作还利用了基因测序、干细胞技术和CRISPR技术等最新研究进展。

很多人遗传学研究都将特定基因与特定疾病关联了起来，目前研究人员正在进行的工作就是理解这些基因的改变诱发疾病的机制，这或许就能帮助他们更加有针对性地开展新型疗法。研究人员非常感兴趣研究参与诸如阿尔兹海默病和其它形式痴呆症等神经变性疾病的关键基因，他们所使用的方法包括利用干细胞所产生的神经元，并确定了当基因被开启和关闭时再细胞中所发生的化学变化。

研究人员尤其寻找了能在细胞中产生氧化性压力的基因表达的下游改变，在这种情况下，高活性的氧气就能创造一种有毒的环境，这种情况被认为是导致神经变性的主要原因。为了调查单一基因病深入研究其相关功能，研究人员采用了一种名为CRISPR激活/干扰的技术（CRISPR a/i），其能帮助研究人员暂时开启或关闭单一基因，从而观察这种改变是如何影响其它基因表达的。利用能用于人类神经元研究的工具，研究人员就能打开和关闭一个又一个基因，同时还能利用染料来观察高活性氧的存在，结果发现，关闭一种能制造激活蛋白原（prosaposin）的基因的表达或许就会增加氧化性压力的水平，该蛋白能帮助协助细胞回收废弃物。

在神经元中，激活蛋白原与细胞中的溶酶体有关，在溶酶体中，生物性分子和毒素会被分类并以各种方式被处理；表面上，激活蛋白原似乎与氧化分子无关，但其却引起了研究人员的注意，因为已有研究表明表达激活蛋白原的基因与帕金森病有关；让研究人员真正激动的是，通过CRISPR筛查所得到的结果，他们拥有了一种基于细胞的模型来帮助理解这种联系背后的原因。随后研究人员开始深入研究揭示激活蛋白原的缺失是如何与神经变性联系上的，他们发现，抑制编码激活蛋白原的基因的表达或会导致一种称之为“老年斑”（age pigment）的物质的堆积，这种老年斑通常会在衰老的细胞中出现，而且细胞中的溶酶体不再能够有效地降解该物质。研究人员发现，老年斑会截留铁离子，并产生活性氧分子，进而诱发铁死亡（一种导致细胞死亡的铁依赖性过程）。

研究者Kampmann表示，通过简单地激活单个基因的表达，在短短几天内我们就能产生一种衰老的标志，而这一标志在人体中通常需要几十年才能形成。本文中研究人员所进行的遗传筛查是在人类神经元细胞上的首个此类筛查；结果他们观察到了一系列改变都是神经元功能所特有的，而且只与一组条件有关；这些研究结果为科学家们使用CRISPR a/i进行类似的筛选提供了一定的理由；从而还能帮助其寻找促使神经元和其它类型分化细胞出现其它种类疾病相关环境的变化。为此，研究人员创建了一种名为CRISPRbrain的开放性数据库，基于该数据库，研究人员就能够分享并研究大规模的数据集，比如遗传筛查所产生的数据等；而应用最先进的计算技术，比如机器学习技术，他们就能在这种数据的海洋中进行检索筛选。

综上，本文研究中，研究人员创建了名为CRISPRbrain的数据库，其能帮助研究人员系统性地比较不同类型的人类细胞之间基因功能的差异，下一步他们将会对来自已知的会促进神经变性的携带突变的患者机体的干细胞所制造的神经元进行类似的筛选，以及仅研究诸如星形胶质细胞和小胶质细胞等在大脑疾病发病过程中发挥作用的关键细胞。

---

原文题目 Nat Neurosci: 全基因组CRISPR筛查揭示神经元在氧化性压力状况下得以存活的关键机制

原文来源 <https://www.nature.com/articles/s41593-021-00862-0> , <https://news.bioon.com/article/6787497.html>

上一篇: [PNAS: 揭秘丙肝病毒躲避宿主机体免疫...](#)

下一篇: [JEM: 开发出一种新型小鼠模型可能是开...](#)

提供服务: [导出本资源](#)

版权所有©2017中国科学院文献情报中心

制作维护: 中国科学院文献情报中心信息系统部地址: 北京中关村北四环西路33号邮政编码: 100190