

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00694

基于共进化基因功能模块发现候选癌基因

朱晶¹, 沈晓沛¹, 肖会¹, 张杨¹, 王靖¹, 郭政^{1,2}

1. 电子科技大学生命科学与技术学院生物信息中心, 成都 610054;
2. 哈尔滨医科大学生物信息科学与技术学院, 哈尔滨 150086

摘要: 癌基因组的体细胞突变扫描数据为研究人员发现新的癌基因提供了大量的信息。已有的通过基因突变频率寻找候选癌基因的方法倾向于发现突变频率较高的癌基因, 但是部分低频率突变的基因也可能在癌症发生过程中发挥重要作用。具有相似系统发生谱并且具有蛋白互作关系的基因可能具有相似的功能, 它们的损伤可能会导致相同或相似的疾病表型。基于这一假设, 文章提出了一种发现候选癌基因的新方法。首先, 寻找具有相似系统发生谱的蛋白质互作子网, 定义为共进化基因模块; 然后, 在癌基因组中发生至少一次非同义体细胞突变的基因中, 筛选出与已知癌基因在同一共进化模块并具有直接相互作用的基因, 预测为候选癌基因。据此, 文章共预测了 15 个候选癌基因, 其中只有 2 个基因在以往的工作中通过基于高突变频率的方法被识别为癌基因。因此, 该方法可以有效地发现突变频率低的候选癌基因。

关键词: 候选癌基因; 功能模块; 预测; 癌突变谱

Identifying candidate cancer genes based on co-evolving gene modules

ZHU Jing¹, SHEN Xiao-Pei¹, XIAO Hui¹, ZHANG Yang¹, WANG Jing¹, GUO Zheng^{1,2}

1. School of Life Science and Bioinformatics Centre, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China;
2. College of Bioinformatics Science and Technology, Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Abstract: Data of somatic mutation screening of cancer genomes have provided us huge amounts of information for identifying new cancer genes. Current methods for identifying candidate cancer genes based on gene mutation frequencies tend to find cancer genes with high mutation frequencies. However, many genes with low mutation frequencies might also play important roles during tumorigenesis. Based on the assumption that genes with similar phylogenetic profiles and protein-protein interactions might have similar functions and their disruptions might lead to similar disease phenotypes, we proposed a new approach to find candidate cancer genes. First, we searched for protein-protein interaction subnetworks within which proteins have similar phylogenetic profiles, termed as co-evolving gene modules. Then, we identified genes that have at least one non-synonymous mutation in cancer genomes and directly interact with known cancer genes in the same co-evolving gene modules and predicted them as candidate cancer genes. In this way, we found 15 candidate cancer genes, among which only two genes had been identified previously as candidate cancer genes using the methods based on gene mutation frequencies. Thus, the candidate cancer genes with low mutation frequencies can be found by our method.

Keywords: candidate cancer genes; functional module; prediction; cancer mutation profiles

收稿日期: 2009-09-08; 修回日期: 2009-12-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30170515, 30370388, 30571034)资助

作者简介: 朱晶(1982-), 女, 博士研究生, 研究方向: 生物信息学。Tel: 028-83207187; E-mail: zhujing@uestc.edu.cn

通讯作者: 郭政(1963-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 生物信息学。Tel: 028-83207187; E-mail: guoz@ems.hrbmu.edu.cn

近年来,随着基因测序技术的发展,已经对多种癌型的癌基因组进行了体细胞突变扫描^[1~5],为我们发现新的癌基因提供了大量的信息^[6]。基于目前的癌基因组体细胞突变扫描数据,已有的研究主要通过基因的突变频率寻找候选癌基因^[1~5],或者根据与已知癌基因的序列和功能相似性信息对具有一定突变频率的基因排序^[7]。我们也提出了结合癌相关功能类和突变频率来预测候选癌基因的方法^[8]。但是,这些方法均倾向于发现突变频率较高的候选癌基因,而忽略了低频突变基因在癌症发生过程中可能的作用。更为严重的是,这些方法依赖于背景突变率,而目前还不能可靠地估计背景突变频率。

研究发现基因产物通过相互作用以模块化的方式发挥功能^[9],具有相似系统发生谱并且其蛋白质产物具有互作关系的基因可能具有相关的功能,它们的损伤可能会导致相同或相似的疾病表型^[10]。因此,已提出了许多通过与已知疾病基因具有相似的系统发生谱^[11~13]或与已知疾病基因具有蛋白互作关系的信息预测疾病基因的方法^[14, 15]。

本文根据人类基因与 39 个完全测序的真核物种的基因的同源信息,选取在人类蛋白质互作网络中共进化的保守基因模块。然后,利用癌基因组体细胞突变扫描数据,在发生至少一次非同义体细胞突变的基因中,将与已知癌基因位于相同的共进化模块中并有直接蛋白互作关系的基因预测其为候选癌基因。利用该方法,我们可以发现低频率突变的候选癌基因,为目前基于高突变频率寻找候选癌基因的方法提供了一种有效的补充。

1 材料和方法

1.1 系统发生谱

采用 Huerta-Cepas 等^[16]根据人类基因与 39 个完全测序的真核物种中基因的同源信息得到的人类基因的系统发生谱。每个人类基因的系统发生谱表示为 1 行 39 列的向量:在每个物种中,如果存在该人类基因的同源基因,则在系统发生谱上该物种对应的列表示为 1,否则为 0。

1.2 蛋白质互作数据

为了提高蛋白质互作网络的覆盖率,我们综合了 8 个基于文献检索的数据库中的数据得到一个整

合的蛋白质互作网络^[17],共涉及 101 728 条互作的 12 372 个蛋白。

1.3 癌基因和癌基因组体细胞突变扫描数据

562 个癌基因的数据分别来自 Cancer Gene Census 数据库^[18]、OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)和肿瘤抑制基因数据库^[19]。癌基因组的高通量体细胞突变扫描数据来自以下 5 个数据集:(1)在 210 个不同癌型样本中检测的 518 个蛋白激酶基因^[3];(2)在 91 个神经胶质母细胞瘤中检测的 601 个基因^[20];(3)在 188 个肺癌中检测的 623 个基因^[21];(4)在 11 个乳腺癌和 11 个结肠直肠癌样本中检测的 18 191 个基因^[1, 2];(5)在 24 个胰腺癌和 21 个神经胶质母细胞瘤中检测的 20 661 个基因^[4, 5]。我们选取在癌症样本中发生至少一次无义、错义、剪接位点突变或发生复制、插入、缺失改变的基因作为预测对象。

1.4 提取系统发生网络模块

每个基因的系统发生谱为 1 行 39 列的 0/1 向量,一对基因的 Jaccard 系数定义为它们的系统发生谱的交集与并集的比值。我们利用一对基因的系统发生谱的 Jaccard 系数^[22]作为它们相似性的测度。基于蛋白互作网络上的所有编码基因对的相似性,我们对基因进行完全连锁聚类。为了确定该聚类的相似性阈值,我们以在蛋白互作网络上的全部基因对的相似性作为背景分布,再从这个分布中取前 5% 分位数的相似性数值作为该聚类的相似性阈值。然后,从聚类得到的每个类中提取出由蛋白质互作相连的一组基因,定义为一个共进化模块。

1.5 功能富集

我们将共进化网络模块中的基因注释到 GO-slim^[23]中,再采用超几何分布的方法提取非随机地聚集每个模块内基因的功能类。在随机情况下,某个共进化模块内至少有 k 个的基因注释到一个 GO-slim 功能类中的概率为

$$P = 1 - \sum_{i=0}^{k-1} \frac{C_M^i C_{N-M}^{n-i}}{C_N^n}$$

其中, N 是同时具有蛋白互作网络和系统发生谱信息的基因注释到 GO-slim 中的基因数, M 是待测模

块内的基因注释到 GO-slim 中的基因数, n 和 k 分别是他们注释到某一功能类中的基因数。 P 值越小, 则该模块内的基因非随机聚集在该功能类中的可能性越大。该 P 值通过 FDR(错误发现率)来进行多重检验校正^[24]。

2 结果与分析

通过寻找系统发生谱相似的蛋白互作连通子网, 我们得到了 197 个共进化模块, 其中每个共进化模块内的基因具有相似的系统发生谱并且其编码的蛋白质具有互作关系。通过在 GO-slim^[23]中进行功能富集分析(FDR 5%), 我们发现这些模块富集到细胞周期、代谢、转运等功能类。我们将 562 个已知癌基因和 3 886 个在癌样本中发生至少一次非同义突变的基因注释到共进化模块中, 发现有 9 个模块包含了 15 个与已知癌基因有直接互作关系的突变基因(图 1)。因此, 这 15 个基因在癌症样本中发生的非同义体细胞突变可能与癌症发生相关, 我们预测这些基因为候选癌基因(表 1)。

如图 1 所示, 模块 1 包含 3 个癌基因(三角形表示)和 5 个突变基因(菱形表示)。其中, 突变基因

RFC4 与癌基因 *ERCC2*、*ERCC3* 同时互作, 突变基因 *SUCLA2* 与癌基因 *SDHB* 互作。模块 2 包含 1 个已知癌基因与 6 个突变基因, 其中突变基因 *CSF1R*、*RAPGEF1*、*OSMR* 和 *KL* 与癌基因 *CBL* 直接互作。模块 3、模块 4 以及模块 7~9 均包含一对直接互作的癌基因和突变基因, 其中突变基因 *RPL11*、*RPL3*、*ARHGAP11A*、*ERBB3*、*IL2RG* 分别与癌基因 *RPS29*、*RPL10*、*TCF1*、*ERBB2*、*SOCS1* 直接互作。在模块 5 中, 突变基因 *CHUK*、*TNIP2* 均与癌基因 *MAP3K8* 直接互作。模块 6 中, 突变基因 *BTK*、*TGFBRI* 与癌基因 *ITK* 直接互作。

3 讨论

已有的基于癌基因组体细胞突变扫描数据发现候选癌基因的方法倾向于发现突变频率较高的候选癌基因, 而忽略了低频突变基因在癌症发生过程中可能的作用。本实验基于系统发生谱和蛋白质互作网络寻找共进化的基因功能模块, 在癌基因组中发生至少一次非同义体细胞突变的基因中筛选出与已知癌基因同进化的基因作为候选癌基因。在本实验预测的 15 个候选癌基因中, 根据其突变频率, 只有 *IL2RG*

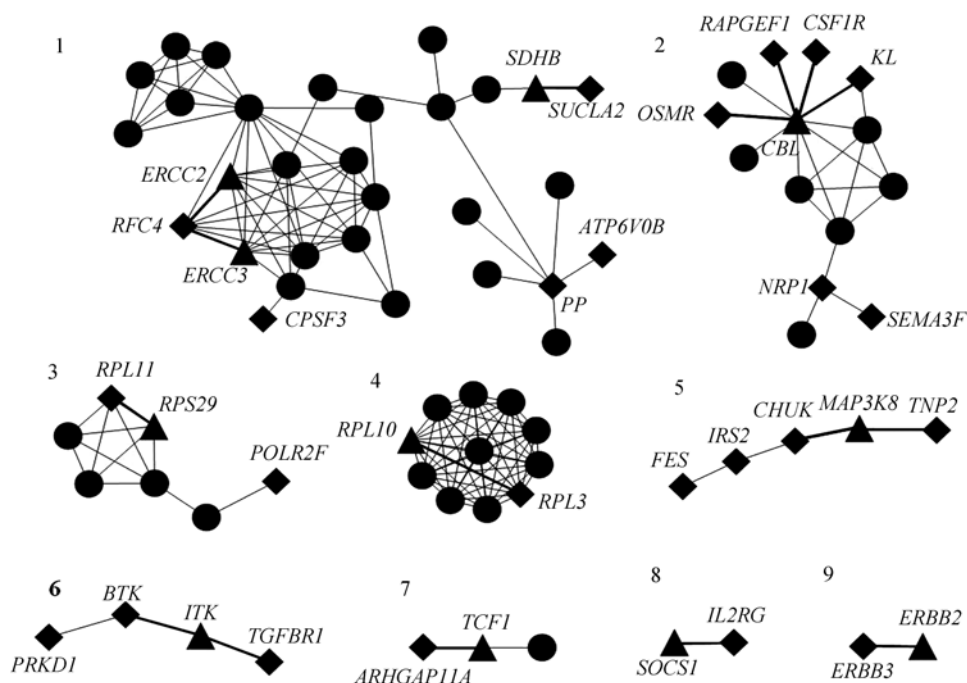


图 1 包含癌基因和突变基因的共进化网络模块

图中的三角形结点表示癌基因, 菱形结点表示突变基因, 圆形结点表示其他基因, 结点之间的直线表示蛋白互作关系, 癌基因与突变基因之间的互作关系用加粗的直线表示。

表 1 候选癌基因

模块 编号	名称缩写	模块内已知癌基因 全名	发生突变的癌型	候选癌基因
1	<i>ERCC2</i>	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2	皮肤基底细胞癌, 皮肤鳞状细胞癌, 黑色素瘤	<i>RFC4</i> <i>SUCLA2</i>
	<i>ERCC3</i>	Excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 3	皮肤基底细胞癌, 皮肤鳞状细胞癌, 黑色素瘤	
	<i>SDHB</i>	Succinate dehydrogenase complex, subunit B	副神经节瘤, 嗜铬细胞瘤	
2	<i>CBL</i>	Cas-Br-M (murine) ecotropic retroviral transforming	急性骨髓性白血病	<i>CSF1R</i> <i>RAPGEF1</i> <i>OSMR</i> <i>KL</i>
3	<i>RPS29</i>	Ribosomal protein S29	结肠癌	<i>RPL11</i>
4	<i>RPL10</i>	Ribosomal protein L10	肾母细胞瘤	<i>RPL3</i>
5	<i>MAP3K8</i>	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8	肺腺癌	<i>CHUK</i> <i>TNIP2</i>
6	<i>ITK</i>	IL2-inducible T-cell kinase	外周 T 细胞淋巴瘤	<i>BTX</i> <i>TGFBRI</i>
7	<i>TCF1</i>	Transcription factor 1	肝腺瘤, 肝细胞瘤	<i>ARHGAP11A</i>
8	<i>ERBB2</i>	V-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2	乳腺癌, 卵巢癌, 胃癌, 非小细胞肺癌	<i>ERBB3</i>
9	<i>SOCS1</i>	Suppressor of cytokine signaling 1	霍奇金淋巴瘤, 原发纵隔 B 细胞淋巴瘤	<i>IL2RG</i>

和 *CHUK* 在已有工作中被预测为候选癌基因^[3, 5]。已有大量的研究提示这 15 个候选癌基因的异常改变在癌症发生过程中可能发挥重要的作用, 例如: (1) *RFC4* 基因在肺腺癌中受原癌基因 *PKC α* 的调控高表达, 从而可能在肺腺癌细胞的生长和侵袭过程中发挥重要的作用^[25]; (2) *CSF1R* 在急性骨髓性白血病中异常表达^[26]; (3) *RAPGEF1* 的扩增和高表达可能通过扰乱 *CRK-Rap1* 信号通路在肺癌中发挥作用^[27]; (4) *OSMR* 启动子的 DNA 甲基化是结肠癌重要的诊断和治疗标志^[28]; (5) 在食道癌细胞系中 *RPL3* 的表达与端粒酶活性相关, 而端粒酶的活性水平与多种恶性肿瘤的发展相关^[29]; (6) *IL2* 的过量表达与乳腺癌的发展相关^[30]; (7) 增强的 *ErbB3/ErbB2* 信号导致肿瘤发生侵袭和转移^[31]; (8) *CHUK* 作为协调角蛋白细胞增生和分化的主要调控者, 在皮肤鳞状细胞癌中发挥肿瘤抑制作用^[32]; (9) *TNIP2* 可能通过对 *NF-kappaB* 活性的调控影响肿瘤抑制基因 *LKB1* 对肿瘤的抑制^[33]; (10) *TGFBRI* 的敲除导致小鼠头颈鳞状细胞癌^[34]。其他 5 个候选癌基因与癌症发生的关系需要进一步证实。

在通过基因对之间的系统发生谱相似性定义它们的共进化程度时, 为了确定相似性阈值, 我们以在蛋白互作网络上的全部基因对的系统发生谱的相似性作为背景分布, 再从这个分布中取前 5 % 分位

数的相似性数值作为该聚类的相似性阈值。值得指出的是, 不同的相似性阈值反映不同程度的进化约束, 而本实验的结果依赖于所选用的进化约束水平。在下一步的工作中, 我们拟从以下两方面做进一步的研究: (1) 选择不同程度的进化约束水平预测候选癌基因, 并分析预测结果的稳健性; (2) 另外 9 个突变基因与癌基因在人类蛋白质互作网络上间接互作并具有相似的系统发生谱, 也可能与癌症的发生具有重要的关系, 有必要结合基因表达谱等信息提供进一步的证据。

为了保证蛋白质互作数据的可靠性, 同时提高覆盖率, 本实验整合了多套来源于文献检索的蛋白质互作数据。但该互作数据的覆盖率可能仍然较低, 这可能导致共进化模块内一些成员的缺失以及小模块的产生。在后续工作中, 我们将考虑通过引入高通量的蛋白质互作数据来提高蛋白质互作数据的覆盖率。另外, 除了基于癌基因组体细胞突变信息之外, 我们也将考虑通过加入拷贝数异常改变的信息来扩大待预测基因的范围。

参考文献(References):

[1] Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Buckhaults P, Farrell C, Meeh P, Markowitz SD, Willis J,

- Dawson D, Willson JK, Gazdar AF, Hartigan J, Wu L, Liu C, Parmigiani G, Park BH, Bachman KE, Papadopoulos N, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2006, 314(5797): 268–274.
- [2] Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezso Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 2007, 318(5853): 1108–1113.
- [3] Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, Davies H, Teague J, Butler A, Stevens C, Edkins S, O'Meara S, Vastrik I, Schmidt EE, Avis T, Barthorpe S, Bhamra G, Buck G, Choudhury B, Clements J, Cole J, Dicks E, Forbes S, Gray K, Halliday K, Harrison R, Hills K, Hinton J, Jenkinson A, Jones D, Menzies A, Mironenko T, Perry J, Raine K, Richardson D, Shepherd R, Small A, Tofts C, Varian J, Webb T, West S, Widaa S, Yates A, Cahill DP, Louis DN, Goldstraw P, Nicholson AG, Brasseur F, Looijenga L, Weber BL, Chiew YE, DeFazio A, Greaves MF, Green AR, Campbell P, Birney E, Easton DF, Chenevix-Trench G, Tan MH, Khoo SK, Teh BT, Yuen ST, Leung SY, Wooster R, Futreal PA, Stratton MR. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*, 2007, 446(7132): 153–158.
- [4] Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA, Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, 2008, 321(5897): 1807–1812.
- [5] Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Kamiyama H, Jimeno A, Hong SM, Fu B, Lin MT, Calhoun ES, Kamiyama M, Walter K, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Hartigan J, Smith DR, Hidalgo M, Leach SD, Klein AP, Jaffee EM, Goggins M, Maitra A, Iacobuzio-Donahue C, Eshleman JR, Kern SE, Hruban RH, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*, 2008, 321(5897): 1801–1806.
- [6] Strausberg RL, Simpson AJ, Wooster R. Sequence-based cancer genomics: progress, lessons and opportunities. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(6): 409–418.
- [7] Furney SJ, Calvo B, Larranaga P, Lozano JA, Lopez-Bigas N. Prioritization of candidate cancer genes—an aid to oncogenomic studies. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(18): e115.
- [8] Li Y, Guo Z, Peng C, Liu Q, Ma W, Wang J, Yao C, Zhang M, Zhu J. Identifying cancer genes from cancer mutation profiles by cancer functions. *Sci China C Life Sci*, 2008, 51(6): 569–574.
- [9] Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(2): 101–113.
- [10] Fraser HB. Coevolution, modularity and human disease. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16(6): 637–644.
- [11] Li JB, Gerdes JM, Haycraft CJ, Fan Y, Teslovich TM, May-Simera H, Li H, Blacque OE, Li L, Leitch CC, Lewis RA, Green JS, Parfrey PS, Leroux MR, Davidson WS, Beales PL, Guay-Woodford LM, Yoder BK, Stormo GD, Katsanis N, Dutcher SK. Comparative genomics identifies a flagellar and basal body proteome that includes the BBS5 human disease gene. *Cell*, 2004, 117(4): 541–552.
- [12] Chiang AP, Nishimura D, Searby C, Elbedour K, Carmi R, Ferguson AL, Secrist J, Braun T, Casavant T, Stone EM, Sheffield VC. Comparative genomic analysis identifies an ADP-ribosylation factor-like gene as the cause of Bardet-Biedl syndrome (BBS3). *Am J Hum Genet*, 2004, 75(3): 475–484.
- [13] Nishimura DY, Swiderski RE, Searby CC, Berg EM, Ferguson AL, Hennekam R, Merin S, Weleber RG, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC. Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am J Hum Genet*, 2005, 77(6): 1021–1033.
- [14] Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF, Fisk CJ, Li N, Smolyar A, Hill DE, Barabasi AL, Vidal M, Zoghbi HY. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*, 2006, 125(4): 801–814.
- [15] Krauthammer M, Kaufmann CA, Gilliam TC, Rzhetsky A. Molecular triangulation: bridging linkage and molecular-network information for identifying candidate genes in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(42): 15148–15153.

- [16] Huerta-Cepas J, Dopazo H, Dopazo J, Gabaldon T. The human phylome. *Genome Biol*, 2007, 8(6): R109.
- [17] Lage K, Karlberg EO, Storling ZM, Olason PI, Pedersen AG, Rigina O, Hinsby AM, Tumer Z, Pociot F, Tommerup N, Moreau Y, Brunak S. A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(3): 309–316.
- [18] Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, Rahman N, Stratton MR. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(3): 177–183.
- [19] Yang Y, Fu LM. TSGDB: a database system for tumor suppressor genes. *Bioinformatics*, 2003, 19(17): 2311–2312.
- [20] McLendon R, Friedman A, Bigner D, Van Meir EG, Brat DJ, Mastrogiannis M, Olson JJ, Mikkelsen T, Lehman N, Aldape K, Alfred Yung WK, Bogler O, Vandenberg S, Berger M, Prados M, Muzny D, Morgan M, Scherer S, Sabo A, Nazareth L, Lewis L, Hall O, Zhu Y, Ren Y, Alvi O, Yao J, Hawes A, Jhangiani S, Fowler G, San Lucas A, Kovar C, Cree A, Dinh H, Santibanez J, Joshi V, Gonzalez-Garay ML, Miller CA, Milosavljevic A, Donehower L, Wheeler DA, Gibbs RA, Cibulskis K, Sougnez C, Fennell T, Mahan S, Wilkinson J, Ziaugra L, Onofrio R, Bloom T, Nicol R, Ardlie K, Baldwin J, Gabriel S, Lander ES, Ding L, Fulton RS, McLellan MD, Wallis J, Larson DE, Shi X, Abbott R, Fulton L, Chen K, Koboldt DC, Wendl MC, Meyer R, Tang Y, Lin L, Osborne JR, Dunford-Shore BH, Miner TL, Delehaunty K, Markovic C, Swift G, Courtney W, Pohl C, Abbott S, Hawkins A, Leong S, Haipek C, Schmidt H, Wiechert M, Vickery T, Scott S, Dooling DJ, Chinwalla A, Weinstock GM, Mardis ER, Wilson RK, Getz G, Winckler W, Verhaak RG, Lawrence MS, O'Kelly M, Robinson J, Alexe G, Beroukheim R, Carter S, Chiang D, Gould J, Gupta S, Korn J, Mermel C, Mesirov J, Monti S, Nguyen H, Parkin M, Reich M, Stransky N, Weir BA, Garraway L, Golub T, Meyerson M, Chin L, Protopopov A, Zhang J, Perna I, Aronson S, Sathiamoorthy N, Ren G, Yao J, Wiedemeyer WR, Kim H, Kong SW, Xiao Y, Kohane IS, Seidman J, Park PJ, Kucherlapati R, Laird PW, Cope L, Herman JG, Weisenberger DJ, Pan F, Van Den Berg D, Van Neste L, Yi JM, Schuebel KE, Baylin SB, Absher DM, Li JZ, Southwick A, Brady S, Aggarwal A, Chung T, Sherlock G, Brooks JD, Myers RM, Spellman PT, Purdom E, Jakkula LR, Lapuk AV, Marr H, Dorton S, Choi YG, Han J, Ray A, Wang V, Durinck S, Robinson M, Wang NJ, Vranizan K, Peng V, Van Name E, Fontenay GV, Ngai J, Conboy JG, Parvin B, Feiler HS, Speed TP, Gray JW, Brennan C, Socci ND, Olshen A, Taylor BS, Lash A, Schultz N, Reva B, Antipin Y, Stukalov A, Gross B, Cerami E, Wang WQ, Qin LX, Seshan VE, Villafania L, Cavatore M, Borsu L, Viale A, Gerald W, Sander C, Ladanyi M, Perou CM, Neil Hayes D, Topal MD, Hoadley KA, Qi Y, Balu S, Shi Y, Wu J, Penny R, Bittner M, Shelton T, Lenkiewicz E, Morris S, Beasley D, Sanders S, Kahn A, Sfeir R, Chen J, Nassau D, Feng L, Hickey E, Zhang J, Weinstein JN, Barker A, Gerhard DS, Vockley J, Compton C, Vaught J, Fielding P, Ferguson ML, Schaefer C, Madhavan S, Buetow KH, Collins F, Good P, Guyer M, Ozenberger B, Peterson J, Thomson E. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, 2008, 455(7216): 1061–1068.
- [21] Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, Sougnez C, Greulich H, Muzny DM, Morgan MB, Fulton L, Fulton RS, Zhang Q, Wendl MC, Lawrence MS, Larson DE, Chen K, Dooling DJ, Sabo A, Hawes AC, Shen H, Jhangiani SN, Lewis LR, Hall O, Zhu Y, Mathew T, Ren Y, Yao J, Scherer SE, Clerc K, Metcalf GA, Ng B, Milosavljevic A, Gonzalez-Garay ML, Osborne JR, Meyer R, Shi X, Tang Y, Koboldt DC, Lin L, Abbott R, Miner TL, Pohl C, Fewell G, Haipek C, Schmidt H, Dunford-Shore BH, Kraja A, Crosby SD, Sawyer CS, Vickery T, Sander S, Robinson J, Winckler W, Baldwin J, Chiriac LR, Dutt A, Fennell T, Hanna M, Johnson BE, Onofrio RC, Thomas RK, Tonon G, Weir BA, Zhao X, Ziaugra L, Zody MC, Giordano T, Orringer MB, Roth JA, Spitz MR, Wistuba II, Ozenberger B, Good PJ, Chang AC, Beer DG, Watson MA, Ladanyi M, Broderick S, Yoshizawa A, Travis WD, Pao W, Province MA, Weinstock GM, Varmus HE, Gabriel SB, Lander ES, Gibbs RA, Meyerson M, Wilson RK. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 2008, 455(7216): 1069–1075.
- [22] Wolf YI, Rogozin IB, Kondrashov AS, Koonin EV. Genome alignment, evolution of prokaryotic genome organization, and prediction of gene function using genomic context. *Genome Res*, 2001, 11(3): 356–372.
- [23] Harris MA, Clark J, Ireland A, Lomax J, Ashburner M, Foulger R, Eilbeck K, Lewis S, Marshall B, Mungall C, Richter J, Rubin GM, Blake JA, Bult C, Dolan M, Drabkin H, Eppig JT, Hill DP, Ni L, Ringwald M, Balakrishnan R, Cherry JM, Christie KR, Costanzo MC, Dwight SS, Engel S, Fisk DG, Hirschman JE, Hong EL, Nash RS, Sethuraman A, Theesfeld CL, Botstein D, Dolinski K, Feierbach B, Berardini T, Mundodi S, Rhee SY, Apweiler R, Barrell D, Camon E, Dimmer E, Lee V, Chisholm R, Gaudet P,

- Kibbe W, Kishore R, Schwarz EM, Sternberg P, Gwinn M, Hannick L, Wortman J, Berriman M, Wood V, de la Cruz N, Tonellato P, Jaiswal P, Seigfried T, White R. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(Database issue): D258–261.
- [24] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Methodological)*, 1995, 57(1): 289–300.
- [25] Erdogan E, Klee EW, Thompson EA, Fields AP. Meta-analysis of oncogenic protein kinase C α signaling in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(5): 1527–1533.
- [26] Casas S, Nagy B, Elonen E, Arentin A, Larramendy ML, Sierra J, Ruutu T, Knuutila S. Aberrant expression of HOXA9, DEK, CBL and CSF1R in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(11): 1935–1941.
- [27] Hirata T, Nagai H, Koizumi K, Okino K, Harada A, Onda M, Nagahata T, Mikami I, Hirai K, Haraguchi S, Jin E, Kawanami O, Shimizu K, Emi M. Amplification, up-regulation and over-expression of C3G (CRK SH3 domain-binding guanine nucleotide-releasing factor) in non-small cell lung cancers. *J Hum Genet*, 2004, 49(6): 290–295.
- [28] Kim MS, Louwagie J, Carvalho B, Terhaar Sive Droste JS, Park HL, Chae YK, Yamashita K, Liu J, Ostrow KL, Ling S, Guerrero-Preston R, Demokan S, Yalniz Z, Dalay N, Meijer GA, Van Criekinge W, Sidransky D. Promoter DNA methylation of oncostatin m receptor-beta as a novel diagnostic and therapeutic marker in colon cancer. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6555.
- [29] Bergqvist M, Brattstrom D, Brodin D, Lindkvist A, Dahlman-Wright K, Dreilich M, Wagenius G, Paulsson-Karlsson Y. Genes associated with telomerase activity levels in esophageal carcinoma cell lines. *Dis Esophagus*, 2006, 19(1): 20–23.
- [30] Garcia-Tunon I, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. Interleukin-2 and its receptor complex (alpha, beta and gamma chains) in *in situ* and infiltrative human breast cancer: an immunohistochemical comparative study. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(1): R1–7.
- [31] Kawano S, Ikeda W, Kishimoto M, Ogita H, Takai Y. Silencing of ErbB3/ErbB2 signaling by immunoglobulin-like Necl-2. *J Biol Chem*, 2009, 284(35): 23793–23805.
- [32] Liu B, Zhu F, Xia X, Park E, Hu Y. A tale of terminal differentiation: IKKalpha, the master keratinocyte regulator. *Cell Cycle*, 2009, 8(4): 527–531.
- [33] Liu WK, Chien CY, Chou CK, Su JY. An LKB1-interacting protein negatively regulates TNFalpha-induced NF-kappaB activation. *J Biomed Sci*, 2003, 10(2): 242–252.
- [34] Bian Y, Terse A, Du J, Hall B, Molinolo A, Zhang P, Chen W, Flanders KC, Gutkind JS, Wakefield LM, Kulkarni AB. Progressive tumor formation in mice with conditional deletion of TGF-beta signaling in head and neck epithelia is associated with activation of the PI3K/Akt pathway. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5918–5926.

• 综合信息 •

第十一届全国植物基因组学大会即将在长春召开

为充分展示植物基因组研究领域的重大进展,推动我国植物基因组学研究的深入和农业生物技术产业的快速发展,中国遗传学会定于 2010 年 8 月 19 - 21 日(18 日报到, 22 日考察)在吉林省长春市长春宾馆召开第十一届全国植物基因组学大会。会议将邀请国内外植物基因组学研究领域知名科学家作学术研究报告。我们诚挚邀请国内外从事相关研究的专家学者和研究生参加本次大会。

会议注册: 本次会议采取网上注册, 网址为 <http://www.plantgenomics.cn>。本次会议采取会议现场缴纳注册费。注册时请选择住宿标准及类型, 以便安排住宿。

专题报告: 本次大会的会议语言是英文, 特邀报告 30 分钟, 重要报告 20 分钟, 研究生报告 15 分钟(包括讨论)。

已确定大会报告的专家有: Henry Daniell (University of Central Florida), Ian Bankraft (John Innes Centre, UK), Katayoon Dehesh (University of California, Davis), Peter Quail (University of California, Berkeley), Rod Wing (University of Arizona), Sandra Milach (Pioneer Hi-Bred Intl.), 蒋继明(美国威斯康辛-麦迪森大学)。

报到指南: 会务组将于 8 月 18 日当天(早 8:00–晚 22:00), 在长春市龙嘉飞机场和长春市火车站分别安排接站, 每隔 2 小时发车。

联系人: 郝文媛, 电话: 0431-87063718, 传真: 0431-87063080; E-mail: wenyuan_h@cjaas.com

《遗传》编辑部