

# 解析基因组如何编码脑的挑战

谢维<sup>1,2,3</sup>, 林承棋<sup>1</sup>, 李健<sup>1</sup>, 李默怡<sup>1,2</sup>

1. 东南大学生命科学与技术学院, 发育与疾病相关基因教育部重点实验室, 南京 200096
2. 东南大学医学院遗传与发育生物学系, 南京 210009
3. 东南大学脑科学与智能技术研究院/SEU-ALLEN 联合中心, 南京 200096

**摘要:** 人脑是自然界生物体内结构和功能最复杂的器官。解析人类基因组如何编码人脑的结构与功能是极具挑战的科学与技术问题, 也是从根本上认识脑的本质问题。本文对近年来脑的“断面”组学研究的相关进展进行归纳, 提出解析基因组如何编码脑的挑战与展望。

**关键词:** 脑; 发育; 基因组; 编码; 自闭症

## Decoding brain encoded by genome

Wei Xie<sup>1,2,3</sup>, Chengqi Lin<sup>1</sup>, Jian Li<sup>1</sup>, Moyi Li<sup>1,2</sup>

1. The Key Laboratory of Developmental Genes and Human Disease, School of Life Science and Technology, Southeast University, Nanjing 210096, China
2. Department of Genetics and Development, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China
3. Institute for Brain and Intelligence, Southeast University, Nanjing 210096, China

**Abstract:** Human brain is the most complicated living organ in nature. How the human genome encodes the structure and function of brain is a fundamental question to understand the essence of mind. Currently, it is still an unsolved scientific problem requiring the further breakthrough of comprehensive technologies. Here, we summarize the recent advances in brain development/function OMICS studies, and discuss the huge challenges and prospects in understanding how brain is encoded by genome.

**Keywords:** brain; development; genome; encode; autism

人脑无疑是自然界生物体内结构和功能最复杂的器官, 由  $10^{12}$  个神经元通过超过  $10^{15}$  个突触联结所形成的神经网络。这样的复杂网络是人脑接受外界信号, 产生感觉、形成意识, 进行逻辑思维, 产

生行为的结构基础。过去人们对人和不同模式动物的脑的结构与功能进行了很多研究, 包括脑解剖结构、神经生理与病理、神经细胞的分化迁移与环路, 脑高级功能等方面; 也从早期胚胎发育到神经前体

收稿日期: 2021-01-18; 修回日期: 2021-03-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 91632201, 31430035)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 91632201, 31430035)]

通讯作者: 谢维, 博士, 教授, 研究方向: 发育的遗传调控。Email: wei.xie@seu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.21-019

网络出版时间: 2021/4/14 8:48:44

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210413.1512.002.html>

细胞增殖、分化、神经元迁移,轴树突投射,突触的形成与修剪,神经环路的建立,神经网络形成和活性依赖的(内、外环境因子参与)重塑等进行了很多研究,鉴定出很多参与调控脑发育过程的基因;在对以社交障碍、狭隘兴趣和刻板行为等脑高级功能缺陷为特征的自闭症的研究中,发现了 1000 余个基因、2000 余拷贝数变异(copy number variation, CNV)的遗传位点与自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)相关<sup>[1]</sup>,显示遗传因素在脑发育的不同阶段编码脑网络构建并整合体内、外环境因素进而“编码”脑高级功能。然而,从全基因组的视角,解析基因组如何编码脑,同时综合运用数学、物理学的理论与方法解析脑高级功能的编码原理,阐明人类“生命蓝图”如何编码人类“智力蓝图”,将会从根本上认识脑和生命原理的本质<sup>[2]</sup>。

## 1 脑结构与功能由基因组编码的“断面”组学研究证据

高通量的技术已应用于脑科学研究,产生了大量的全基因组范围的基因表达数据。尽管这些数据仅代表发育过程中特定时间或空间的“断面”基因表达情况,但是研究者依然从中发现了一些规律。(1)利用基因组学分析技术,对大脑前额叶皮层样品的基因表达分析发现了在不同的生命时期,基因行为有很大变化,其中胎儿期的大脑基因活动幅度巨大,在出生后许多高表达的基因就突然下降,到老年期有些基因的活动又激增<sup>[3,4]</sup>。(2)使用基因芯片技术分析精确切割的大脑脑片的转录数据,并与对应大脑的核磁共振成像扫描结果进行叠加,构建出人脑三维基因表达图谱,呈现脑组织不同区域的基因表达的细节信息、大脑不同部位基因表达与大脑功能、疾病和进化方面的联系<sup>[5]</sup>。这些研究为理解大脑组织中的全部基因如何表达和在何处表达提供了关键的数据。(3)对约 1000 个与神经功能相关的重要基因的表达分析,显示人类个体间脑组织基因表达具有高度的相似性(95%)<sup>[6]</sup>,表明脑细胞和分子组成 Pattern 的相对稳定性,多数基因决定脑结构的相似性;人脑类器官可在体外发育到一定阶段也支持这一现象<sup>[7]</sup>;而与小鼠比较,有近 80% 基因表达谱相似,

显示基因组编码了一定程度保守的脑结构。(4)基于解剖结构功能区,综合运用原位杂交、超高分辨核磁共振和基因芯片等技术对不同发育期人脑基因表达图谱分析<sup>[8]</sup>、小鼠脑神经元介观连接组图谱分析<sup>[9]</sup>和单个神经元的形态描述<sup>[10,11]</sup>,对于研究人类大脑发育和神经回路,从而理解人类的行为和认知过程的生物学特征提供了极其重要的数据。(5)运用单细胞 RNA 测序技术,对人类大脑细胞的多样性进行分类,进而构建人类大脑细胞图谱。结合三维转录分析技术对空间分布的神经细胞,经分子分型的细胞类型进行定位,并检测形态、活性或连接特征<sup>[5,12]</sup>。(6)通过啮齿类动物、非人灵长类等动物模型以及类脑器官方法构建人脑疾病模型,对人脑疾病的病理学特征以及基因异常如何导致人脑相关疾病的认识,加深理解基因如何编码脑。(7)随着蛋白质组学的技术发展,结合转录组学分析,有关大脑的蛋白质表达的数据也在大量增加<sup>[13]</sup>,显示脑相关的蛋白质既包括持家基因蛋白质,也包括了中枢神经系统存在的一些特殊蛋白质。这些脑细胞中差异蛋白质信息是解析人类“智力蓝图”的重要工具。

## 2 解析基因组如何编码脑的挑战与展望

基于组学手段,科学家对脑细胞、脑区或发育的特定时段脑组织基因表达分析取得了重要进展,获得的大量有价值的信息。然而,上述的代表性进展还是对于特定的时间与空间的断面分析,回答“基因组如何编码脑”还存在巨大的距离与困难。(1)由于人脑是超级复杂的多类型细胞构成的组织,从胚胎发育的早期到成年脑成熟,时空跨度所累积的信息量之大,目前手段尚无法获取和系统分析;(2)人类基因组计划完成了大部分的 DNA 序列分析,依然有大量功能未知的冗余序列、重复序列,以及近年来发现在脑组织中特异活跃的转座子等遗传因子(可能是脑细胞形成多样性的因素之一);(3)人类基因组群体多态性的描述、人脑特有蛋白质以及各类调控因子的信息注释,仍不完善,阻碍了对基因编码脑的机制的理解;(4)相对于其他组织,脑结构的发育与脑功能的建立,与环境因素更为密切,基因组如何与环境因素协同作用编码脑,也是巨大挑战。

因此, 如何在单个神经细胞水平实时追踪并整合多组学数据, 包括转录组、表观组、蛋白质组以及介观连接组图谱数据, 将极大推动“智力蓝图”的解析。

2002年诺贝尔奖得主 Sydney Brenner 等应用模式生物线虫对细胞谱系与命运的研究, 发现了器官发育的遗传调控和细胞程序化死亡, 其研究思想对解析脑如何由基因组编码有重要的借鉴价值。随着单细胞标记技术、单细胞 RNA 测序技术和数据分析技术的结合, 重建了扁形虫、鱼、青蛙等器官形成的遗传编码<sup>[14,15]</sup>; 国际上已有应用这些组合技术研究人类细胞在一生中如何成熟, 组织如何再生, 以及细胞在疾病中如何变化的遗传规律, 可为解析基因组编码人类器官奠定基础。线虫神经细胞数量少, 无论在结构组织或功能回路方面都相对简单<sup>[16]</sup>, 可用于系统性地阐明神经细胞谱系产生的基因组编码规律及其对神经刺激反应的动力学规律; 与此同时, 应选择合适的模式生物, 结合人类脑发育疾病(如自闭症等), 对最终阐明基因组编码脑功能原理有重要意义。

## 参考文献(References):

- [1] [https://www.sfari.org/resource/sfari-gene/\(2021-1-13\)](https://www.sfari.org/resource/sfari-gene/(2021-1-13)). [DOI]
- [2] 郭爱克. 智能时代脑科学的核心是探索智力的本质及其实现. 中国科学—生命科学, 2016, 46(2): 203–205.  
Guo AK. The core of brain science in the era of intelligence is to explore the essence of intelligence and its implementation. *Sci China (Series C)*, 2016, 46(2): 203–205. [DOI]
- [3] Colantuoni C, Lipska BK, Ye TZ, Hyde TM, Tao R, Leek JT, Colantuoni EA, Elkahouloun AG, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature*, 2011, 478(7370): 519–523. [DOI]
- [4] Kang HJ, Kawasaki YI, Cheng F, Zhu Y, Xu XM, Li MF, Sousa AMM, Pletikos M, Meyer KA, Sedmak G, Guennel T, Shin Y, Johnson MB, Krsnik Z, Mayer S, Fertuzinhos S, Umlauf S, Lisgo SN, Vortmeyer A, Weinberger DR, Mane S, Hyde TM, Huttner A, Reimers M, Kleinman JE, Sestan N. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*, 2011, 478(7370): 483–489. [DOI]
- [5] Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, Shen EH, Ng L, Miller JA, van de Lagemaat LN, Smith KA, Ebbert A, Riley ZL, Abajian C, Beckmann CF, Bernard A, Bertagnolli D, Boe AF, Cartagena PM, Chakravarty MM, Chapin M, Chong J, Dalley RA, Daly BD, Dang C, Datta S, Dee N, Dolbeare TA, Faber V, Feng D, Fowler DR, Goldy J, Gregor BW, Haradon Z, Haynor DR, Hohmann JG, Horvath S, Howard RE, Jeromin A, Jochim JM, Kinnunen M, Lau C, Lazarz ET, Lee C, Lemon TA, Li L, Li Y, Morris JA, Overly CC, Parker PD, Parry SE, Reding M, Royall JJ, Schulkin J, Sequeira PA, Slaughterbeck CR, Smith SC, Sodt AJ, Sunkin SM, Swanson BE, Vawter MP, Williams D, Wahnoutka P, Zielke HR, Geschwind DH, Hof PR, Smith SM, Koch C, Grant SGN, Jones AR. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, 2012, 489(7416): 391–399. [DOI]
- [6] Zeng HK, Shen EH, Hohmann JG, Oh SW, Bernard A, Royall JJ, Glattfelder KJ, Sunkin SM, Morris JA, Guillozet-Bongaarts AL, Smith KA, Ebbert AJ, Swanson B, Kuan L, Page DT, Overly CC, Lein ES, Hawrylycz MJ, Hof PR, Hyde TM, Kleinman JE, Jones AR. Large-scale cellular-resolution gene profiling in human neocortex reveals species-specific molecular signatures. *Cell*, 2012, 149(2): 483–496. [DOI]
- [7] Quadrato G, Nguyen T, Macosko EZ, Sherwood JL, Yang SM, Berger DR, Maria N, Scholvin J, Goldman M, Kinney JP, Boyden ES, Lichtman JW, Williams ZM, McCarroll SA, Arlotta P. Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. *Nature*, 2017, 545(7652): 48–53. [DOI]
- [8] Miller JA, Ding SL, Sunkin SM, Smith KA, Ng L, Szafer A, Ebbert A, Riley ZL, Royall JJ, Aiona K, Arnold JM, Bennet C, Bertagnolli D, Brouner K, Butler S, Caldejon S, Carey A, Cuhaciyan C, Dalley RA, Dee N, Dolbeare TA, Facer BAC, Feng D, Fliss TP, Gee G, Goldy J, Gourley L, Gregor BW, Gu G, Howard RE, Jochim JM, Kuan CL, Lau C, Lee CK, Lee F, Lemon TA, Lesnar P, McMurray B, Mastan N, Mosqueda N, Nalwai-Cecchini T, Ngo NK, Nyhus J, Oldre A, Olson E, Parente J, Parker PD, Parry SE, Stevens A, Pletikos M, Reding M, Roll K, Sandman D, Sarreal M, Shapouri S, Shapovalova NV, Shen EH, Sjoquist N, Slaughterbeck CR, Smith M, Sodt AJ, Williams D, Zöllei L, Fischl B, Gerstein MB, Geschwind DH, Glass IA, Hawrylycz MJ, Hevner RF, Huang H, Jones AR, Knowles JA, Levitt P, Phillips JW, Sestan N, Wahnoutka P, Dang C, Bernard A, Hohmann JG, Lein ES. Transcriptional landscape of the prenatal human brain. *Nature*, 2014, 508(7459): 199–206. [DOI]
- [9] Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S,

- Wang QX, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng HC, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR, Zeng HK. A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature*, 2014, 508(7495): 207–214. [DOI]
- [10] Wang YM, Li Q, Liu LJ, Zhou Z, Ruan ZC, Kong LS, Li YY, Wang Y, Zhong N, Chai RJ, Luo XF, Guo YK, Hawrylycz M, Luo QM, Gu ZZ, Xie W, Zeng HK, Peng HC. TeraVR empowers precise reconstruction of complete 3-D neuronal morphology in the whole brain. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3474. [DOI]
- [11] Peng HC, Xie P, Liu LJ, Wang YM, Qu L, Gong H, Jiang SD, Li A, Ruan ZC, Ding LY, Chen C, Chen MY, Daigle TL, Ding ZC, Duan YJ, Feiner A, He P, Hill C, Hirokawa KE, Hong GD, Huang L, Kebede S, Kuo HC, Larsen R, Lesnar P, Li LF, Li Q, Li XN, Li YY, Li YY, Liu A, Lu DH, Mok S, Ng L, Nguyen TN, Ouyang Q, Pan JT, Shen E, Song YY, Sunkin SM, Tasic B, Veldman MB, Wakeman W, Wan W, Wang P, Wang QX, Wang T, Wang YP, Xiong F, Xiong W, Xu WJ, Yao ZZ, Ye M, Yin LL, Yu Y, Yuan J, Yuan J, Yun ZX, Zeng SQ, Zhang SC, Zhao SJ, Zhao ZJ, Zhou Z, Huang ZJ, Esposito L, Hawrylycz MJ, Sorensen SA, Yang XW, Zheng YF, Gu ZZ, Xie W, Koch C, Luo QM, Harris JA, Wang Y, Zeng HK. Brain-wide single neuron reconstruction reveals morphological diversity in molecularly defined striatal, thalamic, cortical and claustral neuron types. *bioRxiv*, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/675280>. [DOI]
- [12] Lein E, Borm LE, Linnarsson S. The promise of spatial transcriptomics for neuroscience in the era of molecular cell typing. *Science*, 2017, 358(6359): 64–69. [DOI]
- [13] Shi Q, Chen LN, Zhang BY, Xiao K, Zhou W, Chen C, Zhang XM, Tian C, Gao C, Wang J, Han J, Dong XP. Proteomics analyses for the global proteins in the brain tissues of different human prion diseases. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(4): 854–869. [DOI]
- [14] Yao ZZ, Mich JK, Ku S, Menon V, Krostag AR, Martinez RA, Furchtgott L, Mulholland H, Bort S, Fuqua MA, Gregor BW, Hodge RD, Jayabalu A, May RC, Melton S, Nelson AM, Ngo NK, Shapovalova NV, Shehata SI, Smith MW, Tait LJ, Thompson CL, Thomsen ER, Ye C, Glass IA, Kaykas A, Yao S, Phillips JW, Grimley JS, Levi BP, Wang YL, Ramanathan S. A single-cell roadmap of lineage bifurcation in human ESC models of embryonic brain development. *Cell Stem Cell*, 2017, 20(1): 120–134. [DOI]
- [15] Pennisi E. Development cell by cell. *Science*, 2018, 362(6421): 1344–1345. [DOI]
- [16] White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1986, 314(1165): 1–340. [DOI]

(责任编辑: 王晓群)