2018 年 春 季学期研究生课程考核

（读书报告、研究报告）

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 考核科目 | : 生物医学专题进展 | | |
| 学生所在院（系） | : 生命科学与技术 | | |
| 学生所在学科 | : 生物医学工程 | | |
| 学 生 姓 名 | : 李斯玚 | | |
| 学 号 | : 17S028036 | | |
| 学 生 类 别 | : | | |
| 考核结果 |  | 阅卷人 |  |

**基因组学研究进展**

全基因组关联研究已经确定了数百种与复杂人类疾病相关的遗传变异特征，并为其遗传结构提供了宝贵的见解。 到目前为止确定的大多数变体相对赋予风险的增量很小，并且只解释了一小部分家族聚集，导致许多人质疑如何剩下的，“缺失”的遗传性可以解释。 在这里，我们检查遗漏遗传的潜在来源并提出建议研究策略，包括并超越当前的全基因组关联方法，以阐明遗传学复杂疾病，增强其有效预防或治疗疾病的潜力。

已知许多常见的人类疾病和性状在家庭中聚集，并且被认为受到若干遗传和环境因素的影响，但直到最近，遗传变异的鉴定才有所贡献。这些“复杂疾病”一直是缓慢而艰巨的。全基因组协会研究（GWAS），其中数十万到超过一百万个单核苷酸多态性（SNPs）在成千上万的人身上进行了分析，代表了一种强大的新工具调查复杂疾病的遗传结构。 以往几年来，这些研究已经确定了数百种遗传变异与这些条件相关并提供了有价值的见解进入其遗传结构的复杂性。

全基因组关联（GWA）方法代表一种与“候选基因”研究相比具有重要进展，其中样品大小通常较小，测定的变体是有限的通常在不完全理解的基础上选择少数几个生物学途径，往往产生困难的联想复制。 GWAS也是超越家庭的重要一步连锁研究，其中遗传模式与几个相关数百到数千个基因组标记。 尽管很清楚

单基因'孟德尔'病症的成功，成功有限复杂疾病的联系研究归因于它们的低下功效和分辨率适用于的适度效果。

GWAS的基本原理是'常见疾病，常见变异'假设，假设常见疾病部分归因于超过1-5％的等位基因变体人口。他们的发展促进了他们的发展商业'SNP芯片'或阵列捕获最多，但不是全部，基因组中的常见变异。虽然是等位基因的结构一些情况，特别是与年龄相关的黄斑变性，对于大部分内容反映了几种大效应的贡献（在这里松散地定义为通过双重或两倍增加疾病风险的那些更多），最常见的变体单独或组合赋予风险增量相对较小（1.1-1.5倍），仅解释一个遗传率的一小部分—表型变异的一部分在一个可归因于加性遗传因子的人群中。例如，至少有40个位点与人体高度有关，是经典的复杂的特征，估计遗传率约为80％，但他们尽管研究了数十个，但仅解释了大约5％的表型变异成千上万的人。虽然发生了与疾病相关的变异蛋白质编码区域的频率高于其预期值在基因分型数组中的表示，其中过度表示常见和功能变体可能会引入分析偏差，绝大多数（.80％）相关变体不属于编码范围区域，强调包括编码和编码的重要性寻找疾病相关变异体的非编码区。

问题出现在很多遗传上最初的GWA结果无法解释，以及它为何如此重要。它是重要的是因为个人差异很大已知疾病易感性是由遗传因素引起的，并且了解这种遗传变异可能有助于更好地预防，诊断和治疗疾病。重要的是要认识到，然而，很少有研究人员立即期望这些研究找到所有与常见疾病相关的变种，甚至大多数变种他们;希望是他们至少会找到一些。限制earlyGWAS的设计，如不精确的表型分析和使用控制组可疑的可比性，可能会减少效果大小的估计，同时保留一些识别相关的能力variants。这些研究大大超出了早期的期望，可重复地识别数十种特征中的数百种变体，但是对于许多特征，他们只解释了一小部分估计遗传力。

对于这种遗传遗传性的许多解释已被提出，包括更大数量的较小效应的变体尚未被发现; 更罕见的变体（可能具有更大的效果）通过可用于关注变体的基因分型阵列检测不到占人口的5％或以上; 结构变异很差由现有阵列捕获; 低功率检测基因—基因的相互作用; 和共享环境的会计不足亲戚们。 然而，对研究的方法和优先顺序缺乏共识，以研究被称为“暗物质”的研究。全基因组关联—暗物质在某种意义上是肯定的存在，可以检测到它的影响，但根本无法“看到”它（尚未）。 这里我们研究了缺失遗传性的潜在来源并提出建议研究策略以阐明复杂疾病的遗传学。

到目前为止发布的近400 GWAS代表了大量数据关于复杂疾病的遗传学。这些研究提供了特别是对常见疾病遗传学的宝贵见解关于复杂性状的基础遗传结构和可能在其中起作用的非编码变体的优势病因。正如联系研究证明了复杂疾病一样不能用少数罕见的大变种来解释效果，GWAS已经表明它们不能用有限的解释中等效应的常见变种数量。低频和真正罕见的等位基因之间的区别主要是一个操作性的，与给定的实际效应大小的潜力有关，通过GWAS检测与低频变种的关联可达到的样本量。中频效应的低频变种也可能有助于解释遗漏的遗传性通过大型荟萃分析和/或基因组广泛关联数据的插补来处理。

GWAS可能仍然是一种有效的调查方法剩下的遗传力，因为他们的关联信号可能很好定义稀有变体，结构变体的基因组区域，和其他形式的潜在变异很可能聚集在一起。 价值未来的研究可以通过扩展到非欧洲来加强样本和较少见的疾病，包括更精确的外表型和环境暴露指数。关于项目中出现的低频率等位基因的信息因为1000个基因组将用于生产更加全面的GWA阵列，并将有助于调查更低的频谱无需从头测序。