

“基因测序”——精准医学发展基础

高雅 16300680187

目录:

技术名称: 基因测序

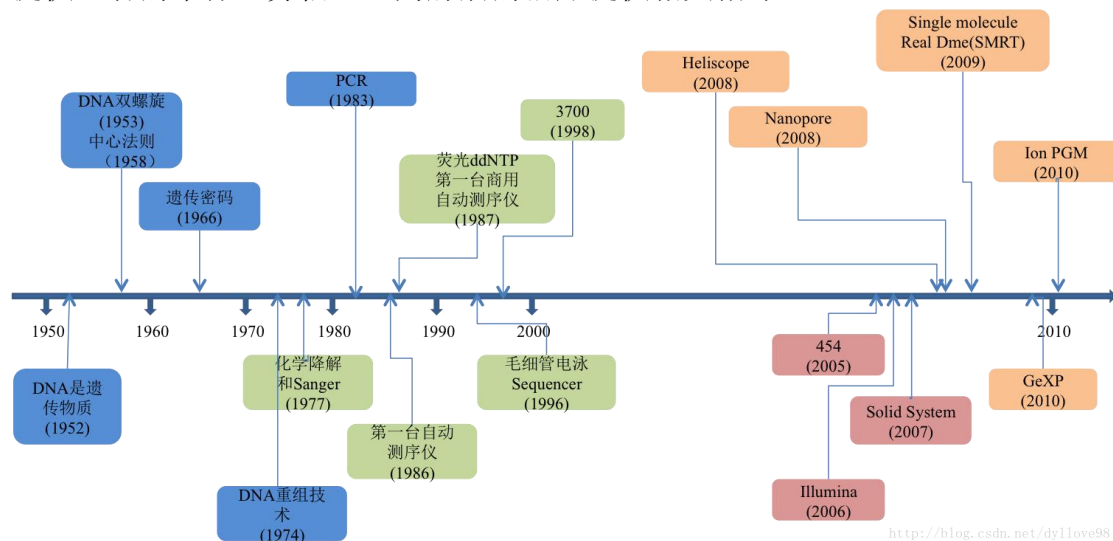
技术原理: P1-P4

技术应用: P4-P5

技术优缺点: P6

一、技术原理:

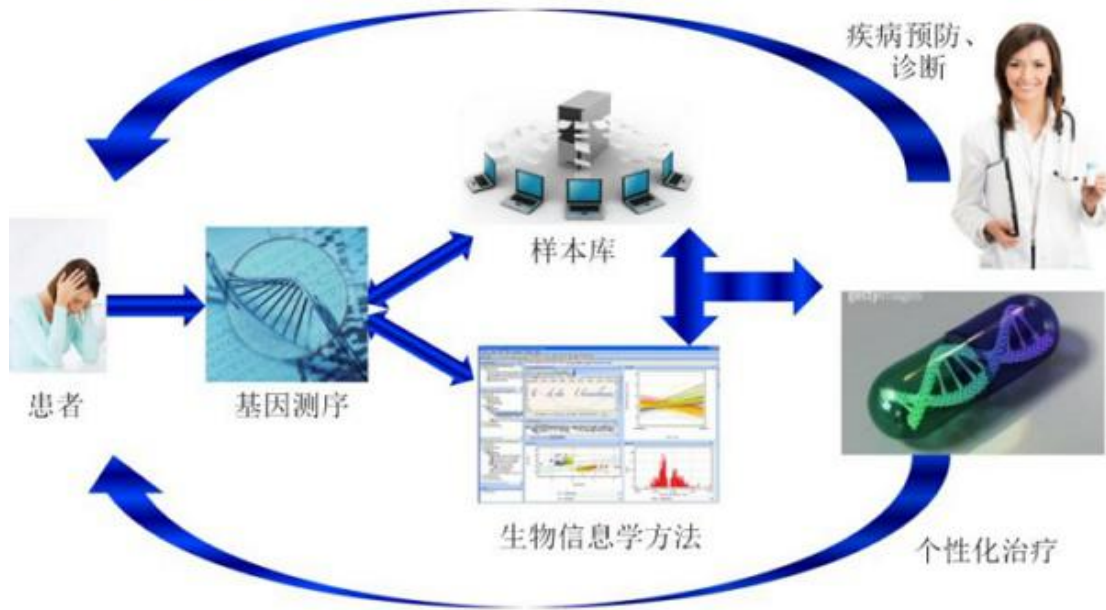
基因测序是一种新型基因检测技术,主要是从血液或唾液中分析测定基因的全序列,从而预测罹患多种疾病的可能性。随着精准医疗的逐步深入,基因测序已能提供患者的个体差异信息,为肿瘤的治疗提供相关指导。



(图一:测序技术的发展历程)

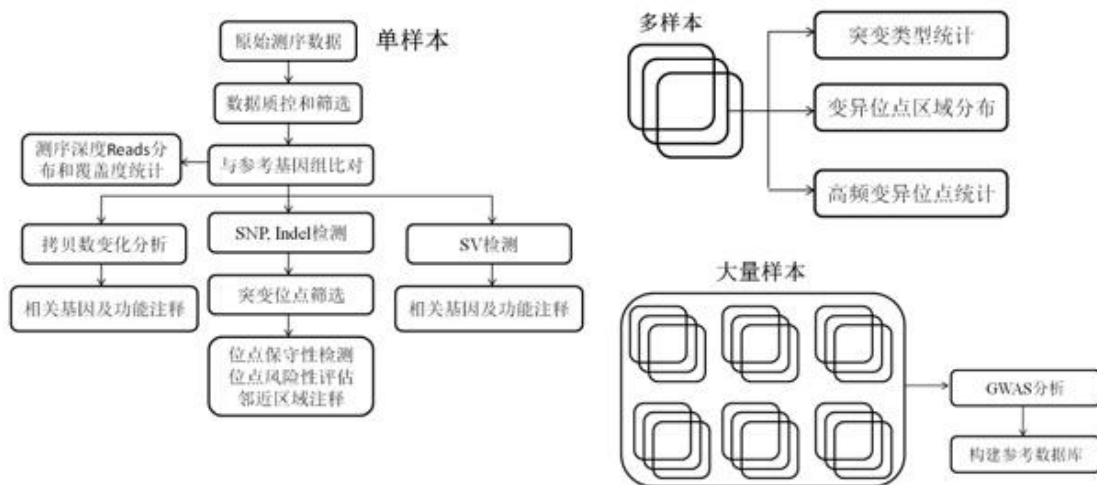
<http://blog.csdn.net/dy1love98>

基因测序是精准医疗的基础



资料来源：银河证券研究部

人体基因组生物信息学分析流程示意图

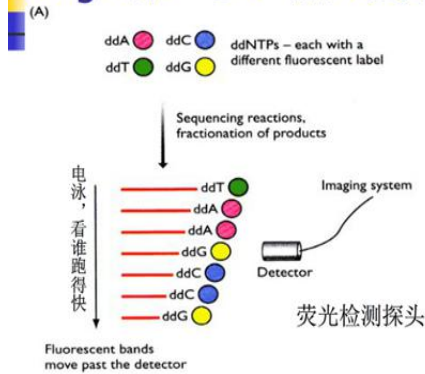


资料来源：上海丰核信息科技有限公司，银河证券研究部

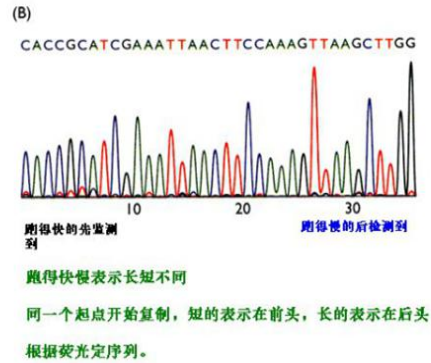
(图二、三：基因测序提供医疗信息)

1. 第一代测序：第一代 DNA 测序技术用的是 1975 年由桑格 (Sanger) 和考尔森 (Coulson) 开创的链终止法，或者是 1976-1977 年由马克西姆 (Maxam) 和吉尔伯特 (Gilbert) 发明的化学法 (链降解)。Sanger 法核心原理是：由于 ddNTP 的 2' 和 3' 都不含羟基，其在 DNA 的合成过程中不能形成磷酸二酯键，因此可以用来中断 DNA 合成反应，在 4 个 DNA 合成反应体系中分别加入一定比例带有放射性同位素标记的 ddNTP (分为：ddATP, ddCTP, ddGTP 和 ddTTP)，通过凝胶电泳和放射自显影后可以根据电泳带的位置确定待测分子的 DNA 序列

Sanger 第一步：加入复制终止剂

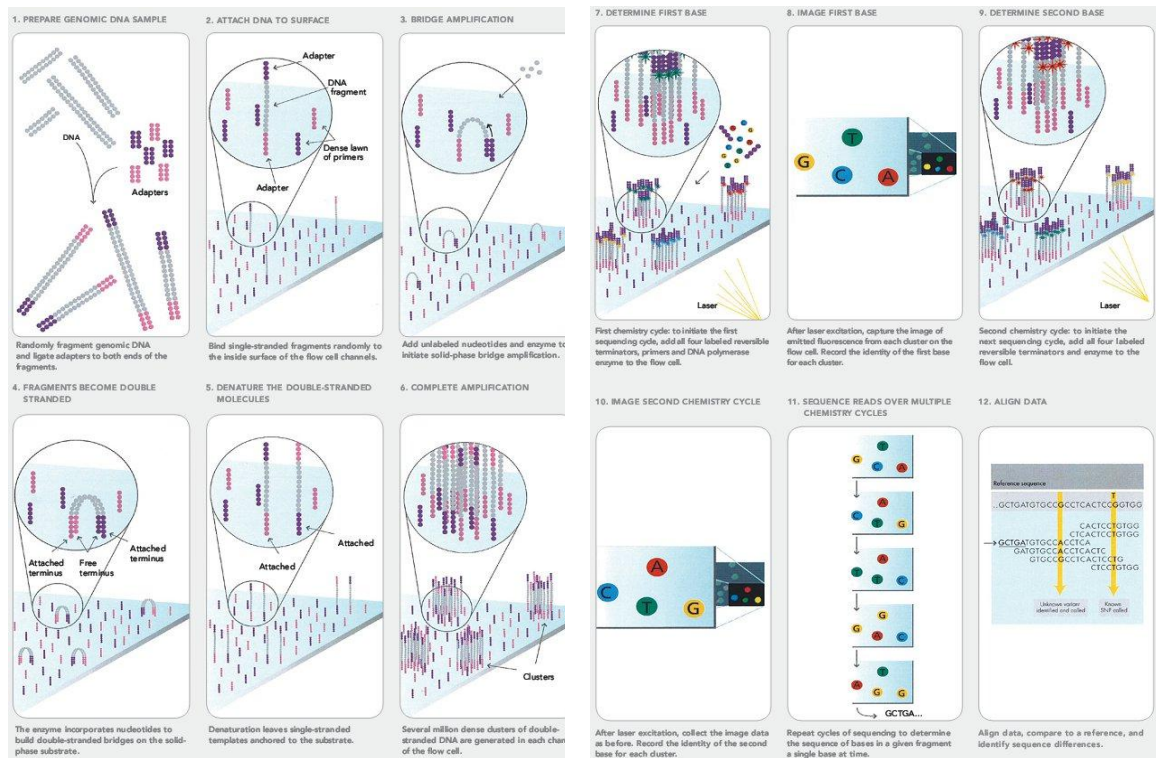


Sanger 第二步：荧光检测



(图四、五： Sanger 法测序)

2. 第二代测序：Illumina/Solexa Genome Analyzer 测序的基本原理是边合成边测序。在 Sanger 等测序方法的基础上，通过技术创新，用不同颜色的荧光标记四种不同的 dNTP，当 DNA 聚合酶合成互补链时，每添加一种 dNTP 就会释放出不同的荧光，根据捕捉的荧光信号并经过特定的计算机软件处理，从而获得待测 DNA 的序列信息。

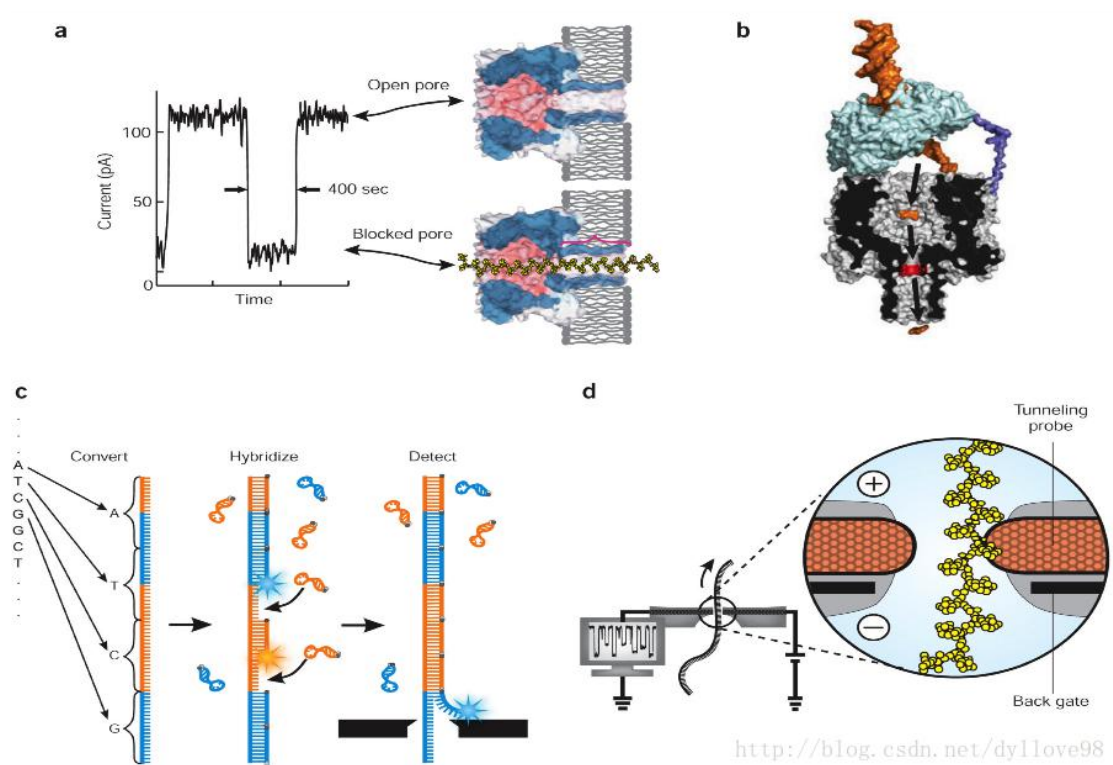


(图六、七： Illumina/Solexa Genome Analyzer 测序)

3. 第三代测序：

1. 新型纳米孔测序法 (nanopore sequencing) 是采用电泳技术，借助电泳驱动单个分子逐一通过纳米孔 来实现测序的。由于纳米孔的直径非常细小，仅允许单个核酸聚合物通过，而 ATCG 单个碱基的带电性质不一样，通过电信号的差异就能检测出通过的碱基类别，从而实现测序。

2. 单分子荧光测序法是把脱氧核苷酸用荧光标记，显微镜可以实时记录荧光的强度变化。当荧光标记的脱氧核苷酸被掺入 DNA 链的时候，它的荧光就同时能在 DNA 链上探测到。当它与 DNA 链形成化学键的时候，它的荧光基团就被 DNA 聚合



酶切除，荧光消失。这种荧光标记的脱氧核苷酸不会影响 DNA 聚合酶的活性，并且在荧光被切除之后，合成的 DNA 链和天然的 DNA 链完全一样。

(图八：纳米基因组测序)

二、技术的临床应用

基因测序技术已经覆盖了产前诊断，包括染色体疾病、单基因病、多基因病的遗传病诊断，以及药物的个体化治疗等多个领域。新一代测序技术结合序列捕获技术，可以对上百种单基因遗传病同时进行检测，为临床诊断和突变筛查提供参考。

1、临床疾病治疗

近年来，随着新型测序技术的发展和运用，更多的遗传病和恶性肿瘤的基因诊断得到了迅速的推广和应用。迄今为止，科学家已经发现了大约 60 个基因与临床治疗有关。例如，BRCA 基因突变的妇女有 80% 的可能性患有乳腺癌，因此可以进行乳房切除术进行早期预防。

2、无创唐筛

检测唐氏综合症一般是采取孕中期抽取孕妇外周血的方法，对于高危人群再用羊水穿刺术进行确诊。而外周血的检测方法准确率只有 70%，也就是说剩下 30% 的孕妇本来并不需要进行羊水穿刺手术，现在却因为准确率误差而必须承受手术带来的 0.5% 的流产风险。而无创产前基因检测的准确率能达到 95% 以上，一旦无创产前基因检测提



示高危，孕妇再行羊水穿刺术，风险就小得多。并且这种技术还能适用于有羊水穿刺禁忌症的孕妇，比如先兆流产、RH 阴性血、胎盘位置低、试管婴儿等。

3、药物的个性化治疗

个性化医疗（又称精准医疗），是指以个人基因组信息为基础，结合蛋白质组、代谢组等相关内环境信息，为病人量身设计出最佳治疗方案，以期达到治疗效果最大化和副作用最小化的一门定制医疗模式。通过鉴别病患的基因突变，医生就能得知某种治疗方式的利弊。通过基因检测来指导个体化用药，可以提高药效和安全性。典型的应用领域包括：

1) 癌症。癌症对个性化医疗的需求是多方面的：对癌症的治疗也需要进行准确的诊断。只有在准确诊断的基础上，医生才能确定使用什么药物，以及所需药物的剂量，选定副作用最少和效果最好的治疗方式。除此之外，对致癌基因的认识也十分重要，可以通过分析患者致癌基因（称为致癌性基因），来识别肿瘤细胞的特征，以便更好地控制这些细胞。也可以通过药物改变致癌基因或基因中的一部分，并进行癌症治疗，某些药物可以治愈包括黑皮肤癌、乳腺癌在内的部分癌症。

2) 组织分型。在器官或者组织移植中，个性化医疗可以帮助患者找到最合适的供体，使得排异的可能性降到最低。

3) 血液学。个性化医疗还能为患者确定抗血凝药物的剂量，从而避免潜在的副作用。

4) 艾滋病。个性化医疗能为艾滋病感染者确定 HIV 病毒的类型，提供最合适的治疗，以及探测可能发生的突变。



（图十：基因测序领域安吉丽娜·朱莉和乔布斯的“名人效应”——安吉丽娜·朱莉宣布通过基因检测，发现乳腺癌高风险后切除乳腺，后又接受双侧卵巢输卵管切除术；乔布斯在罹患胰腺癌后花费了约 10 万美元进行基因检测）。

三、技术优缺点

优点：

基因测序技术凭借灵敏度高、精度和通量高、价格低廉等优势，成为基因检测技术中获取人体基因组数据的主流技术，针对研究目的和需求，能够提供有针对性的全套解决方案。

1. 能够准确预知风险,精准采取措施。有家族遗传病或癌症记录的人，尤其适用于基因检测，它可以能够准确预知风险，从而更早更精准采取预防措施。有一种家族性疾病叫林奇综合症，患病的人在一生中有 80%的高风险患上结直肠癌，通过基因检测便能够早预知，早调整。
2. 基因技术的发展使得每个老百姓可以在能够接受的价格范围内了解自己的基因，利用自己的基因预知未来的生活和健康状况。。
3. 基因检测细化产生个性化服务。生活上，随着基因检测技术包括全基因组测序的普及，人们的个性和需求将会被精准细分，个性化保险、个性化教育将应运而生。

缺点：

产前基因检测在内的基因测序相关产品和技术属于当代前沿技术研究范畴，涉及伦理、隐私和人类遗传资源保护、生物安全以及医疗机构开展基因诊断服务技术管理、价格、质量监管等问题。

1. 检测结果并非绝对结论，结果因人而异：基因检测不能提供一个绝对的癌症风险的结论，预防性手术也不能保证将所有有癌变风险的组织全部清除。
2. 受检者受心理伦理挑战：广泛的基因检测结果带来的社会心理影响以及基因测序结果的私密性也是不容忽视的。作为一项新兴的疾病预测技术，在主动预防疾病的同时也具有一些自身的风险，主要体现在其心理风险比一般化验要大。不同于其他的医学检测，基因测序的结果不仅涉及受检者自己，也涉及家庭其他亲属的个人信息。
3. 行业秩序尚未规范：因尚未经过监管部门的系统评价、准入，尚存安全性、有效性风险。检测仪器、诊断试剂混乱、从业人员混乱都可能影响检测结果。