

Single-cell whole-genome analyses by
Linear Amplification via Transposon Insertion
(LIANTI)

转座插入线性扩增单细胞全基因组分析

肖昌翼

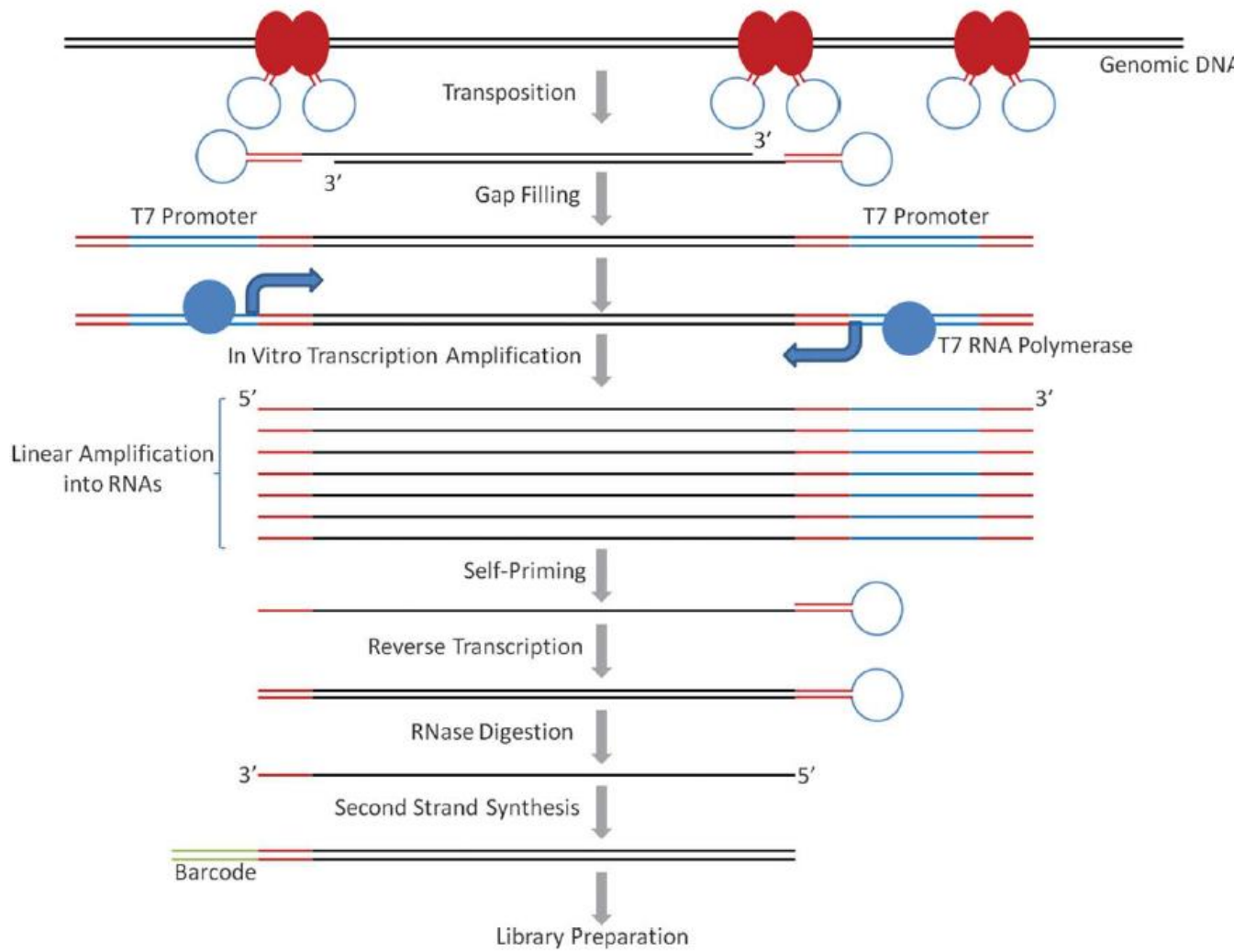
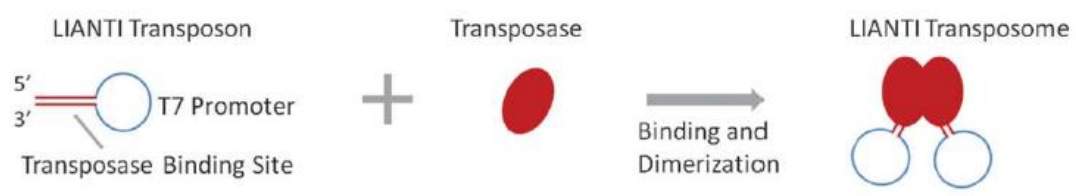
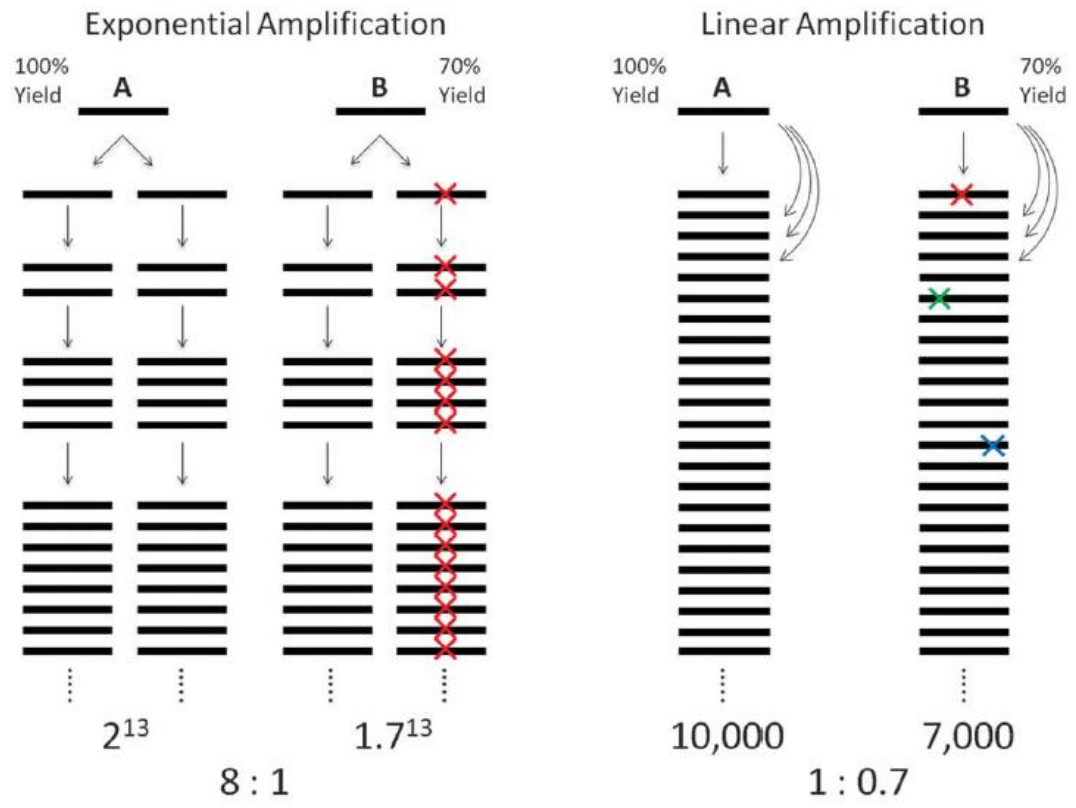
生物信息

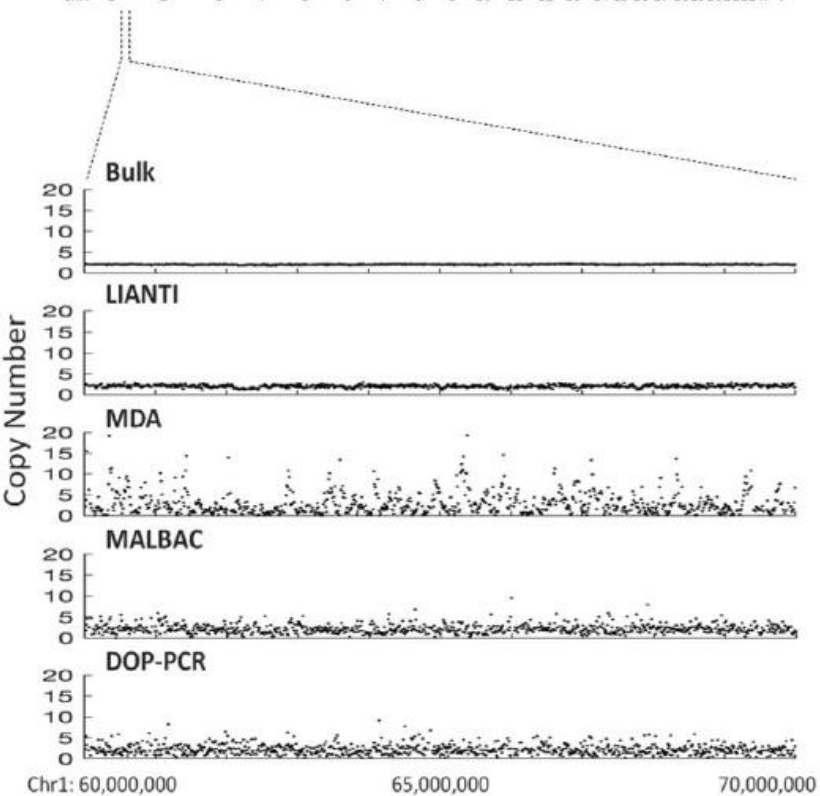
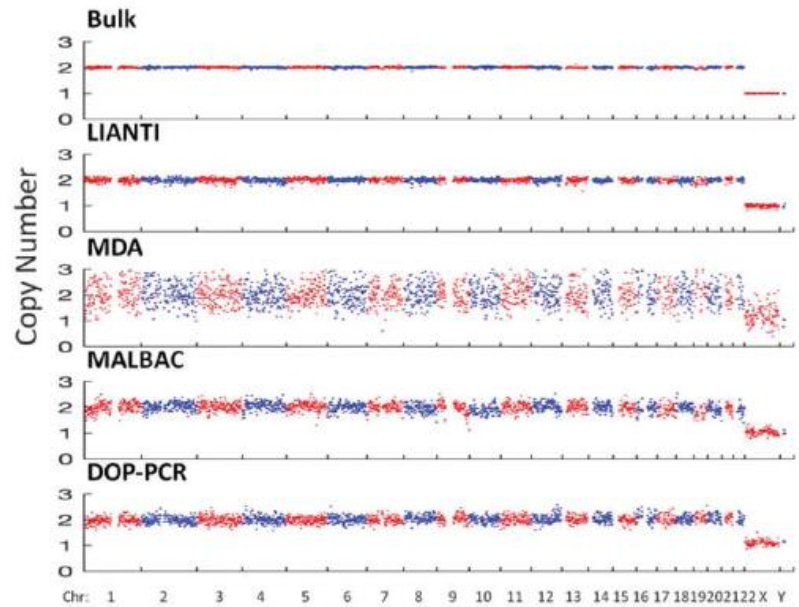
2017317110019

单细胞基因组测序对于生物学具有重要意义.由于单个细胞基因组DNA含量较低,单细胞基因组测序常依赖于全基因组扩增技术(WGA , whole-genome amplification).

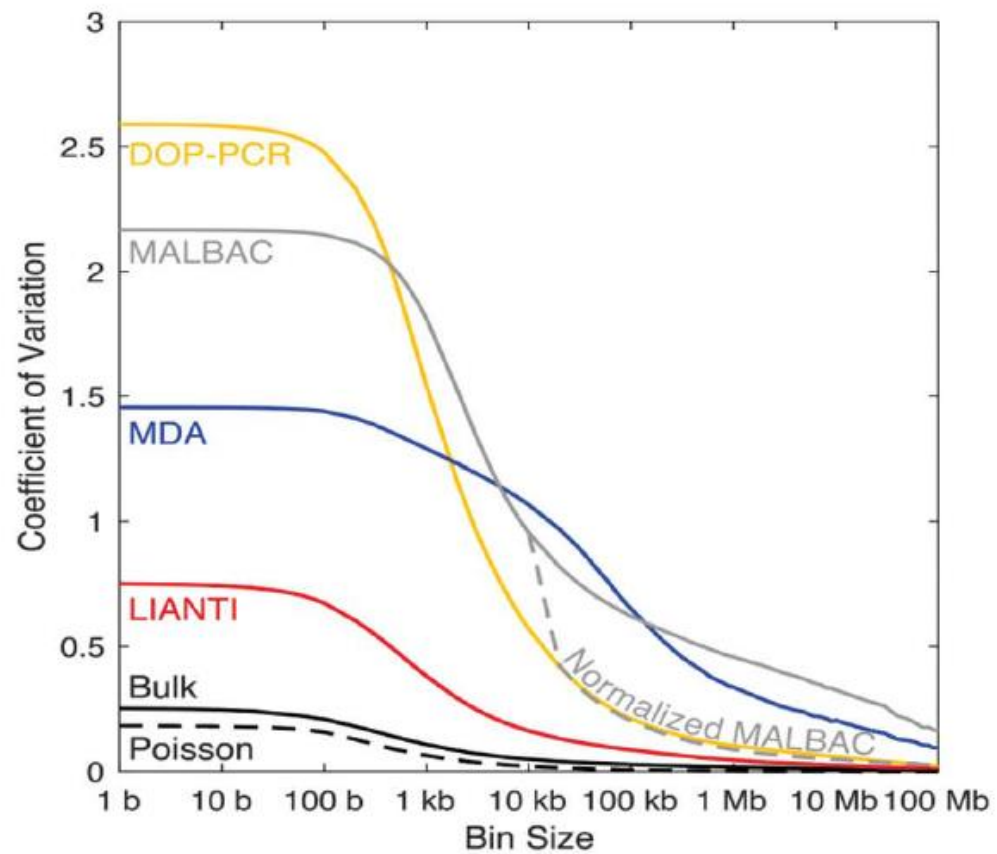
传统的WGA 方法,如MDA,DOP-PCR,MALBA,SNV detection通常采用指数扩增形式 , 准确度较低,扩增均一性也较差.

转座插入线性扩增(LIANTI,Linear Amplification via Transposon Insertion)是一种新的WGA方法,避免了传统WGA的指数扩增和和非特异性引物的缺陷,极大提高了扩增的准确性.





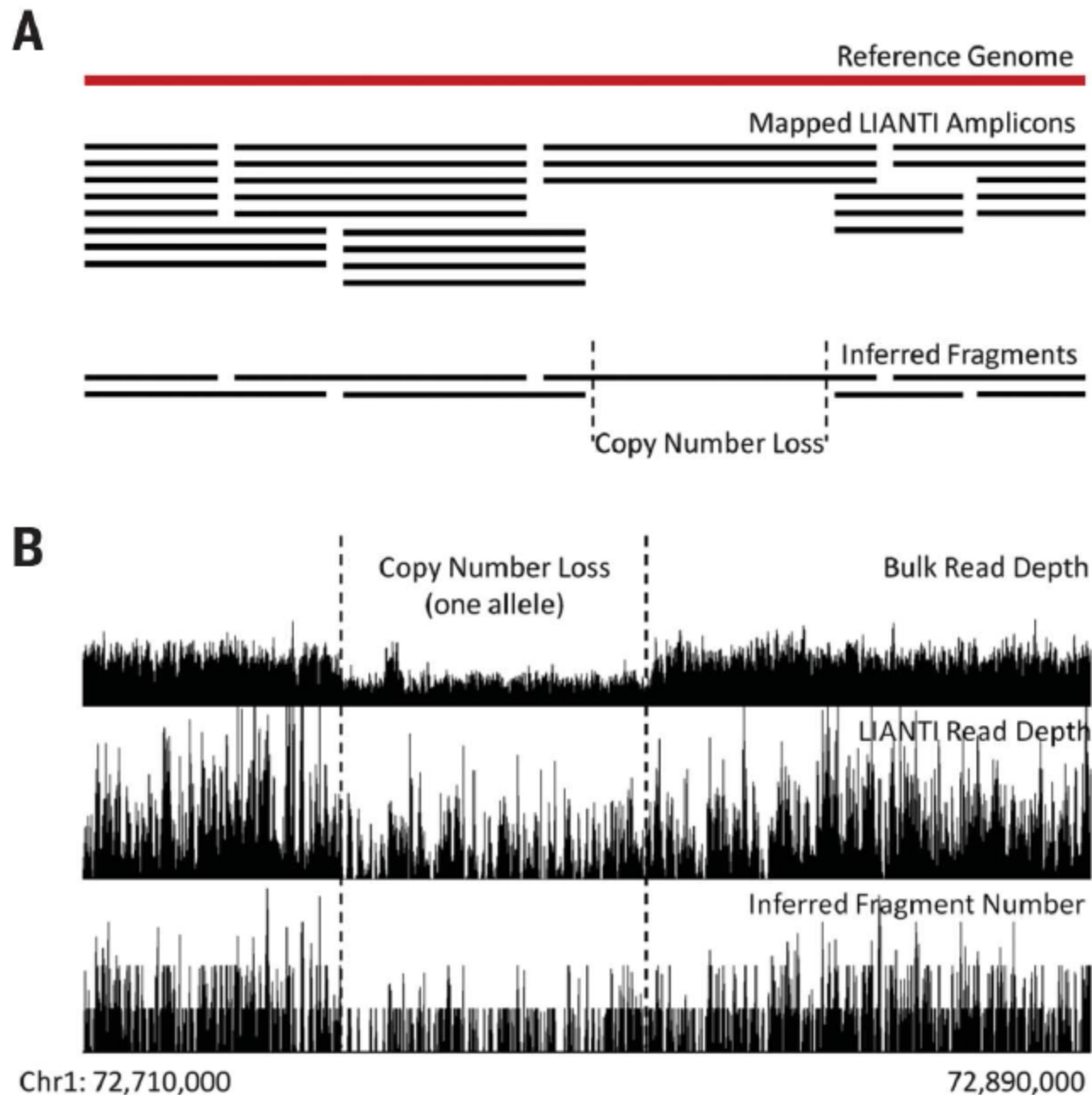
LIANTI基因组覆盖率达97%,等位基因丢失率低至17%,优于其他WGA方法.



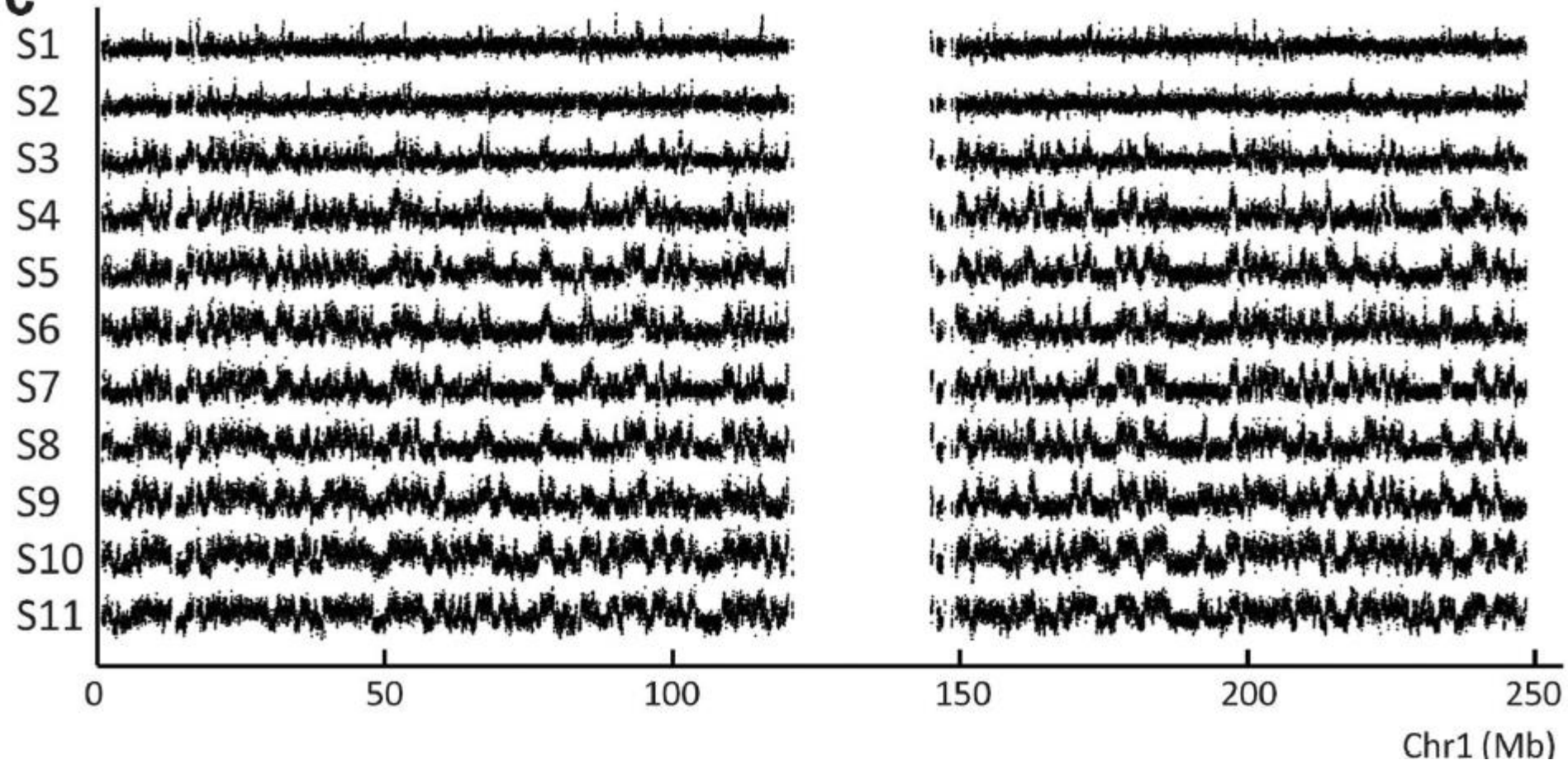
Digital counting analysis

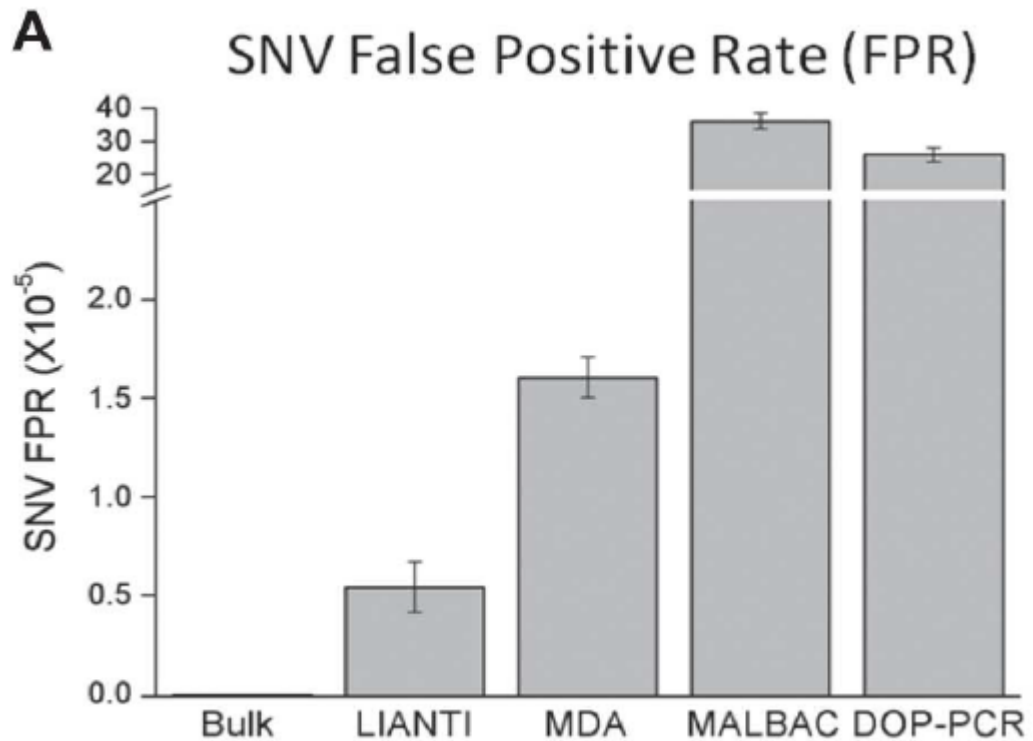
比对到参考基因组同一个区域的LIANTI 扩增子应该来源于基因组DNA的同一个片段.

准确统计落在参考基因组上的片段个数,从而找到CNV,分辨率提高到10kb.

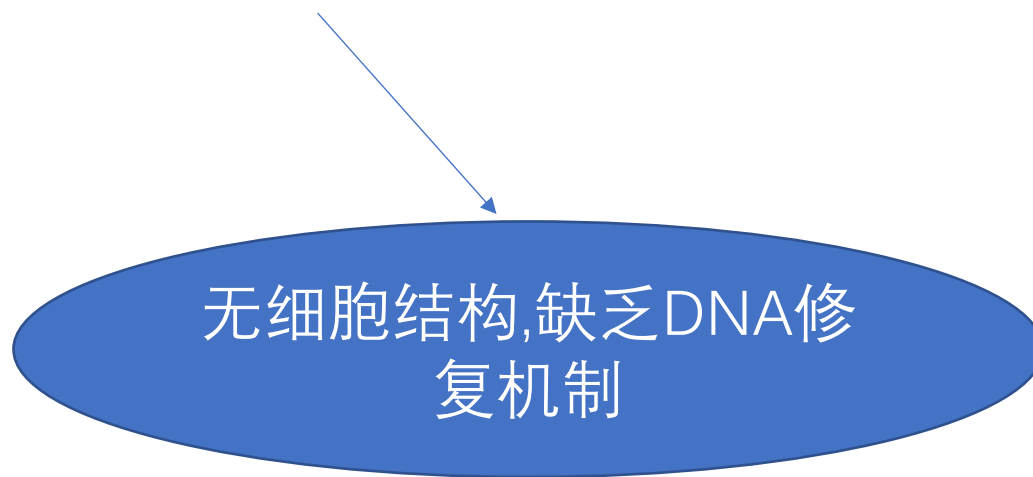


C

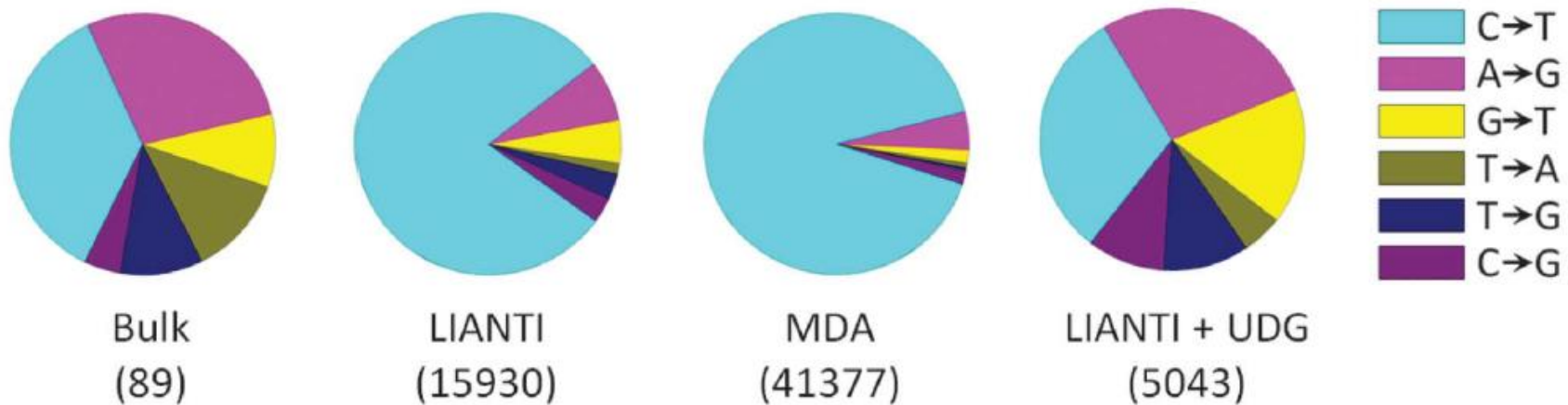




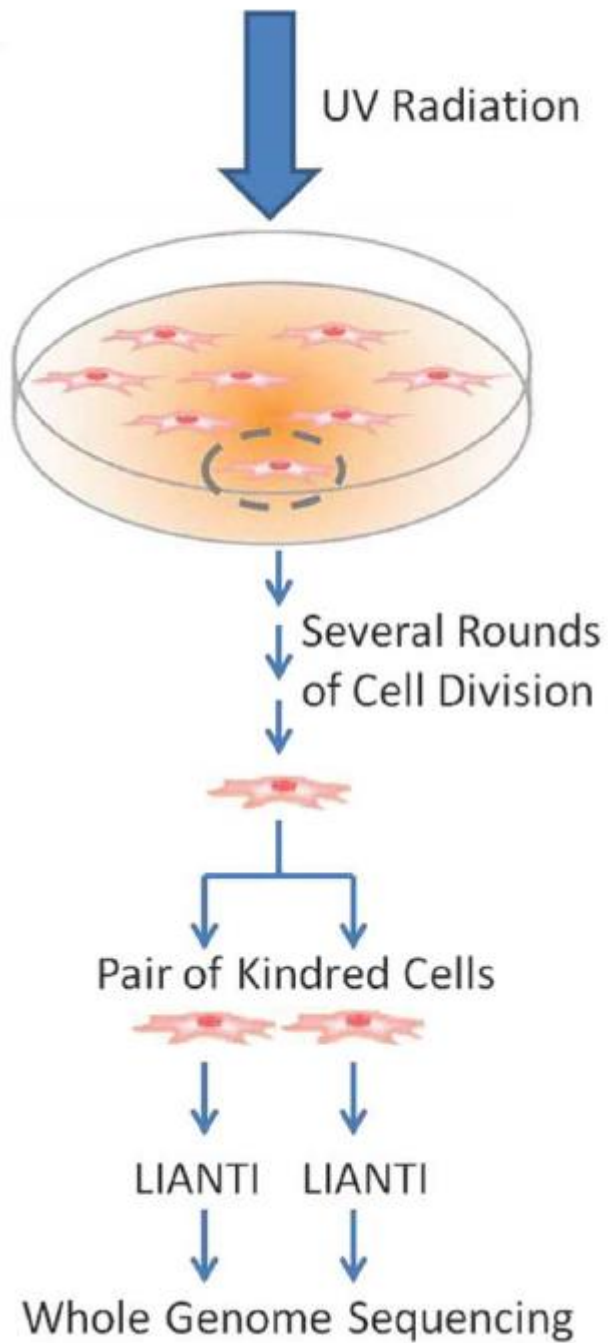
假阳性率仅 5.4×10^{-6} , 但仍比线性扩增的理论值高.



B SNV False Positive Spectra



C-to-T 假阳性显著
C脱氨基作用产生尿嘧啶

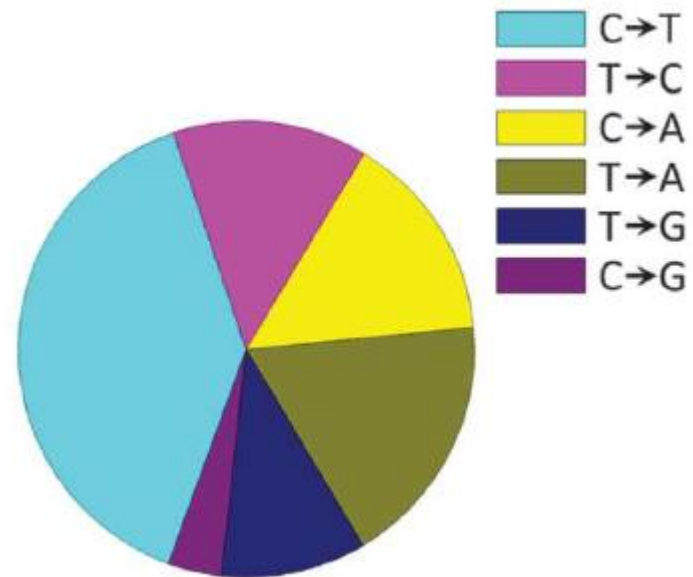


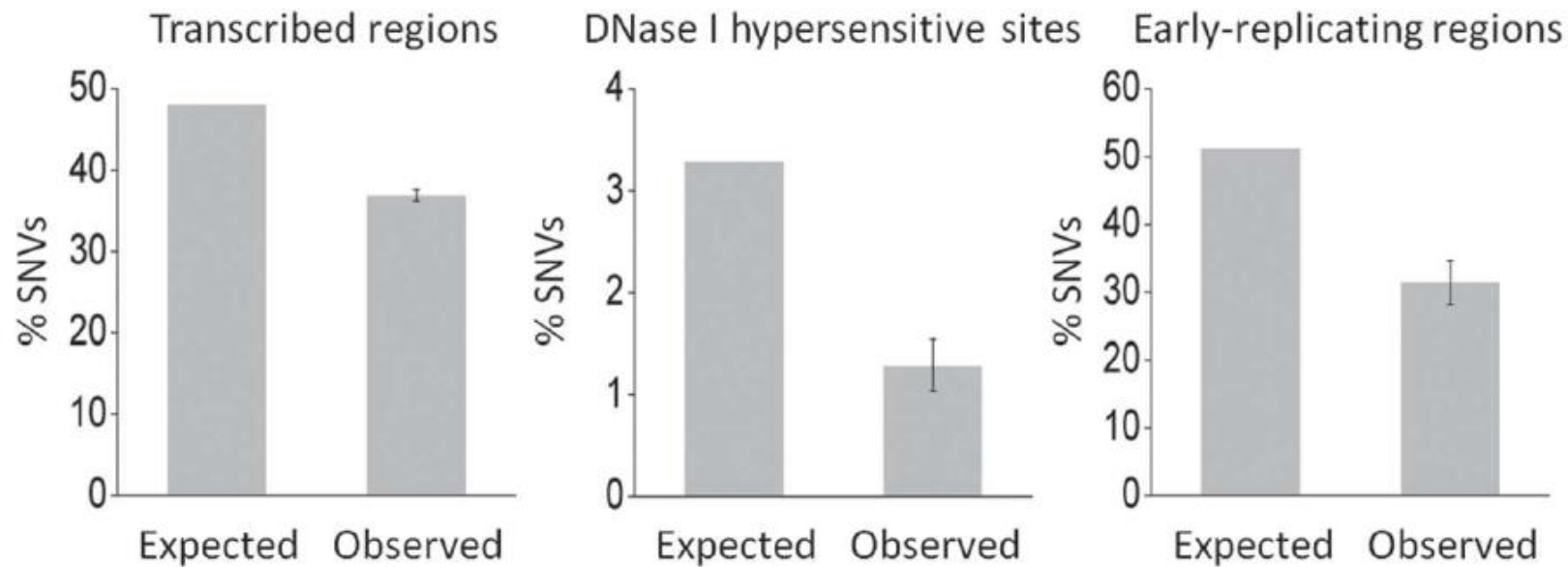
UV辐照产生环丁烷嘧啶二聚体 (CPDs) 和光产物 (PPs)

核苷酸切除修复 (NER)

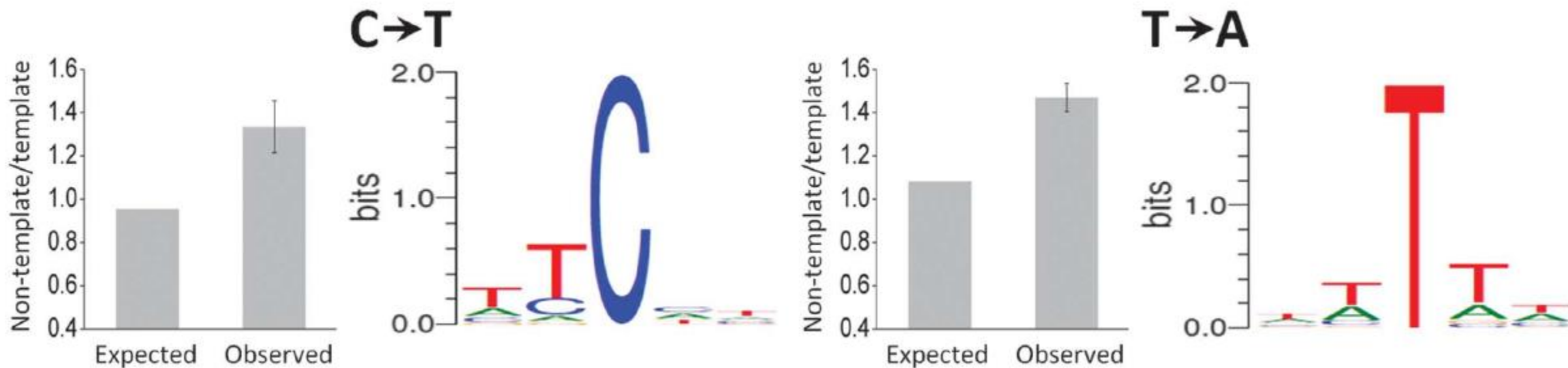
易错的跨损伤合成

SNVs率提高





NER 抑制了SNVs的出现及其偏好性



- 结论：LIANTI方法极大提高了CNV和SNV detection的分辨率，较传统的WGA精确度极大提升，对该技术的假阳性结果的产生进行了系统的分析，并提出了可行的解决方案。
- 启发：现有的科学技术不一定足够完美，还有待我们进一步挖掘完善，利用类比的方法，对发现的问题大胆假设并试验论证，发现并解决问题。
- 改进：可以继续探讨提高精度的CNV和SNVs 检测在生物学和药物发现的应用。仅对其由于缺乏细胞结构导致的NER机制缺失产生的假阳性进行了分析和改进，其他因素造成的准确性的影响未讨论。

THANKS!