

---

# 保护微生物“基因剪刀”的“暗物质”找到了

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/13702.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

保护微生物“基因剪刀”的“暗物质”找到了。

咔嚓、咔嚓……

科学家利用基因魔剪在特定DNA部位切开口子，对基因组进行编辑。

自2012年6月CRISPR-Cas9技术诞生后，这项被称为基因剪刀的革命性技术被用于植物育种、癌症治疗等各个领域，成为全球实验室里最风靡的基因编辑技术。它还以迅雷不及眼耳之势斩获2020年的诺贝尔化学奖。

CRISPR-Cas系统是微生物中广泛存在的抗病毒免疫系统——约90%的古菌和40%的细菌基因组中存在这一系统。中科院微生物所研究员向华在接受《中国科学报》采访时说。那么，这种系统如何在微生物中广泛存在并发挥作用？是否有一些暗物质在维持这一系统的稳定性？

经过近7年的研究，向华与微生物所研究员李明及合作者找到了保护微生物CRISPR-Cas系统的暗物质。相关研究4月30日发表于《科学》。

微生物免疫分子警察

实际上，‘基因剪刀’这一革命性的生物技术起源于科学家对微生物中一种特殊的免疫系统的研究，即CRISPR-Cas。该研究共同第一作者兼通讯作者李明对《中国科学报》说。

---

据介绍，CRISPR-Cas系统是在微生物中广泛存在的抗病毒（噬菌体）免疫系统。宿主菌通过将入侵病毒的特定DNA序列插入到其CRISPR结构中，可形成对该病毒的永久性记忆。这些记忆性DNA序列可经转录加工产生小分子RNA，它们携带了病毒的序列信息，能够指导CRISPR效应蛋白（如Cas9蛋白、Cascade蛋白复合物）特异性识别和切割再次入侵的病毒DNA，实现对该病毒的适应性免疫。

如果将CRISPR结构比作记录了病毒DNA这种‘犯罪分子’信息的档案库，那么CRISPR效应蛋白就像一些‘分子警察’，手持写有病毒序列特征的批捕文件（crRNA）在细胞内寻找并消灭‘犯罪分子’（病毒DNA）。李明解释说。

对此，向华表示，CRISPR-Cas系统的维持和表达往往消耗大量的物质和能量，给宿主细胞造成一定的负担，同时它也有发生自免疫的风险，即杀死宿主细胞。因此在进化过程中，细菌可能会丢弃这个系统。

那么，是什么在维持CRISPR-Cas系统在微生物中的广泛稳定性呢？微生物基因组中是否存在一类对其具有保护功能的暗物质？这是微生物学家长期关注却尚未充分回答的前沿科学问题。

经过反复的猜测和试错验证，研究团队发现，保护微生物CRISPR-Cas系统的暗物质的是一对RNA分子。

## 自私的护卫

向华和李明团队是较早从事CRISPR免疫机制研究的国内团队。早在2014年，他们利用一株名为西班牙盐盒菌的古菌及其病毒，系统解析了CRISPR高效获取病毒DNA序列信息的分子机制。

研究过程中，他们发现了一个奇怪的现象：CRISPR效应蛋白的编码基因（Cas5/6/7/8）无法逐一敲除，但可以作为整体一起敲除，从而推测分子警察Cas的基因簇中可能隐藏了一个细胞成瘾元件。也就是说，有一些‘暗物质’让细胞对CRISPR-Cas蛋白上瘾，没有这些蛋白，宿主细胞就会瘾发身亡。李明解释说。

---

那么，为了查明暗物质的身份，经过近7年的探索，他们在Cas的基因簇附近发现了一类由两个小RNA组成的全新的毒素-抗毒素系统，并将两个小RNA分别命名为毒素（CreT）和抗毒素（CreA）。他们发现这一对神秘小RNA通过一系列十分精巧的分子机制守护了CRISPR-Cas系统的结构和功能。

我们发现，当毒素-抗毒素系统与CRISPR-Cas偶联存在时，Cas效应蛋白可以和抗毒素共同抑制毒素的表达，而一旦Cas效应蛋白被破坏，就会释放毒素表达并杀死细胞。李明说。

他进一步解释，这说明CRISPR-Cas系统效应蛋白在细胞中具有双重生理功能，它们一部分扮演着分子警察的角色，携带写有病毒序列信息的批捕文件，寻找入侵的病毒DNA并将其消灭；而另一部分效应蛋白则手持抗毒素控制器，守护在定时炸弹毒素基因旁边，一旦CRISPR-Cas系统丢失或被病毒破坏，它们就引爆炸弹，炸毁细胞中关键的蛋白质合成机器，使细胞休眠甚至死亡。

CRISPR系统的这种貌似‘自私’的特性，使我们能够从更高纬度上认识微生物的免疫策略。向华补充说。在自然界中，微生物往往以群体的形式存在，当某个细胞的CRISPR系统被病毒破坏时，很容易沦为病毒大量复制和增殖的病毒工厂，可以产生成百上千的子代病毒侵染群体中的其他细胞。而当CRISPR内置了毒素—抗毒素RNA系统，一旦CRISPR效应物被病毒破坏，就会毁掉病毒复制和增殖所必需的细胞机器，从而保护群体中其他细胞不被侵染，因此，这是一种利他主义的群体防御策略。

这项研究中描述的发现无疑是新奇而有趣的。一位审稿人在同行评议中表示。其他审稿人也表示，这绝对是一项好研究代表了一个令人兴奋的和令人信服的想法。

打开了解RNA暗物质新窗口

据该研究共同第一作者、微生物所博士后龚路遥介绍，此前，科学家已发现6类毒素-抗毒素分子对，其中毒素均为蛋白质。这是研究人员首次在RNA层面发现毒素和抗毒素分子对。

由于缺乏保守的序列特征，非编码RNA的预测和功能研究是非常困难的。但实际上，越来越多证据表明，非编码RNA在细胞生命活动中发挥非常重要的功能。龚路遥说，这些RNA被称为基因组中的暗物质。

---

该团队还发现，在不同古菌、细菌不同类型的 CRISPR-Cas 系统中，存在的毒素—抗毒素类似物在序列上非常丰富多样，蕴藏了大量未知机制的功能性小RNA。这将为原核微生物‘非编码RNA暗物质世界’的研究打开一道宝贵的窗口，这些丰富多样的‘暗物质’的深入发掘将进一步推动生物技术的发展，包括对未来小RNA肿瘤药物、新型抗生素的研制等或将具有重要的启发意义。向华说。

这是一项十分优秀的研究，即使在CRISPR领域之外也很重要，有助于我们理解病毒防御和基因调控的共进化这一重要命题。美国国立卫生研究院生物技术信息中心教授Eugene Koonin为能够参与这项激动人心的工作而感到兴奋。（来源：中国科学报冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.abe5601>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：龚路遥等 来源：《科学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发