

---

# 新技术为打开基因奥秘提供“金钥匙”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14189.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！*

新技术为打开基因奥秘提供“金钥匙”。在真核细胞中，RNA可以形单影只，也可以与蛋白质珠联璧合。后者被称为RNA结合蛋白，它拥有着强大的基因调节能力。

RNA究竟与那些蛋白结合？将怎样作用于人类的发育、疾病？这都是悬而未解的难题。

6月10日，中国科学院生物物理研究所研究员薛愿超团队与合作者开发了可在微量细胞中鉴定RNA结合蛋白作用靶点的新技术LACE-seq，首次实现了在单碱基分辨率和单细胞层面精准鉴定RNA结合蛋白的结合位点，为研究RNA结合蛋白在胚胎发育和生殖疾病中的功能机制打开了大门。相关研究成果发表在《自然-细胞生物》。

## 寻觅工具

人类基因组共编码了约1500个RNA结合蛋白，它们往往通过结合RNA分子上的特定基序或结构元件而调控细胞内各种RNA分子的加工、定位、翻译和稳定性等。

研究表明，RNA结合蛋白在早期生殖、个体发育、细胞分化、增殖和凋亡等几乎所有的生理过程中都发挥了关键的调控作用。同时，RNA结合蛋白的突变会导致多种遗传性疾病。比如，肌肉萎缩性侧索硬化症、骨髓增生异常综合症等。

因此，准确鉴定RNA结合蛋白的结合靶标及精确结合位置是理解其生理和病理调控机制的前提。

薛愿超介绍，目前常用的鉴定RNA结合蛋白靶标的方法主要有RIP-seq和CLIP-seq。由于这两种方法都依赖于利用特异性抗体富集RNA结合蛋白及其所结合的RNA，而且需要百万数量级的细胞，这严重限制了这些方法在稀有细胞类型及临床穿刺样本中的应用。

比如，由于缺乏可在微量细胞甚至单细胞水平研究RNA结合蛋白靶标的实验方法，导致人们仍不清楚早期生殖过程中RNA结合蛋白及其复合物的分子机制。

当前针对RNA结合蛋白的相关技术研究多是在干细胞和体细胞等可以在体外大量扩增的细胞系中进行，而在早期生殖和临床穿刺等微量样本中的研究依然是个空白。薛愿超告诉《中国科学报》。

## 推开大门

---

曾经在华大基因从事两年RNA相关技术研发的苏瑞宝加入薛愿超团队，成为薛愿超的第二位博士生，为团队开发LACE-seq方法奠定了基础。

为了建立这个方法，苏瑞宝认真细致的优化了每一个实验条件。在LACE-seq方法搭建完成之后，团队重点研究了RNA结合蛋白Ago2/endo-siRNA沉默复合物在小鼠MII时期卵细胞中的作用靶标，解析了Ago2/endo-siRNA复合体在卵细胞中调控mRNA翻译以及抑制转座子介导的嵌合体转录本生成等一系列新机制和新规律。

在应用上，团队利用创建的LACE-seq方法，首次在卵细胞中绘制了Ddx4、Ptp1、Ago2和Mili等RNA结合蛋白的具体靶标和结合位置，率先发现Ago2/endo-siRNA沉默复合物在卵细胞中以非完全互补配对的方式抑制mRNA的翻译，并证明endo-siRNA的靶标Bub3、Chk1、Nuf2等的蛋白质水平变化可能与Ago2敲除后的表型相关。

此外，还证明了Ago2/endo-siRNA复合物可切割由逆转座子启动子起始的嵌合体RNA，该机制确保了卵细胞中转录组的完整性。

LACE-seq技术具有实验操作时间短、信噪比高、有效数据多、成本更加低廉等一系列优势，有效地解决了该领域难题以及现有实验方法的缺点。这些优势使得在珍稀的微量细胞，如早期生殖细胞、癌症干细胞、临床穿刺样本中研究RNA结合蛋白的调控、致病机理成为了可能。

LACE-seq技术通过线性扩增逆转录酶在RNA结合蛋白结合位点处的终止信号，首次实现了在单碱基分辨率和单细胞层面精准鉴定RNA结合蛋白的结合位点。

可以说，LACE-seq技术为研究RNA结合蛋白及其复合物在早期生殖、胚胎发育等过程中调控基因表达的新规律打开了大门。

## 建立图谱

RNA结合蛋白，英文简称RBP。

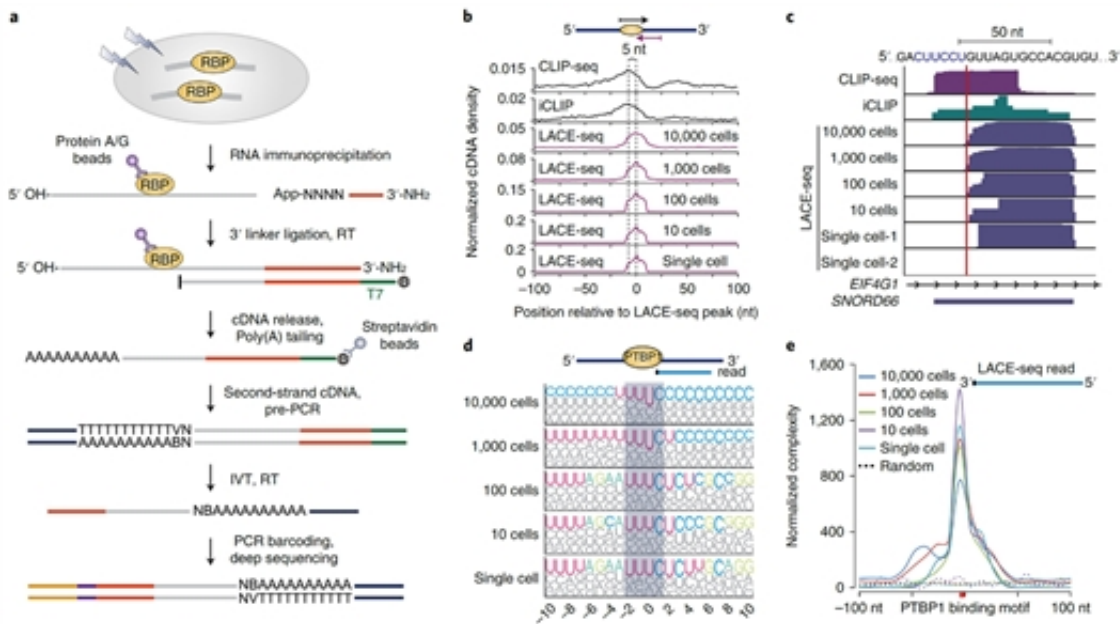
据相关研究，大约5-10%的人类蛋白质可以与RNA结合。但到目前为止，研究人员尚未对所有RNA结合蛋白进行普查，已知的RBP数量仍然是估计数。

RBP关系人类基因奥秘，功能重要，建立起RBP家族图谱，才能更有助于挖掘一个个金矿。

美国于2013年启动了一项大型研究计划，准备利用增强型的紫外交联和免疫共沉淀方法eCLIP来系统解码RBP的调控机制，目前已经成功绘制了150个RBP的结合图谱。

不过，我们国家迄今还没有相关的RBP图谱研究计划。

接下来，我们将与国内同行合作，希望快速推动LACE-seq方法的应用，尤其是在生殖及相关疾病中的研究，同时我们希望建立全自动化的LACE-seq平台，以大规模注释RBP的功能机制，并发起有中国特色的RBP图谱计划。薛愿超说。（来源：中国科学报韩扬眉）



LACE-seq方法可在微量细胞中准确鉴定PTBP1的结合靶标（课题组供图）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41596-021-00524-2>

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：薛愿超等 来源：《自然-细胞生物》

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