

---

# 南京大学团队在非天然核酸研究上取得重要进展

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16880.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！*

南京大学团队在非天然核酸研究上取得重要进展。近日，南京大学现代工程与应用科学学院、化学和生物医药创新研究院ChemBIC、配位化学国家重点实验室于涵洋教授课题组综合运用合成化学与定向进化的手段，从随机文库中鉴定了多个具有RNA内切酶活性的TNA序列。

北京时间2021年12月17日0时，该研究以An RNA-cleaving threose nucleic acid enzyme capable of single point mutation discrimination为题，发表在Nature Chemistry上。

王月瑶、王瑶博士是文章的共同第一作者，于涵洋教授、李喆教授是文章的通讯作者，宋东帆、孙昕和陈加余研究员对该工作亦有贡献。

RNA既能像DNA一样存储和传递遗传信息，又能像蛋白质一样催化反应，因此，科学家们认为地球早期的生命形式可能使用RNA这一类分子同时承担遗传物质和酶两个角色。但是，在前生命环境中，RNA的自发合成仍存在挑战，所以，科学家推测在地球生命进化早期，可能存在更简单的核酸分子，作为原始的、前RNA遗传物质。

苏糖核酸（threose nucleic acid，TNA）是一种化学结构更简单的人工核酸。TNA可以与互补的DNA、RNA或TNA链，按照碱基配对的原则，形成稳定的双螺旋结构。这个性质为信息在不同遗传系统（例如TNA和RNA）之间传递提供了可能。因此，TNA是一种可能的前RNA遗传物质（图1）。作为原始的遗传物质，TNA除了需要具备信息存储和传递能力之外，还需要具有催化生物分子发生化学反应的活性。



图1：TNA是可能的原始遗传物质（图：王国燕、陈磊）

鉴定有催化活性的TNA分子不但在回答生命起源相关问题方面具有重要的科学意义，这些能加速化学反应的TNA酶在生物技术和分子医学领域也有潜在的应用价值。TNA可以有效抵抗核酸酶的降解，具有优越的生物稳定性，因此，开发功能性TNA能够为基因治疗等领域提供新型工具（图2）。



图2：TNA酶催化降解RNA（图：王国燕、陈磊）

近日，于涵洋教授课题组综合运用合成化学与定向进化的手段，从随机文库中鉴定了多个具有RNA内切酶活性的TNA序列。这些TNA酶催化RNA底物在特定的位点发生切割反应（图3）。其中Tz1具有最高的催化活性，作者对其进行了系统的结构和生化表征（图4）。

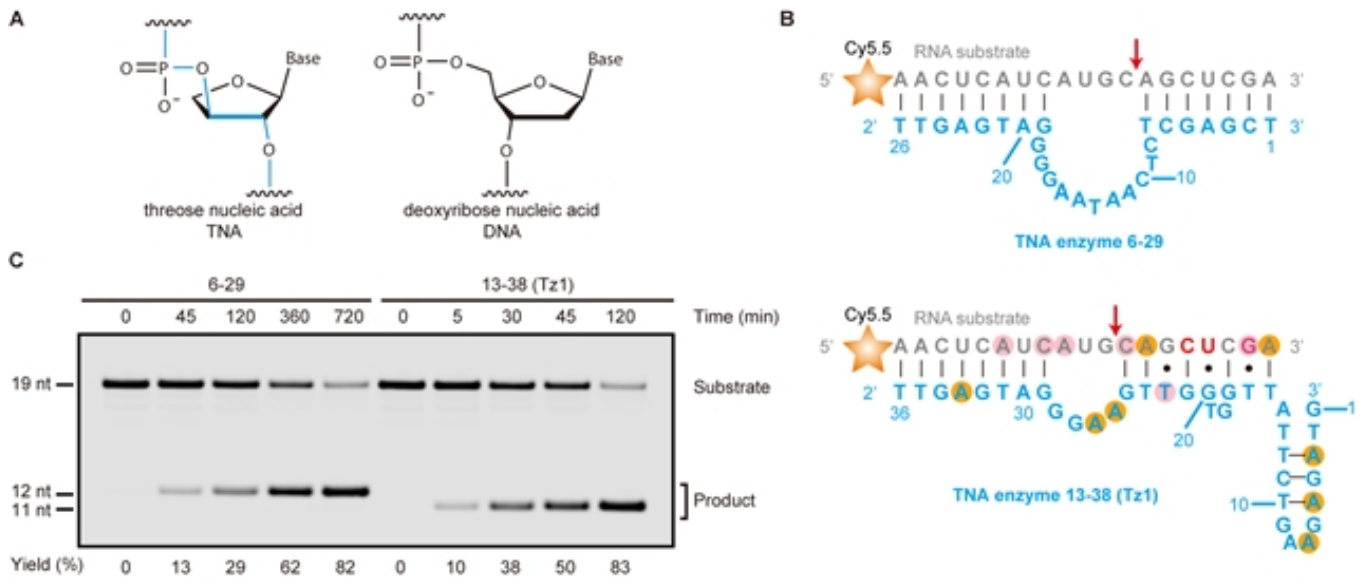


图3：TNA酶催化RNA切割反应

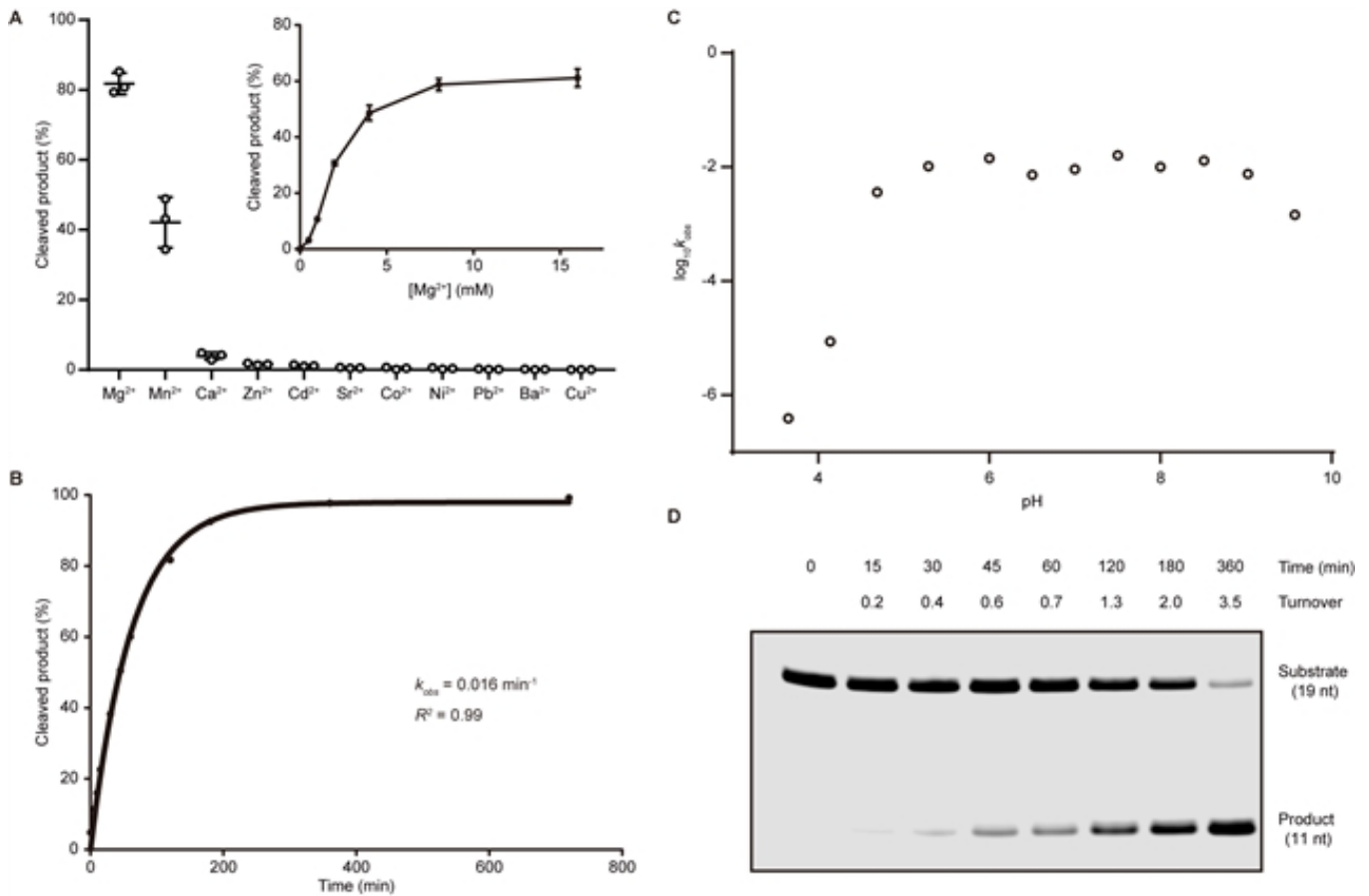


图4：Tz1的生物化学表征

因为RNA是细胞内遗传信息流动的关键一环，因此可作为生物医药领域的重要靶点。作者尝试

使用Tz1切割一个EGFR（表皮生长因子受体）突变基因产生的RNA，该突变导致非小细胞肺癌患者对酪氨酸激酶抑制剂类的靶向药产生耐药。作者意外地发现Tz1能区分底物上的单位点突变，即选择性切割发生了突变的基因转录本，而不影响正常的基因转录本（图5）。利用这个性质，作者进一步展示了Tz1可以在细胞内介导高度选择性的基因沉默，为基因治疗提供了新型工具分子（图6）。

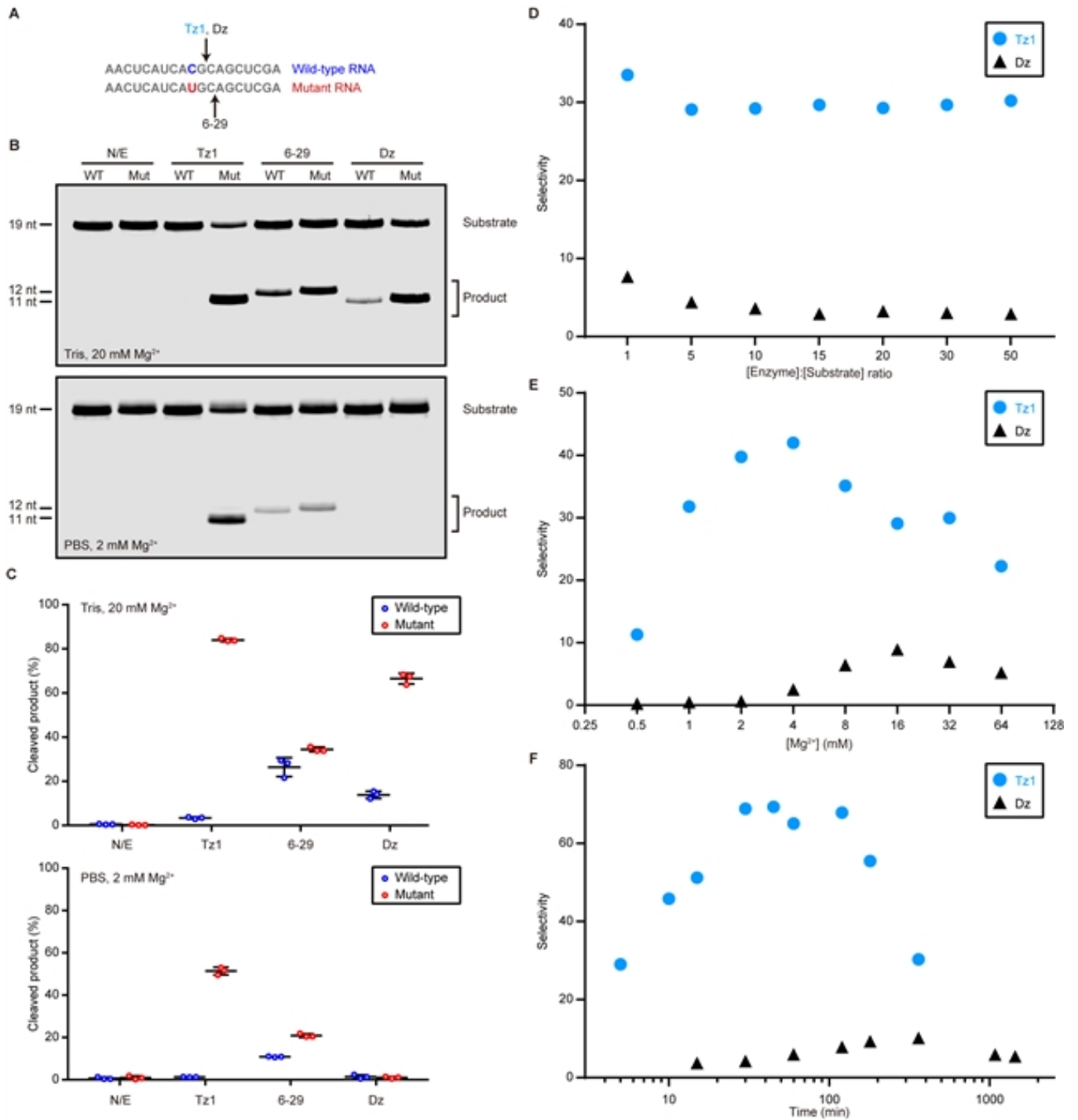


图5：Tz1选择性切割突变体EGFR的转录本

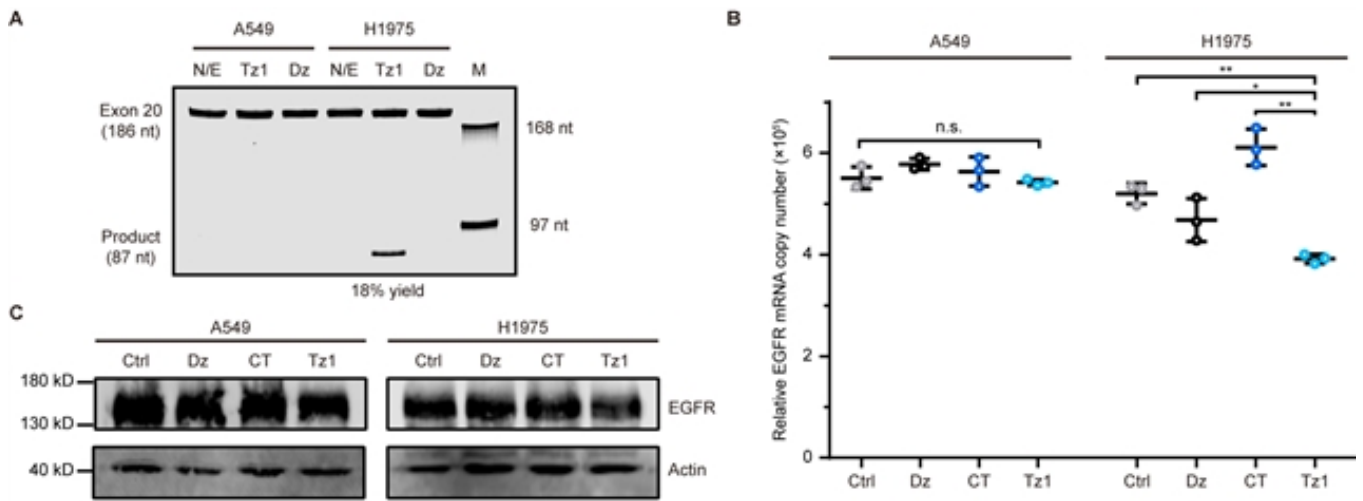


图6：Tz1在细胞内介导选择性基因沉默

总之，这一研究工作鉴定了具有RNA内切酶活性的TNA序列，为TNA作为原始遗传物质提供了进一步的实验支持。另一方面，该TNA酶能区分底物RNA上的单位点突变，在细胞内选择性沉默突变基因的转录本，为基因治疗提供了新型工具分子（图7）。



图7：TNA搜索并切割突变RNA（图：王国燕、陈磊）

---

这项工作得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金委、中央高校基本科研业务费等项目的支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-021-00847-3>

作者：于涵洋等 来源：《自然-化学》

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