首个酶法检测DNA中dU碱基技术诞生

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/17209.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！

首个酶法检测DNA中dU碱基技术诞生。



单碱基水平精确定位dU在DNA乃至基因组位置示意图。 受访者供图

迄今为止，人类还无法从单个碱基分辨率水平上检测到脱氧尿嘧啶（dU），这成为DNA序列检测的盲区和瓶颈之一，严重阻碍了对dU功能的认知和对DNA遗传密码的理解。

1月17日，中科院院士、同济大学教授陈义汉课题组和同济大学研究员马红辉课题组、复旦大学研究员胡晋川课题组共同在《美国化学会志》发表文章，研究人员借助一种特殊的酶分子，发明了灵敏性好、特异性强和分辨率高的DNA检测技术，第一次用酶法在单碱基分辨率水平上精准检测DNA中的dU，实现了DNA中dU碱基检测技术的根本性突破。

突破测序瓶颈

众所周知，DNA是生物体的遗传密码。通常认为它们包括腺嘌呤（A）、胸腺嘧啶（T）、鸟嘌呤（G）和胞嘧啶（C）四个碱基。

后来的研究发现，DNA中还存在另外的碱基dU，这些碱基共同组成了DNA的基本元素。

从原核生物到真核生物，从单细胞生物到人类，除外A、T、G和C外，它们的DNA中还包含着比例不等的dU。但是，迄今为止人类还难以从单碱基分辨率水平上检测到dU，这阻碍了对dU功能的认知和对DNA遗传密码的理解。陈义汉告诉《中国科学报》。

在艾滋病病毒的DNA中，每20个碱基就有一个以上的dU；在疟原虫的DNA中，dU占碱基的比例

约为十万分之一。dU既能通过C碱基脱氨产生，又能冒充T碱基掺入到基因组中。

由于缺乏敏感又特异的单碱基分辨率dU测序技术，人们不能像其它碱基（A、T、G和C）那样实现dU在DNA中的精准定位。

也就是说，现在的dU检测技术可以证实若干碱基中存在dU碱基，但不能确定dU碱基位于哪些具体的碱基之间。该论文第一作者、同济大学博士研究生江柳丹对《中国科学报》说，dU碱基的生物学意义是什么？dU碱基在疾病发生发展中的意义又是什么？要回答这些问题，必须取得单碱基分辨率水平上dU碱基检测和定位的突破，不能在单碱基分辨率水平上精准定位碱基，就无法从DNA序列层面推断碱基编码的氨基酸和蛋白质序列。

精准钓捕 化敌为友

dU具有双面性，它有时是人类健康的朋友，有时又可能化身为人类健康的敌人。

很多报道发现，当机体面对不同抗原时，免疫细胞需要dU作为中间体，产生多种多样的抗体，帮助抵御诸如新冠病毒之类的病原体对人类的侵害。该论文共同通讯作者、同济大学研究员马红辉说，而当肿瘤或心血管疾病患者体内出现dU时，则可能导致患者的基因组不稳定，加速这些患者病情的发展。

显然，能精准检测dU在DNA中的分布情况，将有助于评估人类个体的生理学机能和疾病的预后。

然而，寻找DNA中dU的精确位置如同大海捞针，研究人员经过多年的探索，最终发明了优越的单碱基分辨率的dU测序技术。

马红辉介绍说，该测序技术首先要找到一个合适钩子——一类耻垢分枝杆菌来源的，名为UdgX的新型糖苷酶。该糖苷酶能够将DNA的dU切除，形成一个缺口，并同时与对应的核糖形成共价键，最终将其捕获。

作为钩子的糖苷酶 钓到含dU的DNA片段后，还需要进一步确定dU位置。接下去，要发挥DNA高保真聚合酶特性。这个酶就如同行驶在DNA轨道上的列车，当碰到被这种糖苷酶标记的dU缺口时，会被动地原地停车。

然后，研究人员结合高通量测序技术，将停车信号放大，最终在单个碱基的水平上精确地定位dU在DNA乃至基因组上的位置。

酶法检测优势明显

为便于该测序技术的传播和普及，研究人员将该技术命名为Ucaps-seq。从此，一个基于新型糖苷酶的在单碱基分辨率水平上的dU检测技术诞生了。

基于该技术，人们可以像检测DNA中的A、T、G和C那样精确地检测DNA中的dU。

Ucaps-seq测序技术是国际上第一个酶法检测DNA中的dU碱基的技术。陈义汉说，现存的dU测序技术均为化学法，而且，酶法测序技术明显优于化学法测序技术。

酶法测序技术灵敏性好、特异性强、分辨率高。此外，该技术还具有实际应用中效率高、成本低、很少发生假阳性，也很少受到干扰因素影响的特点。例如，既有的dU化学测序技术需要先利用一种酶切除dU，使之成为无嘧啶的位点，而这样的处理较难与DNA自身存在的无嘧啶位点区分，不可避免地导致假阳性发生。

为进一步验证Ucaps-seq测序技术的有效性，研究人员首先在合成的DNA探针模型上验证了该测序技术的原理，然后在诱变后的癌症细胞和B细胞中，验证了Ucaps-seq测序技术的单碱基分辨率效能，最后还对基因编辑脱靶进行了评估，发现该测序技术对基因编辑脱靶具有强大的识别能力。

Ucaps-seq技术的诞生，特别是其检测试剂盒的应用，将像其他碱基检测一样便捷高效。陈义汉说，这将大大推进核酸序列检测、遗传密码的破译和人类对核酸的认知。（来源：中国科学报张双虎 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1021/jacs.1c11269

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：陈义汉等 来源：《美国化学会志》

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转发