
研究提出精准可控的哺乳动物细胞基因表达系统

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22454.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！

研究提出精准可控的哺乳动物细胞基因表达系统。

3月18日，中科院深圳先进院合成所娄春波课题组与北京大学物理学院定量生物学中心欧阳颀、钱珑团队的合作成果发表于《自然—通讯》。

研究人员通过在哺乳动物构建人工正交转录系统，实现了单个和多个启动子转录活性的精准微调，构建了具有预测能力的多基因表达量的定量热力学模型，并将这个定量模型应用于甲型流感病毒(H1N1)病毒样颗粒(VLP)组分与产量的优化设计。

在哺乳动物细胞中，精确调控基因线路对于细胞适应环境、稳态维持和发育分化等生理功能至关重要。关键基因表达量过量或不足都可能导致癌症等重要疾病。多个细胞命运决定因子表达剂量也是重塑细胞命运分化和发育的关键因素。

但在哺乳动物细胞中，基因表达受到基因顺序、基因组位置等多种复杂因素的影响，使得精确控制基因表达剂量变得非常困难。因此，亟需开发模块化、不受细胞类型影响且可编程的基因表达系统。

对此，研究人员提出了一种设计策略，旨在开发一种模块化、独立于宿主的正交型转录系统。该正交型转录系统由正交型启动子库和单体RNA聚合酶(RNAP)组成。该系统通过将RNA加帽酶与单体RNAP融合，可确保原核来源的单体RNAP在哺乳动物细胞中按照跨域方式实现基因转录、转录后修饰、出核和翻译等真核系统蛋白质表达的必需步骤。

研究发现了不同基因表达活性的竞争效应，并建立了定量的热力学模型。针对两个基因的竞争问题，研究团队设计了一个哺乳动物细胞系中的两个报告基因。在这个双报告基因体系中，每个报告基因由正交型启动子库中的七个代表性启动子之一控制，共有49种不同的组合。实验结果发现，一个基因的强启动子显著降低了另一个基因的表达。这个结果证明了两个报告基因在竞争有限资源([RNAP]_{free})。因此，研究提出了利用[RNAP]_{free}取代的[RNAP]_{tot}的新型热力学方程式。

此外，为证实正交转录系统的优势，研究团队使用定量热力学模型优化了病毒样颗粒的多个亚基的基因表达剂量。

综上，该研究开发了一种模块化、可编程的正交型转录调控系统。该研究还建立了基于胞内资源竞争和结合能的定量热力学理论模型，可以实现对哺乳动物细胞中多个基因表达剂量的精确设计和预测。通过利用这种正交型转录系统，研究团队还成功地优化了甲型流感病毒的病毒样颗粒，

为新型高效甲型流感疫苗的开发和生产提供了潜力。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-023-37244-y>

作者：娄春波等 来源：《自然—通讯》

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