
人类剪接体的第一张蓝图来了

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30410.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！

人类剪接体的第一张蓝图来了。剪接体是每个细胞中最复杂、最精细的分子机器，西班牙巴塞罗那基因组调控中心（CRG）的研究人员绘制了人类剪接体的第一张蓝图。近日，这项耗时十多年才完成的科学成果发表于《科学》。

剪接体编辑从DNA转录的遗传信息，使细胞能够从单个基因中产生不同版本的蛋白质。超过9/10的人类基因由剪接体编辑，这一过程中的错误与一系列疾病有关，包括大多数类型的癌症、神经退行性疾病和遗传疾病。

剪接体涉及的组件数量之多及其功能之复杂，意味着直到现在它仍是人类生物学中难以捉摸和未知的领域。

蓝图显示，剪接体的各个组件比想象的要专业得多。因为功能尚不清楚，其中许多组件以前没有被考虑用于药物开发。这一发现可以带来更有效、副作用更小的新疗法。

我们发现的复杂性令人震惊。我们曾经将剪接体概念化为一个单调但重要的剪切和粘贴机器。现在，我们将其视作许多不同的柔性凿子的集合——允许细胞雕刻遗传信息，精确度堪比古代大理石雕刻大师。通过准确了解每个组件的作用，我们可以找到全新的角度治疗各种疾病。该研究的主要作者、CRG的研究员Juan Valcárcel说。

人体内的每个细胞都依赖于DNA的精确指令来正常运作。这些指令被转录成RNA，然后经历一个关键的被称为剪接的编辑过程。在剪接过程中，RNA的非编码片段被移除，剩余的编码序列被拼接在一起，形成蛋白质生产的模板或配方。

虽然人类有大约2万个蛋白质编码基因，但剪接可以产生至少5倍的蛋白质，有人估计人类可以创造超过10万种独特的蛋白质。

剪接体是150种不同蛋白质和5种小RNA分子的集合，它们协调编辑过程，但直到现在，其众多组件的具体作用还没有完全被了解。CRG研究团队在人类癌细胞中逐一改变305个剪接体相关基因的表达，观察了对整个基因组剪接的影响。

他们的工作揭示了剪接体的不同组件具有独特的调节功能。至关重要的是，他们发现剪接体核心蛋白质在决定遗传信息如何处理并最终影响人类蛋白质多样性方面高度专业化。

例如，一个组件负责选择移除哪个RNA片段，一个组件确保在RNA序列的正确位置进行切割，

而另一个组件则像监护人或保安一样，防止其他组件过早发挥作用，破坏模板。

论文作者将他们的发现比作电影或电视节目繁忙的后期制作现场，其中从DNA中转录的遗传信息像原始镜头一样被组装。

有很多剪辑师在审阅材料，并迅速决定一个场景是否被最终剪辑。在好莱坞大片的规模上，这是一个令人惊讶的分子专业化水平，但有一个意想不到的转折。任何一个贡献者都可以介入，负责并指示方向。这种动态并没有导致制作崩溃，而是产生了电影的不同版本。论文共同通讯作者、CRG的Malgorzata Rogalska说。

这项研究最重要的发现之一是剪接体是高度互联的，破坏一个组件可能会在整个网络中产生广泛的连锁反应。

例如，该研究操纵了剪接体组件SF3B1，已知其在许多癌症中发生突变，包括黑色素瘤、白血病和乳腺癌。它也是抗癌药物的靶点，尽管其确切的作用机制目前还不清楚。

研究发现，改变癌症细胞中SF3B1的表达会引发一系列事件，影响细胞整个剪接网络的1/3，导致失败的连锁反应。

这一发现十分重要，因为传统疗法——比如针对DNA突变的疗法往往会导致癌细胞产生耐药性。癌细胞的一种适应方式是重新连接它们的剪接机制。靶向剪接可以将患病细胞推过一个无法补偿的临界点，导致其自我毁灭。

癌细胞在剪接体上有如此多的改变，已经达到了生物学上可能的极限。它们对高度互联的剪接网络的依赖是一个潜在的‘阿喀琉斯之踵’，我们可以利用这一点设计新疗法，我们的蓝图提供了一种发现这些弱点的方法。Valcárcel说。

除了癌症，还有许多其他疾病是由剪接错误产生的缺陷RNA分子引起的。有了公开提供的剪接体的详细图谱，研究人员现在可以精确找出患者细胞中剪接错误发生的确切位置。

我们希望这能成为研究界的宝贵资源。Valcárcel说，纠正剪接错误的药物已经彻底改变了脊髓性肌萎缩症等罕见疾病的治疗。这一蓝图可以将这一成功扩展至其他疾病的治疗上，并使这些治疗成为主流。

目前的剪接治疗主要集中在罕见疾病上，但这只是冰山一角。我们正在进入一个可以在转录水平上解决疾病的时代，创造出改变疾病的药物，而不仅仅是治疗症状。我们的蓝图为全新的治疗方法铺平了道路，这只是时间问题。Rogalska说。（来源：中国科学报 文乐乐）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.adn8105>

作者：Juan Valcárcel 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