
切割RNA！“螃蟹剪”成基因组“维稳斗士”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/31448.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！

切割RNA！“螃蟹剪”成基因组“维稳斗士”。在复杂的人体系统内，时时刻刻都在上演着忙碌的细胞活动：运输氧气、吞噬细菌、传递神经信号……怎样保证这些细胞各司其职、井井有条？离不开特殊的指挥官——非编码小RNA。

非编码小RNA是一类不直接参与蛋白质转化的RNA，包括miRNA、siRNA和piRNA。其中，piRNA在动物生殖细胞发育和生成过程中扮演不可或缺的角色。然而，长期以来，关于piRNA的功能和机制却一直是个谜团。

西湖大学生命科学学院、西湖实验室特聘研究员申恩志团队联合特聘研究员吴建平团队，成功揭示了小鼠体内PIWI蛋白（即MILI蛋白），以及其与piRNA协作切割目标RNA的全过程。1月15日，该研究在线发表于《自然》。

论文审稿人给出高度评价：这些结果阐明了PIWI-piRNA复合物在靶向RNA切割中的分子机制，对理解piRNA介导的基因组保护的分子基础做出了重要贡献。

神秘的螃蟹剪

非编码小RNA具有强大的调控功能，是近年来生命科学领域的研究热点。申恩志告诉《中国科学报》，piRNA就像人体里的卫士，专门在有害的RNA上来一刀，维持生殖细胞基因组的稳定性和完整性。

其中，转座子就是piRNA的主要敌人，又称转座元件或跳跃基因，带着属于自己的一段序列，在基因组中自主复制和位移，这种随意的跳跃会导致基因组的不稳定，诱发血友病、癌症等疾病，因而转座子一度被称作垃圾基因。

尽管转座子能够伪装身份，混入正常RNA中，但聪明的piRNA可以通过自身序列，和有害转座子序列进行对比，精准识别真实身份。

然而，要想击败敌人，piRNA还需要一位得力助手——隶属Argonaute蛋白的PIWI蛋白。

PIWI蛋白像一只大螃蟹，挥舞着两只钳子，与PIWI蛋白结合形成复合物PIWI-piRNA。在piRNA的火眼金睛下，轻松切割目标转座子RNA，确保正常的生殖细胞发育以及遗传信息的准确传递。

不过，从分子机制的角度而言，PIWI-piRNA的剪刀如何完成切割？始终是个未解之谜。

申恩志团队以小鼠体内MILI蛋白为研究对象，对piRNA如何调控靶向RNA这一基本科学问题，展开了系统研究。他们发现随着piRNA与靶标转座子RNA的碱基互补配对增加，PIWI-piRNA复合物逐渐张开右侧钳子，匹配到一定程度时，啪一下闭合，锁紧piRNA-靶标RNA双链，此时螃蟹头的U型环起到辅助作用，将双链RNA固定在正确的活性位点，带有核酸内切酶活性的左侧钳子进行精准切割。

在识别目标RNA过程中，PIWI蛋白经历了开放、中间、关闭的三种过渡状态。申恩志告诉记者，该团队首次全面阐述了PIWI-piRNA复合物的动态轨迹变化，还发现了对RNA切割催化中心至关重要的新关键位点。

我们发现了piRNA的工作机理，这对生物学功能的研究也有很大的引领和促进作用。申恩志说，这一成果也有望为相关分子机制研究的延展提供新思路 and 奠定坚实基础。

突围的后起之秀

提起piRNA，可能很多人都不太熟悉。但它的两个兄弟——非编码小RNA家族的miRNA和siRNA，名气则大得多，分别荣获2024年和2006年诺贝尔生理学或医学奖。

作为明星家族的重要成员，piRNA的研究之路异常坎坷。

不同于miRNA和siRNA，尤其是miRNA，自2000年进入研究的井喷时刻，涌现出一批功能和机制研究。申恩志告诉《中国科学报》。

2006年，在动物生殖细胞中发现一类新的小非编码RNA，由于能与PIWI家族蛋白相互作用，因此将其命名为piRNA。对其功能和机制的研究都正在探索之中。

2015年，刚刚开始博士后工作的申恩志出于好奇，将目光投向非编码小RNA，特别是这类特殊的piRNA，由此踏上非编码小RNA的探索之旅。

PIWI蛋白广泛存在于动物体的生殖细胞中，导致对其功能和分子机理的研究极其困难。需要寻找合适的实验体系和建立有效的实验方法平台，才有望取得突破，但是这个过程往往充斥着多次尝试、失败和迷茫。申恩志叹了口气，2018年，他利用模式动物秀丽隐杆线虫，研究了PIWI蛋白与piRNA信号途径的分子机制，结合遗传和分子生物学的方法，我们慢慢对非编码小RNA领域有了一定认识，当时相关研究发表于《细胞》。

这一阶段性的成果极大提振了申恩志的信心。

2019年，他加入西湖大学生命科学学院，致力于研究小RNA的生物学功能与作用机理。经过两年的不断探索，他带领课题组尝试了不同的实验体系和实验条件，多次尝试PIWI蛋白的制备，但是实验体系的建立基本都是失败的，要么是纯度不够，要么是无法分离部分核酸、装载piRNA序列，反复的尝试和失败，给申恩志团队浇了一盆盆冷水。

直到2021年，功夫不负有心人，他们终于等来幸运之神，成功搭建起了完整的实验研究体系，为piRNA信号通路的机制研究奠定基础。

不过在科研里，问题永远是一个接一个。申恩志笑着说，例如，由于PIWI蛋白的切割处于高速动态过程当中，如何揭开RNA被切割的神秘面纱，成了摆在申恩志团队面前新的难题。

我们采用生物化学和结构生物学的方法，联合生命科学学院的吴建平团队，对该问题进行了攻关。申恩志说，通过对PIWI-piRNA二元复合物结合靶向RNA的动态构象分析，最终成功追踪PIWI蛋白的三种状态：开放态、中间态和锁定态，首次描绘了PIWI-piRNA靶向调节RNA的动态轨迹。

不试试，怎么知道做不成

申恩志也没想到，这条piRNA的研究之旅，一走就是十年。

目前，我们所发现的也只是冰山一角。回望十年的探索，申恩志万分感慨，在2015年刚接触piRNA时，很多复杂的问题都有待解决。但你不试试，怎么知道做不成。

申恩志告诉记者，刚刚接触这一领域时，许多知识和现象都只能从书本上获得，尽管有了初步理解，但书中也存在很多有可能的不确定内容。

从科研角度看，一定要找到确切答案。尽管心里没底，申恩志仍怀着对科学问题就得追根问底的态度，勇敢踏上科研探索之旅。

复杂生命是怎样出现的，我们该如何理解治病、治疗疾病，为非编码小RNA在这些方面具有重要作用。申恩志告诉记者，但生物体非常复杂，有几十万乃至上百万的不同RNA分子，它们匹配的具体机制是什么样？在此过程中，其他蛋白是否发挥作用？

揣着这些疑问，申恩志带领团队正在一步步摸索，尝试使用各种不同的学科方法，建立了新的生物学研究体系，努力揭开piRNA的神秘面纱。

从2015年的小白，从不同视角逐渐摸索，到现在形成了初步认识，申恩志笑称，这段研究之旅就像爬山，起初只是出于好奇，但在摸索过程中，发现这条路越来越长，一眼望不到头，在逼近极限时突然看到山顶的影子，才真正领悟到大自然的奥秘。

如今，申恩志团队攀登的脚步也并未停歇。

我们最终目标是更好地理解这种非编码小RNA的机制及其生物学功能，并希望能够更好地把这种理解变成实际的应用。申恩志举了个例子，RNA本质上正是一种核酸，而近些年核酸药物的出现也让申恩志团队看到了转化应用的曙光。

但无论前行是否坎坷，申恩志始终坚信，不能别人说什么就是什么，必须自己尝试，才能有最真实的体会。（来源：中国科学报 赵宇彤）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08438-1>



?

申恩志（后排左五）及课题组（课题组供图）

作者：申恩志等 来源：《自然》

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](http://www.iikx.com)转发