

陈义汉院士等联合发明：

# 首个酶法检测 DNA 中 dU 碱基技术

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

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。

近日，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

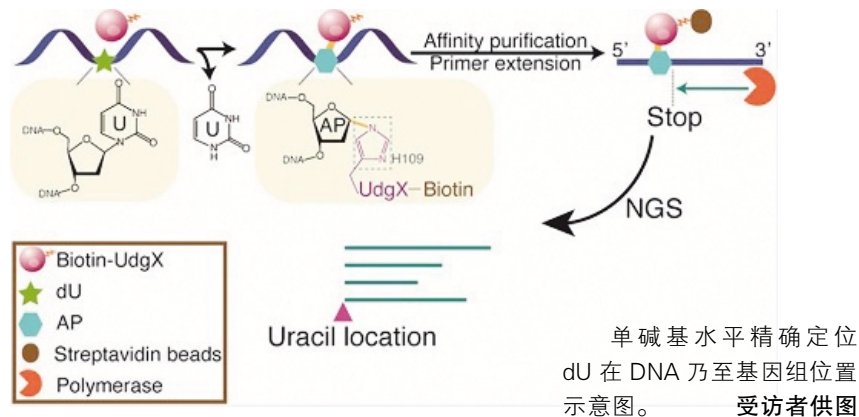
众所周知，DNA 是生物体的遗传密码。通常认为它们包括腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)等4个碱基。后来的研究发现，DNA 中还存在另外的碱基 dU。这些碱基共同组成了 DNA 的基本元素。

“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。”陈义汉告诉记者。

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，人们不能像其他碱基(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。”论文第一作者、同济大学博士研究生江柳丹对记者说，“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”——有时是人类健康的朋友，有时又可能化身人类健康的敌人。

“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。”论文共同通讯作者马红辉说，“而当肿瘤或心血管疾病患者体内出现 dU 时，可能加速病情发展。”

显然，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的“钩子”——一类耻垢分枝杆菌来源、名为 U dgX 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，就会被动地原地“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，研究人员将其命名为 U caps-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，精确检测 DNA 中的 dU。

“U caps-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，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 U caps-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 U caps-seq 测序技术的单碱基分辨率效能，最后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。

“U caps-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、遗传密码破译和人类对核酸的认知。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1021/jacs.1c11269>

医讯

## 研究表明我国越早开展乙肝全民筛查越好

本报讯 近日，西安交通大学中澳传染病联合研究中心与香港大学李嘉诚医学院、澳大利亚莫纳什大学医学院合作，开展全国成年人群最具成本效果的乙肝病毒(HBV)筛查策略研究，可帮助有关决策部门合理分配用于预防和治疗慢性乙型肝炎的预算。相关成果发表于《柳叶刀—全球健康》。

中国目前具有全球最高的乙肝疾病负担，然而仅有 19% 的感染者诊断出肝炎，这与世界卫生组织提出 2030 年诊断率达到 90% 的目标相差甚远。绝大多数感染均集中在 18 岁以上的成年人。

该研究证实，中国在未来十年内对 18~70 岁人群通过乙肝两对半筛查方式进行乙肝筛查为最佳策略。根据中国不同地区的预算水平，政府可选择低成本策略；因为无论哪种策略较中国当前现实状况都具有成本效果，越早开展全民筛查收益越大。

(张行勇)

相关论文信息：[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00517-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00517-9)

## 科学家给单个癌细胞做精准光学微手术

本报讯 近日，暨南大学纳米光子学研究院教授辛洪宝等在单细胞光学微手术研究中取得重要进展。他们利用热等离子体与光学捕获相结合的方法，实现了单个癌细胞的微手术和细胞内细胞器的精准操控。相关研究发表于《纳米快报》。

研究人员提出一种热等离子体与光学捕获相结合的新方法，在不干扰邻近细胞的情况下，实现了对单个癌细胞的精准光学微手术，进一步实现靶向高效基因递送和细胞内线粒体的提取与操控。该方法利用局部等离子体光热效应，对细胞膜进行靶向可控穿孔和细胞膜可逆修复，通过细胞膜孔洞实现靶向基因递送，进一步利用光纤光镊进行细胞内线粒体等细胞器的光学提取和精确操控。

(朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c04075>