

科学家发现罕见 CRISPR 系统

为基因编辑带来新希望

本报讯 CRISPR-Cas9 最为人所知的是，它是一种编辑 DNA 的实验室工具。但它其实还是免疫系统的一部分，能够帮助某些微生物对抗病毒。

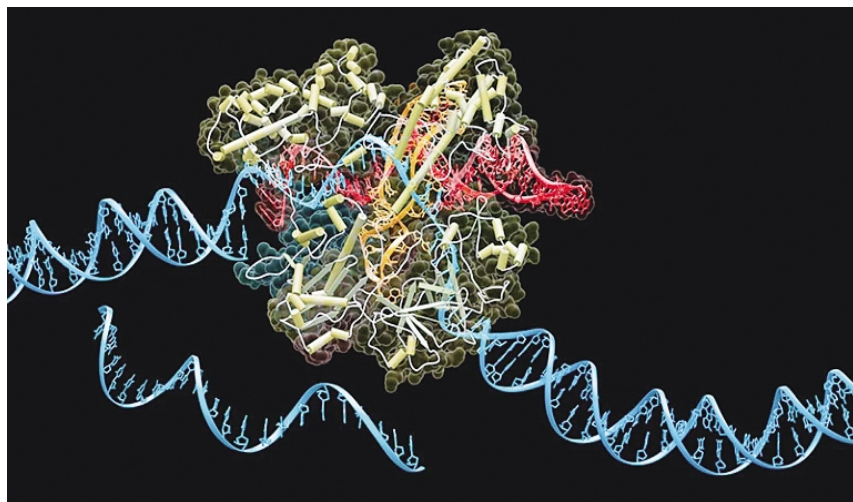
美国麻省理工学院生物化学家张锋团队联合美国国家生物技术信息中心研究人员开发出一种新算法，在数十亿个蛋白质序列中发现了新的罕见 CRISPR 系统，后者最终有望被改编成基因组编辑工具。相关成果近日发表于《科学》。

“我们对 CRISPR 系统的多样性感到惊讶。”张锋说，“做这种分析可以让我们一石二鸟——既研究生物学，也可能找到有用的东西。”

单细胞细菌和古细菌使用 CRISPR 系统保护自己免受噬菌体的侵害。CRISPR 系统通常由两部分组成：识别并结合噬菌体 DNA 或 RNA 的“引导 RNA”分子，以及在引导 RNA 指示的位点切割或干扰遗传物质的酶。

迄今为止，研究人员已经确定了 6 种 CRISPR 系统，分别为 I 到 VI。它们有不同的特性，包括使用酶的类型，以及识别、结合和切割 RNA 或 DNA 的方式。用于基因工程的 CRISPR-Cas9 系统通常被归类为 II 型，而其他类型的 CRISPR 特征可能在其他方面有用。

为了在自然界找到不同的 CRISPR 系统，张锋和同事开发了一种名为



用于发现和切割特定 DNA 序列的 CRISPR-Cas9 系统。图片来源: Carlos Clarivan

FLSHclust 的算法，可分析公共数据库中的基因序列。这些数据库包含来自细菌和古细菌的数十万个基因组、数亿个未与特定物种相关联的序列，以及数十亿个编码蛋白质的基因。FLSHclust 通过寻找基因序列之间的相似性，并将它们分组到约 5 亿个簇中，最终发现了 CRISPR 的相关基因。

通过观察这些簇的预测功能，研究人员发现大约 13 万个基因通过某种方式与 CRISPR 相关，其中 188 个是以前从未见过的。他们在实验室测试了几个基因以了解它们的作用。实验结果揭示了 CRISPR 系统用来攻击噬菌体的各种策略，包括解开 DNA 双螺旋结构，从而使基因以插入或删除

的方式切割 DNA。他们还发现了“抗 CRISPR”的 DNA 片段，这可能有助于噬菌体避开细菌。

在这些新基因中，有一种完全未知的靶向 RNA 的 CRISPR 系统代码，研究团队将其命名为 VII 型。论文通讯作者之一、美国国家生物技术信息中心生物学家 Eugene Koonin 表示，找到新的 CRISPR 系统越来越难，VII 型和任何其他尚未被识别的 CRISPR 类型在自然界中是极其罕见的。“可能需要付出巨大的努力才能找到下一种类型。”

法国巴黎萨克雷大学微生物学家 Christine Pourcel 说，很难确定某些类型的 CRISPR 系统是否罕见，因为它们对微生物要么没有用处，要么专门适应于

生活在特定环境中的生物体。她补充说，由于研究中使用的基因数据库包括与特定生物体没有联系的基因组片段，因此很难研究一些新系统的作用。

新西兰奥塔哥大学生物化学家 Chris Brown 表示，该算法本身就是一个重大进步，因为它使研究人员能够在不同物种间寻找其他类型的蛋白质。

“这是生物化学家的宝库。”德国马尔堡大学微生物学家 Lennart Randau 对此表示赞同。他说，下一步是找出酶和系统工作的机制，以及研究如何将它们用于生物工程。“一些 CRISPR 蛋白会随机切割 DNA，对生物工程毫无用处。但它们在检测 DNA 或 RNA 序列方面非常精确，会成为很好的诊断或研究工具。”

研究人员认为，现在就说 VII 型 CRISPR 系统或 FLSHclust 发现的其他基因是否对基因工程有帮助为时尚早，但它们可能有一些有用的特性。例如，VII 型病毒只涉及很少的基因，这些基因可以很容易地装入病毒载体并传递到细胞中。相比之下，该团队发现的其他一些系统包含非常长的引导 RNA，这可能使它们能够以前所未有的准确性靶向特定的基因序列。（辛雨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.adi191>

酵母蛋白相互作用组的社会架构图谱

本报讯 德国马普生物化学研究所 Matthias Mann 团队绘制了酵母蛋白相互作用组的社会架构图谱。相关研究近日在线发表于《自然》。

据介绍，细胞功能是由蛋白质-蛋白质相互作用介导的，绘制相互作用组提供了对生物系统的基本见解。亲和纯化与质谱联用是进行此类图谱绘制的理想工具，但很难识别低拷贝数复合物、膜复合物和被蛋白质标记破坏的复合物。目前人们对相互作用组的了解还不够完整，评估报告的相互作用的可靠性是具有挑战性的。

研究人员开发了一种灵敏的高通量

方法，使用高度可重复的亲亲和富集与质谱联用，结合定量二维分析策略，全面绘制酿酒酵母的相互作用组。与现有的相互作用图谱相比，蛋白质数量增加了 1 倍，可靠相互作用的数量增加了 3 倍。这包括通过丰度相关性推断的极低丰度的表观遗传复合物、器官膜复合物和不可标记的复合物。

这个几乎饱和的相互作用组揭示了绝大多数酵母蛋白是高度连接的，平均有 16 个相互作用因子。与人类之间的社交网络类似，蛋白质之间的平均最短距离为 4.2 次相互作用。（柯讯）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06739-5>

本报讯 欧洲分子生物学实验室 Julia Mahamid 等研究人员开发出用于 cryo-EM 亚细胞蛋白质定位的遗传编码多聚标签。相关研究近日发表于《自然-方法学》。

研究人员提出了一种配体诱导型细胞内蛋白质标记策略，该策略基于 25 纳米大小的荧光遗传编码多聚体颗粒(GEM)。这些颗粒具有可识别的结构特征，可通过卷积神经网络低温电子断层成像(cryo-ET)数据对其自动检测。通过添加小分子配体触发 GEM 与绿色荧光蛋白标记的相关大分子的耦合，实现时间可控的标记，最大限度减少对原生蛋白功能的干扰。

研究人员利用低温相关荧光和 cryo-ET 技术展示了 GEM 在人体细胞不同细胞器中，对内源性和过表达蛋白质进行亚细胞级定位的适用性。研究人员介绍了量化标记特异性和效率的方法，以及针对稀有和丰富蛋白质靶点进行系统优化的方法，其重点是评估标记对蛋白质功能的潜在影响。

据悉，cryo-ET 技术可对原生细胞环境中的大分子组装体进行无标记高分辨率成像。然而，在层析体积中对感兴趣的大分子进行定位是一项挑战。（柯讯）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41592-023-02060-1>

新遗传编码多聚标签被开发