

# 第一张人类剪接体图谱来了

**本报讯** 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图谱。近日,这项耗时10多年完成的科研成果发表于《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的未知领域。

新的图谱显示,剪接体的各个组件比以前认为的更加专业。因为功能尚不清楚,其中的许多组件之前并没有被考虑用于药物研发。而新的发现可以带来更有效、副作用更小的疗法。

“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——它们允许细胞雕刻遗传信息,其精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,我们可以从全新的角度治疗各种疾病。”论文作者、CRG的

研究员 Juan Valcúrcel 说。

人体内每个细胞的正常运作都依赖于DNA的精确指令。这些指令被转录到RNA中,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。

虽然人类只有大约两万个蛋白质编码基因,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,它们负责协调编辑过程,但直到现在,其中许多组件的具体作用还没有被完全了解。CRG研究团队在人类癌细胞中逐一改变了305个剪接体相关基因的表达,从而观察其对整个基因组剪接的影响。

研究人员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,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具有高度专业性。

例如,一个组件负责选择移除哪个RNA片段,另一个组件确保在RNA序列的正确位置进行切割,而第三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起来。

“有很多剪辑师在审阅材料,并迅速决定某一个场景是否能最终剪辑。在相当于好莱坞大片的制作规模上,这达到了令人惊讶的分子专业化水平,但也有一个令人意想不到的转折点。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关联的,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了突变,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,影响了细胞整个剪接网络的1/3,最终带来失败的连锁反应。

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。而靶

向剪接可以使患病细胞越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。它们对高度关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,而我们的图谱提供了一种发现这些弱点的方法。”Valcúrcel 说。

除了癌症,还有许多疾病是由剪接错误产生的缺陷RNA分子引起的。有了公开的剪接体详细图谱,研究人员现在可以找出患者细胞中发生剪接错误的确切位置。

“我们希望这能成为研究界的宝贵资源。”Valcúrcel 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。这一图谱可以将其扩展至其他疾病的治疗上,并使这些疗法成为主流。”

“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治疗疾病的时代,创造出改变疾病的药物,而不仅仅是治疗症状。我们的图谱为全新的治疗方法铺平了道路,这只是时间问题。”Rogalska 说。

(文乐乐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.adn8105>

## 科学家发布人类细胞图谱

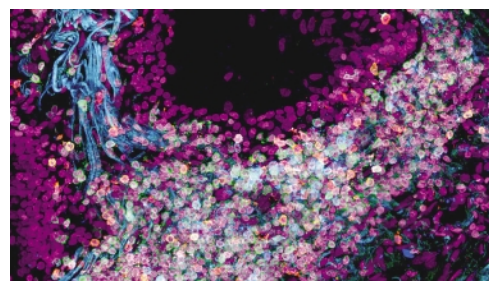
**本报讯**《自然》系列期刊于日前发表了人类细胞图谱(HCA)计划论文合集,描绘了人体细胞的初步草图。

这些研究成果结合了新数据和分析工具,其中一些基于人工智能和机器学习,旨在帮助科学家在细胞水平上理解人类健康和疾病。

据估计,人体由37.2万亿个细胞组成,每种细胞类型都有独特的功能。在细胞水平上理解人体复杂性一直颇具挑战性,但这对于医学科学的发展十分重要。

HCA联盟成立于2016年,旨在为人体中的每种细胞类型都建立一个生物学图谱。该联盟由来自102个国家的超过3600名研究人员组成,他们贡献了与18个生物学网络相关的数据。

此次最新发表的合集重点介绍了



人类肺组织。

图片来源:剑桥大学

HCA联盟近期在3个关键领域的发现。

首先,从人类发育组织中产生了新的数据。例如,英国剑桥大学的 Sarah Teichmann 和同事提供了关于头骨、髋关节、膝关节和肩关节的新数据。

其次,HCA联盟开发了分析工具,包括一种基于机器学习的方法,可以根据表达谱搜索相似细胞。

最后,该合集对特定器官或生物系

统的可用数据进行了整合分析。例如,科学家提出了胃肠道图谱,涵盖范围从口腔组织到食道、胃、肠和结肠,还包括了克罗恩病等炎症性疾病患者的数据。此外,瑞士苏黎世联邦理工学院的 Barbara Treutlein 和同事开发的完整脑类器官图谱,

让人们更深入地了解了类器官呈现的发育中的大脑的各个方面已达到了何种水平。

研究人员认为,这些发现共同代表了绘制首个HCA细胞草图的重要进展,对未来的科学研究将产生诸多潜在影响。例如,它将增进人们对细胞多样性如何影响个体对治疗反应的理解,帮助在细胞水平上研究疾病的遗传学基础。

在一篇同时配发的观点文章中,美国基因泰克公司的 Aviv Regev 和同事探讨了从这些图谱中获得的启示。

研究人员指出,虽然完全获取细胞的动态特性,并将这些见解扩展到不同群体中仍然存在挑战,但全球科学家之间的持续合作将有助于实现个性化医疗,并提高人们治疗疾病的能力。

(赵熙熙)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41588-024-01993-3>

<https://doi.org/10.1038/s41591-024-03073-9>

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07944-6>

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08189-z>