



学科导航4.0暨统一检索解决方案研讨会

新型siRNAs能够区分基因变异体

<http://www.fristlight.cn> 2006-11-15

[作者] 生物资讯网

[单位] 生物资讯网

[摘要] 生物资讯网2006年11月14日讯: 新近由美国马萨诸塞大学医学院的Phillip Zamore、Zuoshang Xu和Phillip Zamore、Zuoshang Xu共同领导的研究小组完成的一项研究揭示了如何设计出高度特异性的小型干扰RNAs, 使得它能够区分出同一基因的相似变异体。

[关键词] siRNAs;基因;变异体

生物资讯网2006年11月14日讯: 新近完成的一项研究揭示了如何设计出高度特异性的小型干扰RNAs, 使得它能够区分出同一基因的相似变异体。小型干扰RNAs (siRNAs) 是那些能够减少目标mRNAs表达的小型RNAs。近来, 生物学家已经把siRNAs作为一种重要的工具投入到应用中。siRNAs也具有临床治疗的潜在意义, 它可以作为治疗剂用于减少致病突变基因的表达。但是, 为了释放出siRNAs全部的潜在功效, 弄清楚目标特异性的管理规则就变得非常之重要。一个主要的挑战就是要开发出siRNAs, 使得它能够区分出同一基因的两个相似变异体, 这样以来, 其中的一个基因变异体被剔除, 而其它的变异体则安然无恙。近来, 由美国马萨诸塞大学医学院的Phillip Zamore、Zuoshang Xu和Phillip Zamore、Zuoshang Xu共同领导的研究小组, 解决了这一问题。Zamore回忆说: “开始时, 我不仅确信, 很容易找到设计能区分基因变异体差异的siRNAs的规则, 而且我还认为对这些规则已经了解得相当多了。很显然, 我这样想是错误的。事实证明, 这一工作比我想像得更难、更有趣。” 在他们大部分的研究工作当中, Zamore将目标集中到了SOD1基因方面。SOD1中单个碱基对的突变能导致家族性神经疾病肌萎缩侧索硬化症(ALS)的出现。患有家族性ALS的个人经常同时携带有该基因的一个正常体和一个突变体。因此, 研究者在保持好该基因正常的功能与基因表达的同时, 还渴望能找到一种减少突变体SOD1表达的方法。作为完成这一目标的第一步, Zamore及其同事找到了一系列的siRNAs来定位SOD1。每种siRNAs都在不同的位置上把一个碱基对错配到野生型的SOD1上, 但是, 所有这些siRNAs都完全与突变型SOD1相匹配。这些研究者希望, 其中的一些siRNAs能剔除掉SOD1的突变体, 但同时不对正常基因产生影响。Zamore及其同事通过系统检验这些siRNAs, 发现在siRNA中那个不匹配的碱基对的位置对于选择性的建立是极端重要的; 如果这种不匹配位于一些特定的位置, 该种siRNA则无法有效地区别SOD1的正常体和突变体, 这样将会减少这两种SOD1的表达。一般来说, 当不匹配位置不在该siRNA的5'种子区, 而且不匹配的最有效位置在该种siRNA的核苷位置16时, 他们能更好地进行区分。为什么这些不匹配现象在进行区分时比其它的类型更有效呢? 虽然人们目前并不完全清楚这一原因, 但Zamore坚信, 他们也许会影响某一机制, 通过该机制siRNAs引起了目标退化: “我怀疑是这些不匹配通过Argonaute蛋白阻碍了mRNA裂解, 但并没有同时阻碍目标RNA的束缚。从某种感觉上讲, 它们使得RNA诱导的沉默复合体(RISC)产生了无效束缚。有趣的是, 有迹象表明, 核苷位置16对于植物性微型RNAs是重要的, 它希望哺乳动物的siRNAs通过在单个的磷酸二酯键上引导Argonaute蛋白进行目标mRNA的裂解来起作用。因此, 一旦这种siRNA引导被限制到RISC中的Argonaute蛋白上, 那就必定在核苷位置16上存在着一些特殊的東西。” 在另一套试验中, 这些研究者发现, 两种嘌呤之间的这些不匹配对于区别两种相似的基因突变体, 比存在于单个嘌呤和单一嘧啶之间的一个不匹配表现得更为有效。除了对于siRNA设计建立起重要的指导之外, 这项研究也促成了高度特异性的siRNAs的建立, 它对ALS疗法非常有帮助。但是, Zamore提醒说, “对于ALS来说, 运输问题依然是一个巨大的障碍, 因此我无法预测还需要多长的时间, 我们才能将siRNAs引入治疗过程之中, 来对付这一恐怖的疾病。”

