

张冬雷解密小非编码 RNA 自我基因保卫战的机制

Zhang Donglei Has Decrypted the Mechanism of Self-Genetic Defense of Small Non-coding RNAs



张东雷

【science 系列】2018 年 2 月 2 日,《science》杂志在线发表华中科技大学基础医学院青年学者张冬雷教授作为第一作者的研究论文“The piRNA targeting rules and the resistance to piRNA silencing in endogenous genes”。在该研究中,张冬雷应用模式生物秀丽线虫为研究对象,在体内对 piRNA 识别靶序列的模式进行了系统性研究分析,总结出 piRNA 靶序列识别的规则。

基于此规则,张冬雷对秀丽线虫基因组编码的 piRNA 的所有靶序列进行了预测,发现超过一半的内源基因都被 piRNA 所识别,而这些内源基因之所以没有被 piRNA 通路沉默,是由于其具有某种特殊 DNA 序列模式的内含子帮助抵御了 piRNA 的沉默效应。该研究揭示了 piRNA 的作用模式,有助于人们更加全面地认识基因组的结构组成和表达机制。

人类基因组中超过三分之二的序列是由重复序列 (repetitive sequences) 构成,这些重复序列是进化过程的残留物,很大比例来源于转座子和逆转座子,它们在基因组的存在见证了千万年来宿主基因组和这些古老入侵基因之间的战争。高等生物基因组内仍存在各式各样活跃的转座元件,它们在宿主基因组 (尤其是生殖细胞的基因组) 内的活动,会极大地威胁宿主基因组的完整性。近年来科学家对非编码 RNA 的广泛研究发现:动物体内最大的一类小 RNA, piRNA, 充当了捍卫动物基因组完整性和稳定性的角色。piRNA 及其相互作用蛋白 PIWI 一起在动物生殖系统中通过对转座子 RNA 进行序列识别,从而对转座子产生基因沉默效应,保证了基因组忠诚完好地传递给后代。然而高通量测序的结果表明,多种动物体内产生的数万条不同的 piRNA 并不识别转座子,因此 piRNA 的潜在作用还有待进一步挖掘。譬如,除了已存在于动物细胞内的转座子, piRNA 是否参与以及怎样参与对新入侵的外源 DNA 分子的识别和清除? piRNA 对新入侵基因序列识别并将其沉默时,体内自身基因如何幸免于难? 对 piRNA 与靶标的作用模式和机制研究将可能揭秘这些未解之谜,这一直是科学界在非编码小 RNA 领域的研究热点。



The piRNA targeting rules and the resistance to piRNA silencing in endogenous genes

piRNA 寻靶与内源基因逃逸

华中科技大学基础医学院 张冬雷

2018年2月2日

DOI: 10.1126/science.aao2840

Piwi-interacting RNAs (piRNAs) silence transposons to safeguard genome integrity in animals. However, the functions of the many piRNAs that do not map to transposons remain unknown. Here, we show that piRNA targeting in *Caenorhabditis elegans* can tolerate a few mismatches but prefer perfect pairing at the seed region. The broad targeting capacity of piRNAs underlies the germline silencing of transgenes in *C. elegans*. Transgenes engineered to avoid piRNA recognition are stably expressed. Many endogenous germline-expressed genes also contain predicted piRNA targeting sites, and periodic An/Tn clusters (PATCs) are an intrinsic signal that provides resistance to piRNA silencing. Together, our study revealed the piRNA targeting rules and highlights a distinct strategy that *C. elegans* uses to distinguish endogenous from foreign nucleic acids.