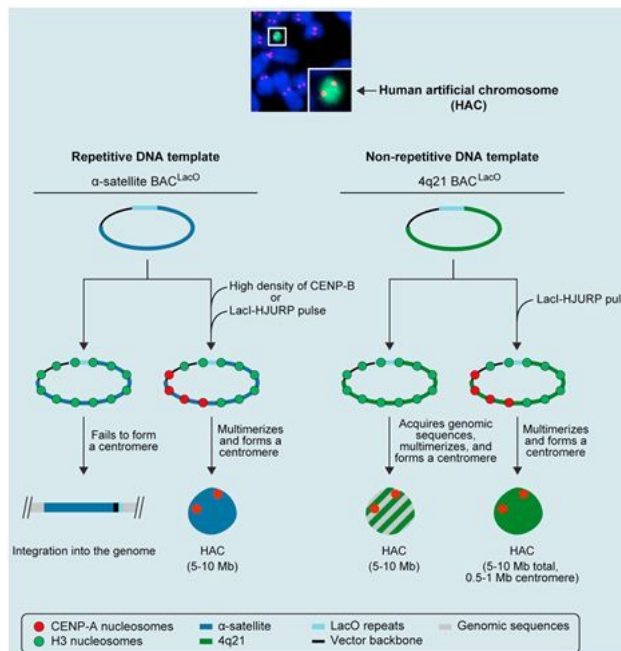


Cell: 新方法简化人类人工染色体构建

发布时间: 2019-07-30 13:25:04 分享到:

在过去的20年中, 科学家们一直在努力完善人类人工染色体 (human artificial chromosome, HAC) 的构建。在一项新的研究中, 来自美国宾夕法尼亚大学的研究人员通过绕过形成天然染色体所需的生物学要求, 描述了一种形成HAC的一个重要部分---着丝粒---的新方法。简言之, 他们通过生化手段将一种称为CENP-A的蛋白直接运送到HAC DNA上, 从而简化实验室中的HAC构建。相关研究结果发表在2019年7月25日的Cell期刊上, 论文标题为“Human Artificial Chromosomes that Bypass Centromeric DNA”。



图片来自Cell, 2019, doi:10.1016/j.cell.2019.06.006。

论文通讯作者、宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院生物化学与生物物理学教授Ben Black博士说道, “我们取得的进展简化了HAC的构建和表征, 从而有助于人工制造全人类染色体。”

HAC基本上作为新的微型染色体发挥作用, 携带着一组经过改造的基因, 它们可与细胞的天然染色体组一起遗传。生物工程师设想HAC执行各种任务, 包括递送用于基因治疗的大分子蛋白, 或者运输自杀基因来抵抗癌症。

论文第一作者Glennis Logsdon说道, “想象我们构建的HAC是模型大小的染色体。通过能够以一种更直接的方式构建出HAC上的着丝粒, 我们更接近于扩大到全尺寸的染色体。”

在分裂过程中从来自母体细胞的HAC遗传到子细胞中是关键, 这说明了着丝粒的重要性。着丝粒是在细胞发生分裂时将成对的“姐妹”染色体保持在一起的重复染色体的压缩区域。若没有它, 整个染色体在细胞分裂期间会丢失。

在细胞复制期间, 着丝粒并非简单地由DNA序列编码, 这一点不同于多年来用于合成染色体研究的面包酵母。比如, 哺乳动物依赖于CENP-A蛋白来指定染色体上的着丝粒位置, 以便进行精确的细胞分裂。

之前在试管中形成HAC着丝粒的尝试仅在它们“遇到”CENP-A时才会发生, 而且这种不太可能发生的事件仅发生在HAC基因组的高度重复DNA序列上。Black说, “然而, 高度重复DNA是分子生物学家的噩梦, 这是因为利用我们如今拥有的方法研究它们是最为困难的, 这是因为这些方法都是针对非重复DNA设计的。”

Black团队通过将CENP-A直接运送给HAC DNA而完全绕过了重复DNA。他们的解决方法涉及“迫使”CENP-A与非重复DNA序列结合, 以便形成HAC的新着丝粒。

Black说道，“我们采用了我们的着丝粒绕过方法，从而制造出功能齐全的HAC，而且不会遭受过去二十年来重复着丝粒DNA给哺乳动物染色体工程师带来的克隆噩梦。基于我们的成功，我们和合成染色体领域的其他人如今将有机会获得迄今为止仅在酵母细胞中取得的成就。”

这个合成生物学领域的下一步是将Black实验室构建的着丝粒与其他人设计的一组基因连接在一起。这个循序渐进的构建项目是人类基因组编写计划（Human Genome Project—Write, HGP-write）的目标：构建真实尺寸的合成染色体。Black团队的贡献将有助于加速构建基于合成染色体的有用的研究工具和临床工具。

来源：生物谷

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

