

科技新闻

·深度报道·

利用细胞“穹窿体”探索基因活动

一种神秘的蛋白质外壳经过改造,能够捕获细胞在长达1周内产生的信使RNA,从而记录其基因活动历史

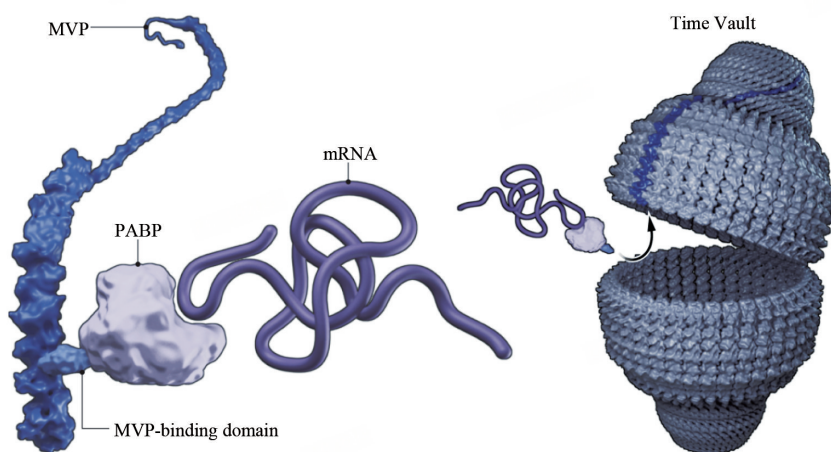
文/John Travis

在大多数动物细胞中,存在着数以千计的桶状结构,它们是生物学最大的谜团之一。尽管研究人员尚未阐明这些“穹窿体”(vaults)的功能,但现在报告了这种令人费解的颗粒的一种新用途。研究团队对穹窿体进行了改造,使其能够收集RNA,并记录细胞群体在长达7 d内的几乎所有基因活动,为探究细胞的“过去”提供了前所未有的视角。

这项于2026年1月15日在线发表于《Science》的新方法被马萨诸塞大学阿默斯特分校的化学家Wu Jiahui(Chris)评价为“超级强大”且“非常有创意的想法”。他和其他科学家预测,该方法可能有助于研究随时间演变的细胞过程,例如某些肿瘤细胞为何会对癌症药物产生耐药性。华盛顿大学遗传学家Jay Shendure补充道:“这太酷了!我们竟然能改造

遗传信息时间胶囊

一种追踪基因活动的新方法,能够捕获并储存细胞的蛋白质合成指令——信使RNA(mRNA)链,并将其保存在名为“穹窿体”的结构中。科学家将一个能与主要穹窿体蛋白(MVP)结合的蛋白结构域,添加到了能自然附着在mRNA上的多聚腺苷酸结合蛋白(PABP)上。这种融合蛋白(左侧)随后将捕获的mRNA固定在穹窿体的内部(右侧)。



结合 MVP 的蛋白结构域
(图片来源:《Science》)

穹窿体这种我们知之甚少的结构来追踪RNA。我非常欣赏这种利用内源性且充满神秘色彩的结构来解决问题的方式。”

现有的记录细胞基因活动的方法存在局限性。例如,只能追踪1个或少数几个基因,或者只能捕获细胞被裂解时恰好处于活跃状态的基因。博德研究所的生物医学工程师Chen Fei最近给实验室的一名博士生布置了一项任务:开发一种更简单、更全面的方法,以追踪数天内的基因活动。其核心思路是捕获信使RNA(mRNA)——即活跃基因产生的、用于指导蛋白质合成的指令——并将其储存起来以便日后读取。

在没有保护情况下,mRNA通常在几分钟或几小时内就会被降解。为了能在更长时间内记录基因活动,Chen的团队试图将多聚腺苷酸结合蛋白(PABP)——细胞会自然地将其附着在mRNA的一端——与更稳定的分子连接起来,以保护这些RNA链。他们首先尝试将PABP与细菌蛋白连接,但该系统效果不佳。

随后,领导该项目的博德研究所研究员Chao Yukai(Kevin)在读了一篇关于Leonard Rome的人物简介后,建议使用穹窿体。Rome是加州大学洛杉矶分校的生物学家,他在1986年与他人共同发现了穹窿体,并从那时起一直试图揭开其秘密。Chen对此很感兴趣。与许多生物学家不同,他实际上听说过这种奇特的结构,并意识到其特性可能正是其实验室所需要的。

穹窿体由78个拷贝的主要

穹窿体蛋白(major vault protein, MVP)分子组成,形成一个坚固的外壳,其内部基本上是中空的,仅含有一种功能未知的RNA和一些能与内部结合的其他蛋白质。为了让mRNA进入穹窿体内部,该团队将PABP的基因与编码其中一种内部蛋白质的、可与MVP结合的亚基的DNA进行了融合。

当这种经过改造的PABP基因与额外的MVP基因拷贝一同被添加到细胞中时,被捕获的mRNA最终进入了新生成的穹窿体内部。为了读取基因活动记录,研究团队用化学方法打开穹窿体,并对其中的mRNA进行测序,以确定它们各自的来源基因。Chen说:“穹窿体的效果非常好。”他将该系统比作一个“时间胶囊”,并称之为“时间穹窿体”(time vault)。

Chen的团队报告称,该方法通过验证细胞对热和低氧的已知遗传反应,证明了自身的有效性。团队还利用“时间穹窿体”来识别使某些肺癌细胞能够耐受一种已获批药物的基因。通过将记录mRNA的穹窿体添加到癌细胞中,然后用药物处理这些细胞,Chen的团队精确定位在治疗前就已活跃的保护性基因——而以往的方法只能发现那些在治疗后才被激活的基因。在后续实验中,添加第2种靶向新发现基因的药物后,大部分对第1种疗法耐药的细胞都被清除了。

Rome对这项新成果感到惊喜。他说,他自己的团队曾尝试用其他分子“扣件”将mRNA或基因“塞”入穹窿体,但收效甚微。

他懊悔地表示:“我们为此努力了很多年。”

他推测,不同之处在于他当时想尽可能多地填满穹窿体,以期将其用作疫苗或疗法的递送工具。Rome说,Chen的方法可能只在很小一部分穹窿体中储存了mRNA,但这似乎已经足够捕获几乎所有的基因活动,尤其是在同时研究数千个细胞的情况下。

Chen的实验室现在计划验证“时间穹窿体”是否能记录单个细胞内的所有活跃基因。他们还

希望将该系统的基因改造到小鼠体内,以期捕捉活体动物体内基因开启和关闭的“交响乐”。

加州理工学院的生物工程师Michael Elowitz表示,该策略提供了一种新颖的“分子自拍”(molecularselfie)。他的团队也曾开发过其他追踪基因活动的方法。他表示:“细胞是随时间不断变化和发展的动态实体,‘时间穹窿体’为我们理解这一特性的长期探索带来了重大进展。”

(译自《Science》,2025,391(6782))

低剂量杀虫剂加速鱼类衰老与死亡

在受污染湖泊及实验室水族箱中,毒死蜱的危害显现

文/Erik Stokstad



杀虫剂氯吡硫磷在美国被允许用于11种食用作物的处理,但在欧盟已禁用

(图片来源:《Science》)

长期暴露于农药和其他污染物会对野生动物种群造成毁灭性影响——有时其影响方式非常显

著。例如,DDT(二氯二苯三氯乙烷)曾因导致鸟蛋壳变薄,致使孵卵的白头海雕压碎自己尚未孵