

中国科学技术大学优秀博士学位论文推荐表

作者姓名	周旭飞	学号	BA130080 14	出生年月	198807 19	民族	汉
院系名称	生命科学 学院	联系电话	0551- 63607813	毕业去向	密西根大学医学院		
指导教师	光寿红		获博士学位日期	2017-3-30			
一级学科名称	生物学		二级学科名称	遗传学			
本科毕业院校	安徽师范大学		硕士毕业院校	硕博连读			
承担主要社会工作	无						
获奖情况	<ol style="list-style-type: none"> 1. 第九届中国 RNA 会议 最佳墙报奖 三等奖 2. 2014,2016 年中国科学技术大学生科院最佳墙报奖, 分获三, 二等奖 3. 2013 年第三届中线虫会议口头报告奖 4. 2010 年安徽师范大学生科院 三好学生 二等奖学金 5. 2009 年安徽师范大学生科院 学习进步奖 三等奖学金 						
学位论文题目	线虫体内的反义核糖体小干扰 RNA 通过细胞核 RNAi 通路抑制 pre-rRNA 表达						
学位论文研究方向	细胞核 RNA 干扰机制						
学位论文评阅专家	段恩奎	刘颖	梁斌	吴清发	宋晓元		
学位论文答辩专家	刘健	吴缅	梅一德	高平	杨振业		
论文答辩日期	2016-10-31		论文答辩结果 (通过票数/不通过票数)			5/0	
学位论文中文摘要							
<p>第一部分:</p> <p>线虫体内 Argonaute 蛋白 NRDE-3 在结合 siRNA 后, 可以从细胞质转移至细胞核中, 抑制 RNA 聚合酶 II 的转录活性, 并造成靶标区域内的 H3K9me3, H3K27me3 修饰, 但是 NRDE-3 所结合的 siRNA 合成机制还不是很清楚。我们通过设计新的遗传诱变筛选系统发现了 RNA 干扰通路中的 RNA 干扰缺陷型基因 <i>rde-12</i>, RDE-12 在细胞质中参与合成 siRNA, 对 NRDE-3 的细胞核定位是必需的。</p> <p>第二部分:</p> <p>核糖体是少数几种在古细菌、原核细胞、真核细胞中同时存在的细胞器, 主要参与细胞内蛋白质的合成, 对于细胞的生长、发育与增值有着至关重要的作用。核糖体主要由核糖体蛋白(ribosome protein, r-protein)和核糖体 RNA(ribosome RNA, rRNA)组成。rRNA 前体(pre-rRNA)的加工剪切以及 r-protein 的翻译修饰调控已经有了比较深入的研究, 但目前我们对 pre-rRNA 的转录调控机制仍知之甚少。</p>							

我们在进行化学诱变筛选线虫体内小 RNA 合成抑制基因 (suppressor of small RNA biogenesis, *susi*) 时, 发现了 *susi-1* 突变体中~22nt 长度的小 RNA 高度富集, 这些小 RNA 能与 18S, 26S rRNA 序列反向互补配对, 而其功能之前未被深入研究, 我们将其命名为反义核糖体小 RNA (antisense ribosomal siRNA, risiRNA)。risiRNA 与 22G RNA 的化学特性一致, 5'端为三磷酸基团, 3'端为羟基, 长度约 22 个碱基, 但是 risiRNA 的产生不依赖于 RDE-1, RDE-4 及 ERI/DCR 复合物, 却依赖于 RRF-1, RRF-2, 和 RDE-12。在野生型线虫及实验室常规培养条件下, risiRNA 的表达量很低, 但在经过低温高盐等胁迫条件处理后, 线虫体内 risiRNA 的表达量显著上升。

risiRNA 能与线虫细胞核内 RNA 干扰 Argonaute 蛋白 NRDE-3 结合, 驱使 NRDE-3/risiRNA 复合物从细胞质转移到细胞核中与 pre-rRNA 结合, 最终定位于核仁内抑制 RNA 聚合酶 I 的转录活性和 pre-rRNA 的表达, 同时造成 rDNA 区域内 H3K27me3 水平上升。

通过遗传图谱定位及高通量测序分析, 我们确定了该突变基因 *susi-1*。*susi-1* 编码一种二类核糖核酸内切酶, 偏好降解 3'端寡聚尿嘧啶化的 mRNA, 进化上十分保守, 与人体内的 Dis3L2 蛋白高度同源。通过 RNA 末端测序分析, 我们发现在 *susi-1* 突变体和低温处理后的野生型线虫中 3'端寡聚尿嘧啶化的 26S rRNA 表达量均出现上升。显微注射 3'端寡聚尿嘧啶化 26S rRNA 同样可以诱导 GFP::NRDE-3 由细胞质转移入细胞核中, 说明 risiRNA 的产生需要以 3'端寡聚尿嘧啶化的 26S rRNA 为模板, 在 RNA 依赖 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA Polymerase, RdRP)参与下才能产生。

本文通过研究 risiRNA 的产生及生理调控机制的研究, 对揭示人类核糖体代谢异常所导致的发病机制有重要的临床意义。

攻读博士期间与博士学位论文相关的代表性成果 (限列 10 项)

发表学术论文数	4	本人第一论文数 (含导师第一本人第二)	3	专利及其它成果数	0
序号	成果名称	作者排名	期刊名称	发表时间	收录情况
1	RdRP-synthesized antisense ribosomal siRNAs silence pre-rRNA via the nuclear RNAi pathway.	本人第一	Nature Structural & Molecular Biology (IF=13.3)	2017	SCI 一区 IF 13.3
2	Nuclear RNAi contributes to the silencing of off-target genes and repetitive sequences in <i>Caenorhabditis elegans</i>	本人第一	Genetics (IF=4.6)	2014	SCI 二区 IF 4.6
3	A new layer of rRNA regulation by small interference RNAs and the nuclear RNAi pathway	本人第一	RNA Biology (IF=4.1)	二审 小修	SCI 二区 IF 4.1
4	Dual sgRNA-directed gene knockout using CRISPR/Cas9 technology in <i>C. elegans</i>	非第一作者	Scientific Reports (IF=5.3)	2015	SCI 二区 IF 5.3
5					