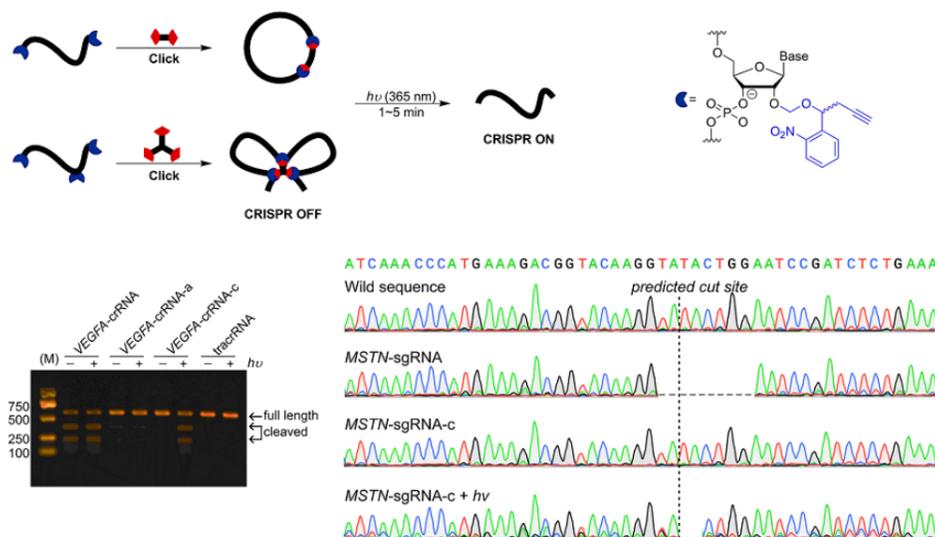


程靛团队发展基于环形RNA分子的光响应型CRISPR/Cas基因编辑技术

2023-02-03 | 编辑: lry | 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

CRISPR/Cas9是源自细菌获得性免疫系统的新一代基因编辑技术,在化学生物学、生物医学及基因治疗中具有潜在应用前景。为了提高基因编辑的特异性,一些致力于对CRISPR/Cas系统中的重要元件向导RNA进行时空维度调控的工作相继被报道。然而这些方法都是通过多个位点的线性修饰来阻断向导RNA和目标DNA的碱基互补配对,或通过累积的位阻效应来影响向导RNA与Cas蛋白的结合,大大增加了响应性修饰向导RNA准备工作的难度,限制了其在化学生物学领域的应用。

在科技部、国家自然科学基金委和中国科学院的支持下,分子识别与功能院重点实验室程靛团队改变了对向导RNA进行线性修饰的传统研究方式,设计了一种新型的光响应性环状RNA的合成策略,实现了对向导RNA做最少位点的修饰以完成最大程度的活性改变。他们发展了一种新型的光响应基团NPBY的炔衍生物,通过对2-3个核苷中2'-OH进行修饰,利用点击化学的方法即可实现RNA中任意位点的环化。这种新型的环化向导RNA在30秒内便可实现线型结构的释放,同时迅速恢复其引导CRISPR/Cas9、CRISPR/Cas12a的切割功能。他们与北京大学、中国农业大学的合作者一起,分别对细胞中的外源GFP基因、VEGFA内源性基因进行了调控。进一步地,他们在小鼠受精卵发育过程中对功能性基因肌肉生长抑制素MSTN的表达进行了编辑调控。实验表明,独特的领带型环状RNA能够完全掩蔽其切割功能;但在90秒光照后,能够快速地对MSTN基因片段进行精准切割,从而为在哺乳动物胚胎中对功能基因进行时空分辨率的编辑提供了一种新型的化学生物学工具。相关研究成果近期发表于 *Angew. Chem. Int. Ed.* (2023, 62, e202212413), 第一作者为博士研究生孙英杰,通讯作者为化学所程靛研究员、汪铭研究员、北京大学的汤新景教授和中国农业大学的侯健教授。



环形RNA参与的刺激响应性CRISPR/Cas系统的开发

分子识别与功能院重点实验室

2023年2月3日