

在此输入

网站首页 学校要闻 综合新闻 人才培养 科研在线 服务管理 国际合作 校园文化 校友之苑
深度策划 时事关注 理论学习 他山之石 哈工大报 热点专题 工大视频 光影工大 媒体看工大

学校要闻

当前位置： 首页 学校要闻

生命学院黄志伟教授课题组揭示基因编辑系统Cas9变体的底物兼容性和高保真性的分子机制

2019年01月26日 12时47分38秒 新闻网 浏览次数： 4629

哈工大报讯（生命/文）近日，我校生命学院黄志伟教授课题组通过结构生物学和生化研究手段揭示了SpCas9变体（xCas9 3.7）识别底物的兼容性和高保真性的分子机制。该研究成果以《高保真SpCas9变体的结构基础》（《Structural insights into a high fidelity variant of SpCas9》）为题发表在《细胞研究》（Cell Research）杂志上。

CRISPR-Cas系统是细菌编码的用以防御噬菌体的适应性免疫系统。该系统通过RNA引导的效应蛋白剪切病毒的DNA或者RNA从而抵抗噬菌体（病毒）的感染，其中来自化脓性链球菌（SpCas9）与sgRNA组合具备在细胞或生物体内进行高效、便捷“编辑”目的基因的能力，所以近些年来CRISPR-Cas9系统及其衍生技术被迅速地应用于基因编辑。虽然，CRISPR-Cas9系统作为最广泛使用的基因编辑工具被应用于生物、医学、农业领域的基因编辑，但该系统带来的脱靶效应对识别底物PAM的限制一直是亟待解决的问题。目前通过对SpCas9蛋白的筛选，产生了高保真的SpCas9突变体，比如xCas9 3.7（A262T、R324L、S409I、E480K、E543D、M694I、E1219V），然而SpCas9突变体的高保真结构基础一直未知。

为了揭示xCas9 3.7具有广泛的PAM兼容性和高度DNA靶向特异性的分子机制，该团队解析了xCas9 3.7、sgRNA与包含两种不同PAM的双链DNA的三元复合物的三维结构进行结构分析，发现E1219通过盐桥稳定的R1335对SpCas9严格选择PAM序列至关重要，xCas9 3.7中E1219V的突变解除了对R1335侧链的限制，使其具有一定的自由度，从而增加了对其他底物PAM识别能力。

xCas9 3.7与野生型（WT）SpCas9相比，尽管两者整体结构相似，但xCas9 3.7中的REC2和REC3结构域有显著的构象变化，使得和DNA底物的接触减少，增加了底物识别的特异性，从而降低了脱靶效应。基于这一研究发现的机理，该团队理性设计了一系列SpCas9变体，在生化实验和细胞实验中显示出新设计的突变体与野生型SpCas9相比，具有显著提高的保真性。该研究不仅第一次揭示了高保真的Cas9基因编辑系统的分子机制，而且为改造SpCas9以及其他Cas核酸内切酶，使之成为更高效、更特异的基因编辑工具提供了关键结构基础，具有指导改造新型基因编辑系统的应用价值。这也是该团队在病原与宿主相互作用系统以及基因编辑系统领域取得的又一研究成果。

黄志伟教授为该论文的通讯作者，该团队的博士研究生郭明慧、任宽和师资博士后朱玉威为该论文的并列第一作者。上海同步辐射中心为晶体数据收集提供了支持。本项目受到国家自然科学基金委、哈工大青年科学家工作室等基金的资助。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41422-018-0131-6>

哈工大报

MORE+



工大视频

更多>>

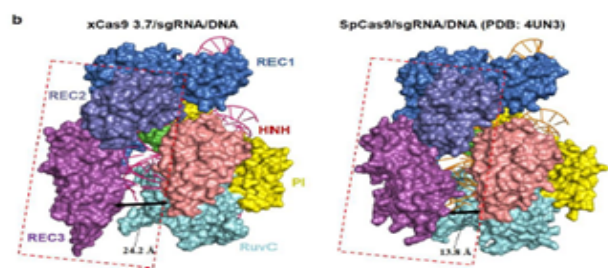
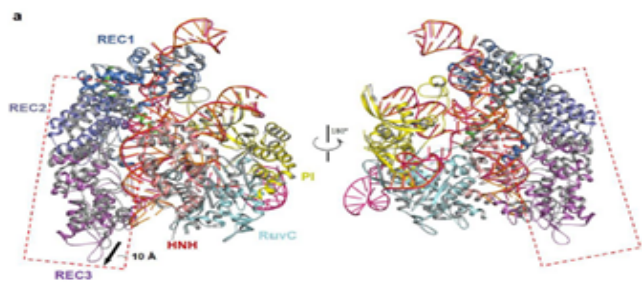
哈工大2018年招生宣传片

哈工大人

MORE+

最新发布

[工业和信息化部、教育部、黑龙江...](#)[副省长程志明一行来校调研科技...](#)[学校布置2019年本科教学工作](#)[庆祝“三八”国际妇女节系列活...](#)[《黑龙江日报》两会报道聚焦我...](#)[我校师生热议2019政府工作报告](#)[致女教职工的一封信](#)[我校学子在志愿服务中书写新时...](#)[青年科学家工作室评估会议召开](#)[名企招聘会为龙江振兴发展“引...](#)



编辑：闫明星

欢迎扫描下方二维码关注哈尔滨工业大学新闻网官方网站。

