

作者: 贺梨萍 来源: 澎湃新闻 发布时间: 2020/5/19 10:33:16

选择字号: 小 中 大

中国学者开发新型单碱基编辑工具, 显著降低基因编辑脱靶效应

北京时间5月18日晚间, 顶级学术期刊《自然-方法学》(Nature Methods) 在线发表了来自中国农科院深圳农业基因组研究所、中科院上海生命科学研究院神经科学研究所、中科院计算生物学研究所、上海交通大学、上海科技大学、复旦大学等团队的一项研究, 题为“A rationally engineered cytosine base editor retains high on-target activity while reducing both DNA and RNA off-target effects”。

研究团队根据蛋白结构预测了基因编辑过程中决定脱靶的重要氨基酸, 并在不影响催化活性的情况下突变相应的氨基酸, 最终得到了显著减低基因编辑脱靶效应的单碱基编辑工具。

这篇论文的通讯作者为中国农科院深圳农业基因组研究所研究员、研究组长左二伟, 中科院神经科学研究所研究员、灵长类疾病模型研究组组长杨辉, 中科院计算生物学研究所(中国科学院-马普学会计算生物学研究所)研究员李亦学。左二伟同时为第一作者。

CRISPR/Cas9是广泛关注的新一代基因编辑工具, 自从2012年被发明以来备受外界期待。而单碱基编辑技术是CRISPR/Cas9的衍生工具, 该技术可以在不切断DNA双链的情况下实现单核苷酸的定向突变, 为治疗单碱基突变引起的遗传性疾病带来了希望。

目前已知的人类致病遗传变异中, 约58%都属于点突变, 而约15%的致病点突变都属于T·A—C·G变异。2016年, 美国博德研究所、哈佛大学的David Liu的实验室开发出新型单碱基编辑器CEB (Cytosine Base Editor)。

但从2019年开始, 单碱基编辑工具的安全性受到了质疑。杨辉、美国麻省总医院J. Keith Joung等国内外多个研究团队此前发文报道了单碱基编辑器存在严重的DNA和RNA脱靶效应, 该效应可能会引起包括癌症在内的多种非预期的副作用。与此同时, 国内外多位科学家通过多种方式研究降低基因编辑DNA和RNA脱靶的方法, 取得了一定进展, 但也存在一定局限。

目前最广泛使用的碱基编辑用的是大鼠APOBEC1 (rAPOBEC1) 酶, 该酶诱导DNA胞嘧啶(C)脱氨, 该系统由连接的Cas蛋白、指导RNA (gRNA)、rAPOBEC1组成。在此次研究中, 左二伟、杨辉等人使用研究团队此前开发的新型脱靶检测技术GOT1 (Genome-wide Off-target analysis by Two-cell embryo Injection) 和RNA-Seq同时检测了CEB突变体的DNA脱靶和RNA脱靶。他们同时也发现, DNA和RNA的脱靶是相互独立的, 需要同时检测。

研究团队描述了23个合理设计的CBE突变体的筛选, 揭示了在预测DNA结合位点上的突变氨基酸可以显著降低Cas-9脱靶效应。

此外, 他们还获得了一个CBE突变体YE1-BE3-FNLS。研究团队认为, 他们获得的 YE1-BE3-FNLS是高精度、高活性单碱基编辑工具, 显著降低了脱靶效应并提高了编辑效率, 有望应用于遗传疾病基因治疗, 推动基因编辑临床化应用。

据介绍, GOT1是左二伟、杨辉等团队合作建立的全新一代基因编辑脱靶检测技术, 该技术在灵敏性、准确性和适用范围上远超前者的脱靶检测技术, 该研究成果于2019年3月发表于《科学》(Science)。研究团队随后基于GOT1深入探索解决单碱基编辑器脱靶效应的方法, 此次研究成果是这一系列研究中取得的研究进展之一。

值得一提的是, 此前的2月10日, David Liu也在国际学术期刊《自然-生物技术》(Nature Biotechnology) 提出了一种方案。他们筛选不同CBE在大肠杆菌和人细胞中诱导Cas9非依赖的脱氨倾向, 找到了降低Cas9非依赖型DNA脱靶风险的关键, 并通过蛋白质工程等策略构建出一系列低脱靶风险的高活性CBE系统, 其中YE1-BE4在保持较高的编辑效率的同时降低了DNA和RNA上的脱靶, 并且同时缩小了编辑窗口。

论文链接: <https://www.nature.com/articles/s41592-020-0832-x>



相关新闻	相关论文
1 生态环境部、中科院开展生态状况变化遥感调查	
2 《自然-方法学》: 新的单碱基编辑工具高效又安全	
3 平均年龄33岁! 这帮人破了万米深渊科考门槛	
4 中科院深圳先进院迎来第十届公众科学日	
5 科学家研发出一种新型镁基双离子电池	
6 今年, 一起“云游”中科院	
7 9部门印发科技成果所有权长期使用权试点方案	
8 人脸识别与公共卫生调研报告发布	



>>更多

一周新闻排行	一周新闻评论排行
1 突发! MIT知名华人教授陈刚被捕	
2 两张图“搞定”全球农田基础数据	
3 2020年度中国生命科学十大进展公布	
4 2021年国家自然科学基金项目指南发布	
5 中国工程院撤销李宁院士称号	
6 国家重点研发计划2020年度项目绩效评价公示	
7 小酌养生? 科学家可能被骗了	
8 基金委数理科学部专项项目资助结果公示	
9 嫦娥五号搭载牧草出苗	
10 日本滨冈核电站发生漏水事故 泄漏量约110吨	

>>更多

编辑部推荐博文
<ul style="list-style-type: none"> Loon气球是如何利用深度强化学习穿越平流层的? 原创工作发表难之断尾求生 实验室也要绷紧防疫这根弦 反思: SCI时代给我们带来了什么?

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费等事宜，请与我们联系。



- 入职安工大，给自己大一5名学生的几点建议
- 书卷亦显霸蛮气-读苏青《岁月如歌话人生》有感

[更多>>](#)

打印 发E-mail给:



[关于我们](#) | [网站声明](#) | [服务条款](#) | [联系方式](#) | 中国科学报社 京ICP备07017567号-12 京公网安备 11010802032783

Copyright © 2007-2021 中国科学报社 All Rights Reserved

地址：北京市海淀区中关村南一条乙三号

电话：010-62580783