

中国科学家创建出新型糖基化酶碱基编辑器

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10508.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

中国科学家创建出新型糖基化酶碱基编辑器。作为基因组编辑前沿技术，碱基编辑(base editing, BE)无需产生DNA双链断裂，也无需供体DNA的参与，可实现靶位点的精准点突变，已成为基因编辑的重要研究方向。现有碱基编辑器只能实现嘧啶间（胞嘧啶碱基编辑器）和嘌呤间（腺嘌呤碱基编辑器）的碱基转换，尚没有碱基编辑器实现嘧啶与嘌呤间的特异性碱基颠换。开发新型碱基编辑技术实现碱基颠换甚至任意碱基变换，在合成生物体系构建、遗传疾病的基因治疗、生物性状修饰等领域具有重要意义。



中科院天津工业生物所张学礼研究员带领的微生物代谢工程研究团队和毕昌昊研究员带领的合成生物技术研究团队联合攻关，设计构建了胞嘧啶脱氨酶-nCas9-Ung蛋白复合物，创建出新型糖基化酶碱基编辑器（GBE），开发了可实现嘧啶和嘌呤间颠换的单碱基基因编辑系统。基于该系统，国际上首次在微生物中实现任意碱基编辑、在哺乳动物细胞中实现C-G碱基特异性颠换。2020年7月20日，研究论文发表于《自然—生物技术》。

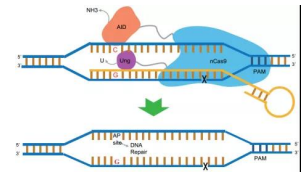


图1 GBE碱基编辑器示意图

传统的胞嘧啶碱基编辑器（CBE）在脱氨酶（AID）的作用下，将DNA单链上的C转变为尿嘧啶（U），经过多次DNA复制才转化为T。新型GBE碱基编辑器独辟蹊径，利用细胞自身DNA修复系统直接修复该非常规碱基，生成特定碱基，实现碱基编辑：将尿嘧啶糖基转移酶（Ung）带到由胞嘧啶脱氨酶形成的尿嘧啶碱基位点，在该位点脱去尿嘧啶，建立无嘌呤/无嘧啶（AP）位点（图1），DNA损伤位点诱导启动DNA修复，从而实现碱基的转变。



图2 大肠杆菌任意碱基编辑(NBE)

实验结果证明，GBE碱基编辑器在大肠杆菌中可将C特异性颠换为A（图2），编辑特异性平均达到 $93.8 \pm 4.8\%$ ，并实现任意碱基间的变化（NBE）。在哺乳动物细胞中，GBE碱基编辑器能够在N20序列的第6位胞嘧啶（C6）处进行高特异性的C到G颠换。30个检测位点，23个位点的C-G编辑特异性大于50%，其中2个位点特异性达到90%以上。

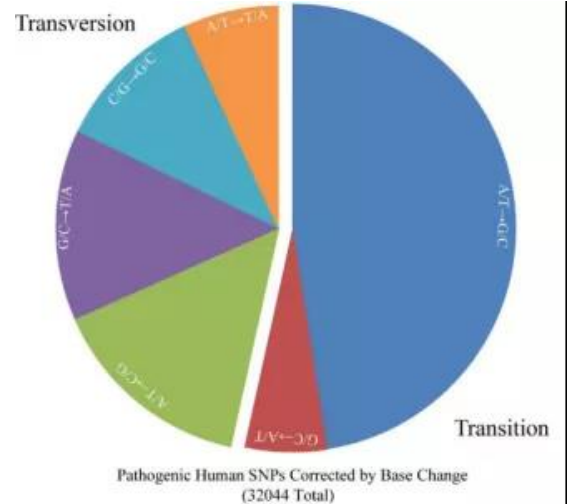


图3单碱基突变疾病所需各碱基变化比例 GBE作为新一代碱基编辑技术，摆脱传统碱基编辑依赖多次DNA复制的缺点，直接将目标碱基特异性修改成目的碱基，该技术进一步完善碱基编辑系统，填补了现有碱基编辑技术的空缺，在国际上首次实现微生物基因碱基的任意编辑改造，极大提升了基因编辑和合成生物构建能力。GBE也是第一个可在哺乳动物细胞进行C-G特异性颠换的碱基编辑器，具有较高的特异性和较窄的编辑窗口，将为三千多种已知CG碱基突变引起的人类遗传疾病治疗带来曙光（图3）。该碱基编辑技术的突破，进一步提高了我国生物技术的底层技术能力，将为生物产业核心关键技术的自主创新发挥重要作用。该研究获得国家重点研发计划、中国科学院重点部署项目、国家自然科学基金以及天津市合成生物技术创新能力提升行动的支持。相关成果发表在Nature Biotechnology期刊，已申请PCT专利。中科院天津工业生物所赵东东助理研究员、天津师范大学李菊教授和天津工业生物所李斯微助理研究员为论文共同第一作者，中科院天津工业生物所张学礼研究员和毕昌昊研究员为论文的共同通讯作者。（来源：科学网

) 相关论文信息 : DOI : 10.1038/s41587-020-0592-2

作者 : 张学礼等 来源 : 《自然—生物技术》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有 , 请勿用于商业用途 , [爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发