遗传发育所建立基因组编辑高效调控内源基因蛋白质翻译新方法

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1340.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！

基因组编辑是在基因组水平对基因进行精确、定向修饰的一种高效生物技术方法。简单、高效的CRISPR/Cas9编辑体系的出现给生命科学带来了新的技术革命。CRISPR/Cas9通常在基因组靶向位点造成DNA碱基的添加或删除，导致基因功能的缺失。近日，中国科学院遗传与发育生物学研究所高彩霞研究组建立了一个通过CRISPR/Cas9高效调控内源mRNA翻译的方法。该方法可通过提高蛋白质翻译效率，增加目标基因的编码蛋白水平。

蛋白编码基因的表达产物一般受到转录、转录后RNA加工、蛋白质翻译及翻译后加工、蛋白降解等多个水平的调控。真核细胞的mRNA由5’非翻译区(5’Untranslated Region，5’UTR)、编码蛋白的开放阅读框区(Open Reading Fragment)及3’端非翻译区(3’Untranslated Region，3’UTR)构成。研究发现，5’UTR存在一些具有翻译能力的开放阅读框，称为上游开放阅读框(Upstream Open Reading Fragment，uORF)。与之对应，5’UTR之后的开放阅读框被称为主开放阅读框(Primary Open Reading Fragment，pORF)。uORF通常能够抑制下游的pORF的翻译。生物信息学分析表明，uORF在动植物中广泛存在，人、小鼠、拟南芥、水稻、玉米中超过30%的mRNA含有预测的uORF，但还缺乏高效、精细的方法对uORF进行功能研究与遗传操作。

高彩霞研究组利用CRISPR/Cas9对uORF进行编辑，发现能够显著提高目标基因的翻译效率。通过CRISPR/Cas9编辑拟南芥和生菜中的4个基因的uORF翻译起始区及周边序列，获得了多个相应基因的uorf突变体。这些uorf突变体目标基因的pORF的mRNA翻译水平都有不同程度的提高。其中，通过突变维生素C合成途径中关键基因GGP(GDP-L-galactose phosphorylase)上游的uORF，可使生菜叶片中维生素C含量提高约150%。利用CRISPR/Cas9编辑uORF翻译起始区会出现两种结果：(1)完全破坏uORF的翻译起始能力导致uORF功能缺失;(2)改变uORF的翻译起始密码子(例如ATG突变为翻译起始能力较弱的GTG)及其周边序列，使uORF对pORF的抑制效率发生微调。该研究展示了通过基因组编辑uORF操纵mRNA翻译，调控蛋白质水平在植物分子生物学研究及遗传育种中的应用前景。此外，该方法可能随着新型基因组编辑工具不断出现及方法的进一步优化，而变得覆盖率更广且更易操作。由于uORF在动植物基因中普遍存在，该方法也具有广阔的应用前景。

相关成果于8月6日发表在《自然-生物技术》上。高彩霞研究组副研究员张华伟，博士研究生司小敏、姬祥为论文共同第一作者。该研究得到了科技部、国家自然科学基金委基础科学中心、中科院的资助。

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转发