# 天津工生所等在链霉菌碱基编辑研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14069.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！*

链霉菌是许多重要天然产物的生产者，其基因组蕴含着大量未被开发的次级代谢生物合成基因簇。传统的基于双链断裂的CRISPR/Cas9技术虽然已应用于链霉菌的基因组编辑，但需提供外源修复模板，且在多位点同时编辑的应用上仍有局限性。近年来，单碱基编辑技术已应用于天蓝色链霉菌等一些模式菌株中，相较于传统CRISPR技术更为方便快捷。碱基编辑的效率与底盘菌株尿嘧啶DNA糖苷酶（UDG）的功能密切相关，前期研究多用枯草芽孢杆菌噬菌体来源的尿嘧啶DNA糖苷酶抑制因子UGI来提升碱基编辑效率，但在某些情况下，其抑制效果并不理想。

中国科学院天津工业生物技术研究所研究员王猛带领的高通量编辑与筛选平台实验室，与天津科技大学教授花而并团队合作，在模式菌株变铅青链霉菌*Streptomyces lividans*66中研究了UDG与碱基编辑效率的关系，开发出新一代碱基编辑器asRNA-BE（antisense RNA interference-enhanced CRISPR/Cas9 Base Editing method）。科研人员利用融合了胞苷脱氨酶rAPOBEC1的BE系列碱基编辑器，实现基因组三个次级代谢基因的编辑。在此基础上，利用CRISPR/Cas9辅助的基因敲除手段，分别构建了尿嘧啶DNA糖苷酶UDG1和UDG2的单敲和双敲菌株，发现在失活UDG1的情况下，碱基编辑效率可较原始提高3.4倍到67.4倍不等。考虑到UDG是细胞修复过程中的关键酶，其长期缺失不利于菌株基因组的稳定，科研人员利用反义RNA干扰降低基因表达水平的策略代替基因敲除，在原始的BE编辑器基础上整合了针对UDG的反义RNA干扰模块，构建了新一代碱基编辑器asRNA-BE，将编辑效率提高至原来的2.8倍到65.8倍不等。asRNA-BE编辑器可以在碱基编辑过程中瞬时抑制UDG的表达，而在编辑结束后又可以通过温敏型质粒的消除恢复UDG的表达水平，在提高编辑效率的同时避免了对于细胞不可逆的伤害。基因组测序结果也表明，与BE编辑器相比，asRNA-BE编辑器在大幅度提高编辑效率的同时，并未引起额外的脱靶，在工业菌株改造等方面具有良好的应用前景。

相关研究成果以封面文章的形式发表在*ACS Synthetic Biology*上。天津工生所助理研究员张玥为论文第一作者。研究工作得到国家重点研发计划、天津市合成生物技术创新能力提升行动、国家自然科学基金等的支持。

论文链接

封面文章

# asRNA-BE编辑器在变铅青链霉菌中的应用

研究团队单位：天津工业生物技术研究所

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