以自然为师 基因敲高获突破

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16643.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！

以自然为师 基因敲高获突破。

研究团队供图

近日，中国农业大学植物保护学院姜临建与青岛清原化合物有限公司李华荣、中科院分子植物科学卓越创新中心朱健康、贵州大学宋宝安等研究人员开展合作，报道了一种基因敲高的新策略。11月15日，相关论文发表于《自然—植物》。

研究人员表示，这项研究进一步深化了对基因编辑工具的认知和理解。基因编辑创制基因组结构变异是以自然为师。基因敲高有望成为基因编辑技术在动植物育种上应用的新领域。

第三大应用场景

以CRISPR/Cas9为代表的基因编辑技术能够在基因组上产生精准突变，为动植物育种提供了革命

性工具。由于基因编辑的最终产品不含外源基因，并且也可以通过传统诱变或自然突变获得，因此基因编辑作物在很多国家被视为普通品种。在美国上市的高油酸大豆、在日本上市的高γ-氨基丁酸番茄等，都是基因编辑产品作为常规品种推广的案例。

通讯作者姜临建介绍，目前，通过基因编辑技术来精准诱变基因的应用主要集中在两个场景：一是对基因敲除，这是目前基因编辑在育种方面最普遍的应用。上述大豆和番茄就是基因敲除的两个例子。二是对基因进行点突变，即通过碱基编辑提升基因功能。已在美国推广种植的抗ALS除草剂油菜就是通过碱基替换使内源ALS基因，获得了抗除草剂的新功能。随着碱基编辑技术的快速发展，该领域的应用正日益深入。

鉴于大量的基因通过提升其表达量即可带来性状的改良，因此基因敲高（即上调基因表达）是与基因敲除、碱基编辑提升基因功能并列的第三大应用场景。

上调基因表达的通用技术路线是在目标基因附近插入调控元件，例如强启动子、增强子等，从而提高目标基因的表达水平。但是，由于插入整合了人工DNA，在推广应用方面可能会面临严格的监管。很显然，如果能够在不插入人工DNA的前提下实现上调基因表达，将在推广应用方面更具优势。不过，传统观点认为该技术路线很难实现。

敲高水稻内源基因

由于转基因过表达水稻PPO1和HPPD就能够分别带来对两种专利除草剂（中国自主知识产权）的抗性，该研究的核心问题是，如何在不整合人工合成DNA（作为强启动子）的前提下，利用基因编辑技术大幅敲高这两个基因的表达。

许多研究很早就发现，Cas9同时在一个基因的不同位置切割时，会造成删除、倒位、重复等基因组结构变异。研究团队突然意识到，只要在所要上调表达的目标基因附近找到高表达基因并选择恰当的位点切割，就能够创造出特定的结构变异，将高表达基因的启动子与目标基因相连接，形成新的基因表达模式，从而大幅敲高目标基因的表达。

据此，研究团队根据水稻转录组信息，分别在PPO1和HPPD附近找到了高表达基因CP12和Ubiquitin2，并采用相关设计，构建了双靶点CRISPR载体对水稻愈伤进行了大规模转化，成功在水稻植株中创制了两种不同且可以稳定遗传的基因组结构变异。

在被成功编辑的水稻植株中，CP12基因的启动子驱动PPO1基因的表达，Ubiquitin2基因的启动子驱动HPPD基因的表达，从而大幅敲高了水稻内源PPO1和HPPD基因，使水稻植株表现出预期的抗除草剂性状。

作者表示，抗除草剂品种配合高效的专利除草剂，有望为水稻田杂草防控提供更加高效的解决方案。

有望成为基因编辑技术新领域

长期以来，Cas9一直被作为基因敲除工具，而点突变及上调基因表达通常需要插入人工DNA模板，这是对基因编辑工具的传统认知。

之前，该团队开发了循环打靶碱基编辑策略，通过双靶点的循环打靶设计将Cas9变成了全功能的

碱基编辑器。此次研究中，团队设计了能够上调基因表达的倒位、重复等基因组结构变异，成功实现了对目标基因的敲高。

姜临建表示，这意味着无需人工DNA模板，Cas9不仅能够敲除基因，还可以创制点突变和敲高基因，是名副其实的全功能基因及基因组编辑工具。该研究进一步深化了对基因编辑工具的认知和理解。

随着长片段测序技术的发展，在基因组层面上比较不同品种之间的差异成为可能，泛基因组学方兴未艾。大量泛基因组学研究表明不同品种之间存在大量结构变异。一些重要的农艺性状就是基因组结构变异的结果。例如，蟠桃和圆桃之间的果型差异是由桃基因组上大片段的倒位导致的；水稻基因组上特定片段的重复能够影响籼粳杂交稻的育性。

由此，作者认为，基因组结构变异是物种演化的重要推动力，是自然界中的普遍现象。通过基因编辑技术创制预期的结构变异，是以自然为师而已。

改变基因的表达模式是动植物遗传改良的重要方面，但长期以来主要依靠插入人工DNA来实现。这项研究提供了改变基因表达模式（尤其是敲高基因）的通用方法，不需要插入人工DNA，有望开辟基因编辑技术在动植物育种上应用的新领域。（来源：中国科学报王方 何志勇）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41477-021-01019-4

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：姜临建等 来源：《自然—植物》

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