
新型普适碱基编辑器开发成功

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1750.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！

中国科学院上海生命科学研究院(营养与健康院)中国科学院-马普计算生物研究所杨力研究与上海科技大学生命学院陈佳研究组和黄行许研究组合作，成功开发出一系列基于人胞嘧啶脱氨酶APOBEC的新型普适碱基编辑器，其中基于人APOBEC3A(hA3A)的碱基编辑器可高效介导甲基化胞嘧啶mC到胸腺嘧啶T的编辑。相关成果以Efficient base editing in methylated regions with a human APOBEC3A-Cas9 fusion为题，于8月20日在线发表在国际学术期刊《自然-生物技术》(Nat Biotechnol)上。

近年来，将CRISPR/Cas基因编辑酶(如CRISPR/Cas9、CRISPR/Cpf1等)与核酸脱氨编辑酶(如胞嘧啶脱氨酶APOBEC/AID、腺嘌呤脱氨酶ADAR等)整合发展出的碱基编辑系统(Base Editor, BE)，可在单碱基水平实现高效率的靶向基因编辑(C-to-T、A-to-G)。这种新型碱基编辑系统理论上可对数百种引起人类疾病的基因组单碱基突变进行定点矫正，因此拥有巨大的临床应用潜力。碱基编辑技术于2017年被Science杂志评为全球十大年度科学突破之一，进一步凸显出该领域在科学研究和临床应用上的重要潜力。

在这项最新的研究中，合作团队首先利用生物信息学方法系统分析了与人类疾病相关的单碱基突变，发现胸腺嘧啶T到胞嘧啶C突变中的大部分处于CpG二核苷酸位点。而在哺乳动物基因组中，CpG位点的胞嘧啶通常易被甲基化修饰。目前已报道的碱基编辑系统大多是利用大鼠APOBEC1(rA1)作为脱氨酶进行基因组编辑，合作团队的研究发现此类rA1依赖的碱基编辑通常会受到DNA甲基化修饰水平的影响，因此在基因组DNA高甲基化区域无法实现高效的碱基编辑。为了实现高甲基化区域内的高效碱基编辑，合作团队成员利用十余种来自不同物种的APOBEC胞嘧啶脱氨酶家族蛋白构建出一系列新型碱基编辑器，可广泛用于胞嘧啶C至胸腺嘧啶T单碱基编辑。更为重要的是，合作团队通过一系列筛选鉴定，发现基于人APOBEC3A的碱基编辑器(hA3A-BE)可在基因组高甲基化区域实现高效的甲基化胞嘧啶mC至胸腺嘧啶T单碱基编辑。深入研究发现，hA3A-BE是一种普适且高效的碱基编辑器，可在已检测的多种环境中实现胞嘧啶C(或甲基化胞嘧啶mC)至胸腺嘧啶T的高效编辑。最后，通过对人APOBEC3A的系统性改造，研究团队缩小了hA3A-BE的编辑区间，进一步提高了其碱基编辑的精度。与之前报道的基于大鼠APOBEC1的碱基编辑器相比，基于人APOBEC3A的新型碱基编辑器应用范围更加广泛和全面，这为碱基编辑系统在基础研究及未来临床领域的全面深入应用提供了新工具、新方法和新思路。

杨力研究组长期从事核酸系统生物学及相关新技术拓展研究。此前通过合作已阐明APOBEC胞嘧啶脱氨酶在CRISPR/Cas9介导的基因编辑过程中产生突变的分子机制(Lei et al., 2018, Nat Struct Mol Biol);成功创建增强型Cas9碱基编辑器(Wang et al., 2017, Cell Res);发展了可在基因组A/T富集区域内开展有效编辑的Cpf1碱基编辑器(Li et al., 2018, Nat Biotechnol);并应邀撰写RNA单碱基编辑的研究观点论文(Yang and Chen, 2017, Science)。

该工作在杨力、陈佳、黄行许的共同指导下完成，得到国家自然科学基金委、科技部、上海市科委和上海科大科研启动基金的支持。上海科大陈佳研究组2016级硕博连读研究生王潇、黄行许研究组2015级硕博连读研究生李佳楠、免疫化学研究所博士杨贝以及中科院计算生物研究所杨力研究组2015级硕博连读研究生王滢和研究助理韦佳为同等贡献共同第一作者。该研究使用的高通量测序数据由PICB Omics Core完成，并储存于NCBI(GEO：GSE114999)和PICB大数据中心(National Omics Data Encyclopedia：OEP000030)。

文章链接

图:筛选构建可实现甲基化mC-to-T的新型碱基编辑器。(a)构建多种碱基编辑器并筛选其在高甲基化区域的编辑效率。(b)基于人APOBEC3A的碱基编辑器(hA3A-BE3)能够在高甲基化区域进行高效碱基编辑。

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