科学家找到基因治疗新利器

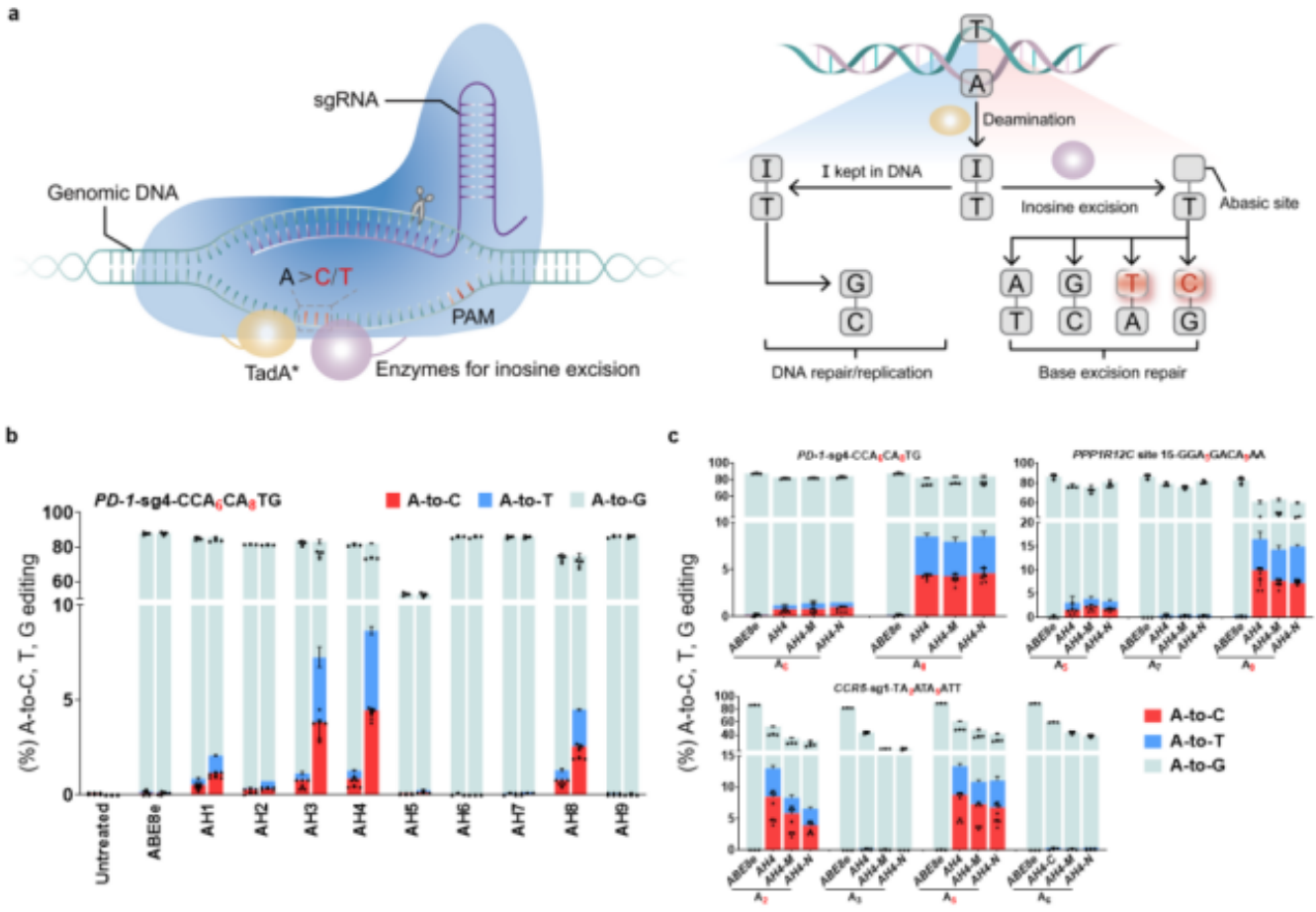
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23473.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！

科学家找到基因治疗新利器。

6月16日，华东师范大学生命科学学院教授李大力团队在《自然-生物技术》发表论文，报道了一系列新型腺嘌呤颠换编辑工具(AXBEs和ACBEs)，并证明了ACBEs在不同细胞系与小鼠胚胎中的高效性与精确性，其中产生的小鼠疾病模型等位基因突变高达100%。这为多元化的遗传操作和人类第二大类单核苷酸变异(SNVs)的基因治疗提供新工具。



腺嘌呤碱基颠换原理图。华东师大供图

人类的遗传疾病主要由基因突变造成，并且约58%为单碱基突变。目前，不依赖DNA双链断裂和

模板参与的单碱基编辑器是治疗遗传病强有力的基因编辑工具。现有的碱基编辑技术(CBEs、CGBEs、GBEs和ABEs)可实现胞嘧啶转换/颠换编辑以及腺嘌呤的转换突变。然而，仍有25%的人类单碱基突变遗传疾病需要精准的腺嘌呤颠换编辑(A-to-C或A-to-T)才能纠正，因此开发高效精准的腺嘌呤碱基编辑器具有重要意义。

碱基转换可通过碱基脱氨实现，而碱基颠换则需要依赖无嘌呤无嘧啶(AP)位点的创建，随后进行碱基切除修复途径而完成。鉴于内源糖苷酶低效的肌苷切除修复能力，研究人员希望寻找其他可将肌苷作为催化底物的酶。研究人员尝试将9种体外具有潜在肌苷切除活性的酶与腺苷脱氨酶融合，结果发现小鼠来源的烷基腺苷DNA糖苷酶(mAAG)可实现8.7%的碱基颠换，并且大鼠、枯草芽孢杆菌来源的融合构建体也观察到了一定的腺嘌呤颠换突变。

经过大量内源性靶点评价以及体外酶活实验发现，AXBE具有某种碱基背景序列偏好性。通过依赖性/非依赖性DNA水平脱靶评估及转录组水平脱靶检测发现，相比于传统系统，AXBE的脱靶明显降低，尤其是在RNA水平上降低了90%。

为增加腺嘌呤颠换编辑效率并拓展靶向范围，研究人员基于结构导向的理性设计和筛选鉴定出两个关键突变，极大提高了对其底物肌苷切除的活性，有效改善了颠换编辑的序列背景选择性。此外，该突变可广泛地靶向基因组，扩大应用范围。

该研究通过筛选发现融合小鼠来源的烷基腺苷DNA糖苷酶的腺嘌呤颠换编辑器，可在特定序列中实现腺嘌呤的颠换，进一步的分子进化使得编辑最高可达73%。AXBEs带来丰富的密码子和氨基酸改变，未来将更适用于分子进化、遗传筛选、谱系示踪等应用。李大力解释说，这表明其纠正人类第二大类致病性SNVs的治疗前景，另外ACBEs还可以作为独特的工具来探索与胸腺嘧啶相对的特定位点修复机制。(来源：中国科学报 张双虎 黄辛)

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41587-023-01821-9

作者：李大力等 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转发