
遗传发育所开发出不依赖CRISPR的全新碱基编辑工具

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/24012.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！

遗传发育所开发出不依赖CRISPR的全新碱基编辑工具

基因组编辑可以对生物体遗传信息进行精准、高效的修饰，已成为生命科学领域的一项颠覆性技术。通过融合nCas9(切口酶形式的Cas9)与脱氨酶，美国哈佛大学David Liu团队先后开发出胞嘧啶碱基编辑系统(Cytosine base editor, CBE)和腺嘌呤碱基编辑系统(Adenine base editor, ABE)，将以CRISPR为代表的基因组编辑技术引入了“精准编辑”的全新时代。

近日，中国科学院遗传与发育生物学研究所高彩霞团队开发了突破CRISPR限制的模块化结构的碱基编辑新系统——CyDENT。与此前的碱基编辑工具不同，这一系统在细胞核、线粒体和叶绿体中均实现了高效胞嘧啶碱基编辑，尤其是在线粒体编辑中展现出优良的链特异性和低序列偏好性，提供了具有广泛基因组靶向能力且高精度的全新碱基编辑工具。

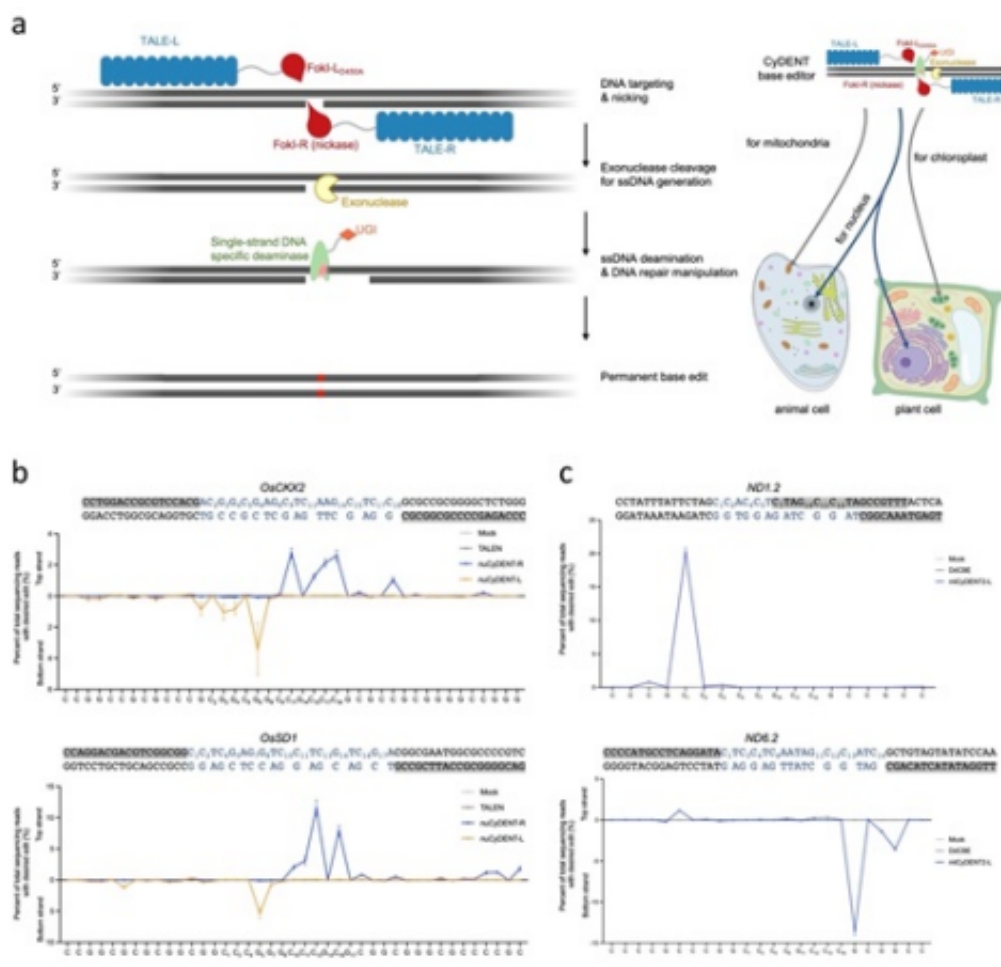
CyDENT系统包含TALE蛋白、FokI切口酶、单链特异性胞嘧啶脱氨酶、DNA外切酶及UGI等组分，并基于一套全新的工作模型：首先由TALE蛋白引导FokI切口酶至细胞核或者细胞器的DNA靶点处产生单链切口，之后由DNA外切酶从切口处对包含切口的DNA链进行部分外切消化，此时互补链将以单链DNA的形式呈现，成为单链特异性胞嘧啶脱氨酶的作用底物，并在UGI的帮助下最终完成胞嘧啶碱基编辑。由于能够发生脱氨的DNA链取决于切口产生的位置，该工作模型能够实现具有单链偏好性的碱基编辑，提高了编辑精准度。

研究分别选取水稻原生质体细胞核、叶绿体以及HEK293T细胞系线粒体中的靶点进行测试。结果显示：CyDENT均可实现高效的胞嘧啶碱基编辑，其中在动物细胞线粒体中的编辑效率接近40%；CyDENT系统可进行具有单链偏好性的线粒体碱基编辑，精准性相较于基于双链脱氨原理的线粒体碱基编辑器得到了提升。此外，得益于CyDENT系统的模块化特性，研究还将该团队近期利用AI辅助挖掘得到的全新脱氨酶(DOI: 10.1016/j.cell.2023.05.041)与其结合，对处于不同序列背景(TC或GC)下的胞嘧啶进行有效编辑，提升了碱基编辑的精准性和灵活性。通过将胞嘧啶脱氨酶更换为腺嘌呤脱氨酶，CyDENT还具有进行腺嘌呤碱基编辑的潜力。通过全核基因组和全线粒体基因组脱靶分析表明了CyDENT具有良好的编辑特异性。

总的来说，具有完全自主知识产权的不依赖CRISPR的全新碱基编辑工具CyDENT，首次集成了对细胞核和细胞器进行精准碱基编辑的能力。结合该团队前期挖掘的全新脱氨酶，本研究进一步

实现了CyDENT系统从核心组分到底层工作模型的全自主创新。CyDENT系统的开发，再次升级了细胞核及细胞器的精准编辑策略，对疾病治疗和农作物精准分子育种具有重要的潜在应用价值。

8月28日，相关研究成果以Strand-preferred base editing of organellar and nuclear genomes using CyDENT为题，在线发表在《自然-生物技术》(Nature Biotechnology，DOI：10.1038/s41587-023-01910-9)上。研究工作得到农业农村部、中国科学院战略性先导科技专项、国家重点研发计划和国家自然科学基金等的支持。



CyDENT碱基编辑系统及其应用。a、CyDENT碱基编辑工作模型及在细胞核和细胞器编辑中的应用;b、CyDENT在植物细胞核中的单链特异性碱基编辑;c、CyDENT在动物细胞线粒体中的单链特异性碱基编辑。

研究团队单位：遗传与发育生物学研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发