科学家开发出全球首个DNA引导的基因编辑工具

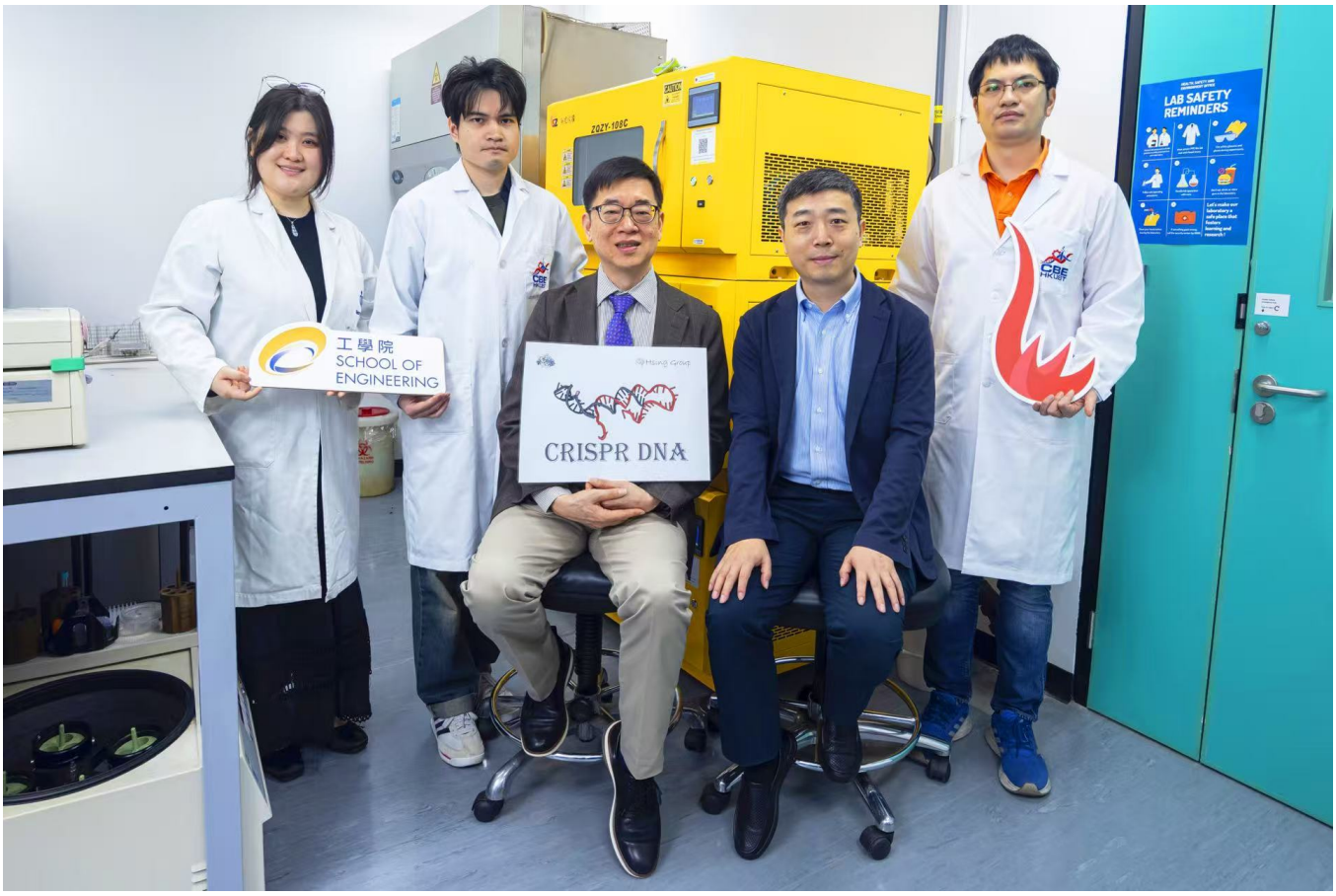
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39654.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！

科学家开发出全球首个DNA引导的基因编辑工具。香港科技大学化学及生物工程学系教授邢怡铭团队与生命科学部副教授翟元梁团队合作，成功开发出全球首个以DNA为引导的CRISPR-Cas基因编辑系统。该系统能够对RNA进行可编程识别与切割，颠覆了传统CRISPR系统以RNA为引导、靶向DNA的工作原理。5月6日，相关成果发表于《自然-生物技术》。

CRISPR-Cas系统为RNA靶向治疗与诊断开辟了新路径，有望提升传染病快速检测的准确性，并推动抗病毒疗法的发展。论文共同通讯作者邢怡铭表示，团队将该系统的工作机制比喻为全球定位导航系统（GPS）。传统的RNA引导分子如同输入的地址，Cas蛋白则像一辆车，驶向该地址对应的DNA目标。现有检测平台如SHERLOCK和DETECTR均基于这一模式。



图为研究团队核心成员合照，邢怡铭（左三）、翟元梁（右二）、吴小龙（左二）、林伟熙（

右一）、曹雨萌（左一）。研究团队供图

研究团队另辟蹊径，设计出一种人工合成的DNA分子——CRISPR DNA，成功将Cas12a蛋白重新编程，使其以DNA作为引导分子，精准定位并切割RNA分子。这一创新颠覆了自然界中Cas12a固有的RNA引导机制，为可编程RNA工具的设计提供了全新思路。

该突破的关键在于巧妙的结构设计：研究团队将传统CRISPR系统中两个通常耦合在一起的功能——启动信号（PAM序列）和承载信息的地址——分离开来。通过设计一段能够模仿PAM序列的短链DNA，成功构建出功能性的去氧核糖核蛋白复合物，该复合物能够识别并切割任意选定的RNA目标。

为验证这一设计，团队综合运用了三项前沿技术：AlphaFold引导的蛋白质结构建模、分子动力学模拟以及高分辨率冷冻电镜。翟元梁教授与论文共同第一作者、生命科学部博士后研究员林伟熙博士通过实验解析的冷冻电镜结构，与计算机预测的模型高度吻合，证实了人工激活路径的可行性。

论文共同通讯作者翟元梁表示：能够与极具创新精神的工程团队合作令人振奋。在原子层面亲眼目睹人工合成的DNA导向分子与Cas12a蛋白的相互作用，非常激动人心。这充分展示了人工智能驱动设计与结构生物学协同研究的巨大潜力。

研究团队将新开发的DNA引导Cas12a系统与恒温扩增技术结合，构建出名为SLEUTH（利用靶向水解进行特定基因座评估）的检测平台。在对31个新型冠状病毒临床样本的验证中，SLEUTH平台展现出极高的检测灵敏度——无论靶向RNA还是DNA，灵敏度均达到阿摩尔级别。该平台尤其适用于诊所、机场等资源有限且缺乏冷链储存的环境，可实现现场快速检测。

据介绍，相较于现有以RNA为引导的CRISPR诊断工具（如SHERLOCK）及RNA干扰技术，该DNA导向系统具备以下显著优势：更高的化学稳定性，无需冷链；更低的合成成本；更高的单核苷酸分辨率；更广泛的应用范围；更高的治疗安全性。

邢怡铭指出：香港及周边地区长期受到病毒性病原体反复侵扰——从SARS、流感到新冠病毒。许多这类病毒的基因组由RNA构成，或依赖RNA中间体进行复制。能够精准切割RNA分子的DNA导向CRISPR工具，有望为新一代抗病毒干预疗法奠定基础。

论文共同第一作者、香港科技大学化学及生物工程学系博士生吴小龙补充道：与传统CRISPR RNA为基础的系统相比，我们的DNA导向设计以更稳定的DNA分子取代RNA，展现了一种自然界中从未出现过的全新机制。我们期待将此概念扩展至更多基于RNA的诊断与治疗方法。

该团队已为该技术申请两项美国临时专利，并正致力于将其应用于RNA诊断检测、抗病毒治疗、活细胞RNA成像、可编程RNA转录调控等。团队计划在未来3年内，将SLEUTH平台扩展至其他呼吸道病毒的检测，并探索其在液体活检中的潜力——识别癌症相关的循环RNA生物标志物。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41587-026-03120-5

作者：邢怡铭等 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