
新“剪刀”能暂时编辑RNA

作者：唐一尘 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6242.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！



Cas13是RESCUE系统的核心，它使用一个特殊的向导定位细胞中的RNA。图片来源：Stephen Dixon

新“剪刀”能暂时编辑RNA。近日，一个允许编辑RNA的新系统走进人们视野，该系统扩展了CRISPR编辑工具的可编辑范围，并极大提高了锁定疾病相关基因突变的能力。

美国麦戈文脑科学研究所研究员、哈佛—麻省理工博德研究所的张锋及其团队开发出的这个新系统被称为RESCUE(胞嘧啶向尿嘧啶特异性变化的RNA编辑系统，可实现从C到U的RNA编辑)。该成果近日发表于《科学》。

CRISPR基因编辑技术自问世以来，已彻底改变了人们的基因编辑能力。而且，有着神奇剪刀之称的这些技术被视作攻克人类绝症的利器。人类已知罕见病有7000多种，全球患者数亿人，约95%的罕见病无有效治疗药物，一旦得病终生伴随。科学界正尝试用基因编辑技术解决罕见病难题。

目前，CRISPR技术所涵盖的工具越来越多，它们可以操控基因及其表达，包括用Cas9和Cas12酶靶向DNA，用Cas13酶靶向RNA。CRISPR工具箱还提供了处理突变的各种方法。

但由于RNA存活时间相对较短，仅对RNA中与疾病相关的基因突变进行修改可以避免对基因组造成永久性改变。除此之外，采用CRISPR/Cas9系统介导的DNA编辑仍然难以编辑神经元等细胞类型，急需新方法来治疗影响大脑的致命疾病。

张锋团队利用失活的Cas13，将RESCUE引导至RNA转录物中胞嘧啶碱基靶标的位置，并采用新的、经过进化的、可编辑的酶将不需要的胞嘧啶转化为尿苷，从而改变RNA指令。该团队此前曾开发出REPAIR技术，可将RNA上的腺嘌呤转化为肌苷，在此基础上，RESCUE应运而生。

研究人员表示，RESCUE技术的出现大大扩展了CRISPR工具的靶向范围，使其能涵盖蛋白质磷酸化位点等可修饰的位点。这些可修饰的位点是蛋白质活性的开关，主要存在于细胞信号分子和癌症相关的信号通路中。

针对致病基因变异的多样性，我们需要拥有一系列精准基因编辑技术。通过开发这种新酶并将它和CRISPR的可编程性、精准性结合，我们成功填补了现有CRISPR工具箱的一大空白。张锋说。

此前开发的RNA编辑系统REPAIR将靶向RNA的CRISPR/Cas13与ADAR2酶结合在一起，然后导向特定的RNA位置，特异性地将RNA上的腺嘌呤碱基(A)转化为肌苷(I)。在此基础上，张锋团队在实验室中对REPAIR编辑系统进行改进和升级，直至其能够将RNA中的胞嘧啶(C)转化为尿苷(U)。

研究人员指出，RESCUE系统可被引导至任何选定的RNA，并通过优化的ADAR2组件平台执行由C到U的编辑。研究人员还将这一全新平台应用到人类细胞中，证明了RESCUE不仅可以靶向合成RNA中24种临床相关的基因突变，也可以靶向人类细胞中的天然RNA。

之后，研究人员又进一步优化了RESCUE，在减少脱靶编辑的同时，同时最小化目标内基因编辑的干扰。

另外，RESCUE系统的问世大大扩展了CRISPR编辑工具的可编辑范围，意味着许多调节蛋白质活性与功能的修饰位点(例如磷酸化、糖基化和甲基化位点)都可作为编辑的靶标。

该论文第一作者、麦戈文脑科学研究所的Omar Abudayyeh指出，不同于DNA层面上的编辑修改所带来的对基因组不可逆的永久性改变，RNA编辑的一大优势是它的可逆性，因为RNA只是DNA转录出来的中间产物。因此，在需要暂时而非永久性改变时，RESCUE就可以发挥其独特优势。

为证明这一点，研究团队在人类细胞中使用RESCUE编码 β -连环蛋白上的RNA特定位点(已知其在蛋白质产物上被磷酸化的位点)，从而暂时激活 β -连环蛋白并促进细胞生长。如果这样的改变是永久性的，细胞生长就会失控并引发癌症。现在借助RESCUE系统，我们可以将其用于急性损伤时，暂时激活细胞增长而促进伤口愈合。Abudayyeh说。

研究人员还将目光瞄准了致病变异基因APOE4。

APOE4等位基因一直是晚发型阿尔茨海默病的遗传风险因素。与APOE4只有两个碱基区别的AP

OE2(APOE4中两个都是C，APOE2中两个都是U)却完全无害。于是，张锋及其团队将APOE4 RNA导入细胞中，通过RESCUE系统将两个碱基C都转化为U，从而将危险因素APOE4转化为无害的APOE2。

为了进一步将RESCUE系统推向临床应用，也为了让研究人员利用RESCUE更好地进行学术研究，张锋实验室计划与学术界共享RESCUE系统，实验室此前开发的CRISPR工具也都与学界免费共享。研究人员可通过非营利性质粒库Addgene免费获得该项技术，用于学术研究。

相关论文信息：<http://dx.doi.org//10.1126/science.aax7063>

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