
新型胞嘧啶碱基编辑器拓展CG-TA单碱基编辑适用范围研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/6372.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！

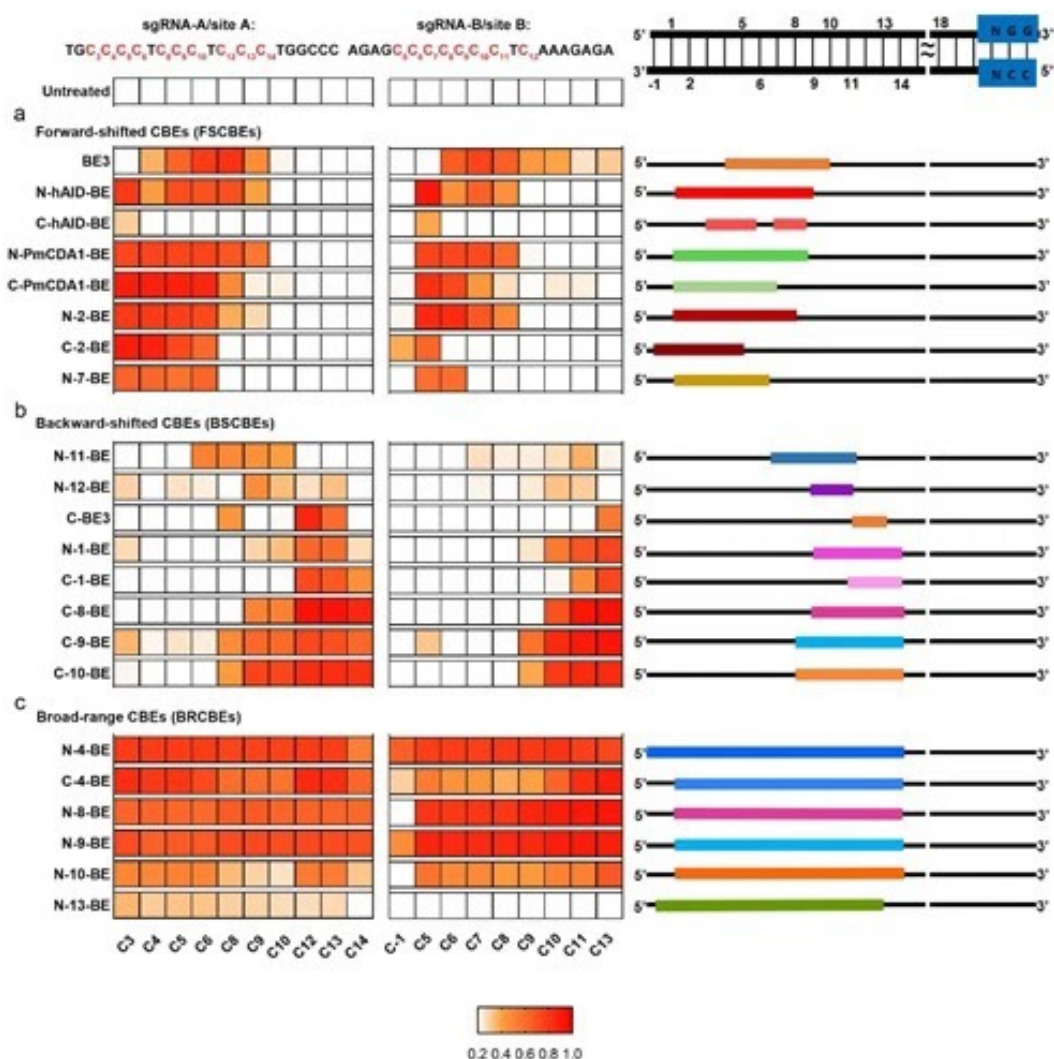
新型胞嘧啶碱基编辑器拓展CG-TA单碱基编辑适用范围研究获进展。8月9日，《自然-通讯》杂志在线发表了题为《多种胞苷脱氨酶为基础扩展的C-T单碱基编辑工具》的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心/神经科学研究所、上海脑科学与类脑研究中心、神经科学国家重点实验室仇子龙研究组与复旦大学中山医院教授王小林实验室合作完成。该研究以新的胞苷脱氨酶为基础构建出多种新型的CBE工具。与传统CBEs相比，新型CBEs的单碱基编辑窗口更加多样化，脱靶风险也显著降低，这为C/G-T/A单碱基编辑技术的更广泛应用提供了有力工具。

CRISPR/Cas9技术的诞生让高效基因编辑成为可能，但同源重组介导的精准基因编辑效率有限，限制了该技术的广泛应用。2016年以来，研究者发现将碱基脱氨酶(如胞苷脱氨酶APOBEC1及腺苷脱氨酶AID/TadA变体)与CRISPR/Cas系统整合开发出的单碱基编辑系统，可在不切断DNA双链的情况下精准引入C/G-T/A及A/T-G/C点突变，从而实现高效精准的基因编辑。理论上讲，单碱基编辑系统可用于数百种遗传病的治疗，因此具有极大的临床应用潜力。

现有的胞嘧啶碱基编辑器CBE系统中，其核心的胞苷脱氨酶主要取自经典的AID/APOBEC蛋白家族，因此其编辑窗口和特异性有明显的相似性。虽然研究者尝试通过不同的策略，如不同的CRISPR系统、各类Cas9变体及SunTag系统以拓展编辑窗口，现有CBE系统的编辑窗口依然有限，这极大地限制了该系统的适用范围。

为增加CBE系统编辑窗口的多样性，拓展其单碱基编辑的适用范围，仇子龙团队对新近发现的十数种七鳃鳗来源的胞苷脱氨酶进行系统性筛选，在此基础上构建的新型CBE系统的编辑窗口更加多样化，且编辑范围明显增加(图)。研究团队还发现，胞苷脱氨酶与nCas9的融合策略不同，其编辑窗口也会发生改变：通常情况下，与nCas9氨基末端融合相比，nCas9羧基末端融合的胞苷脱氨酶有着更窄更精准的编辑窗口。除此之外，研究团队还对不同CBE系统的特异性进行了系统比较，发现新构建的N-1-BE, N-7-BE, C-8-BE和N-12-BE系统的脱靶风险明显降低，呈现出更高的特异性。新型CBE系统在编辑窗口和特异性上的改善为单碱基编辑技术的应用提供了更多选择，新的胞苷脱氨酶也为未来单碱基编辑工具的开发和改善提供了基础。

仇子龙组的助理研究员程田林为该研究论文的第一作者和共同通讯作者，王小林实验室博士后李硕和仇子龙组助理研究员袁博在课题研究中发挥重要作用。该课题在仇子龙的指导下完成，并得到脑智卓越中心流式分选平台的大力协助。该工作得到国家自然科学基金、上海市科学技术委员会项目和上海市慈善基金会荣昶公益基金的资助。



图注：CBE系统的分类，CBE系统的活性窗口定义为sgRNA中编辑效率>40%的C位点。(a)前置型CBE(FSCBEs)，其活性窗口主要位于sgRNA靶位点的前端(PAM位点看作最末端)。(b)后置型CBE(BSCBEs)，活性窗口主要位于sgRNA靶位点的后端。(c)广谱型CBE(BRCBEs)，活性窗口横跨sgRNA靶位点的前后端。

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