
BEable-GPS : 能被碱基编辑器作用的疾病突变数据库 Genome Biology

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/7124.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！

BEable-GPS：能被碱基编辑器作用的疾病突变数据库 Genome Biology。基于CRISPR/Cas系统的胞嘧啶碱基编辑器(cytosine base editor, CBE)是近几年发展起来的新一代基因组编辑工具，其由Cas编辑酶与胞嘧啶脱氨酶整合而成，能在靶向位置实现高效率的C-to-T单碱基编辑。由于其不依赖于基因组DNA双链断裂的特性，因此在临床应用上具有非常大的潜力，例如用于纠正人类疾病相关的单碱基突变。在所有人类疾病相关的单碱基突变中，C-to-T和T-to-C的突变类型占了约60%左右 [1]，理论上讲这些C-to-T和T-to-C的突变都可以用胞嘧啶碱基编辑器来产生或者是纠正(图1)。



图1. 碱基编辑器可靶向实现定点的单碱基编辑

图片来源：http://www.sohu.com/a/280232613_377345

美国哈佛大学David Liu团队和日本神户大学的Akihiko Kondo团队于2016年首次在Nature 和Science 杂志分别报道了这种碱基编辑技术 [2, 3]，在全世界范围内引起了不小的轰动，并于2017年被Science 杂志评为全球十大年度科学突破之一。目前，利用不同类型的基因编辑酶(如SpCas9, SaCas9, LbCpf1等)与不同类型的胞嘧啶脱氨酶(如 rat APOBEC1, human APOBEC3A等)的结合，全世界范围内、包括中国科学院-德国马普学会计算生物学伙伴研究所的杨力研究员与上海科技大学生命学院的陈佳教授和黄行许教授合作团队、已经报道了数十种优化版本的碱基编辑器。该合作团队在国内最早开始碱基编辑器开发及相关基础创新理论研究，揭示了体内不同碱基编辑和修饰的复杂相互作用及分子机制 [4]，发现了外转Cas编辑酶与内源胞嘧啶脱氨酶互作产生基因组突变新机制 [5]、并据此构建了可降低基因组突变的增强型碱基编辑器系统eBE [6]，进一步通过筛选和系统研究创建了可作用于甲基化区域的高效基因组碱基编辑器hA3A-eBEs [7] 和更低基因组缺失和插入突变的高效基因组碱基编辑器dCpf1-eBEs [8](图2)。但是，由于不同碱基编辑器之间存在底物序列偏好性的差异，目前尚未有研究对这些碱基编辑器的功效开展系统的比较研究。同时，基因编辑领域中对不同碱基编辑器可作用的人类疾病相关单碱基突变位点也未见系统性的整合和总结。

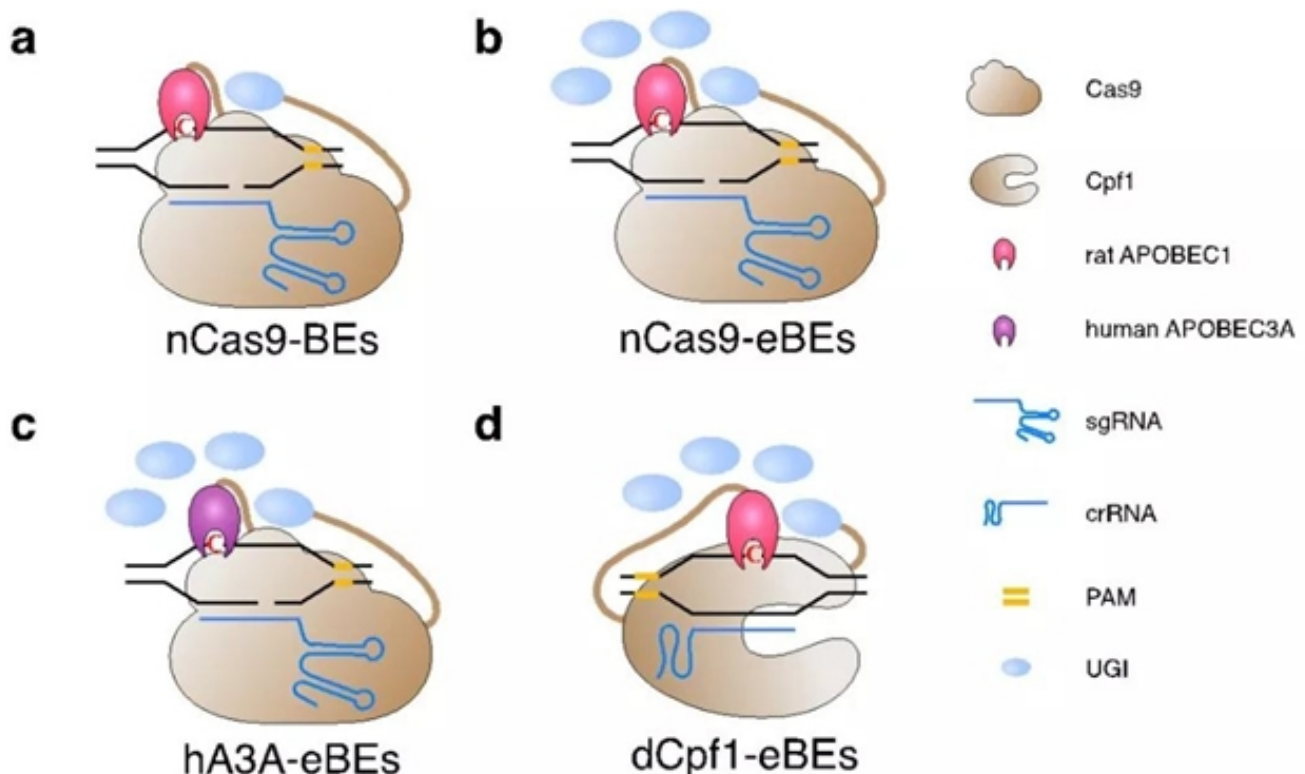


图2. 碱基编辑器的组成结构示意图

图片由杨力研究组提供

近日，杨力研究员团队和陈佳教授团队再次开展紧密合作，在Genome Biology上发表了题为Comparison of cytosine base editors and development of the BEable-GPS database for targeting pathogenic SNVs[9] 的研究论文，首次对五种代表性的碱基编辑器(包括BE3 [2]，eBE3-S3 [6]，BE4max [10]，hA3A-eBE-Y130F [7] 和dCpf1-eBE [8])在共同靶向位点的编辑效率和编辑产物纯度进行了系统地比较。研究发现，一方面，BE4max和 hA3A-eBE-Y130F可实现最高的编辑效率;同时，由于hA3A-eBE-Y130F碱基编辑器整合了高催化活性的hA3A胞嘧啶脱氨酶，其在人类疾病相关突变位点的编辑能力最为突出。另一方面，由于dCpf1-eBE碱基编辑器整合了完全丧失DNA内切酶活性的dCpf1(dCas12a)基因编辑酶，其在碱基编辑过程中能产生最少的编辑副产物，因此具有最高的编辑产物纯度。

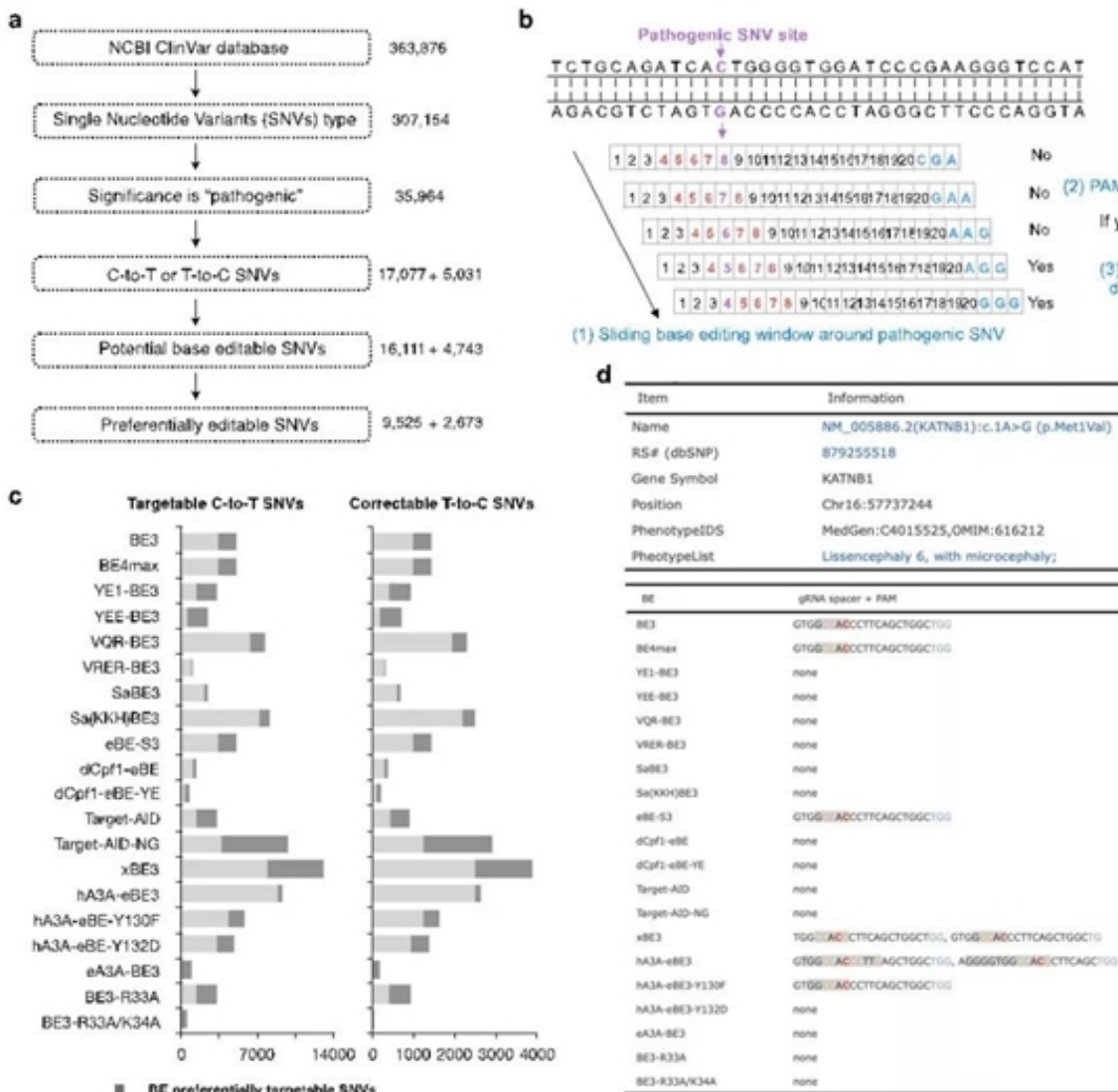


图3.计算生物学方法预测可编辑的致病性突变位点及数据库构建

为了更好的促进碱基编辑器在人类疾病相关突变位点的基础理论和潜在临床应用研究，科研人员收集整合了所有目前已知人类疾病相关突变位点的信息，通过计算生物学方法预测了多达20种的碱基编辑器对这些突变位点的作用潜力，并进一步整合构建了BEable-GPS(BEable-GPS, Base Editable prediction of Global Pathogenic SNVs)数据库(<http://www.picb.ac.cn/rnomics/BEable-GPS>)。该

数据库包含了20个碱基编辑器系统对17,077个C-to-T和5,032个T-to-C突变位点的可编辑信息。统计显示，20个碱基编辑器可共同模拟产生94.34%个C-to-T单碱基突变位点，同时可纠正94.28%的T-to-C碱基突变位点(图3)。在该数据库知识网站上，通过搜索人类疾病相关突变位点对应的基因名称和选择高达20种的碱基编辑器系统，科研人员可以获得能用于不同突变位点的碱基编辑器及其相应gRNA序列(图4)。值得指出的是，该数据库还整合了对任意序列进行碱基编辑预测的服务功能，为碱基编辑器更为广泛的应用研究提供了计算生物学的理论支持。

Search for editable pathogenic SNVs

Gene symbol

:

eg.SLC16A2

(Gene symbol:HGNC gene symbol, Gene region:GRCh38/hg38)

Base editor options:

Or(union) And(intersection)

Check/Uncheck all

BE	Cas	APOBEC	UGI	PAM	Editing window	Reference
<input type="checkbox"/> BE3	nSpCas9	rA1	1	NGG	4-8	Komor et.al.,2016
<input type="checkbox"/> BE4max	nSpCas9	rA1	2	NGG	4-8	Koblan et.al.,2018
<input type="checkbox"/> YE1-BE3	nSpCas9	rA1 _{W90Y/R126E}	1	NGG	5-7	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> YEE-BE3	nSpCas9	rA1 _{W90Y/R126E/R132E}	1	NGG	5-6	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> VQR-BE3	nSpCas9(VQR)	rA1	1	NGAN	4-11	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> VRER-BE3	nSpCas9(VRER)	rA1	1	NGCG	3-10	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> SaBE3	nSaCas9	rA1	1	NNGRRT	3-12	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> Sa(KKH)BE3	nSaCas9(KKH)	rA1	1	NNRRT	3-12	Kim et.al.,2017
<input type="checkbox"/> eBE-S3	nSpCas9	rA1	1+3Xfree	NNG	4-8	Wang et.al.,2017
<input type="checkbox"/> dCpf1-eBE	dLbfCas12a	rA1	1+3Xfree	TTTV	8-13	Li et.al.,2018
<input type="checkbox"/> dCpf1-eBE-YE	dLbfCas12a	rA1 _{W90Y/R126E}	1+3Xfree	TTTV	10-12	Li et.al.,2018
<input type="checkbox"/> Target-AID	nSpCas9	CDA1	1	NGG	2-4	Nishida et.al.,2016
<input type="checkbox"/> Target-AID-NG	nSpCas9(NG)	CDA1	1	NG	2-4	Nishimasu et.al.,2018
<input type="checkbox"/> xBE3	xSpCas9	rA1	1	NG	4-8	Hu et.al.,2018
<input type="checkbox"/> hA3A-eBE	nSpCas9	hA3A	1+3Xfree	NGG	2-13	Wang et.al.,2018
<input type="checkbox"/> hA3A-eBE-Y130F	nSpCas9	hA3A _{Y130F}	1+3Xfree	NGG	3-8	Wang et.al.,2018
<input type="checkbox"/> hA3A-eBE-Y132D	nSpCas9	hA3A _{Y132D}	1+3Xfree	NGG	3-7	Wang et.al.,2018
<input type="checkbox"/> eA3A-BE3	nSpCas9	hA3A _{N37G}	1	NGG	4-8(TC)	Gehrke et.al.,2018
<input type="checkbox"/> BE3-R33A	nSpCas9	rA1 _{R33A}	1	NGG	5-7	Grunewald et.al.,2019
<input type="checkbox"/> BE3-R33A/K34A	nSpCas9	rA1 _{R33A/K34A}	1	NGG	5-6(TC)	Grunewald et.al.,2019

Application:

Correcting pathogenic T-to-C mutation for disease treatment

Creating pathogenic C-to-T mutation for disease model

Search

Download:

[Pathogenic T-to-C \(or A-to-G\) SNVs](#)

[Pathogenic C-to-T \(or G-to-A\) SNVs](#)

图4. BEable-GPS 数据库查询可编辑致病性突变的网页页面

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](http://www.iikx.com)转发