
研发新型双碱基编辑工具助力基因治疗

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9847.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！

研发新型双碱基编辑工具助力基因治疗。

继今年5月报道超高活性的胞嘧啶碱基编辑器hyCBEmax后，华东师范大学生命科学学院李大力课题组和刘明耀课题组于6月1日晚在《自然—生物技术》在线发表论文，展示了一款基因编辑新工具AC-BEmax。该工具打破现有碱基编辑器作用底物的限制，创新地开发了新型双功能碱基编辑器，同时实现胞嘧啶和腺嘌呤两种碱基的转换，为基础研究和遗传性疾病，如β-地中海贫血的治疗提供了新工具。

另辟蹊径 实现两种碱基的转换

ClinVar的数据显示，人类约58%的遗传疾病是由于碱基突变引起的。然而，现有的碱基编辑器只能催化单一类型碱基的转换，难以治疗由两种碱基突变引起的遗传疾病；单一的碱基产物也使其在分子进化、饱和突变筛选等基础研究方面的应用受限。因此，开发能同时催化两类碱基转换的高效碱基编辑器，既是概念上的创新，也将极大地丰富碱基编辑工具。

李大力课题组和刘明耀课题组通过将胞嘧啶脱氨酶（hAID）及腺嘌呤脱氨酶（ecTadA-ecTadA*）与酶活缺陷型Cas9融合，共构建了5种融合方式的载体。

通过哺乳动物细胞测试，筛选到其中最优的融合方式，同时实现腺嘌呤（A）向鸟嘌呤（G）以及胞嘧啶（C）向胸腺嘧啶（T）的碱基转换。这一突破让课题组振奋，但偏低的转换效率也让研究人员觉得还有改进的余地。

为了进一步提高编辑效率，课题组通过密码子、核定位信号、linker序列以及融合尿嘧啶糖基化酶抑制物UGI等多轮优化，最终获得了一种高效的双碱基编辑器，并命名为A & C-BEmax。同时

，课题组全面的评价了这一新工具的性能。通过在人类细胞系中28个靶点的测试，发现A & C-BE max对于胞嘧啶的编辑窗口扩大到原来的两倍，编辑活性提高了1.9-14倍，具有更低的脱靶效应，而且A/C同时突变的效率最高达到30%。

AC-BE max的独特性能，也使其在基因治疗的应用中具有独到之处。 β 地中海贫血是我国南方及世界热带地区高发的遗传性疾病。已有研究表明提高胎儿期血红蛋白替代受损的成人血红蛋白，有望治愈包括 β 地中海贫血和镰刀状贫血在内的 β 血红蛋白病。研究人员将A & C-BE max与向导RNA递送到类红细胞前体细胞 (HUDEP-2) 中。结果表明，A & C-BE max能高效地破坏胎儿期血红蛋白基因HBG1/2启动子区域转录抑制因子BCL11A结合位点并同时创造新的转录激活因子GATA1的结合位点，促使胎儿期血红蛋白显著升高到超过理论治愈的水平，对于治疗 β 地中海贫血和镰状细胞贫血症有重要意义。该工作展示了AC-BE max这一新型双碱基编辑系统对于遗传疾病精准治疗的巨大潜力。

性能优越 应用前景广泛

基因编辑研究领域全球竞争激烈。仅6月1日《自然—生物技术》就报道了全球三个课题组在基因编辑工具研发领域的类似研究成果，加上今年初同一杂志在线发表的中国科学院高彩霞和李家洋团队的类似研究，一共有四个相似的基因编辑工具被报道，虽然名称各异但功能类似。

从论文发表的数据来看，A & C-BE max编辑效率、产物纯度、碱基突变的饱和度及突变类型显著提高，也没有发现DNA脱靶，RNA水平的脱靶大幅降低，是一款非常高效的双功能碱基编辑工具。

与单独产生C到T碱基编辑的细胞相比，A/C同时突变后分化的HUDEP-2细胞具有更高的HBG表达水平。该论文共同第一作者、华东师大生命科学学院博士生张晓辉解释说，这意味着AC-BE max这一新型双碱基编辑系统对于精准治疗 β -血红蛋白病的巨大潜力。

通过筛选不同基因型的单克隆细胞实验也证明AC-BE max可以在单个碱基的维度分析DNA序列对于基因转录的影响。该论文共同第一作者、华东师大生命科学学院博士生朱碧云补充说。

专家表示，该新型双碱基编辑工具对基因治疗、物种改良和分子进化、疾病模型制作、耐药性筛选方面等意义重大。（来源：中国科学报黄辛 卜叶）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41587-020-0527-y>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：李大力等 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](https://www.iikx.com)转发