

科学家开发高效安全的单碱基编辑新系统

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9892.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！

中国科学院上海营养与健康研究所杨力研究组、上海科技大学生命学院陈佳研究组和中科院脑科学与智能技术卓越创新中心刘真研究组等合作报道了一类基于CRISPR/Cas12a的新型碱基编辑系统BEACON及其在体内的安全应用。相关工作以Cas12a base editors induce efficient and specific editing with low DNA damage response 为题，于当地时间6月2日在国际学术期刊《细胞报告》（Cell Rep）发表。

由DNA突变所引起的遗传性疾病，存在发病原因多样、患者众多、传统治疗方法效果差、费用高等特点。虽然利用CRISPR/Cas碱基编辑技术及最近融合了CRISPR/Cas和碱基编辑酶的碱基编辑器（Base editors, BEs）理论上能够矫正引发疾病的DNA突变，但是存在包括引起基因组DNA损伤、激活DNA损伤修复通路进而导致细胞的凋亡等一系列安全问题。为了解决这一安全性问题，研究人员对前期基于dCas12a（Li et al., Nat Biotechnol 2018）或者是nCas9（Wang et al., Cell Rep 2017; Wang et al., Nat Biotechnol 2018）构建的一系列BEs开展比较研究，发现虽然前期构建的dCas12a-BEs具有碱基编辑效率低下的缺点，但是其仅存在与对照一致的本底水平DNA损伤响应，提示dCas12a-BEs可能具有更高的安全性。为了提高dCas12a-BEs的碱基编辑效率，研究人员通过筛选和蛋白质工程改造等方法构建了基于hA3A和dCas12a的新一代碱基编辑系统BEACONs（Base Editing induced by human APOBEC3A and Cas12a without DNA break）。与目前所有的碱基编辑器相比，BEACON系列碱基编辑器在基因组产生高效碱基编辑的同时，仅具有本底水平的DNA损伤激活应答和本底水平的转录组RNA脱靶。更为重要的是，BEACON系统在小鼠动物体内也成功实现了精准、安全的碱基编辑。BEACON具备前期一系列碱基编辑系统的有效性、精准性和安全性，为碱基编辑系统在基础研究及未来临床领域的全面深入应用提供了更优的选择。在研究中，研究人员还构建了新一代的全转录组RNA编辑检测计算分析流程RADAR（RNA-editing analysis-pipeline to decode all-twelve-types of RNA-editing），可以准确高效地检测碱基编辑中存在的RNA水平脱靶效应。

杨力长期从事核酸系统生物学及相关新技术拓展研究，近期通过大数据整合分析在转录组水平揭示了不同核酸编辑和修饰的互作调控及其机制（Mol Cell 2018），与陈佳研究组等合作揭示了DNA碱基编辑与DNA损伤修复的互作及相关分子机制（Nat Struct Mol Biol 2018），并进一步创建了多种高效基因组碱基编辑新体系（Cell Res 2017; Nat Biotechnol 2018a; Nat Biotechnol 2018b; Genome Biol 2019）。该项最新报道的BEACON系统综合了前期不同碱基编辑器的优点，是在杨力、陈佳、刘真共同指导下，主要由中科院营养与健康所计算生物学博士研究生王滢和上海科技大学生命学院博士研究生王潇、丁诚峰、于文霞，中科院脑智卓越中心博士研究生何思婷，上科大免疫化学研究所研究员杨贝共同完成。上科大生命学院教授黄行许和周智等也参与了该项合作研究。该研究使用的高通量测序数据由PICB Omics Core完成，并储存于PICB大数据中心（NODE: OEP000822）和NCBI（GEO: GSE145552）。值得

一提的是，博士研究生王滢在杨力的指导下也参与了一种双功能AC-BEmax系统的构建和应用工作，主要是利用大数据挖掘和计算分析，揭示了A & C-BEmax系统在临床上可同时靶向纠正 ~ 200个报道的致病突变，相关研究成果发表在近日的Nat Biotechnol。

[论文链接](#)

图：BEACON碱基编辑器的构建、特点及应用

研究团队单位：上海营养与健康研究所

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