

亮点 | 正序生物科学创始人在 *Nature Reviews Molecular Cell*

Biology 发表细胞器 DNA 碱基编辑综述文章

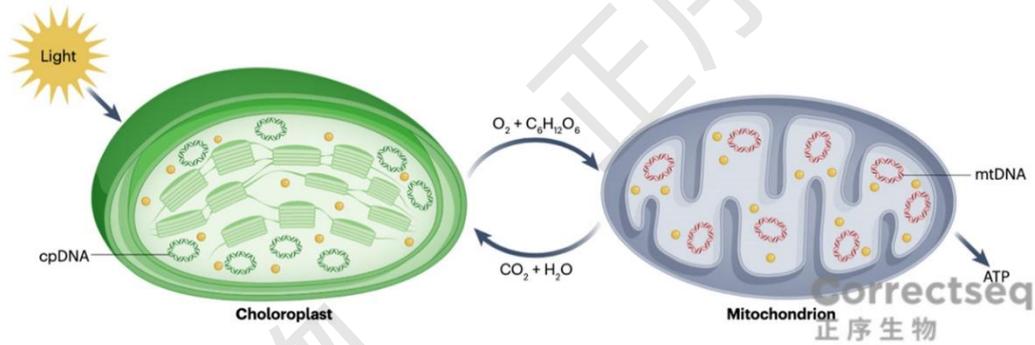
正序生物 2023/10/12

近日，国际学术期刊 *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (IF 112.7) 在线发表了正序生物科学创始人陈佳教授与合作者共同完成的综述论文“*Base editing of organellar DNA with programmable deaminases*”，详细介绍了细胞器 DNA 碱基编辑工具的发展及其在动物线粒体 DNA 和植物质体 DNA 上的应用，讨论了目前现有工具在效率和精度上的限制，并就展望了疾病治疗、农业和环境等方面的未来应用。



▲ *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 发文

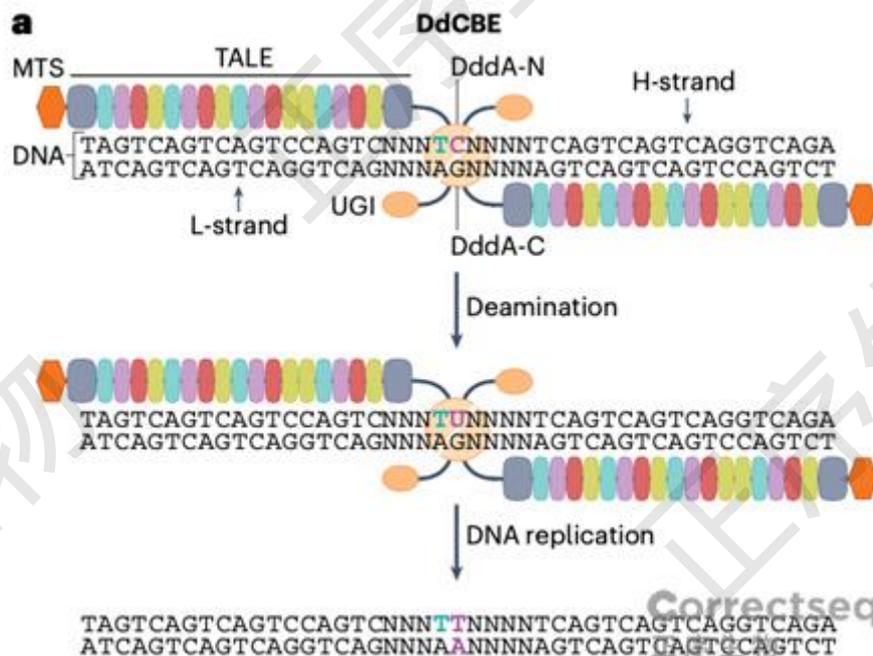
线粒体和叶绿体是包含自身基因组的细胞器，分别编码 ATP 产生和二氧化碳固定的关键基因（图一）。线粒体 DNA (mtDNA) 突变可导致多种遗传疾病，也与癌症、衰老和年龄相关疾病有关。细胞器 DNA 的靶向编辑有助于研究细胞器基因和开发新的治疗方法，但由于缺乏有效的工具而受到了阻碍。



图一：线粒体和叶绿体介导的碳循环

该论文首先详细阐述了线粒体碱基编辑工具的发展, 包括目前三大主流线粒体碱基编辑工具: DddA 衍生的**胞嘧啶碱基编辑器**、依赖 DddA 的**腺嘌呤碱基编辑器**以及依赖切刻酶的**链选择性碱基编辑器**。

DddA 是在 *Burkholderia cenocepacia* 菌种中鉴定得到的一种细菌间毒素, 它是一种双链 DNA 胞苷脱氨酶。将 DddA_{tox} 分割成无毒性的两半分别与线粒体靶向信号序列 (MTS)、TALE 阵列和尿嘧啶 DNA 糖苷酶抑制剂 (UGI) 融合, 可组成应用于线粒体 DNA 碱基编辑的 DddA 衍生的胞嘧啶碱基编辑器 (DdCBEs) (图二)。



图二：基于双链 DNA 脱氨酶 DddA 构建的线粒体碱基编辑器 DdCBE

而依赖 DddA 的腺嘌呤碱基编辑器则是将腺嘌呤脱氨酶 TadA 与 DdCBE 进行融合, 借助 DddA 的能力实现 TadA 的腺嘌呤脱氨功能, 并组成可进行 A-to-G 转换的线粒体 DNA

碱基编辑器 sTALED without UGI、TALED、mTALED 和可同时进行 C-to-T 和 A-to-G 转换的线粒体 DNA 碱基编辑器 sTALED with UGI。

依赖切刻酶的链选择性碱基编辑器由融合 TALE 阵列的切刻酶 (如 MutH) 与融合 TALE 阵列的单链脱氨酶 (如 TadA8e-V106W) 组成, 切刻酶在靶向位点形成切刻后暴露出互补链的单链 DNA, 使得单链脱氨酶可以发挥作用, 从而介导 C-to-T 或 A-to-G 的编辑效果。

论文介绍了上述线粒体碱基编辑器在动物中的应用, 包括在小鼠、大鼠等哺乳动物胚胎中进行线粒体 DNA 编辑, 成年小鼠体内线粒体 DNA 编辑以及在斑马鱼中进行线粒体 DNA 编辑。作者还进一步对线粒体基因治疗中面临的脱靶问题进行了讨论, 分析和总结了脱靶效应形成的类型和原因。此外在全面介绍检测线粒体基因编辑过程中线粒体全基因组脱靶和核基因组脱靶的方法的基础上, 针对线粒体基因组脱靶和核基因组脱靶提出了解决方案。论文还对植物线粒体 DNA 和叶绿体 DNA 编辑工具的发展与应用进行了介绍, 探讨了其在农业和环境等方面的应用潜力。

正序生物科学创始人陈佳教授专注于探索 DNA 修复在基因编辑、疾病发生以及衰老等过程中所起的作用, 开展新型基因编辑系统的构建和应用, 以及利用新型基因编辑工具进行疾病治疗。目前, 陈佳教授团队所开发的多种新型基因编辑系统在生物医药、农业、畜牧业、抗衰老等领域具有巨大的应用潜能。其中, **变形式碱基编辑器 (transformer Base Editor, tBE)** 兼具高精准的编辑效率和零脱靶优势, 将为人类攻克疑难疾病提供有效的治疗手段。

正序生物积极推进以 tBE 为代表的创新型碱基编辑技术的临床转化, 并逐步将其拓展应用至其他行业领域, 造福全人类。

Nature Reviews Molecular Cell Biology 论文链接:

<https://www.nature.com/articles/s41580-023-00663-2>

- 完 -

欲了解更多信息, 请登录**正序生物官网**:

www.correctsequence.com

联系我们:

投资合作: IR@correctsequence.com

商务合作: BD@correctsequence.com

媒体垂询: PR@correctsequence.com



Website



WeChat