

更精准、更高效、更安全

# 单碱基编辑器比“基因剪刀”还好用

◎本报记者 马爱平

近日,中国农业科学院深圳农业基因组研究所动物表观基因组学创新团队运用人工智能挖掘出一种新型蛋白——胞嘧啶脱氨酶,开发出高效、无序列偏好的胞嘧啶碱基编辑工具。相关研究成果日前发表在《自然·生物医学工程》杂志上。

“团队利用人工智能蛋白结构预测工具和结构聚类方法来挖掘和筛选新的胞嘧啶脱氨酶,并提供了高效率、适用广泛的候选胞嘧啶脱氨酶用于构建胞嘧啶碱基编辑器,有力推进胞嘧啶碱基编辑器在生物医学和农业育种等领域的应用。”论文通讯作者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所研究员左二伟告诉记者。

## 修改特定碱基更精准

“单碱基编辑器是一种革命性的基因编辑技术,能精确修改DNA分子中的单个碱基,不必像传统的基因编辑工具那样随机切割基因组或完全替换整个基因序列。单碱基编辑器利用特定的蛋白质或酶与靶RNA结合,能够实现定点突变,从而精确调整基因的功能或表达水平。”左二伟说,这种技术极大地拓展了基因编辑的应用领域,使科学家可以更精细地探索基因的作用机制和影响,不仅在理论研究上有重要价值,也在应用实践中具有巨大潜力。

目前,研究人员已经开发出几种主要的单碱基编辑器,其中包括胞嘧啶碱基编辑器(CBE)、腺嘌呤碱基编辑器(ABE)等。

“这些编辑器相较于传统的基因编辑工具,有显著优势。首先,它们精确性更高,只修改特定碱基,而不会对周围的基因序列造成改变。例如,CBE可利用胞嘧啶脱氨酶将靶位点的胞嘧啶转变为胸腺嘧啶;ABE则通过将特定的腺嘌呤直接转变为鸟嘌呤,精确地修正单个碱基,而不影响其余基因组结构。其次,相较于被称为“基因剪刀”的基因组编辑器CRISPR-Cas9需

要引入双链断裂修复机制,单碱基编辑器可以在不切断基因组双链的情况下对靶位点进行精确修改,有助于保持基因组的稳定性。”左二伟说。

此外,单碱基编辑器还能够在无需大规模替换DNA的情况下,实现对基因功能的精确调节,节省了时间和资源,提高了操作效率。

左二伟介绍,单碱基编辑器因其精确、高效、安全的特性,正逐渐成为基因编辑领域的重要工具。

## 基于AI的蛋白结构预测更高效

为了让单碱基编辑器这个基因编辑的“利器”锋芒更盛,研究人员对其展开了进一步的研究。

上述中国农业科学院深圳农业基因组研究所创新团队取得的最新研究成果便是其中之一。

作为CBE的关键蛋白酶,胞嘧啶脱氨酶的催化特征直接影响了CBE的编辑性能。

“目前常用的胞嘧啶脱氨酶在基因编辑过程中存在效率不够高、有明显的序列偏好性以及潜在的脱靶风险等问题。因此,发现具有新功能特性的胞嘧啶脱氨酶对于提升和扩展CBE的编辑性能至关重要。”论文第一作者、中国农业科学院深圳农业基因组研究所博士后徐奎告诉记者。

传统方法主要依赖蛋白质的一级序列信息通过序列保守性比对和分类来实现对新蛋白的筛选。然而,这种方式忽略了影响蛋白功能的关键因素——蛋白质的三维结构。近年来,随着AlphaFold2等人工智能技术的发展,能够快速预测给定蛋白序列的三维结构,通过规模化分析和分类蛋白结构,极大地推动了新功能蛋白的挖掘效率。

“本研究利用AlphaFold2生成了大量自然界中存在的胞嘧啶脱氨酶的三维结构预测,并根据结构相似性对这些脱氨酶进行了聚类。从每个聚类中选择了具有代表性的脱氨酶进行碱基编辑活性检测。通过这种方法,我们筛选出多种具有显著特征



图为DNA分子模型。单碱基编辑器能精确修改DNA分子中的单个碱基。视觉中国供图

的脱氨酶,它们展示出高编辑效率、编辑效率与脱靶效应之间的更佳平衡以及编辑窗口的多样性。”徐奎说。

特别值得注意的是,该研究发现了几种在编辑位点序列上不具偏好性的胞嘧啶脱氨酶,能够选择性地编辑不同的基因序列,这一发现尚属首次。“这项研究凸显了基于人工智能的蛋白结构预测工具在挖掘和筛选新功能蛋白方面的巨大潜力,并提供了新的候选胞嘧啶脱氨酶用于构建CBE。”徐奎说。

## 基础和应用研究潜力巨大

单碱基编辑器在生物医学和农业育种领域展现出广泛的应用潜力。

“在生物医学领域,单碱基编辑器的应用主要集中在遗传病治疗方面。遗传病往往由单碱基突变引起,如囊性纤维化和镰状细胞贫血等。传统治疗方法通常是对症处理,难以根治。单碱基编辑技术的出现为这些突变的精确修复提供了新的途径。”左二伟说,例如,利用CBE或ABE可以直接修复基因组中的有害突变,恢复正常基因功能。这种精准的基因修复不仅能够提

高治疗效果,减少不良反应,还有望改善患者的生活质量。

此外,单碱基编辑技术在癌症治疗和免疫疗法领域也展现了潜力。例如,通过定点修复癌症相关基因的突变,可以有效提升免疫疗法的治疗效果,并减少肿瘤细胞的耐药性。

“在农业领域,单碱基编辑技术被广泛应用于改良作物和家畜的性状。例如,通过CBE或ABE可以精确调控农作物的抗病性、耐旱性和产量等重要性状,从而提高农作物的适应性和经济价值。这种精准改良不仅有助于缓解全球粮食安全压力,还能减少对化学农药的依赖,保护环境和生物多样性。”左二伟说。

此外,单碱基编辑技术在基础科学研究中也发挥着重要作用。通过精确修改特定基因的功能区域,科学家可以深入探索基因的调控机制。例如,研究人员可以利用单碱基编辑技术研究基因的启动子区域或调控元件,揭示其在细胞分化、发育和疾病发生中的作用机制。这为理解生命的基本规律提供了新的实验手段。

“随着技术的不断进步和应用的拓展,预计单碱基编辑技术将成为未来基因编辑领域的关键技术之一,给人类健康、食品安全和生物多样性保护带来深远影响。”左二伟说。

# 橡胶树遗传多样性和产胶进化研究取得新进展

科技日报讯(记者王祝华)记者9月16日从中国热带农业科学院获悉,该院橡胶研究所副研究员方永军联合海南大

学研究员唐朝荣、兰州大学教授刘建全等团队,阐释了目前世界主要产胶国保存的三类橡胶树种质资源的遗传结构和亲缘

关系,并发现橡胶延伸因子/小橡胶粒子蛋白(REF/SRPP)大基因簇的产生,及其在产胶细胞乳管中的特异性功能分化是橡胶树形成产胶性状的一个关键性进化事件。相关论文日前发表于国际学术期刊《自然·通讯》。

目前橡胶的主要栽培品种均可追溯到来自橡胶树属巴西橡胶树种内的22株魏克汉种质。由于遗传背景相对狭窄,近四十年来橡胶树杂交育种种质进展缓慢。虽然在橡胶树属的其他种以及巴西橡胶树种内的野生种质中,存在丰富的产胶、抗病、速生和耐旱等重要农艺性状遗传变异,但目前对不同橡胶树种质之间的遗传多样性、亲缘关系和基因流动等,缺乏系统性研究。

方永军介绍,此前的橡胶树基因组研究均局限在巴西橡胶树单一一种内,而此次研究团队对包括巴西橡胶树品种、野生种质和橡胶树属其他种的8个材料进行了De novo测序,获得了高质量的基因组。

在此基础上,研究团队结合94个橡胶树属种质材料的重测序数据,进行了系统

进化基因组学研究,发现这些种质可明显分为5个谱系,其中4个为野生种质,1个为栽培品种。在栽培品种谱系中,他们发现有2个野生种质谱系的基因渗入。此外,在研究的7个橡胶树属其他种或变种材料中,他们发现只有一个可能是纯种,而其他材料都有来自巴西橡胶树栽培品种或野生种质的遗传混杂等情况。

另外,通过对152个种子植物基因组的比较,研究人员还发现,REF/SRPP在橡胶树属中发生了显著扩增,形成一个大的基因簇,并分化出表达显著受割胶伤害诱导,在产胶细胞乳管中特异超表达,且表达与产胶能力显著正相关的“家族成员”。类似的现象也出现在其他产胶植物如俄罗斯蒲公英、苜蓿的基因组共线区域中。这一发现进一步证实,REF/SRPP大基因簇的产生以及乳管特异性功能分化,是植物产胶性状进化的关键分子基础。

该研究结果为进一步探究产胶性状的进化机制,加快橡胶树资源的高效利用和品种遗传改良,提供了重要理论依据和资源支撑。



图为海南省白沙黎族自治县牙叉镇新高峰村附近的橡胶林。李天平/视觉中国

# 新方法1小时内精准检测鸡支原体

◎本报记者 叶青 通讯员 陈芃辰

鸡支原体病传染性强、病程长、危害大,成为制约养鸡业可持续发展的重要难题。一旦鸡群感染此病,极易导致全群感染,给养殖业造成巨大经济损失。

实现快速、精准的病原检测对支原体病的防控尤为重要。近日,华南农业大学兽医学院教授张建民团队开发了一种基于新型双重选择酶激活鉴别探针的检测方法,可在1小时内检测拭子样品中的滑液囊支原体,并能够区分疫苗株与野毒株,从而实现了对鸡支原体的精准快速检测。相关成果发表在《家禽科学》杂志上。

## 急需建立精准检测方法

在家禽领域,我国肉鸡和蛋鸡的生

物育种、种源净化都处于前列,但是依然难以彻底根除“两白一支”,即禽白病、鸡白痢和支原体病,对养鸡业构成的威胁。

其中,鸡支原体病是由鸡支原体感染引起的鸡接触性传染性疾病,最常见的鸡支原体有鸡支原体和滑液囊支原体。鸡支原体病主要发生在1—2月龄雏鸡中,在饲养量大、密度高的鸡场更容易流行。

“鸡支原体病是严重危害当前养鸡业的重要传染病之一。它会导致雏鸡生长发育不良,成鸡产蛋率下降。并且鸡染上支原体病后,还会继发其他疾病。”张建民介绍。

传统防控鸡支原体病采取的方法是药物预防,但长期使用容易在鸡体内造成药物残留,对鸡的健康和食品安全产生负面影响。随着科学技术的发展,减毒活疫苗成为该病防控的重要手段之一。

减毒活疫苗是指采用病毒的自然弱毒株或经培养传代等方法减毒处理后获得的致病力较弱、免疫原性良好的病毒减毒株制成的疫苗。

“滑液囊支原体减毒活疫苗对已感染野毒株的鸡免疫效果差。免疫前检测鸡是否感染至关重要。否则一旦免疫失败,易造成全群感染,给养鸡业造成经济损失。因此,急需建立精准检测、鉴别支原体野毒株和疫苗株的方法。”张建民说,鸡支原体分离培养鉴定难度大且周期长,因此实现快速、精准病原检测对疾病防控尤为重要。

## 快速区分不同病原类型

针对应用最广的滑液囊支原体减毒疫苗株,张建民团队开发出了一套基于新型双重选择酶激活鉴别探针的qPCR检测方法。

“病毒传播速度快,如果仍采取传统现场采样,实验室检测,再返回防控的方法,可能就会错过最佳防控时间,导致病原传播。特别是我国大部分养鸡场都处于比较偏远的地方,这中间耽误的时间就更长。”张建民介绍,他们研发的qPCR检测方法可免去复杂的培养过程,在1小时内检测拭子样品中的滑液囊支原体并能够区分疫苗株与野毒株,具有高度敏感性和特异性,适用于实际生产。

同时,该技术还可进一步应用于其他病原的野毒株和疫苗株鉴别、基因型分型以及SNP位点检测,具有良好的适用性与发展前景。

张建民说:“我们的目标是,希望养殖户一旦发现鸡染病,即可自行进行早期快速检测,解决传统行业中病原检测成本高、精度差、效率低的痛点。”

## 研究进展

# 我研究人员找到微生物与蚜虫的“分子桥梁”

科技日报讯(记者雍黎)9月16日,记者从西南大学获悉,该校植物保护学院教授王进军团队找到了共生微生物与宿主蚜虫间的“分子桥梁”,提出了“miR-3024—多药耐药相关蛋白4(MRP4)—维生素B6(VB6)”分子调控通路,为蚜虫类害虫的绿色防控提供了新思路。相关研究成果发表在《美国科学院院刊》。

论文第一作者、西南大学副教授尚峰介绍,目前已知的蚜虫种类超过5000种,其中450余种可危害农作物,100余种可造成严重的经济损失。蚜虫的繁殖能力和适应性极强。当前,化学防治是田间防治蚜虫的主要手段,但频繁使用化学农药会导致蚜虫抗药性问题愈演愈烈,防治愈发困难。在抗药性最为严重的10种害虫中就有2种是蚜虫。因此,面对防控困局,揭示蚜虫生态适应分子机制,寻找新的蚜虫绿色防控手段尤为迫切。

“共生菌为蚜虫提供必需的营养物质以促进蚜虫的生长发育和繁殖。然而这些营养物质如何从共生菌转运到蚜虫体内及其分子调控机制尚不清楚。”尚峰介绍,团队通过公开的蚜虫基因组和miRNA数据库鉴定发现miR-3024是蚜虫特有的miRNA。通过多种分子生物学手段,团队明确了miR-3024如何靶向调控MRP4,原位杂交结果发现二者在菌胞共定位,推测二者与共生菌—宿主的相互作用有关。

研究人员进一步研究发现,miR-3024调控共生菌产生的VB6向宿主转运的分子机制,并发现MRP4能够与VB6结合转运,由此提出“miR-3024—MRP4—VB6”分子调控通路,同时系统评估了靶向该通路的控蚜潜力。

据了解,该成果不仅丰富了昆虫miRNA的生理功能,还有利于寻获特异的关键miRNA控蚜靶标,为基于RNA干扰技术的新型核酸农药的创制、蚜虫类害虫的防控提供了新视角。



农户在麦田用喷雾器打药防治蚜虫。视觉中国供图

# 无颌脊椎动物适应性免疫系统演化特征揭示

科技日报讯(记者宋迎迎)记者9月16日从中国水产科学研究院黄海水产研究所获悉,该所研究员邵长伟团队系统解析了七鳃鳗适应性免疫系统的细胞特征,揭示了无颌与有颌类脊椎动物淋巴细胞谱系的保守性以及差异的进化特征。相关成果近日在线发表在《自然·通讯》上。

“大约5亿年前,适应性免疫系统出现在脊椎动物的共同祖先中,随后在有颌脊椎动物、无颌脊椎动物中独立演化。有颌脊椎动物发展出基于T细胞受体、B细胞受体和主要组织相容性复合体的抗原识别系统。七鳃鳗、盲鳗等无颌脊椎动物的适应性免疫反应,则依赖于一种独特的可变淋巴细胞受体。”邵长伟介绍,虽然无颌脊椎动物发展出与有颌脊椎动物不同的淋巴细胞受体多样化机制,但两个谱系的适应性免疫反应特征却出奇地相似。

邵长伟团队通过绘制东北七鳃鳗的免疫组织细胞图谱,鉴定了包括T样细胞和B样细胞在内的多种免疫细胞类型。对淋巴样细胞亚群进行进一步分析后,研究人员发现了一种特异表达血小板生成素受体的T样细胞亚群,这种细胞在七鳃鳗的肠道和血液大量富集,表达造血相关基因,与其他T样细胞亚群存在显著异质性。

研究人员进一步探究后发现,这一T样细胞亚群是无颌脊椎动物适应性免疫系统中的一个独特细胞群体,其转录特征与T细胞不同。

据了解,这项研究不仅为理解七鳃鳗适应性免疫系统的复杂性提供了新的视角,也为探索适应性免疫的进化起源和多样性提供了重要信息。

# 功能化农药制剂助作物应对组合胁迫

科技日报讯(记者马爱平)记者9月16日从中国农业科学院获悉,该院植物保护研究所农药分子靶标与绿色农药创制创新团队提出,可利用功能化农药制剂同时应对生物及非生物组合胁迫,这为应对植物组合胁迫危机提供了新思路。相关研究成果日前发表在《植物科学趋势》上。

由于气候变化和农作物种植结构的调整,植物经常面临病害、虫害、杂草等生物因素和干旱、盐碱等非生物因素的组合胁迫。鉴于这些因素对植物生长发育造成的挑战较为复杂,依赖单一的农药制剂难以有效应对。因此,急需制定更为智能、高效且综合的应对策略。

“本研究提出,功能化农药制剂就像一辆‘微型工程车’,它不仅能够精准地将农药送达目标区域以有效应对生物胁迫,还可以修复由非生物胁迫对特定环境和植物部位造成的损害。”论文通讯作者、中国农业科学院植物保护研究所研究员曹立冬告诉记者。

该研究指出,这类功能化农药制剂包含功能化载体材料,能够使植物提升应对逆境胁迫的抵抗力,加强光合作用并促进植物生长。在制剂制备过程中可通过引入功能化基因等方式提高其活性氧稳态调控、营养输送和逆境稳定性。

“此外,本研究提出,功能化农药制剂通过精心设计的机制,可以更有秩序地应对特定组合胁迫中的各种不同胁迫因素,从而加速胁迫缓解。这为应对由气候变化和种植结构调整所带来的组合胁迫挑战,提供了一种新的解决方案。”曹立冬说。