

基因组的精密工程

——2012年生命科学研究的 六大突破之一

撰文·供图 奇云（淮南联合大学） 李大可（复旦大学）

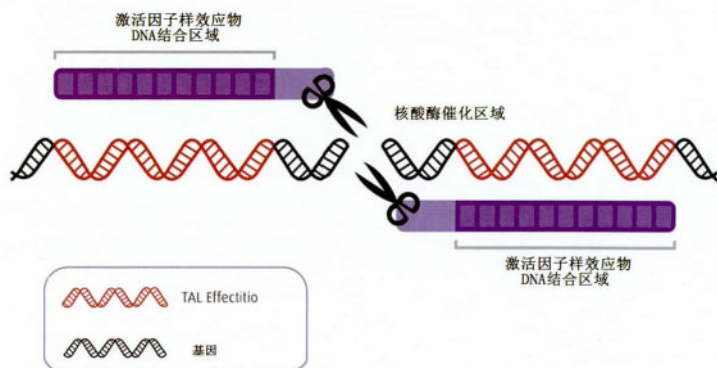
2012年，一种名为“转录激活因子样效应物核酸酶”（TALENs）的靶向基因操作技术，赋予研究人员对高级生物的DNA进行修改和删除

的神奇能力。这是一种崭新的分子生物学工具，是基因功能研究领域的一项重大技术突破。该技术利用转录激活因子（TAL）序列模块，构建针对

任意核酸靶序列的重组核酸酶，可以在特异的位点切割目标基因。

2012年，来自明尼苏达州罗切斯特梅奥医学中心的分子生物学家斯蒂芬·艾克尔领导的研究人员，第一次利用TALENs切割斑马鱼一段基因序列中的部分DNA，并用合成DNA取代它们。斑马鱼是脊椎动物生物学和人类疾病研究的一个重要的参与者。其胚胎透明、体外受精、短繁殖周期和快速生长等特点，意味着可对活体动物开展紧密的胚胎发育研究，可作为研究基因行为和功能的一种有用模型。在遗传组成上，斑马鱼与人类拥有几乎90%的相同性，因此研究它们的发育能够有助于认识人类疾病。在早期的胚胎发育阶段，这尤其如此。这项研究发表在2012年9月23日出版的英国《自然》杂志上。

TALENs充分利用植物病原菌黄单胞菌自然分泌的蛋白——即激活因子样效应物（TALE）的功能：该蛋白能够识别特异性DNA碱基对，找到需要切割基因的特异性位点。人们可以设计一串合适的TALE来识别和结合到任何特定序列，如果再附加一个能够在特定位点切断DNA双链的核酸酶，就可以



转录激活因子样效应物核酸酶主要构建能特异性识别DNA序列的核酸内切酶。该酶由两部分组成：DNA结合区域和核酸酶催化区域。激活因子样效应物主要是识别靶基因的特定DNA序列，核酸内切酶主要是打断DNA，形成双链DNA缺口，从而可在该位点进行DNA编辑修饰操作

构建出TALENs，利用这种TALENs，就可以在细胞基因组中切掉有缺陷或不想要的DNA部分，用DNA功能片段来替代。

TALENs可根据不同需要来任意组建，从而实现在有机组织的DNA中找出特定位点。TALENs具有成本低、速度快、识别特定DNA序列容易等特点，有望用来改良植物、动物甚至人类的基因组。研究人员已经利用它改变或关闭蟋蟀、蟾蜍、小鼠、酵母、牲畜及其他动植物甚至病人的细胞中特定基因。一组研究人员利用该技术制造了一只迷你猪，并将其应用到心脏病的研究中去。这些基因组操作技术在几年前是无法想象的。许多高等生物，改变或删除DNA序列具有极大的偶然性，成功

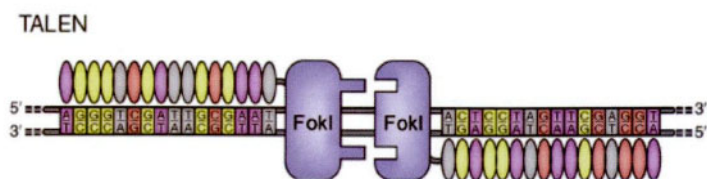
率非常低，研究人员不太容易随意地插入新基因或删除旧基因。因此，这种针对特定基因的操作，被誉为“基因组的精密工程”。

TALENs研究在很多方面都带来深刻的影响。它可能会使农作物和生产性动物抵抗疾病的能力增强，而且它有潜力让人们对人类遗传特征和人类疾病产生新的认识。TALENs也可用于基因治疗。迄今已查明的基因突变造成

的疾病接近于2000种，其中仅少数基因突变为染色体重组的大片段突变，高达80%的基因突变为单碱基替换、小片段缺失和小片段插入。TALENs的基因剪切功能，对上述三类主要的基因异常具有高特异性定点剪辑，依据基因治疗靶基因突变的不同情形，TALENs介导的基因治疗可失活或敲除基因，激活基因，或修复突变。

除基因组剪辑直接应用外，TALENs在药物开发领域同样具有广阔的应用前景，尤其是在一些与代谢酶异常有关的遗传性疾病的治疗药物方面，因其常常只需要对缺失的酶类有部分的纠正即可大大改善甚至消除临床表性。因此，“转录激活因子样效应物核酸酶”形式的药物，将是后基因组时代生物制药领域的新方向和热点。

(责编 桑新华)



转录激活因子样效应物核酸酶与DNA结合的方式