

系统与合成生物学文献汇报

CRISPR decade

张子栋 颜旭 宋俊亮 曹相洲

华中农业大学
信息学院

2023 年 3 月 27 日



华中农业大学
HUAZHONG AGRICULTURAL UNIVERSITY

目录

- ① CRISPR 原理
- ② CRISPR 技术的发展
 - 基因敲除
 - 同步多位点编辑
 - 碱基编辑
- ③ CRISPR 面临的挑战
 - 提高编辑准确性
 - 体内外编辑器的递送
- ④ CRISPR 当前和未来的应用方向

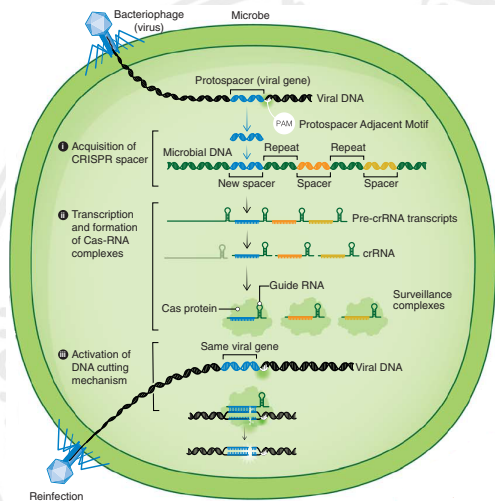
- 1 CRISPR 原理
- 2 CRISPR 技术的发展
- 3 CRISPR 面临的挑战
- 4 CRISPR 当前和未来的应用方向



CRISPR 原理

细菌/古菌中的免疫系统

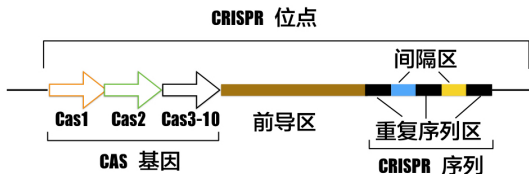
- CRISPR 系统是目前发现存在于多数细菌/古菌中的一种后天免疫系统。
- 微生物中的 CRISPR 免疫系统靶定 DNA/RNA.



CRISPR 原理

CRISPR 位点结构

- Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
成簇规律间隔短回文重复序列
 - 重复序列区 Repeat
 - 短而保守的重复序列
 - 有回文序列，可以形成发卡结构
 - 间隔区 Spacer
 - 是被细菌俘获活的外源 DNA 序列
 - CRISPR 关联基因 (CRISPR associated, Cas)。
 - 该基因编码的蛋白均可与 CRISPR 序列区域共同发生作用。



CRISPR 原理

免疫过程

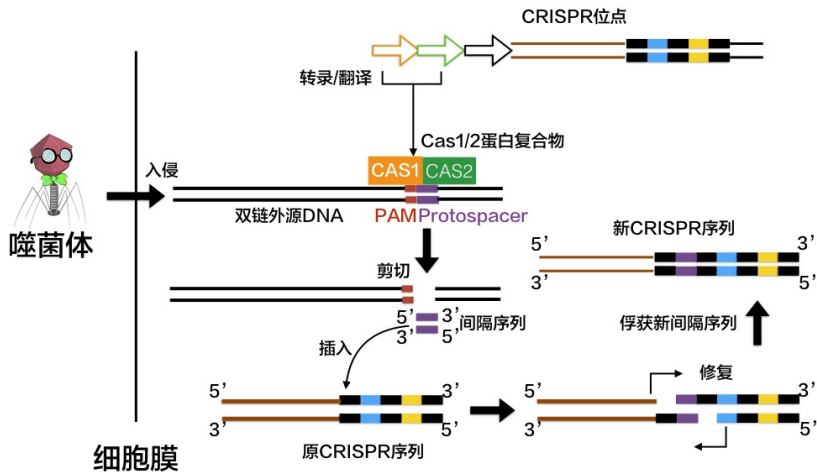


图: 1. 外源 DNA 俘获

CRISPR 原理

免疫过程

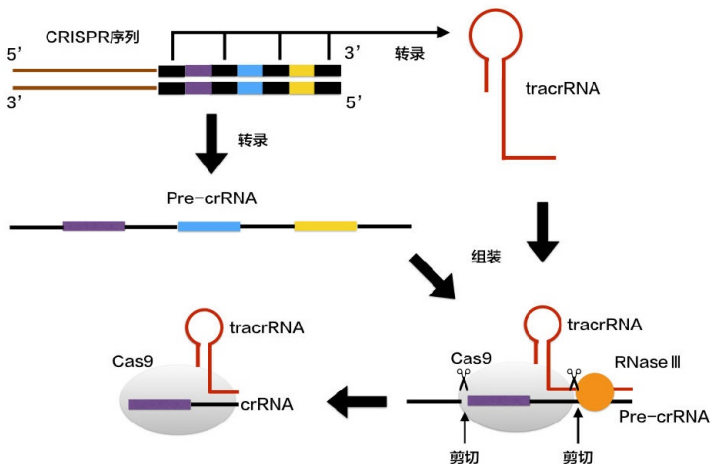


图: 2. crRNA 合成

CRISPR 原理

免疫过程

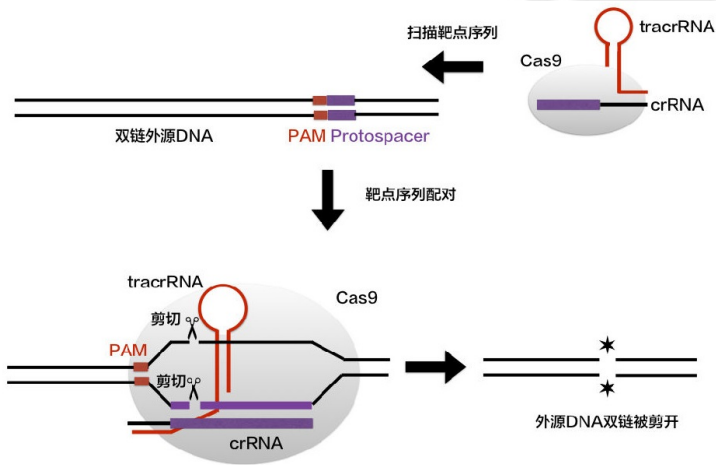
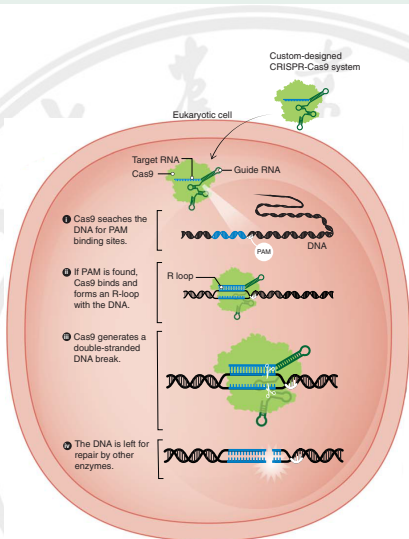


图: 3. 靶向干扰

CRISPR 原理

应用

- CRISPR-Cas9 是常用的 RNA 介导的基因编辑工具。
 - Cas9 识别并结合 PAM 序列
 - 切割产生 DSB
 - DNA 修复机制
- 最早应用于转录抑制或激活以沉默或增强特定基因。



- 1 CRISPR 原理
- 2 CRISPR 技术的发展
 - 基因敲除
 - 同步多位点编辑
 - 碱基编辑
- 3 CRISPR 面临的挑战
- 4 CRISPR 当前和未来的应用方向

CRISPR 技术的发展

基因敲除



CRISPR 技术的发展

同步多位点编辑



CRISPR 技术的发展

碱基编辑



- 1 CRISPR 原理
- 2 CRISPR 技术的发展
- 3 CRISPR 面临的挑战
 - 提高编辑准确性
 - 体内外编辑器的递送
- 4 CRISPR 当前和未来的应用方向

CRISPR 面临的挑战

提高编辑准确性

- 基因编辑的特异性（只在靶点进行基因编辑）
- 编辑的精确度（在靶点产生预先确定的编辑结果）

CRISPR 面临的挑战

体内外编辑器的递送

即需要确保高递送效率、目标特异性和安全性。

- 1 CRISPR 原理
- 2 CRISPR 技术的发展
- 3 CRISPR 面临的挑战
- 4 CRISPR 当前和未来的应用方向

CRISPR 当前和未来的应用方向

- 临床应用
 - 至少有 8 项 FDA 批准的基于 CRISPR 的镰状细胞病和相关血液疗法的临床实验正在进行或即将开展。
- 农业畜牧业
 - 经过编辑的营养价值更高的番茄和鱼已获批在日本销售。
 - 通过多重编辑敲除和激活不同基因在小麦种引入抗病性并提高产量。
- 与其他技术交叉
 - 机器学习
 - 活细胞成像
 - DNA 测序

CRISPR 作为一项由好奇心驱动的研究、创新和技术突破间联系的成功例子，鼓励我们继续探索自然世界，将可能发现更多无法想象的事物，并将其用于解决现实世界中的难题。

总结

- 本综述介绍了基于 CRISPR 的基因组编辑的起源和成功，并讨论了最紧迫的挑战，包括提高编辑的准确性和精确性，实施精确可编程的遗传序列插入策略，改善 CRISPR 编辑器的靶向递送，以及降低其价格增加可及性，并提出了这项技术的未来路线图。
- 基因编辑技术的伦理方面的问题。

谢谢!

请老师批评指正!