

中科院发表 RNA 靶向基因编辑系统新成果

Chinese Academy of Sciences Has Published the New Achievements of Gene Editing System for Targeting RNA



王艳丽研究员（右）与章新政研究员（左）

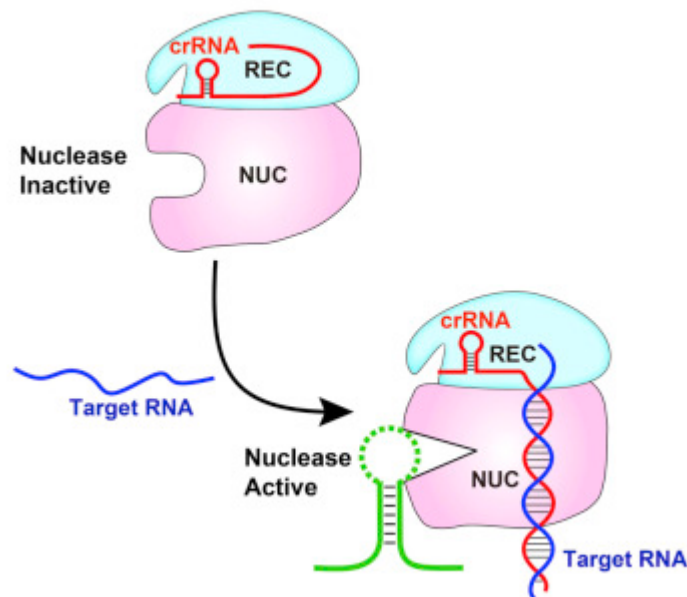
【Cell 系列】8 月 10 日，Cell 杂志发表了中科院生物物理所王艳丽研究员课题组与章新政研究员课题组合作完成的题为“*The Molecular Architecture for RNA-Guided RNA Cleavage by Cas13a*”的论文。Cas13a 是 2 类 VI-A 型 CRISPR-Cas 系统中的 RNA 导向的 RNA 核糖核酸酶，能够降解入侵的 RNA，在 RNA 技术中具有潜在的应用。为了理解 Cas13a 是如何被激活来切割 RNA 的，研究人员解析了 *Leptotrichia buccalis* (Lbu) 中 Cas13a 结合 crRNA 和其目标 RNA 的晶体结构，以及 LbuCas13a-crRNA 复合物的冷冻电镜结构。

研究发现，与目标 RNA 结合后，Cas13a 蛋白和 crRNA 出现了显著的构象变化。Guide-target RNA duplex 的形成触发了 HEPN1 域向 HEPN2 域移动，激活了 Cas13a 蛋白的 HEPN 催化部分 (catalytic site)。随后，Cas13a 以一种非特异性的方式进行目标 RNA 的切割。这些发现揭示了 VI 型 CRISPR-Cas 系统中的 Cas13a 是如何预防 RNA 噬菌体的，并为其作为一种 RNA 操纵工具的发展奠定了基础。

Cas13a 先前被称为 C2c2。2016 年 6 月，CRISPR 先驱张锋团队在 Science 杂志上发表了题为“*C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector*”的论文，首次描述了这一 RNA 靶向的 CRISPR 酶。CRISPR-Cas13a/C2c2 能够用于切割细菌细胞中特定的 RNA 序列。

今年 4 月，张锋研究组又在 Science 杂志发表了题为“*Nucleic acid detection with*

The HEPN catalytic site of Cas13a is activated by the formation of guide-target RNA duplex.



CRISPR-Cas13a/C2c2”的论文。研究描述了 Cas13a/C2c2 如何“变身”高度灵敏的“探测器”：能够指示出目标 RNA 或 DNA 分子中单分子的存在。这一新工具被研究者们授予了 SHERLOCK（神探夏洛克）的称号。他们认为，有一天，这一技术可能被用于应对病毒和细菌爆发，监测抗生素耐药性以及检测癌症。



The Molecular Architecture for RNA-Guided RNA Cleavage by Cas13a Cas13a RNA 导向的 RNA 切割相关的分子结构

中科院生物物理所 王艳丽 章新政

2017 年 8 月 10 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.050>

Cas13a, a type VI-A CRISPR-Cas RNA-guided RNA ribonuclease, degrades invasive RNAs targeted by CRISPR RNA (crRNA) and has potential applications in RNA technology. To understand how Cas13a is activated to cleave RNA, we have determined the crystal structure of *Leptotrichia buccalis*(Lbu) Cas13a bound to crRNA and its target RNA, as well as the cryo-EM structure of the LbuCas13a-crRNA complex. The crRNA-target RNA duplex binds in a positively charged central channel of the nuclease (NUC) lobe, and Cas13a protein and crRNA undergo a significant conformational change upon target RNA binding. The guide-target RNA duplex formation triggers HEPN1 domain to move toward HEPN2 domain, activating the HEPN catalytic site of Cas13a protein, which subsequently cleaves both single-stranded target and collateral RNAs in a non-specific manner. These findings reveal how Cas13a of type VI CRISPR-Cas systems defend against RNA phages and set the stage for its development as a tool for RNA manipulation.