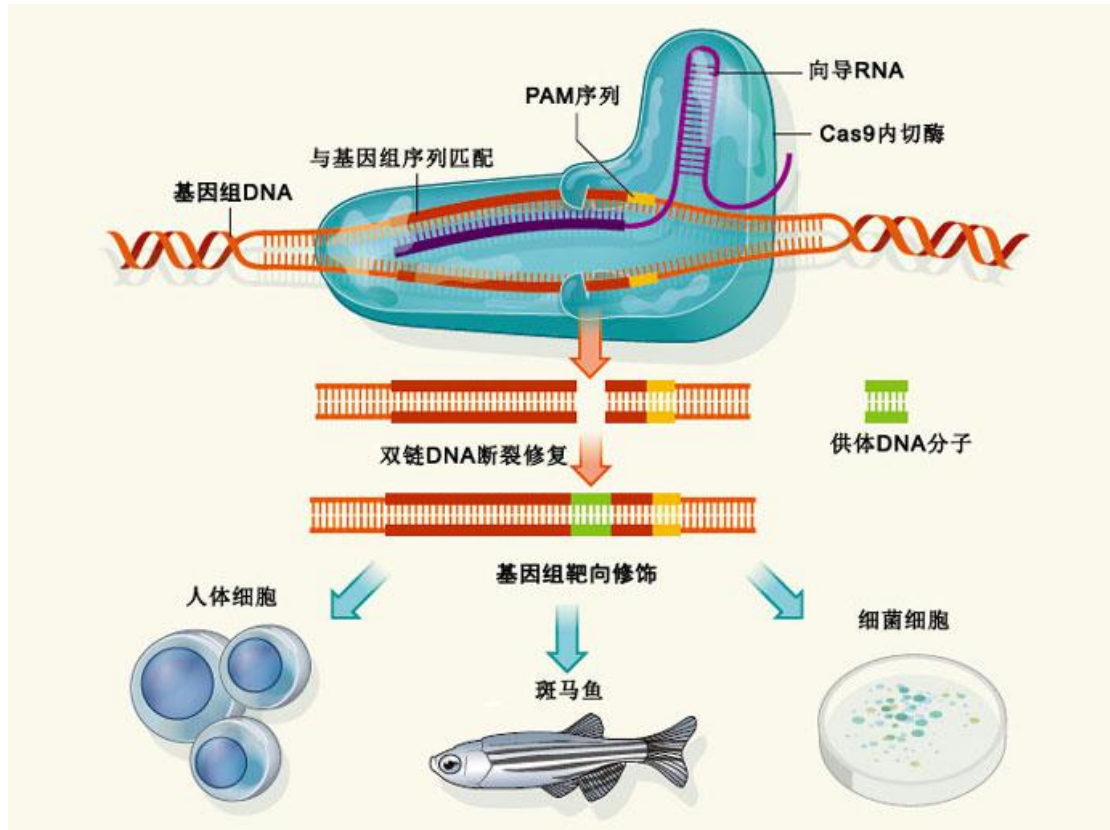


# 基因组编辑新技术：CRISPR-Cas

张志禹 16300680078

## 技术原理：



RNA 介导的 Cas9 系统定向基因组修饰作用机制示意图。Cas9 内切酶是一种 DNA 内切酶，很多细菌都可以表达这种蛋白，Cas9 内切酶能够为细菌提供一种防御机制，避免病毒或者质粒等外源 DNA 的侵入。Cas9 内切酶必须在向导 RNA 分子的引导下对 DNA 进行切割，这是因为这些向导 RNA 分子含有与靶 DNA 序列互补的序列，我们称之为 PAM 序列。Cas9 内切酶在向导 RNA 分子的引导下对特定位置的 DNA 进行切割，形成双链 DNA 缺口，然后细胞会借助同源重组机制 (homologous recombination) 或者非同源末端连接机制 (non-homologous end joining) 对断裂的 DNA 进行修复。如果细胞通过同源重组机制进行修复，会用另外一段 DNA 片段填补断裂的 DNA 缺口，因而会引入一段“新的”遗传信息。

## 技术应用：

在医疗健康领域，用 iPS 细胞（诱导多能干细胞）治疗人类的镰刀形贫血症，可以将病人的皮肤细胞诱导成 iPS 细胞，利用该技术介导人类的镰刀形贫血症，可以将病人的皮肤细胞诱导成 iPS 细胞，利用该技术介导同源重组来修复发生突变的血红蛋白基因，再将修复的 iPS 细胞定向诱导分化为造血干细胞移植到病人体内。

目前最有价值的应用应该就是使用这种技术为各种人类疾病构建出动物模型。

## 技术优点：

作为一种 RNA 导向的 dsDNA 结合蛋白，Cas9 效应物核酸酶是已知的第一个统一因子 (unifying factor)，它能够共定位 RNA、DNA 和蛋白，从而拥有巨大的改造潜力。将蛋白与无核酸酶的 Cas9(Cas9 nuclease-null) 融合，并表达适当的 gRNA，即可靶定任何 dsDNA 序列，而 RNA 可连接到 gRNA 的末端，不影响 Cas9 的结合。因此，Cas9 能在任何 dsDNA 序列处带来任何融合蛋白及 RNA，这为生物体的研究和改造带来巨大潜力。

## 技术缺点：

在该技术得到热烈呼声的同时，不少人也对它提出了质疑，特别是对其脱靶事件可能导致基因组其他位置产生未知突变表示担忧。

Cas9 酶是基因编辑系统中一个非常关键的组成部分，而脱靶效应一直是 CRISPR 技术需要克服的重大技术问题。在任何临床应用之前，医生和监管机构必须确保 Cas9 酶不会引起非目标基因组的损伤。