

赵静娟, 张晓静, 李凌云, 等. 全球作物基因组编辑技术研发态势及最新研究进展[J]. 江苏农业科学, 2022, 50(18): 250–257.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2022.18.038

全球作物基因组编辑技术研发态势及最新研究进展

赵静娟¹, 张晓静¹, 李凌云¹, 杨进孝²

(1. 北京市农林科学院数据科学与农业经济研究所, 北京 100097;

2. 北京市农林科学院玉米研究所, 北京 100097)

摘要:基因组编辑技术作为当前生命科学领域备受瞩目的颠覆性技术正处于蓬勃发展阶段。掌握基因组编辑技术的研发趋势, 分析其技术热点和重要研究进展, 能够为制定我国基因组编辑技术研发战略和产业发展规划提供决策支持。综合应用文献计量、主题聚类、专家咨询等方法开展研究, 通过回溯近 10 年全球作物基因组编辑技术的发展历程, 分析该领域的发展趋势、研究布局、合作情况与前沿热点, 揭示该领域的发展态势。在此基础上, 以突破性、行业价值、应用范围等为标准, 筛选重点期刊最新研究成果, 经专家判读, 对引导编辑、碱基编辑、表观基因组编辑、细胞器基因组编辑、T-DNA free 基因组编辑等基因组编辑技术的开发和优化, 基因组编辑技术在新种质创制和新品种培育中的应用, 包括作物从头再驯化、利用饱和突变技术创制新种质、利用精确编辑技术创制新种质、利用常规基因组编辑技术创制新种质等, 基因组编辑技术监管方面的研究等最新前沿进展进行归纳总结, 并结合我国作物基因组编辑技术的基础研究、技术研发和产业布局等进行了展望。

关键词:全球; 作物; 基因组编辑; 态势分析; 研究进展

中图分类号:Q943.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2022)18-0250-08

作为全球最瞩目的革命性生物技术, 基因组编辑技术具备稳定、高效、应用广泛等特点, 在农业生物技术和生物医学等多个领域发展迅速, 已成为生物技术领域世界各国积极布局和激烈角逐的竞争制高点。近年来, 基因组编辑技术的研究热度居高不下, 众多学者针对基因组编辑技术的相关研究进展及其在作物育种中的应用情况进行了一系列的研究报道, 廖嘉明等报道了 CRISPR/Cas9 基因编辑技术的发展及其在植物中的应用^[1]。亦有学者从文献计量的角度出发开展基因编辑发展态势分析的研究, 李东巧等利用定性调研和文献定量分析的方法, 对作物基因组编辑技术的研发现状、重要国家、重要机构和研究主题进行分析^[2]。钟华等通过分析基因编辑技术相关专利文献, 揭示全球基因编辑技术专利布局与人才现状, 分析了基因编辑技术的发展现状和趋势^[3]。鉴于基因组编辑技术发展

迅速, 每年都有大量新成果出现, 紧跟最新发展态势, 结合专家研读, 筛选总结最新研究进展, 能够帮助科研人员及时跟踪最新研究动态, 同时为我国在该领域的研发布局和决策提供参考。

本文通过文献检索获取 2012—2021 年发表的作物基因组编辑技术相关论文, 开展该领域发展态势分析, 再以突破性、行业价值、应用范围等为标准, 经情报专家筛选和领域专家判读, 遴选出全球作物基因组编辑技术研究具有代表性的成果, 形成作物基因组编辑技术最新研究进展。

1 数据来源及分析方法

1.1 数据来源

本研究的论文数据来自科睿唯安的科学引文索引数据库 (Science Citation Index Expanded, SCIE), 通过基因组编辑技术关键词 + 作物的检索策略在数据库中对相关研究论文进行检索, 共获得 2012—2021 年的研究论文 3 186 篇, 发表于 2021 年的有 788 篇。其中, 作物包括水稻、小麦、大豆、棉花、玉米、马铃薯等, 筛选的文献类型包括 article 和 review, 数据获取日期截至 2022 年 3 月 10 日。

1.2 分析方法

(1) 统计计量。数据下载后, 将数据导入 DDA

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 北京市农林科学院科技创新能力建设专项 (编号: KJCX20200203、KJCX20200203)。

作者简介: 赵静娟 (1982—), 女, 山西晋城人, 硕士, 副研究员, 主要从事农业科技情报研究。E-mail: zjjaaa_zn@163.com。

通信作者: 杨进孝, 博士, 研究员, 主要从事基因组编辑技术研究。

E-mail: yangjinxiao@maizedna.org。

分析工具中进行数据清洗,再利用 Excel 等工具进行数据分析、统计和图表绘制。(2) 研究热点分析。运用 CiteSpace 基于论文的关键词进行主题聚类分析,探索作物基因组编辑技术领域的热点主题及其发展趋势。(3) 核心文献遴选。经专家逐篇判读,遴选出该领域最具代表性和突出进展的最新文献进行归纳总结。

2 作物基因组编辑技术研发态势分析

2.1 发文数量年度变化趋势

近 10 年(2012—2021 年),作物基因组编辑技术发展迅速,该领域发文年度变化趋势如图 1 所示。2012—2014 年间仍为缓慢发展阶段,在此期间,作物基因组编辑技术相关研究的发文量缓慢增长;2015 年至今为技术快速发展阶段。在此阶段,作物基因组编辑技术发展迅猛,其发文量呈指数增长趋势。2021 年的发文量比 2015 年的发文量增长了 10 多倍,以年均 50% 的增长率,保持着强劲的增长势头。反映了作物基因组编辑技术仍处于研究高峰,是目前该领域的热点技术。

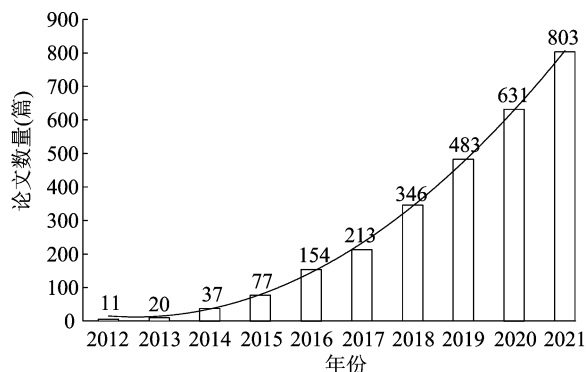


图1 作物基因组编辑技术论文年度分布

2.2 重点国家分析

从各国发文数量和趋势(图 2)来看,早期以美国为代表的发达国家在该领域具有较强的领先优势,且美国长期保持增长趋势,位列世界第一。尽管我国在该领域研究起步较晚,但 2014 年起我国进入快速发展阶段,发文量逐渐超越德国、法国、日本等除美国外的其他发达国家,位列世界第二,且发展迅速。2017 年,中国在该领域的研究论文首次超过美国,成为该领域年度发文最多的国家,并与其逐年拉开差距,形成绝对优势。日本、德国分别于 1997 年、1998 年开始相关研究,但是后续研究发文量增长缓慢。印度 2013 年起开始进入该研究领域,目前呈较快的增长速度,位列世界第三。

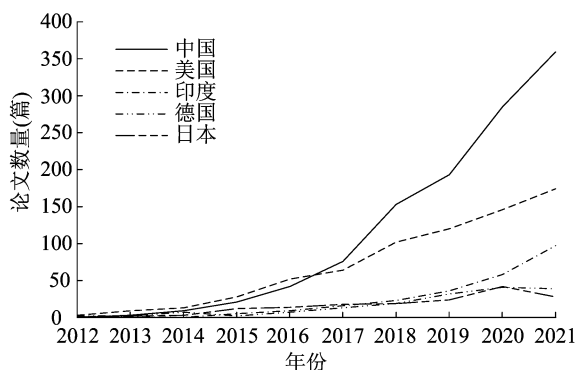


图2 各国作物基因组编辑技术发文数量和趋势分布

从国家合作关系图(图 3、图 4)来看,前 20 位(TOP20)国家之间的合作以中国、美国为中心,形成 2 个合作圈。其中,中国与美国、澳大利亚、巴基斯坦、沙特阿拉伯和土耳其合作较为紧密。美国的合作网络范围更大,主要与中国、印度、英国、德国、法国、加拿大、巴西等国合作较为紧密。此外,法国、意大利、新西兰、西班牙和英国等欧洲国家之间建立了较为紧密的合作关系。中国和美国之间的合作是最为频繁的,双方合作发文达 234 篇。

2.3 主要机构分析

从发文量排名 TOP20 的机构(图 5)来看,作物基因组编辑技术的基础研究主要以科研机构 and 大学为主。其中,中国科学院(223 篇)、中国农业科学院(208 篇)、中国农业大学(131 篇)的发文数量居全球前 3 位;华中农业大学(128 篇)排第 4 位;南京农业大学(76 篇)排第 5 位,中国研究机构在该领域的研究论文占绝对优势,前 10 位(TOP10)机构中占 7 席。其他 3 席均为美国的高校。

从机构合作关系(图 6)上来看, TOP10 机构之间以各国机构间合作为主,中国科学院与中国农业科学院、中国农业大学、浙江大学之间合作较为紧密;美国的爱荷华州立大学、明尼苏达大学和佛罗里达大学之间的合作关系也较为密切,主要涉及遗传转化、转录激活因子、定向诱变和 CRISPR - Cpf1 系统等内容。此外,中国国家水稻研究所与华中农业大学之间也存在合作关系。

2.4 研究热点分析

本文运用 CiteSpace 对 2012—2021 年的研究论文进行了基于关键词的主题聚类分析,根据聚类结果进行总结归纳,该领域研究热点(图 7)主要集中在以下 3 个方面。(1) 基因组编辑技术开发和优化,包括引导编辑、碱基编辑、表观基因组编辑、细胞器基因组编辑、T - DNAfree 的基因组编辑等技

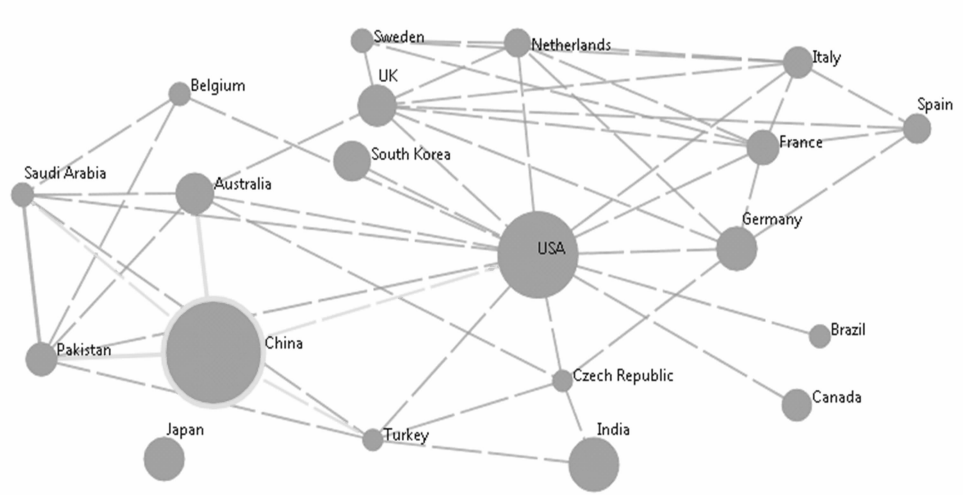


图3 作物基因组编辑技术 TOP20 国家合作关系图(中国)

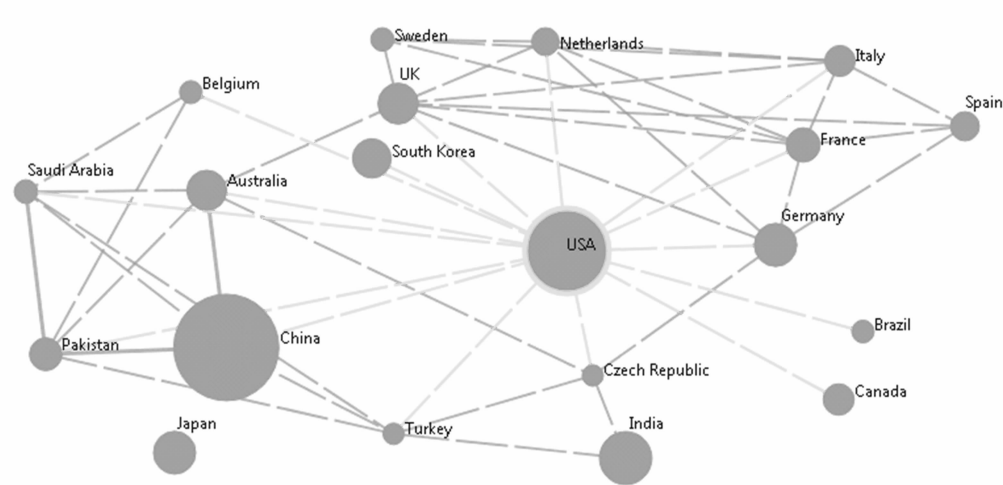


图4 作物基因组编辑技术 TOP20 国家合作关系图(美国)

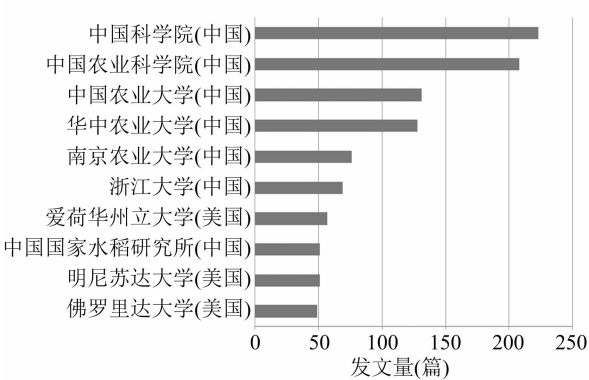


图5 作物基因组编辑技术发文机构 TOP10

术优化和新功能开发的研究,为基因组编辑技术的应用提供了更多选择。(2)基因组编辑技术在新种质创制和新品种培育中的应用,包括作物从头再驯化、利用饱和突变技术创制新种质、利用精确编辑技术创制新种质、利用常规基因组编辑技术创制新种质等研发工作的新进展,其中,近几年基因组编

辑技术在水稻育种中的应用热度较高,种质发掘、创制和育种的主要方向集中在病害抗性(抗病、抗除草剂)和非生物胁迫抗性(耐盐、抗旱)等方面,为应对气候变化,解决粮食安全问题提供支撑。(3)基因组编辑技术监管方面的研究。随着新技术及其成果在育种中的应用,世界各国均面临着新育种技术如何监管等问题,该方面的研究热度不断攀升,也成为科研人员和政府部门关注的热点。

作物基因组编辑技术热点分布图中出现的聚类主题名称、强度及其热点主题词分布情况见表 1。

3 最新研究进展

本研究在进一步限定刊载在《Nature》《Science》《Cell》《Nature Biotechnology》《Nature Genetics》等权威期刊上的基因组编辑技术最新相关研究论文的基础上,再以突破性、行业价值、应用范

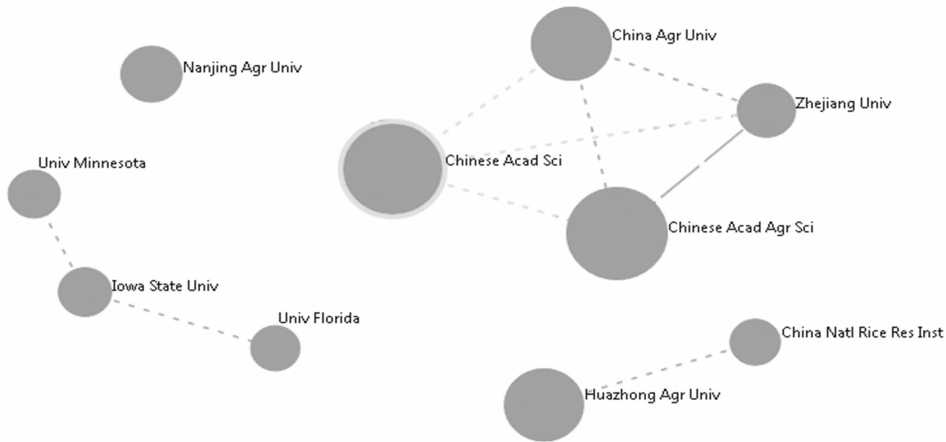


图6 作物基因组编辑技术 TOP10 机构合作网络

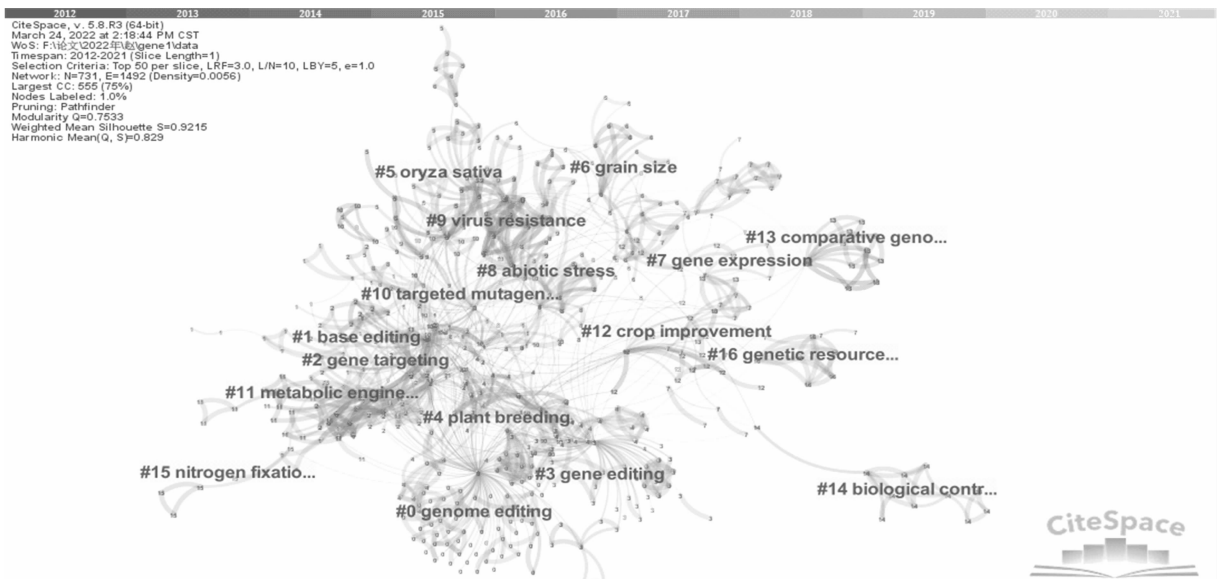


图7 作物基因组编辑技术研究热点分布

围等为标准,经情报专家筛选和领域专家判读,遴选出全球作物基因组编辑技术三大研究方向中的最新研究成果,逐篇解读,总结最新研究进展。

3.1 基因组编辑技术开发和优化

3.1.1 引导编辑技术优化 引导编辑(PE)技术无需额外的 DNA 模板便可有效实现所有 12 种单碱基的自由转换,且能有效实现多碱基的精准插入与删除,这一近乎全能的工具为基因编辑领域带来重大变革。PE 自 2019 年问世以来,由于操作简便、灵活性高和编辑精准等特点,得到广泛关注,但该技术仍存在效率较低的问题。2021 年,国内外前沿实验室利用细胞增效因子筛选、小向导 RNA (sgRNA) 模板设计、多策略协同效应等方法,进一步提升 PE 的效率,并拓展 PE 在大片段基因删除和替换中的应

用。美国哈佛大学刘如谦实验室与普林斯顿大学 Adamso 实验室合作开发的 PE 升级版本 PE4/PE4max 及 PE5/PE5max 为疾病的基因治疗提供了更强大的工具^[4]。中国科学院遗传与发育研究所高彩霞研究组与李家洋研究组合作研发了高效设计引导编辑向导 RNA (pegRNA) 以及提高植物 PE 效率的新策略^[5]。北京市农林科学院杨进孝、赵久然团队联合北京大学等单位,发现多种 PE 增效新策略及协同效应,实现玉米和水稻 PE 效率平均提高 3 倍,在多个低效靶点上甚至提高 10 倍以上,并在人细胞中进行验证^[6]。北京大学生命科学学院、北大-清华生命科学联合中心伊成器教授课题组开发出人源细胞中基于双 pegRNA 的高效 PE 新策略^[7]。马萨诸塞大学的薛文教授课题组和华盛顿大

表 1 主题聚类及主题词分布

编号	主题名称	强度	主题词
#0	基因组编辑技术	79	genome editing ; oryza sativa; carotenoid catabolism; systems biology climate change; drought; food security; genetic engineering; tropical crops; gmo regulation;
#1	碱基编辑技术	55	base editing ; genome editing; point mutation; off – target mutation; whole genome prime editing; phytic acid; cry1ac resistance; pest resistance; disease resistance; genome engineering; base editor
#2	基因靶向技术	46	zinc finger nucleases; particle bombardment; dna recombination; split marker genes; crispr – cas9 system gene targeting ; genome editing; genomic double strand breaks; crispr – cas9 system; agrobacterium – mediated floral dip transformation; plant transformation; transgene stacking; homologous recombination
#3	TALENs	46	gene editing ; non – homologous end; double – stranded break; plant – pathogen interactions; transcriptional variation genome editing; gene replacement; rxlr effector; phytophthorasojae; resistant weeds; transcription activator – like effector nucleases; gmo regulation
#4	植物育种	38	plant breeding ; genetic modification; gene editing; innovation pathways; seed regulation genome editing; genomic selection; next generation sequencing; risk assessment; biosafety research; molecular markers; triticumaestivum; marker – assisted selection
#5	基因编辑水稻	38	oryza sativa ; seed storage proteins; protein response; regulated irel – dependent decay; endoplasmic reticulum male sterility; adp – glucose pyrophosphorylase; cas9 gene editing; transcription factor; oryza sativa
#6	粒 度	37	grain yield ; polar auxin transport; programmed cell death; transcription factor; yield production cas9 system; gene editing; chrysanthemum morifolium; transcription factor; yield production; grain size; oryza sativa
#7	基因表达	36	food security; production systems; plant genome editing; transcription factors; salinity stress new breeding techniques; european union; agricultural biotechnology regulation; precautionary principle; plant genome editing; gene expression
#8	非生物胁迫	31	abiotic stress ; nitric oxide; gaseous molecule; antioxidant defence; food security genetic engineering; abiotic stress tolerance; gene expression; artificial chromosomes; systems biology; biotic stress; epigenetics; dna methylation
#9	抗病性	30	genome editing; blast fungus; filamentous fungi; cas system; targeted genome engineering functional genomics; filamentous fungi; genetic transformation; zinc finger nucleases; random mutant library; virus resistance ; mutants; engineered nuclease
#10	靶向突变	30	targeted mutagenesis ; gene knockout; camelina sativa; daucuscarota; sequence – specific nucleases genome editing; nicotianabenthamiana; rna – dependent rna polymerase; construct validation; transient expression; oleic acid; gene silencing

学西雅图分校 Shendure 实验室开发出新一代基因组编辑器,能够纠正目前较难实现的大片段基因组删除突变^[8-9]。美国哈佛大学刘如谦实验室对 PE 的应用做了进一步的拓展,通过改造 PE 技术,成功拓展了其应用场景^[10]。

3.1.2 碱基编辑技术新突破 单碱基突变占据人类已知致病基因突变的 50% 以上,在作物优异等位基因的形成中也起着关键作用。碱基编辑器是由可编程 DNA 结合蛋白与碱基修饰酶融合,在不导致 DNA 双链断裂的情况下,实现精确修改基因组中的单个碱基。目前比较成功的主要有 2 种碱基编辑器:胞嘧啶碱基编辑器,能够将 C · G 转换为 T · A; 以及腺嘌呤碱基编辑器,能够将 A · T 转换为 G · C。然而,对于 C · G 到 G · C 的碱基颠换突变,尚不能实现。美国哈佛大学刘如谦等研究人员结合机器学习模型,开发出工程化 C · G 到 G · C 碱基编辑器(CGBEs),首次实现高效的 C · G 到 G · C 碱基编辑^[11]。

3.1.3 表观基因组编辑技术新进展 表观基因组编辑技术研究伴随着 CRISPR/Cas9 编辑技术的面

世而出现,作为基因组编辑技术发展的一个分支,主要用于基因组位点的表观遗传学定向修饰,该技术成果在植物育种领域的应用值得关注。美国加州大学分子、细胞和发育生物学学系的研究人员开发出一个基于细菌甲基转移酶和 CRISPR/Cas9 平台的靶向 DNA 甲基化工具,可直接甲基化拟南芥中 C · G 位点的胞嘧啶^[12]。

3.1.4 细胞器基因组编辑技术新进展 细胞器基因组是生物体基因组的重要组成部分。由于外部 RNA 不能进入细胞器,细胞器基因组编辑技术使用的技术原理与常用的 CRISPR/Cas9 并不相同,因此在这一领域实现突破还存在困难。以下研究是植物细胞器基因组编辑的新突破,开辟了植物基因组编辑技术应用的新战场。韩国大田基础科学研究所基因组工程中心开发出一个由 16 个表达质粒和 424 个转录激活子样效应子阵列质粒组成的 Golden Gate 克隆系统^[13]。日本东京大学植物分子遗传学实验室开发出一种技术,可对植物叶绿体的 DNA 进行点位突变,但不留下任何遗传工程技术痕迹^[14]。美国密苏里大学邦德生命科学中心开发出一种高

效的水稻叶绿体胞嘧啶碱基编辑系统^[15]。

3.1.5 T-DNA free 的基因组编辑技术新进展

利用核糖核蛋白(RNP)实现非转基因的基因组编辑技术多见报道,但效率较低,且仅限于敲除编辑,因此仍需优化改进,同时利用转座子介导实现自我切除是一条有潜力的替代路径。以下研究解决了基因组编辑载体即 T-DNA 实现基因组编辑后的自消除问题,为多年生或不能自交分离实现 T-DNA free 的植物实现非转基因的基因组编辑提供了可能。美国马萨诸塞州总医院分子病理科和癌症研究中心用纯化的核糖核蛋白复合物进行引导编辑^[16]。日本筑波国家农业与食品研究组织农业生物科学研究所开发出 piggyBac 介导的转基因系统,用于 CRISPR/Cas9 在植物中的暂时表达^[17]。

3.2 基因组编辑技术在新种质创制和新品种培育中的应用

3.2.1 作物从头再驯化工作新进展

利用基因组编辑技术,实现水稻从头再驯化,这一技术概念大胆新颖,具有一定开创性,是国内为数不多的比肩国际前沿的一项成果。开辟了一条育种新路径。中国科学院遗传与发育生物学研究所李家洋团队联合国内外多家单位成功实现异源四倍体高秆野生稻的从头定向驯化^[18]。

3.2.2 利用饱和突变技术创制新种质新进展

饱和突变又叫点饱和突变,是使诱导的点突变在目的基因上尽可能稠密地分布以致接近饱和状态的一种离体非定点的突变,目的是为了筛选出其中的优异等位基因形式。饱和突变的技术概念在人细胞中已经广泛开展,但在植物中的研究还很少,尤其是在玉米等大宗作物上尚无应用。美国冷泉港实验室 Jackson 研究组利用 CRISPR/Cas9 系统对玉米 CLE 基因启动子进行编辑,创制玉米高产等位基因,是首次利用启动子区饱和突变实现优异等位基因创制,应用于玉米产量提升的研究^[19]。

3.2.3 利用精确编辑技术创制新种质新进展

利用精确编辑(同源重组或引导编辑)进行抗病或耐除草剂的新种质创制,是编辑技术的深度应用成果,同时也是精确编辑技术在育种领域不可忽视的应用进展。中国农业科学院作物科学研究所利用广谱抗性基因 *EBE_{Atrxa23}* 的序列为模板,通过 CRISPR/Cas9 介导的同源替换,成功将感病水稻品种日本晴(Nipponbare)转化为抗病品系^[20]。安徽省农业科学院水稻研究所魏鹏程团队利用引导编

辑工具升级饱和突变方法,为关键位点功能挖掘和重要基因充分进化提供新的技术思路^[21]。

3.2.4 利用常规基因组编辑技术创制新种质新进展

随着基因组编辑技术的成熟,该技术在更多大田作物、园艺植物、油料能量植物上开始了更广泛的应用,成为功能基因研究和新型种质资源创制的新手段。本文总结了 2021 年结合功能基因信息与基因组编辑技术进行分子育种应用的突出成果。英国洛桑研究所利用 CRISPR/Cas9 技术敲除了天冬酰胺合成酶基因 *TaASN2*,使小麦籽粒中游离天冬酰胺的积累量大大减少^[22]。北京市农林科学院玉米研究中心赵久然团队利用全基因组关联分析、甲基磺酸乙酯(EMS)突变体和 CRISPR/Cas9 等技术鉴定到与玉米早期耐盐性相关的重要遗传位点和基因。北京市农林科学院玉米研究中心赵久然团队和舜丰生物王飞团队利用 CRISPR/Cas9 技术分别创制出利用传统育种不能或难以获得的有香米味道的玉米新种质^[23]。中国科学院遗传与发育生物学研究所等机构发现一个从未被认识的控制水稻每穗粒数(GNP)的调控基因——水稻生殖分生组织 20(*OsREM20*),并证明 *OsREM20* 启动子的反转恢复(IR)序列变异可通过基因组编辑或传统育种方式用于种质改良^[24]。中国农业大学姜临建与青岛清原生物技术等单位合作利用 CRISPR/Cas9 技术创制出除草剂抗性水稻新种质^[25]。广东省农业科学院果树研究所发现并证明 *MaACOI* 是利用 CRISPR/Cas9 介导的编辑系统培育长保质期水果的理想靶点^[26]。中国农业科学院油料作物研究所首次利用 CRISPR/Cas9 技术构建油菜籽半矮化、紧凑型花序种质资源^[27]。华中农业大学作物遗传改良国家重点实验室利用 CRISPR/Cas9 突变 *BnS6-Smi2* 基因培育新的甘蓝型油菜系^[28]。美国俄勒冈州立大学和科罗拉多大学通过利用 CRISPR/Cas9 技术,在巨尾桉野生型杂交和 2 个开花位点 T(*FT*)过表达(开花)系中靶向 *LFY* 同源基因,从而使桉树同源基因 *ELFY* 发生突变^[29]。荷兰瓦赫宁根大学瓦赫宁根植物研究所等机构利用 CRISPR/Cas9 技术灭活菊苣中所有的 *CiGAS* 基因,开发出不含苦味化合物的菊苣品种^[30]。

3.3 基因组编辑技术监管方面的研究

《Nature》2021 年发表了多篇有关基因组编辑技术专利共享和监管法规的权威时评。荷兰瓦赫宁根大学和研究中心宣布将允许全球范围内的非

营利组织免费使用其 CRISPR/Cas9 基因编辑技术,用于食品和非商业应用;提倡所有拥有 CRISPR 专利的大学以及公共资助者和世界知识产权组织等国际机构联合起来,建立更加明确的规则,方便 CRISPR 相关专利的免费获取和使用,从而更好地促进 CRISPR 技术的研究和发展^[31]。英国等国家正在积极探索以创新方式管理食品和农业中的基因编辑技术作物的认定和管理方式^[32]。加拿大萨斯喀彻温省大学通过一项历时多年的调查项目,探索了如何看待新育种技术的风险,包括对基因组编辑作物及其相关的监管要求。调查结果显示,新兴生物技术为应对社会和气候挑战提供了巨大的希望,但受社会影响形成的模糊监管环境将限制基因组编辑作物的产业发展^[33]。

4 结论与展望

4.1 结论

基因组编辑技术由于其生物遗传物质编辑方面的精准、快捷等特点,已成为当前生命科学领域备受瞩目的颠覆性技术,近年来发展迅猛。在近 10 年的论文产出中,中国、美国以突出的发文量,在该领域具备了绝对的领先优势。已打破之前以美国、法国和德国为代表的欧美发达国家作为作物基因组编辑技术的发源地,占据领先优势的格局。且中国于 2017 年起发文量首次超过美国,成为该领域年度发文最多的国家。目前,该领域的基础研究主要以科研机构 and 大学为主,尤其是来自中国和美国的机构。其中,中国科学院的研究论文数量位居全球首位,表现较为突出,在作物基因组编辑技术领域的基础研究具有明显优势。多数机构之间保持着密切的合作关系,但还局限于各国内部的机构间的合作。

随着技术的不断发展和更替,基因组编辑技术的研究主题也在不断发生变化:引导编辑技术、碱基编辑技术、表观基因组编辑技术、细胞器基因组编辑技术、T-DNA free 的基因组编辑技术等不断优化和发展,为基因组编辑技术的应用提供了更多选择;基因组编辑技术在创制病害抗性(抗病、抗除草剂)和非生物胁迫抗性(耐盐、抗旱)等方面取得重大进展,为应对气候变化,解决粮食安全问题提供了解决方案,并在水稻、小麦等重要作物的育种中开展了丰富的实践探索;基因组编辑作物商业化发展趋势明显,其监管问题也成为关注的热点。

4.2 展望

作物基因组编辑技术的巨大应用前景已成为全

球共识,我国对基因组编辑研发同样高度重视,已将其列为“十四五”时期重点攻关目标。在此背景下,我国首先要强化基因组编辑领域的战略科技力量,整合国内优秀科研团队,打造研究方向齐全、应用链条畅通、资源积累丰富的创新平台。加大基础研究的资金投入,聚焦动植物、微生物、重大疾病及现代农业等多个研究和应用维度,开展技术创新和产业落地。

在基础研究方面,要着重开发更精准、高效、全面和智能的基因组编辑技术,深入开展基因组编辑分子机制研究、可编程核酸酶结构解析、新工具挖掘、递送和编辑新技术研发等^[34]。同时利用大数据分析和人工智能技术,积极开发 CRISPR 之外全新的颠覆性基因组编辑技术^[35],推动原创性、颠覆性的基础研究成果产出。

在技术应用方面,应加快研究成果转化,目前基因组编辑技术已经在小麦、大豆、棉花、烟草等植物研究中取得显著进展,未来会在水稻等作物良种选育上发挥更大的作用^[36]。未来的实际应用中更趋向于用在植物产量、品质以及非生物和生物抗逆性等方面的改良。这些能力必将改变现有的生物学研究,推动分子遗传学在作物改良中的发展。此外,该技术在功能基因组学和合成生物学等方面也存在巨大的潜力^[37],必将实现更深层次的技术飞跃。

在产业发展方面,应尽快建立作物基因组编辑技术的监管体系。准确评估基因编辑作物的安全风险,完善政策支撑体系,构建多部门协作体系,强化科普,营造积极、客观的科技舆论氛围,增加公众对 CRISPR 等基因编辑技术的了解和信任^[37],推进产业落地,搭建以基因编辑技术为支柱的生物经济,保障我国粮食安全、生命健康和生态安全。

参考文献:

- [1] 廖嘉明,李春梅,张石虎,等. CRISPR/Cas9 基因编辑技术的发展及其在植物中的应用[J]. 中国农业科技导报,2021,23(12): 20-28.
- [2] 李东巧,杨艳萍. 作物基因组编辑技术国际发展态势分析[J]. 中国科学:生命科学,2019,49(2):179-190.
- [3] 钟 华,胥美美,苟 欢,等. 全球基因编辑技术专利布局与发展态势分析[J]. 世界科技研究与发展,2022,44(2):231-243.
- [4] Chen P J, Hussmann J A, Yan J, et al. Enhanced prime editing systems by manipulating cellular determinants of editing outcomes[J]. Cell,2021,184(22):5635-5652.
- [5] Lin Q P, Jin S, Zong Y, et al. High-efficiency prime editing with optimized, paired pegRNAs in plants[J]. Nature Biotechnology, 2021,39(8):923-927.

- [6] Xu W, Yang Y X, Yang B Y, et al. A design optimized prime editor with expanded scope and capability in plants [J]. Nature Plants, 2022, 8(1): 45 – 52.
- [7] Zhuang Y, Liu J L, Wu H, et al. Increasing the efficiency and precision of prime editing with Guide RNA pairs [J]. Nature Chemical Biology, 2022, 18(1): 29 – 37.
- [8] Nelson J W, Randolph P B, Shen S P, et al. Engineered pegRNAs improve prime editing efficiency [J]. Nature Biotechnology, 2022, 40(3): 402 – 410.
- [9] Jiang T T, Zhang X O, Weng Z P, et al. Deletion and replacement of long genomic sequences using prime editing [J]. Nature Biotechnology, 2022, 40(2): 227 – 234.
- [10] Anzalone A V, Gao X D, Podracky C J, et al. Programmable deletion, replacement, integration and inversion of large DNA sequences with twin prime editing [J]. Nature Biotechnology, 2022, 40(5): 731 – 740.
- [11] Koblan L W, Arbab M, Shen M W, et al. Efficient CoG – to – GoC base editors developed using CRISPRi screens, target – library analysis, and machine learning [J]. Nature Biotechnology, 2021, 39(11): 1414 – 1425.
- [12] Ghoshal B, Picard C L, Vong B, et al. CRISPR – based targeting of DNA methylation in *Arabidopsis thaliana* by a bacterial CG – specific DNA methyltransferase [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2021, 118(23): e2125016118.
- [13] Kang B C, Bae S J, Lee S, et al. Chloroplast and mitochondrial DNA editing in plants [J]. Nature Plants, 2021, 7(7): 899 – 905.
- [14] Nakazato I, Okuno M, Yamamoto H, et al. Targeted base editing in the plastid genome of *Arabidopsis thaliana* [J]. Nature Plants, 2021, 7(7): 906 – 913.
- [15] Li R Q, Char S N, Liu B, et al. High – efficiency plastome base editing in rice with TAL cytosine deaminase [J]. Molecular Plant, 2021, 14(9): 1412 – 1414.
- [16] Petri K, Zhang W T, Ma J Y, et al. CRISPR prime editing with ribonucleoprotein complexes in zebrafish and primary human cells [J]. Nature Biotechnology, 2022, 40(2): 189 – 193.
- [17] Nishizawa – Yokoi A, Toki S. A piggyBac – mediated transgenesis system for the temporary expression of CRISPR/Cas9 in rice [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(7): 1386 – 1395.
- [18] Yu H, Lin T, Meng X B, et al. A route to de novo domestication of wild allotetraploid rice [J]. Cell, 2021, 184(5): 1156 – 1170. e14.
- [19] Liu L, Gallagher J, Arevalo E D, et al. Enhancing grain – yield – related traits by CRISPR – Cas9 promoter editing of maize CLE genes [J]. Nature Plants, 2021, 7(3): 287 – 294.
- [20] Wei Z, Abdelrahman M, Gao Y, et al. Engineering broad – spectrum resistance to bacterial blight by CRISPR – Cas9 – mediated precise homology directed repair in rice [J]. Molecular Plant, 2021, 14(8): 1215 – 1218.
- [21] Xu R F, Liu X S, Li J, et al. Identification of herbicide resistance *OsACCI* mutations via in planta prime – editing – library screening in rice [J]. Nature Plants, 2021, 7(7): 888 – 892.
- [22] Raffan S, Sparks C, Huttly A, et al. Wheat with greatly reduced accumulation of free asparagine in the grain, produced by CRISPR/Cas9 editing of asparagine synthetase gene *TaASN2* [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(8): 1602 – 1613.
- [23] Luo M J, Zhang Y X, Li J N, et al. Molecular dissection of maize seedling salt tolerance using a genome – wide association analysis method [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(10): 1937 – 1951.
- [24] Wu X W, Liang Y, Gao H B, et al. Enhancing rice grain production by manipulating the naturally evolved cis – regulatory element – containing inverted repeat sequence of *OsREM20* [J]. Molecular Plant, 2021, 14(6): 997 – 1011.
- [25] Hu C H, Sheng O, Deng G M, et al. CRISPR/Cas9 – mediated genome editing of *MaACO1* (aminocyclopropane – 1 – carboxylate oxidase 1) promotes the shelf life of banana fruit [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(4): 654 – 656.
- [26] Cai Z D, Xian P Q, Cheng Y B, et al. CRISPR/Cas9 – mediated gene editing of *GmJAGGED1* increased yield in the low – latitude soybean variety Huachun 6 [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(10): 1898 – 1900.
- [27] Fan S H, Zhang L, Tang M, et al. CRISPR/Cas9 – targeted mutagenesis of the *BnaA03. BP* gene confers semi – dwarf and compact architecture to rapeseed (*Brassica napus* L.) [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(12): 2383 – 2385.
- [28] Dou S W, Zhang T, Tu J X, et al. Generation of novel self – incompatible *Brassica napus* by CRISPR/Cas9 [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(5): 875 – 877.
- [29] Elorriaga E, Klocko A L, Ma C, et al. Genetic containment in vegetatively propagated forest trees; CRISPR disruption of *LEAFY* function in *Eucalyptus* gives sterile indeterminate inflorescences and normal juvenile development [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(9): 1743 – 1755.
- [30] Cankar K, Bundock P, Sevenier R, et al. Inactivation of the germacrene A synthase genes by CRISPR/Cas9 eliminates the biosynthesis of sesquiterpene lactones in *Cichorium intybus* L. [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(12): 2442 – 2453.
- [31] License CRISPR patents for free to share gene editing globally [J]. Nature, 2021, 597(7875): 152.
- [32] Revamp of UK CRISPR regulation will require public trust [J]. Nature, 2021, 591(7850): 345.
- [33] Lassoued R, Phillips P W B, Macall D M, et al. Expert opinions on the regulation of plant genome editing [J]. Plant Biotechnology Journal, 2021, 19(6): 1104 – 1109.
- [34] 朱丽颖, 郑月萍, 徐雪珍, 等. 一种准确、简便测定 CRISPR/Cas9 基因编辑效率的方法 [J]. 江苏农业学报, 2020, 36(2): 299 – 305.
- [35] 赵东东, 宗媛, 尹蕾, 等. 基因组编辑技术及未来发展 [J]. 生命科学, 2021, 33(12): 1462 – 1468.
- [36] 陈峰, 朱文银, 焦晓真, 等. 基因组编辑技术在水稻育种中的应用进展 [J]. 大麦与谷类科学, 2021, 38(5): 1 – 5, 27.
- [37] 邵莉颖, 李璐, 付琰芮, 等. CRISPR 系统及其衍生工具在植物中的应用前景 [EB/OL]. 分子植物育种 [2022 – 03 – 27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20220216.1114.004.html>.
- [38] 冷燕, 孙康泰, 刘倩倩, 等. 全球基因编辑作物监管趋势研究 [J]. 中国生物工程杂志, 2021, 41(12): 24 – 29.