
研究揭示细胞维持高保真DNA复制和修复新机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14424.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示细胞维持高保真DNA复制和修复新机制。近日，美国《国家科学院院刊》(PNAS)在线发表了武汉大学生命科学院细胞稳态湖北省重点实验室教授陈学峰课题组和张兴华课题组的合作研究论文。该研究以模式生物酿酒酵母Ty1转座子调节蛋白Rtt105为突破点，揭示了真核细胞通过调控RPA复合物与单链DNA(ssDNA)的动态结合来促进高保真的DNA复制与修复。

高保真的DNA复制与修复对于维持细胞基因组稳定性和正常生理功能至关重要，复制或修复异常会导致基因突变和基因组不稳定，引起细胞发生癌变或死亡。在DNA复制、修复和重组过程中，DNA双链结构都需要被打开，暴露出ssDNA，但ssDNA不稳定，容易被核酸酶降解。在真核生物中，RPA复合物特异性结合并保护ssDNA，消除所形成的二级结构，防止突变，促进DNA复制与修复。RPA-ssDNA形成的复合物是染色质上最常见的关键中间代谢产物之一。近年来的研究发现RPA能够以不同的方式与ssDNA动态结合，但是RPA与ssDNA动态结合的生物学意义以及对于DNA复制和修复的影响仍不清楚。

过去已发表的工作显示酿酒酵母转座子调节蛋白Rtt105与RPA相互作用，促进RPA转运进入细胞核，同时通过调控RPA在复制叉处的结合来促进DNA复制(Li et al, EMBO J, 2018, 北大李晴教授课题组)。本研究主要集中于探索Rtt105在预防基因组突变以及DNA修复中的功能与机制。在该研究中，作者首先发现在Rtt105缺失的细胞中DNA自发突变显著升高。值得关注的是，有25%的突变细胞中出现特征性的微同源介导的大片段DNA缺失(deletion)，6%的突变细胞含有微同源介导的大片段DNA重复(duplication)，并且发现这些事件与重组蛋白Rad59有关。同时，作者发现Rtt105缺失还导致DNA双链断裂修复方式发生变化，保真性较高的基因转换(Gene conversion)和损伤诱导复制(Break-induced replication)途径受损，而有害的单链融合(Single-strand annealing)和微同源末端连接(Micro-homology end joining)修复比例增加。

进一步，作者发现这些缺陷主要是由RPA在染色质DNA上结合减少所致，而并不是因为RPA核定位发生改变引起的。利用生化和单分子磁镊技术，作者证明了Rtt105与RPA之间的直接相互作用有利于促进RPA在ssDNA上的快速动态结合。随后，作者确定了RPA复合物中与Rtt105相互作用的关键氨基酸位点，并利用此功能分离的点突变菌株证明了Rtt105缺失导致的表型主要是通过调控RPA来实现的。因此，作者得出结论：Rtt105对RPA结合ssDNA的动态调控不仅有利于促进高保真的DNA复制，防止突变，还有利于细胞选择保真性较高的修复方式进行DNA修复。

最后，作者发现人类RPA相互作用蛋白hRIP(Rtt105的潜在功能同源蛋白)也能够促进RPA在ssDNA上的组装，暗示了上述调节机制在进化上的保守性。上述研究揭示了真核细胞确保高保真DNA复制和修复的新机制，也为阐明人类疾病中出现的特征性大片段基因组DNA缺失或重复提供了理论解释。

该项研究受到国家自然科学基金委面上项目的资助。（来源：中国科学报张晴丹）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2106393118>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：陈学峰等 来源：《国家科学院院刊》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发