遗传发育所等发现DNA固有曲率调控局部突变率

作者：writer 来源：中国科学院

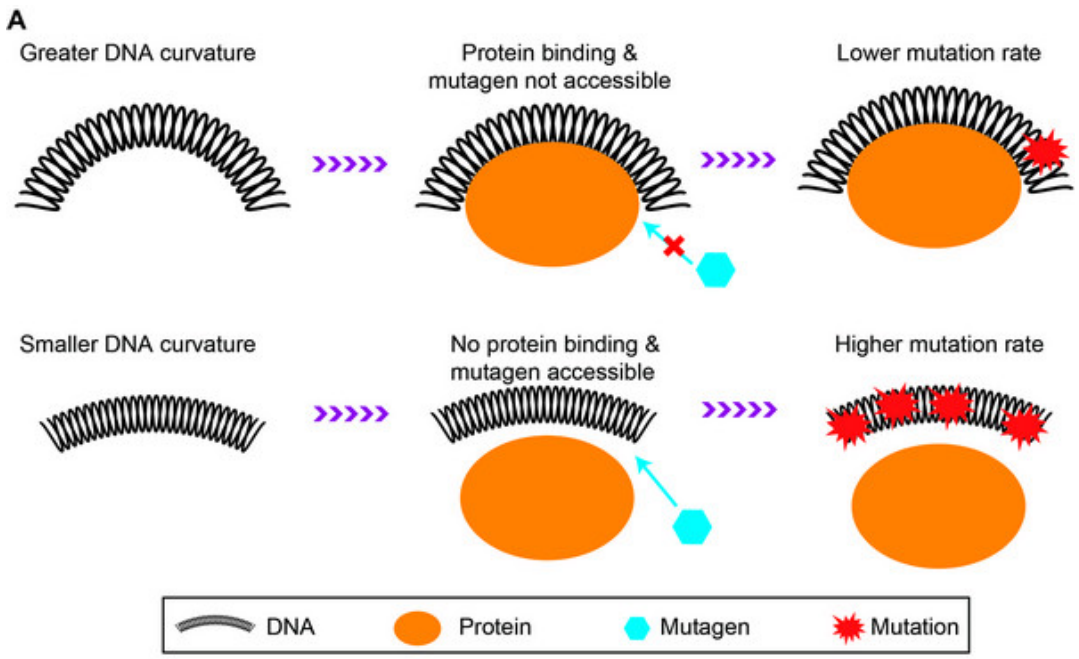
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/2178.html

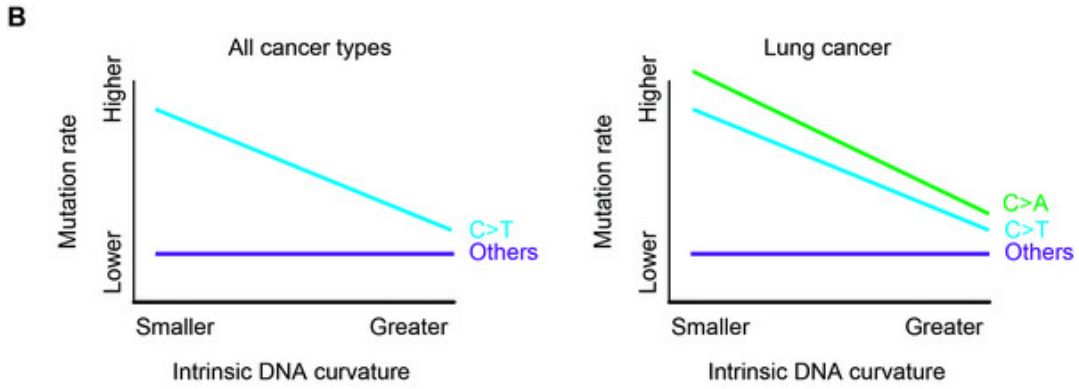
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

突变是遗传多样性的根本来源，在进化过程中起着至关重要的作用。突变率的测定以及其顺式和反式调控因子的鉴定始终是进化遗传学领域关注的关键问题。相比较于已经被广泛鉴定的反式因子，顺式因子在调控局部突变率上可能起着更重要的作用。令人遗憾的是，对调控突变率的顺式因子的研究仍较为稀缺——过去几十年对顺式因子的研究主要集中在突变位点邻近的核苷酸序列上。是否存在其它能够影响突变率的顺式因子仍不清楚。

中国科学院遗传与发育生物学研究所钱文峰研究组、中山大学贺雄雷研究组以及Pompeu Fabra University教授Lucas B. Carey开展合作，构建了酵母基因URA3高密度的突变景观特征并分析了DNA特征与突变率的关系，鉴定出一种新的顺式因子DNA固有曲率——由于相邻碱基对的相互作用导致的DNA轴向发生偏离的程度——能够调控局部突变率。DNA固有曲率降低10%时，突变率可以上升70%。针对酵母突变积累株系的实验数据、人类孟德尔遗传疾病相关基因的突变数据以及癌症和肿瘤基因图谱(The Cancer Genome Atlas)数据的分析显示，突变倾向发生在DNA固有曲率较小的区域。进一步研究发现，DNA固有曲率并不影响周围序列的错配修复效率，而与诱变剂的敏感性显著相关。因此，DNA固有曲率可能通过促进DNA序列与蛋白质结合，使得DNA更少地暴露于环境诱变中，从而降低了突变率(图)。该研究结果不仅为理解顺式因子调控局部突变率建立了新的理论框架，而且为基因组进化和肿瘤的生成提供了新的见解。

上述研究发表于Genome Biology(DOI: 10.1186/s13059-018-1525-y)。钱文峰研究组博士研究生段朝瑞、助理研究员郇庆以及中山大学博士陈小舒为该论文的共同第一作者。该研究得到国家自然科学基金的资助。





图：DNA固有曲率调控局部突变率。(A) DNA固有曲率能够降低突变率机制的示意图。(B) DNA固有曲率抑制了所有癌症及肿瘤类型共有的(C>T)和肺癌特异的(C>A)由诱变剂诱导的突变。

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转发