

---

# 生命应对基因无义突变的分子机制获破解

作者：崔雪芹 辛雨 来源：中国科学报

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/4693.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！*

生命应对基因无义突变的分子机制获破解。生命进化出来许多应对基因突变的办法，其中之一就是遗传补偿效应。然而，长期以来科学界对遗传补偿效应怎样起作用的分子机制却知之甚少。

4月4日，《自然》在线报道了浙江大学教授陈军和彭金荣课题组在遗传补偿效应分子机制方面的重要研究进展。课题组首次揭示基因补偿效应是由携带提前终止密码子的信使核糖核酸(mRNA)所激起，由无义突变mRNA降解途径(NMD)中的上游移码蛋白3a(Upf3a)参与。同时，揭示同源序列核酸是上调补偿效应基因的必要条件，并进一步研究证明补偿效应基因转录水平的增加是由于补偿基因启动子区域组蛋白的表观遗传学修饰所引起的。该研究为疾病的治疗提供新思路。

2015年，彭金荣实验室发现，一个影响斑马鱼肝脏发育的钙调蛋白酶(Capn3a)，用不同方法敲低这一基因时会出现小肝脏表型，而敲除遗传突变体肝脏发育正常。敲除突变体长出正常的肝脏，说明可能是遗传补偿效应在起作用。论文第一作者马志鹏推测说。

此后，陈军课题组继续对斑马鱼开展大量对比实验，通过构建钙调蛋白酶基因的不同突变体，发现只有无义突变才能激活遗传补偿效应，并且是通过提高与变异基因序列同源的家庭基因表达来进行的。

非常有意思的是，他们通过向斑马鱼体内导入外源DNA构建转基因，同样也能激活体内遗传补偿效应，即外源导入的转基因只要带有无义突变和同源序列，就可以提高体内具有同源序列的基因表达。这些实验证明无义突变和同源序列是遗传补偿效应的两个先决条件。

基于已有的NMD途径，陈军课题组另辟蹊径，把Upf3a敲除，Capn3a突变体肝脏就变小了，补偿的同源基因表达也下降，遗传补偿效应消失。

因此得出结论，机体应对无义突变，其中Upf3a是诱导遗传补偿效应的重要中介。

遗传补偿效应并不是斑马鱼独有的现象，在小鼠、拟南芥等模式生物中也存在。《自然》杂志评审专家表示，这是一个具有潜在广泛意义的非凡故事。正如作者指出的，引入无义突变可能是治疗存在补偿基因的遗传病的一种临床途径。

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://iikx.com)转发