



DNA复制停顿的地方可能发生癌变

固体肿瘤中基因异常或与此相关

文章来源：科技日报 常丽君

发布时间：2014-05-07

【字号： 小 中 大 】

人类细胞每次分裂，必须先复制出自身46条染色体，作为给新细胞的一套“指令手册”。通常情况下，整个程序会自动运转到结束而不出故障。但偶尔也会有意外，信息没复制上又没有适当核对，造成了缺口或断裂，细胞就不得不小心地把它们重新连接起来。染色体中某些区域被称为“脆弱位点”，更容易断裂，这些位点也是人类癌症滋生的地方。

据物理学家组织网5月5日报道，美国杜克大学一个研究小组绘制出了一份综合的酵母菌基因脆弱位点图，显示了这些脆弱位点在基因组中的特殊区域，而这些区域正是DNA复制机器“运转”变慢或停顿的地方，运转受阻可能是由于某个特殊的DNA序列，也可能是结构性因素造成的。这些发现揭示了许多固体肿瘤中基因异常的源头。相关论文发表在当天的美国《国家科学院学报》上。

“其他研究局限于只观察了某个特殊基因或特殊染色体的脆弱位点，”杜克大学医学院分子遗传学与微生物学教授托马斯·皮特斯说，“我们的研究首次检验了全部基因组中的数千个这种位点，并研究了它们之间有何共同点。”

“脆弱位点”的概念最早出现在上世纪80年代，用来描述染色体断裂，当DNA聚合酶分子充满了哺乳动物的细胞时，就会看到这种断裂。这一发现之后，人们又研究了酿酒酵母菌，发现特定的DNA序列能让聚合酶在复制时变慢或停顿。

在新研究中，皮特斯希望在整个基因组范围找出“复制机”故障和它的基因序列之间的关系。他先把酵母菌细胞中DNA聚合酶的水平降低到正常水平的1/10，然后用微阵列或“基因芯片”技术绘制出DNA片段被重组过的位置，表明该处曾是脆弱位点。

找到这些脆弱位点后，研究小组又花了一年多时间梳理资料，查找同类主题研究，以确定基因组中还有没有他们不曾发现的脆弱位点。最终他们证明，那些阻碍DNA复制的脆弱位点都与序列或结构有关，比如一些隐秘片段反向重复序列、复制终止信号和转运RNA基因等。

“我们发现的只是冰山一角——还有许多看不见的机制，因为连接不是最重要的。迄今为止，我们尚未发现任何一个序列单元(sequence motif)能清晰地预测一个脆弱位点。”皮特斯说，“我认为，许多因素都会让复制变慢，所以并没有单一的信号来预示这种情况一定会发生。”

此外，皮特斯还发现这些脆弱位点导致了基因组的不稳定，给重新组合、复制与删除DNA片段造成混乱，甚至会增加或失去整条染色体。

“在全基因组范围分析这些位点的能力是一项重要进步。”埃默里大学生物学专家格雷·克劳斯说，“众所周知，许多癌细胞染色体数目异常，各种肿瘤中有许多不同的染色体重组，癌细胞染色体的不稳定性可能有多种原