



首页

学院概况

机构设置

教职员工

校友工作

招聘信息

招生信息

学院黄页

其他

- » 活动预告
- » 学院动态
- » 科研动态
- » 友情链接
- » 系所链接
- » 各实验室链接

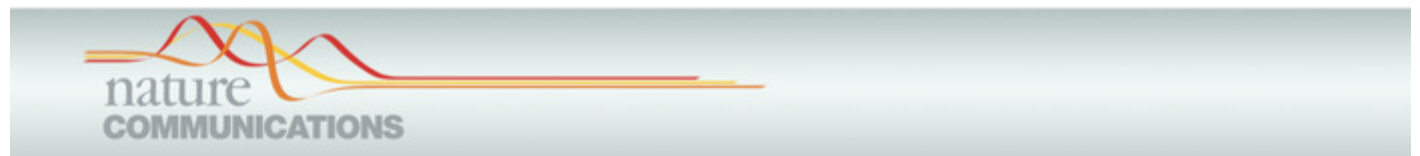
当前位置：首页 | 其他 | 科研动态

生物物理研究所赵焯团队Nature Communications发文揭示DNA聚合酶错误掺入导致基因组不稳定性机制

时间：2021-06-21 访问次数：752

内源性和外源性因素会造成各种类型的DNA损伤，其中DNA双链断裂（DSB）是最为严重的一种DNA损伤类型，如不能及时修复将极大的影响基因组的稳定性，甚至导致细胞死亡。非同源末端连接（NHEJ）途径是DSB修复的主要方式之一<sup>[1]</sup>。X-家族DNA聚合酶（Pol λ、Pol μ、TdT）参与NHEJ过程并填补损伤DNA缺口<sup>[2]</sup>。在NHEJ过程中，Pol μ能够在一定程度上错误掺入dGTP，其错配产物会进一步激活NHEJ下游反应<sup>[3]</sup>。然而Pol μ进行错误掺入导致基因组不稳定性的具体机制尚不清楚。

2021年6月18日，浙江大学生命科学学院赵焯教授和华跃进教授团队在Nature Communications杂志发表了题为“Mechanism of genome instability mediated by human DNA polymerase mu misincorporation”的研究成果。该论文研究了DNA聚合酶μ（Pol μ）错误掺入dGTP及其反应过程，并鉴定发现了识别和稳定掺入核苷酸的关键氨基酸位点，揭示了DNA聚合酶错误掺入导致基因组不稳定性的分子机制（<https://www.nature.com/articles/s41467-021-24096-7>）。



ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24096-7>

OPEN



## Mechanism of genome instability mediated by human DNA polymerase mu misincorporation

Miao Guo<sup>1,2</sup>, Yina Wang<sup>1,2</sup>, Yuyue Tang<sup>1,2</sup>, Zijing Chen<sup>1,2</sup>, Jinfeng Hou<sup>1,2</sup>, Jingli Dai<sup>1,2</sup>, Yudong Wang<sup>1,2</sup>, Liangyan Wang<sup>1,2</sup>, Hong Xu<sup>1,2</sup>, Bing Tian<sup>1,2</sup>, Yuejin Hua<sup>1,2</sup> & Ye Zhao<sup>1,2</sup>

前人的研究表明Pol μ对于较大缺口DNA底物的填补存在“跳跃复制”的现象，即正确掺入的核苷酸会跳过常规模板碱基，与下游的缺口碱基形成沃森克里克（WC）配对，这极易造成DNA的移码突变（图a）<sup>[4]</sup>。研究人员首先测量了Pol μ错误掺入的酶动力学参数，并发现其尽管具有保守的活性中心，但错误掺入的核苷酸始终保持与DNA引物链3'末端碱基堆积。两个独特的氨基酸残基位点（Q441和K438）与错配碱基对相互作用，表明其发生错误掺入并不存在“跳跃复制”现象（图b）。

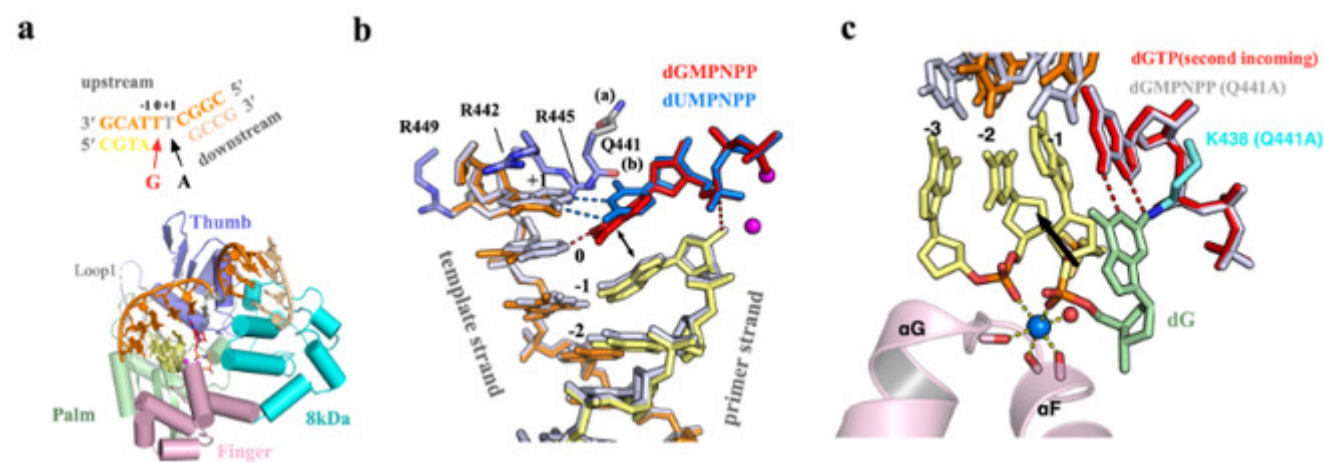


图 (a) : Po1  $\mu$  正确和错误掺入示意图。图 (b) : Po1  $\mu$  正确掺入dUMPNPP和错误掺入dGMPNPP的比较。图 (c) Po1  $\mu$  对于T:G错配的额外延伸。

研究人员进一步研究了Po1  $\mu$  对于单核苷酸缺口DNA底物的错误掺入过程。研究表明Po1  $\mu$  具有显著的刚性结构特征，其能够很好的固定模板DNA，导致错误掺入的核苷酸无法稳定于活性中心。此外，Po1  $\mu$  在错误掺入后仍具有较弱的引物延伸能力，即在错误掺入一个核苷酸后，下一个核苷酸仍然能够进入到聚合酶的活性中心，并被新生成的引物链末端碱基通过氢键相互作用所稳定（图c），这个现象对于DNA聚合酶来说极为少见。

总的来说，DNA聚合酶的错误掺入会造成碱基替换或者移码突变，最终导致基因组的不稳定性。该研究揭示了Po1  $\mu$  填补不同DNA底物发生错误掺入的不同机制，并暗示了其在NHEJ途径中较其他DNA聚合酶具有潜在更强的致突变性。

浙江大学生命科学学院博士生郭淼为本研究论文的第一作者。浙江大学生命科学学院[赵焜](#)教授和[华跃进](#)教授为该论文通讯作者。该研究得到国家重点研发计划，基金委自然科学基金的支持，上海同步辐射光源（SSRF）BL-17U对该研究提供了技术支持。

1. Scully, R. et al., DNA double-strand break repair-pathway choice in somatic mammalian cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 20, 698-714 (2019).
2. Yang, W. & Gao, Y. Translesion and Repair DNA Polymerases: Diverse Structure and Mechanism. *Annu Rev Biochem* 87, 239-261 (2018).
3. Caglayan, M. & Wilson, S.H. Pol mu dGTP mismatch insertion opposite T coupled with ligation reveals promutagenic DNA repair intermediate. *Nat Commun* 9, 4213 (2018).
4. Moon, A.F. et al., Creative template-dependent synthesis by human polymerase mu. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112, E4530-6 (2015).

上一篇

下一篇