

## 科学研究

通知公告

科研项目

发表论文

- 2022年论文
- 2021年论文
- 2020年论文
- 2019年论文
- 2018年论文
- 2017年论文
- 2016年论文
- 2010-2015年论文

当前位置: 首页 | 科学研究 | 发表论文 | 论文列表

## 2021年10月22日 何向伟实验室在PNAS发长文揭示可逆遗传突变介导的不稳定遗传性状与基因组多样性

时间: 2021年10月22日 访问次数:404

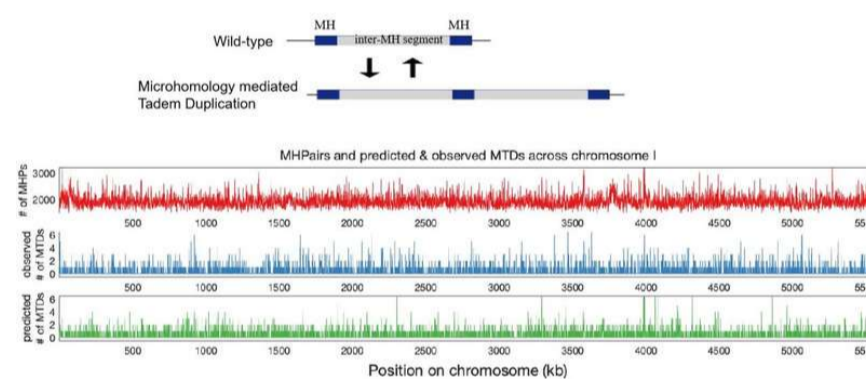
我院何向伟实验室与北京大学定量生物学中心Lucas Carey实验室合作在《美国科学院院刊》(PNAS) 2021年10月22日在线发表研究论文“A rapidly reversible mutation generates subclonal genetic diversity and unstable drug resistance”。

一般认为,基因组是高度稳定的。基因突变以极低概率随机发生;一旦发生,几乎是不可逆的。而基因组的某些特定位点,有串联重复序列-即,完全相同或相似的DNA序列以首尾相连的形式连接在一起,表现出高度的遗传不稳定性,重复单元数目很容易增多或者减少。特定基因的重复序列不稳定性可以介导疾病发生,如亨廷顿舞蹈综合征。基因组上已有的多拷贝串联重复序列是如何起源的,并不清楚。本文的研究工作为其起源的假说提供了直接的实验证据。

本工作在裂殖酵母*S.pombe*中首次发现,单一DNA短片段可以较高频率自发形成首尾连接的串联重复,而串联重复可以更高频率回复到单一片段。发生可逆重复的短片段,且其唯一的序列特征是:两端具有4-10bp微型同源臂序列(Microhomology-pair)。我们称这一现象为Microhomology mediated short segment Tandem Duplication,简称为MTD。进一步的研究表明,裂殖酵母基因组中具有微型同源臂的DNA片段广泛存在,为MTD突变类型的发生提供了海量的潜在位点。我们运用超高深度(覆盖10000倍)全基因组测序分析,仅在一个单克隆起源的细胞群体中即检测到近6000个位点发生MTD。实验证据显示,在*ssp1*基因位点上的MTD突变,使细胞具有可逆的抗药性,可在高浓度雷帕霉素条件下生长,表明MTD具有产生可逆的遗传多样性的生物功能,可以有助于生物群体适应外界环境的波动变化。

本工作为“单拷贝到两个拷贝的MTD突变,可能是基因组上已存在的多拷贝串联重复序列的起源”假说(见参考文献)提供了直接的实验证据;同时,揭示了细胞群体中隐藏着的基因组多样性和不稳定性。本工作对多领域内的基本生物问题如基因组的演化,物种个体的多样性,乃至人类疾病如肿瘤等的发生和治疗,有理论指导意义和参考价值。

浙大生命科学研究院但露凤博士为第一作者,何向伟教授与北京大学Lucas.B.Carey教授为共同通讯作者。中国农业大学王瑜和北京大学李方廷实验室为本工作做出贡献。该工作获得科技部973项目和国家自然科学基金面上项目的支持。



MTD突变模式图(上);

裂殖酵母中带有微型同源臂的片段、预测及测序捕捉到的MTD突变在1号染色体上的分布图(下)

原文链接: <https://www.pnas.org/content/118/43/e2019060118/tab-article-info>参考文献: J. E. Haber, E. J. Louis, Minisatellite Origins in Yeast and Humans. *Genomics* 48, 132-135 (1998).

上一篇

下一篇