

POLB 基因在动物上的研究进展

李玉龙^{1,2}, 翟亚莹^{1,2}, 吕世杰², 于翔³, 朱肖亭², 张志杰²,
张格阳^{1,2}, 张子敬², 施巧婷², 陈付英², 徐照学², 王二耀^{2*}

(1. 河南省农业大学动物科技学院, 郑州 450002; 2. 河南省农业科学院畜牧兽医研究所, 郑州 450002;
3. 河南省动物卫生监督所, 郑州 450003.)

摘要: DNA 聚合酶 β (DNA polymerase beta, POLB) 属于 DNA 聚合酶 X 家族中的一员, 主要参与真核生物 DNA 的复制、DNA 损伤修复、基因重组以及细胞周期调控等多种生物代谢过程。POLB 所在的 DNA 修复基因与癌基因、抑癌基因、细胞周期调节基因以及细胞凋亡基因共同维持着细胞基因组的稳定性和完整性。若特异性敲除 POLB 会导致胚胎致死。近年来研究发现, POLB 与细胞的生长发育、周期调控等息息相关。POLB 表达下降使得上述的癌基因、抑癌基因受到损伤后却不能得到正确修复, 从而导致细胞周期的紊乱、增殖失控。因此, 本文将从 POLB 的基因结构、生物学功能、POLB 在动物方面的研究等几个方面的相关研究进展进行综述, 重点阐述其生物学功能, 以期更深入了解 POLB, 为畜禽品种的改良奠定理论基础。

关键词: POLB 基因; 周期调控; 细胞增殖; 碱基切除修复; 分子辅助标记

中图分类号: S823

文献标识码: A

文章编号: 1001-9111(2021)05-0044-04

DNA 聚合酶 β (DNA polymerase beta, POLB) 属于 DNA 聚合酶 X 家族中的一员, 为 Weissbach 等^[1] 在 1971 年首次发现。该家族成员还包含 Pol λ 、Pol μ 以及末端转移酶 TdT 等^[2]。其主要功能是参与碱基切除修复 (base excision repair, BER) 系统对 DNA 损伤进行碱基的切除以及修复。脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic acid, DNA) 是携带有合成 RNA 和蛋白质所必需的遗传物质, 是生物体发展发育和正常运转必不可少的生物大分子, DNA 分子的稳定性对机体很重要, 它是机体内各项生命活动的基础。但是, 细胞内的 DNA 分子却常常受到机体内源性与外源性的各种有害信号的诱导致使 DNA 损伤。DNA 损伤在细胞中如不能得到有效修复, 易导致细胞的衰老、凋亡以及癌变等后果^[3]。Wang 等^[4] 研究证明, POLB 在细胞周期调控中起着重要作用。由于 POLB 表达下降使得上述的癌基因、抑癌基因 (如 *ras*、*p53* 和 *Rb* 等) 受到损伤后却不能得到正确修复, 从而导致细胞周期的紊乱、增殖失控。因此,

进一步深入探讨 POLB 在细胞周期调控机制中的作用, 为畜禽品种的改善并开发新的分子辅助标记具有非常重要的意义。

1 POLB 基因的结构

在人体中 POLB 基因定位在第 8 号染色体的第 P11-P12 区, 该基因横跨范围长达 14 个外显子和 13 个内含子^[5]。POLB 蛋白分子质量只有 39 KD, 是真核细胞中最小的 DNA 多聚酶^[6]。从结构上看, 人和啮齿动物 POLB 蛋白由 335 个氨基酸组成, 在蛋白二级结构中由螺旋 (10%) 和 β 片层 (50%) 组成^[7-8]。POLB 包含两大重要的结构域: 8 KD 的 N-末端和 31 KD 的 C-末端, N-末端具有 5'-脱氧核糖磷酸裂解酶功能和单链 DNA 结合功能, C-末端具有双链 DNA 聚合酶催化功能^[9]。进一步研究发现, C-末端分为三个亚区, 一个“指部”亚区、一个“掌部”亚区、一个“拇指”亚区。另外, 在 N-末端内有一个称为螺旋-发卡-螺旋 (helix-hairpin-helix, HhH) 的结

收稿日期: 2021-08-07 修回日期: 2021-08-15

基金项目: 河南省重大科技专项 (201300111200); 国家肉牛牦牛产业技术体系项目 (CARS-37); 河南省肉牛产业技术体系项目 (S2013-08); 河南省农业科学院优秀青年科技基金 (2020YQ36); 河南省农业科学院基本科研业务费项目 (2021ZC49) 资助。

作者简介: 李玉龙 (1992—), 男, 在读硕士, 专业方向: 动物遗传育种。

* 通讯作者: 王二耀 (1971—), 男, 博士, 研究员, 主要从事动物发育及胚胎工程方面研究。

构,此为 *POLB* 蛋白与 DNA 作用的重要区域^[10]。1981 年, Tanabe 等^[8]人从多种哺乳类动物细胞中提取 *POLB* 蛋白并测定其分子量和分子结构, 结果发现 *POLB* 蛋白在的中细胞中的分子量和分子结构大致相同。Chang 等^[11]也研究发现 *POLB* 在哺乳类动物中的同源性以及在结构进化过程中相当保守, 说明其在哺乳类动物中功能相似。

2 *POLB* 基因的生物学功能

2.1 *POLB* 基因参与 DNA 损伤修复

POLB 基因参与碱基切除修复 (Base excision repair, BER) 主要发生在细胞核中。*POLB* 位于 BER 修复过程的中心位置, 起关键作用。*POLB* 功能性研究结果显示, 细胞内 *POLB* 表达量下降以及其表达产物活性降低, 都将致使 BER 效率减弱, 随着 BER 效率的减弱细胞对 DNA 损伤试剂的敏感性也越来越大, 进而导致细胞凋亡。*POLB* 的主要功能是拥有 DNA 聚合酶活性, 除此之外, *POLB* 还可以切除被 APE1 切割而形成的 5'-d RP 基团, 这是其发挥了 5'-d RP 裂合酶活性的作用。但是, *POLB* 没有 3'-5' 位点的核酸外切酶活性, 这导致 DNA 的突变率大大增加, 其原因是其无法及时矫正错配的碱基^[12]。*POLB* 基因缺失、突变或功能的异常往往导致 DNA 损伤修复功能缺失^[13-14]。进而细胞内受损伤的 DNA 来不及被修复, 基因的不稳定性也将提高, 从而致使细胞毒性以及突变产生^[15]。另外, *POLB* 能跨碱基 AP 位点 (无嘌呤或无嘧啶位点) 修复导致缺失及碱基置换型突变, 成为保真度最低的 DNA 聚合酶。P53 依赖性 DNA 的修复或凋亡的触发取决于受损 DNA 积累的程度^[16], P53 之所以能够直接识别 DNA 损伤位点 (包括 BER 位点) 信号并与其结合, 那是因为 P53 与含有 1 个或 4 个核苷酸缺失的 DNA 亲和力最强。P53 蛋白结构的核心位置和其 N-末端都能对 BER 产生影响, P53 通过其 N-末端与 *POLB* 蛋白相互作用。

2.2 *POLB* 蛋白与支架蛋白结合发挥功能

参与 BER 过程中的修复酶类, 只能和 DNA 受损位点结合方能发挥其修复功能, 而支架蛋白能够将这些修复酶类送到 DNA 受损伤的位点, 并为酶促反应提供条件。增殖细胞核抗原 (proliferative cell nuclear antigen, PCNA) 是一种重要的支架蛋白, 其与 DNA 合成和细胞增殖息息相关, 在细胞有丝分裂周期中, PCNA 在细胞分裂的 G1 后期 (第一间隙期) 和 S 期 (DNA 合成期) 被合成, 所以 PCNA 的表

达量与细胞增殖关系密切, 并能够在客观上反映细胞的增殖特性^[17]。然而近年来, 大量的证据表明 PCNA 蛋白能够和多种蛋白结合并且还能够参与到多条细胞代谢通路过程中去, 其中包括细胞周期调控、DNA 甲基化、DNA 损伤修复等^[18]。若 *POLB* 上的第 137 位精氨酸突变, PCNA 与 *POLB* 的结合能力明显降低且影响 DNA 的修复能力^[19]。转基因小鼠研究表明, 有 R137Q 突变体的小鼠细胞其 BER 效率会下降且对外源 DNA 损伤剂抵抗力下降^[20]。随后 Wilson^[21]团队发现多聚核糖基化聚合酶 1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1, PAPR1), 并发现其与 *POLB* 结合成复合物直接影响 BER。另外研究发现, PAPR1 与 *POLB* 结合后, 还能够通过改变 *POLB* 的聚合酶活性也能影响 BER^[22]。

2.3 *POLB* 蛋白被翻译修饰后的功能

POLB 被 PKC 磷酸化会造成 *POLB* 聚合酶活性丧失^[23]。蛋白质精氨酸甲基转移酶 6 (protein arginine methyltransferases 6, PRMT6) 与蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 (protein arginine methyltransferases 1, PRMT1) 都会对 *POLB* 进行甲基化修饰, 然而, 两者对 *POLB* 修饰的位点和影响的功能有所不同。PRMT6 对 *POLB* 甲基化修饰能够显著提高 *POLB* 聚合酶活性, 其甲基化的位点为 *POLB* 蛋白第 83 位和 152 位的精氨酸^[24]。PRMT1 对 *POLB* 甲基化修饰后, 并不能改变 *POLB* 自身的 dRP 活力和聚合酶活力, 而是阻碍了 PCNA 和 *POLB* 的结合, 从而降低了 DNA 的修复能力, 其甲基化位点在 *POLB* 第 137 位^[25]。

2.4 *POLB* 基因参与生长发育的调控机制

肿瘤细胞之所以能够无限增殖, 其原因是刺激细胞生长信号通路异常, 导致信号分子过度表达或诱导凋亡的通路失活, 从而引起细胞的转化、增殖、抵抗细胞凋亡、促进细胞存活。人类、牛和啮齿动物 *POLB* 基因的启动子似乎主要是由与 cAMP 反应元件 (Cycli-AMP response element, CRE) 结合的蛋白质调控的, 其中 CREB/ATF 家族 (包括 CREB、ATF1/2、CREME-1 等) 能与 CRE 识别, 促进 *POLB* 表达^[26]。CREB 的转录活性受多种信号转导通路的调控, 经典的调控通路有 cAMP-PKA-磷酸化 CREB、有丝分裂原激活的蛋白激酶通路 (Ras-Raf-MAPK)、P38 通路等^[27], CREB 可促进基因转录表达, 这与细胞的增殖、生长和分化等密切相关^[28]。蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 在细胞信号传递中扮演者重要角色, 其能够调节细胞的生长和增殖, cAMP 反

应元件结合蛋白就是 PKA 重要的下游转录因子。研究发现在食管癌细胞 EC9706 中 PKA-CREB 信号通路和 p38MAPK-ATF2 信号通路处于激活状态,两者共同促进 *POLB* 的表达,如果 PKA 和 p38MAPK 信号传导途径被抑制剂干扰或阻断,细胞中 *POLB* 表达量同样也会受到抑制,从而导致细胞的增殖受阻、细胞的凋亡数量增加,对化疗药顺铂的敏感性也增强^[29]。朱艳艳^[30]利用甲基苄基亚硝胺(n-nitrosomethylbenzylamine, NMBA)分别诱导 *POLB* 敲除与对照组的小鼠食管上皮组织,经 mRNA 转录组芯片以及差异基因富集分析结果显示,有 33 个基因与细胞增殖调控相关,有 27 个基因与细胞周期调控相关,其中涉及到 PI3K-AKT、MAPK-ERK、PLK1/CENP-A^[31-32]等信号通路。任潇毅等^[33]采用 RNA 干扰技术抑制乳癌细胞 MC F-7 细胞中的 *POLB* 的表达,细胞的增殖和侵袭能力均受到显著抑制。这与沈亮^[34]的研究结果一致,其还认为 *POLB* 可能通过 PI3K/Akt 信号通路对乳腺癌细胞的增殖和迁移进行调控。

小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类单链非编码 RNA 分子,长度通常仅有 18~24 bp,其可以与靶信使 RNA 特异性结合,进而影响基因在转录和翻译水平过程中的表达,发挥其生物学效应^[35]。*POLB* 能够通过调控 miRNA 进而调节细胞周期。李嘉欣^[36]研究发现, *POLB* 通过调控 miR-10b 和 miR-181b 进而调节 cyclinA/CDK2 影响细胞周期。王媛媛^[37]研究表明, *POLB* 可能是 miR-499 的作用靶点且 miR-499 与 *POLB* 结合,对 EC9706 和人食管癌细胞系 KYSE30 细胞有增殖抑制、凋亡促进作用。张满^[38]等研究显示,上调食管癌细胞 EC9706 中 miR-149 的表达可下调 *POLB* 的表达。上调 miR-149-5p 的表达还可抑制肾癌细胞的增殖和迁移,并促进细胞凋亡^[39]。

3 *POLB* 基因在动物方面的研究进展

目前关于 *POLB* 在动物方面上的研究国内外鲜有报道。Pan 等^[20]通过 *POLB* 基因 R137Q 位点突变的转基因小鼠与正常同种的小鼠对比,统计分析发现, *POLB* 基因含有突变的胚胎发育至 15.5 d、17.5 d 和 19.5 d 的体型和体重都显著低于对照组野生型小鼠的胚胎,同时,利用胚胎成纤维细胞(MEFs)进行细胞水平上的验证,结果显示 *POLB* 基因含有 R137Q 位点突变的细胞存在更高的凋亡比例。也有专家研究发现, *POLB* 基因在 MyoD 缺失小鼠与正

常小鼠的肢体肌肉中差异表达,表明 *POLB* 基因可能与的表达与肌肉发育相关^[40]。但是 *POLB* 基因通过什么生物学途径影响牛肌肉发育仍然需要进一步研究。

4 展望

综上所述, *POLB* 基因在癌症中研究的较多,但与其与细胞的周期调控息息相关,推测其与动物的生长发育有一定联系,其在肌肉细胞中的调控机制尚不清楚。*POLB* 基因也是近期我们实验组利用选择性清除从郟县红牛和安格斯牛筛选出来的在生长发育差异显著的候选基因,目前正在进行细胞验证。希望能为郟县红牛快速扩繁提供理论基础。

参考文献:

- [1] WEISSBACH A, SCHLABACH A, FRIDLENDER B, et al. DNA polymerases from human cells [J]. *Nature, New Biology*, 1971, 231(23): 167-170.
- [2] CHANG L, BOLLUM F. Low molecular weight deoxyribonucleic acid polymerase from rabbit bone marrow [J]. *Biochemistry*, 1972, 11(7): 1 264-1 272.
- [3] VAN HOUTEN B, KOW Y. DNA damage, mutations, cancer, and aging. American Association for Cancer Research Special Conference: Cellular Responses to Environmental DNA Damage, Banff, AB, Canada, December 1-6, 1991 [J]. *The New Biologist*, 1992, 4(4): 306-315.
- [4] WANG H, CHAN L, WU C, et al. Silencing DNA Polymerase β Induces Aneuploidy as a Biomarker of Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2 402.
- [5] SENGUPTA D, ZMUDZKA B, KUMAR P, et al. Sequence of human DNA polymerase beta mRNA obtained through cDNA cloning [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1986, 136(1): 341-347.
- [6] CHYAN Y J, ACKERMAN S, SHEPHERD N S, et al. The human DNA polymerase beta gene structure. Evidence of alternative splicing in gene expression [J]. *Nucleic Acids Res*, 1994(22): 2 719-2 725.
- [7] WILSON S, ABBOTTS J, WIDEN S. Progress toward molecular biology of DNA polymerase beta [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1988, 949(2): 149-157.
- [8] TANABE K, YAMAGUCHI M, MATSUKAGE A, et al. Structural homology of DNA polymerase beta from various mammalian cells [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1981, 256(6): 3 098-3 102.
- [9] BEARD W, WILSON S. Structure and mechanism of DNA polymerase Beta [J]. *Chemical Reviews*, 2006, 106(2): 361-382.
- [10] BEARD W. DNA polymerase β : Closing the gap between structure and function [J]. *DNA Repair*, 2020(93): 102910.

- [11] CHANG L, PLEVANI P, BOLLUM F. Evolutionary conservation of DNA polymerase beta structure [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1982, 79(3): 758-761.
- [12] PELLETIER H, SAWAYA M R, WOLFLE W, et al. Crystal structures of human DNA polymerase β complexed with DNA: implications for catalytic mechanism, processivity, and fidelity [J]. Biochemistry, 1996, 35(39): 12 742-12 761.
- [13] SHAH A M, CONN D A, LI S-X, et al. A DNA polymerase β mutator mutant with reduced nucleotide discrimination and increased protein stability [J]. Biochemistry, 2001, 40(38): 11 372-11 381.
- [14] SOBOL R W, WILSON S H. Mammalian DNA β -polymerase in base excision repair of alkylation damage [J]. Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, 2001(68):57-74.
- [15] STARCEVIC D, DALAL S, SWEASY J. Hinge residue Ile260 of DNA polymerase β is important for enzyme activity and fidelity [J]. Biochemistry, 2005, 44(10): 3 775-3 784.
- [16] OFFER H, EREZ N, ZURER I, et al. The onset of p53-dependent DNA repair or apoptosis is determined by the level of accumulated damaged DNA [J]. Carcinogenesis, 2002, 23(6): 1 025-1 032.
- [17] AL - SHENEBER I F, SHIBATA H R, SAMPALIS J, et al. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in colorectal cancer [J]. Cancer, 1993, 71(6): 1 954-1 959.
- [18] DE BIASIO A, BLANCO F. Proliferating cell nuclear antigen structure and interactions: too many partners for one dancer? [J]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 2013(9):1-36.
- [19] GUO Z, ZHENG L, DAI H, et al. Human DNA polymerase beta polymorphism, Arg137Gln, impairs its polymerase activity and interaction with PCNA and the cellular base excision repair capacity [J]. Nucleic Acids Research, 2009, 37(10): 3 431-3 441.
- [20] PAN F, ZHAO J, ZHOU T, et al. Mutation of DNA Polymerase β R137Q Results in Retarded Embryo Development Due to Impaired DNA Base Excision Repair in Mice [J]. Scientific Reports, 2016(6):28 614.
- [21] PRASAD R, WILLIAMS J G, HOU E W, et al. Pol β associated complex and base excision repair factors in mouse fibroblasts [J]. Nucleic Acids Research, 2012, 40(22): 11 571-11 582.
- [22] SUKHANOVA M, KHODYREVA S, LAVRIK O. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 regulates activity of DNA polymerase β in long patch base excision repair [J]. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2010, 685(1;2): 80-89.
- [23] TOKUI T, INAGAKI M, NISHIZAWA K, et al. Inactivation of DNA polymerase beta by in vitro phosphorylation with protein kinase C [J]. Journal of Biological Chemistry, 1991, 266(17): 10 820-10 824.
- [24] EL-ANDALOUSSI N, VALOVKA T, TOUEILLE M, et al. Arginine methylation regulates DNA polymerase β [J]. Molecular Cell, 2006, 22(1): 51-62.
- [25] EL - ANDALOUSSI N, VALOVKA T, TOUEILLE M, et al. Methylation of DNA polymerase β by protein arginine methyltransferase 1 regulates its binding to proliferating cell nuclear antigen [J]. The FASEB Journal, 2007, 21(1): 26-34.
- [26] YANG X, HE F, RAWSON T, et al. Human DNA Polymerase-beta Promoter: Phorbol Ester Activation Is Mediated through the cAMP Response Element and cAMP-Response-Element-Binding Protein [J]. Journal of Biomedical Science, 1997, 4(6): 279-288.
- [27] SANDS W, PALMER T. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation [J]. Cellular Signalling, 2008, 20(3): 460-466.
- [28] SIU Y, JIN D. CREB--a real culprit in oncogenesis [J]. The FEBS Journal, 2007, 274(13): 3 224-3 232.
- [29] 赵继敏. PKA-CREB 和 p38MAPK-ATF2 通路调控 DNA pol β 表达在食管癌中的作用 [D]. 郑州:郑州大学, 2009.
- [30] 朱艳艳. NMBA 诱导食管上皮组织 DNA 聚合酶 β 敲除小鼠食管癌前病变的研究 [D]. 郑州:郑州大学, 2018.
- [31] SHIRAKAWA J, FERNANDEZ M, TAKATANI T, et al. Insulin Signaling Regulates the FoxM1/PLK1/CENP-A Pathway to Promote Adaptive Pancreatic β Cell Proliferation [J]. Cell Metabolism, 2017, 25(4): 868-825.
- [32] MCKINLEY K, CHEESEMAN I. Polo-like kinase 1 licenses CENP-A deposition at centromeres [J]. Cell, 2014, 158(2): 397-411.
- [33] 任潇毅,陈建中,刘景超,等. DNA pol β 基因对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及侵袭影响 [J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(6): 696-699.
- [34] 沈亮. DNA 聚合酶 β 对乳腺癌细胞增殖及迁移的作用机制研究 [D]. 苏州:苏州大学, 2017.
- [35] LAI E. Micro RNAs are complementary to 3'UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation [J]. Nature Genetics, 2002, 30(4): 363-364.
- [36] 李嘉欣. DNA 聚合酶 β 通过 miR-10b 和 miR-181b/cyclinA-CDK2 轴调控细胞周期 [D]. 南京:南京师范大学, 2017.
- [37] 王媛媛. miR-499 和 177-234 nt 缺失型 pol β 对食管癌细胞化疗敏感性的影响 [D]. 郑州:郑州大学, 2018.
- [38] 张满,李敏,赵国强. 食管癌中 MicroRNA-149 与 DNA 聚合酶 β 的靶向关系 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(4): 401-404.
- [39] JIN L, LI Y, LIU J, et al. Tumor suppressor miR-149-5p is associated with cellular migration, proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 13(6): 5 386-5 392.
- [40] BAGUMA-NIBASHEKA M, FRACASSI A, COSTAIN W, et al. Role of skeletal muscle in motor neuron development [J]. Histology and Histopathology, 2016, 31(7): 699-719.

- [35] GUI-MIN ZHANG, LI ZHENG, HUA HE, et al. Associations of GBP2 gene copy number variations with growth traits and transcriptional expression in Chinese cattle[J]. *Gene*, 2018 (647): 101-106.
- [36] XU LINGYANG, HE YANGHUA, DING YI, et al. Characterization of Copy Number Variation's Potential Role in Marek's Disease. [J]. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18 (5): 1 020-1 033.

Mechanism of Gene Copy Number Variation (CNV) and Its Research Progress in Animal Genetics and Breeding

TIAN Quan-zhao¹, CHEN Bing-xu², ZHAO Yang-yang¹, WANG Cong-yong¹,
WANG Hong-li³, LU Pei-jia³, Zhang Zi-jing⁴, ZHOU Sen-sen³, YANG Guo-jie³,
Wang Er-yao⁴, LEI Chu-zhao², CHEN Hong², HUANG Yong-zhen²

(1. Dingyuan Seedstock Bulls Breeding Ltd. Company, Henan Zhengzhou 450000; 2. College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100; 3. Jiaxian Animal Husbandry Bureau, Jiaxian Henan 467100;
4. Institute of Animal Science and Veterinary Medicine/Henan Key Laboratory of livestock and poultry breeding and nutrition Regulation, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou Henan 450002)

Abstract: Gene copy number variation (CNV) refers to a change in the copy number of a large fragment and the repetition or deletion of a submicro DNA fragment in a genome that is generally from 1 kb to 3 Mb in size. Gene copy number variation (CNV) is an important component of genomic structural variation (structure variant, SV), and the nucleotide mutation rate covered by CNV is significantly higher than that of single nucleotide polymorphism (single nucleotide polymorphism, SNP). CNV is one of the important pathogenic factors of human disease. In this paper, the overview of CNV, mutation mechanism, detection methods and research progress are expounded, and the future development of CNV is prospected in order to obtain livestock with higher productivity and reproductive performance, and it is helpful for the study of human diseases.

Key words: CNV overview; mutation mechanism; detection disease; research progress; future

(上接第47页)

Research Progress of *POLB* Gene in Animals

LI Yu-long^{1,2#}, ZHAI Ya-ying^{1,2}, LYU Shi-jie², YU Xiang³, ZHU Xiao-ting², ZHANG Zhi-jie²,
ZHANG Ge-yang^{1,2}, ZHANG Zi-jing², SHI Qiao-ting², CHEN Fu-ying², XU-Zhaoxue², WANG Er-yao^{2*}

(1. College of Animal Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002;
2. Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Academy of Agricultural Sciences, Zhengzhou 450002;
3. Animal Health Supervision Institute of Henan Province, Zhengzhou 450003)

Abstract: DNA polymerase beta (*POLB*), a member of the DNA polymerase X family, was mainly involved in eukaryotic DNA replication, DNA damage repair, gene recombination, cell cycle regulation and other biological metabolic processes. The DNA repair gene in which *POLB* is located maintains the stability and integrity of the cell genome together with oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulation genes and apoptosis genes. Specific knockout of *POLB* can cause embryonic death. Recent studies have shown that *POLB* is closely related to cell growth, development and cycle regulation. The decreased expression of *POLB* makes the above oncogenes and tumor suppressor genes damaged but cannot be repaired correctly, leading to the disorder of cell cycle and uncontrolled proliferation. Therefore, this paper will review *POLB*'s genetic structure, biological function, *POLB* in animal research and other aspects of the relevant research progress, focus on its biological function, in order to better understand *POLB*, to lay a theoretical foundation for the improvement of livestock and poultry breeds.

Key words: *POLB* gene; cycle regulation; cell proliferation; base excision and repair; molecular helper marker