

DNA 损伤修复研究的新进展及其重要意义*

Progress in the Research of DNA Damage Repair and Its Significance

宋道军

(中科院等离子体所离子束生物工程中心, 博士 合肥 230031)

徐登益 万兆良

(西南农业大学核技术生物应用研究中心, 教授 重庆 400716)

1953 年沃森(Watson)和克里克(Crick)提出 DNA 结构的双螺旋模型,使人类对生命遗传和变异的认识发生了质的飞跃。人们进而试图从分子水平上准确无误地复制出与母本完全一致的子代 DNA 双链。然而, DNA 复制的精确性也是相对的。由于种种原因,任何生物的 DNA 在复制过程中其碱基都不可能保证 100% 的准确配对,即 DNA 在复制过程中由于自身结构的特殊性和外界环境的影响,必然会受到各种损伤,从而产生变异。例如,人体中的细胞 DNA 每时每刻都在遭受着损伤——化学键的断裂、DNA 链的折断、DNA 上碱基的丢失,暴露于致癌物质作用下的 DNA 会受到更为严重的损伤。如果这些损伤得不到修复,细胞的正常生命活动就会受到破坏,由细胞构成的生命体就会产生突变,并会由此而诱发一系列的遗传疾病。幸运的是,在漫长的大自然进化压力作用下,每个正常生物体内都存在着能“医治”DNA 损伤的复杂的修复系统,它们就像一个受过良好训练的维修小组,不停地对受损 DNA 进行着修复。可以毫不夸张地说,如果没有 DNA 损伤修复系统存在,今天的生物界完全是另一番景象。鉴于 DNA 损伤修复如此之重要,本文想借鉴他人的研究成果并结合我们对这一问题多年的研究,综述 DNA 损伤修复的最新研究进展和其在生命活动中的重要意义。

一、造成 DNA 损伤的因素

造成 DNA 损伤的因素虽然多种多样,但归纳起来主要有下面几种:

1. 物理因素 目前已探明的造成 DNA 损伤的物理因素主要是各种电离辐射(X 射线、γ 射线、紫外线和各种粒子流等)、可见光、重金属、高温高压和各种机械力作用等,其中影响最严重的是电离辐射和紫外线辐射,它们对 DNA 的损伤是使其单、双

链断裂,形成各种二聚体等,农作物和工业微生物辐射诱变育种应用的就是这一原理。

2. 化学因素 化学因素造成 DNA 损伤主要是强酸、强碱、强氧化剂和各种化学诱变剂(也称为致癌物)所致的损伤。这一因素造成 DNA 损伤主要是使其链发生断裂、碱基丢失和核苷酸结构异变。另外也有人认为某些病毒分泌的毒素对 DNA 的损伤也属于化学因素造成的损伤。

3. DNA 本身的因素 DNA 在复制过程中,由于其 4 种碱基[腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)和胞嘧啶(C)]结构的相似性和自由能差异或其它尚未查明的原因而使互补的碱基发生错配而诱发损伤,有人也称其为自发突变。目前由 DNA 本身的因素而导致其损伤的作用机理尚不清楚。

三、已发现的几种 DNA 损伤修复机制

1. 光修复 光修复是修复机制中最简单的一种。1948 年凯莱纳(Kelener)发现,放线菌(actinomycetes)在大剂量的紫外线辐照下再经过可见光照射,可使其存活率显著提高,从而发现了这一修复机制。其具体过程是,当照射的紫外线使 DNA 链产生嘧啶二聚体后,光复活酶便会和 DNA 上的二聚体结合成复合物,在可见光照射下,光复活酶利用可见光作为能源,把二聚体单聚化,从而修复 DNA 的损伤。长期的研究发现,微生物、植物、鱼类和哺乳动物都存在着这种修复机制。

2. 切除修复 这一修复机制是目前研究得较为充分的修复,它不仅参与紫外线诱发的 DNA 损伤修复,也参与电离辐射和化学诱变剂引起的损伤修复,它像光修复一样普存于生物界。这一修复主要由 3 种修复酶参与其中,其修复过程是:识别和切断(由专一的识别核酸内切酶识别出二聚体,然后把靠近二聚体的磷酸键切断)→修复复制(DNA

* 国家自然科学基金资助

聚合酶聚合于切口处,以相对完整的链为模板进行 DNA 再合成)→切除(由 5' 核酸外切酶切下 DNA 链上二聚体小片段)→再结合(由核酸连接酶把切口接上,此酶专一性地连接 DNA 上的 3'-OH 末端和 5'-P 末端的切口)。

3. 重组修复 重组修复又称为复制后修复,它与切除修复的不同之处在于其修复过程发生于 DNA 合成之后,而切除修复则发生于 DNA 合成之前。其基本过程是:复制(受损伤的 DNA 仍然可以进行复制,DNA 先从其分子的正常一端进行复制,到受损处停止,然后又从另外一端开始复制到异常处停下来,这样,在子链中就留有与受损处相对应的缺口)→重组(即母链与有缺口的子链进行重组,缺口就被母链靠碱基互补将其填补)→再合成(重组后母链的缺口由 DNA 多聚酶进行再合成,然后由 DNA 连接酶将其连接起来)。由此可见,重组修复不能切除损伤部位本身,它是靠复制的持续进行,从而对损伤起到“稀释”作用,所以这种修复是不彻底的修复。

4. 错配修复 错配修复是近几年兴起的研究热点。它是针对 DNA 复制时产生的错误的,即检查新生的 DNA 链有无错配碱基,并切除错配碱基,以正确的序列补上缺口。这种修复的详细机制还在研究之中。

5. SOS 修复 1953 年韦格尔(Weigel)将高剂量的紫外线照射过的 λ 噬菌体分别感染未用紫外线照射的大肠杆菌和用低剂量照射的大肠杆菌,结果发现在后一种情况下, λ 噬菌体的存活率比前者高得多,但同时突变率也高达 75%,这种经低剂量照射处理的复活效应和致变效应当时被称为 W 效应,其本质是低剂量紫外线在细菌细胞内诱发一种特殊的修复系统,以极高的突变率为代价来达到存活的目的,而不管突变的危险,故这种修复又称为 SOS 修复。

另外值得一提的是,80 年代中期创立于我国的低能离子束生物学,在研究离子注入对生物体的作用中发现了不同于 γ 射线等照射的 S 形存活曲线,针对这种特殊情况,邵春林博士提出离子注入下质量沉积的刺激修复理论,黄卫东博士提出能量沉积的自修复理论,这些理论的正确与否虽尚待进一步证实,但是离子注入生物学的开创和发展将为 DNA 损伤修复的研究充实新的内容,并加快其研究步伐。离子注入对生物体的损伤修复是否还存在着其它新的修复机制的问题,尚正在研究之中。

三、修复缺陷与疾病

正常细胞存在的完善修复系统保证了生物体的正常生命活动和遗传的稳定性,而一旦细胞中 DNA 的损伤修复系统出现了故障或有某种缺陷,生

物便会产生病变。

着色性干皮病(xeroderma pigmentosum,简称 XP),就是患者缺乏对损伤核苷酸的切除修复能力所致。当患者的皮肤暴露于太阳光下时,极易产生皮肤癌。因为紫外线照射后其皮肤细胞中的 DNA 就会产生大量的二聚体,但由于患者的细胞缺乏切除修复二聚体的能力,因此就会导致细胞中的 DNA 复制合成受挫,产生突变,进而产生癌变。

柯氏综合症(ckockayne's syndrome,简称 CS)患者表现为生长迟滞、神经缺陷和骨骼异常等;毛发缺硫性营养障碍症(trichothiodystrophy,简称 TTD)患者毛发脆弱(缺硫)、身材矮小、皮肤鳞状、智力低下,这两类患者都与 DNA 转录偶联的修复缺陷有关。

目前已查明的一种直肠癌则是修复系统中错配修复缺陷所致。这种疾病是由患者的一个错配修复基因 hMSH2 的缺损所引起的,从而诱发了遗传性非粘膜性结肠直肠癌。

另外,在当前线粒体 DNA(mtDNA)与疾病的研究热点中,科学家也发现,由于与该 DNA 相比,mtDNA 缺乏修复系统,因此目前发现的大量疾病与 mtDNA 受损有关,例如眼盲、耳聋、心力衰竭和人类退行性疾病等。加之 mtDNA 是母系遗传,它的基因均来自母亲,父本 mtDNA 基因在每个世代中均被遗弃,所以只要是由母本 mtDNA 受损而诱发的疾病,都会遗传给后代。

新近发现的与切除修复缺陷有关的疾病还有 Bloom 综合症、Fanconi 贫血和毛细血管扩张性运动失调症(AT)等。

四、修复的意义与弊端

大量的研究已经证明,在无修复系统存在的条件下检测 DNA 复制过程,发现其碱基的错配发生率高达 1/200~1/100,而有完好修复系统的生物细胞,其 DNA 碱基的错配发生率为 10^{-10} ~ 10^{-11} ,这两组数值相差极大。因此,如果生物体没有修复 DNA 损伤的能力,那么我们所看到的生物界将会与现在的情景完全不同。而且如果由于任何 DNA 分子的微小变化都会引起生物体性状的变异或死亡,物种的遗传稳定性就将不能得到保证,其演化将会变得十分频繁,物种的数目也将会比现在多得多。另一方面,与 DNA 损伤修复缺陷有关的人类疾病(尤其是癌症)的发病率也将会比现在不知要高出多少倍。因此,修复系统的存在保证了物种遗传的稳定性,对降低与修复缺陷有关的发病率具有十分重要的意义。

然而,修复的存在对人类的生活动也有弊端。例如,育种生物学家们想千方百计地通过各种

(下转第 42 页)

应占其中一半,对另一半属于朝鲜的水资源,我方完全可以通过友好协商以购买方式来获得。因为自流调水济黄,在一条线路上调水量越大,效益就越大。尽管要花一些钱购买非我方所有的鸭绿江之水,但仍比从长江流域调水的成本要低。

4. 若南调鸭绿江之水,可为拟议中的跨渤海湾公路大桥工程增添更多的功能和效益,实现一桥多用,能够促进环渤海经济圈港口链、高速公路和旅游业的大发展。

5. 南调鸭绿江之水,陆路可避免沿途斜穿公路、铁路、河流等一系列较高难度的技术与施工问题,并且开挖人工河道基本不需占用良田。

6. 鸭绿江之水南调黄河下游的广饶水库后,与之配套的调水、分水工程均可在平坦的华北平原上实施,因地貌高差变化甚微,其工程比在秦岭或沟壑纵横的黄土高原不知要容易多少倍,将节约大量的工程投资以及竣工后的电能功耗。

7. 南调鸭绿江之水,可基本解决山东、河南、河北的水资源不足问题,由此可对黄河流域的水资源进行更加合理、更加精心的配置。黄河下游少用一些黄河水,那么黄河中上游地区工农业生产就可以多用一些黄河水。

8. 其潜在利益是,可以节约南方宝贵的水电资源,同时用南方水电来调荷北方火电,可以减少北方煤炭交通运输量,节约大量的煤炭资源,资助北方发展节水工农业。

综上所述,解决北方水资源不足问题,有必要明确调水济黄的总体思路,即调水济黄应优先上马自流调水或低扬程调水项目,力争低投入高产出。如在我国北方,可就近南调鸭绿江之水;在我国南方,一方面可精选比较理想的地段,尽量考虑采用自流或低扬程工程北调一部分长江之水,另一方面可将长江流域季节性富裕电力,调往北方使之发挥更大的经济社会效益。当 21 世纪国力十分雄厚时,亦可上马南水北调西线工程。总之,有比较才有鉴别,要提倡发挥软科学集思广益、民主决策的长处,努力把调水济黄工作统筹好、策划好。

参考文献

- [1] 刘志伟、刘莹,愿长江绿水长流,科技日报,1998. 3. 16
- [2] 赵衍庚,长江水与黄河水能互补开发,科技导报,1998(2)
- [3] 刘新,跨流域调水——南水北调西线工程,西北矿产资源及水土合理开发利用研究,西安地图出版社,1997
- [4] 张二朋、牛通韞、霍有光等,中华人民共和国秦岭——大巴山及邻区地质图,1992,地质出版社
- [5] 张二朋、牛道韞、霍有光等,秦巴及邻区地质——构造特征概论,1993,地质出版社
- [6] 霍有光,策论鸭绿江水南调工程及跨渤海湾渡槽公路两用大桥,科技导报,1997(11)

(责任编辑 刘先曙)

(上接第 28 页)

物理、化学的手段破坏生物本身具有的修复系统或抑制其修复,以提高突变率,诱导生物体发生变异,使之产生新品种;但由于生物本身的修复系统在高效地发挥着作用,就大大地降低了受损生物体 DNA 的突变率。

参考文献

- [1] Bohr V. A. and Smith C. A. et al. Cell, 1985, 40: 359
- [2] Drapkin R. And Sancar A. Cell, 1994, 77:9
- [3] Tristchler H. J. and Medori R. Neurology, 1993, 43 (2):280
- [4] Wei Y. H. Mutat. Res. 1992, 275:145
- [5] Nohrl H. British Medical Bulletin, 1993, 49(3):653
- [6] McShane M. A. and Hammans M. et al. Am. J. Hum. Genet. 1991, 48:39
- [7] Muller—Hocker. Am. J. Pathol. 1989, 134:1167
- [8] Philp C. and Hanawalt. Science, 1994, 12
- [9] Lu A. L. and Clark S. et al. Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 1983, 80:4639
- [10] Quillardet P. de Bellecombe C. et al. Mutat. Res. 1985, 16:165
- [11] Huang C. H. et al. Proc. Biochem. & Biophys, Sinica. 1996, 23(5):413 (责任编辑 肖庆山)

(上接第 30 页)

是什么样的遗传操作可成为对生物进化机制的本质描述;模糊遗传算法的收敛性与收敛速度;新型、高效模糊演化计算执行策略(特别是混合策略)及对模糊信息处理技术的有效应用等方面。

5. 模糊神经网络理论与混合专家系统技术

神经网络是模拟大脑结构处理信息(特别如联想、记忆、辨识、预测等)的智能信息技术。它的本质特点在于模拟了人类的学习能力,可从样本(例子)中抽出“正则”的知识,完成从“例子”到“知识”的抽象。对于不含模糊性的样本,近 20 年来的研究已奠定较坚实的理论基础。然而,对于含模糊性(特别是不完全型、不精确性)的样本(例子)集,则尚无系统理论。因此,可重点研究:模糊神经网络的有效学习算法;模糊神经网络的拓扑结构与映射功能;从神经网络中自动提取模糊规则的原理与算法等。在上述研究成果基础上所建立的模糊神经网络理论将会有效地应用于不具备完全、精确知识的专家系统建造,并进而发展融 Rule—based 和 Neural—Network based 优点于一体的“混合专家系统”的理论与技术。

(责任编辑 王宏章)