

学术争鸣

UV 反应不一定等同于 DNA 损伤反应

孙雪敏 余应年¹⁾

(浙江医科大学病理生理学教研室, 杭州 310031)

摘要 哺乳类细胞遭受紫外线 (UV) 和其他 DNA 损伤剂作用后短时间内出现的基因转录诱导称为 UV 反应. 过去认为这种反应是 DNA 损伤的结果. 但是近年来的一些研究对这一观点提出了不少质疑, 因而有必要在此讨论几个产生争议的主要问题, 并对 UV 反应的触发机制及 UV 反应的功能作一些探讨.

关键词 UV 反应, DNA 损伤, 信号传递

紫外线 (ultraviolet, UV) 的主要危害是使 DNA 形成嘧啶二聚体和 6, 4 光产物等, 由此导致突变形成和肿瘤发生. 除了致癌作用外, UV 还是潜在的促癌剂. 在小鼠皮肤系统, UV 的促癌效应远大于致癌效应^[1], 但其促癌机理尚未全面了解. 另外, UV 还可激发基因转录诱导反应, 即所谓的 UV 反应. UV 反应 (UV response) 指的是细胞受 UVC (紫外线 C 段, 波长 230~290 nm) 照射后发生的即时反应 (immediate response), 以由转录因子 Ap-1 和 NF- κ B 介导的基因表达快速而有选择性地增高为特征^[2,3], 是一个复杂的细胞内反应过程. 它的产生可概括为以下几个步骤 (图 1):

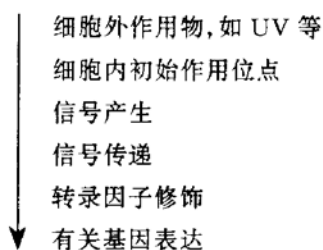


图 1 UV 反应的分解步骤^[4]

对 UV 反应机制的研究方兴未艾. 虽然离透彻地了解 UV 反应的全过程还有很长的距

离, 但毕竟已积累了比较丰富的研究成果, 使我们有可能对 UV 反应的某些步骤有了越来越清楚的认识. 目前已知 UVC 在诱导基因转录过程中与生长因子和促癌剂共用一些细胞内成分, 如细胞膜生长因子受体、胞浆和胞核的转录因子以及连接其间的多种蛋白激酶. 但信号传递途径并不完全相同^[2~9]. 图 2 反映了 UV 反应的信息流程^[2~11].

除了 UV 以外, 其他 DNA 损伤剂如离子辐射、烷化剂、抗肿瘤药物和过氧化氢等也可诱导 UV 反应. 在大肠杆菌, UV 和其他 DNA 损伤剂可诱导 SOS 反应, 并认为这是由损伤 DNA 或其副产物引起 recA 蛋白酶激活所致, 其结果是 DNA 损伤得以及时修复. 由于哺乳类细胞 UV 反应和大肠杆菌 SOS 反应由相似的 DNA 损伤剂引起, 因而似乎有理由认为 UV 反应也是直接或间接地由 DNA 损伤造成^[12], 即属于 DNA 损伤反应. 这种观点目前受到了严峻的挑战. 来自各方面的证据似乎表明哺乳类细胞 UV 反应不同于大肠杆菌 SOS 反应, 因而也很难与 DNA 损伤反应划上等号.

¹⁾通讯联系人.

收稿日期: 1996-04-16, 修回日期: 1996-07-26

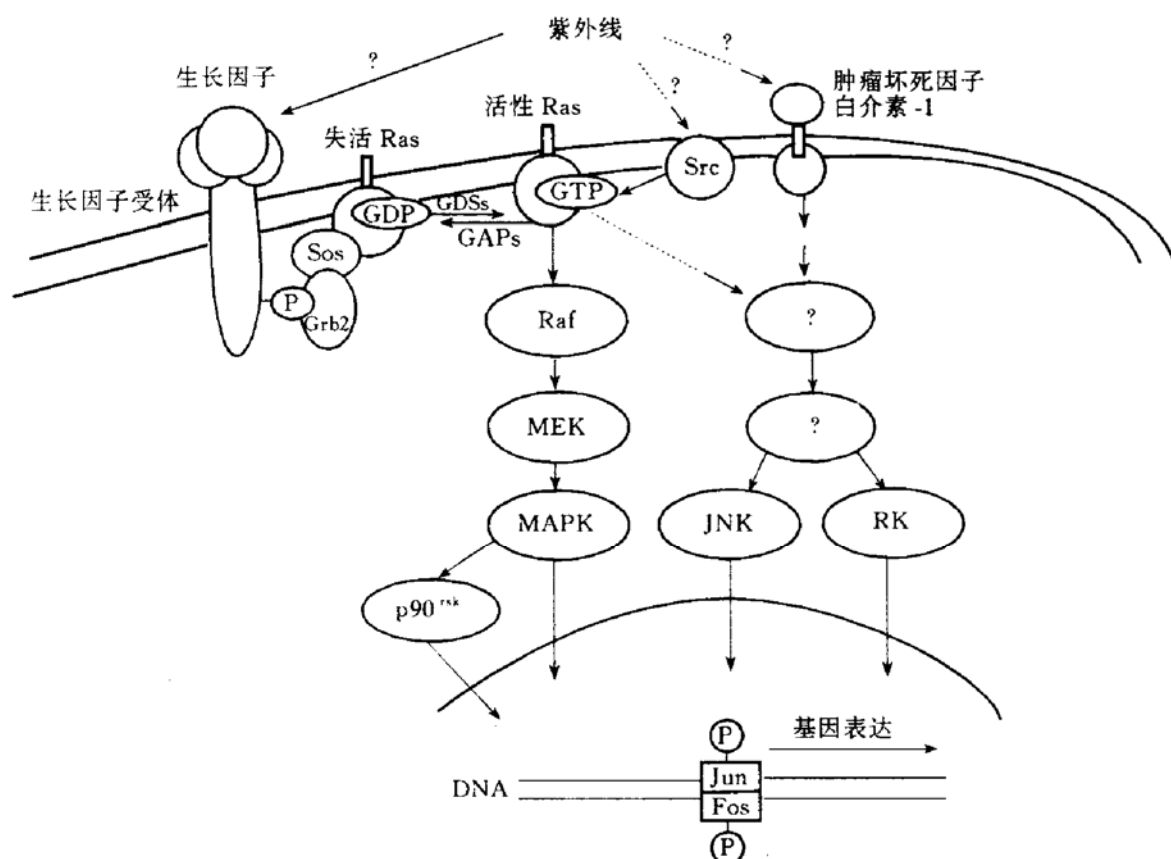


图2 UV反应信号传递途径

MAPK: 丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); JNK: Jun N 末端激酶 (Jun N-terminal kinase); RK: 重激活激酶 (reactivating kinase); MEK: 丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) / 细胞外信号调节激酶 (extracellular-signal-regulated kinase, ERK) 激酶 (MAPK/ERK kinase).

1 争议热点

1.1 UV 反应通路

细胞接受 UV 照射后可检测到的最早反应是 Src 家族酪氨酸激酶活性增高 (1~5 min), 紧接着 Ha-Ras 激活和 Raf-1 磷酸化^[10], 15 min 后可检测到 c-jun 和 c-fos 基因 RNA 转录水平增高^[4]. 从细胞接触 UV 至有关基因表达增强的整个过程历时十分短暂, 而且生长因子受体、Src 和 Ha-Ras 蛋白均位于细胞膜, 因而膜上成分触发反应的可能性要比核内 DNA 损伤信号触发的可能性更大. 虽然仍有一些实验室试图证明 DNA 损伤的触发作用^[13], 但是至今尚未得到明确的结果.

1.2 基因转录诱导实验

UV 处理细胞后短时间内发生 c-jun 和 c-fos 等基因诱导的现象为 UV 的即时反应

(immediate response), 即 UV 反应; 但有些基因的诱导发生较迟, 如胶原酶、DNA 聚合酶 β 、DNA 连接酶、金属硫蛋白和线粒体蛋白等^[12], 为 UV 反应的持续结果 (long-lasting consequences). 在胶原酶基因转录诱导实验中采用了两种细胞: 具备修复 DNA 损伤能力的正常人的和无此能力的 XPA 病人的皮肤 FL 细胞. 前者诱导胶原酶基因最大表达所需的 UV 照射剂量比后者大得多^[14], 说明 XPA 细胞中未被去除的 DNA 损伤可以作为一种信号持续诱导有关基因的转录, 即 UV 迟发反应与 DNA 损伤有关. 但用同样的实验方案研究 UV 处理细胞后的即时反应却没有取得类似的结果^[13].

1.3 基因共转染实验

在大肠杆菌, 从受 UV 照射细菌中提取的 F⁺ 质粒转染 F⁻ 细菌后诱导出 SOS 反应. 受此

启发, 几个实验室进行了哺乳类细胞损伤 DNA 片段与 UV 反应报告基因共转染实验. 其中 Fornace 实验室和 Herrlich 实验室的结果提示损伤 DNA 可使 UV 反应报告基因表达增强^[15,16], 而 Karin 实验室没有检测到损伤 DNA 片段对 UV 反应报告基因诱导的影响^[10]. Herrlich 等认为这可能是由于共转染实验不能保证进入细胞的损伤 DNA 片段数量稳定, 并足以诱导基因表达. 他们期望用基因共注射实验代替共转染实验以获得更可靠的结果^[2,4]. 根据目前的实验结果, 尚不能确认 DNA 损伤与 UV 反应有关或无关.

1.4 去核细胞 UV 反应诱导实验

如果 UV 反应由 DNA 损伤引发, 则在去核细胞应该诱导不出 UV 反应. Herrlich 实验室分别用 UVC、生长因子和促癌剂佛波酯处理去核胞浆, 10 min 后可见到生长因子和佛波酯处理的胞浆中 MAP-2 激酶激活, 而 UVC 处理的胞浆则无此反应. 说明尽管胞浆内连接生长因子受体和 PKC 与 MAP-2 激酶的通路完整, 但 UVC 仍无法激活 MAP-2 激酶, 提示缺乏核内信息不能诱导 UV 反应^[2,4]. 但 Devary 等^[10]报道 UV 照射胞浆 30 min 后观察到 JNK 激活, 4 h 后观察到位于胞浆的转录因子 NF- κ B 激活, 似乎又证明没有核内信号的存在照样能诱导 UV 反应.

1.5 应激诱导通路

引起基因转录和导致细胞杀伤的紫外光谱(作用谱)与 DNA 最大吸收光谱比较, 前者偏向于较大波长 (270 ~ 280 nm)^[2]. 甚至 UVB (紫外线 B 段, 波长 290 ~ 320 nm) 和 UVA (紫外线 A 段, 波长 320 ~ 400 nm) 也可激活某些基因的表达^[17]. 已经发现 UVA 诱导 c-jun 基因表达并激活转录因子是通过引起细胞内氧化应激 (oxidative stress) 机制实现的^[17]. 除此之外, 氧化应激还能激活胞浆转录因子 NF- κ B^[18]. 已知其他能引起 UV 反应的物质如离子辐射、烷化剂等也能引起细胞内氧化应激^[10]. 实验证明氧化应激能激活 Src 家族的酪氨酸激酶, 抑制酪氨酸磷酸酶^[19,20].

因此可以认为氧化应激也是引起 UV 反应的一个重要机制, 并且显然不是通过 DNA 损伤途径. 最近 Han 和 Rouse 等^[21,22]发现哺乳类细胞 MAPK 系统存在一条不同于 ERKs 和 JNKs 的应激诱导信息途径 (p38MAPK/RK). 高渗透压、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素和热休克等因素可激活这条途径. 说明细胞内确实具有应付各种应激状态的特殊反应装置.

1.6 诱导基因的功能

在大肠杆菌, UV 和其他 DNA 损伤剂诱导的 SOS 反应中有多重 DNA 损伤修复基因表达增强, 而迄今为止, 尚未发现任何一种 UV 反应诱导表达的基因与 DNA 修复有关^[23], 因此也提示哺乳类细胞 UV 反应是一种与 DNA 损伤修复无关的行为.

2 几种假设

要证明哺乳类细胞 UV 反应是否为 DNA 损伤所引发, 最重要的是要明确 UV 照射细胞后的原始信号在何处发生和如何发生这两个关键问题. 对此已提出如下假设^[4]: a. UVC 被位于细胞膜上的生长因子受体或其相邻成分所吸收, 使受体的构象发生改变并由此触发 UV 反应; b. UVC 导致细胞生长因子快速释放, 并作用于膜上受体. 这两种假设均基于 UV 反应与 DNA 损伤无关的观点; c. UVC 通过损伤 DNA 产生核内信号, 此信号通过一定的途径返回到膜上受体. Herrlich 实验室正在进行损伤 DNA 与 UV 反应报告基因的共注射实验, 期待以此来确定 UV 反应究竟是由核内 DNA 损伤引发还是直接因细胞膜成分的活性改变而启动^[2,4]. 也期待着更好的实验方案来解答上述疑问.

由于 UV 反应由 DNA 损伤引起的基本观点受到了动摇, 有人就怀疑哺乳类细胞 UV 反应的生理功能是否也有别于细菌的 SOS 反应. 已在酵母细胞发现与哺乳类细胞基本类似的 UV 反应^[23]. 鉴于 UV 反应的普遍性, 即许多 DNA 损伤剂可以引起 UV 反应和 UV 反应在不同真核细胞间保守, 以及 UV 反应诱导的基

因产物与 DNA 修复无关, 可以认为 UV 反应是细胞的一种基本的、起保护作用的生理反应, 它不同于细菌的 SOS 反应, 后者具有明显的 DNA 修复功能^[17]. 在酵母细胞, 含有激活的 Ras2 蛋白的菌株受 UV 照射后的生存率比不含这种蛋白的菌株高 15.5 倍^[23]. 在哺乳类细胞也存在类似的情况. 能持续表达反义 Egr-1 (Egr-1 是一种由 UV 通过酪氨酸激酶和 Ha-Ras 途径激活的转录因子) 的小鼠 NIH3T3 细胞, 由于在 UV 反应中不能产生有活性的 Egr-1, 细胞受 UV 照射后的存活率比正常受照射细胞低 26%^[24]. 用两种不同的酪氨酸激酶抑制剂处理 HeLa 细胞也使其对 UVC 的敏感性增高^[10].

除了损伤 DNA 外, UV 还可能通过氧化应激机制损伤生物膜和其他细胞内成分, 如各种蛋白质、RNA 和核糖体等^[10,23]. 防止这些损伤造成危害的一种简便途径就是以新合成的物质代替已损伤的物质. 由此可以解释为何 UV 反应具有类似生长因子反应的通路, 也可以部分地解释 UV 反应对细胞的保护作用. 但直至现在, UV 反应的确切功能还远未阐明, 有待深入研究.

参 考 文 献

- 1 Romerdahl C A, Stephens L C, Bucarra C *et al.* Cancer Comm, 1989; 1 (4): 209~216
- 2 Blattner C h, Knebel A, Radler-Pohl A *et al.* Environ Mol Mutag, 1994; 24 (1): 3
- 3 Dérjard B, Hibi M, Wu I H *et al.* Cell, 1994; 76 (6): 1025
- 4 Herrlich P, Sachsenmaier C, Radler-Pohl A *et al.* Advan Enzyme regul, 1994; 34: 381
- 5 Krämer M, Sachsenmaier C, Herrlich P *et al.* J Biol Chem, 1993; 268 (9): 6734
- 6 Davis R J. TIBS, 1994; 19 (11): 470
- 7 Kyriakis J M, Banerjee P, Nikolakaki E *et al.* Nature, 1994; 369 (6476): 156
- 8 Cano E, Mahadevan L C. TIBS, 1995; 20 (3): 117
- 9 Whitmarsh A J, Shore P, Sharrocks A D *et al.* Science, 1995; 269 (5222): 403
- 10 Devary Y, Gottlieb R A, Smeal T *et al.* Cell, 1992; 71 (7): 1081

- 11 van-Dam H, Wilhelm D, Herr I *et al.* EMBO J, 1995; 14 (8): 1798
- 12 Mai S, Stein B, Van Den Berg S *et al.* J Cell Sci, 1989; 94 (pt4): 609
- 13 Sachsenmaier C, Radler-Pohl A, Muller A *et al.* Biochem. Pharmacol, 1994; 47 (1): 129
- 14 Stein B, Rahmsdorf H J, Steffen A *et al.* Mol Cell Biol, 1989; 9 (11): 5169
- 15 Krämer M, Stein B, Mai S *et al.* Radiat Environ Biophys, 1990; 29 (4): 303
- 16 Yarosh D B, Alas L, Kibitel J *et al.* J Invest Dermatol, 1993; 100 (6): 790
- 17 Cerutti P A, Trump B F. Cancer cells, 1991; 3 (1): 1
- 18 Schreck R, Rieber P, Baeuerle P A *et al.* EMBO J, 1991; 10 (8): 2247
- 19 Bauskin A k, Alkalay I, Ben-Neriah Y. Cell, 1991; 66: 685
- 20 Garcia-Morales P, Minami Y, Luong E *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1990; 87: 9225
- 21 Han J, Lee J-D, Bibbs L *et al.* Science, 1994; 265 (5173): 808
- 22 Rouse J, Cohen P, Trigon S *et al.* Cell, 1994; 78 (6): 1027
- 23 Engelberg D, Klein C, Martinetto H *et al.* Cell, 1994; 77 (3): 381
- 24 Huang R P, Adamson E D. Oncogene, 1995; 10 (3): 467

UV Response Does not Equal to DNA Damage Response. Sun Xuemin, Yu Yingnian (*Department of Pathophysiology and Laboratory of Medical Molecular Biology, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310031, China*).

Abstract The gene transcription induced rapidly in mammalian cells by treatment with ultraviolet light (UV) and other DNA damaging agents is termed UV response and was regarded as the results of DNA damage formerly. Whereas this view is challenged by facts acquired in recent years. There several contradictory evidences were discussed and some proposals about the mechanisms of UV response triggered were brought out. The functions of UV response were also involved.

Key words UV response, DNA damage, signal transduction