

损伤 DNA 的“SOS”修复

谭智群

(武汉医学院)

活体细胞内的 DNA 会受到许多外界因素,诸如射线、带电离子、化学药物等的损伤。在活细胞中,有一系列原有的或由损伤因素诱导产生的酶,能对 DNA 的各种损伤进行不同形式的修复。

易错修复 (error-prone DNA repair),即修复时容易发生错误。它是 M. Radman^[5]首先发现的。他用紫外线照射 λ 噬菌体和 ϕ X174 噬菌体,然后用这种噬菌体去感染经紫外线轻度照射过的大肠杆菌,结果是被照射过的 λ 噬菌体存活率大为提高,同时突变型也大量出现。这表明,紫外线照射可能在大肠杆菌细胞内诱发出一种 DNA 修复系统,并且伴随着这一修复系统的发生,还有一系列其它功能现象出现,这包括增强 DNA 损伤后的修复能力,促进细胞内基因突变的发生,抑制细胞分裂、前噬菌体(前病毒)的诱导作用,中断细胞的氧化呼吸作用等,所有这些变化使整个细胞处在一种“危急”状态。因此称之为“SOS”修复。“SOS”为“Save Our Soul”之缩写,为国际通用的海难呼救信号,在此借之描述修复过程中细胞所处的危急状态,并将这一系列“综合症状”称为“SOS”作用或“DNA 损伤后危急综合征”。除此之外,因这种修复作用必须在损伤因素的诱导下才能发生,而且其结果仅是维持基因组的完整性,并不是正确的修复,故又有人称之为诱导修复、诱发突变修复、紫外线重激活作用或诱导重激活等。

一、“SOS”修复的诱发及其基本过程和分子机制

1. “SOS”作用的诱发

许多实验表明^[2],大肠杆菌突变的发生及

遗传控制,主要有直接定向突变和间接突变两条途径。前者主要是因 DNA 多聚酶的缺陷,或者 DNA 碱基的微妙修饰而造成 DNA 复制时碱基配对的错误,且这种直接的误配不能被 3'→5' 核苷酸外切酶的活力所纠正。间接突变则是因非密码的 DNA 受损,致使 DNA 合成受到抑制而引起的。而在紫外光、烷化剂及抑制 DNA 复制的化学物质等作用下,造成 DNA 分子较大范围损伤时,细胞内由 DNA 多聚酶催化的 DNA 复制进行到受损部位时,便受到抑制而留下缺口,至此,当 DNA 的复制被短暂的抑制之后,便诱导启动一个 RecA 基因及其它一些相关的“靶基因”,诱发“SOS”作用。^[3-5]

2. “SOS”修复的基本过程及分子机制

有人曾将经“SOS”作用诱导前处理过的感染后的大肠杆菌,在含有氯霉素的培养基中培养,结果修复作用和诱导效应均不再出现^[6]。这说明,经诱导而产生的 DNA 修复作用有赖于细胞内某些特殊蛋白质的合成。后来发现,有一种 *rec* (recombination) 基因的缺陷突变体 (*rec⁻*) 大肠杆菌对紫外线照射甚为敏感,亦即不能诱导 DNA 损伤后的修复作用,这更进一步说明“SOS”作用的诱导启动与 *rec* 基因的产物有关^[7]。随后 McEntee 等 1976 年检出 *recA* 基因的产物——RecA 蛋白,也称 X 蛋白,分子量约为 40,000 道尔顿,同时证明用紫外线或某些化学药物诱导作用之后,RecA 蛋白的水平显著增高^[4]。RecA 蛋白具有多种功能,尤其在遗传物质的重组过程中具有极为重要的作用。此外,它具有蛋白酶的活性,可以催化单链 DNA 的“退火”(annealing)及单链 DNA 的交换。

在正常情况下,即未受到损伤因素的作用之前,细胞内 RecA 蛋白的水平是很低的^[8]。这是因编码该蛋白的 RecA 基因受到了 lexA 基因的产物——LexA 蛋白的阻遏^[9]。当环境因子造成 DNA 损伤或抑制了 DNA 的正常复制时,便因此诱导启动一系列“连锁反应”,激活整个系统有关的靶基因,使它们各自转录,转译出一系列产物,完成全部“SOS”作用。

我们可以将上述过程划分为四个阶段。第一是诱导前期,细胞处于正常的生长状态,recA 基因及其它一些受 LexA 蛋白水平调控的结构基因的转录水平极低。此时 LexA 蛋白作为一种“阻遏物”结合在 rec 及其它靶基因上,整个系统处于关闭状态,只有 LexA 基因蛋白维持在一较高的水平。第二阶段是指诱变因素作用于细胞 DNA,使其结构受到损伤或正常复制作用受到抑制时,便产生了一系列的“诱导信号”,诸如缺口 DNA、寡聚核苷酸等一些“异常 DNA 分子”,此外,还有一些目前尚不了解的“信号分子”,它们作为损伤因子的“第二信使”激活整个“SOS”系统,启动“SOS”修复^[9]。“第二信使”激活作用的关键是作用于细胞内低水平的 RecA 蛋白,将它们转变为一种活性形式后再作用于 LexA 基因蛋白,并将其裂解。据推测这种作用是因 RecA 蛋白与缺口 DNA

分子或其它信号分子相互作用(如结合成复合物)使 RecA 蛋白的构象发生改变,从而表现出酶活性^[10]。随后细胞进入“SOS”作用的诱导过程,此时,受 RecA 蛋白作用而裂解的“LexA 蛋白碎片”又反馈作用于 RecA 蛋白,并增强其酶活性,最后将全部的 LexA 基因蛋白彻底水解,致使原来受 LexA 蛋白阻遏的操纵基因全部去阻抑,结构基因活化、转录、转译出各自的产物,或使原来低水平表达的基因产物水平提高,以便完成对损伤 DNA 的修复和其它“SOS”作用。随着各种诱导产物浓度增高,损伤 DNA 逐渐修补完整,必然导致诱导信号——“第二信使”及其他激活因素水平降低, LexA 蛋白水平又重新上升并恢复到损伤前水平,再次作为阻遏物与操纵基因结合,使操纵子关闭,终止“SOS”作用,整个细胞又恢复到损伤前状态。

还有一些实验表明^[11],在 SOS 修复的启动过程中涉及到其他一些基因的相互协同作用。有一个叫 himA 的基因,正常状态下,它被 LexA 蛋白阻遏,而 DNA 损伤后由于 LexA 蛋白被裂解后去阻遏, himA 基因被活化。也有人发现 LexA 和 HimA 基因的活动还受其自身产物水平的调节。umuC 则是另一个遗传位点^[10,11],它对易错修复具有最大的特异性,其活动与修复过程中的碱基错配频率有关。

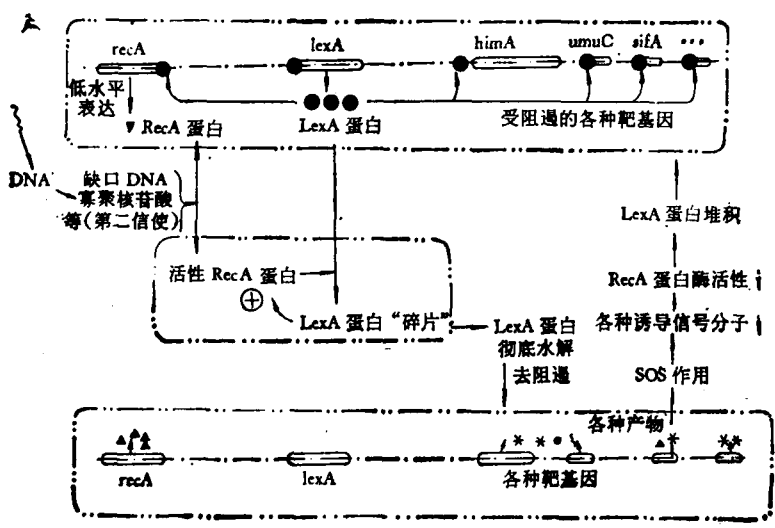


图 1

Stephen 等研究了由 *umuC* 基因编码的蛋白质,发现它在大肠杆菌的易错性修复中有重要的作用。究竟这两基因及其产物在“SOS”修复过程中同各个环节有什么具体联系,现在还不很清楚。除此之外 *rec* 亦是一个复等位基因,*nif*、*LexB*、*zab*、都是 *recA* 的突变形式,其中 *LexB*、*zab* 作用类似于 *recA*,*nif* 突变株则可提高“SOS”修复能力^[13-15]。

二、哺乳动物细胞的“SOS”修复

通过对细菌的“SOS”修复作用的研究发现,引起细菌 DNA 损伤并诱导“SOS”修复作用的因素大都是哺乳类细胞的致突变因子或致癌因子,如电离射线、紫外线以及某些化学药物等。同时这些外界损伤因素也可诱导哺乳细胞“SOS”修复。

研究表明在哺乳动物细胞内确实有可诱导产生同大肠杆菌体内的“SOS”修复一样的修复系统^[12]。有人曾用致癌因子刺激猴肾细胞,造成细胞内 DNA 损伤,发现此时细胞内可产生一种蛋白质,它能促进经紫外线照射过的 SV40 病毒的复制。更直接的证据是,在人和鼠细胞内有 X 蛋白,且其水平受损伤诱导的影响,它还具有与大肠杆菌中的 *RecA* 蛋白类似的功能^[11]。

三、“SOS”修复的生物学意义

1. 增强 DNA 的修复能力 “SOS”修复可以提高 DNA 的修复能力^[17]。增强切除修复和重组修复作用乃是增强 DNA 修复能力的主要方面。这是因为 DNA 损伤后的切除修复调控,有赖于 *recA* 和另外两种 *uvrA* 和 *uvrB* 基因的活动。而在“SOS”系统的启动过程中,伴随 *LexA* 蛋白的裂解,被它阻遏的基因都被激活,因而使这些基因产物在细胞内水平增高,因此提高了切除修复作用。重组修复则与 *RecA* 蛋白水平紧密相联,*RecA* 蛋白水平上升,重组修复增强^[18]。

2. 致突变作用 (mutagenesis)

在修复过程中引起的突变作用主要是受

umuC 基因活动的影响^[12],*umuC* 基因亦是受 *LexA* 基因产物水平调控,随着“SOS”作用的诱导,该基因活动增强。也有一些实验表明,这种突变的发生似乎与 DNA 多聚酶 III 有关^[19,20]。

3. 抑制细胞分裂作用

已经发现,细胞分裂调控与一个 *sfiA* 基因有关^[21,22],该基因产物同一个叫 *sfiB* 的基因产物共同作用能够抑制细胞分裂。*sfiA* 基因活动也受到 *LexA* 蛋白的阻抑,因此“SOS”修复诱导过程中该基因去阻抑,产物增多,抑制了细胞的分裂。

4. 前噬菌体(前病毒)诱导作用

在一个溶源性细菌里,其中的 λ 噬菌体的大部分基因都处于关闭状态,这是因为它受到了结合在前噬菌体 DNA 的操纵基因序列上的一种阻遏物的抑制。当宿主细胞的 DNA 受到损伤或其复制受到干扰时,诱导激活了“SOS”作用,该过程中产生的具有蛋白酶活性的 *RecA* 蛋白便裂解掉了 λ 噬菌体阻遏物,于是启动原来处于“关闭状态”的噬菌体基因,使其大量复制增殖,最后将宿主“溶解”,表现出溶菌功能。

“SOS”作用还表现出中断细胞呼吸,稳定 DNA 复制等功能,但这些作用的分子机制还不清楚,因此就整个“SOS”作用的诱发,其功能的分子基础等还需要进一步研究。

5. “SOS”修复与癌变

有关癌变的分子机制,目前有多种假说。但大都认为癌的发生与 DNA 的改变有关。在“SOS”修复过程中,所完成的是一种“有错性修复”,它可能与癌变有关。J. Cairns(1981)在“人类癌症的起源”一文中曾对癌的发生与突变的关系作过描述,他认为癌的发生是由于正常基因突变成了癌基因,当这种癌基因在细胞内被表达时即是癌变的发生。因为在“SOS”修复过程中大大提高了突变频率,因此可以认为“SOS”修复与癌变有较密切的关系。

Weinberg^[23,24] 等 1982 年分别相继分离鉴定了几十种癌基因,证明了正常细胞中确有癌基因,这些基因在正常状态下以低水平表达。

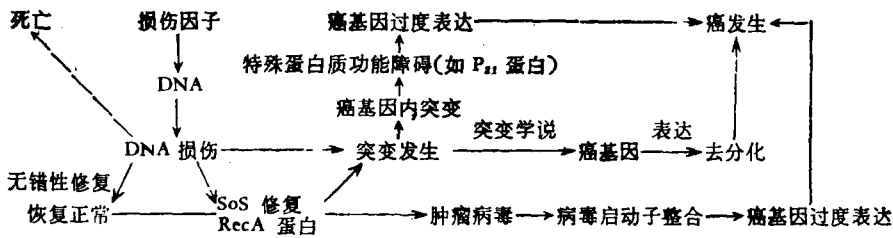


图 2

致癌因子、肿瘤病毒的致癌作用不过是激活了一种在正常状态下处于“休眠状态”或“低活性状态”的基因的过度表达，随后导致细胞的“去分化”和“恶性增殖”，于是形成肿瘤。此类有关癌基因的活化机制的学说大都涉及到上述的一个癌基因过度表达的问题，而这种表达的启动有的涉及到突变，有的可能直接与“SOS”作用诱导过程中的 RecA 蛋白密切相关。因而这些基因的激活表达将会直接受到“SOS”修复作用的影响(见图 2)。

6. “SOS”修复在生物进化上的意义

“SOS”修复过程导致基因突变频率增高。这无疑给生物的进化提供了必备的前提。因为生物的不断进化归根到底是有赖于遗传物质的改变——基因突变及染色体畸变。而“SOS”作用诱导过程中所产生的 RecA 蛋白(或类似物质)对遗传物质的改变都有极大的影响，另一方面“SOS”修复在一定程度上又起到维持生物遗传结构的稳定与完整性的作用，这有利于生物种的世代延续。

参 考 文 献

- [1] Maher, V. M. et al.: *Chemical Carcinogens and DNA*, Vol. 2, 134, 1979. CRC. Press.
- [2] Glickman, B. W.: *Genetic Origins of Tumor*

Cells, Cleton, 1st ed. by Martinus Nijhoff Publishers Hague, 1980.

- [3] Little, J. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 78 (7), 4199, 1981.
- [4] McPartland, A. et al.: *Cell*, 20, 731, 1980.
- [5] West, S. C. et al.: *MGG*, 187, 209, 1982.
- [6] Sedgwick, S. G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 72, 3037, 1975.
- [7] Flanders, P. H. et al.: *Chromosome Damage and Repair* (by Serberg, E. et al.), Plenum Press, 169, 1980.
- [8] Peter, E. T.: *Biochem. Soc. transac.*, 9, 78, 1981.
- [9] Little, J. W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 78, 4199, 1981.
- [10] Echols, H.: *Cell*, 25, 1, 1981.
- [11] Miller, H. I. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 78, 6754, 1981.
- [12] Stephen, J. E. et al.: *J. Mol. Biol.*, 164, 175, 1983.
- [13] Witkin, E. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 71, 1930, 1974.
- [14] Castellazzi, M. et al.: *MGG*, 153, 297, 1977.
- [15] Phizicky, E. M. et al.: *Cell*, 25, 259, 1981.
- [16] Mallick, U.: *Chromosome Damage and Repair* (by Seeberg, E.), Plenum Press, p. 199, 1980.
- [17] Fogliano, M. et al.: *Nature*, 289, 196, 1981.
- [18] Radding, C. M.: *Cell*, 25, 3, 1981.
- [19] Mainwaring, WIP. et al.: *Nucleic Acid Biochemistry and Molecular Biology*, 1st ed. Blackwell Scientific Publications, 147, 1982.
- [20] Bridges, B.: *Nature*, 304, 14, 1983.
- [21] Huisman, O. et al.: *Nature*, 290, 797, 1981.
- [22] Gudas, L. J.: *J. Mol. Biol.*, 104, 567, 1976.
- [23] Weinberg, R. A.: *Nature*, 300, 143, 1982.
- [24] Logan, J.: *Nature*, 300, 104, 1982.

[本文于1983年9月2日收到]