

1994; 269 (21): 14912

20 Derewenda U, Derewenda Z, Dodson E T *et al.* J Mol Biol, 1991; 220: 425

21 Hua Q X, Shoelson S E, Kochoyan M *et al.* Nature, 1991; 354: 238

Progresses in the Study on Insulin Protein Engineering. Wang Qionqing, Feng Youmin (*State Key Laboratory of Molecular Biology, Shanghai Institute of Biochemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*).

Abstract The insulin protein engineering is

quickly progressing. The recent progresses in the studies of fast-acting, slow-acting and high potent-acting insulins, including their molecular design, biological activity and clinical prospect, which were obtained by means of protein engineering are introduced. The progresses in the receptor binding sites of insulin and the intereaction of insulin with its receptor is also discussed.
Key words insulin protein engineering, fast-acting insulin, long-acting insulin, insulin receptor

从超氧化物歧化酶的分布和结构看其分子进化

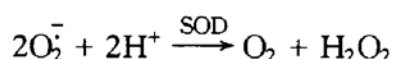
陈淮杨 刘望夷

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

摘要 超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种催化超氧化物阴离子自由基发生歧化反应, 生成氧和过氧化氢的金属酶。按其结合的金属离子, 区分为 Fe-SOD, Mn-SOD 和 CuZn-SOD 三种。Fe-SOD 主要存在于原核细胞中; Mn-SOD 在原核和真核细胞中都存在; CuZn-SOD 主要存在于真核细胞中。Fe, Mn-SOD 的一级结构, 空间结构及其性质很相似, 来自一个共同的祖先; CuZn-SOD 的结构与前两者相差较大, 是在以后的发展中单独进化的。

关键词 超氧化物歧化酶, 分布, 一级结构, 空间结构, 分子进化

超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD, EC 1.15.1.1) 是一种广泛存在于动物、植物和微生物中的金属酶^[1]。它催化超氧化物阴离子自由基 ($O_2^{\cdot-}$) 发生歧化反应, 从而清除 $O_2^{\cdot-}$ 。



SOD 在维持生物体内超氧阴离子自由基产生与消除的动态平衡中起着重要的作用。它可以防御氧毒性, 增强机体抗辐射损伤能力, 还可以预防衰老, 在一些疾病 (如肿瘤、炎症及自身免疫疾病等) 的治疗中具有良好的疗效。目前国内对 SOD 的研究主要集中在应用以及与应用直接相关的基础理论的研究上。

SOD 已进入化妆品、食品和医药等领域。无可置疑, SOD 的研究与应用, 有不可估量的前景。

SOD 按其结合的金属离子, 可分为 Fe-SOD, Mn-SOD 和 CuZn-SOD 三种, 前两者性质很相似。但在蛋白质一级结构、空间结构、分子量、光谱性质及对不同抑制剂的敏感性等方面, 与后者差别较大。一般来说, Fe、Mn-SOD 是原核生物酶, 而 CuZn-SOD 是真核生物酶, 由此引出了 SOD 进化方面的研究, 一般认为 Mn、Fe-SOD 起源很早, 来自共同的祖先, 而 CuZn-SOD 是在以后的发展中单独进

化而成的^[2]。又由于这三种 SOD 的亚细胞定位不同,因而被用来作为支持叶绿体、线粒体来自原核生物的内共生假说的证据^[3]。现根据 SOD 的研究进展,结合其分子进化,就其分布、结构特征予以简介。

1 SOD 的分布与分子进化

SOD 是生物体防御氧毒性的关键性防线。人们最初认为 SOD 只存在于好氧生物和耐氧生物中,而专性厌氧生物中不存在。1973 年, Bell 发现在厌氧菌硫酸还原菌 (sulfate-reducing bacteria) 中有 SOD 活力。以后 SOD 活力在多种专性厌氧菌中被发现,只是活力很低,不易检测。专性厌氧菌中的 SOD 可以在细菌偶尔暴露于低浓度氧环境中时抵抗氧毒性。比如专性厌氧菌从一个无氧环境到另一个低浓度氧环境的过程中,就需要这种保护。

厌氧细菌梭状芽孢杆菌属 (*Chlostridium*)、绿菌属 (*Chlorobium*) 和脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*) 被认为是地球上原始的生物。它们只含 Fe-SOD, 而无 Mn-SOD。这表明 Fe-SOD 出现于生命进化的早期,而 Mn-SOD 是在此基础上进化而来的。这中间可能有过渡形式,如 Cambialistic (来源于拉丁语 *cambialis*, 意思是“变化”) 酶,是能接受 Fe 或 Mn 作为辅因子的 SOD^[4]。从五种厌氧菌里都发现了 Cambialistic 酶。它们所产生的 SOD 种类依赖于氧的存在。比如脆壁芽孢杆菌 (*B. fragilis*), 多形拟杆菌 (*B. thetaiotaomicron*) 和龈拟杆菌 (*B. gingivalis*) 在无氧条件下培养时, Fe-SOD 是体内唯一的 SOD, 而在有氧条件下培养时, SOD 总活力增加,但 Mn-SOD 占优势。至今仅在兼性厌氧菌中发现 Cambialistic SOD, 它们可能代表 Fe-SOD 和 Mn-SOD 分化以前的早期的 SOD 形式。固氮生物如固氮杆菌属和根瘤菌属也只有 Fe-SOD。

好氧和兼性厌氧细菌里含 Fe-SOD 或 Mn-SOD, 或者两者都有。如大肠杆菌在无氧条件下只含有 Fe-SOD; 而在有氧条件下还存在 Mn-SOD。蓝细菌的细胞浆里有 Fe-SOD, 而

且它们的类囊体膜上存在一种紧密结合的 Mn-SOD。

大多数真核藻类在其叶绿体基质里存在 Fe-SOD, 类囊体膜上结合着 Mn-SOD, 这与原核蓝细菌相似。这些研究结果都支持藻类叶绿体起源于蓝细菌内共生的假说。大多数藻类不含 CuZn-SOD, 如绿藻中不含 CuZn-SOD, 而轮藻含有 CuZn-SOD, 说明轮藻是绿藻向高等植物进化的过渡形式。真菌里一般含 Mn-SOD 和 CuZn-SOD。

植物细胞里 SOD 含量最多的是 CuZn-SOD, 定位于细胞质以及叶绿体和线粒体内外膜之间; Mn-SOD 定位于线粒体基质中。豌豆叶子的过氧化物酶体中也含有 Mn-SOD。植物细胞里 Fe-SOD 主要存在于叶绿体中。一般认为编码 Fe-SOD 的基因从原核细胞转移到共生的宿主植物细胞里,保存下来并且表达。已发现根瘤土壤杆菌 (*A. tumefaciens*) 在宿主植物冠瘿形成过程中,将其基因组的一部分转移到宿主植物^[5]。

大多数原始的无脊椎动物细胞里都存在 CuZn-SOD。这暗示着在动物进化的早期就有这类 SOD。脊椎动物一般含 CuZn-SOD 和 Mn-SOD。人和鼠、猪、牛等动物的红细胞及肝细胞中含 CuZn-SOD, 而从人和动物的肝细胞中也纯化了 Mn-SOD。CuZn-SOD 主要存在于细胞质,但也存在于线粒体内外膜之间。Mn-SOD 一般存在于线粒体基质中。SOD 是细胞内酶,但在人血清里分离到一种独特的细胞外 CuZn-SOD (EC-SOD, extracellular superoxide dismutase), 不同于一般的 SOD。这种 SOD 已在多种动物细胞里发现^[6]。从进化上来说, CuZn-SOD 是真核生物酶,但在某些细菌里却发现 CuZn-SOD。如与鱼类共生的发光杆菌 (*P. Leiognathi*) 中含有 CuZn-SOD, 这可能是基因转移的结果。对氨基酸组成进行比较发现,这种菌的 CuZn-SOD 与宿主鱼类的同源性比其他真核细胞 CuZn-SOD 的同源性要高。但后来在几种细菌中也发现有 CuZn-SOD, 这就不能用基因转移来解释了。SOD 同工酶在系

统发育上的分布和亚细胞定位为真核生物的叶绿体及线粒体起源于原核生物内共生的假说提供了有力的证据。

2 SOD 的结构与分子进化

Mn-SOD 和 Fe-SOD 的一级结构和空间结构很相似, 均不同于 CuZn-SOD 的结构, 下面分别予以说明。

2.1 CuZn-SOD 的结构与分子进化

CuZn-SOD 一般是由两个相同亚基组成的二聚体, 每个亚基分子质量约为 16 ku, 含有一个铜原子及一个锌原子。CuZn-SOD 一般没有或含有很少的酪氨酸和色氨酸。它们的紫外吸收光谱类似于苯丙氨酸, 在 250~270 nm 有不同程度的吸收, 而在 280 nm 的吸收峰不存在或不明显。CuZn-SOD 的可见光吸收光谱反映了二价铜离子的光学性质, 不同来源的 SOD 都在 680 nm 附近有最大吸收。CuZn-SOD 最适 pH 较宽, 在 pH 5.2~9.5 之间。CuZn-SOD 对氰化物、 H_2O_2 比较敏感, 但在热、蛋白水解酶作用下相对比较稳定。

比较不同来源的 CuZn-SOD 的氨基酸序列可以发现, 无论是来自细菌、真菌、高等植物细胞浆或叶绿体, 还是来自高等动物和人的细胞浆, 它们的同源性都很高。有些氨基酸很保守, 在所有序列中都不变。这暗示着这些氨基酸与活性中心有关。不同来源的 CuZn-SOD 在高同源性的基础上彼此又有差异。虽然不同 SOD 间序列的差异不能代表准确的进化钟, 但氨基酸同源性在一定程度上能反映种属间的亲缘关系。比如来自各种高等动物 CuZn-SOD 的同源性比它们和低等动物及植物的同源性要高。大鼠和小鼠 CuZn-SOD 的同源性达 97%, 人与高等动物、箭鱼、果蝇、植物、真菌及光合自养细菌的同源性分别为 82%、67%、62%、56%、54% 和 18%。来自被子植物细胞浆的 CuZn-SOD 彼此同源性在 80%~90%, 来自叶绿体的 CuZn-SOD 同源性高达 90% 以上, 而细胞浆与叶绿体的 CuZn-SOD 的同源性只有 68%。可见叶绿体 CuZn-SOD 与细胞浆

CuZn-SOD 的进化存在着差异。

1982 年, Tainer 等^[7] 获得了牛红细胞 CuZn-SOD 的 0.2 nm 分辨率电子密度图, 显示出亚基的结构核心是一个由八股反平行的 β 折叠围成的圆桶状结构, 称之为 β 桶 (β -barrel)。整个结构含 α 螺旋较少。从牛红细胞 CuZn-SOD 的氨基酸序列看, Cu 与 44、46、61 和 118 位的组氨酸相连, Zn 与 61、69、78 位的组氨酸和 81 位的天冬氨酸相连。Cu、Zn 之间通过组氨酸 61 形成咪唑桥结构。此外, 天冬氨酸 122 与组氨酸 69 和组氨酸 44 之间形成氢键, 由此构成了 Cu、Zn 之间第二座间接的桥。这两座“桥”在酶的催化反应过程中对酶结构的稳定起着重要作用。半胱氨酸 55 和 144 形成的二硫键是 CuZn-SOD 中唯一的一对链内二硫键, 对维持 CuZn-SOD 结构的稳定也起着重要作用。

2.2 Mn、Fe-SOD 的结构与分子进化

Mn-SOD 在真核生物中多为四聚体, 在原核生物中多为二聚体。大多数 Fe-SOD 为二聚体, 这两种 SOD 的许多性质都很相似。每个亚基的分子质量一般为 23 ku, 大于 CuZn-SOD 亚基的分子质量。每个亚基含 0.5~1.0 个 Mn 或 Fe 原子。Mn、Fe-SOD 的结构特征是不含半胱氨酸, 含有较多的色氨酸和酪氨酸, 因此紫外吸收光谱类似一般蛋白质, 在 280 nm 附近有最大吸收峰。Mn-SOD 的可见光吸收光谱在 475 nm 附近有最大吸收, Fe-SOD 在 350 nm 处有最大吸收, 这都反映了所含金属离子的光学性质。

任何生物来源的 Mn-SOD 和 Fe-SOD 的一级结构同源性都很高 (图 1), 均不同于 CuZn-SOD 的序列, 可见它们来自一个共同的祖先。高等植物线粒体、叶绿体的 SOD 序列类似于原始细菌的 SOD, 这些都支持内共生假说。这种同源性在一定程度上代表着物种亲缘关系的远近。如人 Mn-SOD 和鼠、大肠杆菌的 Mn-SOD 的同源性分别为 94% 和 43%。植物 Fe-SOD 之间的同源性要比它们和细菌 Fe-SOD 的同源性高出 20% 以上。Phalgun 等^[8] 比较了

7 种嗜盐古细菌家族里的 SOD, 在 199 个氨基酸中有 125 个氨基酸完全不变 (62%), 而它们与真细菌和真核线粒体 SOD 相比只有 35%~40% 的同源性。尽管如此, 参与形成活性中

心、催化中心及与金属连接的氨基酸在所有 Fe-SOD 和 Mn-SOD 中都是保守的, 而且与金属 Mn 或 Fe 相连的氨基酸也完全一致, 它们是组氨酸 26、87、181 和天冬氨酸 185。

1	◆	60	★★★◆	90
1	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NAGG..NH...W
2	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NGGG..NH...W
3	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NGGG..NH...W
4	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NGGG..NH...W
5	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NGGG..NH...W
6	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NGGG..NH...W
7	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NAAQ.WNH...W
8	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NAAQ.WNH...W
9	...LP.L.Y...AL.P.....H...HH.....N.....			NAAQ.WNH...W
	120	150	★★	
1	..L- - - - - G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
2	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
3	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
4	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
5	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
6	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			QD-PL.....P...
7	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			AG-PL.....P...
8	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			AG-PL.....P...
9	..L.P...GG...G...AI...GS.....GS.W.WL.....			AG-PL.....P...
180	◆	210		
1	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
2	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
3	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
4	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
5	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
6	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
7	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
8	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			
9	DVWEHAYY...N.RP.Y.....NW.....			

图 1 5 种 Mn-SOD, 3 种 Fe-SOD 和 1 种 Cambialistic SOD 的氨基酸序列比较

用短线“-”表示空缺, 以使氨基酸对齐便于比较。这些序列中不变的氨基酸用简写的单字母符号表示; 变化的氨基酸用点“.”表示。与金属 Mn 或 Fe 相连的组氨酸 26, 87, 181 和天冬氨酸 185 用“◆”显示; 用来区分 Fe-SOD 和 Mn-SOD 的氨基酸用“★”显示。1: Mn-SOD 大肠杆菌 (*E. coli*), 2: Mn-SOD 玉米 (maize), 3: Mn-SOD 烟草 (*N. plumbaginifolia*), 4: Mn-SOD 小鼠 (mouse), 5: Mn-SOD 人 (human), 6: Mn/Fe-SOD 甲基单胞菌 (*Methylomonas J.*), 7: Fe-SOD 大肠杆菌 (*E. coli*), 8: Fe-SOD 发光杆菌 (*P. Leiognathi*), 9: Fe-SOD 假单胞菌 (*Ps. Ovalis*)。

Mn-SOD 晶体^[9]和 Fe-SOD 晶体^[10]的电子密度图分辨率分别为 0.18 nm 和 0.21 nm, 在活性中心以及金属-配体簇附近的结构上, 二者很相似。每个亚基包含两个结构域。一个结构域由三个 α 螺旋组成, 另一个结构域由三个 α 螺旋和一个 β 折叠组成。金属结合位点就

在这两个结构域之间。围绕活性中心的是几个保守的芳香族氨基酸, 其中有三个酪氨酸, 三个色氨酸和两个苯丙氨酸, 都在距金属离子 1 nm 的范围内。在 Fe-SOD 中, 第 90 位氨基酸残基是酪氨酸, 在 Mn-SOD 中则是苯丙氨酸, 二者都围绕活性中心, 作用相似。

Mn-SOD 和 Fe-SOD 尽管在一级结构和空间结构上显示了很大的相似性, 但毕竟还有区别. Mn-SOD 对 H_2O_2 不敏感, 而 Fe-SOD 对 H_2O_2 敏感. 同一种生物来源的 Mn-SOD 和 Fe-SOD, 它们的抗原性不同. 早期的重组实验显示, 有几种细菌来源的 Fe、Mn-SOD 的酶蛋白可以有效地与别的金属离子结合, 而仅原有的金属离子显示最大的催化活力. 在一级结构上, 也有几个位置的氨基酸对 Mn、Fe-SOD 分别是专一的, 由此可以区别 Mn-SOD 和 Fe-SOD^[11]. Fe-SOD 中 83 位的谷氨酰胺和 Mn-SOD 中 160 位的谷氨酰胺作用相同. 在这两种 SOD 中, 83 位和 160 位的氨基酸在空间结构上距离很近. 为了适应这个结构, 在 Mn-SOD 中与 160 位谷氨酰胺相邻的 82、83 位氨基酸是体积较小的甘氨酸, 相应地在 Fe-SOD 中, 82、83 位分别是丙氨酸和谷氨酰胺, 则在 160 位是体积较小的丙氨酸. 色氨酸 85 对于 Fe-SOD 是专一的, 正是由于这个色氨酸, Fe-SOD 才对 H_2O_2 敏感. 161 位在 Mn-SOD 里是天冬氨酸, 在 Fe-SOD 里是甘氨酸. 对四种 Cambialistic SOD^[12~15] 进行研究后发现, 它们在一级结构上类似于 Mn-SOD, 但在金属成分和对抑制剂敏感性等性质上又类似 Fe-SOD. 这些酶蛋白在体内可能既能用 Mn, 又能用 Fe 作为辅因子, 它们代表 Fe-SOD 和 Mn-SOD 之间的过渡形式.

从以上这些讨论可以看出, Mn、Fe-SOD 有一个共同的祖先, 而 CuZn-SOD 是在以后单独进化的. 在同一生物内, 尤其是高等动植物体内, SOD 分布的特点是以同工酶的形式存在. 这三种 SOD 都可催化 O_2^- 歧化为 H_2O_2 和 O_2 . 那么这三种 SOD 同时存在的意义是什么? 实验结果表明^[16], 对灭草灵 (paraquat)、 O_2^- 、机体生长和代谢速度、环境中金属成分及含量、光和温度等外界环境条件的变化, 这三种 SOD 的反应都不相同. 生物体为了防御氧毒性, 采用三种类型的 SOD 以同工酶的形式分布于有机体内, 以确保氧自由基在各种条件下均能被有效清除. 据此可知 SOD 对生命的存

在是至关重要的.

地球上原始的大气中本来没有氧气, 大约起源于 30 多亿年前的原始生命靠从环境中摄取非生物合成的糖类进行无需氧的糖酵解以取得生存的能量. 历史前进 10 亿年之后, 由于水的光裂解等非生物反应, 大气中产生了低浓度的氧气. 这对于原始厌氧生物的生存是一个巨大的威胁. 生物不得不以各种不同的方式去适应大气中氧气的存在, 于是厌氧菌中就出现了 SOD. 因而, 可以认为大气中一旦有了氧气便有 SOD. 在漫长的需氧生物进化过程中, SOD 的存在是必需的. Feng 等^[17] 根据 CuZn-SOD 的序列, 绘出了系统进化树. 从原始细菌到高等动植物乃至于人, 两种进化类型的 SOD 的一级结构都很保守. 从进化角度而言, 一级结构越是保守的蛋白其生理功能越重要. 从 SOD 正式命名到现在, 还不到 30 年, 关于 SOD 的研究论文一年比一年多, 近几年每年都有几千篇问世. 深信, SOD 的研究一定会促进生命科学的蓬勃发展.

参 考 文 献

- 1 Bowler C, Camp W V, Montagu M V *et al.* Critical Reviews in Plant Sciences, 1994; 13: 199
- 2 Kwiatowski J, Hudson R R, Ayala F J. Free Rad Res Comms, 1991; 12~13: 363
- 3 Grace S C. Life Sci, 1990; 47: 1875
- 4 Martin M E, Byers B R, Olson M O J *et al.* J Biol Chem, 1986; 261: 9361
- 5 Lewin R. Science, 1982; 217: 42
- 6 Oury T D, Ho Y S, Piantadosi C A *et al.* Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 9715
- 7 Tainer J A, Getzoff E D, Beem K M *et al.* J Mol Biol, 1982; 160: 181
- 8 Phalgun J, Dennis P P. J Bacteriol, 1993; 175: 1572
- 9 Ludwig M L, Metzger A L, Patridge K A *et al.* J Mol Biol, 1991; 219: 335
- 10 Stoddard B L, Howell P L, Ringe D *et al.* Biochemistry, 1990; 29: 8885
- 11 Parker M W, Blacke C C F. FEBS Lett, 1988; 229: 377
- 12 Amano A, Shizukuishi S, Tsunemitsu A *et al.* FEBS Lett, 1990; 272: 217
- 13 Barra D, Schinina M E, Bossa F *et al.* J Biol Chem, 1990; 265: 17680
- 14 Matsumoto T, Terauchi K, Isobe T *et al.* Biochemistry, 1991; 30: 3210
- 15 Takao M, Yasui A, Oikawa A. J Biol Chem, 1991; 266:

14151

16 Tsang Ed W T, Bowler C, Herouart D *et al.* Plant Cell, 1991; 3: 783

17 Feng D F, Doolittle R F. J Mol Evol, 1987; 25: 351

The Molecular Evolution of Superoxide Dismutase Based on Its Distribution and Structure.

Chen Huaiyang, Liu Wangyi (*Shanghai Institute of Biochemistry, Academia Sinica, Shanghai 200031, China*).

Abstract Superoxide dismutases (SODs) are metal-containing enzymes that catalyze the dismutation of superoxide radicals to oxygen and hydrogen peroxide. Three classes of SODs, Fe-SOD, Mn-SOD and CuZn-SOD, have been

distinguished according to their bound metals. The Fe-SOD is essentially a prokaryotic enzyme, while the CuZn-SOD is essentially an eukaryotic enzyme. The Mn-SOD is present in both prokaryotes and eukaryotes. The Fe- and Mn-SODs appear to highly similar in the primary structure, three-dimensional structure and other physiochemical properties, but have no resemblance to CuZn-SOD. The Fe- and Mn-SOD can be traced to a common ancestor, whereas CuZn-SOD has evolved independently at a later time.

Key words superoxide dismutases, distribution, primary structure, three-dimensional structure, molecular evolution

从 DNA 修复机理看细胞癌变的发生机制

黄长晖 傅继梁

(第二军医大学医学分子生物学开放实验室, 上海 200433)

摘要 DNA 损伤是引起基因突变, 导致细胞恶性转化的重要原因. DNA 损伤的修复过程非常复杂, 是与细胞周期调节、DNA 复制和 DNA 转录等生命活动紧密相连的. 首先 DNA 修复需要细胞周期停滞, 避免 DNA 损伤进入子代细胞. 其次, 参与 DNA 转录的某些基因产物参与 DNA 损伤的识别, 有利于转录链的优先修复. 最后, DNA 修复系统 NER、MMR 参与损伤修复. 上述 DNA 修复过程任何环节的异常, 都将造成 DNA 修复功能减弱, 导致某些功能基因突变, 从而导致细胞的恶性转化.

关键词 DNA 修复, DNA 复制, 细胞周期, 核酸切除修复, 核酸错配修复, 肿瘤

肿瘤是细胞分化、增殖和死亡机制发生异常的结果. 虽然肿瘤的发生机制目前还不清楚, 但是 DNA 的损伤和基因结构的异常, 以及由此造成的所谓癌基因和抑癌基因表达或功能上的改变, 是细胞恶性转化的必要前提. 造成 DNA 损伤的原因很多, 但并不是所有的损伤都导致突变, 其原因就在于细胞的 DNA 修复系统能够清除和修复 DNA 损伤. 可以想象, 如果 DNA 修复异常, 那么基因组不稳定性增加, 细胞恶性转化的几率也必然增加. 因此, 阐明 DNA 的修复机理, 对于肿瘤的防治

是很有帮助的.

1 DNA 修复需要细胞周期停滞

细胞对 DNA 损伤的反应有两种: 一是损伤严重修复无望时, 细胞走向程序性死亡 (apoptosis), 这样损伤也就不致于造成突变. 二是损伤有望修复时, 细胞通过一系列调节机制抑制细胞周期的进程, 抑制 DNA 复制, 阻止细胞分裂, 以避免损伤 DNA 进入子代细胞, 同时 DNA 修复系统修复损伤 DNA, 从而