**关于DNA损伤修复**

DNA损伤修复(repair of DNA damage)在多种酶的作用下，生物细胞内的DNA分子受到损伤以后恢复结构的现象。DNA损伤修复的研究有助于了解基因突变的机制，衰老和癌变的原因，还可应用于环境致癌因子的检测。

**DNA损伤的修复方式**

**1.光复活**

又称光逆转。这是在可见光（波长3000～6000埃）照射下由光复活酶识别并作用于二聚体，利用光所提供的能量使环丁酰环打开而完成的修复过程。光复活酶已在细菌、酵母菌、原生动物、藻类、蛙、鸟类、哺乳动物中的有袋类和高等哺乳类及人类的淋巴细胞和皮肤成纤维细胞中发现。这种修复功能虽然普遍存在，但主要是低等生物的一种修复方式，随着生物的进化，它所起的作用也随之削弱。

光复活过程并不是PR酶（光复活酶又称光解酶，催化胸腺嘧啶二聚体分解成为单体）吸收可见光，而是PR酶先与DNA链上的胸腺嘧啶二聚体结合成复合物，这种复合物以某种方式吸收可见光，并利用光能切断胸腺嘧啶二聚体间的C-C键，胸腺嘧啶二聚体变成单体，PR酶就从DNA上解离下来。

**2.切除修复**

又称切补修复。最初在大肠杆菌中发现，包括一系列复杂的酶促DNA修补复制过程,主要有以下几个阶段：核酸内切酶识别DNA损伤部位，并在5'端作一切口，再在外切酶的作用下从5'端到3'端方向切除损伤；然后在 DNA多聚酶的作用下以损伤处相对应的互补链为模板合成新的 DNA单链片断以填补切除后留下的空隙；最后再在连接酶的作用下将新合成的单链片断与原有的单链以磷酸二酯键相接而完成修复过程。

切除修复并不限于修复嘧啶二聚体，也可以修复化学物等引起的其他类型的损伤。从切除的对象来看，切除修复又可以分为碱基切除修复和核苷酸切除修复两类。碱基切除修复是先由糖基酶识别和去除损伤的碱基，在DNA单链上形成无嘌呤或无嘧啶的空位,这种空缺的碱基位置可以通过两个途径来填补：一是在插入酶的作用下以正确的碱基插入到空缺的位置上；二是在核酸内切酶的催化下在空位的5'端切开DNA链，从而触发上述一系列切除修复过程。对于各种不同类型的碱基损伤都有特异的糖基酶加以识别。不同的核酸内切酶对于不同类型损伤的识别也具有相对的特异性。

切除修复功能广泛存在于原核生物和真核生物中，也是人类的主要修复方式,啮齿动物 (如仓鼠、小鼠)先天缺乏切除修复的功能。

1978 年美国学者 J.L.马克斯发现真核生物与原核生物间由于染色质结构不同,切除修复的过程也不相同。真核生物的DNA分子不象原核生物那样是裸露的,而是缠绕在组蛋白上形成串珠状的核小体结构。真核生物中的嘧啶二聚体的切除分两个阶段:快速切除期,约需2～3小时，主要切除未与组蛋白结合的DNA部分的损伤;缓慢切除期，至少要持续35小时而且需要有某种控制因子去识别这种损伤，使DNA受损部分从核小体中暴露出来,然后经过一系列步骤完成切除修复,然后修复的DNA分子再缠绕在组蛋白上重新形成核小体。

**3.重组修复**

重组修复从 DNA分子的半保留复制开始，在嘧啶二聚体相对应的位置上因复制不能正常进行而出现空缺,在大肠杆菌中已经证实这一DNA损伤诱导产生了重组蛋白,在重组蛋白的作用下母链和子链发生重组,重组后原来母链中的缺口可以通过DNA多聚酶的作用,以对侧子链为模板合成单链DNA片断来填补,最后也同样地在连接酶的作用下以磷酸二脂键连接新旧链而完成修复过程。重组修复也是啮齿动物主要的修复方式。重组修复与切除修复的最大区别在于前者不须立即从亲代的DNA分子中去除受损伤的部分,却能保证DNA复制继续进行。原母链中遗留的损伤部分,可以在下一个细胞周期中再以切除修复方式去完成修复。

重组修复的主要步骤有：

3.1．复制

含有TT或其他结构损伤的DNA仍然可以正常的进行复制，但当复制到损伤部位时，子代DNA链中与损伤部位相对应的位置出现切口，新合成的子链比未损伤的DNA链要短。

3.2．重组

完整的母链与有缺口的子链重组，缺口由母链来的核苷酸片段弥补。

3.3．再合成

重组后母链中的缺口通过DNA多聚酶的作用合成核酸片段，然后由连接酶使新片段与旧链连接，至此重组修复完成。

重组修复并没有从亲代DNA中去除二聚体。当第二次复制时，留在母链中的二聚体仍使复制不能正常进行，复制经过损伤部位时所产生的切口，仍旧要用同样的重组过程来弥补，随着DNA复制的继续，若干代以后，虽然二聚体始终没有除去，但损伤的DNA链逐渐“稀释”，最后无损于正常生理功能，损伤也就得到了修复。

**4.SOS修复系统**

是SOS反应的一种功能。SOS反应是DNA受到损伤或脱氧核糖核酸的复制受阻时的一种诱导反应。在大肠杆菌中,这种反应由recA-lexA系统调控。正常情况下处于不活动状态。当有诱导信号如 DNA损伤或复制受阻形成暴露的单链时，recA蛋白的蛋白酶活力就会被激活，分解阻遏物lexA蛋白,使SOS反应有关的基因去阻遏而先后开放,产生一系列细胞效应。引起SOS反应的信号消除后，recA蛋白的蛋白酶活力丧失，lexA蛋白又重新发挥阻遏作用。

SOS 反应发生时, 可造成损伤修复功能的增强。如uvrA、uvrB、uvrC、uvrD、ssb、recA、recN和ruv基因发达从而增强切除修复、复制后修复和链断裂修复。而recA和umuD.C则参与一种机制不清的易错修复，使细胞存活率增加，突变率也增加。除修复作用外,SOS反应还可造成细胞分裂受阻、溶原性噬菌体释放和DNA复制形式的改变。后者指DNA聚合酶I的形成,使DNA复制的准确性降低并可通过损伤部位。此时，DNA复制的起始也无需新合成蛋白。

在真核细胞中,虽然还不清楚具体过程,但肯定存在可诱导的易错修复。酵母RAD6系统就是一种易错修复系统。在哺乳类细胞中,DNA损伤可诱导细胞内病毒的释放、病毒转化作用的加强、染色体重组增强和细胞纤溶酶激活物的形成等。并且还发现了和大肠杆菌相似的ω-复活效应和ω-诱变效应。由于这种反应可增强突变、染色体重排和病毒的活动，以及对 DNA复制形式的影响，可能与癌基因激活和肿瘤形成有直接的关系。因而,SOS反应可作为检测药物致癌性的指标,而抑制SOS反应的药物则可减少突变和癌变。这类物质被称之为抗变剂。