

DNA修复：

断裂末端不同，修复途径亦不同

双链DNA断裂时产生平滑的或是突出的断裂末端会影响检验点蛋白（checkpoint protein）和修复蛋白（repair protein）募集到损伤的部位，这一过程具有细胞周期依赖性。

当 发生致命性的DNA双链断裂（DNA double-strand break, DSB）时，细胞可以通过非同源末端连接（non-homologous end-joining, NHEJ）途径直接修复断裂的DNA末端，这一过程主要发生在G1期。另外，细胞也可以在S和G2期通过同源重组（homologous recombination, HR）完成断裂末端的连接。那么，是什么因素决定了细胞将采用何种机制完成DNA双链断裂的修复呢？Rodney Rothstein等人发现，是DNA断裂末端的化学特性决定了细胞进行DNA修复的途径。

细胞暴露在电离辐射（ionizing radiation, IR）的环境中会导致DNA发生多种形式的断裂并形成突出的DNA断裂末端结构，这是DSB发生的诱因之一；而酶促DNA切割反应会产生化学定义上的平滑DSB末端，这样的断裂末端在DNA的3'或5'末端带有羟基基团。细胞核聚集点（nuclear foci）是发生DNA修复的位置，通过监控该点检验点蛋白和重组蛋白的募集情况，证明了由IR诱导产生的DNA部分损伤并不通过NHEJ进行修复，而是进一步形成被复制蛋白A（replication protein A, RPA）包被的单链DNA结构。这种结构一直维持至S期，直至断裂末端通过HR途径完成修复。相类似的实验证明，因酶切而产生的DSB却不会在S期之前形成与RPA结合的单链DNA结构，因此细胞必定具有某种区分机制，能够辨别突出或平滑的DSB。

为了研究细胞是如何区分结构不同的DSB，Rodney Rothstein等人对一种缺失了DNA末端结合复合物Ku70-Ku80的酵母菌株进行了研究，同时观察其细胞核聚集点的形成过程。他们发现，在这种发生变异的酵母细胞中，细胞在G1期对平滑DSB和突出DSB进行了相似的处理。因此，Ku70-Ku80

复合物能够保护酶切产生的DSB，使其不能形成与RPA结合的单链DNA结构，从而使细胞的修复装置能够区分这两种不同的DSB末端。

细胞能够激活细胞周期检验点，阻止DNA受损伤的细胞进入S期，令细胞直到DNA修复完成才能进行有丝分裂。那么，突出的DNA末端是否能够激活G1期的细胞周期检验点呢？为了弄清这一问题，该研究小组在缺失DNA复合物9-1-1的突变细胞中进行了观察，在IR诱导DSB发生后监测细胞周期检验点蛋白的募集情况。他们证明了在G1期，仅凭9-1-1复合物就能够将细胞周期检验点的修复装置募集到DNA损伤的位点。而在细胞进入S期后，9-1-1复合物和细胞周期蛋白依赖激酶Cdc28则将共同完成募集修复蛋白的任务。

这些最新的研究结果表明，细胞会对不同类型的DSB进行不同的处理，影响DNA损伤部位检验点蛋白和修复蛋白的募集过程，并具有细胞周期依赖性。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

 Sirius/编译