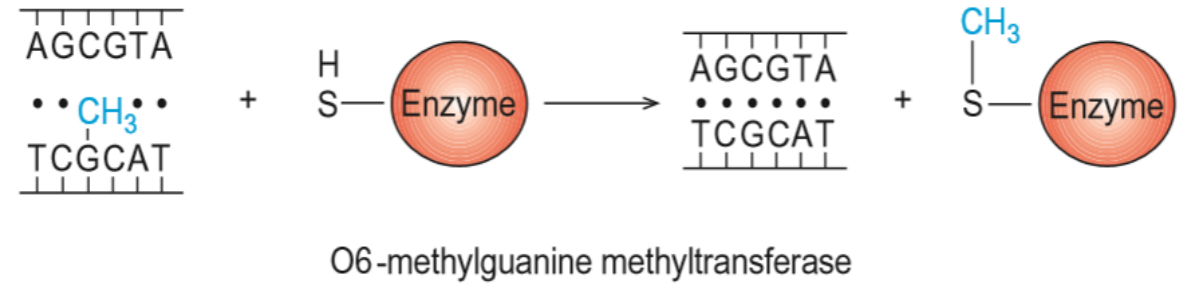
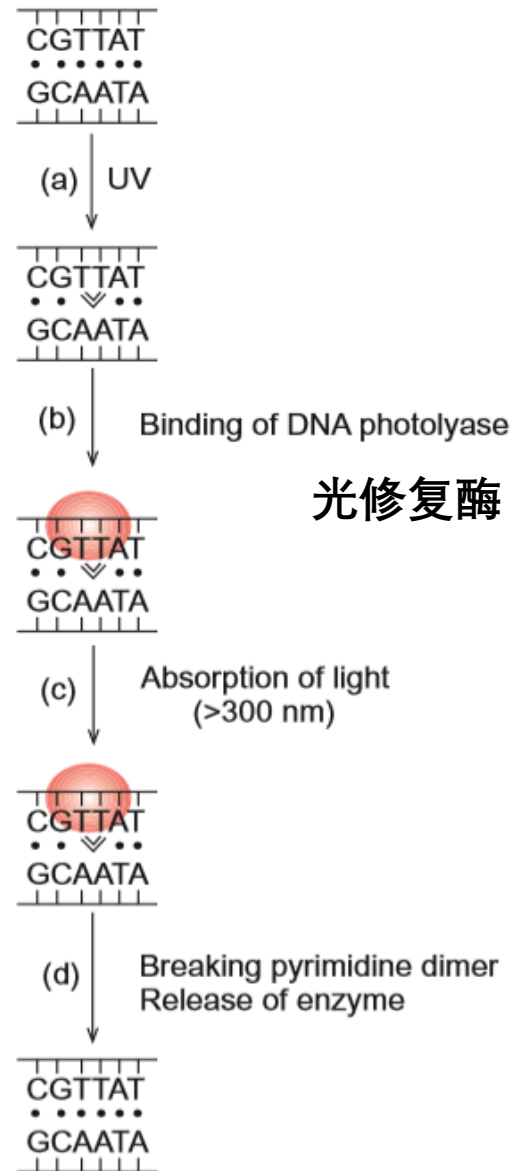


4.3 保证遗传稳定的机制-DNA的修复

- 4.3.1 直接修复 除去损伤碱基 嘧啶二聚体 烷基化鸟苷酸
- 4.3.2 间接修复 去除损伤DNA序列，合成新的序列进行取代

7.3.1 直接修复 除去损伤碱基 嘧啶二聚体 烷基化鸟苷酸

光修复
嘧啶二聚体



O6-methylguanine 甲基转移酶

7.3.2 间接修复

- 1) **错配修复** 对DNA 复制配对错误的碱基进行修复
- 2) **切除修复 Excision Repair**
 - 碱基切除修复 Base Excision Repair (BER)
 - 核苷酸切除修复 Nucleotide Excision Repair (NER)
- 3) **重组修复**
- 4) **抢救修复**

1) 错配修复 Mismatch Repair System (MRS)

DNA合成中错配修复 *E.coli*: 修复DNA聚合酶校正活性所漏校的碱基使复制的保真性提高 $10^2 \sim 10^3$ 倍

- ◆ 错配碱基识别
- ◆ 正确模板识别
- ◆ 切割
- ◆ 聚合
- ◆ 连接

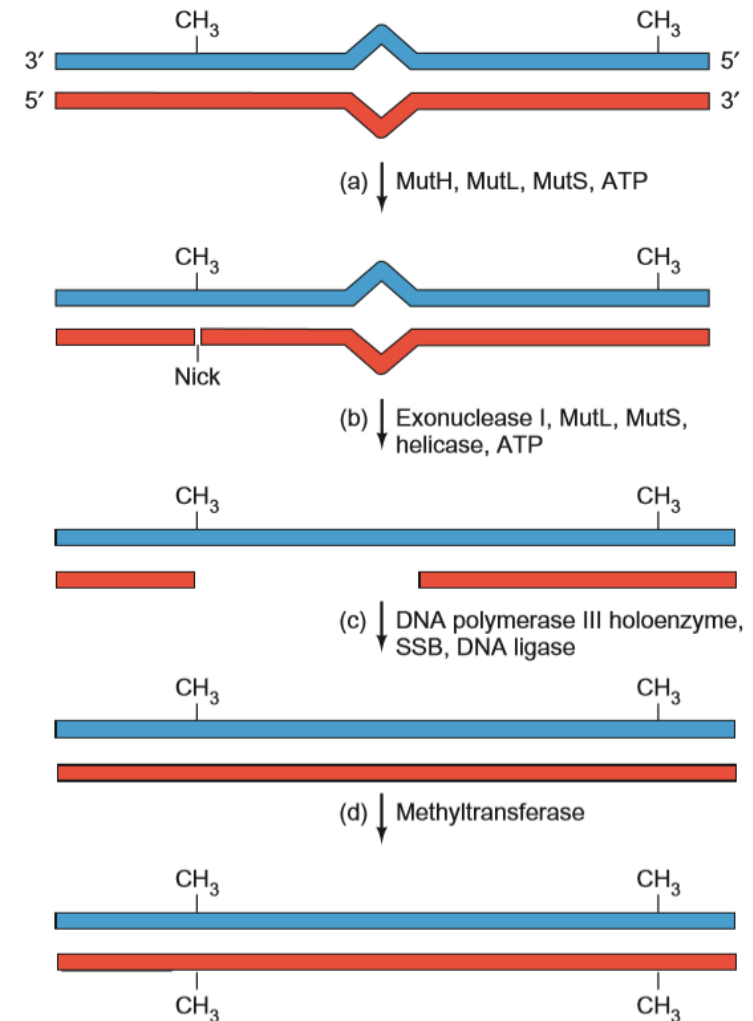


Figure 20.35 Mismatch repair in *E. coli*. (a) The products of the

◆ 错配识别

MCE (mismatch correct enzyme)

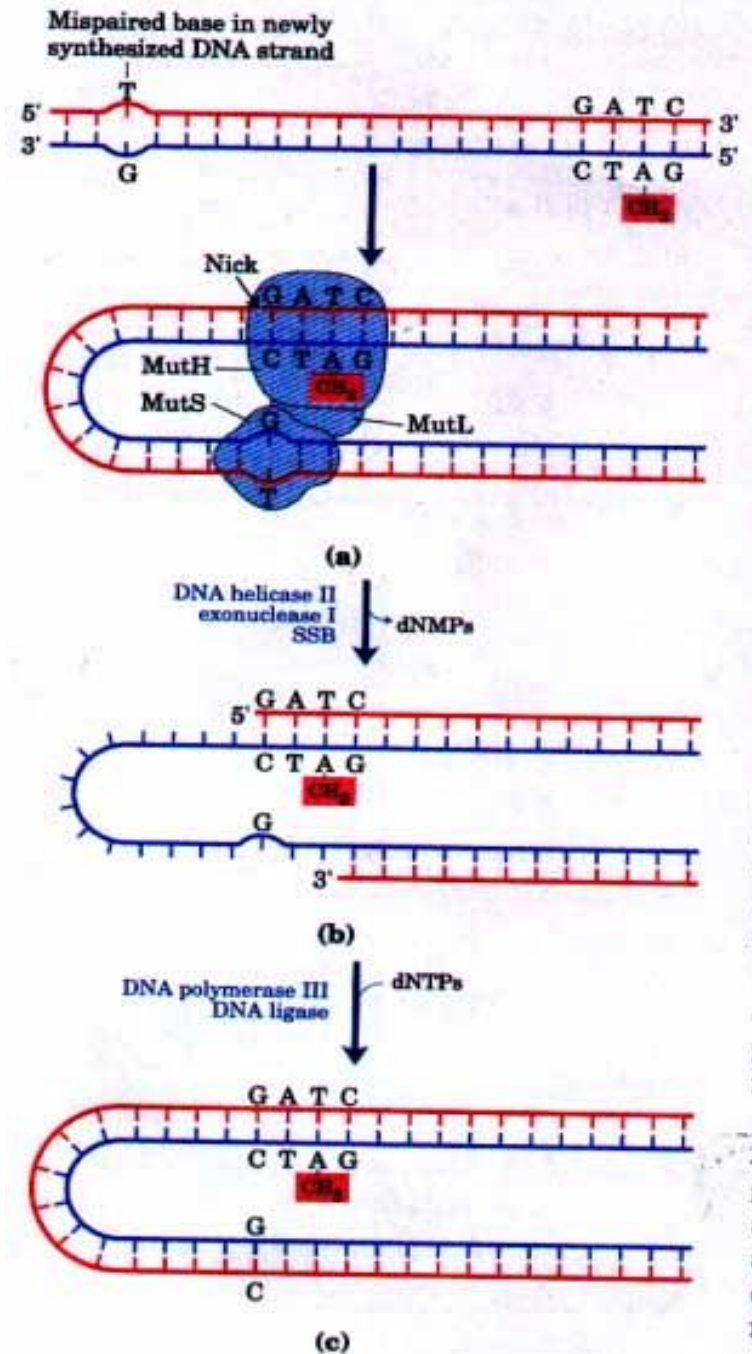
3 subunits **mut H, L, S**

mut S 扫描新生链中错配碱基

mut H 识别新生链中非 m^6A 的GATC序列

酶切含错配碱基的新生DNA区段

mut L 连接 mut H mut S



◆ 正确模板识别

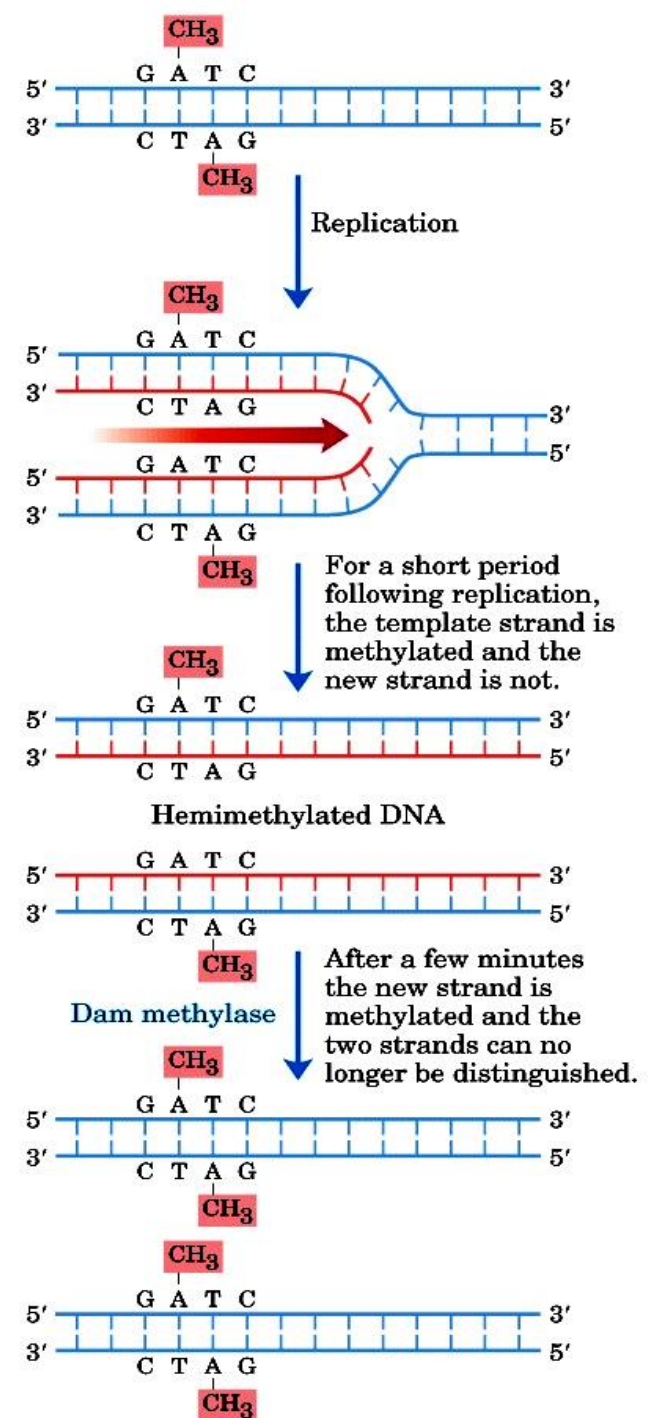
DNA中的GATC为m⁶A甲基化修饰位点
*E.coli*平均每250 bp左右有一GATC

DNA腺嘌呤甲基化酶(m⁶A甲基化酶)

→ dam gene

模板为已甲基化的单链，
新复制的链后来才加上

DNA合成过程中的甲基化变化

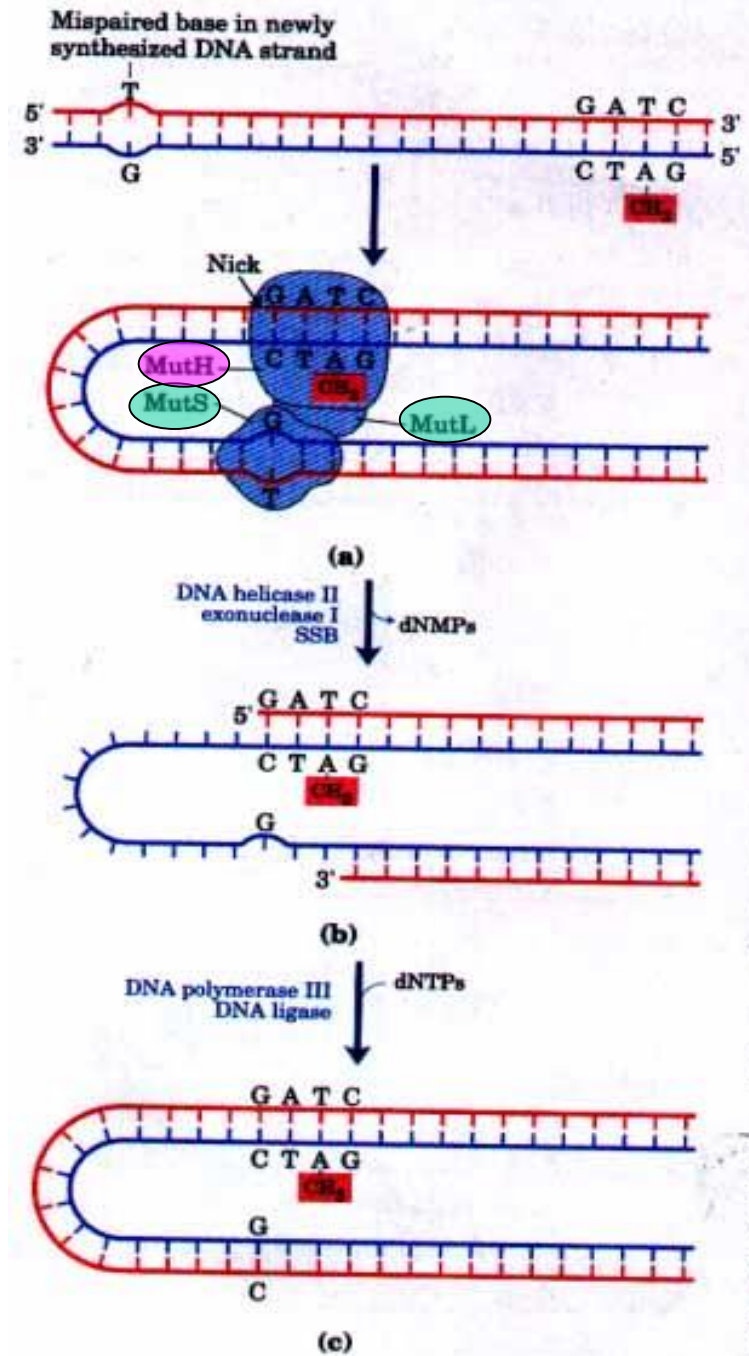


修复过程

MutH/MutS 扫描识别错配碱基和邻近的GATC序列，在错误链GATC中G的5'侧产生切口

DNA helicase II, SSB, exonuclease I
去除包括错配碱基的片段

DNA polymerase III 和DNA ligase 修
复切口



2) 切除修复 Excision Repair

碱基切除修复 Base Excision Repair (BER)

E.coli

DNA 糖苷酶 DNA glycosylase

1. 碱基翻出
2. 碱基切除
apurinic or apyrimidinic site (AP site)
无碱基位点
3. AP 核酸内切酶, 切 5'位点
DNA磷酸二酯酶 DNA phosphodiesterase
4. 切除无碱基脱氧核糖磷酸
5. DNA聚合酶I合成
6. DNA连接酶

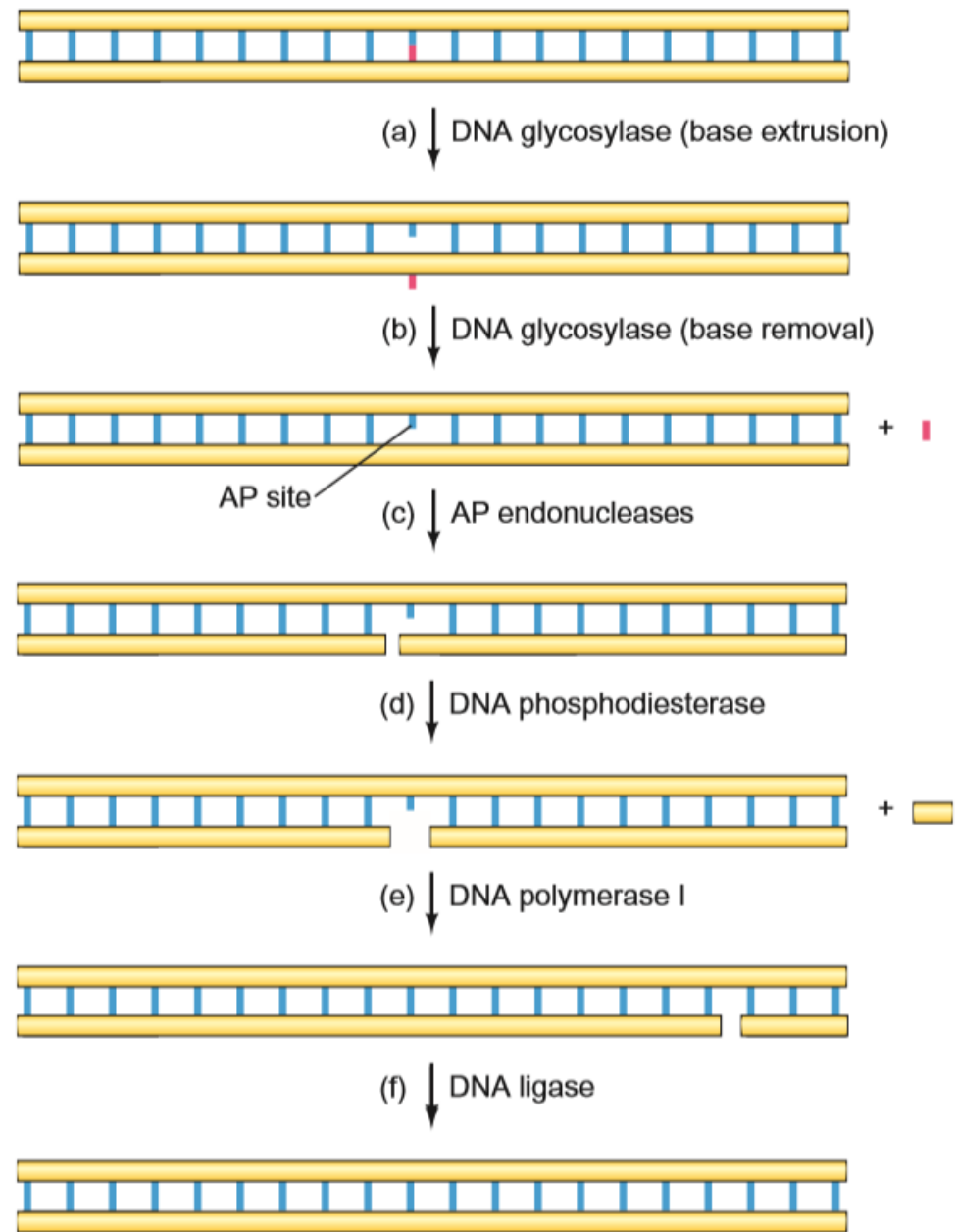
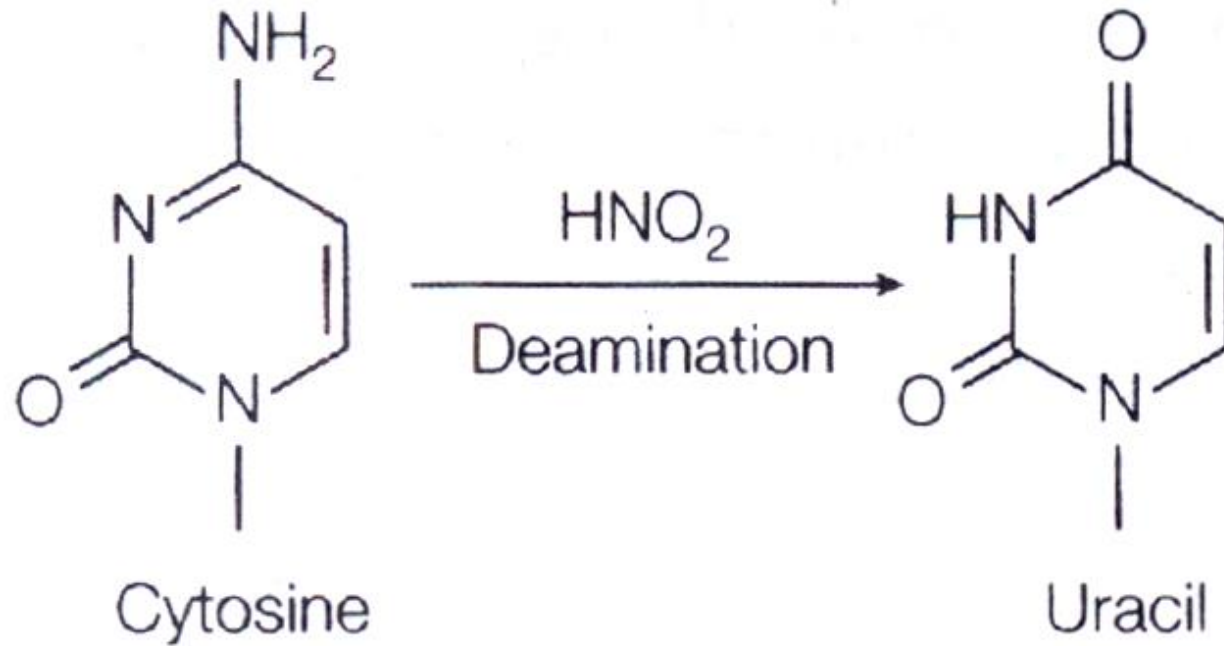


Figure 20.30 Base excision repair in *E. coli*. (a) DNA glycosylase

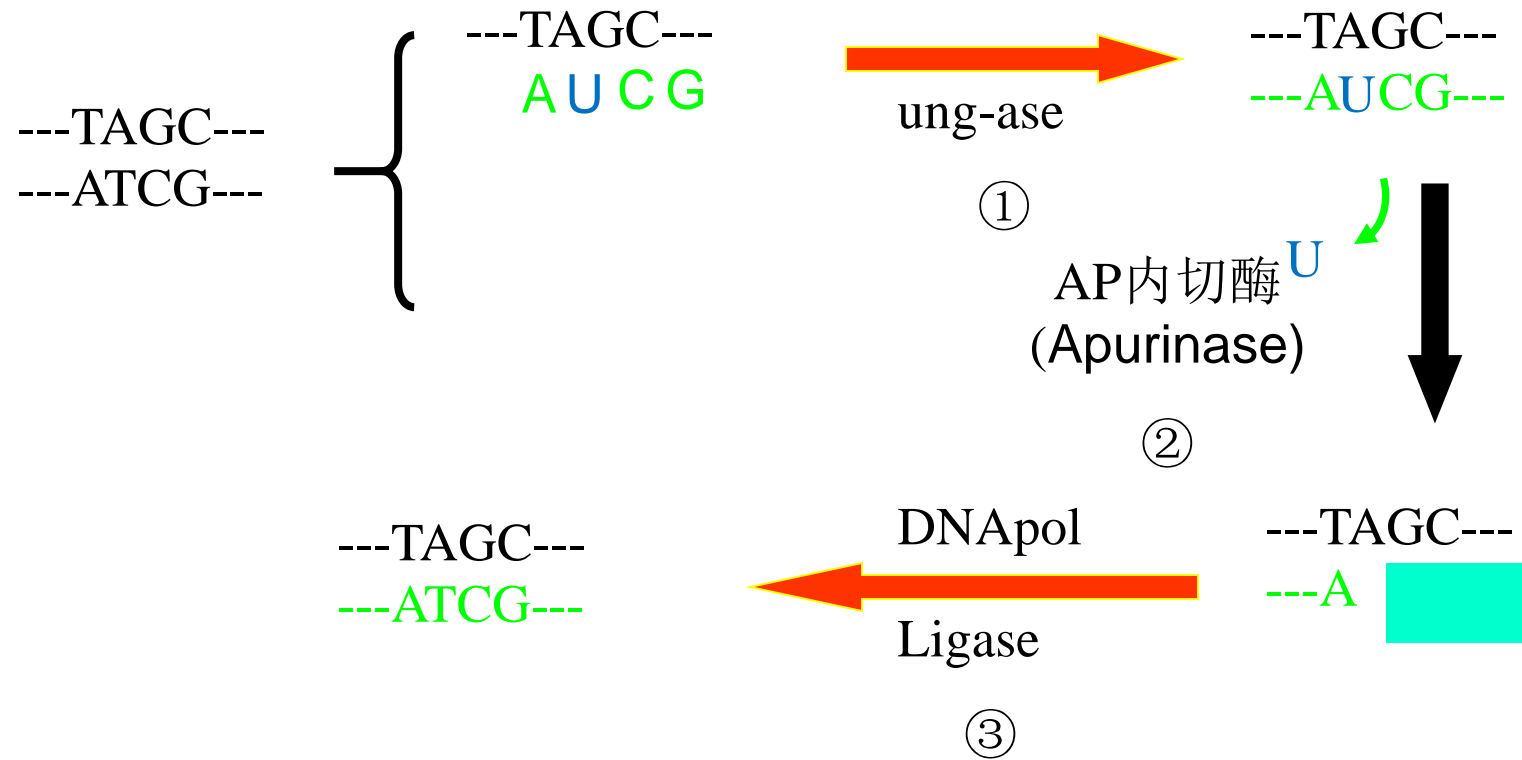
尿嘧啶-N-糖苷酶系统 (ung system)

修复尿嘧啶的来源: dUTP的渗入

胞嘧啶的自发脱氨氧化



尿嘧啶-N-糖苷酶系统 (ung system)



切除修复 Excision Repair

核苷酸切除修复 Nucleotide Excision Repair (NER)

excinuclease for Excision Repair (切除酶)

uvrABC包括三个多肽 uvrA, uvrB, uvrC
具有核酸内切酶和外切酶活性。

1个烷基化取代 (alkylations) 或2个嘧啶(pyrimidine dimers)错配, 切除12 或13 个

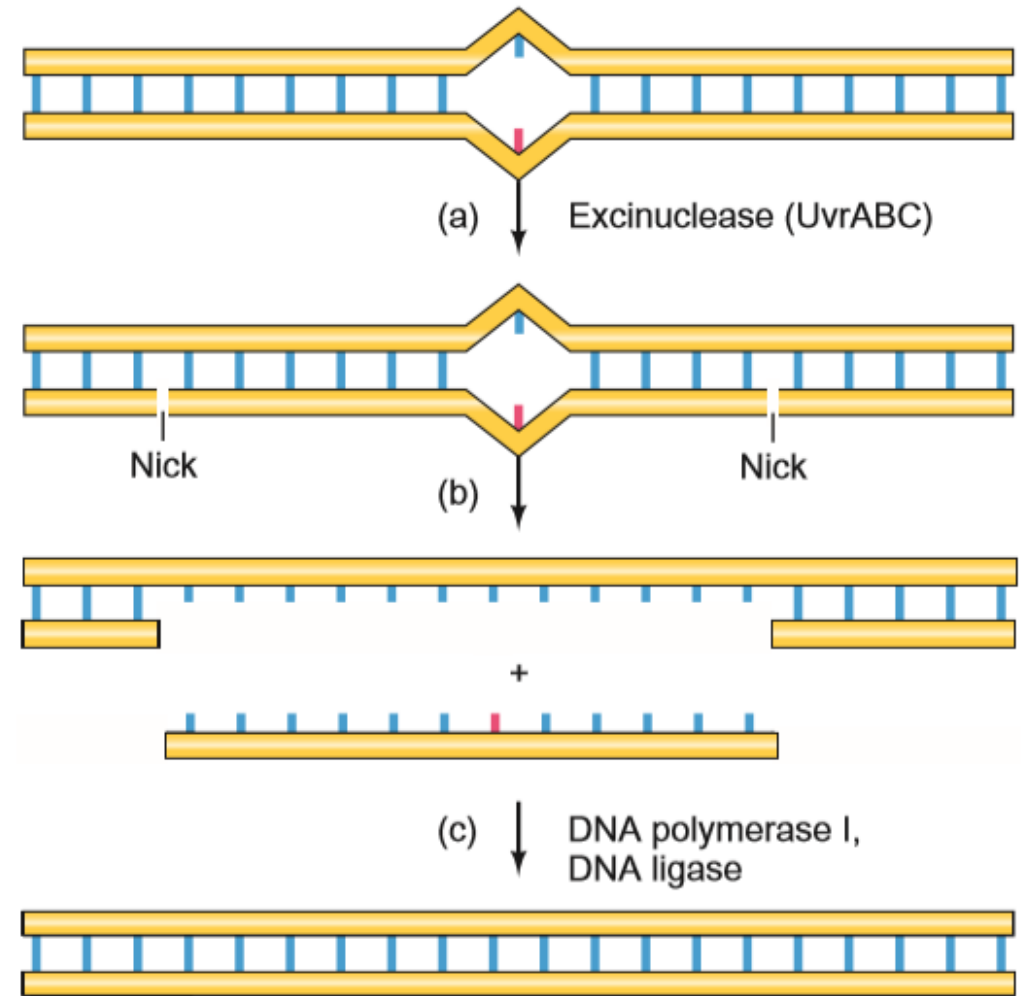


Figure 20.32 Nucleotide excision repair in *E. coli* (a) The UvrABC

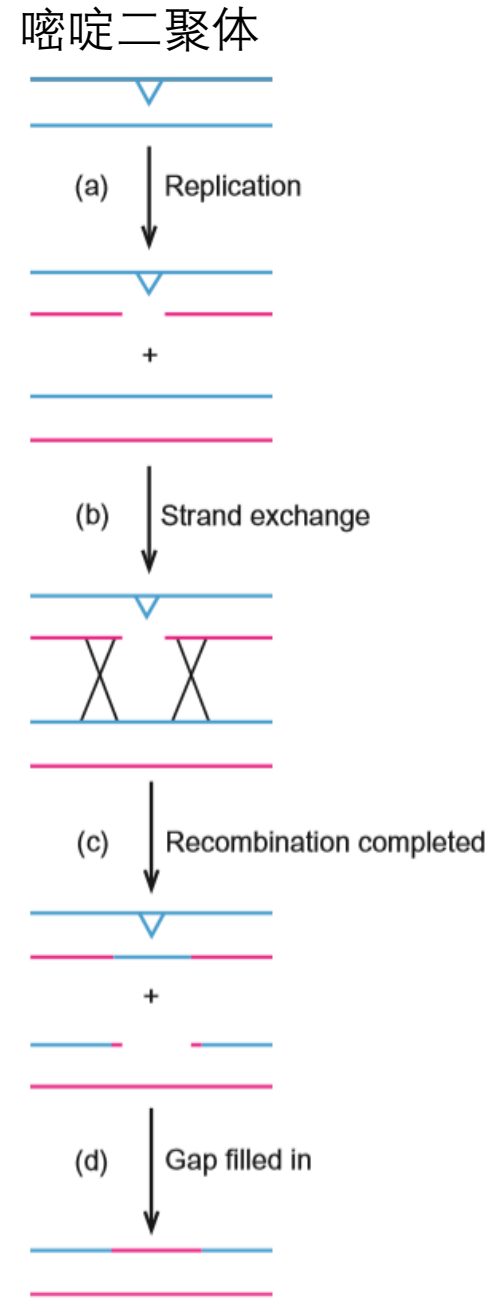
3) 重组修复 Recombination Repair

后复制修复 DNA damage bypass mechanism

嘧啶二聚体

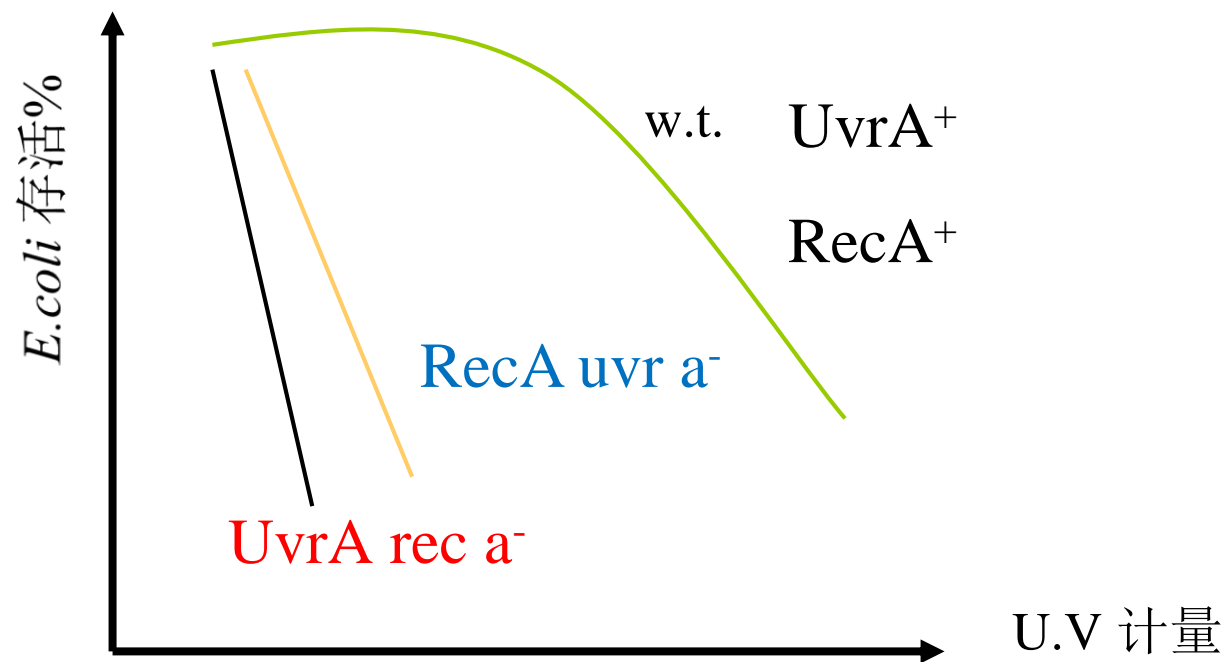
- 被稀释
- 重组修复

RecA 蛋白 同源重组关键蛋白



Recombination repair. We begin with I

U.V处理下大肠杆菌中切除修复和重组修复



RecA 三种功能

- DNA 重组活性
- 与S.S. DNA结合活性
- 蛋白酶活性

当DNA正常复制时

(无复制受阻, 无DNA损伤, 无TT dimer)

RecA不表现 proteinase活性

当DNA复制受阻/ DNA damaged

细胞内原少量表达的RecA → 与S.S, DNA结合

↓
激活RecA的proteinase活性

↓
LexA-p降解

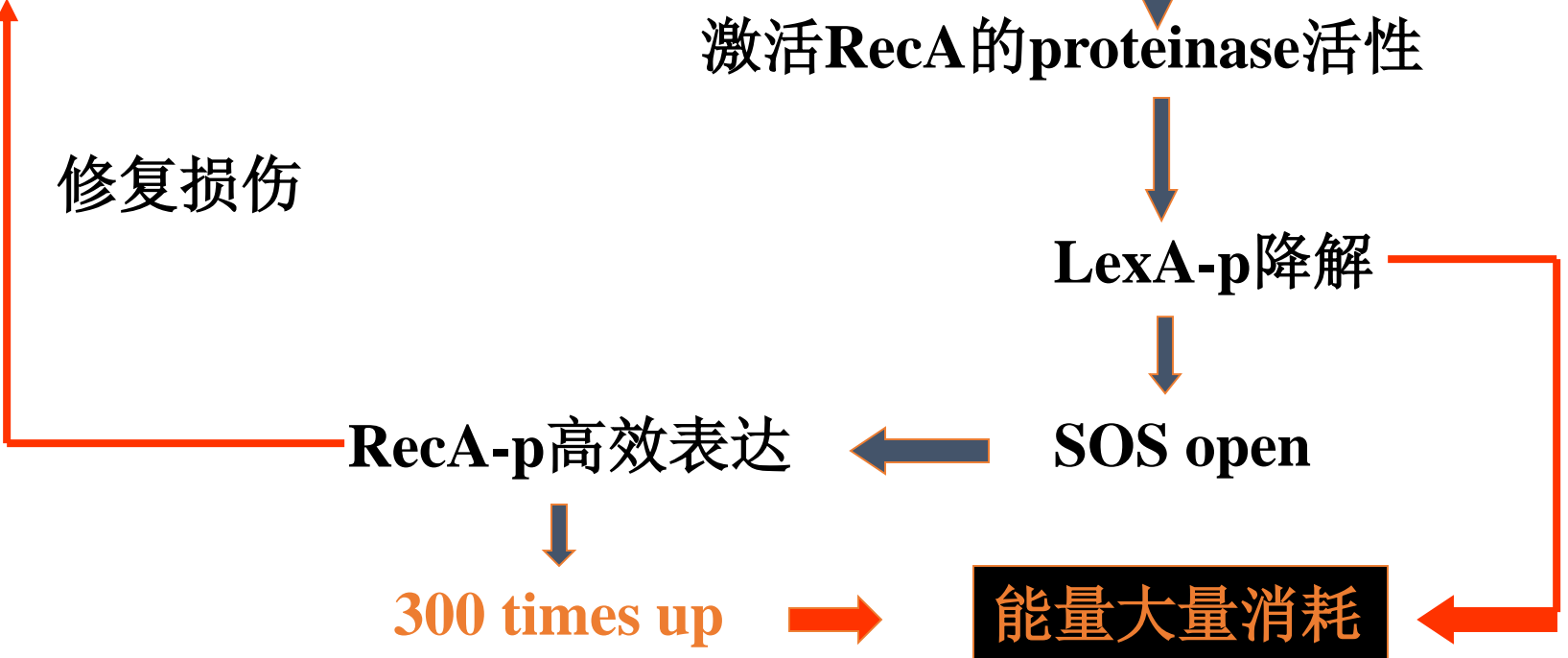
↓
SOS open

← RecA-p高效表达

↓
300 times up

→ 能量大量消耗

修复损伤



当DNA复制度过难关后

RecA-p很快消失 → LexA gene on → SOS off

SOS repair 是一种error-prone 极强的修复机制
是进化中形成的“竭尽全力，治病救人”的措施
(正常状态下，SOS是关闭的)

SOS 修复机制 (Error-Prone Bypass)

RecA LexA

UV 激活 RecA 辅蛋白酶, 促进 LexA 蛋白 (purple) 降解, 释放 umuDC 操纵子。合成 UmuC 和 UmuD, 使 DNA 合成通过嘧啶二聚体, 尽管会使用错误的碱基。

umuC 和 umuD 位于同一操纵子 (umuDC)。umuD gene UmuD 被蛋白酶作用成 UmuD', 与 umuC 形成 UmuD'₂C。具有 DNA 聚合酶活性, DNA pol V。被 RecA-ATP 激活。

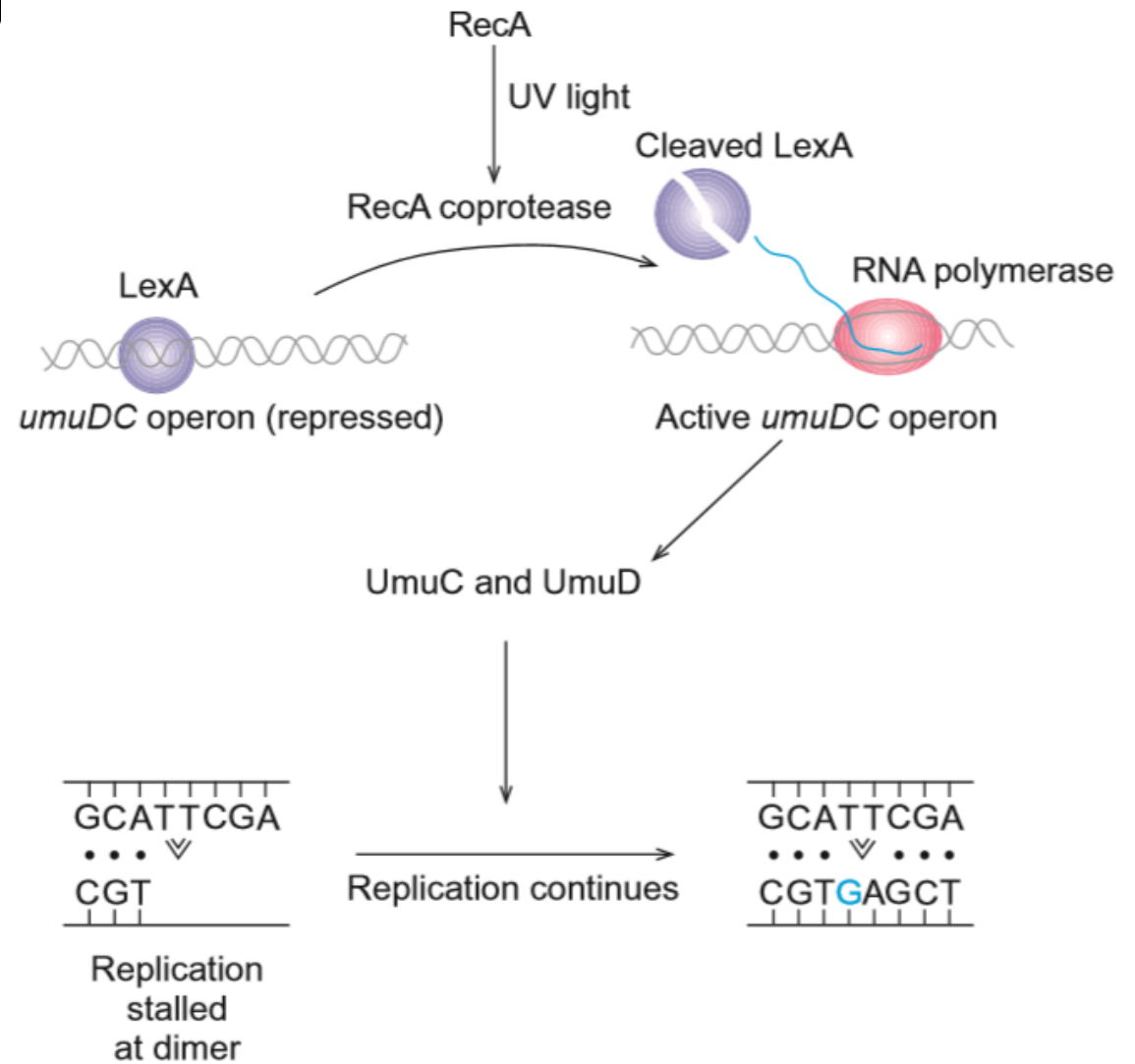


Figure 20.37 Error-prone (SOS) bypass. Ultraviolet light activates

DNA

物理诱变, 化学诱变, 自发突变

DNA damaged / mispairing

未经修复

经过修复 / 校正

死亡

突变率降低

倾向差错修复
(重组修复, SOS)

形成突变

避免差错修复
(光修复, 切补修复)

不形成突变

突变是在修复过程中形成的 (非准确的修复)