砷对核苷酸切除修复的抑制

沈胜文, 王川, Michael Weinfeld, 乐晓春*

Department of Laboratory Medicine and Pathology; Cross Cancer Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, T6G 2G3 Canada

* 联系人, E-mail: xc.le@ualberta.ca

砷对 DNA 修复的抑制被认为是其产生共致突变作用/共致癌作用的一种途径. 本文综述了有关砷化合物影响核苷酸切除修复(NER)的报道. 对于核苷酸切除修复是如何被砷抑制的, 目前已有好几种推测机制. 其中一种可能的机制就是通过对 NER 相关蛋白的基因表达的调控. 但是现有的实验结果并不能证明这一结论, 甚至这些结果本身就有相互矛盾的地方. 另外一种更加可能的

机制就是细胞内 DNA 修复途径中附属蛋白或其他关键蛋白的诱导表达被砷所抑制(图 1), 例如 p53 蛋白, 砷通过影响 p53 的磷酸化和 p53 对 DNA 的结合能力, 控制了处于 p53 下游的 NER 相关基因的转录激活, 从而调控了 NER. 由于砷的结合导致 NER 相关蛋白直接失活的可能性固然值得研究, 而通过失活那些巯基涉及其重要功能的蛋白或者锌指蛋白而间接影响 NER 的可能途径,

也同样需要重视. 例如, 经过砷处理的细胞会在细胞质内诱导产生一氧化氮(NO), 这是一种 NER 抑制剂, 其抑制机理可能是通过对一些 DNA 修复蛋白所含的巯基进行硝基化. 聚(腺苷二磷酸)核糖聚合酶-1 是一种锌指蛋白, 它同时参与 NER 和碱基切除修复. 这个蛋白引起特别关注的原因在于它不仅涉及了一氧化氮的生成过程, 并且它的催化底物中还包含了很多种 DNA 修复酶.

图 1 砷抑制核苷酸切除修复(NER)的一些可能途径

英文版见: Shen S, Wang C, Weinfeld M, et al. Inhibition of nucleotide excision repair by arsenic. Chin Sci Bull, 2012, 57, doi: 10.1007/s11434-012-5439-x