

学校编码: 10384 分类号密级

学号: 24520110154128UDC

廈門大學

博士学位论文

**JTB 增进基因组的不稳定性及其表达蛋白
的生物学功能和潜在临床价值**

**The role of jumping translocation breakpoint gene
promoting instability of genome and the biological function
of its protein and potential clinical value.**

刘贇鹏

指导教师姓名: 任建林教授

专业名称: 生理学

论文提交日期: 2014 年月

论文答辩时间: 2014 年月

学位授予日期:

答辩委员会主席:

评阅人:

2014 年月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年月日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年月日

摘要

染色体不稳定性是大多数肿瘤细胞特别是实体瘤细胞和体外转化细胞的基本特征。其表现形式包括整条染色体的获得或缺失，杂合缺失，染色体易位重排，基因扩增等。目前认为染色体不稳定是肿瘤形成的始发因素，出现在肿瘤进展的早期阶段。体内外各种损伤刺激导致的基因组 DNA 链的断裂是染色体不稳定的根本原因。我们的研究发现，跳跃易位断裂点基因（JTB）在胃癌、肝癌中存在广泛的基因扩增和基因易位行为，而基因的扩增和易位是 DNA 双链断裂后异常修复的最终结果。JTB 基因的断裂易位将导致其编码跨膜结构域的基因序列丢失，从而表达出潜在分泌型蛋白。我们利用染色体步移技术鉴定出 JTB 基因易位后产生的融合基因的转录表达。并对潜在分泌型蛋白的存在进行临床标本的验证。另一方面，我们也发现在胃癌、肝癌中 JTB 基因转录存在新的选择性剪接体，这种形式的剪接体将导致部分 JTB 转录本合成蛋白的提前终止。那么，无论是 JTB 基因易位还是选择性剪接体的存在最终将导致具有正常生物学功能的 JTB 蛋白失能。进一步探讨 JTB 蛋白失能后对细胞生物学功能的影响，我们发现 JTB 表达下调可以促进肿瘤细胞的迁移侵袭能力。研究结论表明在胃癌和肝癌中，JTB 基因的易位和转录水平的异常剪接不仅可以导致 JTB 蛋白失能，更能增强肿瘤的转移能力。其基因易位后表达的异常分泌型蛋白也与肿瘤转移密切相关，并具备潜在的临床应用价值。

关键词：跳跃易位断裂点基因；染色体不稳定；肿瘤转移

Abstract

Chromosome instability is the basic characteristic in most tumor cells especially of solid tumor and transformed cells in vitro. It is in the form of whole chromosome gain or loss, loss of heterozygosity, chromosome translocation rearrangements and gene amplification. At present, chromosomal instability is the initial factor of tumor formation, appeared in the early stage of tumor progression. Various kinds of damage factor from external and internal stimuli cause genome DNA chain break and which are the root cause of chromosomal instability. Our study found that jumping translocation breakpoint gene (JTB) has extensive gene amplification and gene translocation behavior in gastric cancer and liver cancer. While the gene amplification and translocation are the results of abnormal repair of DNA double strand breaks. Translocation of JTB gene will lead to the gene sequence which encoding the transmembrane domain lost, and thus produce potential secreted protein. We used genome walking techniques identified the translocation of JTB gene and transcriptional fusion gene expression. While we also validated the potential secreted protein in clinical specimens. On the other hand, we also found the new spliced transcription in gastric cancer and hepatocellular carcinoma. Such splicing form will result in partial JTB transcript early stop protein synthesis. So, both the translocation of JTB gene or the exist of alternative splicing will eventually lead to the loss of normal biological function of JTB protein. We further explore the function of JTB on tumor cells in vivo and found that downregulation of JTB may promote the migration and invasion of tumor cells. These findings show that translocation of JTB gene and abnormal splicing could not only lead to dysfunction of JTB to enhance the ability of tumor metastasis but also that the product of abnormal secretory protein after its gene translocation which closely related with tumor metastasis. Therefore, JTB has potential value in clinical application in gastric cancer and liver cancer,

Key words: JTB; Chromosome instability; Tumor metastasis

目录

摘要	I
目录	III
第一章前言	1
1.1 DNA 的损伤与修复	1
1.1.1 DNA 的损伤类型及特点	1
1.1.2 DNA 损伤修复方式及特点	5
1.1.3 DNA 损伤与肿瘤	7
1.2 染色体脆性位点	9
1.2.1 染色体脆性位点的特征	9
1.2.2 染色体脆性位点与肿瘤	10
1.3 基因组的不稳定性与肿瘤	12
1.3.1 染色体不稳定性发生机制	12
1.3.2 染色体不稳定在肿瘤发生发展中的作用	13
1.4 选择性剪接体与肿瘤	16
1.4.1 选择性剪接机制	16
1.4.2 选择性剪接与肿瘤发生发展	17
1.5 上皮间质转化与肿瘤转移	19
1.5.1 肿瘤转移过程概述	19
1.5.2 上皮间质转化在肿瘤转移进程中的作用机制	20
1.6 JTB 基因特点及其生物功能学研究	22
1.6.1 JTB 基因特点	22
1.6.2 JTB 生物功能学研究	23
第二章材料与方 法	25
2.1 染色体步移法鉴定 JTB 融合基因	25

2.1.1 材料	25
2.1.2 方法	25
2.2 酶联免疫吸附试验检测血清 JTB 的含量	29
2.2.1 材料	29
2.2.2 方法	29
2.3 免疫组织化学法检测 JTB 蛋白表达及定位	31
2.3.1 材料	31
2.3.2 方法	32
2.4 相关稳转细胞系的建立	33
2.4.1 材料	33
2.4.2 方法	37
2.5 稳转细胞功能学研究	45
2.5.1 材料	45
2.5.2 方法	45
2.6 JTB 参与细胞信号通路调控的研究	46
2.6.1 材料	46
2.6.2 方法	47
2.7 蛋白质间相互作用的研究	48
2.7.1 材料	48
2.7.2 方法	48
第三章结果与讨论	50
3.1 JTB 基因扩增及其断裂位点分析	50
3.1.1 胃癌、肝癌组织 JTB 基因扩增情况	50
3.1.2 胃癌、肝癌组织及细胞 JTB 基因断裂位点的鉴定	53
3.2 胃癌和肝癌组织中 JTB 基因新断裂位点的验证	57
3.3 JTB 融合基因的验证及其与肿瘤相关性分析	59
3.3.1 分泌型 JTB 融合蛋白的验证	59
3.3.2 分泌型 JTB 的检测及其与肿瘤相关性分析	60
3.3.3 新型检测装置的发明及其在肿瘤标志物检测中的应用前景	65

3.4JTB 选择性剪接体的鉴定及其与肿瘤相关性分析	68
3.4.1JTB 选择性剪接体的发现及验证	68
3.4.2JTB 选择性剪接体与肿瘤相关性分析	70
3.5JTB 蛋白生物学功能研究及其在肿瘤进展中的作用	73
3.5.1JTB 调控肿瘤迁移侵袭进程的作用与机制	73
3.5.2JTB 与 HBsAg 相互作用在肝癌进展中的潜在作用	85
3.6 讨论与展望	87
参考文献	89
英文缩略词表	95
致谢	97
在学期间发表论文及研究成果	98

Table of Contents

ABSTRACT	I
TABLE OF CONTENTS	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 DNA damage and repair	1
1.1.1 Types of DNA damage and characteristics	1
1.1.2 DNA damage signaling	5
1.1.3 Relationship between DNA damage and tumor	7
1.2 Chromosome fragile sites	9
1.2.1 Characteristics of chromosome fragile sites	9
1.2.2 Relationship between fragile sites and tumor	10
1.3 Genomic instability and tumor	12
1.3.1 Mechanism of chromosomal instability	12
1.3.2 Relationship between chromosomal instability and tumor	13
1.4 Alternative splicing and tumor	16
1.4.1 Mechanism of alternative splicing	16
1.4.2 Relationship between alternative splicing and tumor	17
1.5 EMT and tumor metastasis	19
1.5.1 Overview of metastatic process	19
1.5.2 Relationship between EMT and tumor	20
1.6 Characteristics of JTB gene and its function	22
1.6.1 Characteristics of JTB gene	22
1.6.2 JTB function in tumor	23
Chapter 2 Materials and Methods	25
2.1 Identification of JTB fusion gene by genome walking	25
2.1.1 Materials	25

2.1.2 Methods	25
2.2 Detection of JTB in serum by ELISA	29
2.2.1 Materials	29
2.2.2 Methods	29
2.3 Expression and location of JTB using IHC	31
2.3.1 Materials	31
2.3.2 Methods	32
2.4 Established of stable cells	33
2.4.1 Materials	33
2.4.2 Methods	37
2.5 Function of stable cells	45
2.5.1 Materials	45
2.5.2 Methods	45
2.6 The role of JTB in regulation cell signaling	46
2.6.1 Materials	46
2.6.2 Methods	47
2.7 Interaction of proteins	48
2.7.1 Materials	48
2.7.2 Methods	48
Chapter 3 Experimental results and Conclusion	50
3.1 Analysis of amplification and breakpoint of JTB gene	50
3.1.1 Amplification of JTB gene in gastric and hepatocellular tumor	50
3.1.2 Identification of JTB breakpoint	53
3.2 New breakpoint of JTB gene	57
3.3 Verification of JTB fusion proteins	59
3.3.1 Verification of secretory JTB protein	59
3.3.2 Relationship between sJTB and tumor	60
3.3.3 The invention of new detection device	65
3.4 Verification of new JTB alternative splicing	68

3.4.1 Verification of new alternative splicing of JTB	68
3.4.2 Relationship between alternative splicing and tumor	70
3.5 Function of JTB protein and its role in tumor progress	73
3.5.1 Mechanism of regulation on tumor invasion of JTB	73
3.5.2 Interaction of JTB and HBsAg	85
3.6 Discussion	87
References	89
Abbreviation	95
Acknowledgment	97
Publications	98

第一章 前言

1.1 DNA 的损伤与修复

1.1.1 DNA 的损伤类型及特点

DNA 是机体生命活动的遗传物质，存储着生物体生存、繁衍的遗传信息，其结构完整性和稳定性对于细胞的存活和生理功能的发挥至关重要。然而，外界环境及其生物体内部因素均可以导致 DNA 分子的损伤。这些导致 DNA 损伤的应激因素包括细胞代谢过程中产生的自由基和其它活性物质；外界环境中的紫外线和电离辐射；诱导突变的致癌物质以及 DNA 自身在复制和重组过程中自发错误。如果基因组 DNA 的损伤导致遗传信息改变而不能及时纠正，将对机体细胞的生理功能和生存产生致命影响，如对生殖细胞 DNA 造成损伤则可能影响到后代繁衍。然而，长期的生物进化过程使得机体细胞具备了功能强大的 DNA 修复系统从而可以应对各种因素所导致的遗传物质 DNA 损伤。基因组 DNA 完整性的维持依赖于相互独立但又密切联系的两套系统：基因组 DNA 的修复和细胞凋亡。细胞通过生长周期的阻滞来完成修复 DNA 的工作，当细胞 DNA 损伤严重不能修复时，则启动细胞程序性死亡即细胞凋亡。

DNA 损伤的因素广泛存在于体内和体外，世界卫生组织曾发表有关资料表明，人类癌症 80%~90%的比例是由环境因素引起的。可以总结归纳为两种类型：1，外部环境致损伤因素；2，细胞内部致损伤因素。外部因素的损伤主要包括物理、化学因素以及病毒感染导致的 DNA 损伤。

物理因素如紫外线引起的 DNA 损伤：当 DNA 受到最易被其吸收的波长(~260nm)的紫外线照射时，可使同一条 DNA 链上相邻嘧啶碱基以共价键的方式形成二聚体，其相邻的两个 C、两个 T、或者 C 与 T 之间都可以通过环丁基环的形式组合成二聚体，其中 TT 二聚体是其最容易形成的方式^[1]。当人体的皮肤在受紫外线的照射时 DNA 序列按此模式形成二聚体，其诱导频率可以达到 5×10^4 /小时/细胞，但只是局限于皮肤中，因为紫外线不能穿透皮肤表层。

另外一种致 DNA 损伤的因素是电离辐射，其所引发的 DNA 损伤有两种形

式：直接效应和间接效应^[2]。直接效应是 DNA 分子在直接吸收了电离辐射的射线能量之后遭受的损伤；间接效应为 DNA 周围其他类型分子如水分子在吸收了射线的能量之后而产生具有高反应活性的氧自由基产物而最终导致 DNA 损伤。射线导致的 DNA 损伤有多种类型：a.碱基变化：包括氧化修饰 DNA 链的碱基、形成过氧化物、造成碱基环破坏和脱落等，主要是由于产生 OH⁻ 自由基所引起。一般情况下嘧啶碱基比嘌呤碱基会更加敏感。b.脱氧核糖改变：处在脱氧核糖上的每一个碳原子与羟基上的氢原子都能与 OH⁻ 反应，从而导致脱氧核糖的分解，最终会引起 DNA 链断裂。c.DNA 链的断裂：这是由于电离辐射所引起最为严重的损伤事件，断裂的链数随照射剂量增加而增加。射线的直接和间接作用都可以使脱氧核糖遭到破坏或磷酸二酯键的断开而导致 DNA 链的断裂^[3]。DNA 双链中的一条链断裂称为单链断裂(single strand broken, SSB)，DNA 双链断裂称为双链断裂(double strand broken, DSB)。虽然单链断裂事件发生频率约为双链断裂的 10-20 倍，但其比较容易修复；对单倍体细胞（如细菌）来说一次双链的断裂就是致死性的^[4]。d.交联：包括 DNA 链之间的交联以及 DNA-蛋白质之间的交联。在同一条 DNA 链上或者两条 DNA 链的碱基间可共价键结合，DNA 链与蛋白质分子之间也会以共价键相结合，组蛋白、染色质中非组蛋白、调控作用的蛋白及与复制、转录有关的酶都可能与 DNA 链共价键结合。这些交联是细胞受到电离辐射后在显微镜下观察到的发生染色体畸变的分子基础，这些损伤会影响细胞的功能和 DNA 分子的复制。

化学因素被认为是目前导致癌症发生的主要因素，其来源广泛，种类繁多。目前，经考察和动物实验研究证实有致癌作用的化学物质已经达到千余种，其中与人类肿瘤有关的化学致癌物就存在数百种之多，包括烷化剂、芳香胺类、多环芳烃类、抗癌药物以及真菌和植物毒素。这些因素造成的 DNA 损伤主要导致碱基的丢失、核苷酸的结构变异以及 DNA 链的断裂。化学致癌物的作用潜伏期一般比较长，对人类危害也大。

烷化剂是一类能直接和 DNA 结合的化学物质，可以影响 DNA 结构与功能，并导致 DNA 损伤^[5]。有些烷化剂可作用于癌组织并能迅速杀死癌细胞。这一类烷化剂可作为临床化疗药物而用于癌症的治疗。若是作用于正常细胞，便会成为致癌物，致使正常细胞癌变。根据其导致 DNA 损伤的作用是否需要代谢活化，

可将烷化剂分类为直接烷化剂和间接烷化剂两大类。其中无需体内代谢即可引起 DNA 损伤的烷化剂称之为直接烷化剂。主要包括：芥子气、氮芥（双氯乙基甲胺）、氯甲甲醚、硫酸二乙酯、环氧乙烷（氧化乙烯）。而需要代谢后才具有活性来引起 DNA 损伤的烷化剂称之为间接烷化剂。主要包括：氯乙烯、丁二烯、苯。这类物质多在肝脏微粒体中的细胞色素 P450 酶作用下进行代谢来生成中间产物发挥致癌的作用。

芳香胺类包括苯胺、4-氨基联苯、联苯胺、4-硝基联苯。芳香胺类化合物在常温时沸点高、挥发性低，易溶于脂肪、醚、醇及其他有机溶剂。其中联苯胺的致癌毒性为最强，属于三级致癌物的第一组，芳香胺类致癌物可以造成核苷酸对的增加或减少从而导致移码突变，可诱发癌症^[6]。联苯胺是染料工业的重要中间体，其毒性很强，联苯胺可导致膀胱癌、肾癌、输尿管癌等，其发病率为正常人群的 28 倍，其潜伏期也长达 20 年。

多环芳烃指具有两个或是两个以上苯环的一类有机化合物。多环芳烃是其分子中有两个以上苯环碳氢化合物，包括萘、菲、蒽、葱等 150 余种化合物。有的多环芳烃还含有硫、氮和环戊烷，具有致癌作用的多环芳烃物质多为 4 到 6 环的稠环化合物。国际癌研究中心（IARC）于 1997 年列出的 94 种可以对实验动物致癌的化合物。其中有 15 种属于多环芳烃。苯并芘是第一个被发现的化学致癌物，其致癌性很强，故经常以苯并芘作为多环芳的代表。多环芳烃类化合物可诱发鼻咽癌、肺癌、食管癌、贲门癌、肝癌、胃癌、白血病、大肠癌、膀胱癌、皮肤癌、阴囊癌等多种癌症^[7-9]。

常见的抗癌化疗药物如环磷酰胺，其在体内经肝细胞中细胞色素 P-450 的氧化、裂环生成中间产物环磷酰胺，经血液循环转运至肿瘤细胞内，解离出具有强大功能的磷酰胺氮芥，其与 DNA 结合并发生烷化作用，最终导致 DNA 的损伤，来抑制肿瘤细胞生长繁殖^[10]。环磷酰胺的抗癌谱较广，其对恶性淋巴瘤的疗效显著。但长期大量使用该药也可对正常细胞的 DNA 产生损伤效应，诱导新的癌症发生。其主要引起膀胱癌、白血病。

黄曲霉毒素是二氢呋喃香豆素的衍生物。黄曲霉毒素主要由黄曲霉产生的次生代谢产物，在湿热地区的食品和饲料中出现黄曲霉毒素的机率很高。黄曲霉毒素在 1993 年被世界卫生组织（WHO）癌症研究机构划定为 I 类致癌物质，其

是一种毒性极强的物质。黄曲霉毒素之危害性在于对人和动物肝脏组织具有破坏作用，严重时可诱发肝癌甚至导致死亡^[11]。在污染的食品中以黄曲霉毒素 B1 最为常见，其毒性和致癌性也最强^[12]。黄曲霉毒素 B1 在动物体内经细胞的内质网微粒体中混合功能氧化酶体系代谢，在微粒体混合功能氧化酶系的作用下黄曲霉毒素 B1 发生脱甲基化、羟化以及环氧化反应，主要代谢产物为黄曲霉毒素 M1，黄曲霉毒素 P1，黄曲霉毒素 Q1 和黄曲霉毒素 B1-2, 3-环氧化物。黄曲霉毒素的细胞毒作用是通过干扰信使 RNA 和 DNA 的合成，从而干扰细胞蛋白质合成导致全身性损害。

病毒感染机体后，其病毒 DNA 经常与感染细胞基因组的 DNA 发生整合从而诱导癌症的发生。其中乙型肝炎病毒（HBV）及丙型肝炎病毒（HCV）均与原发性肝癌有着密切联系。乙肝病毒可导致乙型肝炎，慢性乙型肝炎导致肝硬化，最终诱发原发性肝癌。乙型肝炎病毒含有独特基因，其编码的蛋白质可以激活细胞癌基因从而导致肝癌的发生。丙型肝炎病毒可诱发原发性肝癌的分子机制与乙型肝炎病毒不同。丙型肝炎病毒感染通常引起慢性炎症，导致肝细胞不断发生破坏和再生，这一病理过程是原发性肝癌发生的重要原因。EB 病毒是嗜 B 淋巴细胞的人疱疹病毒，其主要侵犯 B 淋巴细胞。细胞受 EB 病毒感染影响转化的 B 淋巴细胞的分裂与增殖过程，当其受到辅助因子的促发，个别细胞就可发生染色体易位等变化，最终导致这些细胞转化为恶性肿瘤细胞。EB 病毒主要引发恶性淋巴瘤和鼻咽癌。人类乳头瘤病毒-16 及 18 亚型与人宫颈癌有着密切关系，尤其是 HPV16 亚型。该病毒在侵入宿主细胞后，可通过其病毒基因的作用，导致宿主细胞癌变。细菌感染如胃部定植的幽门螺杆菌，其长期感染可诱发胃黏膜上皮 DNA 损伤并干扰细胞 DNA 的修复过程，最终可诱发胃癌。肠道菌群失调导致的各类疾患，均可诱发肠道慢性炎症反应，造成黏膜细胞的 DNA 损伤，微生物在致病和致癌过程中也有着十分重要的作用。

DNA 自发性损伤包括 DNA 复制中发生的错误和 DNA 自发化学损伤。1. DNA 复制中发生的错误：以 DNA 为模板按碱基配对原则进行 DNA 复制是极其严格而精确的事件，但也并不是完全不发生任何错误的。复制过程中如有错误信息的核苷酸参入，DNA 聚合酶会暂停催化作用，以其自身的 3' -5' 外切酶的活性切除错误的核苷酸，而后再继续开始正确的复制。这种校正作用是广泛存

在于原核和真核 DNA 聚合酶中的,可以说是对 DNA 复制错误的重要修复形式,保证了复制的准确性。2. DNA 的自发性化学损伤:生物体 DNA 分子可由于各种原因发生改变,包括点突变 (point mutation); 碱基插入 (insertion); 碱基缺失 (deletion); 双链断裂 (double strand break); 倒位或转位 (transposition)。以上因素均可导致 DNA 损伤从而使 DNA 核苷酸序列永久性改变,并导致遗传特征的改变。

1.1.2 DNA 损伤修复方式及特点

当正处于增殖或是静息状态的细胞受到 DNA 损伤因素的刺激时,基因组 DNA 的完整性面临严重威胁,将使机体产生一系列的生物学反应。普遍的观点认为细胞针对 DNA 损伤后的第一反应就是修复^[13]。当 DNA 的损伤有望被修复时,细胞便启动修复系统来修复损伤的 DNA。此 DNA 损伤将使细胞停滞在周期检查点。这种停滞作用使细胞有机会在重新复制和有丝分裂前拥有足够的时间来进行有效的 DNA 修复,因此可以防止遗传改变导致基因组的不稳定。另一方面,当 DNA 损伤较为严重而修复无望时,细胞则走向程序性死亡,以此消除受损的细胞,从而避免将错误的遗传信息再传递给子代细胞或是避免细胞发生恶性转化。DNA 损伤的修复是保持细胞基因组的完整性的重要机制。

DNA 损伤修复过程是多因素共同参与、多步骤的复杂过程。那么对于不同类型的 DNA 损伤,其进行的修复方式也大不相同。在哺乳动物中,所进行的 DNA 修复方式主要包括以下几种: 1. 核苷酸切除修复 (Nucleotide Excision Repair, NER), 可针对 DNA 分子链发生的螺旋扭曲损伤以及链内交联和氧化损伤^[14]; 2. 碱基切除修复 (Base Excision Repair, BER), 其主要负责的是切除由于内源性生成的化学物质而引起的修饰碱基或者单链断裂^[15]; 3. 错配修复 (Mismatch Repair, MMR), 主要针对由 DNA 损伤试剂导致的碱基错配以及在 DNA 的复制和重组过程中造成的单个碱基的错配和小片段的插入或缺失^[16]。4. 同源重组 (Homologous Recombination, HR)^[17] 和非同源末端连接 (Nonhomologous end-joining, NHEJ), 主要针对 DNA 双链断裂的修复^[18]。

切除修复又称为切补修复。其包括一系列的复杂酶促反应来使 DNA 修复复制过程。首先核酸内切酶识别 DNA 的损伤部位,并在其 5'端作一切口,再在其外切酶作用下从其 5'端到 3'端的方向来切除 DNA 损伤的部位;然后在其 DNA

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.