

生物膜的某些辐射生化效应

一、引言

近年来由于新技术的应用(如:冰冻蚀刻电镜,扫描电镜,同位素示踪,细胞电泳等)以及选用了适当的实验材料,有关生物膜的结构和功能的研究有了蓬勃开展。人们进一步加深对生物膜的了解,不仅在弄清细胞功能活动的规律性中有重要意义,并将对探讨细胞分化和增殖的失常、体液调节的改变以及遗传变异等诸问题的本质提供理论依据。生物膜的研究已成为当前生物科学领域中前沿研究之一。细胞的许多重要的生命活动都与膜上的脂质、蛋白质等的结构与功能有关。所以在放射生物学研究中也很自然地对生物膜的辐射敏感性给以很大的注意,甚至出现了辐射的膜靶子假说。有关这方面的一些工作,特别是膜的通透性,膜的能量代谢等工作的综述可资参考^{1~4}。本文仅就电离辐射对生物膜某些生化过程影响的近期文献作一简介。

二、生物膜的液态镶嵌模型

Singer 等人在热力学和生物化学研究的基础上,提出了质膜的二维液态镶嵌模型⁵。质膜的结构主要是脂质双层结构中镶嵌着可移动的球形蛋白质和糖蛋白(图1)。

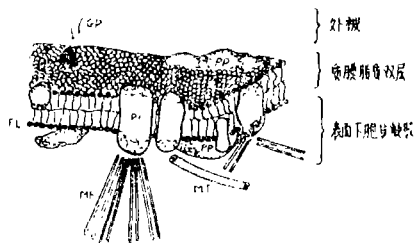


图1 膜结构的液态镶嵌模型

细胞表面分子结构示意图, PP: 周围蛋白质; PI: 整合蛋白质; FL: 脂质双层; MF: 微丝; MT: 微管; GP: 糖蛋白。

在脂质双层中全部脂质(主要为磷脂以及少量的糖脂)分子的亲水端都朝向膜的两表面,疏水端则朝向膜的中央。整合蛋白质镶嵌在脂质双层内,总有一个疏水区埋藏在脂质双层中,并有亲水区暴露在双层外。这类蛋白占质膜蛋白质总量的70~80%。有的整合蛋白质是糖蛋白,它的寡糖链均突出于质膜外面,是细胞表面的各种受体,参与了细胞同周围环境的相互作用,如细胞的增殖或运动的抑制等。糖链中的糖残基主要是D-半乳糖, D-甘露糖, L-黑藻糖, N-乙酰氨基葡萄糖, N-乙酰基半乳糖, 唾液酸等。有些高度特异性的整合蛋白质是抗原。另外一种叫周围蛋白质,它不嵌在脂质双层内,只附着在内、外侧表面,有的周围蛋白质和整合蛋白质的露在膜内侧的亲水区相结合。周围蛋白质的收缩调节着整合蛋白质在膜内的位置。由于周围蛋白质可以伸展和收缩使细胞变形,所以许多细胞功能(如吞噬、胞饮等作用)与此有关。膜脂质双层中的磷脂分子在本单层中可侧向流动,也可以绕膜平面的垂直轴旋转。一个脂质分子的侧向流动的速度很高,每一分子与其周围的分子互换每秒钟可达 10^8 次,所以这很可能是一种频率很高的摆动,而不是一种缓慢的流动。蛋白质镶嵌在脂质双层中,也可以在膜平面上作侧向流动和旋转。因此,参与膜组成的脂质和蛋白质都能以不同的速度自由地移动和互相混合,这些组分的侧向流动显然受许多因素的影响,例如,温度的高低,分子间引力的性质,亲水和疏水键的存在,表面电荷的多少等诸因素的影响。膜的粘度决定于构成膜的脂质双层的脂质分子中脂肪酸链的饱和程度大小或胆固醇的含量多少。脂肪酸链的饱和程度愈大或胆固醇含量愈高,那么粘度

就愈大（即流动性愈小）。反之，则膜的粘度愈小。

质膜的另一特点是其不对称性。例如，脂质的分布是不对称的，虽然同一种磷脂可见于脂质双层的任一层，但其数量是不等的。蛋白质和糖都表现出绝对的不对称性。这种不对称性显然表明了膜的两面在功能上有差别。质膜的适应性也受其它结构成分的调节，在质膜表面下胞质凝胶有较多的微丝和微管。质膜内有些糖蛋白分子的底部与微丝或微管相连，后者可以限制或影响糖蛋白的移动，又可能是联系细胞表面和细胞内部的一种传导装置。细胞表面的这种结构模型可以满足其接受、转换传导和应付外界刺激的功能需要。

生物膜结构中的组分可能经常是处于运动和变化中，这就保证它的正常功能的活动。并且，这一特征也是它对外界刺激作出迅速反应的基础。这些刺激可能是生理性的或是病理性的，外源性的或是内源性的，也可能是物理的、化学的或是生物的。很显然，膜组分中的某些超分子结构的排列很容易受到较小强度或较小刺激的影响。例如，电磁场的作用可使在膜平面上整合蛋白质和受体一类的带电分子发生移位^[6]。然而，这些组分经过一段很短的时间后（如：经过几个小时）又能恢复到原来的位置上去。这说明生物膜确是具有较好的适应性和恢复能力，这在以下讨论辐射效应中也能见到。

三、膜的电离辐射效应

电离辐射引起生物膜结构改变的原初效应尚不清楚。但是，生物膜是一个浓集体系，很容易受到射线的直接“击中”，膜上的肽键，-SH基和-CH=CH-链则成为直接击中的靶子。然而，在生物膜的大部分活性物质中，水仍是主要成分，电离辐射产生的各种自由基与膜上的蛋白质和脂质起着激烈的反应。例如： H^{\bullet} 对-SH，-S-S-，以及咪唑反应激烈。 OH^{\bullet} 是最活泼的氧化剂，能迅

速同色氨酸，苯丙氨酸，-SH及-CH=CH-反应。-CH=CH-断裂，产生 α 、 β 不饱和羰基，并与位于膜表面的-SH形成硫醚。 HO_2^{\bullet} 和 $O_2^{\bullet-}$ 同-SH基及多烯烃（如：不饱和磷脂）反应活跃^[7]（图2）。

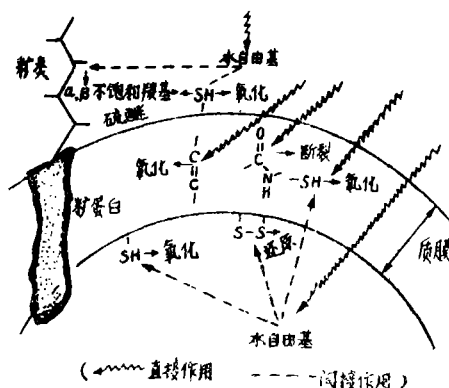


图2 细胞质膜上和质膜内的辐射敏感部位

由于细胞各种生物膜的基本组成相同，所以，人们可以把辐射引起质膜中的一些变化引伸到各种细胞器膜上去^[8]。

1. 辐射对膜表面电荷的影响

细胞表面通常带有负电荷，主要来自暴露在膜表面上的透明质酸，唾液酸和硫酸软骨素等基团，也可能来自带电荷的氨基酸侧链和磷酸基团。各种带电荷基团的比例和其性质决定于细胞的类型。利用细胞电泳技术，在膜表面结构中无论是其成分的变化或是表面电荷的改变都可在电泳泳动度（EPM）的增减上反映出来。

Sundaram^[9]报告了人红细胞经小剂量照射后，EPM发生了改变，在25~250伦的剂量范围内EPM的变化具有上下摆动的特点，即在125和200伦剂量时，细胞EPM最低，几乎与对照细胞相似，而在100和175伦时，细胞EPM最高。红细胞如经唾液酸苷酶处理后，它的EPM都大大减慢，由于唾液酸是红细胞膜上带有负电荷的组分，因此EPM的增快或减慢是与细胞表面的唾液酸量的多少有着平行的关系。Miyazawa^[10]也指出C57BL16系小鼠胸腺细胞在整体或

离体条件下经170伦X线照射后1小时细胞的EPM减慢,至照后2小时下降到最低值,约为正常的70%。Sato等人^[11]在大鼠红细胞膜表面电荷减少与唾液酸移位的关 系 研 究 中,同样观察到随着照射剂量的增加(100~3000伦),膜上的负电荷消失也愈多,细胞的电泳速度就更慢。在照射后4小时达到最低值。在一些肿瘤细胞培养的实 验 里,EPM减慢也是很明显的。50~3000伦X线的剂量范围内,小鼠乳腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤和腹水癌细胞的膜表面电荷下降了60~95%^[12~14]。

然而,另外一些学者以同样方法或用细胞在双层多聚体——水分布系统方法均未能在红细胞、白血病细胞或黑色素瘤细胞培养中见到同样的效应^[15、16]。在艾氏腹水癌细胞的工作中,有的认为射线减慢了癌细胞的EPM^[17],而有的则报告了EPM的早期增高^[18]。这些互相矛盾的资料很可能是由于各种细胞株的表面状态不同,照射剂量不同以及观察时间不同所引起的。细胞膜表面电荷的变化往往是在照射后即刻就见到,照射后经过一段时间,这种变化就不易察觉,因为膜结构受损后通过本身的修整作用就能很快恢复到原来的状态。膜结构恢复的可能性和细胞本身的辐射敏感性有关^[19]。例如,在六种哺乳类细胞(黑色素瘤的B16-C2W细胞,腹水型肝癌细胞及红细胞,乳腺癌的FM3A细胞,Burkitt淋巴瘤的P3HR-1细胞)和细菌E.coli K-12的实验中,膜表面电荷都因照射而消失。但是,经过一段修整时间后,辐射抗性的B-16-C12W细胞和E.coli K-12中电泳速度明显恢复,而辐射敏感的淋巴细胞则未见到恢复。

关于膜表面电荷发生变化的原因已经有了一些资料。Sato等人^[11]认为膜表面的唾液酸或透明质酸等分子的移位是电荷发生变化的原因。他们观察到在大鼠红细胞膜中唾液酸的含量未见变化,但是唾液酸分子却在膜上发生了移位,从膜的外周层(0~7.5

埃)移位到膜的深层(9.17~17埃)从而使膜表面电荷降低。这种膜结构遭到暂时性混乱的理论得到了另一些实验的支持。如果照射前在培养物中加入某些化合物,如:高锰酸盐,-SH阻断剂(对氯汞苯甲酸,碘乙酰胺或N-乙基顺丁稀二酰亚胺等)或外源凝集素(Lectin)可以防止这一辐射效应的出现^[9、12、14、20]。很可能是膜结构经这些化合物的温和固定后,那些带负电荷的分子就不再移位,从而防止或减轻了辐射效应。细胞经秋水仙碱或细胞松弛素B处理后,因辐射引起的EPM减慢的现象可被阻断。这表明细管状高聚蛋白质在保持质膜表面电荷的稳定性中起着重要的作用^[14]。另外,在艾氏腹水癌细胞的实验里,辐射引起EPM减低现象可因肝素处理而得到纠正^[21],其原因是受照后在膜表面上出现了一种具有脂蛋白性质的脂酶。肝素激活了脂酶,后者使带有正电荷基团的脂肪酸释出,从而提高了细胞表面的净负电荷。辐射损伤后细胞周围环境中某些阳离子的存在对其EPM的降低很有影响。例如,大鼠红细胞和小鼠黑色素瘤B16-C2W细胞在1000伦X线照射后3小时,如培养液中有Ca²⁺离子存在,那么EPM降低的程度大大超过了无Ca²⁺离子的对照细胞^[22]。

由于生物膜的化学组成和其结构十分复杂,目前尚不能得出最后结论,究竟是那些组分在膜电荷变化中起主要作用。当然,在整体条件下进行照射,情况就更为复杂了。不过,少量资料表明,无论是整体照射或是离体照射,辐射对艾氏腹水癌细胞表面电荷的影响是相似的。

总之,多数资料说明,辐射引起质膜表面电荷改变是膜上超分子结构遭到破坏的结果,而不是膜上某些化学组分的改变或丢失所致,并且膜表面电荷的改变在多数情况下是暂时性的。我们知道,膜表面电荷与细胞代谢、增殖状态密切相关,如增殖快速的生殖上皮细胞,胚胎细胞,造血细胞以及恶性

肿瘤细胞的膜表面都呈现较高的负电荷性,表现为电泳速度较快。因此,对细胞表面膜电荷,特别是在整体条件下对辐射早期进行系统的分析研究似乎很需要。

2. 辐射对膜脂质成分的影响

各种类型的生物膜都具有特有的脂质成分。脂质双层中内外两层的脂质分子不同,而内层则含磷脂酰乙醇胺,磷脂酰丝氨酸较多。在同一细胞的不同部位上脂质双层中的脂质分子也不同。

脂质的不饱和碳氢基部分能直接被氧化或者被来自水射解所产生的自由基所作用,在这一过程中,受到无机铁离子和铁蛋白所催化。不饱和丙二酸酐是脂质和其它中间物氧化的最终产物,它们主要来源于不饱和磷脂的崩解,通常会影响蛋白质的构型,使膜结构发生改变。例如, Yukawa 等人^[23]在离体系统里进行了 γ 线对大鼠肝微粒体膜脂质氧化影响的研究,发现在大剂量,高剂量率照射以及低浓度的微粒体膜的条件下,脂质的过氧化程度明显升高,同时也使膜上的一种整合蛋白(细胞色素P-450)的含量减少。如在照射时应用自由基的清除剂(Tinoridine)可阻止脂质的过氧化过程,也未见细胞色素P-450活力丢失。可见, γ 辐射引起膜脂质与活性自由基相结合产生了大量的过氧化物,以致与脂质以疏水键牢固相结合的整合蛋白质断裂,出现了细胞色素P-450的破坏。

电离辐射对脂质成分改变的影响是很明显的, Колонийцева 等^[24]报告了大鼠经1200伦照射后1小时,肝细胞器中脂质成分就发生了变化,内质网中胆固醇的量增加,而在线粒体和微粒体结构中的磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺量则减少。这些膜脂质含量的改变影响着膜结构的强度,从而使其功能特性的发挥出现障碍。受照大鼠肝细胞的细胞器中各种磷脂(包括磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺、鞘磷脂以及胆固醇)的更新速度在辐射损伤后的早期就开始加快。

已经证明,溶性双磷脂酰甘油是离子经线粒体膜进行运输的载体之一,它是线粒体膜磷脂成分中的稀有成分。电离辐射使其含量减少,同时也使线粒体运输钾系统受到抑制,照射后3小时钾离子运输速率不到对照的一半,可见辐射导致膜磷脂的变化严重影响着生物膜的通透功能。

电离辐射对各种细胞器膜脂质的影响也不尽相同。有人在家兔肝细胞的各种细胞器膜的研究中,发现200伦照射后在成年兔和30天兔胚肝线粒体上的磷脂总量增加了20%,而在细胞核膜上则下降了23%。在微粒体部分不含心磷脂,而线粒体中则有鞘磷脂的释出^[25]。 γ 线照射引起 E. Coli B/r 磷脂代谢的异常,磷脂酰丝氨酸和双磷脂酰甘油含量随着剂量(0~54千拉德)加大而增加,而磷脂酰甘油的合成反而减少。^[26]

生物膜上脂质除了它的成分和含量变化外,脂质-蛋白质大分子间的连接状态对膜的功能活动具有重要意义。在辐射引起膜结构脂质双层变化的研究中, Yonei 等人^[27]根据1-苯胺基-8-萘-磺酸盐与红细胞膜结合产生荧光的特性,证明了X线照射剂量为100伦时,红细胞膜上的脂质双层结构就出现了破坏,并且在100~500伦照射剂量范围内,相对荧光强度减弱很快,但在500~4000伦照射后荧光减弱比较缓慢。这类损伤很可能由于脂质-蛋白质间相互作用发生变化而使膜蛋白质的结构改变所造成。

有些报导指出,电离辐射使膜结构出现暂时性的混乱,表现为膜的液态变化很快,这是与膜脂质成分的迅速改变有关^[28]。可以认为,脂质分子及其含量的变化可能是电离辐射引起脂质代谢途径中各种酶类活动改变所致。因此,深入对膜脂质变化的原因进行研究,将有助于阐明生物膜辐射效应的发生机制。

3. 辐射对膜蛋白质功能的影响

质膜和细胞器膜含蛋白质量高达50~70%,大量的膜蛋白质本身就是一些酶类和

受体,所以膜的各种辐射效应很可能是由于这些蛋白质变化所引起的。电离辐射作用使蛋白质结构中的-S-S-键还原断裂,-SH基氧化,氢键和肽键射解等等。这些在蛋白质结构中极为重要的键受到损伤,破坏了蛋白质一级和高级结构的完整性,随即丧失了膜的正常功能活动。

电离辐射引起膜上任何组分分子的改变都会对膜结合酶发生影响。一些资料表明,表面电荷对膜结合酶活力也很有影响。我们知道,在膜上酶蛋白的一定部位与一定的脂质相连接时是一种构型,当这相接的脂质被除去后,酶蛋白就变为另一种构型,随着它的构型变化,酶蛋白的功能也起了变化。甚至在辐射剂量较小的情况下,即在不引起膜结构完整性改变的照射剂量下,也能见到膜结合酶的活力变化。

腺苷酸环化酶(AC)是膜结合酶之一,它在生物刺激和信息的传递中起着重要的作用。在离体系统中证明了AC只有在脂质存在情况下才显示活性。AC在cAMP系统中占有重要的位置,它受到电离辐射作用后,活力迅速改变,AC在离体条件下,对射线很敏感。Кузин等指出,在50和250伦^[20]照射后1小时,大鼠20天胚肝细胞膜上的AC活力很快上升了20~115%。然而,当照射剂量增至250~500伦时,出现了另一种变化:酶活力随剂量增加而下降。但是,即使照射剂量高达1000伦时,酶活力仍较对照为高。

Kankura等人^[30]观察到⁶⁰Co γ 线照射剂量的增加与大鼠肝细胞质膜中AC活力的下降成线性关系。但是,当照射剂量超过了50千拉德时,AC活力下降程度减缓,所以,剂量效应曲线的斜率开始较大,50千拉德以后变为平坦。显然,说明AC至少含有二种辐射敏感性截然不同的组分。

另一方面,在整体条件下小鼠肝细胞质膜上的AC未见有这样快速的变化,而且文献报导的结果也很不一致。有人认为,只有

800拉德照射后24小时才见到AC活力的增加^[31]。而另外一些学者报告了在800伦照射后的整体实验中肝和脾中的AC活力甚至降低了90%。也有人认为,800拉德照射后24小时内小鼠肝AC活力虽未见改变,却发现照射后1小时AC对胰高血糖素的激活反应有了明显降低,说明了射线作用后在细胞膜上确是存在着某些损伤,表现为胰高血糖受体的破坏^[32]。小鼠经200和400伦照射后15分~3小时内,脾中AC活力增高,而800伦照射后没有见到活力的增加,这可能是照射剂量增大使细胞膜的损伤加大所致^[33]。然而在我们的工作中,800伦 γ 线照射小鼠后即刻,脾中cAMP量明显升高,却又表明AC活力增加的可能性^[34]是存在的。

Asami等人^[35]曾以X线照射小鼠颈部,发现辐射抑制了异丙基肾上腺素(IPR)的注入对腮腺中升高cAMP水平的效应。但是,在离体条件下,以X线直接照射肝细胞膜,甚至当剂量增加到9千伦时,也未见IPR升高cAMP含量的反应受到阻断。这些整体和离体实验结果的不一致性,很可能是由于动物不同,组织不同所致。但是在雌性大鼠实验中,IPR的注入使腮腺中cAMP含量明显升高,照射同样抑制了对IPR的反应,这与小鼠中结果相符。因此,可以认为,对激素敏感的质膜中腺苷酸环化酶系统的作用可能不是电离辐射的直接损伤。

cAMP-磷酸二酯酶(PDE)是cAMP系统中的另一个重要的酶,它破坏cAMP形成AMP。照射后1小时胸腺淋巴细胞中PDE活力受到激活,但接着就急剧下降。800拉德整体照射后3小时,小鼠肝中PDE活力明显下降,为原来活力的80%^[32]。但也有报导指出,C57BL小鼠经600伦X线照射后48小时,脾中PDE活力未见变化^[36],这可能是作者们并未对照射后早期进行观察的缘故。

500拉德X线照射后,连接在小鼠肝细胞质膜上的硷性磷酸酶得到了激活^[37]。大

鼠肝细胞质膜上的钠钾ATP酶活力在800伦照射后1小时急剧减少,只有原水平的60%^[38]。而然,Quastal等人^[39]曾指出,钠钾ATP酶的活力与细胞的功能状态有关,例如:在³H-毒毛旋花苷与人淋巴细胞质膜的专一性结合观察中,慢性粒细胞白血细胞的结合力较正常淋巴细胞低得多。作为细胞膜标记的另一膜结合酶,大鼠肝质膜5'-核苷酸酶的活力在照射后两个月内始终处于较高水平^[40]。小鼠肝细胞核膜上的NAD-糖键水解酶的活力在250拉德X线照射后3和6小时稍有降低,但在24小时后就明显升高^[41]。Mitchel报告了*Micrococcus radiodurans*细胞壁上含有一种与脂质相连接的核酸外切酶^[42]。电离辐射产生了羟自由基,使外切酶向周围环境释出,进一步研究证明外切酶通过疏水性的相互作用与脂质以共价键相结合而固定在膜的一定的位置上。这种脂质是一种不饱和脂肪酸。电离辐射切断了脂质与细胞壁上组分的连接,使其组分释出。

以上资料表明,生物膜受到任何干扰后,都会使其有关的膜结合酶类活力发生变化,而这些变化往往决定于各类细胞的膜内的超分子结构或是决定于酶蛋白的周围微环境。而且大多数膜结合酶在细胞代谢过程中都很重要,它们的损坏对细胞的正常功能影响很大。

蛋白质功能变化的另一方面表现为膜受体功能的变化。这在免疫反应与膜受体的例子是很明显的。哺乳动物的淋巴细胞具有高度的辐射敏感性,在免疫系统中可分为两类。B淋巴细胞来自骨髓,它在体液免疫中起作用,而T淋巴细胞则来自胸腺,它是细胞免疫中的重要效应器。人B淋巴细胞含有浓度很高膜表面免疫球蛋白(SmIg)它的“成帽”功能在离体 γ 线照射后受到了抑制,抑制的程度决定于剂量的大小。这一效应在50拉德照射后2小时出现^[43],100拉德照射后成帽细胞减少一半,剂量继续增大,则成

帽减少速度变慢,当剂量为2500拉德时减少为70%以上。25和2500拉德照射后2小时,T淋巴细胞E-玫瑰结的形成分别受到了10~80%的抑制。这些资料表明,电离辐射使B和T淋巴细胞膜受体出现了早期变化。90,226或905拉德X线照射后1~2小时,W138人纤维母细胞结合刀豆球蛋白的较对照细胞为多^[44]。同时也观察到升高了的结合力很快就得到恢复,即在照后3小时受体结合能力恢复到了原始水平。小鼠在整体条件下受到照射,血中各种细胞成分中见到类似的现象^[45,46]。这些资料也表明,质膜上的组分分子在照后很快就进行了重排,尽管这一类型的重排是暂时性的^[47]。刀豆球蛋白A(ConA)试验也表明,经外界因子作用后出现了更多的外源凝集素结合的位点。这些“隐蔽”的位点可能是处在膜的深部,它是否同正常位点的功能完全相同是一个有待进一步阐明的问题。就隐蔽位点出现的机制而言,它是与X线引起的透明质酸和唾液酸的移位密切相关。我们知道这二种组分移到质膜深层是膜表面电荷减低的主要原因。外源凝集素结合受体的状态可能影响着淋巴细胞对分裂刺激(mitogenic stimuli)的反应能力。事实上在100和1000拉德照射后经PHA^[48~50]或ConA处理后^[51],人和猪淋巴细胞的母细胞形成能力减低了10~95%。大鼠淋巴细胞一般较不敏感^[52]。电离辐射对各种受体的作用也很可能与质膜的超分子结构遭到破坏有关。由于有关这方面的资料尚少,所以进一步研究膜受体在正常及辐射影响下,在膜上的定性和定量分布的情况是很需要的。

四、生物膜是射线作用的可能靶子

近十几年来,生物膜在辐射损伤发展过程中所起的作用,重新受到了许多学者的重视。大家知道,膜的氧效应很高,而对核酸损伤的氧效应较低。所以有人推论,细胞的增殖死亡至少是两种重要靶子之一受到了电

离辐射影响的结果^[58]。这两种靶子,就是DNA和膜(原核细胞膜或真核细胞的核膜)。并且这两种靶子的损伤是互相影响的。Zermeno等人^[64]认为在哺乳细胞中,核膜可能是和包括遗传物质DNA在内的辐射敏感体积相连接。以核、线粒体、质膜或内质网为材料的大量生化研究都证明了核酸和生物膜有着极为密切的关系,例如,最近在人淋巴细胞线粒体膜中发现了一种特异的DNA部分^[55~59],所以人们提出了DNA-膜复合体作为联合的放射化学靶子的设想。当然,由于这一复合体不仅在胞核中,而且在许多细胞器中都存在,这样就为不同类型的辐射效应提供了各种靶子。

DNA-膜复合体的成分除DNA外,还含有RNA,非组蛋白,组蛋白和脂质(中性脂肪和磷脂)^[58,59]。由于DNA膜复合体在离体条件下有合成DNA的能力^[60],并且DNA的合成是从核膜开始,所以DNA-膜复合体功能上的重要性就在于它调节着染色体(DNA)复制的起动。无论是在整体或在离体条件下它都显示出不同程度的辐射敏感性。大家知道,正常DNA在超速离心沉降过程中,总是伴有一定量的蛋白质和脂质,后两者都是膜的组分。但是,100和800拉德照射后就破坏了这一沉降图谱。DNA不断从这些伴生的大分子分离出来。然后,在修复过程中,DNA和其它组分重新得到了连接^[58~60]。大鼠经50到5000伦整体或离体照射后,胸腺中高分子量的DNA的弹性粘度迅速下降,这些高分子DNA含有由脂质分子连接的亚单位,在这里,脂质分子作为一种连接物(linker)而存在。在胸腺中没有见到这种弹性粘度的恢复,但是在照射后数小时内,肝中的变化是可逆的^[61]。这些观察说明,各种细胞的辐射敏感性在分子或超分子水平上是各不相同的。

在生物结构复合体中究竟对辐射敏感的部位在哪里。在高度组合的生物颗粒中,不同组分都可能单独地遭到电离辐射的作用,

很显然,各种组分之间相互都有影响。然而,不少资料证明,在复杂的生物系统中,脂质组分可能是整体照射时最为敏感的靶子。脂质组分也是大量过氧化物自由基的原料。脂质自由基使DNA分子发生改变。Стражевская等人^[61]归纳了文献和他们的材料,提出了DNA-膜复合体辐射损伤机制的一种假说。他们认为,电离辐射损伤了DNA-膜复合物中的脂质分子,破坏了脂蛋白连接物。在正常情况下,通过脂蛋白连接物才能使DNA亚单位与膜结构紧密结合(图3)。电离辐射作用的结果是DNA复制子亚单位因脂质连接物破坏而释出,DNA亚单位甚至进一步的受到了脂质氧化产生的自由基或是过氧化物所破坏降解,从而丧失了DNA亚单位的正常复制功能。DNA-膜复合体辐射损伤学说不仅解说了脂质双层氧化和DNA的相互关系,也说明了细胞经损伤后辐射效应是怎样扩大的。

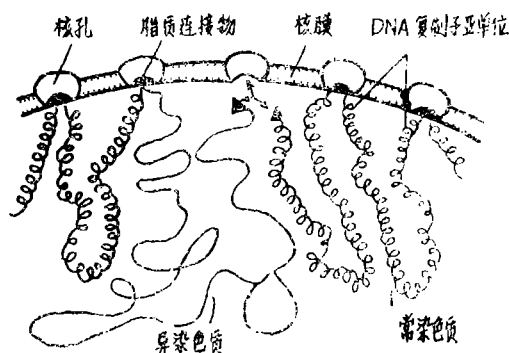


图3 辐射对真核细胞中DNA-膜复合体作用机制模式图

(图中表示了DNA和核膜的相互关系,箭头所指为射线的作用部位,脂蛋白连接物和DNA间为 $1\sim 2\times 10^6$ 道尔顿)

在膜的辐射损伤发展过程中,脂质的作用在另外一些实验里也得到了证实。例如,维生素E缺乏的小鼠实验里,观察到动物出现了类似慢性放射病的症状,因为维生素E是一种天然的抗氧化剂,由于它的缺乏,脂质就更多地遭到氧化。维生素E缺乏的小鼠或维生素E缺乏的培养细胞的辐射敏感性都

大大增高,而且在游离细胞膜中的脂质过氧化能力也比正常细胞膜要高^[62]。

由于细胞结构的复杂性,人们仍然很难设计出一种实验,同时观察膜和核的辐射损伤。有人在中国地鼠卵细胞中比较了¹²⁵I-DNA前体和刀豆球蛋白A与膜结合效应,发现在辐射引起细胞死亡中膜损伤或胞浆损伤的意义不明显^[63]。然而,核膜或各种细胞器损伤的重要性仍容忽视。很显然,在照射剂量甚至低到30~50拉德时,膜效应至少部分地参与了“分裂前”或“间期死亡”的发生。但是,在哺乳动物间期死亡中的某些方面的辐射生物效应中(如:细胞膜通透性的改变以及巨大细胞的形成等方面)细胞膜的组分很可能是射线的主要靶子。

五、结 语

近来,在膜的微管-微丝和高尔基氏复合体中也发现辐射引起膜结构和功能的变化。在离体条件下350~1500拉德的剂量范围的 γ 线照射抑制了微管的高聚作用^[64]。在整体照射小鼠的实验里,450~905伦X线照射使肝细胞高尔基氏复合体的功能有了改变,表现为糖蛋白合成中的糖基化作用比多肽链合成对辐射更为敏感,这在人胚胎纤维母细胞培养中也能见到,这些事实说明了膜组分的装置排列出现了混乱^[65,66]。高尔基氏复合体在受损伤膜结构的更新中起着重要的作用,因此,这一细胞器结构排列破坏,势必影响细胞的正常功能。

如上所述,生物膜受到照射后立即出现了许多变化,这些现象多数是由于膜的超分子结构改变的结果^[28]。虽然目前还缺乏足够的证据说明在电离辐射引起细胞死亡过程中,膜损伤是射线的最初靶子。但是,辐射导致生物膜上的早期的,暂时性的改变显然会对辐射损伤的急性期的变化发生作用,以至在以后的损伤发展中出现了各种效应。因此,可以认为,对膜的辐射效应的进一步深

入研究,必将为阐明细胞损伤和修复的复杂过程的本质提出更多的理论依据,同时也为解决放射损伤防治的实际问题(如化学防护、药物治疗等)开拓新的途径。

(陆如山 李志旺 综述)

参 考 文 献

1. Myers D K: Adv Biol Med phys, 13: 219, 1970.
2. Wallach D F H: Biomembranes, 5: 213, 1974.
3. Кузин А М: Радиобиология, 16: 163, 1976.
4. Koteles G J: Atomic Energy Rev, 17: 1, 1979.
5. Singer S J et al: Science, 175: 720, 1972.
6. Poo M M et al: Nature, 265: 602, 1977.
7. Wallach D F H: The Plasma Membrane, Dynamic Perspectives, Genetics and Pathology, Acad Press, P.145, New York, 1972.
8. Hall J L et al: Cell Membranes and Ion Transport, Longman, New York, 1977.
9. Sundaram K et al: "Biological Aspects of Radiation Protection" (Sugahara T et al, Eds), Igaku Shoin, Tokyo, P.237, 1971.
10. Miyazawa T et al: Radiat Res, 79: 29, 1979.
11. Sato C et al: ibid, 69: 367, 1977.
12. Sato C et al: Biochim Biophys Acta, 448: 379, 1976.
13. Sato C et al: ibid, 470: 452, 1977.
14. Sato C et al: Exp Cell Res, 98: 90, 1976.
15. Walter H et al: Radiat Res, 59: 614, 1974.
16. Gersten D M et al: Exp Cell Res, 96: 215, 1975.
17. Stein G et al: Nature 193: 238, 1962.
18. Repacholi M H: Nature, 227: 166, 1970.
19. Sato C et al: Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.170, 1979.
20. Sato C et al: Radiat Res, 60: 506, 1974.
21. McConnell V et al: ibid, 72: 246, 1977.
22. Sato C et al: Int J Radiat Biol, 35: 221, 1979.
23. Yukawa O et al: Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.169, 1979.
24. Каломийцева ИК и др: Биофизико Сложных Систем и Радиационных Нарушений Изд «Наука», Москва, стр

- 168, 1977.
25. Mirakhmedov A K et al: Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.171, 1979.
26. Gholipour-Khalili K et al: ibid, P.167 1979.
27. Yonei S et al Radiat Res, 75 : 31, 1978.
28. Medvedev, B I et al: Proc 4th Int Congr IRPA, Paris, P. 217, 1977.
29. Кузин АМ и др: ЦАН СССР, 233 : 979, 1977,
30. Kanakura T et al: Natl Inst Radiol Sci Ann Rept, Japan, P.27, 1977~1978.
31. Соболев АС и др: ЦАН СССР, 232 : 1445 1977.
32. Kydryashov Y B et al: Proc 4th Int Congr IRPA, Paris, P.1299, 1977.
33. Soltysiak-Pawluczuk D et al: Int J Radiat Biol, 29 : 547, 1976.
34. 中国医学科学院分院四室:放射医学4(总8期): 97, 1976.
35. Asami K et al: Natl Inst Radiol Sci Ann Rept, Japan, P.25, 1977~1978.
36. Konings A W T et al: Life Sci, 15 : 491 1974.
37. Konings A W T et al: Abstr, 11th Ann Meeting Eur Soc Radiat Biol, Edinburgh, 1975.
38. Рыскулова, С Т и др: Радиобиология, 16 : 652, 1976.
39. Quastel M R et al, Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.217, 1979.
40. Рыскулова С Т, Радиобиология, 16 : 115 1976.
41. Konings A W T et al: Int J Radiat Biol, 28 : 589, 1975.
42. Mitchel R E J, Abstract 6th ICRR, Tokyo, P.167, 1979.
43. Facchini A et al: Radiat Res, 68 : 339, 1976.
44. Koteles GJ et al: Nature, 259 : 507, 1976
45. Kubasova T et al: Proc 4th Int Congr. IRPA, Paris, P.1203, 1977.
46. Braeman J et al: Brit J Radiol, 47 : 297 1974.
47. Baral et al, Acta Radiol Ther Phys, Biol, 15 : 149, 1976.
48. Yosef HMA et al: Br J Radiol, 49 : 295, 1976.
49. Bricarelli FD et al: ibid, 50 : 235, 1977.
50. Ilber PLT et al, ibid, 44 : 834, 1971.
51. Vanghan-Smith S et al, Int J Radiat Biol, 25 : 73, 1974.
52. Song C W et al: Br J Radiol, 48 : 504. 1975.
53. Sztanyik L B: At Energy, 12 : 169, 1974
54. Zermeno A et al: Radiat Res 39 : 669, 1969.
55. Meinke W et al: J Mol Biol, 78 : 43, 1973
56. Meinke W et al: ibid, 86 : 757, 1974.
57. Kuo T M et al: Proc Natl Acad Sci USA, 72 : 5004, 1975.
58. Elkind M M et al: Int J Radiat Biol, 22 : 75, 1972.
59. Sherman C W et al, Arch Biochem Biophys, 182 : 573, 1977.
60. Ormerod M G et al: Biochim Biophys Acta, 228 : 343, 1974.
61. Стражевская НБ и др: Радиобиология 17 : 163, 1977.
62. Konings A W T: Abstr 14th Ann Meeting Eur Soc Radiat Biol, Jülich, 1978.
63. Warters R L et al: Curr Top Radiat Res Q 12 : 389, 1977.
64. Dubravsky N B et al, J Cell Biol 70 : Abstr 95, 1976.
65. Kubasova T et al: Int J Radiat Biol, 27 : 325, 1975.
66. Kubasova T et al: ibid, 29 : 533, 1976.

WR-2721 的抗辐射作用与临床应用的展望

抗辐射药物的研究已经有30年的历史了。在这期间许多国家先后投入了不少的人力,开展抗辐射药物的研究,合成和筛选了大量的化合物,找到了一些有效的化合物,其中研究最广泛和较深入的是氨巯基类化合物,如半胱胺、胱胺、AET和四氢噻唑等。

研究抗辐射药物的目的,最初是想预防辐射事故或核武器对人的全身辐射效应,近年来逐渐转变到改进恶性肿瘤放射治疗方面⁽¹⁾。但至今尚没有一个药物能理想地用于临床放疗实际。六十年代初期发现S-(2-巯乙基)硫代磷酸钠(WR-638或Цистафос)有较好