

众所周知,某些特殊的细胞(红细胞,眼晶状体细胞)在分化时发生染色质崩解和核的消失。随着细胞的成熟,DNA逐渐丢失,同时出现游离的3'-OH末端,并有单链断裂的蓄积。最近的研究指出,在小鸡晶状体细胞分化的最后阶段,DNA由一系列分子量大小不等的碎片构成,其长度尤如核小体中的DNA。Friend在研究白血病的红细胞分化的分子学机理时也得到了类似的结果。我们知道,在一系列化学和物理因子作用下,这些细胞会完全地转换自己合成血红蛋白的遗传程序,同时还伴有染色质结构的变化和部分降解。这时脱氧核糖核蛋白分解产物的分子学特征和染色质酶降解时的相同。由此可见,在细胞分化程序展开过程中,如同在受照射的胸腺细胞、淋巴细胞间期死亡中一样,染色质的分解按核小体间降解的机制进行。值得指出,紫外线、 γ 射线和化学物质一样,也是有效的分化诱导剂。换言之,在射线引起的反应中也会启动分化的遗传程序,并伴有染色质的分解和核的消除。需要强调指出,在上述分化及淋巴细胞死亡的例子中极为相似的是:机体内完成细胞的特殊功能与核的崩解密切相关。在细胞分化的终末阶段,细胞失去了分裂的功能,然而继续完成其特殊功能。淋巴细胞在染色质降解、核消失后发生细胞溶解可能也是由它在机体内的生理作用决定的。上述材料证实了淋巴细胞对甾体激素、烷化剂及电离辐射作用的反应中启动了细胞死亡程序的论点。

现在进一步讨论,启动程序的机理是什么,DNA辐射损伤的作用又如何?如上所述,细胞与糖皮质激素相互作用,首先是形成激素与受体的复合物,然后与染色质的特异部分结合,将它变为转录活跃的状态。在辐射损伤时染色质的结构变化直接由射线引起。受体参加上述效应的可能性不大,因为对糖皮质激素敏感的淋巴细胞只是辐射敏感细胞群中的一部分。由于DNA链的损伤可能成为诱导RNA聚合酶反应的位点,很可能为实现程序所必需的RNA是按照位于放射造成结构损伤处的那段染色质转录的。也很可能,DNA链的断裂促进染色体的程序控制因素发生换位,这与免疫球蛋白成熟假说的机制相似。最后,也不能排除这种可能,DNA降解的最初产物(可能在化学变化之后)成为封闭基因组特定部位阻遏剂的对抗物。

总之,本文所探讨的学说与既往的概念不同,认为受照射的淋巴系细胞的间期死亡是启动了特殊遗传程序的结果。淋巴细胞不是那种具有脆弱的结构功能组织的细胞,因而与受有害因子作用后易发生损伤的细胞不同。淋巴细胞群的死亡取决于它们在机体内的生理功能。电离辐射能引起基因组结构的破坏,激发启动死亡程序。用这个学说可以解释高剂量照射下核固缩变化反受抑制的事实,看来这是由于辐射封闭了死亡程序的诱导阶段而引起的。

〔魏康译 葛忠良校〕

人遗传性细胞对射线和射线类似化学物的高敏感性问题的

〔池永满生:组织培养 5(6):3~10,1979(日文)〕

前言

在微生物界,自Hill 1958年发现对射线高敏感性的大肠杆菌变异株Bs-1开始,而后各种变异株也相继出现。这些发现对解释射线和化学物质引起的突变机制和DNA修复的分子机制起了很大的作用。经过10年后,1968年Cleaver阐明了人类一种遗传病——色素性干皮症(Xeroderma pigmentosum, XP)的患者细胞对紫外线有极高的敏感性,原因是由于其DNA对紫外线损伤不能进行切割修补。自那以来,已有数种对射线(广义)高敏感性遗传病的报告。随着今后研究的进展,一旦阐明其高敏感性的原因后,用这些细胞逐步阐明射线诱发突变、致癌、老化等损伤的机制将是很有希望的。

X线高敏感性遗传病

1. 毛细血管扩张性运动失调症(Ataxia telangiectasia, AT)的细胞称为AT细胞,来源于患者皮肤的成纤维细胞。本病属常染色体劣性遗传病,患者开始是小脑性运动失调,其后发展到语言障碍。能在病人耳、颊部皮肤和球结膜上看到毛细血管扩张,其它皮肤症状是色素沉积和脱出,出现咖啡色素斑等。血液中能检出IgA、IgE值低下和淋巴细胞减少等免疫学异常。因此会频发呼吸系统感染,患慢性肺炎和淋巴网状内皮系统恶性肿瘤的AT患者多死于青春之前。

AT患者如患恶性肿瘤受放射治疗时,用普通剂量即能引起溃疡等严重反应,少数还会引起死亡。可

见AT细胞对电离辐射有高度的敏感性。Taylor等首次报告了AT细胞对 γ 射线的敏感性比正常细胞约高4倍,而对紫外线的敏感性又和正常细胞相同。

这样高敏感性的原因是什么呢? Paterson等在氮气条件下用大剂量的 γ 线照射AT细胞后抽出DNA,再与 γ 核酸内切酶(是特异辨认受 γ 线照射所引起的碱基损伤而起第一阶段修复作用的酶)作用后,此DNA的修复能力,只剩有正常细胞的1/4。可是 γ 线照射造成AT细胞的核酸的无嘌呤位点(apurinic site)和嘧啶损伤的修复是正常的,这可以认为AT细胞存在着未知碱基损伤修复能力的缺陷。而AT细胞对 γ 核酸内切酶敏感位点的修复能力却和正常细胞相同;以克隆形成能力的实验指标看,碱基修复能力缺陷的AT细胞和正常细胞一样,对 γ 线的敏感性和正常细胞相同。因此,阐述Paterson实验中碱基损伤修复能力缺陷的AT细胞的放射高敏感性的原因是有困难的。

但对AT细胞进一步的研究表明,AT细胞所含有的PA酶活性小,是否这正是AT细胞高敏感性的原因呢? PA酶的真正底物是什么?把这些和Paterson等的发现连系起来加以考虑,对有关问题的判明是有希望的。

2. 视网膜母细胞瘤(Retinoblastoma),该病发生在幼儿哺乳期,有遗传和非遗传性两种。前者显示有80~90%的显性遗传。约在生后数月,主要发生两眼肿瘤。在第13号染色体长臂部份短缺(D_q^{-} , D-缺失)的患者中,并发现视网膜母细胞瘤者至今已约有10例报告。因这些患者的染色体缺失只限于 $q^{14} \sim 21$,故可认为这些部位的基因缺失和视网膜母细胞瘤有关。此外D-缺失型患者多数并发有小头症、骨骼异常等畸型。

Little报告了特定的D-缺失型患者的细胞克隆形成能力的鉴定,它比正常细胞有高度的敏感性,这个敏感性正介于正常细胞和AT细胞之间。但即使相同的D-缺失,也有敏感性和正常细胞一样的报告。在病例中我们发现有一例细胞对射线敏感性和D-缺失细胞相同,而其它5例只不过比正常细胞略高而已。因此,为了究明本症状和DNA修复缺陷的关系,有必要收集更多的症例。

对紫外线高敏感性的遗传病

1. 色素性干皮症 症状为颜面、手背等露出部位皮肤因色素沉着和萎缩而发生角化,多数病变部会发生皮肤癌。属常染色体隐性遗传病。日本人的这种患者,除皮肤症状外,半数以上并发有精神脆弱、重

听、运动失调等精神神经症状。

所谓XP是日光过敏的一种。自最初记载以来已将近百年,但对其发生原因没有究明。Cleaver(1968)已指出,XP细胞相当于大肠菌的UVV⁻株,因为紫外线造成的DNA嘧啶损伤是不能进行修补的故此XP细胞也不能修复。这个发现使人们对人细胞DNA修复的研究有了迅速的进展。

通常可应用自动射线照相术(或X线照相术)对XP细胞的修复能力进行研究。该细胞一旦受紫外线照射后,DNA上的嘧啶损伤即形成。这种损伤是细胞死亡和突变的原因。正常细胞若发生这种损伤,在几天内,就可使99%的损伤从DNA上消除。从修复机制方面看,是除去了损伤部位含数十个核苷酸DNA的单链断片,并形成DNA单链的裂缝,再在酶的作用下对部份的DNA进行修补复制。这种修补复制,会从培养液中摄取 3H -TdR到DNA中,可由修复DNA修补量的自动X线照相术检出。研究结果表明,XP细胞的修复能力可以只有正常细胞的1%以下,一直到和正常细胞值一样(100%)。这是因为患者严重程度不同所致。而同一家系的XP患者都显示出相同的修复能力。这一点暗示着对紫外线损伤修复能力的程度是受基因控制的。

基于这种思路,de Weed-Kastelein等对伴有神经症状和只有皮肤症状的患者的细胞经仙台病毒融合构成异种的二核细胞,研究其经紫外线照射后修复DNA的合成。结果发现异种二核细胞的DNA修复能力几乎与正常细胞相同。这意味着XP细胞至少有二个以上基因控制,这些独立的基因是互相补充的。

XP细胞不仅对紫外线,而且对化学致癌剂和与DNA碱基结合的附加体损伤的切割修复能力也有缺陷,因此对致癌剂4NQO和AAF等也有高度敏感性。

XP患者因太阳紫外线曝晒而引起多发性皮肤癌的事实和其细胞用极低剂量紫外线照射即能引起突变的事实,支持了癌是体细胞突变引起的学说。

2. Cockayne并发症 特征为小人症,智力低下,小脑性运动失调等,属常染色体隐性遗传病。还表现出大耳、大手足和老人样颜貌等特征。Cockayne症患者细胞的克隆形成能力对紫外线是高度敏感的,对致癌剂4NQO也同样有高度的敏感性。XP对紫外线高敏感性的原因与其损伤切割修补能力低下有关,但Cockayne细胞切割修补能力却是正常的。作者的研究表明,Cockayne细胞的DNA复制因受低剂量的紫外线照射后几乎受到阻碍,故用以前的方法不

能检出切割修补后期阶段的缺陷。无论如何,它对人的DNA修复的分子机制决非一条直路可以阐明是一个好例子。

对DNA交联剂高敏感性的遗传病

1. Fanconi's综合症 属染色体切断综合症,症状是小头症,内斜视,拇指及挠骨畸形以及特异的皮肤色素沉着和显著的再生不良贫血,白血病等恶性肿瘤的发生率也高。

这类患者的细胞特点,若以丝裂霉素C、太阳光和类似紫外线同时处理后,其DNA对交联剂有高度敏感性。Fujiwara证明,FA细胞对丝裂霉素C的敏

感程度约有5级左右,说明本症也和XP、AT症一样,为复数的互补性组合。Fujiwara还证明,FA细胞经丝裂霉素C处理后抽出DNA再经碱性蔗糖梯度高速离心分析表明,其DNA交联不能修补。

2. 家族性大肠息肉症 属常染色体显性遗传病。这类患者的大肠粘膜几乎可整个发生慢性的多数息肉,而且多死于大肠癌。有人报告息肉症患者的细胞比正常细胞对丝裂霉素C的敏感性约高5倍。患者细胞对紫外线的敏感性与正常细胞相同,可是对X线稍有抵抗性。这类细胞的研究对揭开控制人类致癌基因的秘密,可能会起重大的作用。

〔王修竹节译 刘 及校〕

造血干细胞和放射损伤

〔平嶋邦猛,临床血液 20(8): 867~878, 1979(日文)〕

电离辐射作用于机体,可引起细胞分裂障碍和增殖力丧失。尤其是增殖旺盛的细胞更新系统,如造血器官、皮肤、粘膜上皮组织及生殖器官等更易受到损伤。半致死剂量照射后的机体,成为死亡原因的出血、感染等均来源于造血组织损伤。急性放射损伤最大的问题是造血障碍,其晚期效应最重要的问题是诱发粒细胞性白血病。因此,造血损伤的研究在放射病的诊断和治疗方面具有重大意义。

细胞更新系统依其成熟分化程度可分为干细胞、增殖细胞、成熟细胞和机能细胞各池。机能池细胞放射敏感性很低,而增殖池、成熟池的幼稚细胞则有很高的放射敏感性。受损伤的幼稚细胞由于死亡或异常增殖而消失,需从干细胞池分化补充。所以,造血系统放射损伤的根本问题是造血干细胞的损伤。

一、放射远后期效应——白血病发生的实验研究

据统计,广岛、长崎的原子弹爆炸受害者、经X线治疗的强直性脊椎炎患者及胎儿期被照射等,白血病发生率均比对照组高。最近,证实粒细胞性白血病是在造血干细胞水平上,由于增殖和分化的异常而发生的临床和实验资料,正在不断增加。

放射性白血病发生的机理至少有两个阶段。第一阶段是靶细胞(造血干细胞)在射线的直接作用或白血病病毒的影响下而发生的恶性变过程;第二阶段是白血病细胞大量繁殖,并逐渐出现临床症状的时期。

第二阶段主要与细胞免疫机制有关,很可能是辐射对免疫系统的影响起有根本性作用。第一阶段究竟是由于照射引起细胞突变,还是与病毒有关等许多问题尚待解决。

(一)造血干细胞放射损伤后对白血病病毒敏感性的变化

在放射性白血病发生的第一阶段,即照后受到损伤的处于活跃再生状态的造血干细胞,以前从理论推测,很可能对白血病病毒敏感性增强。作者首先证明Friend白血病病毒的靶细胞就是CFUs。然后进行下述实验,C₃H/He小鼠全身一次300伦照后,很快骨髓和脾脏中CFUs开始活跃再生,在照后2~6周,血流和脾脏中的CFUs数量已超过正常。用高比活性的H³-TdR进行自杀实验,观察到处于DNA合成期,即活跃增殖的骨髓CFUs的比例明显增加。其次,在照后各时期给动物接种一定量的Friend白血病病毒,用BC₃F₁系小鼠测定因病毒接种引起白血病细胞的数量,也证明了在照后2~6周,动物有显著的白血病细胞变形。照射剂量降至150伦,也见到这种改变,只是效应稍低,持续时间缩短而已(4周)。把骨髓细胞在体外和病毒一起培养,然后再移植给BC₃F₁系小鼠进行测定,也发现照射剂量在25伦以上,照后2周,CFUs对Friend白血病病毒的敏感性呈线性关系。

(二)全身照后造血干细胞动态变化和粒细胞性白血病发生的关系

1. 用C₃Hf/He无致病菌(SPF)动物,¹³⁷Cs