

根据卫生规章,应控制排入环境的放射性核素量,以使核电站附近的照射剂量不会超过 $250\mu\text{Sv}\cdot\text{a}^{-1}$ 。

假定把现今采用的核燃料加工技术维持到2000年,由核燃料循环企业排放的 ^{85}Kr 、 ^{14}C 和 ^3H 所造成的全球影响将起重要作用,因而可能提出限制它们排放的问题。

居民受到各种照射源的平均有效剂量当量列于表中。苏联居民受到天然源照射的剂量接近全世界的平均值,但受到医疗照射的剂量则明显偏高。

个别地区的居民可受到与上述平均剂量有较大出入的剂量。例如,建筑物下土壤空气中氡浓度较高及建筑材料、饮水中天然放射性核素含量较高等情况下,可导致受照射剂量超出平均剂量数倍。居民中受到多次X线检查的成员,他们受到的剂量可比平均剂量高很多。研究居民受照射剂量的变异程度是放射卫生学的重要任务。

(章仲侯译)

DNA 修 复 的 进 展 和 问 题

Painter RB; Proceedings of 7th international congress of radiation research, Amsterdam, B2-R 205, 1983 (英文)

关于DNA修复的研究,差不多已经进行了25年。Rupert (1960)最早证明,当曝露在可见光下用酵母提取液培育DNA时,可使紫外线(UV)诱导的DNA损伤得以逆转。四年后,Setlow等及Boyce等同时报道了可从活大肠杆菌(*E. Coli*)细胞的DNA中将胸腺嘧啶二聚体进行特异切除。同年稍后,Rasmussen等首先报道了哺乳动物细胞的S期外DNA合成(UDS)的证明,随后于1969年,Painter又指出它是切除修复的一个插入步骤。McGrath等创立的与最低限度剪切DNA有关的碱性蔗糖梯度技术证明了电离辐射诱导的细菌DNA单链断裂可以修复,并且Lett等应用这种方法证明,哺乳动物细胞也出现相似过程。

这些早期实验结果确已证明,经过电离辐射或UV照射的原核细胞以及真核细胞都存在着DNA的修复。但阐明DNA修复的精细机制并不那么容易。一个最明显的例子,就是对*E. Coli*切除修复的研究。早已证明,UV诱导的DNA损伤切除修复,是受散在分布于染色体上的三种基因(UVR_A、B、C)调控的。多年来,人们一直不知道这三种基因产物的功能,但一般都认为是组成性产物的功能(译者注:原核体中调节子或操纵子的负功能)。在过去5年中本领域所取得的迅速进展,说明了在经过长期沉闷之后是如何突飞猛进的。首先是在*E. Coli*中存在的另一个修复系统,即不切除损伤的旁路修复系统,在rec系统调控下的这些UVR基因中,至少有两个UVR基因是诱导产生的。其后,Rupp等应用重组DNA技术证明,

UVR系统的三种基因产物联合成一个复合物,在损伤的两端切割DNA骨架,可以全切12或13个碱基序列(图1)。因此前些年不仅搞清楚了UVR系统的功能和调控,而且阐明了它们在修复中的作用机制,还说明以前提出的需要聚合酶I参与的切除模式是错误的。

Samson等发现了一个新的无错误修复系统——*E. Coli*的适应性修复。该系统由两部分组成,一与减少突变率的修复有关,二与减轻杀伤的修复有关。第一部分是由转烷基系统(transalkylation system)来完成的,即把因烷化剂作用而在鸟嘌呤O₆基团上形成的碱基直接转移到催化这种转移的蛋白质上(Ollson等,1980),转移甲基作用还可发生在DNA上的别的甲基化位点(Schendel,1983)。第二部分是由于糖基酶产生增多,用以清除3-甲基腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤以及3-甲基鸟嘌呤。从本次会议报道的情况来看,X射线、γ射线或UV照射损伤时不出现这种反应。

在研究*E. Coli* DNA修复过程中发现,UV诱导的遗传突变,不是一种被动过程,此过程需要一种特殊的基因产物——umuC。通常认为,rec-lex(SOS)系统可产生突变是因为受此系统影响的DNA修复过程的某些步骤发生了错误倾向。但是rec⁺、lex⁺、umu⁻细胞不容易受UV作用而发生突变,因此,存在着错误倾向的DNA修复的概念,现正处于某种混乱之中。目前令人关注的是umuC基因产物产生突变的过程。

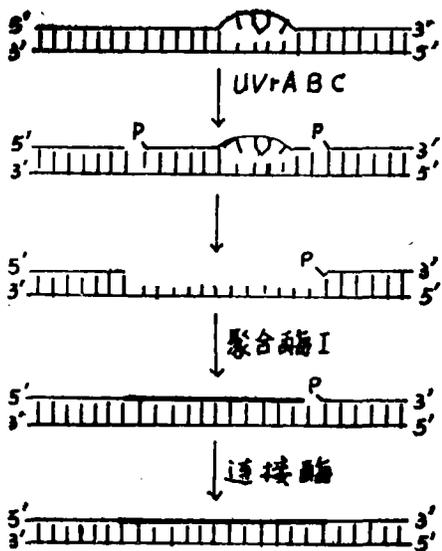


图1 与大肠杆菌的核苷酸切除修复有关的模型

UVrABC核酸酶水解第8个5'-磷酸二酯键和第4个3'-磷酸二酯键(从嘧啶二聚体算起),产生长为12个核苷酸的单链DNA段片和3'-OH与5'-磷酸基末端。清除带有损伤的寡核苷酸和以DNA聚合酶I填补所形成的裂隙,并借助连接酶来封闭这种缝隙。

我们对真核细胞DNA修复的了解,虽不像在原核细胞中进展的那样快,那样令人兴奋,但却正处在发展之中。酵母与具有染色体的*E. Coli*很相像,是一种有很多修复功能的突变体。重组过程在DNA修复中起着很重要的作用,并且DNA的诱导修复已被充分肯定。但问题是,酵母能否作为高等真核生物的典型代表。比如,如何从更高的进化阶段来认识这一问题,虽说果蝇具有某些很有用的DNA修复突变体,但还没有证据说明其中任何一种突变体的修复是诱发的,并且重组在果蝇DNA修复中的作用还缺乏佐证。

在近2、3年内,应用突变体分离技术,主要是分离中国仓鼠细胞内的对DNA损伤剂敏感的突变体,有希望使哺乳动物的修复研究发生新的突破。其中之一为对乙基甲烷磺酸盐及X射线敏感的EM-9系,在修复X射线诱导的DNA单链断裂方面显示明显的缺陷,这是哺乳动物方面的头一个例证。目前,人们正在探索发生这类缺陷的生物化学原理,深信在重组修复技术迅速发展的今天,将会取得令人兴奋的结果。

关于聚磷酸腺苷二磷酸核糖(pADPr)在DNA修复中的作用问题,曾一度令人振奋。即使连接酶II的pADPr核糖酰化作用可能是烷化剂诱导DNA损伤

的一个必要步骤,然而目前人们仍然怀疑pADPr对UV辐射或电离辐射所致DNA损伤的修复作用。还有报告指出,毛细血管共济失调(A-T)患者辐射敏感细胞中的pADPr合成明显降低,与此同时,在这种细胞中经常发生抗辐射的DNA合成。但是Lehman等发现,X射线诱发pADPr的直接前体NAD减少的程度,在正常人与A-T患者之间并无差异。而且,几乎可以完全阻断人成纤维细胞NAD合成pADPr的10mM3-氨基苯酰胺(3-aminobenzamide),对辐射诱发的正常人成纤维细胞DNA合成的抑制不发生影响。如果这种pADPr合成抑制效应在A-T细胞模拟合成中观察得到,那么就on应该能够发生抗辐射的DNA合成。

关于电离辐射所诱导的碱基损伤如何修复的问题,已取得了实际进展。上述通用模式图似乎适用于所有的辐射诱导的碱基改变,并且已经明确了这些过程中酶的作用,其中包括水合胸腺嘧啶、嘧啶损伤出现的脉残基以及打开环的嘌呤。所有这些改变,都能经糖基酶作用清除损伤的碱基,同时产生无嘌呤或无嘧啶(AP)位点, DNA骨架则由两种AP特异核酸内切酶中的一种来切断(图2)。如果首先是I型核酸内切酶作用,就发生在AP位点的3'-位上。由于缺少碱基而底物不能作为聚合酶的引物,则必有第二个步骤:由II型AP核酸内切酶起作用,用以破坏DNA骨架上的5'-位,释放“碱基缺失”的脱氧核糖,同时产生具有3'-OH的小裂隙,从而可作为适于聚合酶作用的底物。除非是在I型核酸内切酶单独作用之后,聚合酶对底物作用发生某些障碍的时候,否则就不需要II型酶起作用。的确,着色性干皮病(XP)D群细胞内的I型核酸内切酶有缺陷,但却能使缺嘌呤的SV40病毒的机能复活超过正常细胞。这一事实,令人对此酶的功能更加困惑不解。

与此相反,近年有关链断裂修复研究的进展不大,远不如DNA碱基损伤修复的研究成就。人们已经清楚地知道,某些类型单链断裂,有的残端基团,因为不是3'-OH基团而不能作为聚合酶的底物,有的残端基团,由于未发生碱基丢失,也不能成为AP-核酸内切酶的底物。已有生物化学证据说明,在细菌和人体细胞中都有“剪修”活性,但事实上A-T细胞中的这种活性有缺失,然而并没有检测出单链断裂直接有缺陷,故尚且不明其功能。对这种活性和与其相似的酶活性的进一步生物化学研究,将有助于促进我们认识单链断裂修复。

双链断裂修复,是否一定需要重组过程,仍是当

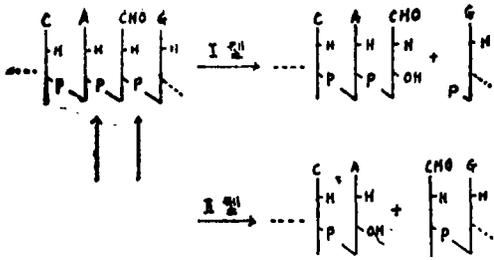


图2 AP-特异核酸内切酶对DNA作用的略图

在糖基酶作用后，AP核酸内切酶作用AP位点上的3'-位或5'-位（如CHO所示）。如若作用在5'-位上，则产生的底物立即可适应聚合酶作用；如果对3'-位发生作用，则聚合酶不能起作用，而是随后必须通过Ⅱ型核酸内切酶作用，产生一个核苷酸裂隙，使聚合酶可以对底物发生作用。

前最活跃的研究课题。细菌和酵母的实验已充分证明，重组在双链断裂修复中起着重要作用。但是高等真核细胞的研究，却缺乏有说服力的证据。Romelare等、Moor等和Holliday的资料指出：照射细胞的密度标记DNA中的重链-重链DNA大量增多，这是一种人为的假象，特别是由于很多物质都聚集在等密度梯度中的重链-重链位置上，以至难于只从推想的重组过程来解释。本次会议所发表的一些论文，都涉及到双链断裂修复，这反映人们对此问题的关注，很有希望不久就会得到解决。

另外还有一些DNA修复的问题，特别是真核细胞系长期没有进展，但应用现有的新技术来进行研究，可能会得到解决。其中最突出的就是对修复UV所诱导的细胞DNA损伤的有活性作用的酶的分离。Takano指出，正常细胞DNA可能使XP细胞恢复到正常表现型，因此可以认为这类人体酶的克隆化是可能的。但目前还未见发表过证实这个问题的文章。事实上，一些研究者还未能应用传染技术（transfection procedures）将XP细胞转化为正常的表现型。现已提出XP细胞互补群多达9个，可见人体UV修复系统的复杂性，定会带来预想不到的困难，如以E·Coli三种Uvr基因的研究经验作指导，问题可能还是非常

难解决的，

另一尚未得到回答的问题，即哺乳动物细胞内是否存在诱导修复系统。病毒研究提供了最好的证据。Das Gupta等曾报道，把UV照射的单纯疱疹病毒移植到经UV照射后17小时的猴肾细胞内，则经UV照射的病毒的存活增高3倍，而突变频率增加6倍。值得注意的是，在前述同样的细胞内未照射病毒的存活最少，约为在未照射细胞内检测的未照射病毒的一半。但令人兴奋的是，Sarasin等应用温度敏感的SV40突变体，发现在将1500J/m²照射病毒移植到5J/m²照射猴肾细胞时，有高达30%恢复成“野生表现型”，为病毒移植到未照射的宿主细胞时所测定的恢复频率的100倍。然而Sarasin等最近报告指出，“回复子”实际上是一系列第二位点突变体。因而当把它移植到照射细胞内时，则明显地刺激致突变，但还不清楚两个位点中任何一个位点的突变率。由于照射病毒的噬菌成斑率为10⁻⁴，所以重组可能在增强致突变中起着重要作用，尤其是在受损宿主细胞中的修复结构已完全被宿主DNA占据时，试图证明培养的哺乳动物细胞本身的诱导基因致突变尚未成功，并且高等真核生物诱导修复系统的全部问题，至今也仍未解决。

关于DNA修复在人类遗传病中的作用问题，以XP为例，UV诱导的DNA损伤的切除修复有缺陷为本病的主要病因（也许看法有错误）。有关电离辐射诱导A-T细胞碱基损伤切除修复有缺陷的最初报告曾指出，这种综合征是“XP的电离辐射类似征（Ionizing radiation analogue of XP）”。但是后来的工作表明，许多A-T病人的细胞有相当好的切除修复能力。然而，它的辐射致敏性仍然同有切除修复缺陷的病人细胞是一样的，尚未发现A-T细胞有其他种修复缺陷。另外，还有被称为“染色体易损性”疾病（Chromosome fragility diseases），比如Bloem's综合征和Fanconi's贫血，已证明它们没有DNA修复缺陷。很可能对某种DNA损伤剂敏感，并非意味着其DNA修复有缺陷。伴随DNA代谢或细胞周期调控改变的其他生理异常，可能是这些疾病的病因基础。

（隋志仁节译 刘及 麦荫乔 李光宇审校）

- 更正· 1984年第3期165页左侧倒数第二行“……其结果是这1000人的受照射人群中除预期自然发生1~4例癌死亡外，还要添加大约250多例癌死亡者”，应译为：“这意味着在1000人的受照群体中，将来可能在250例自然发生的癌症死亡基础上，再额外增加1~4例癌症患者”。