

辐 射 和 病 毒 致 癌 的 分 子 基 础

新疆维吾尔自治区卫生防疫站 许廷贵综述 麦智广*审

流行病学调查结果和大量的实验动物已明确揭示,辐射可以致癌,但对射线致癌的原理尚未完全阐明。尽管辐射和病毒致癌已为人们所知,但其致癌的分子生物学基础仍在探索。

一、辐射致癌

1945年日本原子弹灾害幸存者的调查结果表明,辐射致癌的远期效应与受照射者距爆心的距离、受照射剂量及年龄等关系密切。高剂量组($>100\text{rad}$)于1950年前即已开始出现白血病,1951~1953年间,即爆后6~8年间出现高峰。年龄在15岁以下者,绝对危害度较大,白血病发病率最高。广岛和长崎的白血病发病率分别为日本自然发病率的90和30倍。爆后15~26年间仍高于正常人。1950~1970年间,肺、乳腺和胃等实体瘤明显增加,1975~1978年间仍在持续上升。1950~1980年间,48,000名幸存妇女的复查结果表明,照射剂量超过50rad者,乳癌危害度明显增加^[1~5]。

在日本全国的总死亡率中,因恶性肿瘤而死的男性占22.0%,女性占19.2%^[6]。长崎原子弹灾害幸存者恶性肿瘤的超死亡率比广岛低,但其死亡率男性占29.7%,女性占28.3%,仅次于心血管疾病,均居第二位^[7]。我国男女性的恶性肿瘤死亡率分别为11.3%和8.8%,虽低于日本,但亦分别居全国死亡原因的第二和第三位^[6]。

Hildreth等^[8]观察了2,856例婴儿期因胸腺肿大而接受X线治疗的一组群体,并以其5,053名未照射兄弟姐妹作配对对照。从1953年起经30年随访,受照者于1960年就开

始出现甲状腺良性和恶性肿瘤,其发病率明显高于对照组。在此受照群体中,其甲状腺外(如骨、神经系统、唾液腺和皮肤)的良性或恶性肿瘤的危害度亦明显增加,晚期(1971年后)乳癌新增加5.3倍。这些调查结果进一步肯定了辐射致癌的远期效应。

二、辐射诱发致癌病毒

1959年, Liebenman和Kaplan^[9]以X线分次($168\text{R}/\text{周} \times 4$)全身照射 33 ± 3 天龄C57BL/Ka小鼠,经平均潜伏期200天后,80~90%的动物发生淋巴瘤。对照动物观察600天以上,其淋巴瘤自然发生率为1.3%。将X线照射小鼠的胸腺过滤物注射给 F_1 (C57BL/Ka \times BALB/c)杂交鼠,照后2~32天收集的胸腺过滤物无致癌活性,而将64~128天收集的胸腺过滤物注射给 F_1 小鼠,其淋巴瘤发生率明显增至69%。研究者当时并不知道此种致癌因子为何物。后来的研究发现,从肿瘤组织中分离出的C型RNA病毒,尚可传代致癌。如X线分次照射的C57BL/6小鼠,90%以上于4~6个月内发生T细胞性白血病。若将辐射诱生的瘤组织中的病毒接种给致敏小鼠,仍能诱发同类疾病。作者提出,这是一种新的原发性辐射诱发白血病病毒(RadLV)。该病毒通过一系列新生C57BL/Ka小鼠传代,仍保持RadLV的高致癌活性。但将其离体在成纤维细胞中增殖时,则很快失去其致癌活性。说明该病毒有嗜淋巴细胞的特异性^[10]。

目前已发现小鼠有三种内源性C型逆转录病毒。根据其宿主性质,分别称为嗜环境(Ecotropic)鼠肿瘤病毒,只感染小鼠细

* 第二军医大学363教研室

胞；嗜异种 (Xenotropic) 鼠肿瘤病毒，能在非小鼠细胞系中复制；嗜两性 (Amphotropic) 鼠肿瘤病毒，在小鼠和非小鼠细胞系中均能复制^[11~12]。从X线照射诱发的T淋巴瘤细胞系中检出的一系列前致癌基因 (Pro-oncogene)，它们各有不同表达。以X线诱发的T淋巴瘤细胞系，属生长因子依赖型；而接种病毒诱发者，则属生长因子非依赖型^[13]。

三、辐射致癌的分子基础

通过离体细胞观察，辐射引起癌变，主要是造成DNA的单链或双链断裂，在修复过程中发生畸变或染色体碎片而致异常交换。在低剂量和低剂量率时，往往一个点突变或没有修复的DNA单链断裂，就可能成为致癌的始动因子，在刺激因子作用下，使细胞发生癌变。

大多数实验动物和日本原子弹灾害幸存者的观察表明：辐射致癌效应与辐射剂量、剂量率和传能线密度 (LET) 性质密切相关；与致癌病毒的激活或某些化学物质的释放有关；还与免疫抑制、内分泌紊乱、内环境调节系统失控等因素有关。低LET射线照射时，剂量与发病率呈曲线形关系，曲线斜率随剂量增加而上升，到一定剂量时达高峰。这是射线在通过细胞核时，由其所经轨迹的电离密度导致DNA链损伤的机率所决定的。高LET射线比低LET射线的致癌效应高。如长崎原子弹（多为 γ 线）幸存者的白血病发病率与剂量呈曲线，而广岛（中子和 γ 线）则接近直线^[14~15]。

四、病毒致癌的分子基础

RadLV是一种活泼的活体转移小鼠白血病病毒 (vivo-passaged murine leukemia virus, MuLV)。Janowski等^[16]将C57BL/Ka小鼠嗜胸腺细胞的C型肿瘤病毒克隆成一个具有生物学活性的Pst I片段，插入噬菌体质粒pBR322后，发现嗜胸腺和致

癌基因定位于其长末端重复 (LTR) 区，其中含有2个43碱基对 (bp) 的重复拷贝。一些研究者的观察报告指出，小鼠白血病病毒的致癌效应不仅与LTR序列密切相关，且可能与其U3区衔接重复序列有关^[17~19]。Boccara等^[20]还发现，嗜异种鼠病毒的env序列能编码2,000碱基 (2 kb) 的RNA转录物。Okumoto等^[12]于末次照射后6周，即在白血病潜伏期间，发现照射动物脾中C型逆转录病毒的主要核心蛋白 (分子量30,000, p30) 的总量即明显上升，待辐射诱发的白血病出现后，被照射动物胸腺 ($P < 0.01$) 和脾 ($P < 0.05$) 中p30抗原量均明显高于对照组。

有些MuLV的LTR U3区，有一个4~500个核苷酸长的序列，其位置靠近MuLV基因组的3'端，含有转录信使TATA序列，并有约100个核苷酸长的直接重复序列，其位置类似于猿病毒40 (SV40) 的增强子序列。Moloney小鼠白血病病毒 (Mo-MuLV) 诱发T细胞淋巴瘤，Friend小鼠白血病病毒 (Fr-MuLV) 则诱发红白血病。Chatis等^[21]用Mo-MuLV U3区的621个核苷酸置换Fr-MuLV基因组的相应序列，即在Fr-MuLV的4.7kb和2.7kb之间插入Mo-MuLV的0.62kb片段，重组后的FM病毒几乎专一性地诱发T细胞淋巴瘤。当将此重组物注射给60只动物，经2~3.5个月潜伏期后，发病动物死亡51只，尸解47只，其中46只证实为T细胞淋巴瘤，仅1只患红白血病。这46只中，有36只的瘤细胞来源于胸腺。典型的T细胞瘤累及脾、淋巴结、肝及肾等。这些研究结果证实，LTR序列包括U3区在内，可能影响着MuLV的致癌特异性。许多研究者还提示^[21]，此小片段遗传信使并不是致癌靶的唯一决定簇。非缺陷型小鼠和鸟类白血病病毒的致癌特异性呈多基因表型。另外，还与宿主的遗传因子、注射受体的年龄及病毒的遗传结构等均有一定关系。

五、辐射和病毒协同致癌的可能性

肿瘤分子生物学的研究揭示,正常脊椎动物和人类细胞中都含有细胞致癌基因(Cells-oncogene, c-onc)。近年已发现32种致癌基因。一般情况下, c-onc不起作用,故细胞不会癌变。当射线、化学致癌物或病毒的致癌基因诱导调节基因变异后,就会激活c-onc,从而大幅度地增加其表达,促使细胞癌变^[22~23]。1982年, Tab-in^[24]和Reddy^[25]等分别以分子克隆独立地发现,人膀胱癌细胞系EJ和T24的致癌基因组中,仅一个核苷酸发生了“点突变”,即编码分子量21,000道尔顿蛋白(p21)的第12位氨基酸中间的鸟嘌呤核苷突变为胸腺嘧啶脱氧核苷(GGC→GTC),导致甘氨酸(Gly)变成缬氨酸(Val),从而引起膀胱癌细胞致癌基因激活的遗传改变。这一实验研究,即一个核苷酸发生点突变而致癌的发现,曾轰动了国际学术界。近年的研究还进一步发现,点突变并不是癌变的唯一机理。细胞的癌变,与蛋白质酪氨酸(Tyr)的磷酸化、生长因子及其受体能磷酸化蛋白质的Tyr,以及某些c-onc产物具有Tyr磷酸蛋白激活酶的活性,对c-onc的激活均具有重要意义。当靠近c-onc的调节基因受损,并存在某种协同因子时,方能产生致癌作用^[22~23,26~27]。

如前所述,辐射不仅可造成DNA单链或双链损伤,亦可造成染色体畸变。不少人类肿瘤细胞的染色体数量和结构均有一定程度的变异,当正常分化所需的染色体特异部位的基因丢失时,就可能发生癌变^[14,28]。病毒致癌基因整合入细胞前致癌基因附近,启动并增强其表达时,亦有可能导致癌变。许多小鼠的T细胞或B细胞淋巴瘤及红白血病,均具有15号染色体三体型,而前致癌基因c-myc、c-sis和int-1均正好位于15号染色体上^[13]。这种巧合绝非偶然。

从照射动物中分离出RadLV,在肿瘤组织中检出致癌病毒的核心抗原,初步揭示

辐射和病毒的致癌基因序列有可能协同作用于细胞致癌基因的突变或激活。辐射致畸,并诱生内源性致癌病毒,从而导致其致癌基因整合、拼接或插入细胞致癌基因附近,甚或取代其正常调控序列,均是很有可能的。迄今,已鉴定出17种细胞前致癌基因,都是与特定的逆转录病毒结合后方被激活的^[29]。随着分子生物学的深入发展,人们将进一步了解辐射和病毒致癌的分子生物学基础,亦将会为攻克癌症作出应有的贡献。

参考文献

1. 李春海:核武器爆炸对人的远期影响 原子能出版社,36~79,97~101,1981。
2. Ichimaru M et al; J Radiat Res 19(3): 262, 1978。
3. Beebe GW et al; Radiat Res 75(1): 138, 1978。
4. Kato H et al; Radiat Res 90(2): 395, 1982。
5. Tokunaga M et al; Lancet I (8304): 924, 1982。
6. 卫生部肿瘤防治研究办公室:中国恶性肿瘤死亡调查研究。人民卫生出版社 p9, 1979。
7. Okajima S et al; Radiat Res 103(3): 419, 1985。
8. Hildreth NG et al; Radiat Res 102(3): 378; 1985。
9. Lieberman M and Kaplan HS; Science 130(3372): 387, 1959。
10. Rassart E et al; J Virol 45(2): 565, 1983。
11. Benade LE et al; Virology 106(2): 374, 1980。
12. Okumoto M et al; Radiat Res 104(2): 153, 1985。
13. Mally MI et al; Virology 144(1): 115, 1985。
14. 杨简等:物理因素与恶性肿瘤 吴桓兴主编。中国医学百科全书 肿瘤学。上海科学技术出版社, p7~9, 1983。
15. Upton AC; Radiat Res 71(1): 51,

- 1977.
16. Janowski M et al; J Virol 55(1):251, 1985.
 17. Celander D et al; Nature 312(5990):159, 1984.
 18. Lenz J et al; Nature 308(5958):467, 1984.
 19. DesGroseillers L et al; J Virol 52(3):945, 1984.
 20. Boccarda M et al; J Virol 48(1):102, 1983.
 21. Chatis PA et al; Proc Natl Acad Sci USA 80(14):4408, 1983.
 22. 邓国仁: 国外医学分子生物学分册(4):194, 1985.
 23. 方福德等: 生命的化学 3(4):43, 1983.
 24. Tabin CJ et al; Nature 300(5888):143, 1982.
 25. Reddy EP et al; Nature 300(5888):149, 1982.
 26. 曾庆镒: 生命的化学 4(6):4, 1984.
 27. 尹文东: 生命的化学 6(3):35, 1984.
 28. 薛社普: 细胞分化及肿瘤恶性调控研究的进展. 中国医学科学年鉴编辑委员会主编, 中国医学科学年鉴(1984). 天津科学技术出版社, 167~174, 1984.
 29. Weinberg RA; 科学(中译本)(3):34, 1984.

DNA链断裂、修复与细胞辐射敏感性

苏州医学院放射医学系 殷建林综述 苏燎原 刘及* 审

DNA是生命遗传的物质基础,通过RNA的转录与翻译,控制着蛋白质的合成,主宰细胞的结构与代谢活动。由于DNA在生命过程中的重要性,它的辐射损伤引起人们的极大关注。

电离辐射能引起DNA多种损伤,包括SSB(单链断裂)、DSB(双链断裂)、糖和碱基损伤、DNA与蛋白质交联等。其中,链断裂是常见、重要的损伤。同时,细胞对DNA链断裂具有较强的修复能力,这种DNA链断裂及其修复能力与辐射引起的细胞损伤及死亡之间存在重要的联系。本文对电离辐射作用后的DNA链断裂、修复及其与细胞辐射敏感性的关系作一综述。

一、辐射引起DNA链断裂的机理及特点

电离辐射通过直接和间接作用对细胞DNA产生损伤,间接作用占主要的地位。在间接作用中,由于粒子的能量在细胞内的

释放,将产生离子、自由基和激活的分子,这些不稳定的基团在细胞内进一步作用,能产生导致突变或死亡的分子损害^[1]。辐射通过上述反应,造成DNA中脱氧核糖部分的破坏、磷酸二酯键的直接断裂和随着碱基损伤引起的脱嘌呤和脱嘧啶,形成DNA SSB^[2]。Ormerod^[8]认为,辐射造成的碱基损伤可引起局部区域变性,经过酶的作用,形成SSB。DNA链易断裂的部位,依次为脱氧核糖的3'-4'位碳原子之间、脱氧核糖4'-5'位碳原子之间、脱氧核糖5'碳原子与磷酸之间及磷酸与脱氧核糖的3'碳原子之间^[4]。辐射引起的DNA链断裂分为辐照时产生的断裂、辐照后产生的断裂及进一步用碱性物质(如六氢吡啶)处理产生的断裂^[5]。

有学者^[1]在研究DNA DSB形成时指出,DSB由多个自由基引起。单个自由基引起DSB的可能性不存在。这是由于两条链之

* 白求恩医科大学