

价值,因此细胞因子作为辐射防护剂有一定的前途,尤其是目前重组技术的使用使纯化的细胞因子大量生产成为可能。值得提出的是,我们不仅要注意细胞因子对早期辐射效应的影响,还应加强对辐射后效应研究,研究它们对分子及细胞分子动力学的影响,如对CFU-S的S期细胞及细胞动力学研究。同时更需加强细胞因子与其它辐射防护剂联合应用的研究,从而达到减少副作用,发挥最佳辐射防护作用的目的。

参 考 文 献

- 1 朱寿彭等.中华放射医学与防护杂志, 1990; 10(3): 187-190
- 2 夏芬等.苏州医学院学报, 1987; 7(2): 163-164
- 3 Gu Yuan-xi. Chinese Med J, 1984; 97(10): 775-776
- 4 Serio CS et al. Int J Radiat Biol, 1980; 38(5): 583-588
- 5 Serio CS et al. Int J Radiat Biol, 1983; 44(3): 251-256
- 6 Serio CS et al. Health Phys, 1984; 47(2): 309-311
- 7 Manori I et al. J Natl Cancer Inst, 1985; 74(6): 1215-1221
- 8 刘伟宏. 博士学位论文, 白求恩医科大学, 1988; 9
- 9 Chouaih S et al. J Immunol, 1982; 129(6): 2463-2468
- 10 Bruserud O et al. J Immunol Methods, 1984; 71(2): 175-184
- 11 Manori I et al. Clin Exp Immunol, 1984; 58(2): 453-461
- 12 Manori I et al. Clin Exp Immunol, 1986; 63(3): 526-532
- 13 Neta R et al. Lymphokine Res, 1986; 5(Suppl 1): 105-110
- 14 Neta R et al. J Immunol, 1986; 136(7): 2483-2485
- 15 Neta R et al. J Immunol, 1988; 140(1): 108-111
- 16 Neta R et al. Blood, 1988; 72(3): 1093-1095
- 17 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1990; 121(2): 220-226
- 18 Neta R et al. J Immunol, 1987; 139(6): 1861-1866
- 19 Schwartz GN et al. Radiat Res, 1989; 119(1): 101-112
- 20 Neta R et al. Fed Proc, 1987; 46: 1200
- 21 Wu Shu-guan et al. Radiat Res, 1990; 123(1): 112-115
- 22 Gerber M et al. Radiat Res, 1984; 100(2): 365-377
- 23 王宁海等.苏州医学院学报, 1989; 9(3): 175-178
- 24 Kristensen F et al. Cell Immunol, 1982; 74(1): 140-149
- 25 Klaus GGB et al. Immunol Today, 1984; 5(1): 15-19
- 26 Gerber M et al. Radiat Res, 1986; 107(2): 172-186
- 27 Reed JC et al. J Immunol, 1985; 135(4): 2478-2482
- 28 Gerber M et al. Radiat Res, 1989; 120(1): 164-176
- 29 虞介昌等.中国实验临床免疫学杂志, 1990; 2(2): 5-8

电离辐射作用后基因调控的生物学后果

Weichselbaum RR et al

摘 要: 电离辐射是普遍存在的环境致突变剂和致癌剂, 并广泛用于癌症治疗。然而对电离辐射作用后, 细胞信号事件的诱导和特定基因表达所知甚少。本文介绍电离辐射诱导信号传导途径, 包括蛋白激酶C的激活和遗传事件的程序, 这将有助于阐明X射线的生物效应。

对细胞产生的物理和化学损伤的环境作用表明, 应激反应的一种共同特性是保护细胞, 避免产生由特定外部损伤引起蛋白的诱

导或激活。Boothman等用二维凝胶电泳证明, X射线诱导分子量为126 000~275 000的八类多肽的增加。在照射后剂量依赖性模

型上,第一类蛋白是增加的;第二类蛋白的合成在150~250cGy剂量范围增加,然后持平;第三类肽随X射线剂量的增加而减少。根据这些发现,证明这些蛋白在致死性X射线损伤的修复方面可能发挥作用。本文主要讨论辐射对基因表达调控的作用和辐射对细胞的早期和长期效应的一些分子事件的潜在关系。

电离辐射对早期反应基因的诱导

快速诱导蛋白合成抑制出现的一些基因被称为早期或初期反应基因。早期反应基因的多肽产物启动一系列蛋白-DNA的相互作用,调节基因的转录并最终引起特定生物学反应,而这种特定的生物学反应依赖于刺激细胞的状态和开始刺激的性质。

Sherman等描述了X射线照射后,人HL-60前髓白血病细胞c-jun原癌基因的转录激活。X射线作用后,c-jun mRNA水平的提高是时间和剂量依赖性的。转录的连续分析表明,电离辐射刺激c-jun基因转录的速率。照射后c-jun表达的调节发生在转录水平及转录后水平,用放线菌酮事先处理,则不抑制X射线诱导的c-jun表达,并且与这些转录过度诱导有关。

Sherman等也报道了电离辐射增加前髓细胞HL-60细胞的c-fos和jun-B mRNA水平。Jun和Fos形成一种与高保守的DNA区结合的异二聚体,哺乳动物转录因子家族包括Jun-B, Jun-D, Fra-1和CREB,酵母GCN4蛋白也具有这种高度保守DNA区。DNA结合都在亮氨酸拉链形成(leucine-zipper motif)的高碱区域发生。Sherman和Hallahan等又研究了正常人二倍体成纤维细胞、上皮肿瘤细胞和肉瘤细胞中X射线诱导的基因表达,并且发现X射线照射后c-jun通常被诱导,而c-fos不被诱导。Hallahan等也证明了电离辐射诱导编码转录因子基因。此基因为Egr-1,编码具有锌指蛋白形

式(zinc-finger motif)的一种核磷酸化蛋白,并且与Wilms'肿瘤抑制基因有部分同源序列。Egr-1基因产物可能参与了静止期细胞从G₀到G₁期的过渡。Egr-1在造血和神经细胞的分化过程中也被表达,在这些情况下,它可能参与细胞生长的负调节。Egr-1蛋白与特定的DNA序列结合,并且在血清或组织纤维蛋白溶酶原激活因子刺激后,与Fos一起被共同调节。辐射快速诱导Egr-1 mRNA水平,在X射线或放线菌酮存在时出现过度诱导。这些照射细胞中c-fos表达的缺失提示Fos引起的不过是Egr-1表达的低调节,它出现在血清和组织纤维蛋白溶酶原激活因子刺激后,由于X射线的作用,一种不同的调节途径参与了Egr-1表达的控制。X射线早期反应基因的快速诱导(小于15分钟)表明在细胞周期中,这种现象的发生不大可能是作为细胞周期中放射诱导的功能改变,因为这些改变通常在照射后几小时才出现。

X射线对晚期反应基因的诱导

核信号转导物开始转录是通过连接到特定的DNA序列上,例如Jun-Jun和Fos-Jun与5'TGAC/GTCA3'序列结合,Egr-1以高亲和力与5'-CGCCCCCGC-3'序列结合。因此早期反应基因产物通过连接到晚期反应基因的特定增强子上,可能参与了继发的事件。X射线对晚期反应基因诱导的例子主要是人肉瘤和髓性白血病细胞系中肿瘤α坏死因子(TNFα)的表达。α坏死因子是一种具有很高活性的细胞免疫反应的多肽介质。在体外,α坏死因子对人癌细胞有直接作用,引起生长抑制和死亡,而在一些正常细胞中已观察到生长刺激。α坏死因子的细胞毒作用与自由基形成和DNA断裂及微管破坏有关。有作者进行了人肿瘤细胞系在不同α坏死因子浓度时的辐射存活分析,α坏死因子的亚致死性浓度提高了一些细胞的辐

射杀伤作用,表明了辐射增敏及协同作用。

Witte等报道了照射后,从血管内皮释放出与血小板衍生的 α 生长因子(PDGF α)和成纤维细胞生长因子(FGF)相似的生长因子。同样,照射后分泌的成纤维细胞生长因子可能参与使毛细小动脉腔消失的内皮细胞的异常增殖反应。因此,这些生长因子的分泌可以解释照射后使一些小血管腔消失的继发性的长期效应,因为血小板衍生的 α 生长因子链增强子也含有Egr-1样和AP-1样结合的序列,所以,Egr-1和Jun可能参与了电离辐射作用PDGF α 诱导。Woloschak等观察了X射线照射后,白细胞介素-1(IL-1)基因的表达。已经报道IL-1能保护小鼠免遭全身致死剂量的照射,因此,研究资料揭示,电离辐射诱导一些晚期基因在细胞功能及辐射反应的调控方面可能是重要的。

X射线诱导基因调控的信号传导

Mai等报道由UV线激活后诱导的蛋白与用致癌剂处理细胞后诱导的蛋白是相似的。其它的研究也证明,参与X射线损伤修复的酵母RAD-54基因可由被限制性核酸酶EcoRI产生的双链断裂诱导。所以,我们认为在DNA核蛋白构形上的DNA损伤或变形可诱导核信号,依次激活基因表达的进程。

为了研究蛋白激酶可能参与了由DNA损伤所产生的信号,Lin等建立了一个记录系统来研究细胞间信号的X射线和UV的诱导。在两种鼠肉瘤病毒长末端重复序列之间插入CAT基因,然后将这一构建物稳定地并入到NIH3T3细胞基因组内。在第18小时的高峰时间,UV刺激CAT基因的表达,而X射线照射后,CAT的激活出现在2小时后。非特异蛋白激酶抑制剂H7阻止对UV线,X射线和疏水脂类的反应。因此,疏水脂类对蛋白激酶C(PKC)的低调节完全阻止对X射线的反应,但仅是部分地阻止对UV的反应。总的来说,PKC参与蛋白转录后的调

节,然后开始基因转录。

PKC是参与一系列细胞反应调控的磷脂依赖性蛋白激酶的同功酶家族。磷脂酶C对磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸化的水解作用导致了肌醇-1,4,5-三磷酸化和二乙酰甘油的产生,前者媒介物诱导钙从细胞间贮藏位点的释放,而二乙酰甘油激活PKC。磷脂酰胆碱的水解能产生二乙酰甘油。有趣的是毫微克分子浓度即可刺激PKC的致癌剂和肿瘤增强子。如TPA,在鼠皮肤癌生成模型上也有同样的作用。与突变剂接触后,PKC的激活增加了获得几代突变的可能性。ras,mos或fos的过度表达与染色体畸变和点突变的两倍增加有关。

基因激活和细胞对辐射与 化学治疗剂的应激反应

虽然尚无直接证据证明早期反应基因对DNA修复或生长阻止有关,但Sherman等报道c-jun的表达随剂量率的减少而增加。

Fornace等使用RNA去除法杂交描述了由于生长阻滞和DNA损伤(gadd)使编码转录体增加的基因。编码这些转录体的基因是由生长阻滞和DNA损伤(gadd)引起,同样也可由DNA损伤剂或其它生长抑制信号诱导。最开始的gadd基因包括由UV照射和UV模拟剂诱导的基因及主要由烷化剂诱导的第二类基因,在哺乳动物细胞内,X射线也强烈诱导gadd45基因。此基因可能代表致死性或突变损伤修复负调节途径的一部分。因此,GADD45蛋白的功能可能与酵母RAD9蛋白的功能类似。

干扰正常信号传导途径的基因激活可以引起细胞对辐射和一些化学治疗剂的抗性。Gerald等报道,用N-ras癌基因转染白血病细胞使其获得了剂量依赖性的抗放性。Sklar报道由误义突变激活的ras癌基因转染可增加NIH3T3细胞内在辐射抗性和对铂的抗性,还报道抗辐射性的增加是ras突变而

不是转化的特定结果。Kasid 等报道用来源于抗辐射人喉细胞系的 DNA 转染 NIH3T3 细胞,在转化体中可识别出人 c-raf 序列。人 c-raf-1 癌基因在用人 DNA 转染的 NIH3T3 细胞内出现重排,并且保留大部分非调节激酶区。Kasid 等使用反意 raf RNA 部分逆转了人喉癌细胞系的致瘤和抗辐射核表型。Pirollo 等也证明激活的 c-raf-1 癌基因同时使 NIH3T3 细胞具有抗辐射性和转化表型。这些资料表明激活的 ras 通过 c-raf 或 PKC 或两者,可能转导它的下游信号,通过丝氨酸苏氨酸激酶信号,细胞可以获得抗辐射性。

总之,亮氨酸拉链和锌指蛋白,是辐射

至少能诱导的两类 DNA 结合蛋白早期反应的基因产物,很可能这些基因参与细胞对辐射的一系列反应。DNA 链断裂或 DNA 核蛋白形态的变形引起早期反应基因激活的信号传导,然后基因产物可能刺激晚期基因,如 $\text{TNF}\alpha$, IL-1 和 $\text{PDGF}\alpha$ 。 $\text{TNF}\alpha$, IL-1 和 $\text{PDGF}\alpha$ 对 X 射线损伤的细胞和细胞外反应是重要的。进一步的研究方向不仅寻找来源于辐射诱导的早期反应基因和晚期反应基因特异的遗传效应,而且要更好地理解受照射细胞一些基因的相互作用。

[J Natl Cancer Inst 1991; 83(7): 180~184]

(英文)刘晓秋 孙元明节译 李雨民校

ENEA的FRASCATI核研究中心计算机化核应急响应系统

Alcide di Sarra et al

摘要: 在 ENEA 的 FRASCATI 中心,已建立了一套完全自动化的监视系统和数据获取系统。发生事故时,“紧急核事故”软件显示报警信号,并把监视器的位置,特性及超过参考水平的探测数据通知保健物理小组。一旦发生放射性核素泄漏,立即可得到有关大气扩散及居民剂量的初步评估,并能完成事故的统计分析。以计算机为基础的标准组件系统亦可在其它原子核中心应用。

在核能和替代能源研究开发国家委员会(ENEA)的 Frascati 核研究中心有下述辐射生产设备在运行:1. Frascati 托克马克(FT);2. 升级的 Frascati 托克马克(FTU);3. 20MeV 电子加速器。Frascati 中心主要放射性危险来自操作设备的中子及光子发射,以及将来的中子发生器的氚污染。为监测这些发射,每个有核装置的建筑内都安装了主动监测网。监测网由电离室 rem 计数器及塑料闪烁器组成。在 FTU 楼内,安装一台 Ge 谱仪,用以监视楼内的空气污染。

中子发生器的监测系统已基本完成,污染控制由两个氚传感器完成,用以检查氚污

染。中心周围还有两个固定监测台,装有高灵敏($0.01\mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$)电离室及低噪音中子计数器。建在中心区域内的气象台,收集对大气扩散计算有用的数据。放射监测网(18 个电离室,20 个 rem 计数器,2 个氚监视器)及气象台传感器连接于设在保健物理中心的计算机上,数据被实时地在专门数据库内获取并储存,以支持 NE 软件系统在紧急响应中做出决策。

数据获取系统

数据获取是使用一串 CAMAC 机箱,由中心计算机完成。在每个装有一个或更多核设备的建筑中,都有一机箱用以集中固定