

响中应采取或不应采取的行动,制定一些指导原则,包括利益代价分析(cost-benefit analyses) 对人群的筛选、检查是否合乎利

益代价原则,应选择采取什么紧急措施、什么途径以及调查人口健康影响的最佳途径等。

(收稿日期:1996-06-14)

## 辐射敏感性与 p53基因突变关系的研究进展

中国医学科学院放射医学研究所(天津,300192) 于文儒 董连镛综述 萧佩新\* 审校  
中国协和医科大学

**摘要:** p53基因具有 G<sub>1</sub>期检查站功能,该功能使受损伤的 DNA 获得充裕的时间进行修复。p53基因突变则丧失了检查站的功能,从而导致细胞对电离辐射的敏感性发生变化。研究 p53基因突变与辐射敏感性变化的关系对肿瘤的发生、发展、治疗及预后具有重要意义。

**关键词:** p53基因突变 辐射敏感性

细胞对外界理化因子的一切反应都是在本身的基因活动控制之中进行的,基因的改变直接影响细胞对外界刺激反应的结果。与电离辐射敏感性相关的基因很多,一些癌基因如 ras myc raf等和抗癌基因 RB p53基因等均与辐射敏感性相关。p53基因是经广泛研究的抗癌基因,该基因突变与 50%人类肿瘤有关,在辐射致癌过程中,p53基因的失活可能起着重要作用。许多研究结果显示,p53基因突变引起细胞内源性辐射敏感性发生变化,故研究该基因正常状态与突变状态下功能的差异及与辐射敏感性的关系,对辐射致癌机制的认识、肿瘤放疗的理论指导和效果评价、探讨辐射遗传敏感个体等都有重要意义。

### 1 p53基因功能和对辐射的反应

p53基因位于 17号染色体 1区 3带,全长 20kb,由 11个外显子、10个内含子组成。p53基因转录的 mRNA 长度为 2.5kb,编码由 394个氨基酸组成的核磷蛋白。p53基因的全部功能尚未确定清楚,一般认为正常的

p53基因是具有特异性序列的转录因子,与调控细胞周期进程有关,电离辐射引起细胞在 G<sub>1</sub>期发生延迟已被证实与野生型 p53基因功能有关,该功能称 G<sub>1</sub>期“检查站”。此种“检查站”能使受到损伤的 DNA 分子进入 DNA 合成和复制期前获得充裕时间进行修复,以确保遗传物质的稳定性。其结果,一是修复成功,细胞能正常存活;二是修复失败,p53基因介导细胞凋亡(apoptosis)<sup>[1]</sup>。在控制受照后 DNA 修复和凋亡的平衡过程中,有人比喻 p53的作用类似机器上的“微调器”<sup>[2]</sup>。在各种 DNA 损伤因子的作用下,p53蛋白的水平和转录活性快速增高,电离辐射引起野生型 p53蛋白水平明显升高的现象在造血细胞系尤为明显。这种 p53蛋白增高是由于 p53蛋白转录后修饰造成的;另外辐射引起 p53基因变化也表现为延长的 p53蛋白半寿期和与其它蛋白质结合能力以及转激活能力的增加等<sup>[2,3]</sup>。野生型 p53的功能和照射后一系列变化以及 p53在控制受照后 DNA 修复与凋亡平衡过程中所引起的微调作用,是维持基因稳定性的保证。

\* 河北省放射卫生研究所

## 2 p53基因突变与辐射敏感性改变

电离辐射作为一种物理致癌因子,本身就可引起 p53基因突变或重排,表现为基因顺序改变,突变型 DNA水平升高及蛋白半寿期延长。在对某铀矿氡所致的肺癌病例研究中发现,辐射引起肺癌中 p53基因第五外显子 157-167位,第六外显子 208-209位密码子缺失,这些缺失性突变不同于化学物质致癌常见的 G:C→T:A的颠换<sup>[4]</sup>,p53基因突变的细胞辐射敏感性发生很大改变。

### 2.1 引起辐射敏感性增加

Bard等<sup>[2]</sup>采用大鼠胚胎肺上皮细胞进行恶性转化实验,将 p53基因突变的细胞与野生型 p53的细胞相比,前者照射后细胞存活率明显下降,辐射引起杀伤的敏感性增加。由于该细胞系是研究多步骤癌变的理想细胞系,可对其中任何阶段的细胞辐射敏感性进行比较。其中的 HE和 BP-T两个细胞群存在同一 p53基因点突变,即 130位点处 AAG→AGG转换,同其父系细胞相比(其父系细胞 p53基因为野生型),经 2Gy照射明显引起 p53突变的子系细胞(HE BP-T)存活指数下降。可以推测,不同的 p53基因密码子突变也可能引起不同的辐射敏感性效应,不同的突变位置和本质,改变 p53蛋白的不同性质<sup>[5,6]</sup>。p53基因突变剂量的不同也可影响其敏感性<sup>[7]</sup>。TK6和 WTK<sub>1</sub>相比都存在 p53基因突变,但 TK6为杂合子突变,而 WTK<sub>1</sub>为纯合子突变,照射后纯合子突变的细胞其 p53蛋白升高不如杂合子突变细胞明显,凋亡出现时间也延迟。

### 2.2 增加辐射耐受性

在一些造血源性细胞中,p53基因突变和重排增加了细胞对辐射的耐受性,表现为细胞存活指数增加(D<sub>0</sub>值增加)无论是自发性 p53基因突变还是转基因(p53转染细胞)性 p53基因突变,均引起辐射敏感性下降<sup>[8-10]</sup>。大鼠胚胎细胞经外源 p53基因转

染,内源性辐射耐受性明显增加,可能是突变型 p53高度表达,引起凋亡程序紊乱,从而使内源性辐射耐受性发生变化。一些 p53突变位置,193和 135密码子突变(大鼠胚胎细胞)及 W<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-NS细胞 237位突变,表现为细胞耐受性的增加。此外,还应重视癌基因的作用,野生型 p53基因抑制 raf myc和 ras 基因的表达,但突变型 p53基因能使这些肿瘤基因过度表达,也引起辐射耐受性增加<sup>[11-13]</sup>。裸鼠在 p53基因缺失或突变状态下,经致死剂量照射后也表现为细胞存活增加,而凋亡很少。裸鼠 p53基因纯合丢失而高发肿瘤的现象与 Li-Fraumeni 家族病人相似,此种病人细胞存在 p53基因遗传性突变,具有对多种肿瘤发生的遗传易感性,这种细胞对辐射耐受性增强;该家族 p53基因杂合突变也存在辐射耐受性表型;D<sub>0</sub>值比对照值高 20%<sup>[14,15]</sup>。但也有一些资料表明,辐射敏感性与 p53基因状态无关<sup>[16,17]</sup>。以上结果的不同有可能是由于观察终点不同造成的,也可能是电离辐射并不引起所有种类细胞发生凋亡,或并非所有细胞受照射后都发生 G<sub>1</sub>期延迟。发生 G<sub>1</sub>期延迟的细胞存在 p53旁路,这类细胞如果失去 p53功能,则导致耐受性表型的产生,所以在进行分析时,需重视同一遗传背景的细胞只有在 p53基因状态不同的情况下,方能比较其辐射敏感性变化。

### 3 p53基因突变改变辐射敏感性的可能机制

首先,突变型 p53基因可增加 DNA 修复酶的活性或增加 DNA 酶的合成。在 Li-Fraumeni 家族病人细胞中其拓扑异构酶活性增加(修复酶),并且与辐射耐受性有关。其次,野生型 p53蛋白可能是与 DNA 修复有关的蛋白,剪切过的野生型 p53蛋白有与 DNA 重新结合的活性,而完整长度 p53蛋白却没有这种活性,说明野生型 p53蛋白有 DNA 修复能力,但却在严格控制之下进行

的,如果 p53基因发生突变,则这种控制消失,其结果就可能使 DNA修复能力增加,从而改变辐射敏感性。最后,p53基因可能直接调控与 DNA修复过程相关的基因表达或活性。

总之,p53基因突变与辐射敏感性关系的研究,关系到肿瘤放疗的疗效和预后。由于 p53基因具有 G<sub>1</sub>期检查站功能,p53基因突变使该功能丧失,凋亡旁路中断;辐射及其它 DNA损伤因子引起的基因组遗传不稳定性增加,带有这种不稳定性基因结构的细胞存活增加并传递下去,最终增加了辐射致癌危险性。所以,研究 p53基因状态与辐射敏感性关系有着重要意义,对一些敏感个体研究其 p53基因状态将具有深远意义。

参 考 文 献

- 1 Vogelstein B et al. Cell, 1992; 70(4): 523-526
- 2 Biard DSF et al. Cancer Res, 1994; 54(13): 3361-3364
- 3 Kastan MB et al. Cancer Res, 1991; 51(23): 6304-6311

- 4 Vahakangas KH et al. Lancet, 1992; 339(4): 576
- 5 Zhang W et al. Oncogene, 1993; 8(11): 2555-2559
- 6 Unger T et al. Mol Cell Biol, 1993; 13(12): 5184-5186
- 7 Fen Xia et al. Cancer Res, 1995; 55(1): 12-14
- 8 O'connor PM et al. Cancer Res, 1993; 53(15): 4776
- 9 Junji M et al. Jpn J Cancer Res, 1995; 86(8): 711
- 10 Pardo FS et al. Radiat Res, 1994; 140(2): 180-185
- 11 Lee JM and Bernstein A. Natl Acad Sci USA, 1993; 90(12): 5742-5746
- 12 Zhen W et al. Mutat Res, 1995; 346(1): 85-92
- 13 Huhle-Lücke C. Int J Radiat Biol, 1994; 65(6): 665-673
- 14 Merritt AJ et al. Cancer Res, 1994; 54(3): 614-617
- 15 Li FP et al. Cancer Res, 1990; 48(18): 5358-5362
- 16 Slichenmyer WJ et al. Cancer Res, 1993; 53(18): 4164-4171
- 17 Brqchman DG et al. Cancer Res, 1993; 53(16): 3667-3669

(收稿日期: 1996-01-19)

请 您 参 加  
有奖征集栏目设置意见活动

我刊自 1995年起试办了一个定期的小栏目:“信息高速公路”,其宗旨是在原有的“综述、编译、文摘”三位一体的基础上为您开辟一个新视角:以报刊、学(协)会、电视广播、通讯社等媒介发布的相关专业新闻报道为主线,集“新闻性、国际性、指导性”为一体的最新(不超过六个月)信息。

两年来,尽管种种“硬件”和“软件”不够完善,但是我们还是坚持“走”过来了,是优是劣,只有您才是最好的评判者。为此,我们特请您参加“有奖征集”栏目设置意见活动。请您按右表(复制有效)填上您的意见,然后寄给我们,您将得到一份小小的纪念品,如果您提出的建议与设计独出心裁并被采用,您更将得到意外的收获。

来信请寄:天津市第 71号信箱(300192)《国外医学·放射医学核医学分册》编辑部陆毅收即可。

本活动截止日期:1997年 1月 5日(以邮戳为准)。

---

一、您觉得“信息高速公路”标题设计:

很好,保持原名称。

“信息高速公路”特指“Internet网”,建议改成新的栏目名称:\_\_\_\_\_

栏目标题改不改无所谓,关键在于内容的新颖性。

请再增设一个新栏目:

二、您觉得“信息高速公路”的具体内容:

现在挺好,应继续保持现有风格。

到目前为止,特色不足,大多一般化。

应经常作调整变化,特别应注意到以下几方面的信息:\_\_\_\_\_

---

您的姓名: \_\_\_\_\_  
通信地址(邮编): \_\_\_\_\_

---