

文章编号: 1001-098X(2001)06-0275-05

## FHIT 基因研究进展

林亚华<sup>1</sup>, 叶巧滔<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学海医系放射医学教研室, 上海 200433;

2. 中国人民解放军第442医院外科, 福建宁德 352102)

**摘要:** FHIT基因是定位于染色体3p14.2区域的候选肿瘤抑制基因,在许多肿瘤,特别是环境致癌物引起的上皮肿瘤中经常发生改变,在辐射引起的癌症中也有改变,参与细胞周期和细胞凋亡的调控,但其作用的机理尚未完全阐明。

**关键词:** FHIT基因; 肿瘤抑制基因; 细胞凋亡; 肿瘤; 辐射

**中图分类号:** Q334.13 **文献标识码:** A

脆性组氨酸三联体 (fragile histidine traid, FHIT)基因是由 Ohta M 等<sup>[1]</sup>于1996年从上皮癌细胞系克隆出的一种新的候选肿瘤抑制基因。随着 FHIT基因研究的深入,越来越多地发现, FHIT基因在人类许多恶性肿瘤组织包括肺癌、乳癌、胃癌、结肠癌、胰腺癌、宫颈癌、头颈部恶性肿瘤以及多种恶性肿瘤细胞系中呈现高频率的纯合缺失、杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 或异常转录,提示 FHIT基因异常可能与肿瘤的发生发展有关。但是,其抑制肿瘤的分子机理尚不明确,可能是以 Fhit 蛋白与其相互作用蛋白结合为主,而以水解酶活性次之。还有研究发现, FHIT基因参与细胞周期和细胞凋亡调控<sup>[2,3]</sup>。

## 1 FHIT基因结构及特征

FHIT基因属于组氨酸三联体 (HIT) 基因家族,全长约 1Mb,位于染色体 3p14.2区域。其 cDNA 长 1095bp,由 10个外显子组成 (图 1),其 5'端含一段长约 350bp 的非编码区,包含外显子 1~3 外显子 5~9 组成的长约 500bp 的开放性阅读框架 (open reading frame, ORF),编码由 147个氨基酸残基组成的分子量为 16 800 的蛋白质。随后的 3'端有多聚腺苷酸共有序列 (poly A consensus sequence) 和一个 poly A 尾部。外显子 5 含有 FHIT 基因 ORF 蛋

酸起始密码子 ATG,外显子 6 含有 ORF 内的蛋氨酸密码,在外显子 5 缺失的情况下仍可以用外显子 6 中的蛋氨酸密码翻译出不完全的 Fhit 蛋白。外显子 8 中含有编码 HIT 核心单元的密码。3号染色体短臂 3p14.2 区域内由 aphidicolin 诱导的脆弱位点——FRA3B 位于 FHIT 基因内。FHIT 基因的起始外显子 1~3 位于与家族性肾透明细胞癌有关的染色体易位 t(3;8) 断裂处的着丝粒侧。该基因具有两个特征:(1)在脆性区域的端粒侧有很多 Alu 重复序列,富含 AT,可能是 DNA 复制起点;(2)几乎所有的外显子以 AG 结尾,为正常所见的基因剪接位点序列<sup>[1]</sup>。

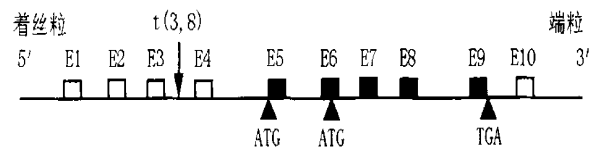


图 1 FHIT 基因略图

## 2 Fhit 蛋白及其功能

Barnes LD 等<sup>[4]</sup>证实, Fhit 蛋白是一种典型的二腺苷三磷酸 (Ap3A) 水解酶,能区域特异性地水解 ApnA ( $n=3\sim 6$ ) 成为 ADP 和 AMP,  $Mn^{2+}$  和  $Mg^{2+}$  可刺激其活性,而  $Zn^{2+}$  则抑制其活性。由于 Fhit 蛋白在序列上与 HIT 蛋白相关,故认为它属于 HIT 蛋白超家族成员。定点突变研究表明<sup>[5]</sup>, Fhit 蛋白所含的 4 个保守组氨酸对保持完整的水解酶活性是必要的,其中 3 个组成 HIT 蛋白家族的特征结构 H K H 三聚体,所有 4 个组氨酸中任一个发生突变均可导致酶活性降低,其中第 96 位组氨酸尤为重要。Fhit 蛋白在人体所有组织中均有表达,但

收稿日期: 2001-04-25

作者简介: ① 林亚华 (1973-),男,福建莆田人,硕士研究生,主要从事辐射致癌机理的研究。

② 叶巧滔 (1975-),女,福建古田人,中国人民解放军第 442 医院外科护士。

审校者: 第二军医大学海医系放射医学教研室 潘真

不同组织之间的表达水平有很大差异,其中以肾脏、脑、睾丸、肝和甲状腺表达量最丰富,而乳腺、骨骼肌、肺等的表达量较少。许多恶性肿瘤和肿瘤细胞系缺乏 Fhit 蛋白表达或表达水平下降。

Fhit 蛋白在肿瘤中的作用及机制尚不完全清楚。Pace HC 等<sup>[6]</sup>研究发现,在剔除 FHIT 基因的食管癌、肺癌、乳腺癌细胞系中重新插入该基因并使其稳定表达,可抑制癌细胞在裸鼠中的生长,因而认为 FHIT 基因为一候选的抑癌基因。该基因的异常可能导致了细胞生长与生长抑制信号的调控失衡,从而使细胞生长失控形成肿瘤。最近研究<sup>[7]</sup>发现, Fhit 蛋白可显著地抑制人结肠肿瘤细胞系 SW480 的生长,并使其对凋亡的诱导高度敏感。但 Otterson GA 等<sup>[8]</sup>则发现,外源性 Fhit 蛋白在一个宫颈癌细胞系的稳定表达并不能改变细胞形态学,不能抑制克隆形成或抑制体外细胞增殖,并且 Fhit 蛋白过表达也不能引起分化细胞的细胞周期动力学改变。他们认为,肿瘤细胞中 Fhit 蛋白不能抑制基因表达产物。为了进一步研究 Fhit 蛋白的作用机制, Pekarsky Y 等<sup>[9]</sup>通过从果蝇和秀丽隐杆线虫中克隆它们的 FHIT 基因,发现两者均编码 Fhit 和腓水解酶 (nitrolyase, Nit) 的融合蛋白,并发现果蝇的融合蛋白具有二腺苷三磷酸水解酶的活性,但在人类和小鼠中 Nit 和 Fhit 分别由两个不同的基因编码: FHIT 和 NIT1,各自位于人染色体 3 号和 1 号上以及小鼠染色体 14 号和 1 号上。通过克隆人和小鼠的 NIT1 基因和测定其外显子结构、表达形式及其 mRNA,发现人和小鼠的 Nit 和 Fhit 组织表达特异性几乎完全相同。他们认为, Nit 和 Fhit 在哺乳动物细胞中是通过协同作用而发挥生物学功能。

### 3 FHIT 基因与细胞凋亡

细胞凋亡是机体在生理状态和病理状态为维护机体微环境的稳定而采取的一种调节手段,需要基因的表达和蛋白质的翻译。机体可以通过细胞凋亡来清除体内的病变组织和肿瘤细胞。Sard L 等<sup>[2]</sup>将 FHIT 基因转移到一个缺乏 pFHIT 表达的肺癌细胞系 H460 中,获得了 H460 的 FHIT 基因转化系 H460/FHIT,以 H460 作为对照组, H460/FHIT 作为实验组,采用原位 TUNEL 法发现实验组有高频率凋亡诱导的 DNA 链断裂; FACS 分析显示,实验组的凋亡发生率为 44%~47%,对照组则为 15%,从而验证了上述结果。对细胞分裂周期进行分

析,实验组有明显的 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 阻滞以及一个亚 G<sub>1</sub> 峰。与对照组相比,实验组的 Bcl<sub>2</sub>、Bcl<sub>x</sub> 和 Bax 蛋白表达水平无明显变化, Bak 蛋白水平提高了两倍, p21<sup>waf</sup> 蛋白也随其转录子水平的上调增加了两倍, p53 水平无变化。这一结果表明了 FHIT 基因参与细胞凋亡和细胞周期的调控,提示其抑癌作用有可能是通过诱导凋亡实现的。

Ji L 等<sup>[3]</sup>对腺病毒载体 (Ad-FHIT) 介导的 FHIT 基因过表达在人肿瘤细胞和裸鼠的肿瘤形成和生长过程中对细胞增殖、凋亡和细胞周期动力学的影响研究发现,在各种 Ad-FHIT 转导的人 FHIT 基因异常的肺肿瘤细胞和头颈部肿瘤细胞, FHIT 基因的过表达可显著地抑制细胞生长,但不抑制正常人的支气管上皮细胞生长;少于 20% 的细胞存活期超过 7d, FHIT 基因的过表达可诱导细胞凋亡和改变细胞周期过程,凋亡细胞数明显增加,人肺癌细胞 H1299 在 Ad-FHIT 转导后 5d, 32% 的细胞停留在 S 期,而对照组空载体转导和未处理的细胞分别为 9% 和 8%。在 Ad-FHIT 转导后 5d 和 7d, 细胞凋亡的发生率分别为 20% 和 35%,而对照组只有 7% 和 10%;在裸鼠的皮下肿瘤内注射 Ad-FHIT 介导的 FHIT 基因表达可显著地抑制肿瘤生长,提示重组腺病毒载体介导的 FHIT 基因高效表达在体内和体外均可抑制肿瘤生长。Garinis GA 等<sup>[10]</sup>也发现 FHIT 基因参与细胞凋亡和细胞周期的调控。

### 4 FHIT 基因与肿瘤

FHIT 基因含有庞大的内含子,全部的 DNA 序列尚不清楚。利用 RT-PCR (逆转录 PCR) 和 cDNA 测序分析等方法,目前已在许多恶性肿瘤组织和肿瘤细胞系中发现 FHIT 基因高频率的缺失和/或异常转录,但其点突变的发生率很低, Gemma A 等<sup>[11]</sup>在 1 例胃印戒细胞癌中发现一个外显子 6 的 61 号密码子的错义突变 (ACG→ATG),提示 FHIT 基因主要通过缺失和/或异常转录参与肿瘤的发病机制。异常的 FHIT 转录本常常涉及 1 个以上的外显子纯合缺失,其改变主要分为两类: I 类以缺失外显子 5 为特征, II 类以缺失外显子 8 为特征,且两类均可在外显子 4 后插入外源序列,可以通过外显子 6 中的蛋氨酸密码子或插入序列的蛋氨酸密码子表达带或不带 HIT 结构域的非完整功能蛋白质<sup>[11]</sup>。

#### 4.1 肺癌

LOH 分析表明,超过 90% 的肺癌有 FHIT 的

LOH, RT-PCR分析表明至少 80% 小细胞性肺癌和 40% 非小细胞性肺癌存在 FHIT 基因变化<sup>[12]</sup>, 而且吸烟者肺癌的 FHIT 基因 LOH 比非吸烟者的高<sup>[13]</sup>, 说明 FHIT 基因可能是吸烟引起肺癌作用中的一个靶点。Nelson HH 等<sup>[14]</sup>发现, 30 例早期肺癌有 13 例存在 FHIT 基因外显子的纯合缺失, 并发现 FHIT 基因外显子缺失与吸烟的时间和吸入石棉粉尘有关, 说明 FHIT 基因参与肺癌形成的早期过程。最近研究发现, 64% 的非小细胞性肺癌存在 FHIT 等位基因损伤, 肺鳞癌和肺腺癌的 LOH 发生频率相似, 71% 的 I 期肿瘤出现高凋亡率, 这一结果提示 FHIT 基因参与非小细胞性肺癌形成的早期过程; 39% 病例同时出现 FHIT 基因 LOH 和 p53 过表达, 其余的病例仅有 FHIT 基因 LOH 而 p53 表达正常, 且后者与吸烟之间没有联系, 这一结果支持吸烟引起的 FHIT 等位基因缺失不是 p53 检查点缺陷的结果而是吸烟引起诱变的结果这一假说, 野生型 p53 对 FHIT 基因功能改变起保护作用<sup>[10]</sup>。

#### 4.2 消化系统肿瘤

Ohta M 等<sup>[11]</sup>研究发现, 50% (5/10) 食道癌、56% (5/9) 胃癌、38% (3/8) 结肠癌的 FHIT 基因 mRNA 异常; 另有研究发现, 42.1% (16/38) 胃癌存在 FHIT 等位基因缺失<sup>[11]</sup>。这些资料显示, FHIT 基因在消化道肿瘤的发生中起重要作用。最新研究发现, 早期食道腺癌细胞系未见正常的 FHIT 转录本, 染色体分析发现存在 3 号染色体易位 [(t3; 16) 和 (t3; 4)], 并通过原位杂交和 PCR 方法证实这两个染色体易位均发生在 FHIT 基因内, 位于或邻近脆性位点 FRA3B 中心。此结果支持了 FRA3B 可能是一些肿瘤染色体易位的“热点”的假说, FHIT 基因在食道癌的发生中有重要作用<sup>[15]</sup>。Morikawa H 等<sup>[7]</sup>发现, 47% 结直肠腺癌中 Fhit 蛋白表达显著地降低, 其 FHIT 基因缺失发生的频率高于 k-ras 基因突变, 这提示 FHIT 基因改变是结直肠腺癌发生的早期事件。胰腺癌细胞系的研究发现, 50% 的胰腺癌细胞系有 FHIT 基因的改变, 在胰腺癌的研究中 60% (15/25) 癌组织存在染色体 3p14.2 区域多位点的 LOH, 未发现纯合缺失。目前, FHIT 基因在消化道肿瘤中的作用及机制尚不清楚, 有待于进一步研究。

#### 4.3 乳癌

通过比较 29 例早期乳癌和它们周围正常上皮组织中的异常 FHIT 转录本和 Fhit 蛋白水平发现,

有 9 例 (31%) 出现 FHIT 转录本异常或缺乏, Fhit 蛋白水平在肿瘤中下降或缺乏; 11 例 (33%) 仅有正常 FHIT 转录本, 而 Fhit 蛋白下降或缺乏; 另外 9 例 (31%) FHIT 转录本和蛋白水平同正常上皮组织相似; 只有 31% 病例出现异常转录本, 但 Fhit 蛋白水平下降或缺乏则达 69%, 且 Fhit 表达下降或缺乏同增生程度以及肿瘤大小有联系。这一结果提示, Fhit 蛋白表达异常是乳癌中的频发事件<sup>[16]</sup>。Huip-ing C 等<sup>[17]</sup>发现, 16% 的乳腺小叶癌 FHIT 基因有 LOH, 通过比较乳腺小叶癌和乳腺导管癌中 FHIT 基因的 LOH 发现其同导管癌的组织学类型有显著的联系 ( $P < 0.001$ )。他们采用免疫组化方法测定 Fhit 的表达发现, 27% 散发性乳癌 Fhit 的表达缺乏或下降, 证实了乳腺小叶癌和乳腺导管癌中 Fhit 的表达下降同 FHIT 基因的 LOH 有紧密联系, 提示了 FHIT 基因改变导致 Fhit 蛋白丢失可能在散发性乳腺小叶癌中发挥重要的作用。

#### 4.4 其它肿瘤

有研究发现, 膀胱移行细胞癌中频繁地发生 FHIT 基因缺失, 6 个膀胱移行细胞癌细胞系中 50% (3/6) 没有野生型 FHIT 转录本, 67% (4/6) 缺乏 Fhit 蛋白且 Fhit 表达同病理类型和临床分期有关, 晚期肿瘤中 Fhit 表达显著下降。这一结果提示 FHIT 基因是环境致癌物作用的靶分子, Fhit 表达缺失在膀胱癌的发生发展中起重要作用<sup>[18]</sup>。最近研究发现, 大多数 (4/5) 表浅的膀胱肿瘤存在位于或邻近 FHIT 基因的 LOH<sup>[19]</sup>。在女性生殖系统肿瘤的研究中, 发现部分肿瘤主要是宫颈癌中存在 FHIT 异常转录。在头颈部肿瘤特别是鳞癌、一些脑肿瘤和肾肿瘤也发现有 FHIT 基因的改变。这些资料提示了 FHIT 基因在这些肿瘤发生发展中有重要作用。

### 5 FHIT 基因与辐射

辐射致癌作为辐射损伤重要的远期效应, 其致癌机理尚未阐明。目前发现 FHIT 基因同环境致癌物引起的癌症关系密切, 被认为是环境致癌物作用的一个靶分子。但目前对 FHIT 基因在辐射致癌中的作用的研究尚处于初期阶段, 有关这方面的报道很少。Dano L 等<sup>[20]</sup>研究发现, 在吸入氡气所致的大鼠肺癌中频繁地发生 FHIT 基因缺失, 其缺失的类型同人肺癌和腺瘤中发生的 FHIT 基因缺失类型相似, 提示 FHIT 基因可能参与辐射致癌的过程。

## 6 结语

现已公认肿瘤是一种基因性疾病,多种癌基因和抑癌基因协同作用而导致肿瘤的发生发展。FHIT基因作为一个候选肿瘤抑制基因,目前已发现它同多种恶性肿瘤的发生发展有关,特别是同那些直接与外界接触的器官上皮肿瘤的发生有关,被认为是环境致癌物作用的一个靶分子,且它在肿瘤中的作用机制同经典的肿瘤抑制基因如 p53等不同。进一步揭示 FHIT基因及其表达产物 Fhit蛋白在肿瘤发生、发展、细胞周期和细胞凋亡调控中的作用,对于进一步阐明肿瘤的分子生物学机制以及肿瘤的预防和治疗具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] Ohta M, Inoue H, Cotticelli WG, et al. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers [J]. *Cell*, 1996, 84 (4): 587-597.
- [2] Sard L, Accornero P, Tornielli S, et al. The tumor-suppressor gene FHIT is involved in the regulation of apoptosis and in cell cycle control [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96 (15): 8489-8492.
- [3] Ji L, Fang B, Yen N, et al. Induction of apoptosis and inhibition of tumorigenicity and tumor growth by adenovirus vector-mediated fragile histidine triad (FHIT) gene overexpression [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(14): 3333-3339.
- [4] Barnes LD, Garrison PN, Siprashvili Z, et al. Fhit, a putative tumor suppressor in humans, is a dinucleoside 5', 5'''-P1, P3-triphosphate hydrolase [J]. *Biochemistry*, 1996, 35(36): 11529-11535.
- [5] Siprashvili Z, Sozzi G, Barnes LD, et al. Replacement of Fhit in cancer cells suppresses tumorigenicity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(25): 13771-13776.
- [6] Pace HC, Garrison PN, Robinson AK, et al. Genetic, biochemical, and crystallographic characterization of Fhit-substrate complexes as the active signaling form of Fhit [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(10): 5484-5489.
- [7] Morikawa H, Nakagawa Y, Hashimoto K, et al. Frequent altered expression of fragile histidine triad protein in human colorectal adenomas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278 (1): 205-210.
- [8] Otterson GA, Xiao GH, Geradts J, et al. Protein expression and functional analysis of the FHIT gene in human tumor cells [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, 90 (6): 426-432.
- [9] Pekarsky Y, Campiglio M, Siprashvili Z, et al. Nitri-lase and Fhit homologs are encoded as fusion proteins in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(15): 8744-8749.
- [10] Garinis GA, Gorgoulis VG, Mariatos G, et al. Association of allelic loss at the FHIT locus and p53 alterations with tumour kinetics and chromosomal instability in non-small cell lung carcinomas (NSCLCs) [J]. *J Pathol*, 2001, 193(1): 55-65.
- [11] Gemma A, Hagiwara K, Ke Y, et al. FHIT mutations in human primary gastric cancer [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(8): 1435-1437.
- [12] Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, et al. The FHIT gene 3p14.2 is abnormal in lung cancer [J]. *Cell*, 1996, 85 (1): 17-26.
- [13] Sozzi G, Sard L, De Gregorio L, et al. Association between cigarette smoking and FHIT gene alterations in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 1997, 57 (11): 2121-2123.
- [14] Nelson HH, Wiencke JK, Gunn L, et al. Chromosome 3p14 alterations in lung cancer evidence that FHIT exon deletion is a target of tobacco carcinogens and asbestos [J]. *Cancer Res*, 1998, 58 (9): 1804-1807.
- [15] Fang JM, Arlt MF, Burgess AC, et al. Translocation breakpoints in FHIT and FRA3B in both homologs of chromosome 3 in an esophageal adenocarcinoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001, 30(3): 292-298.
- [16] Campiglio M, Pekarsky Y, Menard S, et al. FHIT loss of function in human primary breast cancer correlates with advanced stage of the disease [J]. *Cancer Res*, 1999, 59 (16): 3866-3869.
- [17] Huiping C, Jonasson JG, Agnarsson BA, et al. Analysis of the fragile histidine triad (FHIT) gene in lobular breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36 (12): 1552-1557.
- [18] Baffa R, Gomella LG, Vecchione A, et al. Loss of FHIT expression in transitional cell carcinoma of the urinary bladder [J]. *Am J Pathol*, 2000, 156(2): 419-424.
- [19] Louhelainen J, Wijkstrom H, Hemminki K, et al. Multiple regions with allelic loss at chromosome 3 in superficial multifocal bladder tumors [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18 (1): 201-210.
- [20] Dano L, Guilly MN, Muleris M, et al. CGH analysis of radon-induced rat lung tumors indicates similarities with human lung cancers [J]. *Genes Chromosomes*

Cancer, 2000, 29 (1): 1-8

## Advances of FHIT gene

LIN Ya-hua<sup>1</sup>, YE Qiao-tao<sup>2</sup>

(1. Department of Radiation & nuclear medicine of The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

2. Deptment of Surgery, The 442nd Hospital of PLA, Ningde Fujian 352102, China)

**Abstract** The FHIT gene located at chromosome 3p14.2 is a putative tumor suppressor gene. It is frequently altered in many tumors, particularly in tumors resulting from exposing to environmental carcinogens. In tumor that is caused by radiation, the FHIT gene is also altered. It is involved in the regulation of apoptosis and in cell cycle control. However, its mechanism is not completely clarified.

**Key words** FHIT gene; tumor suppressor gene; apoptosis; neoplasm; radiation

文章编号: 1001-098X(2001)06-0279-04

## DNA损伤修复能力对 GPA基因突变频率的影响及其检测方法

牛津梁

(中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所,天津 300192)

**摘要:** 血型糖蛋白 A(GPA)基因突变频率在作为生物剂量计及癌的风险预测方面最大的缺陷在于个体差异大。DNA损伤及修复能力是影响 GPA基因突变频率个体差异的决定因素之一。随着现代分子生物学实验技术的发展,检测 DNA损伤及修复能力的方法不断出现,例如中性膜洗脱法、单细胞凝胶电泳、梯度电压凝胶电泳等,使得应用 DNA损伤及修复能力对 GPA基因突变频率的个体差异进行修正成为可能。

**关键词:** 血型糖蛋白 A; 基因突变频率; DNA损伤; DNA修复; 个体差异

**中图分类号:** Q345.7 **文献标识码:** A

近些年来,国内外学者在血型糖蛋白 A(glycophrin A, GPA)基因突变频率 (mutation frequency, MF)作为生物剂量计方面作了大量研究,取得了较一致的结果,但从研究结果看,由于个体的诱变敏感性不同, GPA MF的个体差异较大,在影响个体诱变敏感性的因素中, DNA损伤及其修复能力的不同是决定因素之一,因此,如何利用 DNA损伤及修复能力对 GPA MF的个体差异性进行修正,以使 GPA在作为生物剂量计及癌的风险预测方面发挥更大的作用引起了人们的兴趣

### 1 GPA基因突变分析技术

放射生物学的研究表明, DNA是电离辐射最重要的靶分子,而 DNA损伤发生的概率与照射剂量和靶体积的大小相关, DNA损伤所导致的细胞死亡和细胞变异的概率取决于剂量,由此而发生的确定性效应的严重程度和随机性效应——癌的发生概率也与剂量相关,因此,放射生物剂量学的重点首先是电离辐射诱发的 DNA变化的剂量-效应关系。DNA损伤后发生的改变称为突变,当突变涉及到基因范围则称为基因突变,随着分子生物学的发展,体细胞基因突变的检测成为可能, GPA基因突变分析技术是比较成熟、研究较多的体细胞基因突变检测技术之一。

GPA是分布于人类红细胞(RBC)表面的一种重要的血型糖蛋白,它由一条含131个氨基酸残基

收稿日期: 2001-05-09

作者简介: 牛津梁(1975-),男,天津市人,中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所硕士研究生,主要从事分子流行病学研究

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 王继先