

文章编号: 1001-098X(2004)06-0267-04

·放射医学·

α 粒子辐射与基因组不稳定性

仲恒高 童建

摘要 α 粒子照射后除了引起机体本身的可见的变化如细胞死亡、增殖、癌变,其引起的遗传损伤效应也日益受到人们的注意。越来越多的研究表明:辐射可引起基因组不稳定性的过程,使受照射细胞的应答反应传递到子代细胞中,并表现出一系列遗传学变化。基因组不稳定性的机制目前还不甚清楚,可能与旁效应、自由基、DNA修复缺陷、端粒功能失调以及基因大片段缺失等有关。

关键词 α 粒子;基因组不稳定性;旁效应;自由基;端粒

中图分类号 Q345⁺.2 文献标识码 A

Alpha-particles radiation and genomic instability

ZHONG Heng-gao, TONG Jian

(Institute of Radiation Medicine and Public Health, Suzhou University, Suzhou 215007, China)

Abstract Alpha-particles can lead to cell death, proliferation and cancerization, but genetic damage is more worth concerning. Many studies have shown that alpha-particles also cause a procedure of genomic instability and the damage can transfer to filial generations. The mechanism is not clear, maybe relate to bystander effect, free radicles, DNA repair-deficiency, telomere function disorder and gene partial or total deletion.

Key words alpha particles; genomic instability; bystander-effect; free radicals; telomere

氡作为人类接触放射性物质的主要来源,已日益引起人们的注意,流行病学研究和实验室研究都已证实氡可增加肺癌的危险度,目前国际癌症研究机构已将氡及其子体列为I类致癌物质^[1]。氡对人类的危害主要来自其衰变过程中产生的一系列放射性粒子,其中主要是 α 粒子。目前对单纯 α 粒子的研究不多,大多数实验采用放射源整体照射或模拟照射。本文主要对 α 粒子照射诱导的基因组不稳定性及其可能机制作一综述。

1 α 粒子辐射与基因组不稳定性表型

长期以来一直认为,在哺乳动物细胞中,辐射的重要生物学效应如染色体畸变、突变和细胞死亡是DNA损伤的直接结果。近年来这个概念正在发生变化。辐射可能诱发基因组的不稳定性,并可传递到细胞复制的子代中,在细胞复制许多代后继续影响受照射细胞的遗传效应。这样,最终的遗传变化在受照细胞本身也许并未发生,但照射已使细胞

处于一个临界状态,使子代细胞中突变频率增加,并表现出遗传学变化。

小鼠造血干细胞在体外受 α 粒子照射并经细胞克隆多次传代后,仍可见染色体的遗传不稳定性,并可通过骨髓移植传给受体小鼠,一年后仍可观察到这种不稳定性存在。有观点认为,基因组不稳定性的传递及延迟表达的过程是细胞恶性转化和癌变的过程。

Christian S等^[2]发现,健康人、铀矿工人和发生肺癌的铀矿工人的外周血淋巴细胞中带中心体的微核数量依次显著性降低,而微核绝对数虽然有上升趋势,但无统计学差异。这表明,铀矿工人在辐射暴露数十年后,机体产生了基因组不稳定性,从而首次证明人类也存在基因组不稳定性的现象。Muller WU等^[3]在德国Wismut SDAG地区的前矿工中发现,体外用胞松素B处理后,有较高水平双核淋巴细胞者相比有较高水平双核细胞者,前者微核的发生频率更高。

可传递的基因组不稳定性在受照射的子代细胞中有多种表现形式,如突变频率增加,滞后性细胞

死亡及染色体重排的频率升高等。Simons JWIM 总汇如下表^[4]：

表1 辐射所致基因组不稳定性的类型

类型	生物终点
遗传异常	染色体畸变(染色体断裂、染色单体断裂或裂隙), 非整倍体改变(多倍体、超二倍体、核内复制、部分核内复制、双核细胞), 基因突变(完全缺失、部分缺失、点突变), 基因扩增, 基因重组, 微卫星不稳定性改变
功能异常	巨细胞、融合细胞、空泡细胞脂滴沉积, 线粒体浓缩, 溶酶体聚合, 微绒毛形成
形态异常	细胞死亡, 凋亡, 粘附性降低, 转化细胞生成, 分化加强, 增殖能力改变, 克隆生成率改变, 成熟前衰老, 永生细胞的生成

2 基因组不稳定性的可能机制

2.1 旁效应

辐射旁效应是指通过细胞接触或细胞间通讯, 将直接受辐射细胞的应答传递给周围未受辐射的细胞, 后者也表现出与辐射细胞类似的生物学效应, 包括细胞凋亡或延迟死亡、基因不稳定性、基因突变以及细胞生长异常等^[5]。

Ojima M 等^[6]用 0.1 和 1.0Gy 的 α 粒子照射人成纤维细胞 BJ1-htert, 在 25 个细胞分裂周期后, 所有受照射细胞和旁观者细胞的染色单体畸变发生率高出对照组 2~3 倍。这些研究表明, 旁效应可引起机体迟发的细胞死亡、迟发的基因突变以及染色体不稳定性的发生, 而这都是基因组不稳定性的表现。

2.2 自由基

已有研究显示, α 粒子可引发人类细胞中超氧阴离子和过氧化氢的产生。为研究辐射诱导突变中是否有自由基的参与, 吴李君等^[7]利用哥伦比亚大学新近研制的单粒子微束装置, 用精确数量的 α 粒子辐照人与中国仓鼠杂交 A_L 细胞的细胞质, 研究细胞质受照射后 11 号染色体上 CD59 基因位点的突变频率、基因突变谱以及突变产生的机制, 诱变试验结果发现, 尽管单个 α 粒子照射细胞质在 CD59 基因位点频率较低, 但 8 个或多于 8 个 α 粒子可诱导出高于未受照射对照 3 倍的诱变频率; 为研究自由基是否参与了细胞质受照射中诱发 CD59 基因突变的作用, 选用两种作用性能相反的化学物质二甲基亚砷和 *buthionines-R-sulfoximine* (BSO),

结果发现自由基清除剂二甲基亚砷可降低照射细胞质所诱发的 CD59 基因突变频率, 而能与细胞内谷胱甘肽结合的巯基结合剂 BSO 却可增加突变频率。结果表明, 自由基很可能是照射细胞质诱发突变的重要原因之一。

SW620IR1 细胞系来源于电离辐射后存活下来的 SW620 人类克隆细胞, 它表现出高度的辐射敏感性和高水平的自发染色体畸变。为检测改变的活性氧中间体(reactive oxygen intermediate, ROI)代谢物是否参与了这种遗传表型, Tulard A 等^[8]比较了两个细胞系暴露于辐射诱导修饰中 ROI 产生、抗氧化剂活性和染色体畸变的水平: 与 SW620 相比较, 暴露于不同剂量的电离辐射后, SW620IR1 细胞系显示出较高的 ROI 和双着丝粒染色体的水平, 较低的谷胱甘肽过氧化物酶和锰-超氧化物歧化酶基础活性, 以及较低的辐射诱导抗氧化剂保护作用。这些结果表明, SW620IR1 细胞的遗传敏感性与其抗氧化剂的活性改变有关, 导致了辐射暴露后氧化应激过程的加强。

2.3 DNA 修复缺陷与端粒功能失调

α 粒子诱发的恶性转化细胞系的 DNA 双链断裂修复机制缺陷, 其中部分原因是 DNA 修复基因的表达抑制。这种修复缺陷将导致细胞基因组不稳定性, α 粒子诱发细胞恶性转化机制可能与此相关。

Hatsumi N 等^[9]用 0.17~200cGy 的 α 粒子照射野生型 CHO 细胞和具有 DNA 双链断裂修复缺陷 *xrs-5* 变异的 CHO 细胞, 发现染色体畸变分别高出这两种细胞实际受照射预期发生数的 4 倍和 15 倍, 他们的结果在证明旁效应存在的同时, 也证明了基因修复缺陷在基因组不稳定性中占有重要的作用。

为研究基因组不稳定性的诱导中 DNA 双链断裂修复过程的作用, Ayumi U 等^[10]采用辐射诱发末端非同源的 SCID 小鼠细胞迟发染色体畸变的产生, 将野生型小鼠细胞和 SCID 小鼠细胞暴露于相同剂量的 X 射线, 照射后共有 20 个细胞部位发生了迟发的染色体畸变如双着丝粒、断片等, 染色体分析显示辐射敏感的 SCID 小鼠细胞比野生型的小鼠细胞对诱导的迟发染色体畸变更易感, 表明非同源末端的缺陷可促进基因组的不稳定性; 为阐明小鼠细胞中迟发双着丝粒形成的机制, 他们使用端粒-荧光原位杂交技术发现端粒序列在一个双着丝粒的两个染色体中保持融合状态。这些说明辐射增

加了迟发双着丝粒的频率,并使端粒序列融合,这种端粒的不稳定性可能导致迟发染色体畸变的形成,表明DNA蛋白激酶亚基在维持端粒的稳定方面可能起一定的作用。

为进一步探讨端粒功能失调的机制,Undar-maa B等^[11]使用染色体转换技术把受照的人类染色体注入未受照的小鼠细胞中以观察其稳定性,人类染色体的稳定性采用特异的探针荧光原位杂交分析,结果表明辐射促进了端粒功能失调,功能失调又加速了基因组不稳定性。他们认为,启动DNA双链断裂的信号转导网中atm基因起一个主要的作用。野生型atm^{+/+},杂合型atm^{+/-},缺失型atm^{-/-}小鼠胚胎分别受照,结果显示缺失型atm^{-/-}小鼠细胞对诱导的迟发端粒不稳定性高度易感。端粒不稳定性以异常的端粒荧光原位杂交信号为特征,包括信号的缺失或者和染色体末端有关或无关的额外染色体信号,都表明atm的缺失使得端粒对断裂高敏感,提示端粒可能是辐射诱导遗传不稳定性中的一个靶位点。

2.4 基因大片段缺失

为检验X射线诱导的次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶基因座基因缺失是否导致了X染色体迟发的不稳定性,Mitsuaki O等^[12]用SV40永生化正常人成纤维细胞GM638受照于3Gy的X射线,次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶突变体隔离于含有6 μ m厚的6-巯基鸟嘌呤的培养基中,X-染色体的迟发不稳定性用整个人类X-染色体荧光原位杂交染色分析,结果发现GM638和自发的突变体没达到可检测水平的改变,所以就没有诱发迟发的染色体重组,而有大段缺失的突变体都显示迟发的不稳定性。这些结果表明,辐射诱发大段缺失,使得染色体结构改变,可能导致辐射诱导基因组不稳定性的启动和持续。然而,有人^[7]用单纯细胞质受照时发现,产生的突变类似于自发突变,主要是点突变,表明细胞质与细胞核受照时的分子改变谱不同,其机制也可能不同。

3 问题与展望

氡作为人类接触放射性物质的主要来源,超过了医用X射线和其他所有天然放射性物质的总和。经过计算,吸入含氡气体对人体的危害主要不是来自氡,而是氡的短寿命子体的 α 粒子照射^[13]。在

Dano L等^[14]用建立的氡诱发大鼠肺癌模型研究发现,肺部13个癌和4个腺瘤都有基因的增益或缺失:在大鼠4q21-36、5q11-33和15q都有缺失,分别对应于人类染色体带的7q21-36、1p31-36/9q21-31和13q14.1-14.3/3p14.2,在人类肿瘤中这些部位经常缺失(30%~80%),并且含有肿瘤抑制基因或原癌基因;在大鼠6、7q34、19q经常有基因的增益,染色体6、7分别对应于人类的2p21-25、8q21-24,而这正是癌基因MYCN和MYC定位的位置。大鼠和人类肺癌之间的遗传学相似性提示,在两个物种之间,肿瘤的进展方面可能有某种相同的潜在机制。而且,氡诱导大鼠肺癌的细胞遗传学和分子遗传学分析可能有助于更好地理解氡诱导人类肺癌的发生和进展。

虽然 α 粒子以及其他电离辐射诱发的基因组不稳定性在30多年前已有描述,但近年才引起人们的重视,主要是基因组不稳定性可能与辐射致癌相关联。由于对这种现象及其机制的了解还处于初步阶段,且目前对 α 粒子的研究还不是太多,主要是照射条件和所选用的细胞系及其分离还存在一些困难,因此,对 α 粒子诱导的基因组不稳定性及其机制的研究还有许多问题亟待解决。但是,基因组不稳定性的存在可以帮助我们理解放射生物学中受照细胞子代的遗传学变化以及辐射致癌的某些机制。

参 考 文 献

- 1 IPCS. Environmental Health Criteria 211. Health effects of international between tobacco and exposure to other agents[M]. WHO. 1999. 57.
- 2 Christian S, Anna K, Wolfgang U, et al. Genomic instability in uranium miners after high radiation exposures[J]. Int Congress Ser, 2002, 1225: 223-227.
- 3 Muller WU, Kryscio A, Streffer C. Micronuclei in lymphocytes of uranium miners of the former Wismut SDAG[J]. Cytogenet Genome Res, 2004, 104(1-4): 295-298.
- 4 Simons JWIM. Coming of age: Dysgenetics—a theory connection induction of persistent delayed genomic instability with disturbed cellular aging [J]. Int J Radiat Biol, 2000, 76(11): 1533-1543.
- 5 Zhou HN, Randers-Pehrson G, Waldren CA, et al. Induction of a bystander mutagenic effect of α -particles in mammalian cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 2099-2104.
- 6 Ojima M, Hamano H, Suzuki M, et al. Delayed induction of telomere instability in normal human fibroblast cells by ionizing radiation [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 35(1): 68-77.
- 7 吴李君, 黑国庆, 许安等. 细胞质受照射的遗传损伤效应[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 2001, 19(1): 40-44.
- 8 Tulard A, Hoffschir F, de Boisferon FH, et al. Persistent oxidative stress after ionizing radiation is involved in inherited radiosensitivity

- [J]. Free Radic Biol Med. 2003, 35(1): 68-77.
- 9 Hatsumi N, John B, Little. Bystander effect for chromosomal aberrations induced in wild-type and repair deficient CHO cells by low fluences of alpha particles[J]. Mutat Res, 2002, 508: 121-129.
 - 10 Ayumi U, Seiji K, Keiji S, et al. High susceptibility to the induction of genetic instability by radiation in DNA repair-deficient cells[J]. Int Congress Ser, 2003, 1258: 261-265.
 - 11 Undarmaa B, Kodama S, Suzuki K, et al. X-ray-induced telomeric instability in Atm-deficient mouse cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315(1): 51-58.
 - 12 Mitsuaki O, Keiji S, Seiji K, et al. Radiation-induced delayed chromosomal instability caused by large deletion[J]. Int Congress Ser, 2003, 1258: 267-271.
 - 13 Lee M E, Lichtenstein E, Andrews, et al. Radon-smoking synergy: A population-based behavioral risk reduction approach[J]. Prev Med, 1999, 29 (3): 222-227.
 - 14 Dano L, Guilly MN, Muleris M, et al. Records.CGH analysis of radon-induced rat lung tumors indicates similarities with human lung cancers[J]. Genes, Chromosomes and Cancer, 2000, 29(1): 1-8.

(收稿日期: 2004-09-10)

文章编号: 1001-098X(2004)06-0270-05

细胞粘附分子的电离辐射效应研究进展

李海军 游冬青 闵锐

摘要 细胞粘附分子是调节细胞间及细胞与细胞外基质相互作用的一类膜型或跨膜糖蛋白,其作用涉及细胞的粘附、迁移、分化和信号转导。正常组织或肿瘤组织受电离辐射后会导致细胞粘附分子表达的改变。照射方式不同,受照组织不同,粘附分子的表达也不同,有些粘附分子的表达与受照剂量存在良好的量效关系。受照后,粘附分子的改变具有作为一种新的辐射生物剂量仪的潜能。

关键词 细胞粘附分子; 电离辐射; 基质金属蛋白酶; 生物剂量仪
中图分类号 R811.5 文献标识码 A

The recent advance in radiation effects of cell adhesion molecules

LI Hai-jun, YOU Dong-qing, MIN Rui

(Department of Radiation Medicine, Naval Medicine Faculty, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract Cell adhesion molecules (CAMs) are a group of membrane or transmembrane glycoproteins which modulate the cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. The role of CAMs is involved in cell adhesion, migration, differentiation and signal transduction. Ionizing radiation can induce the changes of the CAMs in normal tissue or tumor tissue, depending on irradiation dose and postirradiation time. A good dose-effect pattern was found between expression of CAMs and exposure dose. It means that change of CAMs induced by radiation has a potential of biodosimetry of radiation.

Key words cell adhesion molecules; irradiation; matrix metalloproteinases; biodosimetry

1 细胞粘附分子的分类和功能

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)泛指一类调节细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间相互结合和起粘附作用的膜表面糖蛋白。它们在胚

胎的发育和分化、维持正常组织结构、炎症反应和免疫应答、凝血与血栓形成、创伤的愈合、肿瘤的扩散与转移等许多生理和病理过程中发挥着重要的生物学功能。白细胞、内皮细胞、上皮细胞均可表达CAMs。根据编码CAMs基因及其产物的功能特点,将已鉴定的CAMs分为4大家族:选择凝集素家族(selectin family)、整合素家族(integrin family)、免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily),

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30370444)
作者单位: 200433 上海, 第二军医大学海医系放射医学教研室