

ICRP

国际放射防护委员会第 79 号出版物

癌的遗传易感性

魏 康
叶常青 译
吴德昌 校



原子能出版社

前 言

(英文版)

1992年9月在中国北京会议后,第1分委员会提议成立一个工作组,来起草一份关于癌的遗传易感性并包括对辐射防护的可能影响的报告。国际放射防护委员会采纳了这个建议。工作组遂于1993年6月开始工作。因为委员会以往并未正式考虑过这个论题,因此要求工作组提供一个包括所有有关资料的详尽评述。然而,考虑到资料的局限性和不确定性,在现阶段不大可能对此问题作一详尽的评述。故要求工作组提供一个用以继续开展工作的科学框架,并把这一框架提交给第一委员会以便对辐射防护有关的实际问题作出当前的估价。

于是,包括下列成员的工作组为第1分委员会起草了本报告:

R. Cox(主席)	E. J. Stanbridge
C. F. Arlett	K. Sankaranarayanan
C. E. Land	M. S. Sasaki

在对资料进行评述期间(1993~1996)工作组在报告的观点、资料来源和内容方面得到以下通讯成员的帮助:

M. Akiyama	M. Mendelson
R. Chakraborty	J. J. Mulvihill
D. F. Easton	A. Sarasin
A. Luz	

R. Chakraborty, A. Luz 及 J. J. Mulvihill 对工作组提供了特别价值的帮助。

工作组对秘书工作的支持表示感谢,特别是承担了文件最后编辑工作的 NRPB 的 Kathy Brooks 夫人。

在准备此报告期间第1分委员会的成员为:

W. K. Sinclair(主席)	R. Masse
R. J. M. Fry(副主席)	R. J. Preston

R. Cox(秘书)

J. H. Hendry

L. E. Holm

A. M. Kellerer

C. E. Land

J. B. Little

K. Mabuchi

P. V. Ramzaev

K. Sankaranarayanan

R. E. Shore

C. Streffer

H. R. Withers

D-C. Wu(吴德昌)

此报告于 1997 年由委员会对最后一章关于与辐射防护的关联进行审订后批准出版。

摘 要

国际放射防护委员会(ICRP)辐射效应第1分委员会为帮助委员会考虑当前出现的癌遗传易感性的见解与辐射防护问题间的可能关联,在第1章里综述了有关资料。

第2章论述受电离辐射作用后的DNA损伤及其处理/修复,并主要论证,少数几种罕见的有癌倾向的人类隐性遗传疾病表现出DNA修复缺陷及极度增高的辐射敏感性。在较宽范围的这类疾病中也有明显的、但不十分急剧的辐射敏感性的变化。对DNA损伤处理及肿瘤发生之间关联的细胞学机制进行了讨论。

第3章综述实体瘤的机制和遗传学,阐明原癌基因、抑癌基因以及DNA修复和细胞周期调控基因的突变引起肿瘤发生的途径。举出了这类基因的种系突变如何造成家族性癌倾向的具体例子。估计全部肿瘤中约有5%具有可辨认的遗传成分。遗传性的器官特定效应极为常见,乳腺和结肠癌表现出最明显的遗传成分。当罕见的显性种系突变强烈表达为家族性癌(高外显率突变)时,可清楚地见到可辨认的遗传效应,不过,也发现存在不十分罕见的低外显率突变和基因-基因间相互反应,但了解尚不充分。

第4章考察淋巴造血肿瘤的机制和遗传学。特定的染色体易位和原癌基因活化事件在人类白血病/淋巴瘤中比在实体瘤中更为常见。在许多非家族性的DNA处理及/或染色体不稳定性的隐性遗传疾患中,发现有对白血病/淋巴瘤的遗传易感性。然而,这些肿瘤易感性的家族性表现极为少见。据估计,其遗传成分(虽然没有精确的定义)比实体瘤中要低,且主要表达在儿童期。

第5章综述并讨论了关于在癌倾向遗传条件下致癌辐射敏感性

的有限资料。根据所涉及的基础过程的知识,可以认为在绝大多数(不过不是全部)情况下,对自发肿瘤的遗传易感性还伴有照射后高于正常的危险。与此问题有关的流行病学、临床和实验资料的综述指出,虽然敏感性不同的范围可能较宽,将敏感性增加系数定为 10 大体上符合现有有限的人类数据。将这些遗传疾病中辐射危险的增加系数暂时定为 10 倍,目的是为了表述性的模拟和计算。此外,对辐射敏感人类疾患毛细血管扩张性共济失调症杂合子的乳腺癌危险给予了特别的注意;我们对这种关联,绝不是忽视,但判断不像某些人所断言的那样强。

第 6 章讨论和建立计算机模拟方法以描述人群的遗传因素对辐射致癌的影响。估算了已知癌倾向遗传病的流行率,用乳腺癌易感性来描述所建模型的应用。从此工作得出的最重要信息是,即便假定辐射敏感性处于高水平,要对典型人群的危险产生显著影响,家族性(高外显率)遗传病在人群中的流行率还太低($<1\%$)。然而,原则上,在不典型近亲亚群中,突变可能更为常见,这种影响是有可能的。这些模拟方法也用于阐明这些突变的不完全外显率会如何淡化对人群危险的任何影响。

在第 7 章中,工作组与 ICRP 委员会一起讨论了报告与辐射防护的潜在关联。他们的结论是: i 当前对辐射癌危险的估算已经包括了遗传性辐射敏感亚群的未知贡献。ii 若要对当前绝大多数人群的癌危险估计产生难以接受的变更,根据现引资料,家族性癌疾患对辐射危险的贡献还太低。iii 缺乏足够的知识来判断不表现为家族性癌的低外显率突变对危险的贡献。iv 由于家族性疾病中散发性癌的高危险,低剂量照射(如 100 mSv)对这些人员的终生癌危险未必有明显影响;不过在高剂量时,如放射治疗的情况,这种相对危险是很重要的。v 由于在多数家族性疾病中预示有器官特异的癌危险,受影响人员总危险的绝对增加,即将正常人与受影响人员比较,会受到淡化。vi 从辐射防护角度应用癌倾向的遗传测试在当前受技术因素及预测能力的限制。将来遗传测试可选择性地用于某些

医学照射之前,不过这种方法用于低剂量职业照射人员的价值仍是可疑的;这还会受到主要的伦理学检查,不过已在 ICRP 过问的范围以外。

工作组和 ICRP 主委会强调指出,由于当前的知识不足,以上评价只能看作是初步的。本报告的作用主要是提供一个框架,以供在此迅速发展的人类遗传学领域中发展进一步的见解。

目 录

前言	(V)
摘要	(VII)
1 引言	(1)
2 DNA 损伤与修复	(2)
2.1 照射后的 DNA 损伤谱	(2)
2.2 照射后细胞 DNA 修复及突变	(3)
2.2.1 DNA 核苷酸碱基的损伤	(3)
2.2.2 DNA 单链断裂	(4)
2.2.3 DNA 双链损伤	(4)
2.2.4 DNA 修复与重组过程	(6)
2.2.5 人毛细血管扩张性共济失调症	(8)
2.2.6 辐射致突及其与 DNA 修复的关系	(11)
2.2.7 染色体结构与辐射致突	(12)
2.2.8 基因组不稳定性	(14)
2.3 影响 DNA 修复和基因组不稳定性的人类遗传疾患	(16)
2.4 总结与结论	(25)
3 实体瘤的机制及遗传学	(26)
3.1 癌基因	(26)
3.2 抑癌基因	(30)
3.2.1 细胞周期中的抑癌基因	(31)
3.2.2 DNA 损伤关卡调控中的 p53 基因	(38)
3.2.3 人肿瘤中 p53 的体细胞突变	(40)
3.3 实体瘤的 DNA 修复与复制基因	(44)
3.4 对实体瘤的遗传易感性	(49)
3.4.1 遗传性乳腺和卵巢癌	(50)
3.4.2 遗传性结肠癌	(52)
3.4.3 遗传性肾癌	(54)

3.4.4	遗传性神经系统肿瘤	(54)
3.4.5	遗传性前列腺和睾丸癌	(55)
3.4.6	遗传性皮肤病癌	(56)
3.4.7	遗传性内分泌系统癌	(57)
3.4.8	与多部位癌相关的基因	(58)
3.5	肿瘤相关基因突变的起源	(60)
3.5.1	抑癌基因的种系突变	(60)
3.5.2	肿瘤基因突变中亲本等位基因的优先参与	(62)
3.5.3	突变镶嵌的证明	(65)
3.6	实体瘤的遗传成分	(66)
3.7	总结	(67)
4	淋巴造血系统肿瘤的机制与遗传学	(68)
4.1	淋巴造血肿瘤的诱导机制	(68)
4.1.1	淋巴造血系统的结构与功能	(68)
4.1.2	淋巴造血肿瘤	(71)
4.1.3	淋巴造血肿瘤的细胞遗传和分子机理	(72)
4.2	淋巴造血肿瘤的遗传易感性	(82)
4.2.1	家族研究	(82)
4.2.2	双生子研究	(83)
4.2.3	癌家族综合征	(85)
4.2.4	染色体不稳定性综合征	(86)
4.2.5	染色体和发育异常	(89)
4.2.6	免疫缺陷	(91)
4.2.7	后继因素	(92)
4.2.8	淋巴造血肿瘤的遗传成分	(92)
4.3	总结与结论	(94)
5	致癌辐射敏感性与癌遗传倾向间关联的证明	(96)
5.1	关于致癌辐射敏感性的机制	(96)
5.1.1	DNA 处理的遗传缺陷	(97)
5.1.2	抑癌基因的遗传缺陷	(98)
5.1.3	原癌基因的遗传缺陷	(100)
5.2	癌倾向的啮齿动物模型	(101)

5.2.1	DNA 修复缺陷啮齿动物	(101)
5.2.2	抑癌基因缺陷啮齿动物	(102)
5.2.3	不同小鼠品系的相对肿瘤危险	(108)
5.3	放射治疗观察	(108)
5.3.1	成视网膜细胞瘤	(109)
5.3.2	痣样基底细胞癌综合征	(113)
5.3.3	Li-Fraumeni 综合征及神经纤维瘤病	(116)
5.3.4	其他遗传情况和家族联系	(117)
5.4	致癌辐射敏感性的流行病学研究	(120)
5.4.1	AT 杂合子的乳腺癌危险	(120)
5.4.2	家族研究及癌危险修饰因素的贡献	(124)
5.4.3	日本原子弹爆炸幸存者的辐射致癌敏感性	(126)
5.4.4	受照射人群的遗传和分子研究	(127)
5.4.5	统计学考虑及模拟	(130)
5.4.6	值得研究的受照射组群	(132)
5.5	对遗传决定的致癌辐射敏感性的全面评价	(135)
5.6	总结和结论	(138)
6	描述遗传因素对辐射致癌作用影响的计算模型	(139)
6.1	家族性癌症基因:突变基因频率的估计	(142)
6.2	癌症易感性和辐射敏感性的人群遗传学模型	(146)
6.2.1	孟德尔单一位点,用于描述癌症易感性和辐射敏感性的 常染色体显性模型;理论性数值练习	(146)
6.2.2	癌症易感性和辐射敏感性的常染色体显性模型,此模型 考虑外显率差异和辐射敏感性差异的剂量依赖性	(149)
6.2.3	数值性应用	(153)
6.2.4	常染色体位点上隐性突变所致的癌症易感性和辐射敏 感性	(165)
6.3	总结和结论	(166)
7	癌症易感性资料与辐射防护的关联	(168)
7.1	涉及高外显率基因的家族性癌	(168)
7.1.1	人群中家族性癌和危险	(170)
7.1.2	家族性癌和个体危险	(171)

7.2 涉及低外显率基因的癌症	(174)
7.3 在辐射防护中将来研究的领域	(176)
7.4 诊断技术的应用	(178)
7.5 对辐射防护的总结和结论	(180)
7.5.1 在全体人群中危险的估计	(181)
7.5.2 具有家族性癌的个体中的危险	(181)
7.5.3 从辐射防护角度对癌易感性的遗传学试验	(182)
7.5.4 结论性意见	(183)
参考文献	(185)

1 引 言

(1) 近 20 年来关于癌过程的基础知识有了惊人的增长。这主要得力于强有力的分子遗传学技术的发展,使癌相关基因得到鉴定、分离、功能分析,并定位于人基因组的特定区域。就是这些技术,加上流行病学和临床研究的进展,使人类遗传学发生了一场革命;用这些技术、结合癌生物学的进展,已鉴定出了相当数量的具有家族性肿瘤发生倾向的遗传疾病。

(2) 这方面知识的进展除了有益于临床和医学遗传学的鉴定外,还具有潜在的重要社会经济学意义。其中包括这样的问题,即具有自发人类癌倾向的种系基因突变是否也会使环境基因毒物质,譬如电离辐射,曝射后的癌危险增加。

(3) ICRP 在 60 号出版物(ICRP, 1991)中所述的现行辐射防护推荐值主要根据整个群体受照射后超额癌危险的测定。然而所有这些群体在遗传学上往往是异质的,所以,尽管将所有的其他外部因素考虑进去,仍有极大的可能,由于个体间遗传结构的差异,照射后每单位剂量的超额癌危险是不一致的。

(4) 基于以上情况,本报告拟综述与遗传性癌倾向有关的基础、临床及流行病学资料,并由此对此类遗传疾患的肿瘤发生辐射敏感性以及遗传因素对人群中辐射致癌危险的可能贡献作出当前的判断。

(5) 无论如何,有必要在开头时强调指出,辐射效应方面关于癌倾向的直接流行病学资料是不是的。因此,重点放在实验研究和临床观察资料的综合分析、癌危险计算机遗传学模型的建立以及今后可能的研究战略上。综合这些,我们试图提供一个框架,便于委员会对辐射防护的这个重要方面进行今后的判断。

(6) 本任务组在 1993 至 1996 年期间聚会评阅资料及撰写报告。本报告在 1997 年基本完成并被委员会采纳,在 1998 年初作了小的修改。

2 DNA 损伤与修复

(7) 在整个报告中将考察特定的癌倾向人类遗传疾患以及对确定其表型有用的临床、流行病学及细胞/分子学的资料。既然本报告的首要目的是综述照射后与癌倾向有关的肿瘤发生机制,所以简略地研究一下有关辐射所致细胞损伤、DNA 修复机制及突变过程是很有必要的。

(8) 几十年来对辐射所致细胞损伤的性质、程度的测定在放射生物学中占重要地位。虽然列举这些损伤是完全适当的,但从本报告的目的考虑,评价与肿瘤发展关联最密切的细胞损伤形式是尤为重要的。为了实现这种具体深远意义的评价,必须充分考虑主要表征肿瘤状态本身的细胞损伤的性质。这样就可能将模型实验体系中所确定的特定辐射诱导细胞事件与活体内的肿瘤诱导联系起来。幸而,根据本报告第 3 及 4 章提供的关于肿瘤发展机制的综述,已可能将基因突变及包括杂合性丢失(染色体和基因缺失)在内的染色体事件确定为肿瘤发生的关键事件。

(9) 本章讨论体细胞中辐射所致基因组损伤及纠正上述损伤或导致基因与染色体突变的细胞修复过程;也描述对辐射所致 DNA 损伤的处理受到损害情况下的体细胞突变株与人类遗传疾患。我们避免讨论紫外线辐射(UVR)与化学基因毒物的特殊效应,除非它们对广泛理解当前的问题有直接帮助。

2.1 照射后的DNA 损伤谱

(10) 关于电离辐射所致原初 DNA 损伤的性质及射线品质效应已有广泛的评述(Ward, 1988, 1991; Price, 1933; Price, 1994)。一致认为,细胞 DNA 是放射生物学效应的关键靶,射线径迹结构的差

异会影响所致 DNA 损伤的性质及其细胞学后果。

(11) 细胞核中的 DNA 分子并不总是代表辐射能量丢失事件的直接靶, DNA 损伤可由水射解产物, 或许还有其他细胞组分介导。这些代表损伤诱导过程原初阶段的射解产物, 即活性化学基团, 由于内源性的清除能力, 在细胞内不能有相当长距离的扩散。因而, 辐射对 DNA 的作用基本上是一种局部过程。

(12) 由于射线径迹与 DNA 相交而形成的基团诱导损伤可发生在 DNA 分子内所有化学部分, 而且因其局部性质, 可以预料会发生 LET 依赖的簇性 DNA 损伤。这种 DNA 损伤可能发生自发的化学逆转, 但若未被逆转, 则可能成为酶介导修复的底物, 修复使分子损伤或恢复其原来未受损伤的状况、或产生稳定性 DNA 损伤, 即基因或染色体突变。

(13) 在生化水平上可辨认的辐射所致 DNA 损伤在很大程度上是由所采用的测定技术的性质来确定的, 包括有 DNA 核苷酸碱基的损伤、DNA 的糖 - 磷酸骨架中的单、双链断裂以及 DNA - DNA 或 DNA - 蛋白质交联。据信, 还发生包含局部成簇的不同形式分子损伤在内的复合损伤, 这可能对射线品质效应是很关键的 (Ward, 1991; Prise, 1994)。

2.2 照射后细胞 DNA 修复及突变

2.2.1 DNA 核苷酸碱基的损伤

(14) DNA 碱基损伤可因辐射与大分子直接相互作用而产生, 或可能更多的是由围绕 DNA 的水壳中生成活性自由基而引起。自由基对 DNA 碱基的攻击包含了各种反应, 当 DNA 碱基发生解离、氧化及交联时, DNA 局部生物学功能常常受到损害或丧失。

(15) 电离辐射引起的碱基损伤中, 有大量的氧化型损伤得到了鉴定, 其中最重要的是 8 - 羟基脱氧鸟苷 (8 - OHdG) 和胸腺嘧啶乙

二醇(Ward, 1988, 1991)。8-OHdG 可看作是具有最大潜在生物学重要性的 DNA 碱基损伤形式。已知, 它可藉 DNA 碱基修复机制清除(Tchou 等, 1991), 但是特别重要的是: 由于它是一种错误编码损伤, 所以具有潜在的致突性(Wood 等, 1990)。不过现有的资料表明这种碱基损伤在辐射致突中只起较小的作用(Ward, 1995)。

2.2.2 DNA 单链断裂

(16) 看来, DNA 单链断裂在辐射致突过程中贡献不大。这种损伤修复很快(Kohn 等, 1981), 而且由于这种修复可利用未损伤的互补 DNA 链的碱基顺序, 修复忠实性自然是高的。修复过程的第一步是由一种核酸外切酶(磷酸二酯酶)在损伤位置移除单链 DNA^{*}。由此形成的单链空隙藉 DNA 聚合酶 β 用一个 1~2 核苷酸的短补片去填补; 然后可能通过 DNA 连接酶 1 的作用使 DNA 链重接。

(17) 某些对电离辐射天活作用高度敏感的啮齿动物细胞突变株具有 DNA 单链断裂修复的损害, 但是资料表明有一种此类突变株(irs 1SF)的可突变性很低(Zdzienicka and Jongmans, 1994)。因此, DNA 单链断裂在生物学效应中可能不是完全无关紧要的, 但显然对辐射致突不起主要作用(Full and Painter, 1988)。

2.2.3 DNA 双链损伤

(18) 包括单纯断裂在内的 DNA 双链损伤现认为是辐射导致细胞死亡事件、染色体异常及基因突变中最重要的损伤类型(Goodhead, 1994)。为简便起见, 本文中用 DNA 双链断裂这一名词总的代表各种形式的 DNA 双链损伤。由于 DNA 易位和/或不能得到一段未受损伤的互补顺序用于聚合反应, 在 DNA 中一部分同时发生的损伤会发生错误修复或不修复。这种错误修复可能包括 DNA 双链断裂通过非常规重组的某种形式相互作用以形成染色体交换和中

* 应为移除损伤残基。(译者注)

间缺失,这些是辐射的特征,并与肿瘤发展有关联(第3及4节)。对具有辐射损伤修复缺陷的啮齿动物突变细胞株的研究最明显地揭示了在辐射反应中DNA双链断裂的生物学重要性(表2.1; Thacker, 1992; Collins, 1993; Jeggo, 1994; Zdzienicka, 1995)。

表 2.1 啮齿动物体细胞突变株的辐射敏感性与修复缺陷

组别	突变株名称	细胞系	表型	人染色体定位	人基因
1	EM9	CHO AA8	单链断裂修复缺陷	18q 13.2~13.3	XRCC1
	EM-C11	CHO	高突变;姊妹染色单体交换增高		
2	irs 1	V79	双链断裂重接忠实性下降	7q 33.1	XRCC2
3	irs 1SF	CHO AA8	单链断裂修复缺陷,低突变率	14q 32.2	XRCC3
4	XR1	CHOK1gly	双链断裂修复缺陷	5q 13~14	XRCC4
	M10	L5178Y	V(D)J 重组缺陷		
5	xrs 5,6	CHOK1	双链断裂修复缺陷	2q 35	XRCC5 (ku80-DNA 末端结合)
	XR-V15B	V79	V(D)J 重组缺陷		
6	Sxi-2,3	V79-4	双链断裂修复及V(D)J重组缺陷	22q 13	XRCC6
	Sxi-1	V79-4			
7	V-3	AA-8	双链断裂修复缺陷	8q11	XRCC7 (DNA- PK 亚单位)
	Scid	C.B-17 (小鼠)	V(D)J 重组缺陷		
	irs-20	CHO			
8	V-G4	V79	辐射抗性 DNA 合成(AT 样缺陷)	小鼠 9	XRCC8
	V-G5		单链断裂及双链断裂修复正常		
	V-G8				
	irs-2	V79			

据 Collins(1993)及 Zdzienicka(1995)综述。

(19) 表 2.1 中的 xrs 是辐射敏感细胞, 无论用生化方法(Nagasaki 等, 1991)或是早熟染色体凝集技术(Iliakis 及 Pantelias, 1990)都能测出其染色体损伤的诱发增强。DNA 双链断裂丢失和畸变生成的时间进程的相关性进一步证明 DNA 双链断裂在生成染色体畸变中的重要性。在突变诱导方面, 观察到遗传互补组 5 的敏感突变株在相同的辐射剂量下其 *hprt* 或 *tk* 位点的突变与其对照相比高达五倍。然而, 在等效剂量下进行比较, 这些细胞的诱变率与亲本细胞相似或偏低。这些结果表明, 这些辐射敏感细胞在一给定剂量水平上所测到的过量 DNA 双链断裂是经过一种有错误倾向的修复途径处理的; 等效剂量下的结果进一步表明在与 DNA 双链断裂有关的潜在致突与致死损伤的修复间存在密切的联系。这与早期关于低 LET 辐射对人和啮齿动物细胞的致死和致突效应的资料是相符的(Thacker 及 Cox, 1975; Thacker, 1992)。

2.2.4 DNA 修复与重组过程

(20) 通过对啮齿动物细胞 DNA 修复突变株的遗传学分析, 显示了 DNA 双链断裂修复的中心作用(表 2.1)。再结合 DNA 单链断裂缺陷* 突变株的材料, 整个资料表明: 在辐射所致 DNA 损伤的修复中至少涉及人的 7 个基因, 即 *XRCC1* - *XRCC7*, 其中 5 个参与 DNA 双链断裂修复。利用基于 DNA 修复基因进化保守性的遗传学手段进一步克隆了酵母 *rad6*, 51, 52 与 54 基因的四种人同源基因, 后三种基因也参与 DNA 双链断裂修复(表 2.2)。对一种重症联合免疫缺陷症(Scid)突变的实验室小鼠辐射反应的研究首次直接证明了在电离辐射诱导的 DNA 双链断裂修复中重组的重要性(Biedermann 等, 1991, Hendrickson 等, 1991)。在此常染色体隐性疾患中整体动物的辐射敏感性在细胞水平上得到反映, 并伴有 DNA 双链断裂修复缺陷和 V(D)J 免疫顺序重组障碍, 后者进而形成这些动物的

* 原文如此, 应改为单链断裂修复缺陷。

免疫缺陷表型。V(D)J 重组需要几步的 DNA 断裂与重接,作用于每个种系 V、D 与 J 基因组区段侧翼的保守的重组信号顺序(参见第 4 章)。这个重组过程利用一系列细胞组分,现有的证据说明通常用于处理 DNA 损伤的 DNA 双链断裂修复机器被补充到参加 V(D)J 重组的 DNA 双链断裂重接步骤中。一些能够实行 DNA 双链断裂修复的辐射敏感突变株具有正常的 V(D)J 重接能力,这一事实进一步证明了活性 V(D)J 重组与双链断裂修复之间的关系(Pergola 等, 1993; Taccioli 等, 1993; Thacker 等, 1994)。

表 2.2 参与辐射反应的酵母基因的人同源体

酵母突变株	缺陷	人基因定位	人基因
<i>rad51</i>	双链断裂修复	15q 51	<i>hHR51</i>
<i>rad52</i>	双链断裂修复	12p 13.3	<i>hHR52</i>
<i>rad54</i>	双链断裂修复	1p 32	<i>hHR54</i>
<i>rad6</i>	普遍过程	xq 25	<i>hHR6A</i>
		5q 23~31	<i>hHR6B</i>

(21) DNA 双链断裂修复缺陷突变株 *xrs* 在以下几方面有缺陷:杂二聚体蛋白 Ku 的 DNA 末端结合活力(de Vries 等, 1989; Rathmell 及 Chu, 1994), 编码 Ku 80kD 亚单位的基因, 以及定位于人染色体同一位置 2q 33~35 的 XRCC5 基因(Hafezparast 等, 1993)。Ku 80 cDNA 对 *xrs* 细胞的 V(D)J 重接缺陷及辐射敏感性二者都能纠正, 而且由于在含有人染色体 2 节段的人/田鼠杂合体中两种表型是共分离的, 因此几乎可以肯定 Ku 80 亚单位就是 XRCC5 基因的产物(Taccioli 等, 1994)。将 Ku 80 基因导入 *xrs*-6 细胞纠正了 DNA 双链断裂修复缺陷, 这使上述关系得到了直接的证明(Ross 等, 1955)。Ku 的组分中除 80kD 亚单位外还有第二个紧密结合的 70kD 组分, 当这些肽与 DNA 末端结合时又活化具有蛋白激酶活力的第 3 个 350kD 亚单位。这个复合物称作 DNA-PK, 它的激酶活