

辐射生物化学



60764

~~60764~~

辐 射 生 物 化 学

第一卷 细 胞

K. I. 奥尔特曼

G. B. 格 伯 著

冈 田 重 文

葛忠良 沈培奋

陈能乾 杜德林 译

徐碣敏 王天恩

原子能出版社

内 容 简 介

本书全面综述了生物受射线照射后的生物化学效应和这些效应发生的作用机理。

全书共分两卷，第一卷阐述了辐射化学、辐射生物化学、辐射生物物理学和放射生物学之间的相互关系，从分子水平说明了细胞的放射生物效应。

第一卷阐述了哺乳动物器官与体液的辐射生物化学，重点描

序

对辐射生物化学这一广阔领域作本书这样的全面探讨，是期待已久的事了。目前，辐射生物化学的研究工作普遍在分子和细胞水平进行，部分原因在于有了诸如哺乳动物细胞的培养和梯度离心等适于这类研究的新技术。经过了深入的探索，在此领域中已经有了一些发现，这在十五年前只能是梦想。虽然受照个体的组织和体液的生物化学变化是全身分子和细胞活动的总和，但是没有致力于把这两方面的辐射生物化学结合起来，或用后者解释前者的变化。其结果是，降低了对人体和组织水平的辐射生物化学的兴趣，而着重了更基础的细胞和分子的辐射生物化学的研究。这一情况反映在从事辐射引起整体代谢现象生化研究的科学工作者的人数已相对减少。

本书的主要目的是对所有水平的辐射生物化学加以评述，并以分子和细胞水平的所见来解释整体和组织水平的现象。希望这种结合的方法能引起对照射后整体生物化学变化的兴趣，也希望书中的讨论和对整体生物化学变化的扼要叙述，可以澄清一些文献中的复杂的，而且有时是相互矛盾的报道。最后，我个人希望，反复提及的辐射损伤的可能生物化学指标，将促进这个方面的研究，并由此找出测定人的急性辐射损伤的简单而又精确的方法。

辐射诱发代谢改变的生物化学，是一个复杂的课题，在它前进的道路上还有许多难以预见的困难，因此，这本书对刚参加辐射生物学领域的生命科学工作者，应有更大的帮助。特别是，对于某一组织细胞群体的辐射损伤(如细胞群体的部分饥饿和变化)的继发性躯体变化导致的并发症的讨论，将不会犯过去解释中所犯的错误。希望这将激励更多的科学工作者参加辐射生物化学的研究。

本书反映出作者们花费了大量的时间和精力。我相信其他读者会象我一样发现这本书是有用的。

L. H. 亨普尔曼

前 言

我们认为，辐射生物化学有三个主要目的：以生物化学来描述放射生物学效应；阐明这些效应的基本机理；阐明活机体的一般生物学原理。在这两卷书中，我们尽最大的努力试图达到这些目的。

然而，由于篇幅所限，我们把重点放在哺乳动物系统的辐射生物化学方面，而且只是有选择地引用了一些文献；这样的做法无疑会不恰当地漏掉许多重要的研究文献。我们尽量避免单纯地描述辐射引起的生物化学改变，而试图寻找各种生物化学改变之间的相互关系，并用生物化学来解释放射生物学效应。

冈田重文写的第一卷，阐述辐射化学、辐射生物化学、辐射生物物理学和放射生物学之间的相互关系，这使我们对于在分子水平上说明细胞放射生物学效应有了现代的了解。这种相互关系的重要特征是消灭了物理、化学和生物学学科之间的界线。通过深入的放射生物学研究而发展起来的概念与一般的生命科学有很大关系，这一事实使许多放射生物学工作者受到鼓舞。这些概念包括水合电子(hydrated electrons)，DNA 修复，人工诱发突变，细胞周期，细胞增殖动力学和器官移植等。

G. B. 格伯和 K. I. 奥尔特曼写的第二卷，讨论哺乳动物器官和体液的辐射生物化学，重点是：描述受照射组织和动物的全面的生物化学改变，这些改变与细胞反应之间的依赖关系，以及不同器官系统之间的相互作用。这一卷也介绍了辐射生物化学在估价人和动物辐射损伤的性质、组织定位和损伤程度等问题上的实际应用。

希望本书对不同水平的放射生物学工作者以及与放射生物学有关的其他科学工作者有所帮助。也希望本书能够说明放射生物学一个独特的方面，即在分子、细胞、组织和整体水平对于一种

• x •

类型的环境对人类的损害单独地进行研究并加以综合。这可以作为将来对电离辐射以外的许多其它类型环境损害的研究的借鉴。我们衷心希望读者能理解我们对于辐射生物化学怀有的激动的心情。

K. I. 奥尔特曼

G. B. 格伯

冈田重文

1969 年 10 月

目 录

序	vii
前言	ix
第一章 分子的辐射效应	1
一、直接作用	3
1. 能量吸收	3
2. 直接作用的能量传递过程	4
3. 稳定的损伤分子的形成——最后的结局	11
4. 直接作用的特征	11
二、间接作用	18
1. 对水分子的直接作用	18
2. 活性原初射解产物与溶质分子的反应	22
3. 溶质分子自由基对形成最终稳定产物的反应	28
4. 间接作用的特征	31
三、分子损伤类型与酶和 DNA 丧失生物活性的关系	42
1. 酶类	42
2. DNA	55
四、活细胞内分子的辐射效应	65
1. 可以改变活细胞内分子放射敏感性的因素	66
2. 活细胞内分子的放射敏感性	71
3. 活细胞内受损伤分子的可能结果	73
第二章 辐射对活细胞的作用	82
一、直接作用和间接作用	82
1. 直接作用和间接作用对放射生物学效应的影响	82
2. 直接作用	83
3. 间接作用	95
二、引起放射生物效应的细胞的靶位置	102
1. 微束照射实验	102
2. 用贯穿能力小的低能电子照射	102
3. 内放射源的照射	106
4. 细胞各部分的显微解剖和移植	106

5. 用高线能量传递的电离辐射照射	107
6. 摘要	107
第三章 DNA 是与细胞死亡有关的靶分子	109
一、DNA 含量、染色体体积、碱基比及放射敏感性	109
1. 单细胞生物的 DNA 含量与放射敏感性之间的关系	109
2. 细胞的染色体体积与放射敏感性之间的关系	111
3. DNA 的碱基组成与放射敏感性	112
二、受致死剂量照射细胞的 DNA 分子的放射损伤	115
1. 烟草斑纹病毒(单链 RNA 病毒)的杀死	118
2. 噬菌体 α (双链 DNA 病毒)的杀死	119
3. 噬菌体 T 7(一种双链 DNA 病毒)的杀死	119
4. 大肠肝菌的杀死	121
5. 体外培养的哺乳动物细胞的杀死	122
6. 噬菌体 ϕ X 174(单链 DNA 病毒)的突变	123
7. 各种机体致死的放射敏感性与 DNA 断裂的比较	123
三、自杀试验	127
1. 放射性原子衰变损伤机体的机理	127
2. 有关机体死亡的靶分子	129
3. 杀死效率	132
4. 细胞死亡以外的其他生物效应	137
四、5'-溴脱氧尿嘧啶核苷对机体的放射致敏作用	140
1. BUdR 掺入机体的 DNA	140
2. 与 BUdR 放射致敏作用有关的细胞分子类型	141
3. 机体中由卤化嘌呤和嘧啶所诱发的放射致敏作用的特点	145
4. 放射致敏作用的机理	148
五、DNA 是靶分子的其他证据	156
1. 紫外线、氮芥和 X 射线之间的协同作用	156
2. 用 DNA 克服死亡	156
3. RBE-LET 的关系	156
第四章 是否有其它的靶分子?	158
一、膜假说	158
二、巯基假说	161
三、其它假说	163
1. 脱氧核糖核蛋白	163
2. mRNA	164

3. 核磷酸化	164
四、总结	164
第五章 受照射细菌中发生的分子变化	166
一、DNA 降解过程	166
1. 时间过程和剂量关系	166
2. 影响降解过程的诸因素	167
3. DNA 降解的分子性质	172
4. 降解过程的机理	173
5. 降解过程与其它细胞变化的关系	175
二、受照射细菌的 DNA 合成	177
1. 时间和剂量关系	177
2. 影响辐射引起 DNA 合成抑制的因素	177
3. DNA 的复制型	180
三、受照射细菌的异常 DNA 合成	182
1. 重复复制	183
2. 再接合过程	183
3. 修复合成	184
4. 正常和异常 DNA 合成的关系	185
四、受照射细菌的 DNA 合成、蛋白质合成和其它代谢过程	188
1. 一般代谢	188
2. 转录和翻译	191
3. 核糖核蛋白体	197
五、改变核酸代谢的有关因素	198
1. 嘧啶和嘌呤饥饿	198
2. 核糖核酸酶处理与核糖核蛋白体模型	199
六、丝状体形成	200
七、结束语	201
第六章 辐射对细胞在整个生活周期中进展的影响	202
一、生活周期	203
二、辐射对细胞分裂周期进展的即刻效应	207
1. 细胞从 G_1 期进展至 S 期	207
2. 细胞从 S 期进展至 G_2 期(于 S 期中 DNA 合成的抑制)	215
3. 细胞从 G_2 期进展至 M 期	229
4. 细胞从 M 期进展至 G_1 期	245
5. 辐射对细胞周期进展的即刻效应小结	246

6. 辐射对细胞在整个生活周期中进展的作用	246
三、巨型细胞的形成	254
1. 巨型细胞形成的时间过程与剂量的关系	254
2. 巨型细胞的特性	258
3. 巨型细胞形成的机理	253
4. 巨型细胞的最终命运	261
第七章 辐射引起的死亡	263
一、间期死亡	263
1. 时间过程	265
2. 剂量关系	265
3. 间期死亡的改变	270
4. 细胞在间期死亡过程中的分子变化	272
二、生殖死亡	277
1. 时间关系	278
2. 剂量关系	282
3. 改变放射敏感性的因子	286
4. 生殖死亡的机理	294
三、辐射损伤的恢复	304
1. Elkind-Sutton 型的恢复	305
2. “潜在性致死损伤”的恢复	316
3. 非预定的 DNA 合成, 修复 DNA 合成和 DNA 单链断裂的再接合	321
4. 恢复过程的摘要	325
5. 紫外线损伤的恢复	327
第八章 染色体畸变和突变	330
一、染色体畸变	330
1. 染色体畸变类型与细胞周期的关系	331
2. 剂量关系	333
3. 分子机理	335
4. 染色体断裂的愈合	338
二、突变	344
三、结束语	348
附录 1 G 值(G_0)	349
一、定义	349
二、影响 G 值的因素	349

附录 2 活存曲线和靶学说(D_{37} 、 D_0 、 D_q 和 n 的定义)	351
一、活存曲线	351
二、靶学说	354
附录 3 处于对数生长期的培养哺乳动物细胞的生活周期	359

第一章 分子的辐射效应

活细胞中一切放射生物学现象均由射线与分子相互作用而引起。射线如何与分子相互作用，以及这种相互作用的知识如何有助于我们对放射生物学现象的分子机理的理解，这是本章叙述的主题。

在 1946 年以前，许多放射生物学者确定了射线存在的两种作用形式：直接作用和间接作用。直接作用是射线与分子相互作用，导致分子的损伤。直接作用的概念是由“靶子”学说发展而来的^[1]。间接作用是水溶液中溶质分子与“激活”水分子之间所起的反应。“激活”水分子是由射线与水分子的直接作用而产生。间接作用的概念是由于研究水溶液中辐射诱发的化学反应时形成的^[1]。

在以后的 15 年里，为了更好地理解直接作用和间接作用，曾经作了很大努力。直接作用和间接作用的概念可用图 1-1 所示的细胞最简单的分子模型来说明。

由于活细胞远比这个模型复杂，直接作用和间接作用的概念应用于活细胞时，预计会受到很大限制。

由于大部分的工作是用 X 射线和 γ 射线完成的，故本书所引用的射线，除非另有说明，通常是高能(200 千伏峰值电压以上)电磁辐射。当 X 射线和 γ 射线的光子在细胞内与分子相互作用时，它们放射出光电子和康普顿电子。这些电子再与分子相互作用，

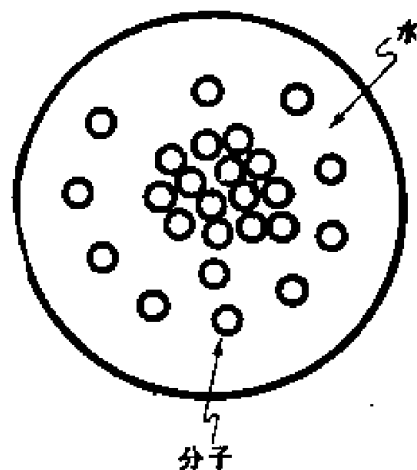


图 1-1 活细胞的最简单分子模型

这些分子又射出次级电子。次级电子的能量变动很大，带有小于几千电子伏的电子称为“ δ 射线”，它能产生一个短而密集的电离圆柱。一种表示“次级电子能量分布”的方法是应用线能量传递(LET)，它是沿着电子径迹每单位长度所发散的能量。从X射线和 γ 射线的电子LET分布表明，它们之间的差异可达100倍，其范围从十分之几到几十个千电子伏/微米(图1-2)。由于放射生物效应决定于LET^[7a]，因此必须注意次级电子LET的分布。

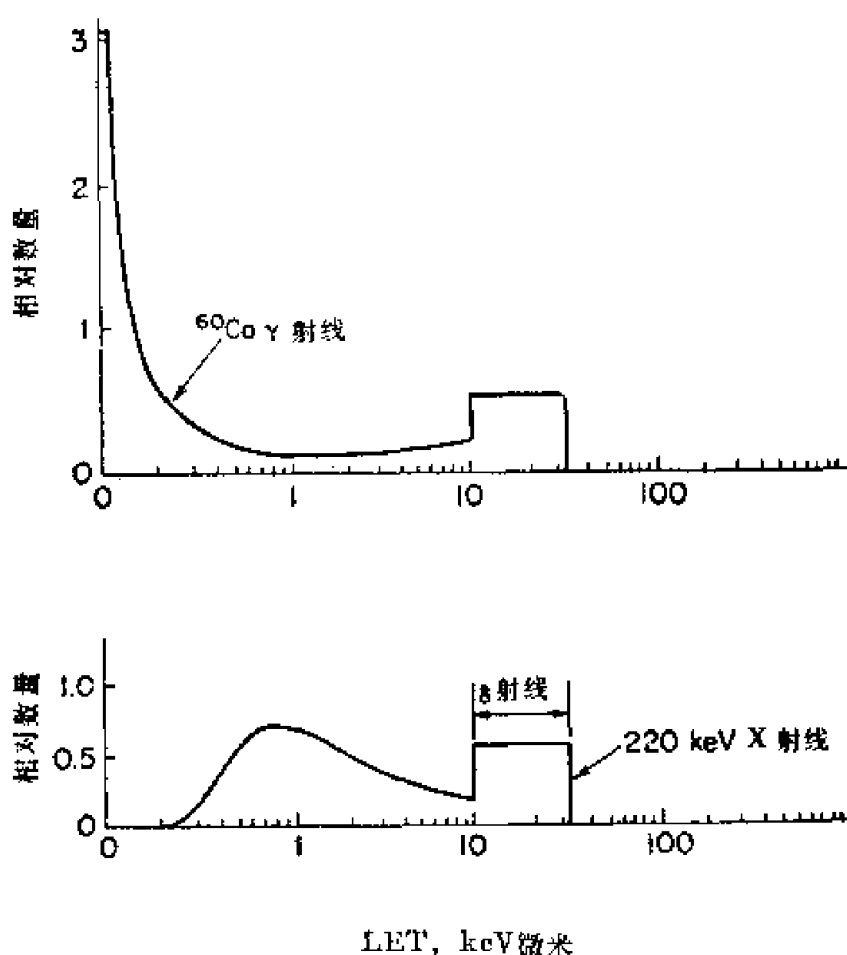


图 1-2 X 射线和⁶⁰Co γ 射线在水内的 LET 谱

每个 λ 距离单位所散逸的能量在线性刻度上画作 λ 的函数, $\lambda = \log_{10} \text{LET}$ 。水平线刻度直接标记为水中 LET 的对数。任何两个 LET 之间所散逸的能量等于这二个范围间曲线下的面积。矩形面积表示用 1000 电子伏以下的 δ 射线所散逸的能量。对 100 电子伏以上的 δ 射线径迹中心的 LET 值要分别估量。这些谱是应用于 100 $\text{\AA}$ 以下的径迹。[引自 P. Howard-Flanders, *Advan. Biol. Med. Phys.* 6, 553 (1958).]

在开始讨论直接作用和间接作用以前,我们先对 D_{37} 剂量和 G 值加以说明,这对定量表示分子放射敏感性是需要的。 G 值(通常称为 G)是指吸收每 100 电子伏能量的分子损伤数或分子形成数(为了进一步了解可参考附录 1)。 D_{37} 剂量(通常称 D_{37})是引起 63% 分子损伤的剂量(即 37% 分子没有损伤的剂量)(参考附录 2)。

一、直接作用

直接作用是射线与分子相互作用,而使分子遭受损伤。直接作用包括以下三个步骤。

1. 能量吸收

射线(或者更正确地说由射线所产生的次级电子)与分子相互作用导致部分电子动能传递给分子。一次相互作用中贮存于分子中的能量,可由测量电子通过很薄的多聚物膜如 Formvar、聚苯

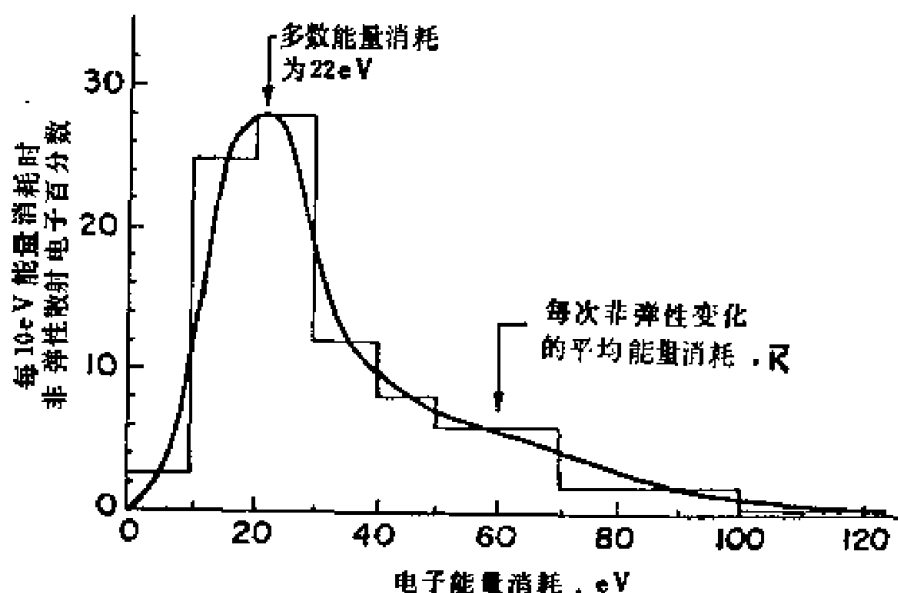


图 1-3 2 万电子伏电子通过薄膜 Formvar 时“首次碰撞”能量消耗分布曲线

应用 130 Å Formvar 实验材料计算组织图,以此画成光滑的曲线。
[引自 A. M. Rauth and J. A. Simpson, *Radiation Res.* 22, 643, (1964).]

乙烯和碳膜时的^[14]能量消失来测定。不管电子伴随的能量(5—20千电子伏)多少,其能量消失范围从0到120电子伏左右,最可能的消失量为22电子伏(图1-3),平均消失量为60电子伏。

分子中吸收的能量能使分子射出一个或更多个电子(电离作用),或使电子由基态升高到更高能级(激发)。在有些例子中,激发所需的能量超过电离所需的能量,这种能量状态称为“超激发”^[2,18]。

2. 直接作用的能量传递过程

电离、激发及超激发的分子是不稳定的。为了形成稳定的分子,分子中的电子构型必须在分子内或者通过与其它分子相互作用而重新排列。这种重排反应可引起分子分解形成两个自由基、电离或不同类型的激发。在原来状态和形成最后稳定分子之间所发生的反应称为直接作用的“能量传递”过程。应当指出,直接作用的能量传递过程不是由一种,而是可能由多种类型的反应所组成,例如小自由基的迁移和激发能的迁移。为了表达直接作用中能量传递过程的多样性,Charlesby^[3a]建议采用“反应性传递”这个名词。下述几种类型的实验证明,在能量传递过程中,一些具有生物学意义的分子形成不稳定状态(Metastable state)。

(1) 电子自旋共振^[3,17,21]

在分子中(如蛋白质)C、H、O、N、S及P等组成原子是用化学键连结起来的,每一个键由一对电子组成(图1-4)。在这些键中,每一个电子有磁自旋运动,它与其成对的另一个电子的磁自旋运动相等而方向相反。因此,一对电子的净磁场等于零。当这种分子受照射时,它常常分解成两个碎片,每一碎片带有原来电子对中一个不成对的电子。这个带有一个不成对电子的碎片被称为“自由基”。由于不成对电子的磁自旋运动没有被取消,因此,这个电子的磁场,可用电子自旋共振仪测定出来。又由于这个电子能受其它分子的磁场(例如附近的氢原子核,以及其他电子)的影响,故照射分子的电子自旋共振(ESR)谱将视分子环境的不同而

受很大的影响(图 1-4)。

温度或引入其它分子,如氧、硫化氢、水等能改变照射分子的 ESR 谱型。照射两种类型分子的混合物所产生的 ESR 谱型,不同于这两种分子 ESR 谱型的综合。这种 ESR 谱型的变化反映了直接作用的“能量传递过程”。现引证两个改变 ESR 谱型的例子:第一个例子是,将温度从 77 K 提高到室温时所引起的照射蛋白质 ESR 谱的改变(图 1-5)^[6]。升高温度可使没有特征的单一 ESR 谱型转变为精细的综合 ESR 谱型,它是由双谱(类甘氨酸)自由基和硫自由基所组成(图 1-4 和 1-5)。特别是,在温度没有升高到 270 K 以前,硫自由基谱型是不可能测出的。换言之,出现精细的结构(包括那些硫自由基在内)必须是分子能量转移的结果,也就是电子中电子构型的重新配置。第二个例子是,在照射巯基化合物和蛋白质的混合物中看到的。例如,甘油醛脱氢酶甚至在室温时也

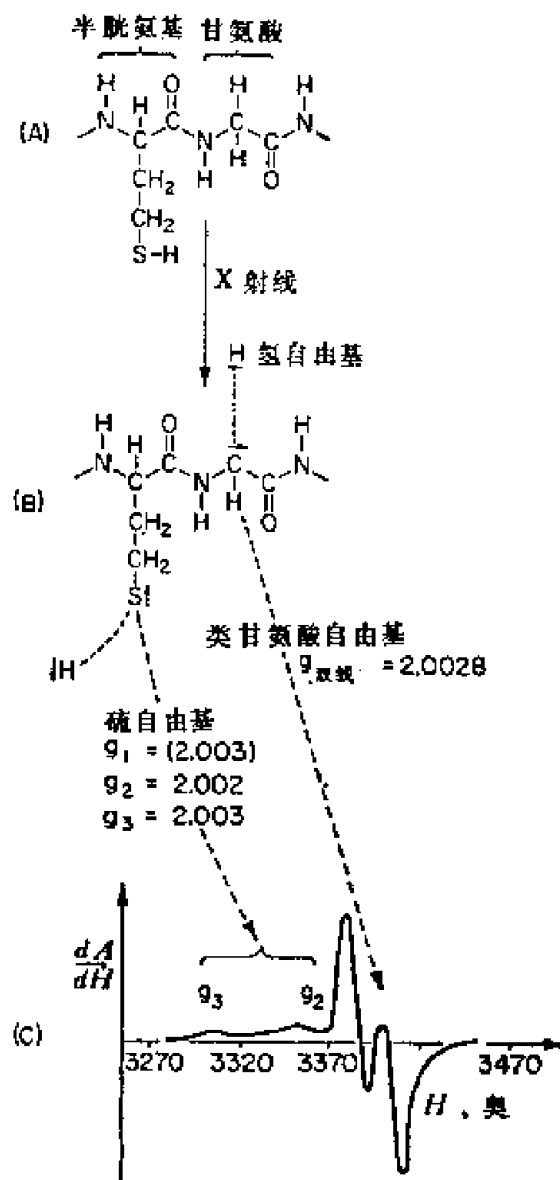


图 1-4 室温条件下照射蛋白质中自由基的图解

A—照射前的多肽键; B—照射后的多肽键(箭头是电子自旋); C—在 295 K 照射蛋白质(胰酶)的电子自旋共振谱,胰酶是在真空中于室温条件下用 6.5 兆电子伏电子照射,并且是开始诱导的吸收谱。[引自 T. Henriksen, in "Electron Spin Resonance and the Effects of Radiation on Biological Systems" (W. Snipes, ed.), Nucl. Sci. Ser. Rept. No. 43, p.81, Natl. Acad. Sci., Washington, D. C., 1966.]