

猕猴辐射遗传学的研究现状

趙寿元 張忠恕

(复旦大学遗传学研究所)

过去,有关人类的辐射遗传学的资料,绝大部分是根据小鼠、大鼠、家兔等啮齿动物身上进行研究的资料推算而得的。尽管这类实验动物具有各种优点,譬如說可以育成純系,可以一次使用大量个体进行試驗以避免个体誤差等,但是由于啮齿动物与人类毕竟在系統发生上相差还是太远,在推算过程中不可避免地会涉及到某些无法估計的复杂因素,由此而得到的結論,必然会带有种种誤差与臆測。为此,研究与人类属于同一目的灵长类——猕猴的辐射遗传学,就可以填补啮齿动物到人类之間的罅隙,减少推算过程中的誤差,因而对人类辐射遗传学上的一系列基本理論問題的解决及防护辐射损伤等应用实践方面,都将起重大的积极作用。

近年来发表了不少有关猕猴的辐射細胞遗传学的研究資料^[1-14]。現在把一些主要的研究成果分述于后。

一 剂量—效应曲线

Арсеньева 等^[4]和談家楨等^[11]于1962年分別发表了X-射綫和 γ -射綫5到10伦琴照射猕猴辜丸后第十天时,染色体畸变率与剂量之間的关系(見表1)。比較二者資料可发现有相当大的差异。首先,同一剂量所引起的染色体畸变率相差达10—20倍之多。根

据談家楨等指出,这种差异的原因除了反映不同射綫的作用有所不同外,在統計观察細胞时的标准不一致亦是个主要因素。Арсеньева 等只計算精母細胞第一次分裂后期、早末期的畸变細胞,而談家楨等的数据則包括了精原細胞和精母細胞第二次分裂后期在內,就有可能使畸变率“稀释”了。但是張忠

表1 不同射綫、不同剂量引起的染色体畸变率

資料来源 剂量 (伦琴)	談家楨等用 Co ⁶⁰ γ -射綫 照射后第10 天的染色体 畸变率(%)	Арсеньева 等用X-射綫 照射后第10 天的染色体 畸变率(%)	張忠恕等用 X-射綫照射 后第10天的 染色体畸变 率(%)
对照	0.0745	0.44	0.42
5	0.1148	—	—
10	0.2527	3.19	—
25	0.07001	—	—
50	0.06804	4.30	—
100	0.2709	8.89	—
150	0.3574	—	—
200	0.4717	13.62	7.78
300	1.1737	—	—
400	1.6262	30.33	—

恕等^[13]亦用200伦琴X-射綫照射雄猴辜丸,在第十天时观察染色体畸变率,所采用的統計标准均与苏联学者相同,結果畸变率只及其半。因此,Арсеньева所指出的猕猴生殖細胞中辐射誘发畸变的頻率是否过高,还是可以商榷的。其次,剂量—效应的曲线形式亦不相同,Арсеньева 等指出畸变率与剂

量成直綫关系，而談家楨等的資料則是呈指數关系的曲綫，因此，这里涉及到射綫作用的机制是单次击中还是多次击中的問題。

二 X-射綫对精子发生的影响及各类生殖細胞的輻射敏感性

Clermont 和 Leblond^[16] 于 1959 年分析了猕猴 (*Macacus rhesus*) 的精原細胞，确定了精原細胞有 A 型和 B 型，并根据精子变态时的頂体外型，把生殖上皮細胞的变化划分成 12 个时期，在这个基础上，Арсеньева 等^[3] 研究猕猴 (*Macaca mulatta*) 生殖細胞分裂周期，认为在正常情况下整个精子发生周期在 38.5 到 70.2 天之間，其中減数分裂占 17 天 (見表 2)。

表 2 猕猴 (*Macaca mulatta*) 精子發生的周期

时 期	該时期的 小时数	从这一时期的終 末或起始到成熟 精子形成时的天 数	
		最低	最高
精原細胞 A ₁ 和 A ₂	761.1	38.5	70.2
A ₁ , B ₂ , B ₃	143.8	32.6	38.5
精母細胞 早細綫期	32.8	31.1	32.6
細綫期	38.5	29.5	31.1
偶綫期	47.4	27.6	29.5
粗綫期	253.7	17.1	27.6
双綫期	22.3	16.1	17.1
濃縮期 + 中期 I, II,	13.2	15.6	16.1
減数分裂期小計	408		
精子变态	369.1	0.0	15.6

赵寿元等^[12] 在 200 伦琴 X-射綫照射猕猴辜丸后不同天数，观察精細管内各类生殖細胞的数量变迁規律，发现它們的輻射敏感性亦是服从 Bergonié-Tribondeau 規律，即細胞分化程度愈高，輻射敏感性愈低。从生殖細胞数量来看，200 伦琴作用后第四十天时減少到最低点，五十天时开始出現恢复趋

势，但恢复水平仍然很低，精子数量远不足以保証正常的受孕。因此，猕猴在經射綫处理后会出現持續为几个月的不孕期，但在五十天以后出現的精子应该是由未遭射綫直接损伤的新生精原細胞分化而来，故可认为此时的精子已不致有最严重的遗传损伤。根据五十天时生殖細胞数量出現恢复的現象，即可确定精子发生的周期在 50 天左右。上述結論已得到細胞学观察結果的証实^[13]。此外，精原細胞及精細管的不同部位会表現出不同的輻射敏感性，损伤程度及恢复能力均有不同，这在性成熟和性未成熟的猕猴辜丸材料中都已得到初步的資料^[8,12]。

組織学观察射綫对生殖細胞的损伤作用，可发现有各种核畸变的类型：1. 核分解成許多細小的核粒或融結成巨大的染色質块；2. 染色体凝縮成不定形的块質，出現类似濃縮期的图象；3. 減数分裂时染色体不規則分离，造成二极染色体数目不等；4. 双核或四核細胞；5. 紡錘体破坏出現三极分裂象；6. 核消失，出現只剩細胞輪廓的空穴等。这些核畸变的出現是細胞受到严重损伤的征象，很可能就是造成生殖細胞数量下降，精細管内精子不足的主要原因。

三 人类加倍剂量的推算

加倍剂量是指使自然突变率增加一倍所需的輻射剂量，加倍剂量高，意味着輻射的效应不大，反之，加倍剂量小，說明輻射对生物体有相当大的影响，則对小剂量也就不应忽视。由于加倍剂量是权衡輻射效应的尺度，而且是确定多少剂量为遗传上的最大允許剂量的依据。所以是十分重要的。

Дубинин^[5] 根据 Russel 的小鼠輻射遗传研究資料和 Арсеньева 等的猴子試驗，提

出人类的加倍剂量为 10 个伦琴。

他的计算根据是小鼠经 400 伦琴照射后 10 天, 染色体畸变率为 11.12%, 猴子为 28.66%, 小鼠照射 40—60 天后 (即相当于小鼠整个生命期的 1/8) 为 2.52%, 而猴子照射 2 年后 (亦相当于猴子生命期的 1/8) 则为 5.85%, 均相当于小鼠畸变率的二倍。因为小鼠的每基因每伦琴的诱变率为 $2-3 \times 10^{-7}$, 则猕猴就应该是 5×10^{-7} 。另一方面, 他又根据人类临床诊断的显性遗传病 (如视网膜神经瘤、结节性硬化、小眼球症等) 的突变率为 $4-5 \times 10^{-6}$, 考虑到拟遗传病的情况所以估计人类每基因的自发突变率为 5×10^{-6} , 因此, 人类每一基因的自发突变率相当于猕猴每基因每伦琴诱变率的十倍, 得出了人类加倍剂量为 10 个伦琴的结论。

四 化学防护研究

关于辐射遗传的化学防护, 特别是高等哺乳动物中的试验还是一个新的尝试。Дубинин 等^[7]用染色体畸变为指标研究半胱胺 (β -mercaptoethylamine) 在 200 伦琴 X-射线对猕猴睾丸及骨髓损伤时的防护作用, 结果在照射前 10 分钟注射 100 毫克/每公斤体重的半胱胺, 可使猕猴生殖细胞及骨髓细胞中染色体畸变率分别较对照 (未注射防护物) 降低 52.4% 和 50.8%。

五 其他方面的研究工作

猕猴辐射遗传学多半是研究雄性生殖器官, 研究雌猴的为数甚少, 至今只 Бочаров 等^[16]发表了雌猴卵巢的辐射敏感性和小鼠比较的资料, 他们指出, 50 伦琴对小鼠卵巢即有相当大的绝育效应, 而雌猴卵巢内的卵泡数量要在 100 伦琴作用下才会稍稍减少, 说

明雌猴比小鼠有较高的抗辐射能力。

猕猴的染色体组型分析已引起人们的兴趣, 现已证实猕猴 (*Macaca mulatta*) 的染色体共 21 对 42 条, 其中 20 对为常染色体, 一对为性染色体 (雌体为 XX, 雄体为 XY)。Rothfels 和 Siminovitch^[17] 还就猕猴染色体进行了核型分析。最近, Becak 等^[18]着手培养外周血来研究核型。Chu 和 Giles^[19]用组织培养方法从进化角度研究了猴子的染色体数目, 发现有 42 条、54 条、60 条、66 条四种类型。搞清楚这方面的细节, 可以对辐射遗传学的研究提供一个良好的指标。

除此而外, Ломова^[20]研究大剂量 Co^{60} 照射猕猴二年后各种脏器中-SH 基团含量的变化, 来探讨放射病的有关机制。马秀权、汪安琦^[21]研究过射线对猕猴血象的影响。其余在医学领域内的猕猴试验就不再赘述了。

六 结 语

猕猴辐射遗传学的研究还属初创, 积累的資料不多, 许多方面固然还有待于开辟新的领域来进行研究, 已有的資料亦亟需加以重复与验证。初步归纳起来, 下列几个问题是值得注意的:

1. 关于猕猴的辐射敏感性問題

从上面的讨论来看, 关于猕猴的辐射遗传敏感性的資料不尽相符。除上述谈家桢、张忠恕等的工作外, 最近赵寿元等^[14]研究猕猴精原细胞、精母细胞的半致死剂量 (LD_{50}), 亦发现猕猴生殖细胞的辐射敏感性并不比小鼠有过高的迹象。因此, 对于这一重要问题, 显然有重复验证的必要。

2. 关于小剂量的作用

小剂量 (指 50 伦琴以下的剂量) 作用时, 精原细胞、精母细胞、支持细胞的数

量、分裂时染色体畸变的百分率、精細管横切面的直径均有变动，說明小剂量是有作用的。但是，剂量低于50伦琴时出现的变化还没有50伦琴以上出现的变化那样有规律可循，时常呈现波状的变化，例如在某一特定的小剂量时，会发生促进细胞分裂的刺激作用，增高染色体畸变率等，凡此种种，似乎可以得到一个印象，损伤效应的规律一般在50伦琴以上表现明显，因此，50伦琴以下的小剂量作用本质是一个值得深入探讨的问题。

3. 体内照射的辐射遗传效应

体内照射的辐射遗传学研究迄今还是个空白领域，但这不仅对理论研究很重要而且是个极为重要的现实问题。因为，人们不仅受到外界的自然辐射源、X-射线等影响，而且还经常通过呼吸、摄食等途径从外界吸入放射性物质。这类物质的一般毒理效应已有研究，但对于它们到达生殖器官时究竟将产生多大的遗传效应，还是个亟待研究解决的课题。

综上所述，用猕猴作试验材料进行研究可以获得很有价值的科学信息。尽管近来人体组织培养技术日益进展，有可能直接从人体材料上获得有关人类辐射遗传的资料，但是离体培养的条件，毕竟与活体环境，特别是与高等动物的受神经体液系统调节控制的内环境有无法弥补的差距，而猕猴的试验正可以补此不足，在它身上可以取得接近于人类活体试验的资料。就此两者，取长补短，相互印证，相互考核，就可以更加客观地反映人类辐射遗传效应的本质，有利于问题的解决。

本文承谈家桢教授、刘祖洞教授审阅修改，谨此致谢。

参 考 文 献

- [1] Тиняков Г. Г., Арсеньева М. А., (1958) ДАН СССР 122, 4, 589—592.
- [2] 木村資生 (1961) 遗传 15, 4, 4—8.
- [3] Арсеньева М. А., Дубинин Н. П., Орлова Н. Н., Бакулина Э. Д., (1961) ДАН СССР 141, 6, 1486—1489.
- [4] Арсеньева М. А., Тиняков Г. Г., Ван Ан-чи, Ма Сю-чуан, Чжан Чжунь-шу, (1962) в "Радиационная Генетика" сборник работ АН СССР Москва, стр. 50—63.
- [5] Дубинин Н. П., (1958) ДАН СССР 122, 9, 713.
- [6] Дубинин Н. П., (1958) in "Progress in nuclear energy biological sciences" Ed. J. C. Bugher., J. Coursaget & J. F. Loutit. Pergmon Press p. 321—335.
- [7] Дубинин Н. П., Арсеньева М. А., Каляева Э. С., Ма Сю-чуан, Ван Ан-чи (1962) в "Радиационная Генетика" сборник работ АН СССР Москва, стр. 287—300.
- [8] Тиняков Г. Г., Арсеньева М. А., Бочаров Ю. С., (1958) ДАН СССР 122, 5, 799—801.
- [9] Тиняков Г. Г., Арсеньева М. А., (1959) в "Советские ученые об опасности испытания ядерного оружия" Москва, стр. 100—110.
- [10] 王 浩、吴鹤龄、陈秀兰、张忠恕、曾中兴, (1960) 科学记录, 4卷1期, 25—31页。
- [11] 谈家桢、刘祖洞、张忠恕、邱信芳、雷肇祖、薛京伦, (1962) 实验生物学报, 7卷4期, 386—397页。
- [12] 赵寿元、张忠恕、刘祖洞、谈家桢, (1962) 复旦大学学报(自然科学), 7卷1期, 99—112页。
- [13] 张忠恕、赵寿元、谈家桢、刘祖洞, (1962) 实验生物学报, 8卷2期, 在付印中。
- [14] 赵寿元、张忠恕、谈家桢、刘祖洞, (1962) 复旦大学学报(自然科学) 7卷2期, 231—237页。
- [15] Clermont, Y. & Leblond, C., (1959) Amer. J. 104, 2, 237—271.
- [16] Бочаров Ю. С., Бочарова Е. В., Михеева, Г. А., (1962) в "Радиационная Генетика" сборник работ АН СССР, Москва, стр. 98—110.
- [17] Rothfels, K. H. & Siminovitsh, L., (1958) Chromosoma 9, 1—7, 163—175.
- [18] Becak, W., Andrade, J. D., Becak, M. L., (1961) American Naturalist 95, 885, 383—384.
- [19] Chu, E. H. Y. & Giles, N. H., (1957) American Naturalist 91, 860, 273—281.
- [20] Ломова М. А., (1961) Радиобиология том. 1, 5, стр. 700—704.
- [21] 馬秀权、汪安琦, (1960) 科学记录, 4卷1期, 31—38页。