

摘 要

本文简要地叙述了近年来,原癌基因 *c-myc* 基因表达调控机理及 *c-myc* 基因产物功能研究概况。*c-myc* 基因转录有多个转录起始点,产生多种不同大小的 mRNA。其反义链也能在体内转录。转录的调控受多种正、负调控因子控制。*c-myc* 基因表达还可以在转录后加工、翻译水平上得到调控。其基因产物则可以通过蛋白质的稳定性及磷酸化等得以调节。*c-myc* 基因产物不仅与 DNA 复制及细胞增殖有关,在某些细胞株中,如 HL-60 和 MEL 细胞,它的表达与细胞分化密切相关。

参 考 文 献

- [1] Battey. J. et al, 1983, *Cell*, 34: 779—787.
 [2] Rabbitts. T. H. 1985, *Trends Genet.* 1: 327—331.
 [3] Piechaczyk. M et al, 1987, *Trends Genet.* 3: 47—51.
 [4] Marcu. K. B 1987, *Bioassays*, 6: 28—32.
 [5] Gazin. C et al, 1986, *EMBO J*, 5: 2241—2250.
 [6] Bentley. D. L. and Groudine. M 1986, *Nature*, 321: 702—706.
 [7] Nishikura. K 1987, *J. Mol. Biol.* 193: 497—505.
 [8] Nepveu. A and Marcu. K. B 1986, *EMBO J*, 5: 2859—2865.
 [9] Nepveu. A et al, 1987, *Gene and Development* 1: 933—945.
 [10] Eick. D and Bornkamm. G 1986, *Nucleic*

Acids Res. 14: 8331—8346.

- [11] Remmers. E. F et al, 1986, *EMBO J*, 5: 895—904.
 [12] Fahrländer. P. D et al, 1985, *EMBO J*, 4: 3195—3202.
 [13] Mechti. N et al, 1986, *Nucleic Acids Res.* 14: 9653—9666.
 [14] Marc. S. C. Cheah. et al, 1984, *J. Natl. Cancer. Insti.* 73: 1057—1060.
 [15] Shaw. C and Kamen. R, *Cell*, in Press.
 [16] Watt. R. A et al, 1985, *Mol. Cell Biol.* 5: 448—456.
 [17] Cole. M. D. et al, 1986, *Annu. Rev. Genet.* 20: 365—384.
 [18] Evan. G. I and Hancock. D. C 1985, *Cell*, 43: 253—261.
 [19] Standinski. G. P et al, 1986, *Science*, 234: 467—470.
 [20] Regers. S et al, 1986, *Science*, 234: 364—368.
 [21] Kelly. K et al, 1983, *Cell*, 35: 603—610.
 [22] Pfeifev-Ohlsson. S et al, 1984, *Cell*, 38: 585—589.
 [23] Coughlin. S. R et al, 1985, *Cell*, 43: 243—251.
 [24] Heikkila. R et al, 1987, *Nature*, 328: 445—449.
 [25] Wastin. E et al, 1982, *Proc. Natl Acad Sci. USA* 79: 2490—2494.
 [26] Lachman. H. M and Skoultchi. A. I. 1984, *Nature*, 310: 592—594.
 [27] Friedman. E. A and Schildkrant C. I. 1977, *Proc. Natl Acad Sci. USA* 75: 3813—3817.
 [28] Filous. J and Buick. R. N 1985, *Cancer Res.* 45: 822—830.
 [29] Dmitrovsky. E et al, 1986, *Nature*, 322: 748—750.

核仁抗原的研究进展

雷思晋 王永潮

(北京师范大学生物系)

真核细胞核糖体的生物发生主要是在核仁中进行的。其生成过程极为复杂,除有大约 70 余种蛋白作为其组成成份外,还有大量蛋白

质从 rDNA 转录的最初阶段就参与了 rRNA 的合成、修饰、组装、转运等过程。有人估计,在核仁中大约有 200 种蛋白质成份;而在细胞

内起码有 300 种以上的蛋白、酶、RNA 等成分与核仁的功能有关^[1,2]。迄今为止我们对其中的绝大多数仍一无所知,获得足够信息的仅是极少数。

目前,借助抗原抗体反应对核仁蛋白组份进行研究是最常用的手段。有三种抗体在研究工作中被广泛采用。其一是在一些自身免疫性疾病患者的血液中存在的自发抗核仁的抗体。如在 Sjogren 氏综合症、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、皮炎、硬皮病等患者的血清中往往存在抗核组份的抗体,其中可以筛选到特异与核仁反应的抗体。用这类抗体发现了与细胞增殖相关的核仁抗原。第二种是用核仁或核仁的某些蛋白组份免疫动物后产生的抗血清,应用这类抗体发现了人恶性肿瘤相关的核仁抗原,并做了大量的研究工作。单克隆抗体是最近几年较多采用的,应用单抗不仅可以特异地研究某一种核仁抗原的功能,定位,生化性质;还可以对抗原进行分子水平上的分析。某些与细胞增殖相关的核仁抗原是用单抗发现的。下面着重介绍近年来研究较多的核仁抗原。人恶性肿瘤相关的核仁抗原(HMNA)已有专文介绍^[3],本文从略。本文也不涉及核仁中大量存在的蛋白——RNA 聚合酶 I。

与细胞增殖相关的核仁抗原

现已发现有五种核仁抗原与细胞的增殖有关。Miyachi 用红斑狼疮病人的自发抗血清以间接免疫荧光的方法在小鼠肾的切片中观察到:在增殖的间质细胞核内,可以对上述病人的自发抗体显示很亮的荧光,而在旁边的肾小管细胞和肾小球细胞的核中却没有发现核内荧光。进一步又发现在小鼠许多淋巴结中也存在核内荧光阳性的淋巴细胞;而正常人的外周血淋巴细胞核内荧光呈阴性反应。但是如果经过 PHA 或 ConA 刺激,则有 20% 的淋巴细胞核内荧光转为阳性。此外在培养的细胞株 Hep II、BHK、wil-2、Hela 以及艾氏腹水癌细胞、人肾癌、前列腺癌的组织切片中都观察到核内

荧光。而在人的几种正常组织:肝、肾、前列腺细胞中却未能观察到荧光。在大鼠肝脏的切除实验中发现:肝脏切除后 18 小时,也可以在肝组织的切片中看到明亮的核内荧光^[4,5]。上述结果表明:用红斑狼疮病人的自发抗体可以检测到一种与细胞增殖相关的核内抗原。这种抗原被定名为 PCNA。

Takasaki 用同步的 wil-2 细胞进行 PCNA 检测,发现 PCNA 可在早 G₁ 期、晚 S 期和 G₂ 期的核质中观察到,而在晚 G₁ 和早 S 期却出现在核仁上^[6]。Chan 等人对 PCNA 也进行了一系列的研究。用两种生长率不同的结肠癌细胞株分别进行 PCNA 的免疫荧光观察,发现生长率高的结肠癌细胞有更高的核仁荧光阳性百分比。用 ELISA 法定量分析上述两种细胞的 PCNA 发现,前者比后者高约 2.8 倍。用 Hela 同步细胞进行 PCNA 的周期分析,结果看到 90% 的细胞在早 S 期都显示 PCNA 阳性荧光,在晚 S 期这一比率降至 50%^[7]。Tan 采用流式细胞光度术定量分析了 PCNA 与细胞周期的关系:当细胞处于晚 G₁ 期时 PCNA 的量开始增加,S 期增至最大,G₂、M 期时又减少,G₀ 与早 G₁ 期的细胞仅有很少量的 PCNA。而当细胞被阿糖胞苷阻断在 G₁/S 交界处时 PCNA 含量最高^[8]。

综上所述,可得出三点结论:① PCNA 与细胞的增殖相关;② PCNA 在 G₁/S 期交界处时量最大;③ 随着细胞周期的进程 PCNA 交替存在于核质和核仁上。PCNA 在晚 G₁ 和早 S 期大量表达并富集至核仁的现象其确切意义还不了解,但很可能在 rDNA 的复制过程中有重要作用。

不同的实验室对 PCNA 进行了生化分析,结果并不相同。Michael 报告 PCNA 的 MW 为 35 kd, P_I 为 4.9^[9];Chan 等人从 Hela 细胞中提纯了一种 40 kd, P_I 5.0 的 PCNA^[5];Takasaki 报道的结果与 Michael 相似, MW: 33 kd, P_I 4.8^[10]。结果不同除了可能与各自所用的方法和分析的材料不同有关外,很可能还说明

PCNA 并不是单一一种成份。这一点需进一步研究。

值得注意的是, Takasaki 用抗 PCNA 血清对慢性粒细胞性白血患者的血液细胞进行了免疫荧光检查。结果发现, 血液中未分化细胞与抗 PCNA 血清染色阳性细胞之间有很好的相关性, 血相中未分化细胞比例高者其 PCNA 阳性细胞比例也随 之升高($r=0.865$)^[11]。提示, 临床上可用检测 PCNA 的方法确认未分化细胞。

Zweig 发现了一种与 PCNA 类似的 MW 为 94 kd, p^{16.0} 的核仁抗原, 仅在增殖细胞中表达。用免疫荧光的方法染 Hep- II 细胞时仅 1/3 的细胞显示很亮的核仁结构, 其他细胞很少或无核仁荧光。用血清饥饿和同步细胞进行观察发现, S 期细胞可见很亮的核仁荧光, 而在 G₁、G₂、M 和 G₀ 期细胞中核内荧光全部消失^[12]。

但这种 Zweig 称之为 RZ-2 的核仁抗原至少有两点与 PCNA 不同: ① RZ-2 抗原出现在核仁的细胞周期时相与 PCNA 有差别, 不是在晚 G₁ 和早 S 富集于核仁上, 而是整个 S 期都存在于核仁上。② 在 G₁、G₂、M 期时从核内消失, 而不是从核仁转移到核质中。即两者出现的时间和定位都有差别。对 RZ-2 的其他性质还知道得很少, 但由于在 S 期出现, 不能排除其与 rDNA 合成相关的可能性。

Kamata 用 HeLa 细胞的核仁作抗原免疫兔子, 再将抗血清用人正常胎盘组织的细胞核破碎液吸收后得到了只与 HeLa 细胞核仁中的某种组份反应的特异抗血清。用免疫荧光法检查了 12 种人的肿瘤细胞, 2 种病毒转化的人细胞株和 2 种正常的周期细胞, 结果全部染出亮的核仁结构。将两种在正常培养状态下核仁荧光为阳性的细胞培养在高密度低血清条件下, 则核仁荧光全部消失。此外正常人的外周血淋巴细胞和正常人的肝脏细胞核仁荧光均为阴性。说明这种核仁抗原在细胞进入生长周期时出现, 处于静止期时消失。生化分析表明该抗原是一种磷酸化蛋白, MW: 90 kd 称为 pp

90^[13]。pp 90 的生物学功能尚不清楚, 但由于其可以在经 EB 病毒和 HCM (人细胞肥大) 病毒感染后的细胞中出现, 而且又有实验证明宿主细胞被病毒感染后激活了具有调节 DNA、RNA 合成功能的鸟苷酸脱羧酶, 因此 Kamata 认为 pp 90 可能与鸟苷酸脱羧酶的作用类似。用病毒感染细胞诱导 pp 90 无疑是研究其与大分子合成之间关系的一个很好系统。

最近 Busch 等人报道用单克隆抗体技术发现了两种与细胞增殖相关的核仁抗原 p145、p40^[14,15]。用这两种抗原的单抗进行检查, 发现在人肿瘤组织和培养的肿瘤细胞中都存在这两种抗原, 而在人正常非增殖组织中未见。值得注意的是 p145 除少量出现在精原细胞和肥大前列腺的导管区细胞中以外, 在多种增殖组织, 甚至良性肿瘤如乳腺纤维瘤、甲状腺瘤中均未发现, 这与 HMNA^[9] 的观察非常相象, 似与恶性肿瘤相关。看来 p145 是很值得深入研究的核仁抗原。p40 与 p145 有所不同, 在肥大前列腺组织、结肠上皮组织以及经 PHA 刺激的淋巴细胞等正常的增殖细胞中都可检测出。在血清饥饿 48 小时后的 HeLa 细胞中观察不到 p40 的存在, 而在加入血清后 6 小时 p40 出现, 说明 p40 是在晚 G₁ 期进入核仁的。

已经知道人粒系白血病细胞系 HL-60 可以被多种药物诱导而向成熟粒细胞、单核细胞分化^[16]。p145 和 p40 在经维甲酸诱导分化的 HL-60 细胞中消失^[15,16]。由于伴随着细胞的分化, 其增殖能力大大降低, 这个结果进一步证实 p145 和 p40 都直接与增殖的周期细胞相关。但目前资料尚少, 进一步深入研究其作用机理是十分必要的。

一般来说细胞增殖除需要 DNA 的复制外还需要大量的 rRNA 合成, 核仁是 rDNA 复制、转录的场所, 与增殖相关的核仁抗原很可能在调节复制和转录的过程中起重要作用。

C₂₃ 蛋白和 B₂₃ 蛋白

C₂₃ 蛋白是迄今为止获得信息量最多的核

仁抗原, 其与 rRNA 合成和 RNP 颗粒的组装成熟过程的关系一直是人们的兴趣所在。

C_{23} 是酸性的磷酸化蛋白, MW 为 110 kd, pI 5.2, 与银亲和。用银染的方法在间期细胞的核仁中或分裂期细胞染色体的核仁组织者 (NOR) 区都可染出^[2]。

许多工作都表明银染蛋白的量反映着核仁的功能。细胞经放线菌素 D 处理后 rRNA 的合成停止, 同时 C_{23} 的量减少^[18]。细胞经银染后银颗粒的数目与 C_{23} 的量呈正相关, 有人用计数银颗粒的方法统计了大鼠正常肝细胞, 再生肝细胞和肝癌细胞的银染颗粒数目。结果发现在正常肝中银粒为 4.4/核仁; 再生肝为 15.3/核仁; 肝癌为 21.0/核仁^[2]。因为相对于静止细胞来说肿瘤细胞和周期细胞的核仁功能更为活跃, 而银颗粒在肿瘤细胞和增殖细胞中的含量大大高于静止细胞, 说明 C_{23} 蛋白与核仁的功能密切相关。

C_{23} 蛋白仅仅在核仁中的 RNP 颗粒中存在, 随着 RNP 的成熟而逐渐消失, 在胞质中的核糖体上并没有 C_{23} ^[19]。Busch 等用蔗糖密度梯度法将核仁进行分部分析, 得到随着 RNP 颗粒逐步成熟的一系列组份。发现 C_{23} 蛋白在刚刚合成的 rRNA 组份中的含量比在较为成熟的 RNP 颗粒中更多^[2]。这一结果也符合 C_{23} 在核仁中分布的电镜观察研究, David 观察到在间期核仁中 C_{23} 仅分布于纤维中心及纤维区, 在较为成熟的 RNP 聚集处——颗粒区, 没有 C_{23} 蛋白^[20]。这一结果也提示 C_{23} 很可能与 rDNA (位于纤维中心区域) 结合。M. Olson 的实验证实了这一设想。在分析 C_{23} 与 rDNA 结合的实验中发现 C_{23} 结合在 45S rRNA 基因转录起始点上游的非转录区。此区域 A-T 富集。并且发现 C_{23} 更易与单链 DNA 亲和。Olson 认为 C_{23} 可能是 rDNA 转录复合体的成份^[21]。似乎可以确认 C_{23} 蛋白不是核糖体的组成蛋白, 而仅仅与 rRNA 的合成和 RNP 成熟、组装的最初过程有关。

近几年许多学者对 CHO 细胞核仁中的一

个非常类似 C_{23} 蛋白的 100 kd 左右的酸性磷酸蛋白 (p 100) 进行了大量研究^[22,23], 得到许多非常有意义的结果。Bruno^[24]及其他一些学者认为 p 100 与 C_{23} 是同一蛋白并定名为 nucleolin。有人报告 nucleolin (p 100) 在有蛋白酶抑制剂 leupeptin 存在的情况下可以抑制 rDNA 的转录^[22], 因 leupeptin 可以抑制 nucleolin 的自身成熟降解过程, 而这一过程对 rDNA 的转录是必须的。同时发现 nucleolin 与 95 kd、76 kd、70 kd、60 kd、50 kd、30 kd、21 kd 和 18 kd 等一系列多肽有相同抗原性, 认为是其降解产物, 而某些肽链可能与核糖体的小亚基有关^[23]。体外的实验表明: nucleolin 首先要被磷酸化然后开始降解^[22]。但 Busch 的实验结果不同^[19]。制成抗 C_{23} 蛋白的 10 种单克隆抗体, 可分别识别 C_{23} 的 9 个抗原决定簇, 用转移电泳结合免疫印迹检测的方法在核仁中并未发现 MW < 100 kd、并与 C_{23} 抗原决定簇相同的蛋白存在, 说明 C_{23} 不存在降解过程。而且在胞质中也无 C_{23} , 即 C_{23} 不是核糖体亚基的组成成份。Busch 认为 nucleolin 的降解产物很可能是在提取核仁或核仁蛋白的过程中由于自身不稳定而降解。看来这个问题的澄清有待进一步的工作。

Bruno 通过对 nucleolin 的 cDNA 的序列分析研究了 nucleolin 的氨基酸顺序及空间结构。发现 N 端的氨基酸组成为典型的 α -螺旋结构, 并含有磷酸化位点, 是较易于与染色质结合的结构; C 端甘氨酸富集, 间有苯丙氨酸和二甲基精氨酸, 结构较为伸展, 一些与 hnRNA 结合的蛋白常有类似结构, C 端似与 rRNA 的结合有关^[24]。Busch 对 C_{23} 蛋白的序列、结构分析得到了类似结果^[25]。说明 nucleolin (C_{23}) 既可与染色质结合又可与核糖体的前体结合, 其在 rRNA 的合成及核糖体的生成过程中很可能起了关键作用。

B_{23} 蛋白也是高度磷酸化蛋白, MW 为 37 kd, pI 5.2。曾认为 B_{23} 也是与银亲和的蛋白, 但最近的研究表明, 银染蛋白在细胞内的

分布仅与 C_{23} 平行, 而与 B_{23} 不同^[26]。用抗 C_{23} 的单克隆抗体可阻止 NOR 及间期核仁的银染; 而抗 B_{23} 的单抗却不能阻止 NOR 及间期核仁的银染^[27]。说明银染蛋白仅仅是 C_{23} 。

B_{23} 蛋白在核仁中的分布明显与 C_{23} 不同。免疫电镜结合银染及免疫荧光的观察表明, B_{23} 主要分布于核仁中的颗粒区, 纤维中心没有 B_{23} 存在^[20]。对 B_{23} 的生物学作用了解较少, 但 Howard 观察到, 阻止 rRNA 的合成并不影

响 B_{23} 的含量^[28]。还有人报告白血病患者经化疗后(抑制 rRNA 的合成) C_{23} 蛋白大量减少, 而 B_{23} 无明显变化^[29]。 B_{23} 可能仅与 RNP 的组装成熟有关。

近年来所研究的主要核仁抗原

对核仁抗原的研究发展较快, 下表列出了近年来所报道的主要核仁抗原。

可以看出大部分抗原与 rRNA 的合成、

各种核仁抗原的性质

名称	MW(kd)	PI	定位	生物学性质
HMNA	68	6.3	纤维区	与人恶性肿瘤相关
NoAg-1	60	5.1		与 DNA 结合
p 140	140			DMF①诱导细胞分化后消失
p 19	19	4.5	纤维区	磷蛋白
p 86	86	6.5		与 DNA 结合, 含 15% 谷氨酸
Fibrilarian	34	8.3	纤维区	与 DNA 结合, 4.1% 的氨基酸为甲基化精氨酸是形成核仁的早期蛋白
SS-B/La	30,43,45,68		核仁核仁	复合磷蛋白, 与多种小分子 RNA 结合, G_0 期分布于核, G_1 、S 分布于核仁、晚 S, G_2 分布于核。AMD②可使抗原消失。
RZ-2	94	6.0		(见正文)
PCNA				(见正文)
B_{36}	36		核仁及核仁外	非核糖体蛋白
N 带蛋白	41		纤维区	与 rDNA 结合蛋白, 转录复合体成份
p 140	140	7.0		磷蛋白与 snRNA 结合, 丝氨酸占 15%
No-114	180	4.2	纤维区	形成核仁的早期蛋白
pp 90	90			(见正文)
P 110	110		纤维区	与转录有关, 参与 rRNA 的合成修饰
p 94	94		纤维区	与转录有关, 参与 rRNA 的合成修饰
p 40	40		核仁外周及核质	参与核糖体成熟转运
Si	45	5.0	颗粒区	与核糖体的成熟后期有关, 是核糖体小亚基组成蛋白
C_{23}				(见正文)
B_{23}				(见正文)
P 110			纤维区	可被热(45℃)诱导产生
p 72	72			分布在胞质、核及核仁, 37℃或细胞经砷酸钠, 氨基酸类似物处理后仅从核仁上消失
p 145				(见正文)
P 40				(见正文)
PM-Scl	20—110		颗粒区	11 个多肽链的复合体, 20 kd、80 kd 力磷
p 40			颗粒区	是核糖体大亚基成份
p 37	37		纤维区	与 RNP 的修饰、组装运输有关
p 100				(见正文)
p 145	145	6.1	核仁外周	是核仁骨架的组成成份
核仁抗原 p				

① DMF: 二甲基甲酰胺

② AMD: 放线菌素 D

RNP的成熟组装过程有关。值得注意的是一个145 kd的核仁抗原首次被确认为核骨架的成份^[30]。一般认为核骨架(核基质)由核层蛋白及核孔复合体;核基质中的蛋白质纤维;抽提过的核仁残余蛋白等组成。在核仁残余成份中发现的145 kd蛋白是核仁的特异蛋白,在核质中或核层处并无分布。免疫电镜的观察表明p145集中于核仁的外周部位。Benavente认为p145可能与RNP的运输有关。核骨架在DNA的组织 and 行使功能过程中起重要作用^[27],其每个组份的研究无疑对搞清整个核骨架的功能有重要意义。

有些核仁抗原的性质很特殊,如p110和p72都是热诱导产生出的蛋白,其生理意义尚不清楚。还有像SS-B/La可随着细胞周期的进程而交替出现于核及核仁,与PCNA相似。表中所列某些抗原既出现于核仁又作为核糖体的组成蛋白(Si, p40),这些抗原往往分布在核仁的颗粒区。而大部分定位在纤维区的核仁抗原是否为核糖体蛋白还不清楚。很可能某些是核糖体蛋白的核仁抗原在RNP成熟、组装的过程中抗原性发生改变而未能检测到。研究核仁抗原与核糖体蛋白的关系对了解核糖体的生物发生过程有重要意义。

结 束 语

核仁是核糖体生物合成的场所,大量的生化事件是伴随着核糖体的生成而发生的,核仁内的蛋白质也大都与这一过程有关。多年来对核仁内的组份进行了大量研究,由于发现了肿瘤相关的核仁抗原,细胞增殖相关的核仁抗原,细胞周期相关的核仁抗原,发现某些核仁抗原作为核骨架的成份可能具有多种重要的生理功能,使我们对核仁的了解进入到了一个新水平,对于核仁的研究也越来越受到重视,是细胞生物学研究领域中的一个重要方面。

摘 要

核仁内含有大量的蛋白质成份,在rRNA

合成,RNP成熟、组装、运输的过程中起重要作用。本文论述了近年来对核仁抗原研究的概况,特别对与细胞增殖相关的多种抗原和银染蛋白进行了详尽的介绍。

参 考 文 献

- [1] A. A. Hadjinlov: In Alfert M. et al ed. *Cell Biology Monographs Vol 12*. New York Wien: Springer-Verlag Press, 1985, pp 127.
- [2] Busch H., 1982, *Semin Ser-Soc. Exp. Biol.* 15: 43-71.
- [3] 雷思晋, 1987, 国外医学, 肿瘤学分册, 4: 207-211.
- [4] Miyachi K., 1978, *J. Immunology* 121: 2228-2234.
- [5] Chan P. K., 1983, *Fed. Proc.*, 42: 515.
- [6] Takasaki Y., 1981, *J. Exp. Medicine*, 154: 1899-1909.
- [7] Chan P. K., 1983, *Cancer Res.*, 43: 3770-3777.
- [8] Tan E. M., 1986, *Exp. Cell Res.* 166 (1): 209-219.
- [9] Mathews B. M., 1984, *Nature*, 309: 374-376.
- [10] Takasaki Y., 1984, *J. Exp. Medicine*, 159 (4): 981-992.
- [11] Takasaki Y., 1984, *J. Natl. Cancer Inst.*, 73: 655.
- [12] Zweig S. E., 1984, *Proc. Ame. Assoc. Cancer Res.* 25: 248.
- [13] Kamata T., 1984, *Int. J. Cancer*, 34(5): 657-665.
- [14] Busch H., 1986, *Cancer Res.*, 46 (7): 3593-3598.
- [15] Amitava C., 1987, *Cancer Res.*, 47 (4): 1123.
- [16] Fontana J. A. 1981, *P. N. A. S. USA*, 78(6): 3863.
- [17] James W., 1987, *Cancer Res.*, 47(2): 586.
- [18] Howard R., 1980, *Exp. Cell Res.*, 129: 139.
- [19] Busch H., 1985, *Mol. Cell Biochem*, 68 (1): 87-96.
- [20] Spector D. L., 1984, *Chromosoma (Berl)*, 90: 139.
- [21] Olson M. O. J., 1983, *Biochemistry*, 22: 3345.
- [22] Bouche G., 1984, *Nucleic Acids Res.*, 12

- (7): 3025.
- [23] Bugler B., 1982, *Eur. H. Biochem.*, 128: 475—480.
- [24] Bruno L., 1987, *P. N. A. S. USA*, 84: 1472—1476.
- [25] Busch H., 1985, *Biochemistry*, 24 (22): 6025—6028.
- [26] Ochs R., 1983, *Exp. Cell Res.*, 146: 139—149.
- [27] Busch H., 1984, *Exp. Cell Res.*, 152(1): 260—265.
- [28] Spector D. L., 1983, *J. Cell Biol.*, 97: 141 a.
- [29] Karel S., 1984, *Exp. Cell Res.*, 152 (1): 195—203.
- [30] Morris G. E., 1985, *J. Cell Sci.* 76: 105.

循环血造血干细胞的性能*

汝 小 美

(军事医学科学院放射医学研究所)

造血干细胞是一类能够自我更新和多向分化的原始细胞群, 主要分布于骨髓, 也有少部分分布于循环血。在造血干细胞研究这一领域, 过去对循环血中造血干细胞的研究较少, 直至七十年代才渐渐活跃起来。为了对造血干细胞群体有一个较全面的了解, 本文就循环血造血干细胞的性能作简要的综述。

循环血中存在着能促进照射动物造血功能恢复的造血干细胞

早在三十年代, 人们就注意到将连体大鼠一侧用铅屏蔽, 另一侧的大鼠便可以耐受致死剂量照射而存活^[1]。以后(1956年), 一些学者又证明, 上述抗辐射损伤的现象是由于屏蔽大鼠继续不断地输送造血细胞给照射侧大鼠, 使后者不致因造血功能受到射线的破坏而死亡^[2,3]。

1956年以后, 人们开始注意到“淋巴样白细胞”(lymphoid leukocyte)的辐射防护作用。Congdon等^[4]观察到给照射动物注入淋巴样白细胞后, 照射动物粒细胞系统的恢复程度与注射骨髓细胞后的结果一样; Smith和Congdon^[5]的工作证明, 致死剂量照射后获得恢复的动物数与输注淋巴样白细胞的数目直接相关;

后来(1961)他们又提出, 淋巴样白细胞实际上是血液和骨髓成份的混合物^[6]。

Popp(1960)^[7]将正常血细胞注射给受照小鼠, 获得血红蛋白标记物的成功植入, 从而证明循环血中存在着能分化发育为成熟红细胞的细胞, 并推测在形态学上归于淋巴细胞或单核细胞的一类细胞可能是干细胞。随后(1962), Goodman和Hodgson^[8]发表了更为详细的研究结果: 把F₁小鼠的外周血细胞输注给受照射的母系或亲缘相近的小鼠, 即(B₆×D₂)F₁小鼠给D₂小鼠, (B×C₃)F₁小鼠给C₃小鼠, 使受体小鼠的存活得到改善; 在长期存活的小鼠的血中可查到供体类型的红细胞和白细胞, 淋巴结、骨髓和脾脏的组织学资料和细胞血清学分类证明注入的外周血细胞已植入, 红细胞和脾脏可摄入⁵⁹Fe, 而对照者不能摄入。

此外, 还有一些作者证明, 免疫系统的一些前体细胞存在于小鼠的循环血中^[6,9]。他们的主要依据是注射外周血细胞后, 宿主出现一系列与GVHD有关的消耗症状或排异反应, 均与免疫细胞有关。在此基础上他们作了一些观察。

1968年Lewis证明输入外周血细胞可在

* 本文承蒙朱王葆、马恩普同志审校, 特此致谢。