

# 单能电子诱发 DNA 损伤的理论计算

岳峰

(中国原子能科学研究院 辐射安全研究部, 北京 102413)

**摘要:** 利用径迹结构的方法模拟了单能电子从入射 DNA 水溶液到最终产生 DNA 损伤的早期物理和化学变化过程。着重研究了直接能量沉积导致碱基损伤的判断方法、DNA 损伤穷举分类的定义及计算机实现方法, 以及确定自由基产生位置的随机抽样方法。结果表明: 物理、化学径迹与 DNA 的反应主要以 NB(no break) 的形式存在, 而在链断裂中, 主要也以易修复的单链断裂 (SSB) 为主; 在为数不多的双链断裂 (DSB) 中, 复杂 DSB 占到相当数量的份额。验证了 DNA 是辐射作用主要“靶”的假定。

**关键词:** DNA 损伤; 径迹结构; 直接损伤; 间接损伤; 自由基

**中图分类号:** TL72      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1000-6931(2009)02-0189-04

## Theoretical Calculation of Monoenergetic Electron Induced DNA Damage

YUE Feng

(China Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275-24, Beijing 102413, China)

**Abstract:** The track structure method was used to model the early physical and chemical event from the incidence of monoenergetic electrons to DNA solution to the production of final DNA damage. The judgmental method of base damage induced by direct energy deposition, the exhaustive definition of classification of DNA damage and realization method on computer and the random sampling method for confirming the position of free radicals were introduced. The majority of interactions in DNA are in the form of no break, and most of the strand breaks are the SSBs which are easy to repair. In a small number of DSBs, the complex DSBs account for a considerable number of shares. The basic assumption that DNA is the main target of radiation reaction is validated.

**Key words:** DNA damage; track structure; direct damage; indirect damage; free radical

过去半个世纪中,放射生物学主要关注的是不同品质的电离辐射对健康危害的量化,以及人类癌症风险的评估由高剂量/剂量率向低剂量/剂量率的外推。在过去的十几年中,随着

分子生物学技术的进步和理论方法的发展,电离辐射效应的机理研究成为关注的焦点。径迹结构方法<sup>[1-2]</sup>跟踪了各种粒子(包括物理和化学)的“轨迹”,提供了探寻影响电离辐射最终效

应的参数的工具。脱氧核糖核酸(DNA)是遗传信息的主要载体。有证据表明,辐射诱发细胞死亡、突变的部位是在细胞核内,而DNA是主要靶<sup>[3]</sup>,它的损伤将直接导致生物体遗传信息的缺失,如果不能获得及时和正确的修复,将导致细胞的突变或死亡。

本工作利用径迹结构的方法来模拟电子从入射DNA水溶液到最终产生DNA损伤的早期物理和化学变化过程。所谓“早期”,是指DNA修复之前的阶段,即物理和化学阶段,大约在 $10^{-5}$  s以内。DNA模型采用国际上发展比较成熟的体积模型<sup>[4]</sup>(volumn model)。

## 1 直接能量沉积导致碱基损伤的阈值假定

对于直接能量沉积导致碱基损伤的能量阈值未见文献报道,本工作中假定只要在碱基范围内存在能量沉积即认为发生碱基损伤,即无阈值。这样假定的原因在于碱基之间的作用力依赖于氢键,而破坏氢键的能量非常低(DNA分子中氢键的键长为0.28~0.30 nm,对应的键能仅为16.7~25.1 kJ/mol,每个氢键的键能仅为0.17~0.26 eV,如此低的能量已在模拟范围之外),若再考虑分子热运动以及能量在分子上的传递,则这种假定在一定程度上有其合理性。

## 2 DNA损伤的分类方法

DNA损伤的来源包括直接能量沉积(直接损伤)和自由基所导致的损伤(间接损伤)。DNA损伤的基本类型有两种:单链断裂(SSB),即DNA主链上的损伤所导致的断裂;碱基损伤(BD),即发生在碱基范围内的损伤。但为了能够将DNA损伤的结果与细胞甚至生物体的辐射效应联系起来,需按照损伤复杂度的不同对各种损伤情况进行分类,以区分简单的损伤(通常更易被细胞所修复而不需特别关注)和复杂的损伤(通常认为难于修复从而导致细胞的突变或死亡),分类的核心是只要找出在1条DNA片段上最复杂的损伤类型,而其它次要的损伤可不予考虑,因DNA片段的生物学效应将由最复杂的损伤类型所决定。这里所谓的“复杂度”是指1个DNA分子上损伤的数量

和密集程度。

对于DNA辐射损伤的分类,虽然相关文献<sup>[5]</sup>中已有定义,但其定义未能包括所有的损伤情况。因此,本工作在此基础上对其定义加以完善以实现损伤的穷举分类。具体的分类定义列于表1。

表1 DNA损伤分类的符号及其定义  
Table 1 Symbols and definitions of classification for DNA damage

符号	定义
NB	DNA片断被击中但未被损伤
SSB	DNA片断上仅有1处单链断裂,为所有断裂类型的基础
SSB <sup>+</sup>	两个或多个SSB在同一链上
2SSB	两个或多个SSB在互补的链上,且任意两个SSB相距较远(>10个碱基对距离)
DSB	两个SSB在互补的链上,且距离在10个碱基对以内(在10个碱基对以外是否存在1个或多个SSB无关紧要),为构成复杂DSB的基础
DSB <sup>+</sup>	10个碱基对以内存在1个DSB和至少1个额外的SSB,且这些SSB不能构成DSB
DSB <sup>++</sup>	DNA片断上存在至少两个双链断裂而无论相距远近

从表1可看出,判断各种损伤类型的核心是判断同一DNA片段上的两个损伤点相对位置,这需关注二者沿DNA轴方向的距离,以及二者在相同或相反的链上。判断同一DNA上的两个损伤点A、B相对位置的方法如图1所示,所采用的方法是在DNA片段的轴上找到每个损伤位置的垂足A'、B'。直线AA'和BB'间沿径向存在一夹角 $\alpha$ ,A'与B'的间距为L。通过L可判断A、B之间相距碱基对的个数N。判断A、B位置关系的方法如下。

设

$$\beta = \alpha - \pi/5 \cdot (N\%10) \quad (1)$$

其中,%为求余运算。这里考虑了碱基对经1个周期(10个碱基对)后的旋转情况。

若

$$-\pi/2 < \beta \leq \pi/2 \quad (2)$$

则认为A和B在同一链上,构成1个SSB<sup>+</sup>。

若不满足式(2),且

$$L < 3.4 \text{ nm} \quad (3)$$

则认为A和B构成1个DSB。

若也不满足式(3),则认为A和B构成1个2SSB。其它更为复杂的损伤类型均建立在此判断方法之上。

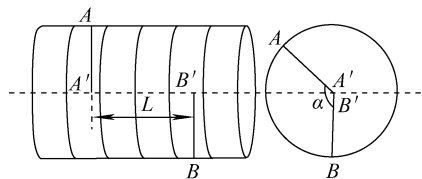


图1 判断同一DNA上的两个损伤点相对位置的方法

Fig.1 Method of judging relative position

for two damage sites in the same DNA molecular

### 3 确定自由基产生位置的随机抽样方法

在确定水分子电离、激发所产生自由基的位置时,假定所有产生的自由基以电离(激发)的位置为原点服从高斯分布,只是平均半径不同,其概率密度函数<sup>[6]</sup>为:

$$n(r) = \left(\frac{1}{2\pi b^2}\right)^{3/2} \exp\left(-\frac{r^2}{2b^2}\right) \quad (4)$$

对应的径向分布函数为:

$$f(r) = \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\pi}b^3} r^2 \exp\left(-\frac{r^2}{2b^2}\right) \quad (5)$$

其中: $b$ 为参数; $r$ 为半径。

平均半径 $\langle r \rangle$ 为:

$$\langle r \rangle = 2\sqrt{2}b/\sqrt{\pi} \quad (6)$$

为确定产生的自由基的坐标,需对式(5)进行随机抽样。借鉴挑选抽样方法的概念<sup>[7]</sup>,对式(5)进行抽样,设计的方法如下:

$$f(r) = \frac{f(r)}{h(r)} h(r) \quad (7)$$

令

$$h(r) = \exp\left(-\frac{r}{b}\right)/b \quad (8)$$

式(8)满足

$$\int_0^\infty h(r) dr = 1 \quad (9)$$

于是,

$$\frac{f(r)}{h(r)} = \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\pi}b^3} r^2 \frac{\exp\left(-\frac{r^2}{2b^2}\right)}{\exp\left(-\frac{r}{b}\right)} \quad (10)$$

得到  $r = 2b$  时  $\frac{f(r)}{h(r)}$  有最大值:

$$M = 4\sqrt{\frac{2}{\pi}} = 3.1915 \quad (11)$$

对式(8)进行直接抽样,有:

$$H(r) = \int_0^r h(t) dt = 1 - \exp\left(-\frac{r}{b}\right) = \xi_1 \quad (12)$$

其中, $\xi_1$ 为区间(0,1)之间的随机数。

得到

$$r_h = -b \ln(1 - \xi_1) = -b \ln(\xi_1) \quad (13)$$

最终的逻辑判断过程为:在区间(0,1)内

产生随机数  $\xi_2$ , 并与  $\frac{f(r_h)}{Mh(r_h)}$  比较, 如果  $\xi_2 \leq$

$\frac{f(r_h)}{Mh(r_h)}$ , 则重复产生  $\xi_2$  和  $r_h$ , 直到  $\xi_2 >$

$\frac{f(r_h)}{Mh(r_h)}$ , 此时产生自由基的距离半径为  $r_h$ 。

### 4 计算结果

表2列出各种损伤情况的百分比分布。表2数据(NB)显示,发生在DNA上的反应大部分不会产生链断裂。当发生链断裂时,更多的情况是单链断裂,但对于DSB,有相当大比例的复杂DSB(最后1列复杂DSB与总DSB之比)。这些复杂DSB(DSB<sup>+</sup>、DSB<sup>++</sup>)对于生物系统更难于修复,从而导致DNA的致命损伤。

表3列出本工作计算的SSB、DSB产生率与国际上发表的实验数据及理论计算结果的比较。从表3可看出,3组数据虽存在一定差异,但整体符合较好,由此在一定程度上验证了本工作建立的模型和假定的可信度。从纵向来看,产生率 $Y_{SSB}$ 和 $Y_{DSB}$ 在一定误差范围内基本保持恒定。

表3中通过DNA链的长度来推断DNA链的质量,假定1个碱基对长度DNA双链的平均分子量为650 Da(道尔顿)。

### 5 结论

通过对以上计算结果的分析,得到以下结论:1)物理、化学径迹与DNA的反应(hit)主要以NB的形式存在,而在链断裂中,主要也是以易修复的SSB为主;2)在为数不多的DSB中,复杂DSB占到相当数量的份额(30%~50%);3)根据理论计算的结果与实验数据的比较,验证了最基本的假定,即DNA是辐射作用的主要“靶”。

表 2 各种 DNA 损伤的分布  
Table 2 Distribution of DNA damages

入射电子 能量/eV	统计数	各种 DNA 损伤分布/%							(DSB <sup>+</sup> +DSB <sup>++</sup> )/ (DSB+ DSB <sup>+</sup> +DSB <sup>++</sup> )/%
		SSB	SSB <sup>+</sup>	2SSB	DSB	DSB <sup>+</sup>	DSB <sup>++</sup>	NB	
100	5 000	22.78	6.21	1.44	1.14	0.49	0.01	67.94	30.23
300	2 000	15.59	4.14	2.32	1.23	1.27	0.11	75.35	52.81
500	1 000	13.31	3.29	1.54	1.11	1.00	0.10	79.65	50.08
1 000	1 000	11.66	2.41	0.89	0.65	0.57	0.06	83.76	49.26
1 500	500	10.80	1.96	0.64	0.54	0.41	0.05	85.61	45.56
4 500	500	10.15	1.57	0.45	0.39	0.28	0.03	87.14	44.51

表 3 SSB、DSB 产生率 Y 实验和计算结果比较  
Table 3 Comparison of yields for SSB and DSB

入射能量/eV	$10^{-10}Y_{SSB}/(\text{Gy}^{-1} \cdot \text{Da}^{-1})$			$10^{-11}Y_{DSB}/(\text{Gy}^{-1} \cdot \text{Da}^{-1})$		
	实验 <sup>[8]</sup>	计算 <sup>[8]</sup>	本工作	实验 <sup>[8]</sup>	计算 <sup>[8]</sup>	本工作
100		2.50	1.74		1.50	0.93
300	1.60	2.50	1.43	1.60	2.30	1.69
500		2.50	1.46		2.00	1.78
1 000		2.40	1.61	2.80	2.00	1.38
1 500	2.70	2.40	1.70	2.20	1.80	1.26
4 500		1.60	1.92	1.60	0.56	1.09

本工作初步研究了辐射导致 DNA 损伤效应的机理和评价,如果要得到更为确切的结论,还需更多来自生物、物理、化学方面的机理作为基础。随着生物学尤其是分子生物学的发展,对 DNA 损伤机理的解释将会更合理、更准确,而本工作中的计算模型也将随之更新。

感谢刘森林、王仲文、卓益忠等的帮助。

#### 参考文献:

- [1] NIKJOO H, O'NEILL P, GOODHEAD D T, et al. Quantitative modeling of DNA damage using Monte-Carlo track structure method[J]. Radiation and Environment Biophysics, 1999, 38: 31-38.
- [2] NIKJOO H. Radiation track and DNA damage [J]. Iranian Journal of Radiation Research, 2003, 1(1): 3-16.
- [3] UNSCEAR. UNSCEAR 2000 年向联合国大会提交的科学附件[M]//中国核学会辐射防护学会. 电离辐射源与效应. 太原:山西科学技术出版社, 2000: 648-654.

- [4] CHARLTON D E, HUMM J L. A method of calculating initial DNA strand breakage following the decay of incorporated <sup>125</sup>I[J]. International Journal of Radiation Biology, 1988, 53(3): 353-365.
- [5] NIKJOO H, O'NEILL P, GOODHEAD D T, et al. Computational modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events[J]. International Journal of Radiation Biology, 1997, 71(5): 467-483.
- [6] GOULET T, JAY-GERIN J P. Thermalization of subexcitation electrons in solid water[J]. Radiation Research, 1989, 118(1): 46-62.
- [7] 许淑艳. 蒙特卡罗方法在实验核物理中的应用[M]. 北京:原子能出版社,1996.
- [8] NIKJOO H, BOLTON C E, WATANABE R, et al. Modeling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV)[J]. Radiation Protection Dosimetry, 2002, 99: 77-80.