

辐射致 DNA 损伤中 DNA 浓度的影响

孔福全 王潇 倪岷楠 隋丽 杨明建 赵葵*

(中国原子能科学研究院, 北京 102413; 河北工业大学理学院, 天津 300130; 北京师范大学射线束技术与材料改性教育部重点实验室, 北京 100875; 邯郸学院, 邯郸 056005. *联系人, E-mail: kuiz@ciae.ac.cn)

摘要 利用重离子 ${}^7\text{Li}$ 和 γ 射线在同一剂量和不同浓度下对质粒DNA的水溶液和添加了甘露醇的溶液进行了辐照. 凝胶电泳结果表明, 随着DNA浓度的降低, 经重离子 ${}^7\text{Li}$ 和 γ 射线辐照后, DNA损伤越来越严重. 当添加了自由基清除剂甘露醇后, 重离子 ${}^7\text{Li}$ 和 γ 射线辐照后的结果出现了很大的不同. γ 射线辐照DNA后, DNA损伤很轻, 只有开环形态出现轻微变化. 重离子辐射后的结果表明在自由基被大部分清除的条件下, 线性DNA依然存在且随着DNA浓度的降低而增加, 进一步证明了在重离子辐照致DNA双链断裂中由于直接作用而诱发的DSB(double-strand break)是不能被清除的. 对实验数据的计算与分析表明, 当DNA浓度低于一定值(比如 50 ng/ μL)后, 重离子辐照过程中自由基的间接作用与电离的直接作用所造成的平均双链断裂损伤的比例是一定的, 与DNA的浓度没有关系. 随着浓度的增加, 重离子辐照的直接作用在辐照损伤过程中所占的比重增加. 还讨论了DNA浓度在重离子 ${}^7\text{Li}$ 和 γ 射线辐照过程中对DNA损伤影响的可能成因, 诸如重离子的径迹结构、反应几率和DNA构象变化等.

关键词 重离子 质粒 DNA DNA 浓度 γ 射线 链断裂

DNA作为生物体中的一类基本生物大分子, 是遗传信息的载体, 也是电离辐射引致细胞杀伤或转化的主要靶分子. 辐射可引起DNA的各种损伤, 如碱基变化、糖基损伤、单链断裂(single-strand break, 简称SSB)和双链断裂(double-strand break, 简称DSB)以及DNA和蛋白质的交联等^[1]. 其中DSB是辐射所致生物效应中最重要的原初损伤, 非重接性的DSB则被认为是细胞杀伤效应的最重要的原初损伤. 在辐射致生物损伤过程中, 射线种类、剂量以及生物体的辐射敏感性等多种因素对生物体的损伤都有很重要的影响^[2]. 如高LET(linear energy transfer)的离子辐射由于其能量沉积方式、离子复杂的径迹结构及其他物理过程, 因而与生物体的作用机理比 γ 射线等低LET辐射更为复杂, 能诱发更严重的损伤^[3,4]; 另外, 药物也可以增加生物体的辐射敏感性等^[5].

在水溶液中, DNA以微观的形态存在, 由于布朗运动以及DNA之间的相互作用的存在, 使得DNA的浓度可能影响着DNA的微观分布, 从而影响DNA损伤, 这在我们以前的实验中有了初步的发现. 至今关于DNA浓度对DNA损伤的影响的研究不多, 1993年和1994年, Milligan等^[6,7]用凝胶电泳方法研究了在0~100 Gy剂量范围内 γ 辐射致质粒DNA水溶液的单

链断裂(SSB), 得到了在溶液中不添加或添加自由基清除剂两种条件下单链断裂产额G(SSB). 结果表明, 当自由基清除剂不存在时, G(SSB)在很宽的DNA浓度范围内基本保持一致, 当添加了自由基清除剂DMSO后, G(SSB)则随着DNA浓度线性增加, 在很高的浓度时进入坪区. 2000年, 邵春林等^[8]得到了类似的结果, 即DNA浓度对辐射过程中DNA的损伤程度存在影响.

总之, 关于DNA浓度对DNA损伤的影响的报道很少, 实验结果不统一, 也不系统, 并且以前的报道都是利用低LET射线进行辐射后的结果. 关于高LET的重离子的研究还没有见到报道. 在分子水平上研究高LET辐射致DNA损伤的浓度效应具有一定的学术价值和潜在的应用前景. 因为处于不同周期的细胞染色体和DNA具有不同的形态、结构和浓度分布, 在DNA损伤中DNA浓度效应的研究在理解辐射致细胞和细菌等生物体的损伤机制方面有重要的参考价值, 可以为辐射生物学及癌症的重离子治疗等提供重要的实验数据.

辐射生物效应的研究多是在细胞和微生物层面上开展的^[9-12], 但是在活细胞或微生物的辐射效应研究中, 由于有许多生物和化学过程的参与, 尤其是

DNA 的修复对于损伤效应有着重要的影响,使得实验的进行和分析很复杂,因此近来的理论和实验研究采用了添加或不添加自由基清除剂的纯化 DNA 分子水溶液^[13,14]。本文利用 γ 射线和重离子 ^7Li 在含有甘露醇和不含有甘露醇两种情况下对不同浓度的质粒 DNA 水溶液进行了辐照,并利用凝胶电泳及其相关的软件对结果进行了观测分析,得出了 DNA 的形态分布和平均每个 DNA 上的 DSBs 随着原始 DNA 浓度的变化,较系统地研究了在两种辐射致 DNA 损伤中 DNA 浓度变化的影响。

1 材料与方法

() 实验用 DNA 样品及设备。使用 pUC19 质粒 DNA, 平均长度 2686 bp, 样品形态为超螺旋(约占 90% 以上)和开环。购买于大连宝生物工程有限公司,原始浓度为 500 ng/ μL , 保存在 TE Buffer 溶液环境下,存放于 -20 以备用。使用的自由基清除剂为甘露醇,初始浓度为 1.1 mol/L, 由中国人民解放军三零六医院提供,辐照过程中将甘露醇以 600 mmol/L 的终浓度稀释于 DNA 溶液中。

凝胶电泳设备为北京市六一仪器厂沃德生物医学仪器公司生产的 DYY-6B 型稳压稳流电泳仪和美国 Alpha 公司生产的数字凝胶成像系统。

() γ 射线和重离子 ^7Li 对 DNA 样品的辐照。 γ 射线辐照利用中国原子能科学研究院原子高科股份有限公司的 ^{60}Co 源,其活度为 12 万居里,能量为 1.25 MeV,辐照剂量率为 10 Gy/min,辐照剂量为 482 Gy,采用这个剂量是为了与重离子辐照结果进行比较,辐照过程中采用 FeSO_4 试剂监测辐照剂量。

利用中国原子能科学研究院 HI-13 串列加速器加速的 43 MeV 的 ^7Li 离子对 DNA 水溶液进行辐照。辐照是在 Q3D 磁谱仪上进行的。被加速的重离子 ^7Li 经金靶散射后,通过 Q3D 磁谱仪散焦,在谱仪的出口处透过 50 μm 厚的 Kapton 薄膜、1.5 cm 的空气层和 5 μm 的 Mylar 膜之后,到达 DNA 样品表面,此时 ^7Li 能量为 37.3 MeV。在大气环境下,对不同浓度 DNA 样品水溶液进行均匀辐照,辐照剂量为 500 Gy。在样品表面, ^7Li 离子相应的物理参数(在水中)如表 1。在辐照的同时,选用位置灵敏半导体和金硅面垒半导体探测器来监测入射粒子数,以得到相应的粒子注量 F 和剂量。重离子剂量和离子注量之间的关系利用下式来进行换算:

表 1 辐射用重离子 ^7Li 在水中的物理参数

加速器产生的 ^7Li 离子能量/MeV	离子到达样品表面时的能量/MeV	LET/keV $\cdot \mu\text{m}^{-1}$	射程/ μm
43.00	37.30	70.24	307.11

$$\text{剂量(Gy)} = 1.6 \times 10^{-9} \times \text{LET(keV}/\mu\text{m}) \times F(\text{离子数}/\text{cm}^2) \times 1/\rho(\text{g}/\text{cm}^3), \quad (1)$$

其中 ρ 是水的密度。

在辐照前, DNA 溶液被四次蒸馏水稀释成浓度分别为 10, 20, 30, 50 和 100 ng/ μL 的样品,辐照过程中, DNA 溶液均被放置于一个特制的固定装置中,辐照完成之后,将辐照好的 DNA 溶液从固定装置中取出,移入微量离心试管,保存于 -20 待用。

辐照后的 DNA 样品混以 1/6 体积的上样缓冲液。然后加入 1% 琼脂糖凝胶,在 4 V/cm 的电场下电泳 90 min,然后,以 Alpha Innotech 数字成像系统在 302 nm 处对凝胶进行扫描,即可得到 DNA 超螺旋(SC),线性(L)和开环(OC)3 种形态分布的电泳图,进而可得 DNA 各形态的份额(百分比)。

2 实验结果

2.1 γ 射线辐照结果

() γ 辐照后 DNA 电泳图。图 1 显示的是不同浓度的 DNA 经过 482 Gy 的 γ 射线辐照后的电泳图。在图 1 中,泳道 1, 8 和 15 为对照样品,泳道 2~7 是浓度为 100, 50, 40, 30, 20 和 10 ng/ μL 的 DNA 样品,泳道 9~14 是添加了 600 mmol/L 自由基清除剂甘露醇浓度为 100, 50, 40, 30, 20 和 10 ng/ μL 的 DNA 样品。从图中可以明显地看出,在没有自由基清除剂存在的情况下, DNA 中只有开环和线性两种形态存在。随着 DNA 浓度的降低,线性 DNA 逐渐增加,开环形态减少,表明 DNA 损伤越来越严重。在浓度为 50 ng/ μL 时受损的 DNA 中出现了小片段,当浓度降低到 10 ng/ μL 时, DNA 全部变成了小片段。当 DNA 溶液中含有 600 mmol/L 自由基清除剂甘露醇时, DNA 受损的情况得到了很大抑制,即 DNA 大部分仍保持为超螺旋形态,只有少量的开环,且形态的变化随着浓度的

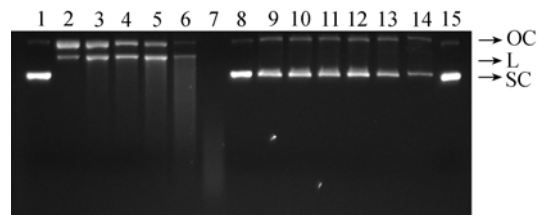


图 1 不同浓度的 DNA 经过 482 Gy γ 射线辐照后的电泳图

降低变化不大,在最低浓度 20 ng/μL 和 10 ng/μL 时出现了明显的超螺旋减少,没有出现线性片段。

() γ 辐照后 DNA 形态分布. 利用 AlphaEaseFC 软件,从图 1 的电泳结果得到了 DNA 样品被 γ 射线辐照后各种形态的份额随着 DNA 浓度的变化. 本文所有图中实验误差均为实验相对误差,图 2 和 3 分别显示的是无甘露醇和含 600 mmol/L 甘露醇的 DNA 样品被 γ 射线辐照后各种形态的份额随着浓度的变化。

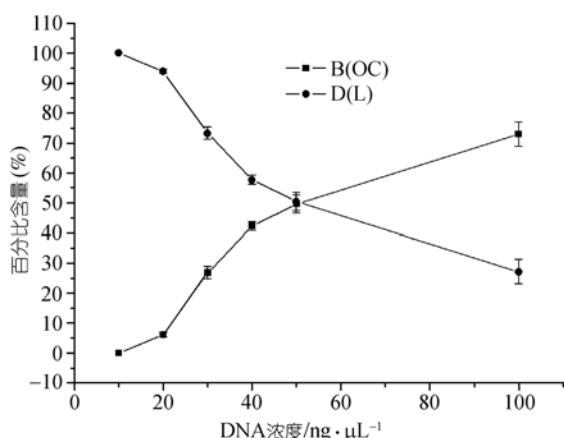


图 2 无甘露醇 DNA 样品被 γ 射线辐照后形态份额随着 DNA 浓度的变化图

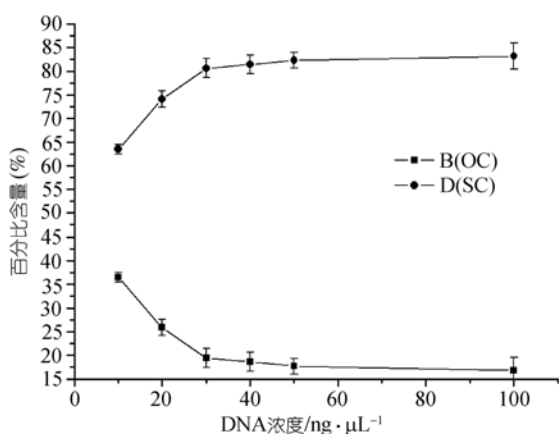


图 3 含 600 mmol/L 甘露醇的 DNA 样品被 γ 射线辐照后形态份额随着 DNA 浓度的变化图

从图 2 可以看出,在没有自由基清除剂甘露醇存在时,随着 DNA 浓度的降低,线性 DNA 以近线性的趋势增加,在浓度低到 50 ng/μL 时,线性 DNA 成为主要部分,其份额随着浓度的降低继续增加,而开环 DNA 呈现了完全相反的趋势. 当在样品中加入甘露醇后,如图 3, DNA 样品中则以超螺旋形态为主,在

浓度高于 30 ng/μL 时, DNA 的形态变化很小可以忽略不计. 只有当 DNA 浓度降低到非常小的 20 ng/μL 和 10 ng/μL 时,超螺旋 DNA 份额才开始减少,开环形态增加,但是在最低的浓度时,超螺旋 DNA 的份额仍大于 60%. 从最高浓度到最低浓度,线性 DNA 都没有出现,充分反映了甘露醇对 DNA 双链断裂的保护作用. 正如以前报道^[15~18]所述,在 γ 射线辐射 DNA 溶液过程中,由水辐解产生的自由基的间接作用是致 DNA 损伤主要因素,而自由基清除剂可以有效地清除这些自由基,起到保护 DNA 的作用。

2.2 重离子⁷Li辐照DNA后的结果

() ⁷Li 辐照后 DNA 电泳图. 图 4 和 5 分别给出无甘露醇和含 600 mmol/L 甘露醇的 DNA 样品在不同浓度下被 500 Gy 的重离子⁷Li 辐照后的电泳图. 在图 4 和 5 中,泳道 1 均为对照样品,泳道 2~6 的 DNA 浓度分别为 100, 50, 30, 20 和 10 ng/μL. 从图 4 中可以看出,在重离子⁷Li 辐照过程中 DNA 的浓度同样影响 DNA 的损伤程度. 在相近的辐照条件下,随着 DNA 浓度的降低,原始的最高形态超螺旋 DNA 持续减少,双链断裂产生的线性 DNA 则一直增加,即 DNA 受损伤的程度随着浓度的降低逐渐增加. 这与 γ 射线的结果在整体上是一致的,由此可见,无论是高 LET 的重离子辐照还是低 LET 的 γ 射线辐照, DNA 的浓度都对 DNA 损伤程度存在一定的影响. 但是当 DNA 水溶液中含有甘露醇时(图 5),重离子辐照后, DNA 损伤虽然明显减轻,但是 DNA 的形态变化仍然存在着与无甘露醇情况同样的变化趋势,即线性片段依然存在,且随着浓度的降低逐渐增加. 这与重离子的直接作用是分不开的。

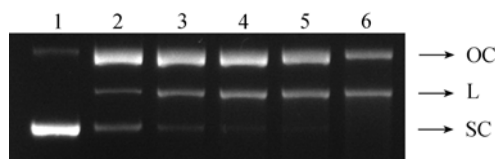


图 4 无甘露醇 DNA 样品在不同浓度下被重离子⁷Li 辐照后的电泳图

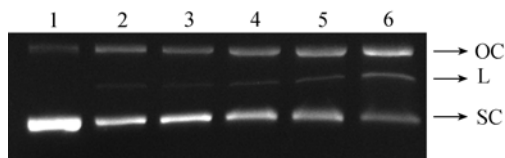


图 5 含 600 mmol/L 甘露醇的 DNA 样品在不同浓度下被重离子⁷Li 辐照后的电泳图

() ⁷Li 辐照后 DNA 形态分布. 图 6 和 7 分别是根据图 4 和 5 的凝胶亮度得到的 DNA 形态的份额随着浓度的变化分布. 从两图中可以看出随着浓度的降低, DNA 超螺旋形态份额一直减少, 线性形态份额增加. 当自由基清除剂不存在时, 最高形态超螺旋份额最大约为 15%, 双链断裂产生的线性形态的份额最高却达到了 55%. 而当存在自由基清除剂甘露醇时, DNA 受损伤的程度明显减轻, 超螺旋份额达到了 70% 以上. 这是由于甘露醇清除了大部分自由基, 使得 SC 的份额相对于无清除剂时要高很多, 但他仍随着 DNA 浓度下降而降低, 而 OC 和 L 形态的 DNA 都随浓度的下降而增加, 说明损伤越来越严重. 与 γ 射线辐射结果不同的是, 尽管添加了甘露醇, 仍旧有一定数量的线性份额, 这是不能被自由基清除剂清除掉的直接电离作用诱发的 DSB, 他们仍随着 DNA 浓度的下降而增加. 在我们以前的研究中已证实, 当 DNA 损伤较轻时, 主要是超螺旋 DNA 转变为开环和部分线性; 随着 DNA 损伤程度的进一步加重, 部分 SSB 又变成 DSB, 使得由超螺旋转变来的开环形态进而变为线性, 所以开环形态会呈现一个先增加后减少的趋势^[19]. 在图 6 中, 由于不含自由基清除剂, DNA 的损伤比较严重, 超螺旋含量很少, 所以随着 DNA 浓度的降低, DNA 损伤的增加, 开环形态进一步变为线性, 造成开环的份额减少. 在添加自由基清除剂甘露醇后的图 7 中, DNA 损伤较轻, 超螺旋形态份额仍很多, 随着 DNA 浓度的降低和 DNA 损伤程度的增加, 超螺旋形态的变化占主要部分, 其份额渐渐减少导致开环的份额增加.

() ⁷Li 离子辐照 DNA 后的 DSBs/DNA. 根据图 6 和 7 得到的形态分布数据, 可利用如下公式计算

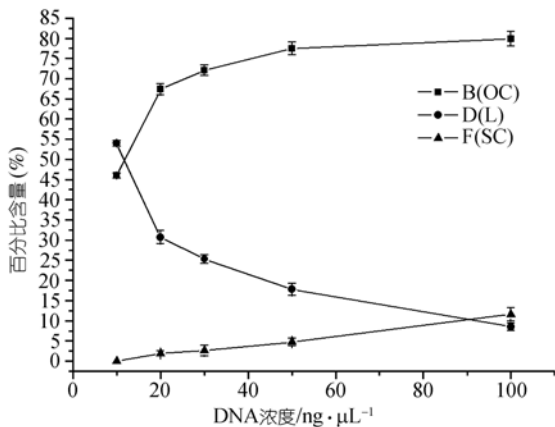


图 6 无自由基清除剂的 DNA 经过重离子 ⁷Li 辐照后的形态分布

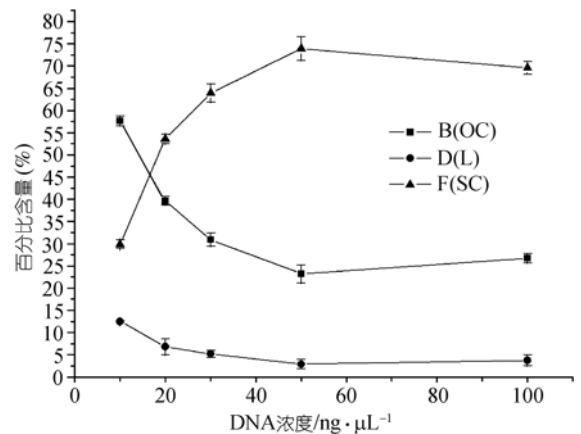


图 7 含有 600 mmol/L 甘露醇的 DNA 经过重离子 ⁷Li 辐照后的形态分布

出平均每个 DNA 上的双链断裂数 (DSBs/ DNA)^[20],

$$DSBs/DNA = f(LI)/[1-f(LI)], \quad (2)$$

其中 $f(LI)$ 为线性 DNA 的份额. 得到的平均每个 DNA 上的双链断裂数随着浓度的变化曲线, 如图 8.

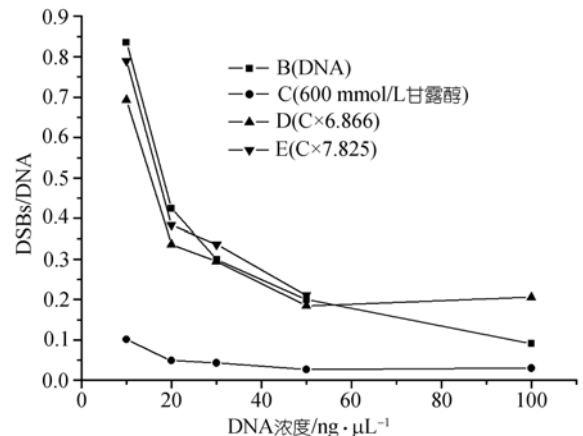


图 8 重离子辐照后的 DSBs/DNA 随 DNA 浓度的变化

图 8 中的曲线 B 和 C 分别表示不含和含甘露醇的 DNA 水溶液经 ⁷Li 辐照后, 每个 DNA 上的双链断裂数目 DSBs 与 DNA 浓度的关系. 可见, 含甘露醇的 DNA 水溶液经 ⁷Li 辐照后, DSBs/DNA 数目明显减少, 但是仍有不少 DSBs 的存在, 说明导致 DNA 链断裂的自由基已被清除, 但直接作用还存在. 重离子辐射过程中, 有部分 DSB 是在直接作用下由局部多重损伤位点而诱发的, 这部分 DSB 是不可能靠自由基清除剂来清除的^[21]. 在图中还可以看到在两种情况下, DSBs/DNA 都随着 DNA 浓度的降低而增加. 将曲线 C 向曲线 B 归一, 得到曲线 D (归一化系数为 6.87). 曲线 D 与曲线 B 在低浓度的时候符合的比高浓度的时候好

很多,当去除最高浓度(100 ng/ μ L)的实验点后,再将曲线C向曲线B归一,得到曲线E(归一化系数为7.83)。这时曲线E与曲线B符合的情况要比曲线D更好一些。

3 讨论

通过重离子 ^7Li 和 γ 射线在不同浓度下对质粒DNA的水溶液和添加了甘露醇的溶液进行了辐照,并利用凝胶电泳及其理论公式对结果进行了分析。结果表明DNA受损伤的程度随着DNA浓度的降低而增加,尤其在更低浓度的时候更加明显。当DNA溶液中含有甘露醇时,经 ^7Li 离子辐照后DNA的损伤情况要明显重于 γ 射线辐照。

由 γ 射线的实验结果可以看出,没有自由基清除剂时,在近500 Gy的剂量下自由基的浓度很高,造成的DNA损伤非常严重。DNA损伤随着DNA浓度的降低而增加,这可能和DNA与自由基的反应几率有关。此时, γ 辐射使水辐解产生大量的自由基,在自由基浓度一定时,DNA的密度越低,与每个DNA发生反应的自由基数目就越多,即每个DNA受到的攻击越多,因此损伤也越严重。当添加了自由基清除剂后,DNA损伤明显减轻,DNA形态和其所占比例都向着更高的结构变化,即此时DNA总体损伤很轻。甘露醇的存在使得自由基的含量减少,浓度为600 mmol/L的甘露醇为自由基清除剂甘露醇的近饱和浓度^[22],此时大部分的自由基都被甘露醇清除,只有一小部分会对DNA产生作用。在DNA浓度较高的情况下,自由基的浓度可能比DNA的小很多,因此与DNA进行反应的自由基的个数很少,此时,DNA浓度的变化对每个DNA链断裂的影响很小,甚至可以忽略,所以DNA形态随着DNA浓度的变化很小,正如图3所示,没有出现线性DNA,少量开环形态随DNA浓度变化不明显,只在DNA浓度很低时开环份额有所增加,说明在 γ 射线辐照时,以自由基对DNA的攻击为主,添加甘露醇后自由基的数目骤减,剩余的自由基不足以形成双链断裂。

在近500 Gy剂量下,重离子 ^7Li 造成的DNA损伤随浓度的变化与 γ 射线的趋势相近,但是在无自由基清除剂情况下,在相近的剂量下,重离子 ^7Li 致DNA损伤随浓度的变化不像 γ 射线辐照那么严重。这主要是因为质粒DNA在水溶液中是均匀分布的, γ 射线为均匀面照射方式, γ 光子和产生的自由基比较均匀地分布在水溶液中,且自由基的浓度很高,与DNA相互作用的几率较大。而重离子 ^7Li 由于其径迹结构的

特点,使得产生的次级电子等在径迹附近高度聚集,而随其径向距离的增大呈指数递减,由此造成的自由基同样在径迹附近聚集,所以重离子的直接效应和自由基的间接效应只能和径迹附近的DNA发生更加有效的作用,造成DNA的损伤随浓度的变化没有 γ 射线造成的严重。但是质粒DNA在水中是均匀分布的,DNA浓度越高,在离子径迹附近,与离子进行电离相互作用的DNA个数的增加会减少离子对DNA的有效攻击,而远离径迹的DNA浓度虽然增加,但是损伤情况却不会有多大变化。对于自由基来说,DNA的增加相对减少了与DNA相互作用的自由基个数,这对于DNA损伤的影响更加明显,所以没有自由基清除剂时,重离子 ^7Li 辐射DNA损伤随浓度的变化也很明显。由于重离子致DNA的损伤是直接作用和间接作用的共同结果^[23,24],当存在甘露醇时,大部分自由基都被清除, γ 射线造成的DNA损伤大幅度减轻,而重离子的直接作用诱发的链断裂是不能被自由基清除剂清除的,所以在有自由基清除剂存在时, ^7Li 离子的辐照致DNA的损伤随浓度的变化又明显严重于 γ 射线。如图7, ^7Li 离子辐照后DNA形态中,存在开环形态和线性形态以及它们随浓度的明显变化,与图3中没有线性形态的结果明显不同。这正是重离子直接作用的特点,它会直接地使DNA不可保护的受到了最为严重的双链断裂损伤,这也是重离子在损伤上重于 γ 射线、在治疗上优于 γ 射线的原因之一。

同时,重离子的直接作用对DNA的损伤也受到了DNA浓度的影响,从图5和8中曲线C可以明显看出。图8中归一化后的曲线D和曲线B比较表明,只有在最高浓度100 ng/ μ L的时候两者的偏差较大,其余的浓度点都符合得很好。若将最高的浓度点100 ng/ μ L去掉后的归一化曲线E和曲线B再次进行比对应后发现,在相同的低浓度区域,曲线E和B的符合情况比曲线D要更好一些。这说明,在重离子辐照致DNA损伤中,当DNA浓度低于一定值(比如50 ng/ μ L)后,辐照过程中自由基的间接作用与重离子的直接作用所造成的平均双链断裂损伤的比例是一定的,与DNA的浓度没有关系。图8中,曲线B反映的是直接作用和间接作用的共同结果,曲线C主要为直接作用结果。数据显示(数据没有列出),最高浓度时,曲线C为曲线B的三分之一,而在最低浓度时只有八分之一。即当浓度变大后,重离子的直接作用在辐射损伤过程中所占的比重增加。

另外,DNA分子为带负电性的分子,在原子力显

显微镜的观测中为了使DNA易于沉积在云母表面,常常在DNA溶液中添加阳离子,但是高浓度的阳离子却使DNA的形态发生了更加高级形态的变化^[25-27],发生聚集或凝缩等构象变化.在DNA溶液中添加自由基清除剂后,DNA的形态也可能向高级结构变化,同时高浓度的DNA之间的碰撞几率增加,DNA之间的互相作用可能造成DNA构象的变化.有研究表明,DNA的构象对DNA的损伤有着一定的影响^[28,29],所以DNA的损伤随着浓度的增加会变轻可能与DNA构象变化有关.

4 结论

在⁷Li离子和 γ 射线的辐射过程中,DNA浓度对DNA损伤存在着不同程度的影响.随着DNA浓度的降低,经重离子⁷Li和 γ 射线辐照后,DNA损伤越来越严重.当添加了自由基清除剂甘露醇后,重离子⁷Li和 γ 射线辐照后的结果出现了很大的不同. γ 射线辐照DNA后,DNA损伤很轻,只有开环形态出现轻微变化.重离子辐射后的结果表明在自由基被大部分清除的条件下,线性DNA依然存在且随着DNA浓度的降低而增加,进一步证明了在重离子辐照致DNA双链断裂中由于直接作用而诱发的DSB是不能被清除的.对⁷Li实验数据进一步的分析表明,当DNA浓度低于一定值(50 ng/ μ L)后,辐照过程中自由基的间接作用与重离子的直接作用所造成的平均双链断裂损伤的比例是一定的,与DNA的浓度没有关系.随着浓度的增加,重离子辐照的直接作用在辐照损伤过程中所占的比重增加,其中的机制可能与离子的径迹结构、反应几率和DNA构象等相关,有待于进一步的实验研究,这些无疑对理论研究工作提出了新的挑战.

致谢 感谢 HI-13 串列加速器运行人员和 Q3D 磁谱仪负责人郭继宇和刘建成在辐照实验中给予的紧密配合,感谢卓益忠研究员和王仲文研究员在理论上的指导及有益的讨论.

参 考 文 献

- 1 杨垂铸,梅曼彤.太空放射生物学.广州:中山大学出版社,1995. 23—24
- 2 夏寿萱.放射生物学.北京:军事医学科学出版社,1998. 1—21
- 3 杜海彪,丘冠英,杜严华.三种类型辐射对质粒超螺旋 DNA 损伤的研究.生物物理学报,1997,13(2): 261—266
- 4 余增亮,霍裕平.离子注入生物学研究述评.安徽农业大学学报,1994,21(3): 221—225
- 5 任东青,张绍章,王克为,等.三种辐射增敏剂对受照人肝癌细胞 DNA 损伤与修复的影响.中华放射医学与防护杂志,1996,16(1): 37—39
- 6 Milligan J R, Aguilera J A, Ward J F. Variation of single-strand

- break yield with scavenger concentration for plasmid DNA irradiated in aqueous solution. Radiat Res, 1993, 133: 151—157[doi]
- 7 Milligan J R, Ward J F. Yield of single-strand breaks due to attack on DNA by scavenger-derived radicals. Radiat Res, 1994, 137: 295—299[doi]
- 8 Shao C L, Yu Z L, Saito M. Reaction rate coefficients of hydroxyl radical-induced DNA single- and α -type double-strand breaks. Radiat Environ Biophys, 2000, 39: 121—124[doi]
- 9 周庆,张新觉,徐虹,等.耐辐射奇球菌 RadA 蛋白参与 DNA 损伤修复过程.科学通报,2006,51(20): 2381—2386
- 10 胡沂淮,马辰宇,田兵,等.极端耐辐射球菌 *sbcD* 基因(dr1921)功能分析.科学通报,2007,52(17): 2036—2042
- 11 Michael M V, Knudson A G Jr. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(10): 5381—5386[doi]
- 12 Kato F, Ootsuyama A, Norimura T. Dose Rate Effectiveness in Radiation induced Teratogenesis in Mice. Tenth International Congress of IRPA, Hiroshima, Japan, 2000
- 13 孔福全,赵葵,展永,等.随机断裂模型对⁷Li离子致DNA链断裂碎片长度分布的分析.科学通报,2005,50(10): 947—951
- 14 Deppman A, Echeimberg J O, Gouveia A N, et al. Radiation interaction with DNA. Braz J Phys, 2004, 34(3A): 958—961[doi]
- 15 杨明建,孔福全,展永,等.各种自由基清除剂在 γ 射线辐照DNA损伤中的作用.核技术,2007,30: 255—258
- 16 Aslam M S, Bothe E. Single- and double-strand break formation of DNA irradiation in aqueous solution: Dependence on dose and OH radical scavenger concentration. Radiat Res, 1987, 112: 449—463[doi]
- 17 Hutchinson F. Chemical changes induced in DNA by ionizing radiation. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, 1985, 32: 115—154
- 18 周丽君,方允中,章扬培,等.质粒 pBR322 的辐射损伤效应.辐射研究与辐射工艺学报,1993,11(1): 28—30
- 19 隋丽,赵葵,倪嵛楠,等.⁷Li和¹²C离子致DNA链断裂的研究.高能物理与核物理,2004,28(10): 1126—1130
- 20 Spothem-Maurizot M, Charlier M, Sabattier R. DNA radiolysis by fast neutrons. Int J Radiat Biol, 1990, 57: 301—313[doi]
- 21 Zhao K, Sui L, Kong F Q, et al. Investigation of DNA damage induced by high LET ⁷Li ions. In: Proceeding of China-Korea Joint Symposium on Nuclear Technique Application in Agriculture and Life Science, Hangzhou, 2007. 174—177
- 22 邵春林,齐藤真弘,余增亮. γ 射线辐射诱导质粒 DNA 单链断裂:与 DNA 和自由基清除剂浓度的关系.激光生物学报,1999,8(2): 97—101
- 23 隋丽,郭继宇,孔福全,等.高LET的⁷Li离子致DNA损伤的直接和间接作用研究.核技术,2007,30: 250—254
- 24 袁雄,叶常青,周平坤.重离子辐射的 DNA 链断裂效应.航天医学与医学工程,1997,10(4): 310—312
- 25 Ye F, Jan H H. Cationic silanes stabilize intermediates in DNA condensation. Febs Lett, 1999, 459: 173—176[doi]
- 26 蔡明辉,赵葵,展永,等. AFM 的 DNA 样品制备技术研究.电子显微学报,2006,25(1): 77—79
- 27 Zhao Y, Hubenthal F, Träger F. Investigation of radiation-induced damage in plasmid DNA by scanning probe microscopy. GSI Scientific Report, 2001, 157
- 28 Kassia A I, Walicka M A, Adelstein S J. Double-strand break yield following ¹²⁵I decay effects of DNA conformation. Acta Oncologica, 2000, 39: 721—726[doi]
- 29 环状 DNA 结构可有效抵抗辐射.国外科技动态,2003,2: 31