

文章编号: 1007-4627(2012)02-0196-06

集簇性 DNA 损伤在辐射研究中的进展

杨立娜^{1, 2, 3, 4}, 张红^{3, 4}, 狄翠霞^{3, 4}, 张秋宁², 王小虎^{1, 2, 3}

(1. 兰州大学生命科学学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省医学科学研究所, 甘肃 兰州 730000;

3. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

4. 中国科学院重离子束辐射生物学重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 高 LET 重离子引起的集簇性 DNA 损伤会造成细胞突变、癌变和凋亡。促进肿瘤细胞凋亡一直是治愈肿瘤的出发点, 所以集簇性 DNA 损伤已经成为放射生物学领域研究的热点问题。由于其提取和检测方法多样, 但并没有一个详细和完整的方案对集簇性 DNA 损伤进行透彻分析。综述了集簇性 DNA 损伤的特点和详细讨论了集簇性 DNA 损伤最新研究进展, 简介了集簇性 DNA 损伤的研究方法, 以为集簇性 DNA 损伤在放疗中的研究提供一些参考。

关键词: 集簇性 DNA 损伤; 辐射; 高 LET 射线; 重离子

中图分类号: R818 **文献标志码:** A

1 引言

DNA 一直被公认为是射线作用的靶分子。许多研究表明, DNA 损伤-DNA 修复异常-基因突变-肿瘤发生是辐射致癌的主要发生链。对于肿瘤细胞而言, 这一条发生链却是辐射治疗肿瘤的关键所在^[2]。辐照导致 DNA 单位点损伤, 如单链断裂(single strand break, 简称 SSB)、双链断裂(double strand break, 简称 DSB)、DNA 交联、碱基损伤、糖基破坏和 AP 位点(apurinic/aprimidinic sites)等^[3-4], 同时也伴随集簇性 DNA 损伤(clustered DNA damage)的发生。如果单位点损伤可以通过 DNA 修复系统进行修复来保证遗传信息的完整性和正确性的话, 那么由于集簇性 DNA 损伤的修复系统比较复杂, 就不易对损伤进行正确的修复。

细胞 DNA 分子周围存在的自由基以及金属离子是影响集簇性 DNA 损伤的因素, 但射线的品质、剂量、生物本身的辐射敏感性更是集簇性损伤的决定性因素^[1]。近些年新兴的重离子束治癌正是应用了高 LET 射线的性质, 对肿瘤细胞的 DNA 造成不可修复的集簇性损伤, 进而杀死肿瘤细胞。尽管集

簇性 DNA 损伤的机理等方面研究有了很大的进展, 但是对于高 LET 射线, 比如重离子造成的肿瘤细胞集簇性 DNA 损伤, 进而诱发肿瘤细胞凋亡方面的相关研究还很少, 且不深入, 相关工作有待进一步地开展。本文综述了集簇性 DNA 损伤的特点、详细讨论集簇性 DNA 损伤最新研究进展, 简介了集簇性 DNA 损伤的检测方法, 以为集簇性 DNA 损伤在放疗中的研究提供一些参考。

2 集簇性 DNA 损伤的特点

2.1 集簇性损伤与一般性损伤的区别

1981 年, Ward 提出了局部多样性损伤部位(locally multiply damaged sites, 简称 LMDS)的概念, 即现在所称的集簇性 DNA 损伤^[5-6]。集簇性 DNA 损伤是指当大剂量低 LET 射线或高 LET 射线照射细胞后, 在 DNA 分子中产生一定密度的和不均匀的能量沉积, 从而产生大量的自由基, 其结果是在局部范围内形成几种 DNA 损伤的复合, 即 SSB、DSB、碱基损伤、糖基破坏和链断裂等的复

收稿日期: 2011-10-12; 修改日期: 2011-12-06

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金资助项目(81160283); 甘肃省自然科学基金计划(096RJZA036)

作者简介: 杨立娜(1987—), 女, 辽宁锦州人, 在读硕士研究生, 从事放射生物学研究; Email: yangln10@lzu.cn

通讯联系人: 王小虎, E-mail: xhwanggs@yahoo.com.cn

合^[1]，如图 1 所示。集簇性 DNA 损伤是发生在 DNA 的两条互补链的邻近部位，长度通常是 DNA 分子的 1~2 个螺旋内，由两个或两个以上的损伤组成，它又分为两个主要的类别即 DSB 集簇性损伤和 non-DSB 集簇性损伤^[4, 7-8]。

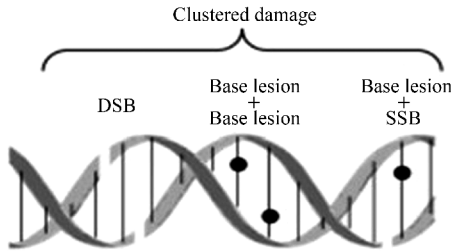


图 1 电离辐射诱导的集簇性 DNA 损伤^[5]

SSB 主要是由两种作用机制产生：首先是射线产生自由基的间接作用，射线通过细胞膜射入细胞核后会产生羟自由基($\cdot\text{OH}$)，其氧化能力较强会

导致核酶活化、剪切 DNA 骨架形成 SSB；其次是射线的直接作用，入射粒子的能量沉积作用于 DNA 链造成 SSB，这一部分所占比例较小^[9]。DSB 的产生主要有两种解释：第一，Ward 提出的 LMDS 机制认为由于 $\cdot\text{OH}$ 数量较多，同时和两条链结合，使两个 SSB 形成一个 DSB；第二，Siddiqi 提出的单自由基传递机制认为引起 SSB 的 $\cdot\text{OH}$ 会在该断裂口末端对互补链脱氧核糖分子上抽氢形成 H_2O ，导致互补链上脱氧核糖分子出现一个含不成对电子的原子团，该原子团即所谓的自由基，会引起互补链的断裂^[10]。集簇性 DNA 损伤是以 SSB 和 DSB 的复合为主，其它损伤为辅。正是由于其损伤的复杂性，导致其修复系统的复杂性，其结果会出现一些错误修复或一些不可修复的位点，导致严重的生物学后果(见表 1)。

表 1 一般性损伤和集簇性 DNA 损伤的区别

| 损伤种类 | 损伤部位 | 后果 |
|------------|----------------------|------------------------|
| SSB | 一条链断裂 | 可修复 |
| DSB | 两条互补链同一对应处或紧密相邻处同时断裂 | 可修复，但修复不一定完全正确，会导致基因突变 |
| 碱基损伤 | 氧化修饰或碱基脱落 | 可转化成 AP 位点，也可被修复 |
| 糖基破坏 | 糖基抽氢 | 可转化成链断裂，也可被修复 |
| 集簇性 DNA 损伤 | 上述损伤的复合 | 很难修复，导致基因突变或者肿瘤的凋亡 |

2.2 集簇性 DNA 损伤的研究意义

每个机体细胞都有自己的一套“治疗”机制去修复受损伤 DNA，如果该机制能有效无误地修复受损伤 DNA，那么这个细胞可以继续正常地生长繁殖；如果检测或修复 DNA 损伤的机制存在缺陷，则将导致 DNA 损伤持续存在并伴有细胞基因突变和致死等可能^[1]。对于肿瘤细胞来说，辐射造成 DNA 损伤是导致其死亡的主要因素。绝大多数细胞都可以通过单一修复机制对单位点的损伤进行修复，如回复修复、切除修复、重组修复和错配修复等，但是对集簇性 DNA 损伤这种复合性的损伤进行修复就存在一定的难度。目前认为主要有以下 3 个方面的原因：第一，集簇性 DNA 损伤的类型至少在两种或两种以上，需要的修复机制也是多种复合在一起，这样的修复系统往往不能兼顾且容易出现修复差错；第二，高 LET 射线对 DNA 造成的损伤以 DSB 集簇性损伤为主，由于 DSB 的两条链完

全分开且数量很多，重接的正确率就会很低，如果将这种错误的重接遗传下去，那么出现突变的概率就无形中增加了很多；第三，DNA 损伤的修复酶也因高 LET 射线辐照导致大部分失活，不能完全激活损伤的修复系统。基于以上 3 点，不仅需要肿瘤细胞集簇性 DNA 损伤进行深入了解，而且更需要对其修复机理进行深入研究。促使肿瘤细胞发生大量集簇性 DNA 损伤的同时并阻断其完整修复，降低肿瘤细胞的存活率，促使肿瘤细胞大量死亡，这将是以后辐射肿瘤生物学的研究重点和热点。

3 集簇性 DNA 损伤研究进展

3.1 辐射治疗肿瘤的历史

射线用于肿瘤的研究和治疗到现在为止有近 100 年的历史。近十几年，重离子辐射治疗癌症备受关注，已成为 21 世纪最理想的放疗射线。2005

年,中国科学院近代物理研究所基于兰州重离子研究装置(HIRFL)建成了浅层肿瘤重离子治疗终端,2008年底基于兰州重离子加速器冷却存储环(HIRFL-CSR)建成深层肿瘤重离子治疗终端^[11],这标志着我国成为继美国、日本、德国后世界上第4个实现重离子临床治癌的国家。

3.2 不同 LET 射线用于集簇性 DNA 损伤的研究进展

近年来,一些科研人员将正常细胞或者肿瘤细胞暴露在低 LET 射线中,从检测集簇性 DNA 损伤及该损伤的修复机制等方面进行了探索,认为该损伤可以作为癌症的一个预后和治疗应用的生物标志物^[12]。例如,通过电离辐射乳腺癌细胞发现, siRNA 介导 *Prkdc* 基因沉默后 DNA-PKcs 表达水平降低。DNA-PKcs 参与断裂的 DNA 链非同源末端连接,对损伤进行修复,它的低表达导致了集簇性 DNA 损伤的积累,所以它在细胞中的表达量与集

簇性 DNA 损伤密切相关,预示着肿瘤的发生^[13]。急性淋巴细胞白血病 MSH2 缺陷 NALM-6 细胞株也是专家学者关注的对象。通过与野生型 697 细胞比较发现,两种细胞在相同的条件下辐照会出现相同的集簇性 DNA 损伤,但 NALM-6 细胞中 MSH2 在转录和翻译水平上完全不表达,而野生型 697 细胞中会大量表达 MSH2,且辐照 1~3 h 后会高效地修复每一个受损的碱基和 DSB。所以该实验表明,MSH2 参与集簇性 DNA 损伤中 DSB 和碱基损伤的修复过程,与细胞凋亡过程紧密相关^[14]。通过其它的试验研究发现(表 2):常规射线能诱导出集簇性 DNA 损伤,通常以 non-DSB 集簇性损伤为主,且可检测到损伤的数量;该损伤数量会随着照射剂量的升高而增多。但是常规射线有自身的局限性,不能单纯地通过提高剂量增大集簇性 DNA 损伤来促使肿瘤细胞死亡,否则会导致周围正常细胞癌变。

表 2 集簇性 DNA 损伤的研究进展和方法

| 试验材料 | 辐射线种类 | 研究方法 | 试验结论 | 参考文献 |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--|------|
| 体外噬菌体、质粒 DNA、哺乳动物细胞、活体动物 | Fe 和 Si 束 | 免疫原位杂交技术 | 大部分集簇性 DNA 损伤不能被修复,且细胞从 G2/M 期被释放到有丝分裂期,这一过程导致染色体畸变地发生,Fe 离子束比 Si 束产生的损伤更严重。 | [4] |
| PBR327 质粒 DNA | γ 射线、质子和 ^7Li 束 | Fpg、EndoIII 酶切法、琼脂糖凝胶电泳 | 重离子辐射能够诱发严重的集簇性 DNA 损伤。 | [18] |
| 酵母细胞 | 质子、氧、Ti 和 Fe 束 | 大肠杆菌 Fpg 和 Nfo 蛋白、琼脂糖凝胶电泳、PFGE | 随着 LET 值的升高,集簇性 DNA 损伤效率逐渐升高,参与集簇性 DNA 损伤形成的机制多于一种。 | [19] |
| MCF-7、M059J/K | γ 射线 | γ -H2AX 实验和 PFGE、Western Blot | DNA-PKcs 在集簇性 DNA 损伤中扮演重要角色,参与集簇性 DNA 损伤的修复过程,与乳腺癌发生有潜在关系。 | [13] |
| MCF-7、HCC1937、鼠组织、M059J/K | 电离辐照 | 彗星实验、PFGE | DNA-PKcs 在集簇性 DNA 损伤过程中有重要作用,集簇性 DNA 损伤成为癌症的一个预后和治疗应用的生物标志物。 | [12] |
| HF19、V79-4、质粒 DNA | γ 射线 | Fpg、Nth 探针和质粒刻痕实验、脉冲凝胶电泳、荧光原位杂交技术 | 集簇性 DNA 损伤比 DSB 要显著的多, γ 射线直接诱导的 AP 位点比较少,non-DSB 集簇性损伤可以被检测到。 | [20] |
| 人类男性成纤维细胞 | ^{238}Pu 和 α 束 | 克隆实验和 RAGE-PCR | 可以检测到基因大片段缺失的断裂点,集簇性 DNA 损伤反映了基因突变的复杂性。 | [21] |

| | | | | |
|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--|------|
| 人正常皮肤纤维母细胞 | Fe, Si 和 O 束 | 间接免疫组织化学法、活细胞直接成像法 | non-DSB 集簇性损伤导致染色体畸变, 不能被修复, 且会阻碍附近 DSB 集簇性损伤地修复; 集簇性 DNA 损伤修复和应答蛋白可视化; 高 LET 射线诱导集簇性 DNA 损伤很难通过非同源末端连接的方式进行修复, 同源重组的修复方式也不清楚。 | [17] |
| MSH2 缺陷型 NALM-6 和野生型 697 细胞 | γ 射线 | RT-PCR、Western Blot、单细胞凝胶电泳 | MSH2 与集簇性 DNA 损伤有关, 参与集簇性 DNA 损伤的修复过程, 也掌控电离导致的细胞凋亡。 | [14] |

新兴的重离子治癌现在得到了很多人的青睐, 与常规射线相比, 不仅具有物理学优势 Bragg 峰; 生物学优势也更显著, 相对生物学效应 RBE 值大, 对处于不同细胞周期的细胞敏感性差异小, 放射损伤的修复少, 减少了肿瘤复发的可能^[15]。重离子射入生物体细胞后, 在细胞的介质中沿其径迹产生稠密电离, 电离密度越大, DNA 双链断裂越多, 集簇性损伤的数量就越多, 损伤也就越严重, 且断裂后双链很难完全修复^[16]。基于重离子以上优点, 一些科研人员开始探索重离子造成的集簇性 DNA 损伤、损伤的修复机制, 以及不同 LET 射线对细胞辐照产生的差异, 希望更深入的研究可以为肿瘤治疗带来福音。对人类正常皮肤纤维母细胞进行重离子研究是一个热点, 经重离子辐照后, 该细胞出现大量集簇性 DNA 损伤, 且该损伤会导致染色体畸变, 不能通过同源重组的方式进行修复, 通过对 53BP1, XRCC1 和 hOGG1 3 种修复蛋白进行免疫荧光染色, 然后通过细胞学成像法使集簇性 DNA 损伤可视化, 观察到该损伤的空间分布情况^[17]。中国科学院近代物理研究所也开展了集簇性 DNA 损伤的相关工作: 测定具有不同质子数(Z)的重离子辐照细胞后诱导的集簇性 DNA 损伤以及辐照后细胞生物学反应。实验结果表明, 在相同剂量下, 随着重离子质子数的增加, 诱导越来越多的细胞集簇性 DNA 损伤及后来长时间细胞周期阻滞与染色体畸变的出现。⁷Li 束、Fe 束、O 束等一些高 LET 射线也常用来辐照质粒 DNA、酵母细胞和一些肿瘤细胞(表 2)。通过与低 LET 射线对比可以看出, 重离子比电离辐射诱导的集簇性 DNA 损伤严重得多, 且以 DSB 集簇性损伤为主, 该损伤导致基因断裂点较多, 修复困难程度大, 提高了基因突变的复杂性, 进而导致染色体畸变发生, 促进肿瘤细胞凋亡, 达到辐射治疗肿瘤的目的。

4 集簇性损伤的研究方法

集簇性 DNA 损伤近些年来备受人们的关注, 一些专家学者也开始利用不同的方法着手研究集簇性 DNA 损伤。日本佐贺大学 Hiroaki Terato 设计了一个分析辐射引起集簇性 DNA 损伤的模型, 这个模型是使用寡脱氧核糖核苷为目标底物, 经过 C 束辐照后 5 号端被标记再用 ARP 进行修饰, 然后用变性的 PAGE 进行分离, 对分离的条带进行分析。这个实验结果证明, 该系统模型对于分析集簇性 DNA 损伤中碱基病变数目是合适的, 与此同时也证明了重离子辐照对 DNA 造成的损伤是严重的^[22]。

我国军事医学科学院放射与辐射医学研究所的研究人员使用酶切和电泳的方法对集簇性 DNA 损伤进行了分析^[2]。首先利用 DNA 糖苷酶 Fpg 和 AP 核酸内切酶 EndoIII 识别并切割辐射所导致的 DNA 碱基损伤, 将其转换为 DNA 断裂损伤, 然后通过电泳分析 DNA 分子构象变化, 研究比较 γ 射线、质子束和 ⁷Li 束诱发集簇性 DNA 损伤之间的区别。实验结果表明, 高能质子和高 LET ⁷Li 束所导致的 DNA 断裂损伤明显要比 γ 射线严重得多。除此之外, 还利用脉冲电泳(plused-field gel electrophoresis, 简称 PFGE)和 Southern 杂交技术来分析特定长度基因组 DNA 片段上的辐射损伤情况, 结果显示 DNA 损伤随着 γ 射线剂量增大而越发严重, 这些方法和数据为下一步分析集簇性 DNA 损伤奠定了基础。此外, 还有一些其它常用手段来检测集簇性 DNA 损伤, 如表 2 所列。

表 2 中的试验方法有常用的克隆实验、PCR 实验、各种电泳实验和蛋白印迹实验等, 这些方法操作简单、重复性好、时间短和花费少, 但所测结果虽然稳定可信, 但只能反映不同射线和不同剂量下细胞内集簇性 DNA 损伤存在与否, 以及损伤程度

的一个趋势,不能反映细胞内的详细情况。一些免疫荧光法、免疫组织化学法、探针实验和 siRNA 干扰等能较清晰地定量集簇性 DNA 损伤的真实情况,如通过检测 γ -H2AX 水平来评价 DSB 集簇性损伤的情况^[23],这种分析技术借助免疫荧光实验和 Western Blot 实验路线直观地对 DSB 的损伤和修复情况进行计数^[24],现在较为广泛地使用。

5 展望

重离子导致的 DNA 损伤以集簇性 DNA 损伤为主,在肿瘤细胞中,产生一些不可修复的细胞效应,最终促进肿瘤细胞凋亡,所以深入研究集簇性 DNA 损伤的机理,检测方法和修复机制等问题将是以后辐射肿瘤生物学的研究热点,也是重离子治癌基础研究的重点^[25]。中国科学院近代物理研究所重离子束辐射生物医学重点实验室利用分子生物学、组织学和病理学等手段开展了重离子束以及常规射线对不同肿瘤细胞在基因、染色体和蛋白质等方面的研究。由于目前人们对集簇性 DNA 损伤与肿瘤细胞凋亡之间的关系了解甚少,又因为其在肿瘤治疗中的重要性,所以本实验室利用现有的实验技术和经验正在开展 C 离子导致肿瘤细胞集簇性损伤的基础医学研究,集簇性损伤的系统检测与修复机制。随着实验的深入将对集簇性 DNA 损伤在重离子不同剂量下产生的适应性反应和化疗药物对该损伤产生的影响等方面开展试验研究,以期为重离子治疗肿瘤的临床研究提供有益借鉴。

参考文献 (References):

- [1] XIA Shouxuan. Radiation Biology. Beijing: Military Medical Science Press, 1998, 1-488(in Chinese).
(夏寿萱. 放射生物学. 北京: 军事医学科学出版社, 1998, 1-488.)
- [2] XU Huihui. Studies of the Clustered DNA Damage Induced by Different LET Radiation and the Protection[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, Institute of Radiation Medicine, 2010, 1-68(in Chinese).
(徐辉辉. 不同 LET 辐射致 DNA 集簇性损伤及防护的研究 [D]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 2010, 1-68.)
- [3] SHIKAZONOS N, NOGUCHI M, FUJII K, *et al.* *J Radiat Res (Tokyo)*, 2009, **50**(1): 27.
- [4] ASAITHAMBYA A, HU B, CHEN D J. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2011, **108**(20): 8293.
- [5] TERATO H, IDE H. *Biol Sci Space*, 2004, **18**(4): 206.
- [6] HADA M, GEORGAKILAS A G. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2008, **49**(3): 203.
- [7] ECCLES L J, ONEILL P, LOMAX M E. *Mutat Res*, 2011, **711**(1/2): 134.
- [8] SAGE E, HARRISON L. *Mutat Res*, 2011, **711**(1/2): 123.
- [9] WANG kunying, LI Weiguo. *Biology Teaching*, 2010, **35**(12): 2.
(王坤英, 李卫国. 生物教学, 2010, **35**(12): 2.)
- [10] SHAO Chunlin, SAITO M, YU Zengliang. *Nucleat Techniques*, 2000, **23**(3): 202.
(邵春林, 齐藤真弘, 余增亮. 核技术, 2000, **23**(3): 202.)
- [11] YE Fei, LI Qiang. *Nuclear Physics Review*, 2010, **27**(3): 309(in Chinese).
(叶飞, 李强. 原子核物理评论, 2010, **27**(3): 309.)
- [12] GEORGAKILAS A. *World Journal of Biological Chemistry*, 2011, **2**(7): 173.
- [13] PEDDI P, FRANCISCO D C, CECIL A M, *et al.* *Cancer Lett*, 2008, **269**(1): 174.
- [14] HOLT S M, SCEMAMA J L, PANAYIOTIDIS M I, *et al.* *Mutat Res*, 2009, **674**(1/2): 123.
- [15] ROIG A I, HIGHT S K, MINNA J D, *et al.* *Int J Radiat Biol*, 2010, **86**(3): 194.
- [16] WEI Zhiyong, ZANG Lihui, LI Ming, *et al.* *Acta Physica Sinica*, 2005, **54**(10): 4955(in Chinese).
(魏志勇, 臧黎慧, 李明, 等. 物理学报, 2005, **54**(10): 4955.)
- [17] ASAITHAMBY A, CHEN D J. *Mutat Res*, 2011, **711**(1/2): 87.
- [18] XU Huihui, SUI Li, LIU Xiaodan, *et al.* *Nuclear Physics Review*, 2010, **27**(4): 469(in Chinese).
(徐辉辉, 隋丽, 刘晓丹, 等. 原子核物理评论, 2010, **27**(4): 369.)
- [19] KESZENMAN D J, SUTHERLAND B M. *Radiat Res*, 2010, **174**(2): 238.
- [20] GULSTON M, FULFORD J, JENNER T, *et al.* *Nucleic Acids Research*, 2002, **30**(15): 3464.
- [21] SINGLETON B K, GRIFFIN C S, THACKER J. *Cancer Res*, 2002, **62**(21): 6263.
- [22] TERATO H, WATARI H, SHIMAZAKI Y, *et al.* *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)*, 2008, (52): 443.
- [23] REDON C E, DICKEY J S, NAKAMURA A J, *et al.* *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 2010, **107**(42): 17992.
- [24] YOU Li, ZHAO Yongcheng. *Chinese Journal of Radiological Health*, 2006, **15**(3): 381(in Chinese).
(由莉, 赵永成. 中国辐射卫生, 2006, **15**(3): 381.)
- [25] XIAO Guoqing, ZHANG Hong, LI Qiang, *et al.* *Nuclear*

Physics Review, 2007, **24**(2): 85(in Chinese).

85.)

(肖国青, 张红, 李强, 等. 原子核物理评论, 2007, **24**(2):

Progress on Clustered DNA Damage in Radiation Research

YANG Li-na^{1, 2, 3, 4}, ZHANG Hong^{3, 4}, DI Cui-xia^{3, 4}, ZHANG Qiu-ning², WANG Xiao-hu^{1, 2, 3}

(1. *School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;*

2. *Gansu Academy of Medical Sciences, Lanzhou 730000, China;*

3. *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

4. *Key Laboratories of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)*

Abstract: Clustered DNA damage which caused by high LET heavy ion radiation can lead to mutation, tumorigenesis and apoptosis. Promoting apoptosis of cancer cells is always the basis of cancer treatment. Clustered DNA damage has been the hot topic in radiobiology. The detect method is diversity, but there is not a detail and complete protocol to analyze clustered DNA damage. In order to provide reference for clustered DNA damage in the radiotherapy study, the clustered DNA damage characteristics, the latest progresses on clustered DNA damage and the detecting methods are reviewed and discussed in detail in this paper.

Key words: clustered DNA damage; radiation; high LET; heavy ion

Received date: 12 Oct. 2011; **Revised date:** 6 Dec. 2011

Foundation item: National Basic Research Program of China (973 Program)(2010CB834202); National Natural Science Foundation of China(81160283); Natural Science Foundation of Gansu Province(096RJZA036)

Corresponding author: WANG Xiao-hu, Email: xhwanggs@yahoo.com.cn