

文章编号: 1007-4627(2009)04-0352-04

低能重离子剂量-存活率效应及其拟合模型探讨*

韩荣飞^{1,2}, 吴跃进², 卞 坡², 王荣富^{1, #}

(1 安徽农业大学生命科学学院, 安徽 合肥 230036;

2 中国科学院等离子体物理研究所离子束生物工程重点实验室, 安徽 合肥 230031)

摘要: 低能重离子注入生物体是 20 世纪 80 年代中期发展起来的一种诱变手段, 在诱变育种和放射医学等领域有巨大的应用前景。物理辐照的剂量与存活率之间的关系是辐射生物学效应的最重要的关系之一, 低能离子与生物体相互作用的剂量-存活率曲线表现为特殊的马鞍型。介绍了低能重离子的马鞍型剂量-存活率效应及其数学模型, 并探讨了模型拟合中存在的一些问题。

关键词: 低能重离子; 马鞍型剂量-存活率效应; 拟合模型; 刺激效应;

中图分类号: Q691 **文献标识码:** A

1 引言

在辐射生物学中, 将原子序数大于 4 的元素经电离剥离外层电子后的荷能粒子称为重离子^[1]。生物辐射常用的低能重离子有 N, C, Ar, F, Fe 和 V 等元素, 能量通常在几十 keV 到几百 keV 之间。与 X 射线和 γ 射线等辐射手段相比, 低能重离子具有高传能线密度和低穿透性的特点, 在射程的末端能产生尖锐的 Bragg 峰。低能重离子与生物体的作用具有突变率高、突变谱广以及可遗传的当代突变多等特点, 使得低能重离子在创建优良性状突变体上有非常重要的应用价值。

低能重离子在生物组织内沉积能量、质量和电荷的过程中发生一系列复杂的物理和化学变化, 对生物体的遗传物质和非遗传物质造成损伤^[2]。低能重离子在生物体内还能产生信号分子, 诱导生物体的保护机制来对抗辐射损伤。由于低能重离子生物效应的复杂性, 关于其与生物体作用的机理研究目前还有很多不清楚的地方。吴跃进等早期在研究 N 离子注入水稻种子的生物效应时发现了低能重离子的剂量-存活率曲线呈马鞍型, 长期以来一直引起了很多研究者的关注^[3]。本文通过分析试验案例, 讨论马鞍型剂量-存活率曲线产生的可能生物学机制和数学模型的一些问题, 旨在为进一步探讨低能

重离子的生物学效应打下基础。

2 低能重离子的马鞍型剂量-存活率效应

2.1 马鞍型剂量-存活率效应的发现

剂量-存活率曲线是辐射生物学研究的一项重要内容。描述剂量-存活率曲线的经典模型是 Chadwick 的线性平方模型^[1]。该模型假设: 辐射致死主要由 DNA 双链断裂造成; 辐射后细胞 DNA 双链断裂数服从泊松分布; 细胞只有在最终 DNA 双链断裂数目为零时才能存活。据此推导出的理论存活率是随着吸收剂量的增加而严格单调下降的。

吴跃进在研究经 N 离子注入的水稻干种子存活率时发现, 30 keV 氮离子的注入剂量低于 6×10^{16} ions/cm² 时, 种子存活率随注入剂量的增加而降低, 但当注入剂量高于 6×10^{16} ions/cm² 时, 种子存活率随注入剂量增加反而开始逐渐上升。而当接受更高剂量的 N 离子注入时, 种子的存活率又随着注入剂量增加而降低直至为零。整个存活率曲线表现出与线性平方模型完全不同的马鞍型形状^[3]。之后, 大量文献报道了在细菌、酵母、高等植物和动物中均存在 X 射线、 γ 射线和低能重离子等辐射产生的马鞍型剂量-存活率效应^[4-12]。研究表明, 马鞍

* 收稿日期: 2009-02-18; 修改日期: 2009-04-19

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10705029)

作者简介: 韩荣飞(1980-), 男(汉族), 安徽广德人, 硕士研究生, 从事辐射生物学研究; E-mail: apheyh@gmail.com

通讯联系人: 王荣富, E-mail: rfwang@ahau.edu.cn

型剂量-存活率效应可能是一种普遍的辐射效应。

2.2 马鞍型剂量-存活率效应的产生机理

吴跃进提出离子注入存活率剂量-效应关系“能量-质量互作假说”,即注入离子能量沉积对生物体DNA的损伤作用随着剂量增加而加大,而离子对自由基的竞争反而减轻了其对生物大分子的损伤作用,低能离子形成的剂量-存活率曲线因此呈马鞍型^[3]。

余增亮等认为,离子在生物系统中慢化后,将有一定几率与靶物质的原子、分子或离子结合,形成新化合物而沉积于体内,改变大分子的化学环境。邵春林等据此提出用EMC模型来解释马鞍型剂量存活曲线^[13]。杜严华等证实在DNA生物制品中确实存在离子注入的质量沉积效应^[14]。

Marples根据较高和较低剂量下的剂量-存活率效应分别表现出马鞍型曲线和线性平方模型的特点,推断存在一个刺激阈值。当辐射剂量高于此阈值时,生物体内某种应答机制被激活而表现出马鞍型剂量-存活效应曲线;当辐射剂量低于此阈值时,生物体内应答机制不启动,因而剂量存活效应仍遵从线性平方模型^[15]。

2.3 描述马鞍型剂量-存活率效应的数学模型

当细胞接受辐射的剂量为 D 时,根据线性平方模型^[1],细胞存活率 S_0 是接受的辐射剂量 D 的指数函数:

$$S_0 = e^{-p(\alpha D + \beta D^2)},$$

其中, αD 表示辐射作用一次击中DNA造成的双链断裂数, βD^2 表示两次击中事件相互作用产生的DNA双链断裂数(一次击中和两次击中造成的DNA双链断裂数分别与 D 和 D^2 成正比,比例系数分别为 α 和 β), p 代表一个原始DNA双链断裂(它可能被修复,也可能不被修复)能最终引起细胞死亡的概率。

邵春林等认为,注入离子质量沉积产物可通过刺激某些修复酶而激活修复系统,使损伤细胞获得额外的修复^[16]。当注入剂量为 D 时,实际存活率为

$$S = e^{-p(\alpha D + \beta D^2)} + RDe^{-kD},$$

其中, RDe^{-kD} 是根据泊松分布推导出的质量沉积效应对生物体存活率提高的部分,而 k 表示注入离子一次击中靶分子的概率, R 反映了单位剂量离子

注入时质量沉积产物使生物体存活率提高的量。

邵春林等从离子质量沉积和电荷交换效应对DNA双链断裂数的影响出发,仍以线性平方模型为基础,给出了描述离子束辐照下微生物、植物组织存活的EMC模型^[13]:

$$S = e^{-p(\alpha D + \beta D^2 - \gamma D^3 e^{-kD})},$$

其中, $\gamma D^3 e^{-kD}$ 表示由泊松分布得到的因注入离子的质量沉积和电荷交换效应而引起DNA双链断裂减少的数目。此式中 k 仍表示注入离子一次击中靶分子的概率,而 γ 反映了质、荷效应对DNA双链断裂数目的影响。

Jonier等整合了低剂量和高剂量下的两种线性平方模型,提出了一个新的剂量-存活率方程^[17]:

$$S = e^{-\alpha_r} \left[1 + \left(\frac{\alpha_s}{\alpha_r} - 1 \right) e^{-D/D_c} \right] D^{-\beta D^2}.$$

当剂量 D 远小(或大)于 D_c 时, e^{-D/D_c} 趋近于1(或0),这时 S 近似等于 $e^{-\alpha_s D - \beta D^2}$ (或 $e^{-\alpha_r D - \beta D^2}$)。因此,Jonier的模型仍是线性平方模型的一种推广。

3 马鞍型剂量-存活率 EMC 模型分析

以上讨论的几个模型具有较复杂的形式,含有待定参数的指数函数和幂函数乘积。求解过程中需要考虑计算方法的收敛性和初值敏感性。

我们利用MATLAB 6.5优化工具箱的fmincon函数来求解不同生物材料在不同种类和能量的离子注入下的EMC模型参数,离子类型和存活率数据均来自公开文献^[5—12]。从表1可以看出,相同或不同的注入条件下各种生物材料EMC模型的4个参数有相当大的差异。这些差异可能与生物材料的特性、模型的精度以及参数计算方法等有关。

为了估计EMC模型对初值的敏感性,我们将表1中10 keV N离子注入黑曲霉菌的EMC模型4个参数乘以系数 n ,即以 $n p \alpha$, $n p \beta$, $n p \gamma$ 和 $n k$ 为新的初值($p \alpha = 3.8917$, $p \beta = 0$, $R = 4.2565$, $k = 0.8514$, $n = 0.1, 0.3, \dots, 0.9$),再分别求解各个新初值下的EMC模型参数。从表2可以看出,不同初值下EMC模型参数的解的数值有所不同,也即MATLAB方法求解EMC模型参数对初值是敏感的。这说明EMC模型的误差函数的性状非常复杂,给参数精确求解带来一定的困难。

表 1 EMC 模型 4 个参数的计算结果*

生物材料	离子种类、能量/keV 和剂量 /(ions · cm ⁻²)	$\rho\alpha$	$\rho\beta$	$\rho\gamma$	k
黑曲霉菌	N,10, 10 ¹⁵	3.8917	0	4.2565	0.8514
黑曲霉菌	N,15, 10 ¹⁵	4.9987	0	4.8306	0.8149
产絮凝剂菌	N,30, 10 ¹⁵	0.8168	0	0.1096	0.3380
芽孢杆菌	N,20, 10 ¹⁵	3.8923	0	4.2581	0.8514
甘草种子	N,25, 10 ¹⁶	0.0024	0.0543	0.0061	0
萝卜种子	Ar,30,10 ¹⁷	6.6546	0	8.7630	0.9062
苜蓿种子	N,30, 10 ¹⁷	0.0020	0.0097	0.0009	0
小麦种子	N,30, 10 ¹⁷	0.0252	0.0063	0.0143	0.3962
小麦种子	N,30, 10 ¹⁷	0.2201	0.0265	0.0697	0.3862
拟南芥种子	N,30,10 ¹⁷	0.2222	0	70.6453	28.8826

* 为提高计算精度，剂量单位没有统一。

表 2 不同初值下 EMC 模型的 4 个参数计算结果

系数	$\rho\alpha$	$\rho\beta$	$\rho\gamma$	k
$n=0.1$	3.8919	0	4.2572	0.8514
$n=0.3$	0.9603	0	0	-*
$n=0.5$	0.9603	0	0	-*
$n=0.7$	3.8924	0	4.2579	0.8514
$n=0.9$	3.8915	0	4.2565	0.8514

* $\rho\gamma$ 为 0 时表示质量沉积和电荷沉积效应可以忽略，此时的 k 值没有意义。

4 结语

目前描述低能重离子马鞍型剂量-存活率效应的数学模型都是在线性平方模型的基础上推广得到的，认为低能重离子的致死效应主要来自于遗传物质的损伤。低能重离子在细胞表面的溅射效应能破坏植物细胞壁的结构^[18]，对种子的生理活性产生影响。离子注入过程中自由基的产生和积累也是一个重要生物效应^[1]。非遗传物质损伤的致死效应在当前的剂量-存活率模型研究中还未被重视。

由于生物体特别是高等生物都具有非常复杂的损伤修复系统，辐射一方面对生物体造成损伤，同时也能激活生物体内的某些修复系统。存活率等表型是损伤和修复系统相互作用的结果。低能重离子的马鞍型剂量-存活率曲效应的研究不仅有助于理解辐射与生物体的作用机理，也有现实的应用价值。由于低能重离子与生物体的作用非常复杂，探究马鞍型剂量-存活率曲效应的产生机理还留有许

多工作。

参考文献 (References):

- [1] Qiu Guanying. Biophysics. Wuhan: Wuhan University Publishing House, 2000, 163—188(in Chinese). (邱冠英. 辐射生物学. 武汉: 武汉大学出版社, 2000, 163—188.)
- [2] Yu Zengliang. Introduction to Ion Beam Biotechnology. Hefei: Anhui Science & Technology Publishing House, 1998, 77—105(in Chinese). (余增亮. 离子束生物技术引论. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998, 77—95.)
- [3] Wu Yuejin. Studies on the Biological Effects of Ions Implantation into Rice and Gene Transduction(Doctoral Thesis). Hefei: Institute of Plasma Physics Chinese Academy of Science, 1997, 19—25 (in Chinese). (吴跃进. 离子注入水稻生物学效应和基因转导若干研究(博士学位论文). 合肥: 中国科学院等离子体物理研究所, 1997, 19—25.)
- [4] Jin Xiaodong, Li Qiang. Nuclear Physics Review, 2007, **24**(3): 228(in Chinese). (金晓东, 李强. 原子核物理评论, 2007, **24**(3): 228.)
- [5] Li Shichang, Li Aijiang, Pan Renrui, et al. Acta Laser Biology Sinica, 2008, **17**(1): 90(in Chinese). (李市场, 李爱江, 潘仁瑞等. 激光生物学学报, 2008, **17**(1): 90.)
- [6] Li Peirui, Yan Shiliang, Zhang Donghui, et al. Nuclear Techniques, 2008, **31**(3): 193(in Chinese). (李培睿, 闫世梁, 张东辉等. 核技术, 2008, **31**(3): 193.)
- [7] Chen Zhiyi, Li Dequan, Liu Yongfeng, et al. Jiangsu J of Agr

- Sci, 2004, **20**(4): 240(in Chinese).
(陈志谊, 李德全, 刘永锋等. 江苏农业学报, 2004, **20**(4): 240.)
- [8] Wei Shenglin, Liu Jingnan, Wang Tao, *et al.* Acta Prata Culture Sinica, 2004, **13**(5): 112(in Chinese).
(魏胜林, 刘竞男, 王陶等. 草业学报, 2004, **13**(5): 112.)
- [9] Liang Qiuxia, Cao Gangqian, Huang Qunce, *et al.* Chinese Agricultural Science Bulletin, 2005, **21**(3): 70(in Chinese).
(梁秋霞, 曹刚强, 黄群策等. 中国农学通报, 2005, **21**(3): 70.)
- [10] Lu Jie, Li Guan, Wang Xinhui. Seed, 2004, **23**(8): 32(in Chinese).
(吕杰, 李冠, 王新绘. 种子, 2004, **23**(8): 32.)
- [11] Wen Jie, Li Shuping, Cui Dangqun, *et al.* Agta Agricultural Boreal-Sinica, 2005, **20**(1): 31(in Chinese).
(闻捷, 李淑萍, 崔党群等. 华北农学报, 2005, **20**(1): 31.)
- [12] Wang Weidong, Su Mingjie, Wen J, *et al.* Journal of Henan Agricultural Sciences, 2004, **6**: 18(in Chinese).
(王卫东, 苏明杰, 闻捷等. 河南农业科学, 2004, **6**: 18.)
- [13] Shao Chunlin, Yu Zengliang. Nuclear Techniques, 1997, **20**(7): 423(in Chinese).
(邵春林, 余增亮. 核技术, 1997, **20**(7): 423.)
- [14] Du Yanhua, Huang Shenghai, Tan Zheng, *et al.* Chinese Science Bulletin, 1999, **44**(1): 56(in Chinese).
(杜严华, 黄晟海, 谭铮等. 科学通报, 1999, **44**(1): 56.)
- [15] Marples B, Joiner MC. Radiat Res, 1995, **141**: 160.
- [16] Shao Chunlin, Yu Zengliang. Nuclear Techniques, 1996, **19**(6): 321 (in Chinese).
(邵春林, 余增亮. 核技术, 1996, **19**(6): 321.)
- [17] Wu Dali, Hou Suiwen, Li Wenjia. Nuclear Physics Review, 2008, **25**(3): 287(in Chinese).
(吴大利, 侯岁稳, 李文建. 原子核物理评论, 2008, **25**(3): 287.)
- [18] Zhou Changfang, Qin pei, Xie Min. Journal of Nanjing University(Natural Science), 2003, **39**(5): 522.

Studies on Effects of Low Energy Heavy Ion Implantation and Model Simulation^{*}

HAN Rong-fei¹, WU Yue-jin², BIAN Po², WANG Rong-fu^{1, #}

(1 School of Life Science, Anhui Agriculture University, Hefei 230036, China;

2 Key Laboratory of Ion Beam Bioengineering, Institute of Plasma Physics,
Chinese Academy of Science, Hefei 230031, China)

Abstract: Low-energy heavy ion implantation is an organism mutation method developed in middle of 1980s, which has a potential application in breeding and radiation therapy. The dose-survival curve is a characteristic effect in radiobiology. Implanted with low-energy heavy ions, organisms could manifest a Saddle-like dose-survival curve. In this article, the Saddle-like dose-survival effect and its modeling has been described, and several topics in model simulation are discussed.

Key words: low-energy heavy ion; Saddle-like dose-survival effect; modeling simulation; irradiation effect

* Received date: 18 Feb. 2009; Revised date: 19 Apr. 2009

* Foundation item: National Natural Science Foundation of China(10705029)

Corresponding author: Wang Rong-fu, E-mail: rfwang@ahau.edu.cn