

# DNA 双链断裂损伤修复的随机模型研究\*

孙廷哲<sup>1</sup>, 崔隽<sup>2</sup>

(1. 安庆师范学院生命科学学院, 安徽 安庆 246011;

2. 基因工程教育部重点实验室//中山大学生命科学学院, 广东 广州 510275)

**摘要:** DNA 双链断裂是一种非常严重的 DNA 损伤。对 DNA 双链断裂有效的修复对于维持基因组的稳定至关重要。对 DNA 双链断裂修复的动力学研究一直得到了广泛的关注。然而, 以往的模型研究都没有充分考虑外源性和内源性 DNA 损伤修复之间的关联。因此, 通过在细胞周期重启后引入自发产生的随机 DNA 双链断裂损伤, 并设定触发细胞周期阻滞的阈值, 一个精细化的 Monte Carlo 模型被构建并可以更好的模拟受迫状态下的损伤修复过程。细胞首先修复辐射刺激造成的 DNA 损伤, 接着在总损伤水平低于特定阈值后产生内源性的 DNA 损伤并可能在某特定时间段内对两种来源损伤同时进行修复。本模型综合考虑了外源性和内源性 DNA 损伤修复的整合效应, 为其它涵盖 DNA 损伤修复模块的模型研究提供了基础。

**关键词:** DNA 双链断裂; Monte Carlo 模拟; 外源性 DNA 损伤; 内源性 DNA 损伤; 修复

**中图分类号:** Q6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2015) 05-0109-06

## A Stochastic Model on DNA Double Strand Breaks Repair

SUN Tingzhe<sup>1</sup>, CUI Jun<sup>2</sup>

(1. School of Life Sciences, Anqing Normal University, Anqing 246011, China;

2. Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, State Key Laboratory of Biocontrol, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

**Abstract:** DNA double strand breaks (DSBs) pose serious threat to life. Efficient repair of DSBs is crucial for maintaining genomic integrity. Dynamic investigations of DSB repair have received intensive attention. However, previous models do not take into account the relation between extrinsic and intrinsic DNA damage. Therefore, a refined Monte Carlo model was constructed by considering spontaneous DNA damage and setting a threshold for cell cycle reentry. The refined model can better describe the dynamic DSB repair under stressed conditions. Extrinsic DSBs induced by irradiation were first fixed. When the level of damage falls below the threshold, intrinsic DNA damage will then emerge and both the extrinsic and intrinsic DSBs will possibly be simultaneously repaired during a specific period. The current model integrates both extrinsic and intrinsic DNA damage and sets a fertile ground for other models with DNA damage repair process.

**Key words:** DNA double strand breaks; Monte Carlo simulation; extrinsic DNA damage; intrinsic DNA damage; repair

电离辐射以及某些化学诱变剂所诱导的 DNA 双链断裂损伤 (DNA double strand break, DSB) 是

一种非常严重的 DNA 损伤<sup>[1]</sup>。如果细胞不能对 DNA 双链断裂进行恰当的修复, 通常会导致基因

\* 收稿日期: 2015-01-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31400714); 安徽省自然科学基金资助项目 (1408085QC50)

作者简介: 孙廷哲 (1985 年生), 男; 研究方向: 信号转导网络建模; 通讯作者: 崔隽; E-mail: cuij5@mail.sysu.edu.cn

组突变或者细胞死亡。细胞中持续的 DNA 双链断裂损伤也会大大增加癌变的风险。所以, DNA 双链断裂修复对维持基因组的稳定性起到了至关重要的作用<sup>[2]</sup>。

除了外源性因素所诱导的 DNA 双链断裂之外, 内源性的因素也会导致 DNA 双链断裂损伤。约 1% 的单链 DNA 断裂损伤 (single-strand DNA lesion, SSL) 会转变为双链 DNA 损伤。同时, 在同源染色体的重组过程中, DNA 双链断裂损伤也有一定的几率生成。有报道称, 在具有 Bloom 综合征遗传背景细胞中, 一个细胞周期约有 50 个内源性 DNA 双链断裂产生, 而正常细胞中内源性 DSB 水平相应降低<sup>[3]</sup>。这相当于 1.5 ~ 2 Gy 的电离辐射所诱导的 DNA 双链断裂。在肿瘤细胞中, 内源性即本底水平的 DNA 双链断裂则更为显著<sup>[4]</sup>。

在真核细胞中, DNA 双链断裂的修复主要通过两种方式: 一种是同源重组 (homologous recombination, HR), 另一种是非同源末端连接 (nonhomologous end joining, NHEJ)<sup>[3]</sup>。譬如 MRN 复合物 (由 Mre11, Rad50 和 NBS1 组成)、ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) MDC1 和 BRCA1 等相关蛋白都参与到双链断裂的修复过程中。对 DSB 损伤修复的动力学研究一直是重要的课题。同时, 通过系统生物学方法对 DSB 修复进行的模型研究也不断涌现。早期的 LPL (lethal and potentially lethal) 模型以及 RMR (repair-misrepair) 模型是具有代表性的两类模型<sup>[5-6]</sup>。这些模型通过引入可能的一级和二级动力学修复过程, 较好的解释了辐射诱导的细胞死亡现象。但是, 对于双链断裂损伤所引发的细胞死亡动力学, 这两类模型不能很好的进行拟合。基于进一步的实验研究, Stewart 提出了 TLK 模型 (Two-Lesion Kinetic Model)<sup>[7]</sup>。在 TLK 模型中, 根据 DNA 双链断裂产生的复杂程度, 修复经历了快修复和慢修复两种过程。基于 TLK 模型的基本假设, Ma 等<sup>[8]</sup>利用 Monte Carlo 方法构建了一个抽象的数学模型, 很好的模拟了 DNA 双链断裂损伤的动力学行为并因此成功的解释了 p53 的数字脉冲现象。Ma 等提出的模型被很多后续的研究者所借鉴, 为进一步的解释细胞命运决定机制起到了极大的推动作用。另外, 其他的一些模型则通过引入具体的分子机制对 DNA 双链断裂损伤的修复进行了动态的研究<sup>[9-12]</sup>。

但是, 以上的这些模型并没有充分考虑到细胞周期和 DNA 双链断裂损伤产生及修复的联系: 即只考虑了电离辐射诱导产生的外源性 DNA 双链断

裂的动态修复, 而并没有考虑内源性 DNA 双链断裂的动态变化。在辐射刺激下, 细胞会发生细胞周期阻滞现象, 并修复辐射诱导的 DNA 损伤。当 DNA 损伤降低到特定阈值以下, 细胞周期将被重启。细胞周期重启后, 细胞周期伴随的内源性 DNA 双链断裂将不断产生, 并得到动态修复。所以, 我们提出了一个改良的 Monte Carlo 模型, 并综合考虑了外源性和内源性 DNA 双链断裂损伤的动态修复过程, 从而更真实的模拟了细胞在应激状态下的 DNA 双链断裂损伤修复的动力学行为。

## 1 材料与方法

### 1.1 DNA 双链断裂损伤概述

DNA 双链损伤修复模型分为两个模块: 分别为辐射诱导 (外源性) DNA 损伤修复和内源性 DNA 损伤修复模块。两个模块都基于 Stewart 模型的基本假设, 即根据损伤的复杂程度, DSB 修复分为快修复和慢修复两种动力学形态<sup>[7]</sup>。DNA 修复过程通过 Monte Carlo 过程来模拟。在修复过程中, DSB 可能处于 3 种不同的状态: ①完整的 DSB; ②DSB 和修复蛋白的复合物; ③已修复 DSB。根据 Ma 等的假设, 本模型暂不考虑错误修复情形<sup>[8]</sup>。在时间步为  $k$  时, 处于状态①、②和③的 DSB 分别用  $D_{(k)}$ ,  $C_{(k)}$  和  $F_{(k)}$  来表示。我们用下标 ‘1’ 和 ‘2’ 来区分 DSB 的快速修复和慢速修复过程 (图 1A)。易得如下关系:  $D_{(k)} = D_{1(k)} + D_{2(k)}$ ,  $C_{(k)} = C_{1(k)} + C_{2(k)}$  和  $F_{(k)} = F_{1(k)} + F_{2(k)}$ 。总的修复蛋白 (Repair protein, RP) 被设定为 20。随机模拟的时间步长  $\Delta t$  设定为 0.2 min。

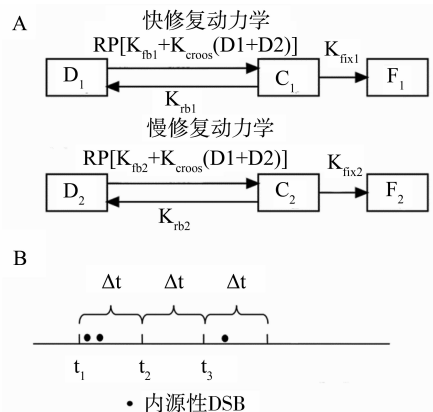


图 1 DSB 修复模型

Fig. 1 DSB repair model

A: 快修复和慢修复动力学图示;

B: 内源性 DSB 生成和时间步长关系

## 1.2 外源性和内源性 DSB 数目初始化

1.2.1 辐射诱导的 DNA 双链断裂修复 根据文献报道, 1 Gy 的辐射剂量约产生 30 个 DSB<sup>[3]</sup>。为了充分考虑 DSB 生成的随机化, 根据 Ma 等的假设, 我们设定 DSB 的生成服从 Poisson 分布, 其参数  $\lambda = 30 \cdot \text{IR}$ , 这里 IR 为辐射剂量<sup>[8]</sup>。根据 Ma 等的假设, 70% 的总 DSB 被快修复, 而剩余的 30% 的 DSB 经历慢修复过程。

1.2.2 内源性 DNA 双链断裂修复 假设内源性的 DSB 主要在细胞周期过程中产生。进一步限定, 所有的 DSB 均在细胞周期中的 S 期和 G2/M 期产生, 并服从均匀分布。为了简化模型, 对细胞周期的时长进行了限定, 即长度为 20 h, 其中 G1, S 和 G2/M 期的比例设为 3:4:3。如文献报道, 乳腺癌肿瘤细胞 MCF7 的细胞周期约为 20 h, 其中 G1, S 和 G2/M 期时长分别为 6、8 和 6 h, 且周期不受外源辐射刺激影响<sup>[13]</sup>。本模型关于细胞周期的时长以及内源性 DSB 发生时间的设定亦可设为它值 (包括设置为随机变量), 且不会对模型动力学产生定性的影响。在一个细胞周期中, 我们设定将有 50 个 DSB 发生<sup>[3]</sup>。由于同源染色体重组等事件可诱发 DSB, 所以 DSB 产生主要处于 S 期<sup>[3]</sup>。因此, 假设其中 40 个产生于 S 期, 剩余 10 个产生于 G2/M 期。在内源性 DNA 损伤修复模块中, 我们设定每一个生成的内源性 DSB 将有 70% 的概率被快修复, 有 30% 的概率被慢修复。

### 1.3 DSB 修复的一般过程

为了偶联外源性和内源性 DSB 修复的过程, 我们设定发生细胞周期阻滞 (cell cycle arrest) 的阈值为 50 个 DSB。有文献报道, 正常细胞中当 DSB 水平小于 20 时, 细胞周期阻滞将停止<sup>[14]</sup>。但肿瘤细胞可以耐受更高水平的 DNA 损伤<sup>[4]</sup>, 所以我们将肿瘤细胞的阈值相应提高。当总 DSB 数目  $\leq 50$  时, 细胞周期将被重启。DSB 的修复遵循如下过程:

1) 设置初始值。  $D_{1(0)} = \text{floor}(0.7 \cdot \text{DSB}_T)$ ,  $D_{2(0)} = \text{DSB}_T - D_{1(0)}$ , 这里  $\text{DSB}_T$  为服从参数为  $\lambda$  的 Poisson 分布随机数, floor 为向下取整。新生的外源性和内源性 DSB 都处于状态 1。设  $k=0$ 。

2) 增加时间步。设  $t=t + \Delta t$ ,  $k=k + 1$ 。如果在  $[t, t + \Delta t]$  之间有 1 个内源性 DSB 生成 (图 1B, 注: 细胞周期重启后), 则令  $D_{1(k)} = D_{1(k)} + 1$  (概率为 0.7, 快速修复) 或  $D_{2(k)} = D_{2(k)} + 1$  (概率为 0.3, 慢速修复)。

3) 对每一个进行快速修复的各状态 DSB 进行

更新。计算状态转变的概率:

从状态① -> 状态②,

$$P_{D1 \rightarrow C1} = \text{RP} [k_{\text{fb1}} + k_{\text{cross}} (D_{1(k-1)} + D_{2(k-1)})] \Delta t$$

从状态② -> 状态①,

$$P_{C1 \rightarrow D1} = k_{\text{fb1}} \Delta t。$$

从状态② -> 状态③,

$$P_{C1 \rightarrow F1} = k_{\text{fix1}} \Delta t。$$

对于每一个 DSB, 首先生成一个  $[0, 1]$  均匀分布的随机数  $x$ 。如果  $0 \leq x < P_{D1 \rightarrow C1}$ , 处于状态①的 DSB 将转变为状态②; 如果  $P_{D1 \rightarrow C1} \leq x \leq 1$ , 那么 DSB 将维持在状态①。若 DSB 处于状态②, 那么如果  $0 \leq x < P_{C1 \rightarrow D1}$ , 状态②将转变为状态①。如果  $P_{C1 \rightarrow D1} \leq x < P_{C1 \rightarrow D1} + P_{C1 \rightarrow F1}$ , 那么状态②将转变为状态③。若  $P_{C1 \rightarrow D1} + P_{C1 \rightarrow F1} \leq x \leq 1$ , 那么状态②将维持不变。如果损伤处于状态③, 那么它将维持不变 (即状态③是吸收态)。修复蛋白 RP 遵循如下规律: 如果发生状态①到状态②转变, 设  $\text{RP} = \text{RP} - 1$ ; 反之则设  $\text{RP} = \text{RP} + 1$ 。其它情况下, RP 维持不变。对处于状态①、②和③的 DSB 进行计数, 并分别赋予  $D_{1(k)}$ ,  $C_{1(k)}$  和  $F_{1(k)}$ 。

4) 类似于快修复过程, 对慢修复 DSB 进行更新。算法如下:

从状态① -> 状态②,

$$P_{D2 \rightarrow C2} = \text{RP} [k_{\text{fb2}} + k_{\text{cross}} (D_{1(k-1)} + D_{2(k-1)})] \Delta t。$$

从状态② -> 状态①,

$$P_{C2 \rightarrow D2} = k_{\text{fb2}} \Delta t。$$

从状态② -> 状态③,

$$P_{C2 \rightarrow F2} = k_{\text{fix2}} \Delta t。$$

对于每一个慢修复 DSB, 首先生成一个  $[0, 1]$  均匀分布的随机数  $x$ 。如果  $0 \leq x < P_{D2 \rightarrow C2}$ , 状态 1 的 DSB 将转变为状态 2; 如若  $P_{D2 \rightarrow C2} \leq x \leq 1$ , 那么将维持在状态①。若 DSB 处于状态②, 如果  $0 \leq x < P_{C2 \rightarrow D2}$ , 状态②将转变为状态①。如果  $P_{C2 \rightarrow D2} \leq x < P_{C2 \rightarrow D2} + P_{C2 \rightarrow F2}$ , 那么状态②将转变为状态③。若  $P_{C2 \rightarrow D2} + P_{C2 \rightarrow F2} \leq x \leq 1$ , 那么状态②将维持不变。如果损伤处于状态③, 那么它将维持不变 (即状态③是吸收态)。修复蛋白 RP 遵循如下规律: 如果发生状态①到状态②转变, 设  $\text{RP} = \text{RP} - 1$ ; 反之则设  $\text{RP} = \text{RP} + 1$ 。其它情况下, RP 维持不变。对处于状态①、②和③的 DSB 进行计数, 并分别赋予  $D_{2(k)}$ ,  $C_{2(k)}$  和  $F_{2(k)}$ 。

5) 令  $D_{(k)} = D_{1(k)} + D_{2(k)}$ ,  $C_{(k)} = C_{1(k)} + C_{2(k)}$ , 和  $F_{(k)} = F_{1(k)} + F_{2(k)}$ 。

6) 重复 (2) - (5), 直到  $t = t_{\text{final}}$ 。

DNA 修复模块各参数详见表 1。

表 1 模型参数和描述<sup>1)</sup>

Table 1 Model parameter and description

| 参数          | 描述     | 取值    |
|-------------|--------|-------|
| $k_{fb1}$   | 结合速率   | 0.05  |
| $k_{cross}$ | 交叉结合速率 | 0.001 |
| $k_{rb1}$   | 解离速率   | 0.01  |
| $f_{scale}$ | 尺度变换参数 | 7     |

1) 模型中的时间单位为 min。其它参数  $k_{fb2}$ ,  $k_{fix2}$  和  $k_{rb2}$  可以通过将快修复对应参数除以尺度变换参数获得

#### 1.4 DSB 修复模型模拟工具

随机模拟通过 MATLAB (MathWork, 版本号 7.12.0.635, R2011a) 实现。

## 2 结果

### 2.1 DSB 修复的动态变化

通过运行 MATLAB 脚本程序, 获得了 200 组 Monte Carlo 模拟结果。图 2 中对应的初始外源性辐射刺激为 5 Gy。具体为: 产生 200 个随机数, 这些随机数服从  $\lambda = 150$  ( $5 \times 30$ ) 的 Poisson 分布。接着将 200 个随机数作为初始刺激水平。随机数的产生运用到了 MATLAB 的库函数 *poissrnd*。产生的 200 组初始 DSB 分布可参见图 2A。图 2B 示部分随机 DSB 修复模型的模拟结果。发现 DSB 的修复在时间序列上呈现出很大的变异性, 表现在每个细胞初始的 DSB 水平不同, 这种变异是由所产生的 200 组符合 Poisson 分布的随机数引起的。同时, 细胞中 DSB 的修复速率也存在较大变异。当细胞重新进入细胞周期后, DSB 的修复往往呈现一种非单调的动态变化 (图 2B)。一些自发产生的内源性 DNA 损伤使得总体 DSB 数目经历不同水平的瞬间上升。当自发 DNA 损伤产生较集中而修复能力相对较弱时, 总体 DSB 水平会有更为显著的升高 (图 2B, 左图)。我们也注意到: 在外源辐射施加 24 h 后, 细胞中仍然存在较高水平的 DNA 双链损伤 (图 2B)。即使将模拟时间延长到 48 h, 这种动态行为仍然存在 (图 2C)。我们分别统计了 200 组随机模拟试验中最低的 DSB 水平 (注: 时长为 48 h)。从柱状图中我们可以发现, 所有的 200 组模拟结果都表明细胞中存在着未被修复的 DNA 损伤, 同时在某些细胞中, DNA 损伤可能一直维持在较高的水平 (图 2C)。这些结果表明, 细胞中 DSB 修复存在着较为显著的变异, 同时细胞也具有较高水平的本底 DNA 损伤。

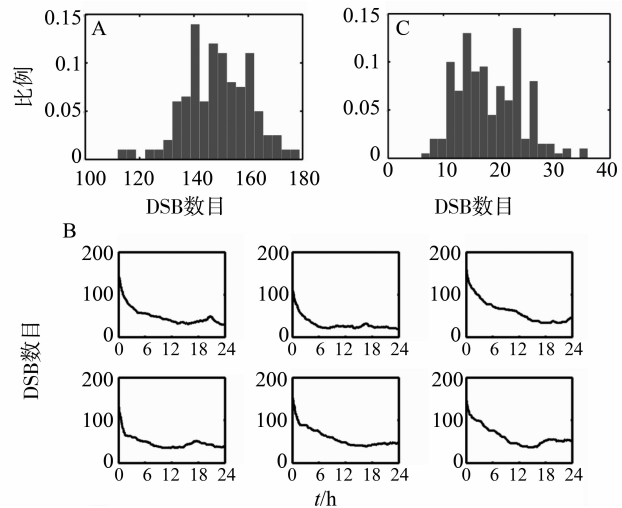


图 2 DSB 随机修复动力学行为

Fig. 2 Dynamics of stochastic repair

- A: 初始 DSB 分布 (服从参数为 150 的 Poisson 分布);  
 B: DSB 随机修复的动态变化;  
 C: 在 48 h 内, 每次模拟中最小 DSB 值分布图 (共 200 组)

### 2.2 DSB 修复过程中的变异性

从图 2 可知 DSB 修复的动态过程存在着较大的变异性。为了进一步描述这种变异行为, 对 200 组时间序列进行描述性统计。结果显示, DSB 的修复存在着较为显著的变异性 (图 3A)。在 DSB 修复的初期, 这种变异性较小, 表现为较窄的置信区间。从平均水平而言, DSB 修复过程的半衰期 (即令 DSB 水平下降到初值一半的时间) 约为 3.24 h。而从约 2 h 到 10 h 这段时间内, DSB 修复的变异相对较大 (图 3A)。这种相对较显著的变异可能是由早期外源性 DNA 的随机修复引起的。与内源性 DSB 不同的是, 外源 DSB 的发生服从 Poisson 分布, 从而在随机修复的基础上引入了额外的不确定性。随着时间的推移, 随机修复合并初值随机分布的变异将愈发显著, 进而可能导致 DSB 的修复在半衰期附近存在较大变异。当较多的外源性 DSB 得到了修复后, 总 DSB 接近于重新触发细胞周期的水平。由于未被修复的 DSB 水平较之初始状态显著降低, 所以随机修复的变异也随之下降。进一步统计了 200 组模拟的半衰期。结果显示, DSB 的半衰期亦存在着较为明显的变异 (图 3B)。同时, 半衰期的分布与时间序列中变异较为显著的区域也具有一定的吻合。以上结果暗示, DSB 的损伤修复具有较为显著的变异性。

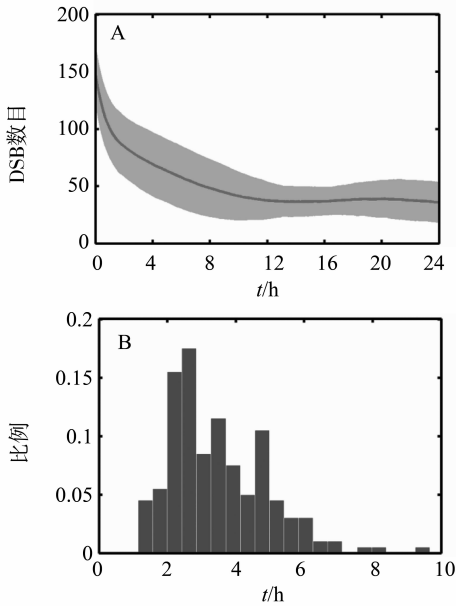


图 3 DSB 修复过程中的变异

Fig. 3 Variations in DSB repair

A: 200 组 Monte Carlo 模拟的平均值 (红色曲线) 和 95% 置信区间 (红色阴影区); B: DSB 修复半衰期分布

### 3 讨论

本文提出了一个更为精细化的 DNA 双链断裂损伤修复模型。在这个模型中, 考虑了外源性和内源性 DSB 在修复过程中的偶联, 并对此模型进行了 Monte Carlo 模拟。模拟结果显示, DSB 的修复具有显著的变异性 (图 2、图 3)。同时, 由于本底水平即内源性 DNA 损伤的随机发生, DSB 的动态变化并非呈现一种单调降低的行为 (图 2B)。这种非单调的行为是以往的模型所忽视的。最近 Loewer 等<sup>[15]</sup>的实验显示肿瘤细胞中的 DNA 双链损伤可能呈现非单调的动态行为, 从而为本文模拟结果提供了依据。所以, 本文模型可以较好的模拟细胞完整生命周期中的 DSB 损伤修复行为。

值得注意的是 Ma 等之前的模型并没有考虑具体的 DSB 修复信号转导网络, 转而根据 TLK 的基本假设提出了一个较为抽象的模型。其优势在于 DSB 修复的信号转导网络仍存在较大的未知, 且已知参与修复的蛋白复合物相互作用较为复杂<sup>[16-17]</sup>。若采用常规的常微分方程建模方法, 将极大的增加模型的复杂程度。运用抽象的 Monte Carlo 模拟方法既能较好的模拟 DSB 修复的随机动力学行为, 同时又能巧妙的回避具体信号转导网络的未知因素。所以, 本文基于 Ma 等的模型, 提出了 DSB 修复的更为完整的模型, 即同时考虑内源性和外源性

DSB 损伤的修复过程及其偶联效应, 更好的描述了细胞在应激状态下的 DSB 修复过程。需要注意的是, 本模型参数主要基于肿瘤细胞相关研究进行的估计, 所以此模型旨在描述非正常细胞的 DSB 修复行为<sup>[18]</sup>。对于正常的细胞而言, 本底水平的 DSB 数量较之肿瘤细胞显著的降低, 同时触发细胞周期阻滞的 DSB 阈值也较低。同时, 肿瘤细胞中的基因突变很可能导致正确修复速率的显著降低<sup>[19-20]</sup>。综合以上的因素, 正常细胞中的 DSB 修复可能具有更高的效率, 从而使得正常细胞中的 DSB 修复动力学性质可能会与肿瘤细胞中的相关性具有一定的差异。通过改变模型参数 (如增大  $k_{fix}$  或减少内源性 DSB 总量), 即可对正常细胞的 DSB 修复进行定性的模拟。所以, 本模型具有一定的普适性。

提出较为完整的 DSB 修复模型对于其它信号转导网络的相关动力学行为研究也具有很大的必要性。譬如 ATM 可以作为感受器感知 DSB 的变化, 并得到活化。活化的 ATM 可以作为激酶磷酸化 p53 蛋白并借此与复杂的 p53 信号转导网络建立直接的联系。P53 在未受刺激和应激状态下 (如电离辐射和紫外线) 都表现出复杂的动力学行为<sup>[13, 15, 21-23]</sup>。以往描述 p53 动力学模型中的 DNA 损伤修复模块都没有很好的考虑外源性和内源性 DNA 损伤的协同作用, 所以不能很好的同时解释 p53 在受迫和未受迫状态下的动力学行为<sup>[22, 24-25]</sup>。所以, 本模型可能有助于其它信号转导网络的动力学行为研究。譬如内源性的 DNA 损伤会在非受迫状态下触发 p53 的自发脉冲, 那么就为研究 p53 的本底动力学和 p53 单细胞动力学中存在的线性现象提供了可能<sup>[13, 15]</sup>。此外, DSB 修复模型与细胞周期信号转导网络的偶联也可能有助于模拟更为真实的细胞周期中的动力学现象<sup>[26]</sup>。DNA 损伤修复与特定信号转导网络的相互作用也可能产生反馈或前馈作用, 从而产生更为复杂的动力学行为。

随着对 DNA 双链断裂损伤修复过程认识的不断深入, 建立更为精细化的基于具体分子机制的 DNA 损伤修复模型并结合恰当的随机模拟方法将有助于实现对损伤修复过程更为精确的定量研究。

#### 参考文献:

- [1] BEKKER-JENSEN S, MAILAND N. Assembly and function of DNA double-strand break repair foci in mammalian cells [J]. DNA Repair (Amst), 2010, 9 (12): 1219 - 1228.

- [2] KARRAN P. DNA double strand break repair in mammalian cells [J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2000, 10 (2): 144 – 150.
- [3] VILENCHIK M M, KNUDSON A G. Endogenous DNA double-strand breaks: Production, fidelity of repair, and induction of cancer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100 (22): 12871 – 12876.
- [4] OLIVIER M, BAUTISTA S, VALLES H, et al. Relaxed cell-cycle arrests and propagation of unrepaired chromosomal damage in cancer cell lines with wild-type p53 [J]. *Molecular Carcinogenesis*, 1998, 23 (1): 1 – 12.
- [5] CURTIS S B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation—a unified repair model [J]. *Radiation Research*, 1986, 106 (2): 252 – 270.
- [6] TOBIAS C A. The repair-misrepair model in radiobiology: comparison to other models [J]. *Radiation Research Suppl*, 1985, 8 S77 – 95.
- [7] STEWART R D. Two-lesion kinetic model of double-strand break rejoining and cell killing [J]. *Radiation Research*, 2001, 156 (4): 365 – 378.
- [8] MA L, WAGNER J, RICE J J, et al. A plausible model for the digital response of p53 to DNA damage [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102 (40): 14266 – 14271.
- [9] MOURI K, NACHER J C, AKUTSU T. A mathematical model for the detection mechanism of DNA double-strand breaks depending on autophosphorylation of ATM [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (4): e5131.
- [10] TALEEI R, NIKJOO H. The non-homologous end-joining (NHEJ) pathway for the repair of DNA double-strand breaks: I. A mathematical model [J]. *Radiation Research*, 2013, 179 (5): 530 – 539.
- [11] TALEEI R, GIRARD P M, SANKARANARAYANAN K, et al. The non-homologous end-joining (NHEJ) mathematical model for the repair of double-strand breaks: II. Application to damage induced by ultrasoft X rays and low-energy electrons [J]. *Radiation Research*, 2013, 179 (5): 540 – 548.
- [12] LAKOMIEC K, KUMALA S, HANCOCK R, et al. Modeling the repair of DNA strand breaks caused by gamma-radiation in a minichromosome [J]. *Physical Biology*, 2014, 11 (4): 045003.
- [13] LOEWER A, BATCHELOR E, GAGLIA G, et al. Basal Dynamics of p53 Reveal Transcriptionally Attenuated Pulses in Cycling Cells [J]. *Cell*, 2010, 142 (1): 89 – 100.
- [14] DECKBAR D, BIRRAUX J, KREMPLE A, et al. Chromosome breakage after G2 checkpoint release [J]. *Journal of Cell Biology*, 2007, 176 (6): 749 – 755.
- [15] LOEWER A, KARANAM K, MOCK C, et al. The p53 response in single cells is linearly correlated to the number of DNA breaks without a distinct threshold [J]. *BMC Biology*, 2013, 11:114.
- [16] SHILOH Y, ZIV Y. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2013, 14 (4): 197 – 210.
- [17] LIU C, SRIHARI S, CAO K A, et al. A fine-scale dissection of the DNA double-strand break repair machinery and its implications for breast cancer therapy [J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42 (10): 6106 – 6127.
- [18] 张久远, 冯兆永, 刘成霞, 等. 关于肿瘤细胞破坏并入侵正常组织或细胞质基质的数学模型的分析 [J]. *中山大学学报:自然科学版*, 2015, 52 (3): 48 – 54.
- [19] TUTT A, BERTWISTLE D, VALENTINE J, et al. Mutation in Brca2 stimulates error-prone homology-directed repair of DNA double-strand breaks occurring between repeated sequences [J]. *EMBO Journal*, 2001, 20 (17): 4704 – 4716.
- [20] KHANNA K K, JACKSON S P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection [J]. *Nature Genetics*, 2001, 27 (3): 247 – 254.
- [21] LAHAV G, ROSENFELD N, SIGAL A, et al. Dynamics of the p53-Mdm2 feedback loop in individual cells [J]. *Nature Genetics*, 2004, 36 (2): 147 – 150.
- [22] GEVA-ZATORSKY N, ROSENFELD N, ITZKOVITZ S, et al. Oscillations and variability in the p53 system [J]. *Molecular Systems Biology*, 2006, 2 (1): 2006 0033.
- [23] BATCHELOR E, LOEWER A, MOCK C, et al. Stimulus-dependent dynamics of p53 in single cells [J]. *Molecular Systems Biology*, 2011, 7 (1): 488.
- [24] OUATTARA D A, ABOU-JAOUDE W, KAUFMAN M. From structure to dynamics: frequency tuning in the p53-Mdm2 network. II Differential and stochastic approaches [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2010, 264 (4): 1177 – 1189.
- [25] KIM J K, JACKSON T L. Mechanisms that enhance sustainability of p53 pulses [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6): e65242.
- [26] TOETTCHER J E, LOEWER A, OSTHEIMER G J, et al. Distinct mechanisms act in concert to mediate cell cycle arrest [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106 (3): 785 – 790.