

3-Amino benzamide 및 Cytosine arabinoside가 방사선 조사된 림프구의 이동원 염색체 및 상호전좌 유발빈도에 미치는 영향

정해원* · 김수영 · 조윤희 · 김태환¹⁾ · 조철구¹⁾ · 하성환²⁾
서울대학교 보건대학원, ¹원자력 병원, ²서울대학교 의과대학

Effects of 3-Amino benzamide and Cytosine arabinoside on the Frequencies of Dicentric and Translocation in Human Lymphocyte Induced by Radiation

Hai Won Chung*, Su Young Kim, Yoon Hee Cho, Tae Hwan Kim¹⁾, Chul Koo Cho¹⁾, Sung Hwan Ha²⁾
School of Public Health, Seoul National University, ¹Korea Cancer Center Hospital
²College of Medicine, Seoul National University

(Received September 9, 2002 / Accepted September 30, 2002)

ABSTRACT : In irradiated human lymphocytes, translocation of chromosome has been more frequently observed than dicentric chromosome. Differences in the misrepair process leading to translocation and dicentric chromosomes may explain the above observations. In order to find out whether dicentric and translocation are originated from different mechanism, the frequencies of radiation induced translocation and dicentric in lymphocytes were examined following treatment of irradiated lymphocytes with two DNA repair inhibitors, 3AB for inhibition of poly(ADP-ribose) synthesis and Ara C for inhibition of DNA-polymerase α . Ara C potentiated the frequencies of radiation induced dicentric and translocation. 3AB also potentiated the frequencies of radiation induced dicentric, but not translocation. These results suggest the potential differences in the mechanisms in the formation of translocation and dicentric chromosomes.

Key words :

서 론

특정 염색체에 특이한 DNA probe를 이용하는 FISH 기법은 물리적, 화학적 및 생물학적 요인에 노출되어 나타나는 염색체의 이상 중 기존의 연구방법으로는 찾을 수 없는 상호전좌와 삽입 등의 염색체 재배열을 구체적으로 확인해 줄 수 있기 때문에 새로운 분자독성기법으로서의 활용성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 이온화 방사선 노출에 의한 염색체형 염색체이상 중 이동원염색체와 상호전좌는 그 생성기전이 유사하기 때문에 이동원염색체가 유전적으로 불안정하여 세포분열을 계속함에 따라 치사하게 되지만 상호전좌는 유전적으로 안정되어 방사선에 노출 후 비교적 오랜 기간 생존하게 된다는 점을 감안할 때, 상호전좌를 측정할 수 있는 FISH기법은 방사선 노출의 생물학적 선량계로서 그 유용성이 증대되고 있다.

그러나 상호전좌와 이동원염색체는 두 개의 염색체가 각각 절단된 후 이들이 다시 결합될때의 양상만 다르기 때문에 그 생성빈도는 동일할 것으로 예상되었지만(Evans, 1962), x-선 및 γ 선 등의 이온화 방사선과 bleomycin을 대상으로 한 여러 연구에서 상호전좌가 이동원염색체보다 더 높은 빈도로 나타났다고 보고하고 있다(Lucas *et al.*, 1989, Natarajan *et al.*, 1992, Schmid *et al.*, 1992, Bauchinger *et al.*, 1993, Ellard, 1995, Chung *et al.*, 1996, 1997).

상호전좌의 빈도가 이동원염색체 빈도보다 더 높은 빈도로 나타나는 이유로서 Tucker 등(1993)은 관찰자의 편견 및 배양시간에 따라 두 번째 세포분열을 하는 세포가 존재하기 때문이라고 제안하였지만 최근에는 상호전좌와 이동원염색체의 생성기전이 다를 수 있다는 가능성이 제시되고 있다. 즉 손상된 DNA 상해가 회복되는 과정에서의 오류로 인해 상호전좌나 이동원염색체로 형성되는데 그 회복과정에서 차이가 있음을 지적하고 있지만 분자수준에서의 형성기전은 아직 밝혀져 있지 않다.

*To whom correspondence should be addressed

Dominguez 등(1998)은 CHO 세포의 돌연변이주인 EM9 세포에 BrdU를 처리한 결과 상호전좌의 생성 빈도가 자매 염색분체교환 빈도와 비례한다는 연구결과를 얻었으며, 이를 근거로 상호전좌와 자매염색분체교환 생성간에는 유사한 기전이 있을 가능성을 보고하였지만 CHO 세포의 또 다른 돌연변이 주인 AA8 세포를 이용한 유사한 연구(Dominguea, 2000)에서는 그 결과가 달리 나타났음을 보고하여 세포주의 종류에 따라 각기 다른 양상을 보고 주고 있다.

한편 방사선 피폭이 없는 일반인을 대상으로 한 연구에서 연령증가에 따라 상호전좌의 빈도가 증가되는 사실이 보고되었으며(Chung *et al.*, 1998, Tucker *et al.*, 1994) 이는 상호전좌의 생성기전이 이동원염색체와 다를 수 있다는 것을 의미한다.

본 연구에서는 사람림프구에 방사선을 조사한 후 각기 다른 특성을 지니고 있는 DNA 손상회복 억제제인 3-Aminobenamide(3AB)와 arabinoside(AraC)를 처리하여 나타나는 이동원염색체 및 상호전좌의 발생 빈도를 비교하여 그 생성기전을 구명하고자 시도되었다.

재료 및 방법

사람의 림프구에 방사선을 조사한 후 각종 DNA 손상회복 저해물질, 즉 G1기에 DNA 복제 및 회복 과정에서 Chromatin의 integrity를 유지하는데 필요한 효소인 ADP-ribosyl transferase의 작용을 억제하는 3-Aminobenzamide (3-AB)와 DNA polymerase α 의 작용을 억제하는 Cytosine Arabinoside(Ara-C)를 처리하여, 상호전좌 및 이동원염색체의 생성 빈도에 미치는 영향을 파악함으로써 이들 염색체이상의 생성기전을 구명하여, FISH기법으로 관찰된 상호전좌 및 이동원염색체의 생물학적 선량계로서의 타당성을 검증하였다.

세포 배양 및 염색체 표본 작성

건강한 사람의 혈액을 채취하여 2Gy의 방사선을 조사(dose rate: 2.00 Gy/min, LINAC.Varian 6/100)한 후 phytohaemagglutinin(PHA) 및 10% 우태아 혈청이 포함된 RPMI 배지에 넣고 5% CO₂가 공급되는 배양기에서 48시간 배양하였다. 배양 4시간 후에 DNA 손상회복 억제제인 3-AB 및 Ara C를 각각 2×10^{-3} M 및 5×10^{-5} M의 농도로 3시간 처리한 후 인산원충용액으로 두 번 세척하고 41시간 추가 배양한 후 염색체 표본을 작성하였다.

FISH

본 실험에서는 Spectrum orange로 표지된 4번 염색체 probe(Vysis)를 이용하여 denaturation된 염색체 슬라이드에

Hybridization한 후 3중 filter를 이용하여(DAPI/FITC/Red) 형광현미경으로 관찰하는 직접적인 방법을 사용하였으며 Tucker 등(1995a)에 의해 제안된 명명법인 PAINT(Protocol Aberration Identification and Nomenclature Terminology) system에 근거하여 염색체이상을 분류하였는데 특히 교환형 염색체이상인 상호전좌(translocation: t)와 이동원염색체(dicentric chromosome: dic)를 중점적으로 분석하였다.

관찰 및 사진 촬영

형광 현미경(NIKON, Biophot)을 이용하여 triple band filter 인 D/F/TXRD(DAPI/FICT/Texas Red, Chroma Technology Corp. 61002)로는 Spectrum Orange, Spectrum Green 및 DAPI를 동시에 관찰하였으며, UV-2A filter(NIKON, DM400)로는 DAPI를 관찰하였다.

결 과

사람 림프구에 방사선 조사한 후 DNA 손상회복 억제제인 3-AB 및 AraC를 처리하여 유도된 각종 염색체이상 빈도는 표 1과 같다.

염색체 4번 probe를 이용한 FISH기법에 의하여 관찰한 염색체이상빈도는 상호전좌의 경우 t(BA)가 t(AB)보다 더 많이 나타났으며, 이동원염색체의 경우 dic(BA)가 dic(BB)에 비해 더 높게 나타났다. 또한 방사선 조사 후 AraC가 처리된 경우 3-AB가 처리된 경우보다 상호전좌 및 이동원염색체를 포함한 모든 염색체이상형 빈도가 더 높게 나타났다.

그림 1 및 2는 방사선 조사 후 3-AB를 처리한 후 관찰되는 염색체이상 중 상호전좌와 이동원 염색체의 빈도를 나타낸 결과이다. 이때 상호전좌의 경우 1Gy의 방사선 조사시 세포당 0.038, 2Gy에서 0.098 그리고 3Gy에서는 0.214의 빈도로 나타났으며 3-AB를 처리한 경우는 각각 0.026, 0.098 및 0.207으로 나타나 3-AB처리에 의한 처리한 경우의 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 이동원염색체의 경우 1Gy의 방사선 조사시 세포당 빈도는 0.018, 2Gy에서 0.054 그리고 3Gy에서 0.068로 나타났지만 3-AB를 처리한 경우는 각각 0.028, 0.094 및 0.187로 3-AB를 처리한 경우가 방사선만을 조사한 경우보다 약 1.6배 내지 2.75배 더 높은 빈도로 나타났다.

그림 3 및 4는 방사선 조사 후 AraC를 처리한 후 관찰되는 염색체이상 중 상호전좌와 이동원 염색체의 빈도를 나타낸 결과이다. 이때 상호전좌의 경우 1Gy방사선 조사시 세포당 빈도는 0.038, 2Gy조사시 0.098 그리고 3Gy조사시 0.214로 나타났지만 AraC를 처리한 경우는 각각 0.048, 0.153 및 0.370으로 방사선만을 조사한 경우보다 더 높게

Table 1. Frequencies of translocation, insertions, dicentrics and acentric fragments induced by radiation exposure

Chromosome	No. of Cells Scored	No. of translocations			No. of dicentrics			No. of ring	No. of tracentrics	No. of acentric fragments		No. of insertions	
		t(Ab)	t(Ba)	t-t(aBa)	Total	dic(BA)	Dic(BB)			Total	ring(b)		tracentrics
control	500	1	1	0	2	1	1	2	0	0	1	0	1
control+AraC	500	1	3	0	4	1	2	3	0	0	3	0	1
control+3AB	500	1	1	0	2	2	0	2	0	0	0	0	1
1Cy	500	5	12	0	17	7	2	9	0	0	5	3	3
1Cy+AraC	500	6	16	1	22	11	3	14	1	3	10	10	2
1Cy+3AB	500	6	5	1	12	9	5	14	0	0	4	1	1
2Cy	500	18	30	1	49	18	6	24	1	0	9	5	1
2Cy+AraC	400	21	40	6	67	21	19	40	5	14	20	11	5
2Cy+3AB	500	19	29	1	49	23	10	33	2	4	15	1	1
3Cy	500	44	63	0	107	28	4	32	3	1	16	3	4
3Cy+AraC	500	95	92	3	187	112	48	159	18	10	113	21	3
3Cy+3AB	500	32	71	0	103	62	13	94	7	7	18	8	2

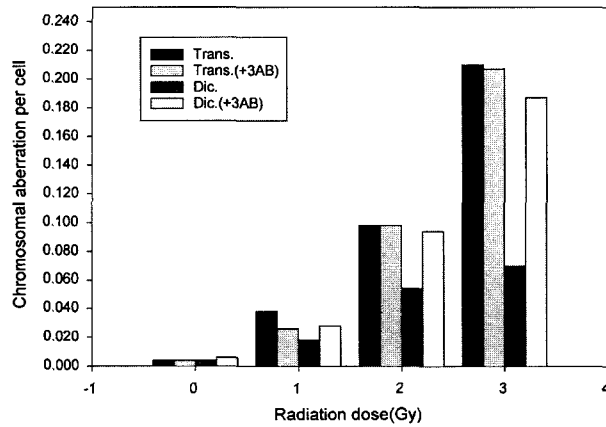


Fig. 1. Effects of 3-aminobenzamide on X-ray-induced translocation and dicentrics in human lymphocytes cultured *in vitro*.

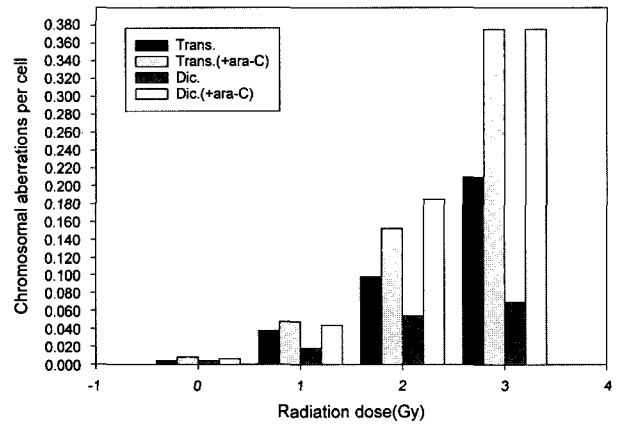


Fig. 3. Effects of ara C on x-ray-induced translocation and dicentrics in human lymphocytes cultured *in vitro*.

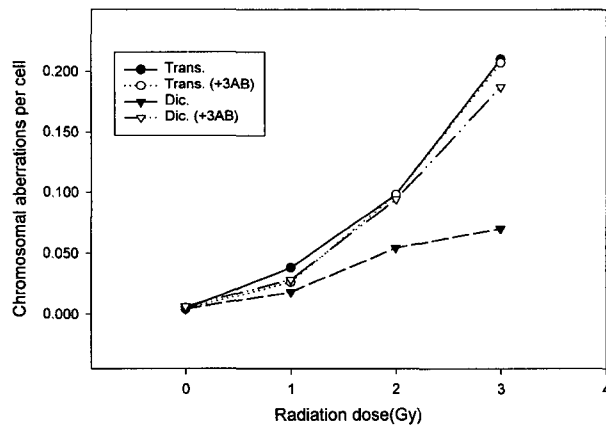


Fig. 2. Effects on 3-aminobenzamide on X-ray-induced translocation and dicentrics in human lymphocytes cultured *in vitro*.

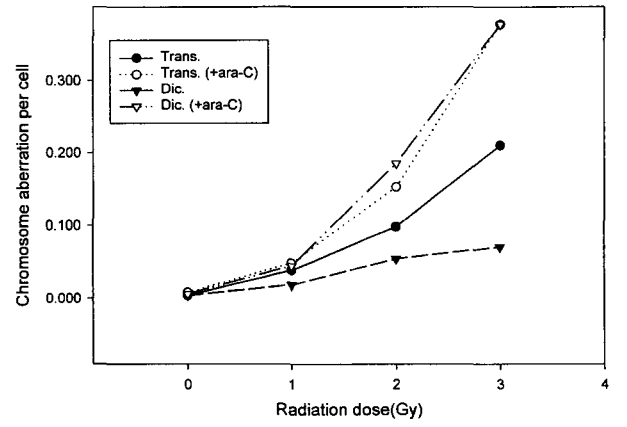


Fig. 4. Effects of ara C on x-ray-induced translocation and dicentrics in human lymphocytes cultured *in vitro*.

관찰되었다. 또한 이동원염색체의 경우 1Gy방사선 조사시 이동원염색체이상 빈도는 세포당 0.018, 2Gy조사시 0.054

그리고 3Gy조사시 0.068로 나타났으며 AraC를 처리한 경우는 각각 0.044, 0.185 및 0.376으로 AraC 처리에 의해

방사선만을 조사한 경우보다 약 2.4배 내지 5.5배 더 높게 관찰되었다.

고 찰

방사선 노출시 생물학적 선량계로 널리 이용되고 있는 염색체형 이상인 이동원염색체와 상호전좌는 그 생성기전이 두 개의 염색체가 각각 절단된 후 이들이 다시 결합될 때의 양식만 다를 뿐 생성빈도는 같을 것으로 예상되어 왔으나 실제 관찰결과 상호전좌의 빈도가 이동원염색체의 빈도보다 항상 더 높게 관찰됨이 보고 되고 있다. 이러한 결과는 이동원염색체와 상호전좌를 유발하는 DNA의 절단형태는 동일하지만 DNA 손상회복 기전의 차이로 인하여 형성되는 염색체이상의 종류가 결정되며 따라서 생성되는 염색체이상빈도가 차이가 있을 것이라는 가정을 제시할 수 있다. 본 연구에서는 이러한 가정을 확인하여 생물학적 선량계로서 FISH 기법의 타당성을 검증하고자 하였다.

본 연구에서는 FISH 기법을 이용하여 사람림프구에 방사선을 조사한 후 각기 다른 특성을 가지고 있는 DNA 손상회복억제제인 3-Aminobenzamide(3AB)와 Cytosine arabinoside (Ara-C)를 처리하였을 때 유도되는 염색체이상을 조사하였다.

3AB는 ADP-ribosyl transferase의 작용을 억제하는데, 이 효소는 DNA가 복제되고 회복되는 동안 Chromatin의 integrity를 유지하는데 필요하다. 본 연구결과 1Gy, 2Gy 및 3Gy의 방사선에 조사된 사람림프구에 3AB를 처리하였을 때 방사선만 노출시킨 경우보다 이동원염색체의 빈도는 크게 증가하였지만, 상호전좌의 빈도는 차이가 없었다. 또한 AraC를 처리한 경우에는 1Gy, 2Gy 및 3Gy의 x선에 조사된 림프구의 이동원염색체 및 상호전좌의 빈도도 증가되었지만 이동원염색체의 빈도증가가 훨씬 크게 나타났다. 이러한 결과는 Natarajan 등(1994)의 1Gy와 2Gy의 x선 조사된 림프구에 3AB 및 AraC 처리결과 이동원염색체의 빈도는 증가시키지만 상호전좌의 빈도에 별 영향을 주지 않았다는 보고와는 차이가 난다. 즉 본 실험결과 AraC는 이동원염색체 뿐만 아니라 상호전좌의 빈도도 증가시켰는데 그 정도는 선량이 증가됨에 따라 확연하게 확인할 수 있었지만 Natarajan 등(1994)의 연구에서는 2Gy의 방사선 조사에서도 차이를 볼 수 없었다고 보고하였다. AraC가 방사선에 의한 상호전좌의 빈도에 미치는 영향을 보고한 타 연구결과를 찾아볼 수 없었기 때문에 이 부분에 대해서는 추후의 연구가 필요하다. 어쨌든 이러한 결과는 이동원염색체와 상호전좌의 생성기전에 차이가 나타났다는 것을 의미한다.

핵 효소의 하나인 poly(ADP-ribose)polymerase(PARP)은 염색질의 구조(Chromatin structure)를 조절하여 DNA 손상

회복에 관여한다고 알려져 있는데, DNA 손상유발물질에 의해 생성된 절단부위(strand breaks)에 두 개의 C-terminal zinc fingers를 거쳐 결합함으로써 DNA 손상회복에 관여하는 효소들을 활성화시키게 된다(D'Amours *et al.*, 1999). PARP는 amino-terminal DNA 결합부위, carboxy-terminal 측쇄부위 및 poly(ADP-ribose)의 결합부위로 작용하는 중앙의 자동변형 부위의 3개의 기능부위로 구성되어있다(Rudat *et al.*, 2001). 이때 3AB는 PARP의 측쇄부위를 방해하여 poly(ADP-ribosyl)ation 활성을 억제하지만 DNA 결합 활성에는 영향을 주지 않게 된다. 따라서 이 효소는 손상부위에 지속적으로 결합하여 다른 DNA 손상회복 효소를 활성화시키기 위한 변형을 하지 못하게 되어, 결국 DNA 가닥 절단의 재결합을 지연시킴으로서 DNA 손상회복을 방해하게 된다는 것으로 알려져 있다(Satoh *et al.*, 1994, Carleton *et al.*, 2001). Newman 등(2000)은 Chinese hamster V79에 x-ray를 조사한 후 염색질 구조의 변화에 따른 DNA 두 가닥 절단의 양과 분포를 조사한 결과 염색질이 응축되어 있는 부위에서 DSB가 감소하였다고 보고하고 있어 염색질의 integrity가 DSB 손상회복에 관여한다는 보여주고 있다. Rudat 등(2001)은 SV40-변형 hamster 세포주인 CO60를 형질전환시킨 세포 COM3 및 COR3에 x-ray를 조사하여 PARP의 DNA 결합부위의 과 발현에 의해 DNA 두 가닥 절단(DSB)의 재조합이 감소되어 결국 DNA 손상회복 속도가 늦어지게 되며, 이러한 결과를 통해 PARP이 DSB의 재조합에 중요한 역할을 하고 있다고 보고하고 있다. 이들 연구결과는 x-ray 조사 후 3AB가 처리된 사람림프구에서의 염색체형 이상 빈도가 증가한 본 연구결과를 뒷받침한다.

Dominguez 등(2000)은 CHO 세포의 돌연변이주인 AA8 세포주에 BrdU를 처리한 후 이 세포의 한 주기인 13시간 후에 3AB를 처리하고 17시간 더 배양한 후 염색체를 조사한 결과 BrdU에 의해 유발된 SCE의 빈도가 3AB 처리에 의해 증가되었지만 상호전좌의 빈도는 별차이가 없었다고 보고하였다. 이러한 이유로서 PARP가 3AB에 의해 억제되는데 이때 chromatin이 그의 conformation을 유지하게 되기 때문에 ribosylation이 억제되면서 DNA 회복효소가 상해부위에 접근하지 못하게 되기 때문이라고 보고하였다. 이러한 결과로 상해부위에 DNA 회복효소의 접근성이 감소되게 되면 상해부위에서 자매염색체분체교환이 생성될 수 있다. 그러나 PARP가 억제되면 나타날 수 있는 또 다른 결과로서 DNA superstructure가 유지되기 때문에 nucleus가 DNA에 접근하기가 어려워지게 되어 더 이상의 DNA 절단이 나타나지 못해 DSB를 형성하지 못하게 된다. 따라서 상호전좌의 빈도의 증가가 나타나지 않을 수 있다는 것을 제시하고 있다. 즉 본 실험에서 3AB에 의해 상호전좌의 빈도가 별

차이없는 현상은 두 번째 기전으로 설명될 수 있으며 이동원염색체의 빈도가 증가되는 현상은 첫 번째 기전으로 설명이 가능하지만 어떠한 순서로 이러한 기전이 작용한 것인가는 확실치 않기 때문에 상호전좌와 이동원염색체의 형성기전을 설명하기는 미흡하다.

진핵세포에서 DSB는 적어도 3가지 기전에 의해 회복된다는 것이 알려져 있는데 첫 번째는 homologous recombination repair(HRR)로서 절단점에서의 원래의 서열로 매우 정교하게 회복시키며, 두 번째는 single strand annealing(SSA)로서 이는 주로 interstitial deletion을 형성하게 되며, 세 번째는 nonhomologous DNA end joining(NHEJ)로 두개의 손상된 말단점(broken end)을 직접 연결시키고 보통 절단 부위에 base pair substitution 삽입 또는 결실 등 작은 정도의 변화를 일으키게 된다.

일반적으로 NHEJ가 척추동물 세포에서 주된 DSB 회복 경로로 알려져 있지만 최근의 연구에서 HRR도 회복기전에 중요하게 관여한다는 것이 알려져 있다(Obe *et al.*, 2002).

각기 다른 염색체의 homologous DNA sequence 사이에서 HRR이 나타날 수 있으며 이는 상호전좌와 이동원 염색체등의 교환형 염색체 이상을 일으킬 수 있다. HRR은 하나의 DSB로부터 시작되어 염색체내 손상을 회복하며 또한 교환형 염색체 이상을 나타낸다. 두방향의 repair sequence 사이의 DSB는 SSA에 의해 회복되는데 이는 염색체결실로 나타난다. NHEJ 및 SSA에 의해 교환형의 염색체 이상이 나타나기 위해서는 적어도 두개의 DSB가 존재해야 하며 회복될 때 이 두가지 경로중 어떤 것이 택해질지 그 조절기전은 확실하지 않지만 세포주기에 따라 각기 다른 정도로 나타난다는 것이 알려져 있다. 또한 DSB 회복에 두가지중 어떠한 경로가 염색체 이상에 얼마큼 기여하는지도 알려져 있지 않다. 즉 NHEJ에 의해서는 주로 이동원 염색체가 유발되며 HRR에 의해서는 이동원 염색체 및 상호전좌가 유발되고 SSA에 의해서는 염색체내 결실이 주로 유발되는 것으로 주장되기 때문에(Obe *et al.* 2002) 본연구결과 3AB에 의해 상호전좌의 빈도가 증가되지 않는 현상은 3AB가 NHEJ 회복경로에 영향을 주며 Ara C에 의해서 상호전좌 및 이동원 염색체의 빈도가 증가되는 현상은 Ara C는 HRR 뿐만 아니라 NHEJ 회복에도 영향을 주기 때문이라고 가정해 볼 수 있다.

Ara-C는 DNA 손상물질에 의해 생긴 DNA adduct을 제거하고 생기는 DNA 상의 gap을 채우게 되는 DNA polymerase α 및 δ 의 작용을 억제하는데 이러한 결과로 DNA의 회복 및 복제과정을 저해하는 것으로 알려져 있다(Surralles *et al.*, 1997, Puerto *et al.*, 1999).

HRR DSB 회복에는 RAD51, RAD52 및 Replication

protein A(RPA)의 3가지 단백질의 상호작용에 의해 이루어진다(Shen *et al.*, 1996, Yu *et al.*, 2001). RAD51 단백질은 상동부위끼리의 재조합을 촉매하여 DNA 가닥 상호전좌를 활성화시키는 역할을 하며, RAD52와 결합(amino acids 291-330)하여 활성정도를 변형시키게 된다. 이때 RAD52는 RPA와 결합하여 DNA 손상부위를 인지하게 된다. RPA는 nucleotide excision repair(NER)에서 DNA 손상을 인지하는 역할을 하게 되는 데(Matsuda *et al.*, 1995), 이는 homologous DSB 회복기전과 NER간 상호작용을 하고 있다는 것을 추정할 수 있다.

Ara-C에 의한 DNA 손상회복억제기전은 excision repair에서의 DNA polymerase의 작용을 억제하여 DNA 상의 gap을 채우지 못하게 함으로써 DNA 손상회복을 억제한다는 것을 제외하면 DSB에서의 손상회복억제기전에 미치는 영향은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 하지만, RPA 복합체에 의해 DSB가 인지된 이후 NER기전에 포함되는 여러 손상회복물질들과 상호작용에 의해 결국 DSB가 회복될 것으로 추정할 수 있으나 이에 대해 추후 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 과학기술부의 원자력 중장기 연구개발사업 연구비로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Bauchinger, M., Schmid, E., Zitselsberger, H., Braselmann, H. and Nahrestedt, U. (1993): radiation-induced chromosome aberrations analysed by two-colour fluorescence in situ hybridization with composite whole chromosome-specific DNA probes and a pancentromeric DNA probe, *Int. J. Radiat. Biol.*, **64**, 179-184.
- Carleton, B.J., Mcintosh, J., Huang, H., Graytock, A. and Hoyt, D.G. (2001): Regulation of bleomycin-induced DNA breakage and chromatin structure in lung endothelial cells by integrins and poly(ADP-ribose) polymerase, *Molecular Pharmacology*, **59**(1), 69-75.
- Chung, H.W., Shon, E.H., Kee, H.S. and Ha, S.W. (1996): Radiation induced chromosome aberration in human lymphocyte detected by fluorescence in situ hybridization, *Environ. Mutagen & Carcinogen*, **16**(2), 88-9.
- Chung, H.W., Kim, S.Y. and Shin, E.H. (1998): Frequency of chromosome aberrations detected by fluorescence in situ hybridization using triple chromosome-specific probes in a healthy Korean population, *Environ. Mutagen & Carcinogen*, **18**(2), 109-115.
- D'Amours, D., Desnoyers, D., D'silva, I and Poiries, G.G. (1999): Poly(ADP-ribose)ation reaction in the regulation of nuclear

- function, *Biochemical Journal*, **342**, 249-268.
- Dominguez, I., Daza, P., Natarajan, A. T. and Cortes, F. (1998): A high yield of translocation parallels the high yield of sister chromatid exchanges in CHO Mutant EM 9, *Mutat. Res.*, **398**, 67-73.
- Dominguez, I., Mateos, S. and Cortes, F. (2000): Yield of SCE and translocations produced by 3 aminobenzamide in cultured chinese hamster cells, *Mutat. Res.*, **448**, 29-34.
- Ellarad, S., Parry, E.M. and Parry, J.M. (1995): Use of multicolour chromosome painting to identify chromosomal rearrangements in human lymphocytes exposed to bleomycin: A comparison with conventional cytogenetic analysis of giemsa-stained chromosomes, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **26**, 44-54.
- Evans, H.J. (1962): Chromosome aberrations induced by ionizing radiations, *International Review of Cytology*, **13**, 221-320.
- Lucas, J.N., Tenjin, T., Straume, T., Pinkel, D., Moor, D., Litt, M. and Gray, J.W. (1989): Rapid human chromosome aberration analysis using fluorescence in situ hybridization, *Int. J. Radiat. Biol.*, **56**, 35-44.
- Natarajan, A.T., Vyas, R.C., Darroudi, F. and Vermeuler, S. (1992): Frequencies of X-ray induced chromosome translocations in human peripheral lymphocyte as detected in situ hybridization using chromosome-specific DNA libraries, *Int. J. Radiat. Biol.*, **61**, 199-203.
- Natarajan, A.T., Balajee, A.S., Boei, J.J.W.A., Chatterjee, S., Darroudi, F., Grigorova, M., Noditi, M. Oh, H.J., Slijepcevic P. and vermeulen, S. (1994): Recent developments in the assessment of chromosomal damage, *Int. J. Radiat. Biol.*, **66**(5), 615-623.
- Newman, H.C., Prise, K.M. and Michael, B.D. (2000): The role of high-order chromatin structure in the yield and distribution of DNA double-strand breaks in cells irradiated with x-rays α -particles, *Int. J. Radiat. Biol.*, **76**(8), 1085-1093.
- Obe, G., Pfeiffer, P., Savage, J.R.K., Johannes, C., Geodecke, W., Jeppeson, P., Natarajan, A.T., Mortinez-Lopez. W., Folle, G.A. and Drets, M.E. (2002): Chromosome aberrations' formation, identification and distribution, *Mutat. Res.*, **504**, 17-36.
- Rudat, V., Bachmann, N., Kirpper, J.H. and Weber, K.J. (2001): Overexpression of the DNA-binding domain of poly(ADP-ribose) polymerase inhibits rejoining of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks, *Int. J. Radiat. Biol.*, **77**(3), 303-307.
- Satoh, M.S., Poirier, G.G. and Lindahl, T. (1994): Dual function for poly(ADP-ribose) synthesis is reponse to DNA strand breakage, *Biochemistry*, **33**, 7099-7106.
- Schmid, E., Zitgelsberger, H., Braselmann, H., gray, J.W. and Bauchinger, M. (1992): Radiation-induced chromosome aberrations analysis by fluorescence in situ hybridization with a triple combination of composite whole chromosome-specific DNA probes, *Int. J. Radiat. Biol.*, **62**(6), 675-678.
- Tucker, J.D. Ramsey, M.J., Lee, D.A. and Hinkler, J.L. (1993): Validation of chromosome painting as a biodosimeter in human peripheral lymphocytes following acute exposure to ionizing radiation *in vitro*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **64**, 27-37.
- Tucker, J.D., Danise, A.L., Marelym, J.R., Briner, J., Olsen, L. and Moore, D.H. (1994): On the frequency of chromosome exchanges in a cohort population measured by chromosome painting, *Mutat. Res.*, **3135**, 193-202.