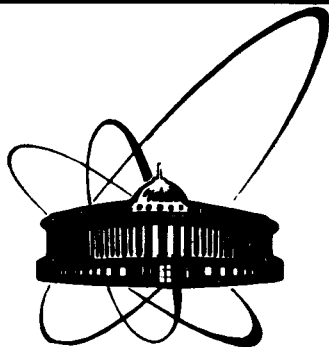


С 349д

82-882



**объединенный
институт
ядерных
исследований
дубна**

1242/83

19-82-882

С.Козубек, Е.А.Красавин

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ
РАЗНОГО КАЧЕСТВА И РЕПАРАЦИЯ ДНК
(теоретический анализ).**

**ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ НА БАКТЕРИИ
ESCHERICHIA COLI**

Модель инаktivации бактерий

Направлено в журнал "Радиобиология"

1982

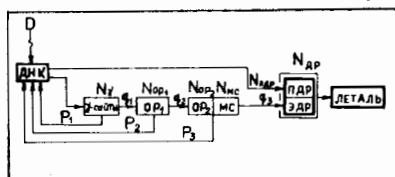
Известно, что ионизирующие излучения индуцируют в клетках широкий спектр первичных повреждений ДНК. Наиболее значимыми, играющими решающую роль в летальном действии излучений, являются одностранные и двусторонние разрывы /ОР и ДР/ ДНК. В настоящее время общепризнано, что ОР возникают не только вследствие разрыва главной цепи валентности, но и в процессе репарации первичных γ -сайтов, которые могут трансформироваться в ОР. У *E.coli* деградация ДНК как необходимый этап репарации находится в состоянии определенного баланса с процессами ресинтеза поврежденных участков^{/1/}. Под влиянием экзонуклеаз в ДНК клеток могут возникать протяженные одностранные бреши, которые в случае расположения на комплементарных нитях способны перекрываться с образованием энзиматических ДР /ЭДР/. При фиксации одного ЭДР или прямого ДР /ПДР/ в генетическом аппарате *E.coli* наступает летальный эффект^{/2/}. Репарации ДР у *E.coli* не происходит^{/3/}.

На основе современных представлений о закономерностях индукции и репарации первичных повреждений ДНК у *E.coli* при γ -облучении представляется возможным проведение теоретического анализа закономерностей изменения чувствительности (D_0^{-1}) клеток к действию излучений разного качества, выяснение роли репарации ДНК в биологической эффективности излучений с разной линейной передачей энергии (L).

1. ОБЩАЯ СХЕМА МОДЕЛИ. МЕТАСТАБИЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

На основе современных представлений о закономерностях индукции и репарации первичных повреждений ДНК у *E.coli* при γ -облучении главные этапы молекулярных событий, лежащих в основе лучевой инактивации клеток, можно представить в виде следующей схемы /см. рисунок/. При облучении дозой D в ДНК клеток с частотой ($N_{ПДР}$) индуцируются ПДР и с частотой (N_{γ}) - первичные γ -сайты, трансформирующиеся в ОР. Из общей суммы первичных γ -сайтов можно выделить долю повреждений, восстанавливаемых репарацией $I(N_{\gamma}^r)$, и долю сайтов, не восстанавливаемых этим типом репарации (N_{γ}^{ir}).

Схема индукции и репарации основных типов повреждений ДНК у *E.coli* при действии ионизирующих излучений.



N_Y^r -сайты, в отличие от N_Y^{ir} -сайтов, являются повреждениями, имеющими лигазоспецифические концы, и могут, как указывалось, восстанавливаться одним ферментом - ДНК-лигазой. Однако известно, что с лигазой активно конкурируют нуклеазы^{/24,25/}, переводящие эти первичные повреждения в ОР, восстановить которые репарация I не может. Обозначим вероятности индукции и репарации в единицу времени различных повреждений ДНК соответственно q_1 ; q_2 ; q_3 и p_1 ; p_2 ; p_3 . Пусть p_1 - вероятность восстановления N_Y^r -сайтов. Нерепарируемая часть N_Y^r -сайтов, явившаяся объектом атаки нуклеаз, с вероятностью q_1 образует вместе с N_Y^{ir} -сайтами ОР первого типа /ОР₁/, являющиеся молекулярным субстратом репарации II. N_{OP1}^r таких разрывов может с вероятностью p_2 восстановиться клеткой, а с вероятностью q_2 образовать вместе с нерепарируемой этим типом репарации фракцией N_{OP1}^{ir} ОР второго типа /ОР₂/, которые вследствие экзонуклеазной деградации образуют бреши в нитях ДНК. При расположении двух γ -сайтов на комплементарных нитях после экзонуклеазной расчистки в молекуле ДНК, по-видимому, возможно образование особых "пограничных" состояний, которые можно назвать как метастабильные. Метастабильные состояния /МС/ могут возникнуть, когда между двумя противоположными брешиями нет перекрытия, а имеется некоторое количество неповрежденных нуклеотидов. МС с вероятностью p_3 или репарируются клеткой, как два независимых ОР₂, или с вероятностью q_3 перекрываются, трансформируясь в ДР. Реализация одного ДР /прямого или энзиматического, возникающего из МС/ в геноме E.coli дикого типа или суперрезистентного мутанта является летальным событием для клетки.

Можно предположить, что МС образуются в ДНК клеток в результате существования механизма, ограничивающего пострадиационную деградацию ДНК и препятствующего перекрытию двух, идущих навстречу друг другу, участков расчистки. Эту роль может выполнять продукт гена *tes A* - белок "X" - ингибитор деградации ДНК, индукция которого находится под сложным генным контролем^{/4/}. Белок "X" ограничивает действие самой мощной экзонуклеазы клетки - продукта генов *tes B* и *tes C* экзонуклеазы V. Согласно^{/5/}, индуктором синтеза белка "X", регулируемого генами *tes A*, *tif*, *lex A*, *tes C*, являются продукты экзонуклеазной деградации ДНК. Этот белок обладает способностью узнавания нарушенной структуры ДНК и в присутствии ионов магния связывает концы ОР, препятствуя дальнейшей деградации ДНК.

Предположение о наличии механизма, ограничивающего пострадиационную деградацию ДНК у клеток с нормальным репарационным генотипом, который предотвращал бы образование летальных ДР, согласуется с данными о зависимости количества деградированной ДНК от дозы облучения. Если предположить, что существует некая средняя длина экзонуклеазной расчистки^{/6/}, которая реализовалась бы независимо от того, имеется ли встречный участок деградации или же неповрежденная нить ДНК, то с возрастанием дозы облучения

количество деградированной ДНК должно возрастать. Однако кривая зависимости деградации ДНК у бактерий от дозы γ -облучения имеет отчетливое плато^{/7/}, свидетельствующее о том, что при больших дозах облучения количество деградированной ДНК не увеличивается. В этом случае можно сделать вывод о том, что эксцизионная расчистка идет на некоторое среднее максимальное расстояние l_0 при отсутствии других γ -сайтов на данном участке l_0 . При наличии встречного участка деградации на комплементарной нити, если белок "X" успевает связать какой-либо один конец из двух смежных ОР₂, возможно образование МС. При больших дозах облучения выход ОР₂ (N_{OP2}) равен выходу МС (N_{MC}). По-видимому, МС после лизиса клеток в силу гидродинамических нагрузок на молекулу ДНК^{/8/} выявляются как ДР^{/3/}, однако *in situ* репарируются как ОР. Псевдорепарация ДР у E.coli, отмечаемая в эксперименте^{/3,2/}, возможно, отражает эти процессы. Можно предположить, что в случае, если не происходит связывания смежных концов ОР белком "X", МС может трансформироваться в ДР и вызвать летальный эффект.

2. КИНЕТИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ МОДЕЛИ

Введем следующие обозначения: n_Y^r и n_Y^{ir} - соответственно количество репарируемых и нерепарируемых γ -сайтов в момент времени t , $n_Y = n_Y^r + n_Y^{ir}$; n_{OP1}^r и n_{OP1}^{ir} - соответственно количество репарируемых и нерепарируемых ОР₁ в момент времени t , $n_{OP1} = n_{OP1}^r + n_{OP1}^{ir}$; n_{OP2} - количество ОР₂ в момент времени t ; n_{MC} - количество МС в момент времени t .

Для больших доз облучения, когда $n_{MC} \approx n_{OP2}$, систему дифференциальных уравнений

$$dn_Y = -(q_1 + p_1)n_Y^r dt - q_1 n_Y^{ir} dt \quad /1/$$

$$dn_{OP1} = -(q_2 + p_2)n_{OP1}^r dt - q_2 n_{OP1}^{ir} dt \quad /2/$$

$$dn_{MC} = q_2 n_{OP1} dt - (q_3 + p_3)n_{MC} dt, \quad /3/$$

описывающих кинетику индукции и репарации повреждений ДНК механизмами репарации I, II и III и отличающихся друг от друга по скорости протекания примерно на порядок, можно последовательно решить.

Количество ОР₁ на единицу поглощенной дозы излучения после окончания репарации I будет:

$$N_{OP1} = N_Y^r \frac{q_1}{q_1 + p_1} + N_Y^{ir} \quad /4/$$

Количество OP_2 после завершения репарации II равно:

$$N_{op_2} = N_{op_1}^r \frac{q_2}{q_2 + p_2} + N_{op_1}^{ir} \quad /5/$$

Опишем более подробно процесс репарации OP_1 и индукции МС. Решая /2/ /после завершения репарации I /, при условии $n_{op_1}(0) = N_{op_1}^r = N_{op_1}^r + N_{op_1}^{ir}$, получим:

$$n_{op_1}(t) = N_{op_1}^r e^{-(p_2+q_2)t} + N_{op_1}^{ir} e^{-q_2 t} \quad /6/$$

Решением /3/ при начальном условии $n_{MC} = 0$ будет:

$$n_{MC} = \frac{q_2 N_{op_1}^r}{p_3 + q_3 - p_2 - q_2} e^{-(p_2+q_2)t} - e^{-(p_3+q_3)t} + \frac{q_2 N_{op_1}^{ir}}{p_3 + q_3 - q_2} e^{-q_2 t} - e^{-(p_3+q_3)t} \quad /7/$$

Как следует из /7/, количество МС в ходе репарации III уменьшается в результате восстановления OP_2 . МС, трансформированные в ДР, составляют класс ЭДР, которые вместе с ПДР /характеристика прямого ДР будет дана ниже/ являются основными летальными событиями для клеток дикого типа и суперрезистентного мутанта. Предположим, что к началу деления клетки $n_{MC} = 0$. Для ДР можно записать:

$$dn_{др} = q_3 n_{MC} dt \quad /8/$$

и далее:

$$n_{др} = q_3 \int n_{MC} dt + C_0 \quad /9/$$

где C_0 - постоянная интегрирования, определяемая из первоначального условия $n_{др}(0) = N_{пдр}$. Интегрируя /7/, получаем:

$$n_{др} = \frac{q_2 N_{op_1}^r}{p_3 + q_3 - p_2 - q_2} \int (e^{-(p_2+q_2)t} - e^{-(p_3+q_3)t}) dt + \frac{q_2 N_{op_1}^{ir}}{p_3 + q_3 - q_2} \int (e^{-q_2 t} - e^{-(p_3+q_3)t}) dt + C_0 \quad /10/$$

$$n_{др} = \frac{q_2 N_{op_1}^{ir} q_3}{p_3 + q_3 - p_2 - q_2} \left[\frac{1 - e^{-(p_2+q_2)t}}{p_2 + q_2} - \frac{1 - e^{-(p_3+q_3)t}}{p_3 + q_3} \right] + \frac{q_2 N_{op_1}^{ir} q_3}{p_3 + q_3 - q_2} \left[\frac{1 - e^{-q_2 t}}{q_2} - \frac{1 - e^{-(p_3+q_3)t}}{p_3 + q_3} \right] + N_{пдр} \quad /11/$$

При условии, что процессы индукции и репарации повреждений ДНК происходят достаточно быстро ($t \rightarrow \infty$), получаем для конечного выхода ДР:

$$n_{др} = N_{op_1}^r \frac{q_2 q_3}{(p_2 + q_2)(p_3 + q_3)} + N_{op_1}^{ir} \frac{q_3}{p_3 + q_3} + N_{пдр} \quad /12/$$

Поскольку выход OP_2 связан с выходом OP_1 уравнением /5/, получаем:

$$n_{др} = N_{op_2} \frac{q_3}{p_3 + q_3} + N_{пдр} \quad /13/$$

где первое слагаемое есть количество ЭДР и второе - количество ПДР.

3. ОБРАЗОВАНИЕ МС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

Прежде, чем приступить к определению параметров предлагаемой модели, вычислим вероятность образования МС в зависимости от дозы облучения.

Допустим, что экзонуклеазная деградация ДНК происходит на расстоянии, включающем l_0 нуклеотидов. В том случае, если первичные повреждения, приводящие к образованию OP_2 , лежат на комплементарных участках ДНК на расстоянии, меньшем, чем l_0 нуклеотидов, возможно образование МС. Количество образующихся МС можно рассчитать из параметров N_{op_2} , l_0 и из общего числа пар нуклео-

тидов M , входящих в геном *E.coli*. При среднем количестве OP_2

на геном ($N_{op_2} D$) вероятность того, что конкретный нуклеотид не имеет повреждения, есть $e^{-\frac{N_{op_2} D}{2M}}$. Вероятность того, что в пределах $2 l_0$ нуклеотидов от первичного γ -сайта, приводящего к возникновению OP_2 , на комплементарной нити не возникнет второй аналогичный γ -сайт, будет:

$$\left(e^{-\frac{N_{op_2} D}{2M}} \right)^{2\ell_0} = e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}}$$

И вероятность возникновения такого события равна

$$1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}}$$

а на весь геном:

$$N_{op_2} D \left(1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}} \right)$$

Доза, при которой образуется в среднем на геном одно МС, определяется как:

$$1 = N_{op_2} D \left(1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}} \right) \quad /14/$$

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ДЛЯ КЛЕТОК ДИКОГО ТИПА

Согласно /9,10-12/ можем принять, что выход OP_1 для *E.coli* составляет $1,7 \cdot 10^{-12}$ сГр⁻¹ дальтон⁻¹ и выход OP_2 будет равным 10^{-13} сГр⁻¹ дальтон⁻¹ /13,14/. Учитывая, что скорость репарации I и II >> III /7/ и /11/ можно значительно упростить:

$$n_{MC}(t) = \frac{q_2}{p_2+q_2} N_{op_1} e^{-(p_3+q_3)t} + N_{op_2} e^{-(p_3+q_3)t} = N_{op_2} e^{-(p_3+q_3)t} \quad /15/$$

аналогично:

$$n_{др}(t) = q_3 N_{op_2} \frac{1 - e^{-(p_3+q_3)t}}{p_3 + q_3} + N_{пдр} \quad /16/$$

Кинетику индукции и репарации OP_2 , образующих МС и измеряемых как ДР, можно описать следующим образом:

$$n_{др}^{из} = N_{op_2} \frac{q_3}{p_3+q_3} (1 - e^{-(p_3+q_3)t}) + N_{op_2} e^{-(p_3+q_3)t} + N_{пдр} \quad /17/$$

где $n_{др}^{из} = n_{MC} + n_{др}$ - измеряемый выход ДР.

При $N_{op_2} = 0,047$ Гр^{-1/12-14/} имеем оптимальные значения $p_3 = 1,8 \text{ ч}^{-1}$ и $q_3 = 0,255 \text{ ч}^{-1}$, которые обеспечивают наилучшее соответствие экспериментальных данных с расчетными по выходу в среднем на геном одного ДР в зависимости от времени пострадиационной инкубации клеток /3/. Расчет сделан в предположении, что количество МС = OP_2 . Это условие может выполняться или при высокой дозе облучения, или же в случае достаточно большой величины ℓ_0 . При определении выходов ДР у *E.coli* и то и другое обстоятельства имеют место в условиях эксперимента /2,9,10,13/.

Количество МС и ЭДР при любой D получим, умножая сумму

$$n_{эдр} + n_{MC} \text{ на } \left(1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}} \right) D = \Theta D:$$

$$\begin{aligned} [n_{MC}(t) + n_{эдр}(t)] \Theta D &= N_{op_2} D \left[e^{-\frac{-(p_3+q_3)t}{M}} + (1 - e^{-\frac{q_3}{p_3+q_3}t}) e^{-\frac{-(p_3+q_3)t}{M}} \right] \times \\ &\times \left(1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}} \right) D. \end{aligned} \quad /18/$$

После завершения репарации III количество летальных повреждений, приходящихся на геном при дозе D, запишется в виде:

$$\begin{aligned} H &= [n_{эдр}(t_{\infty})] \Theta D + N_{пдр} D = N_{op_2} D \frac{q_3}{p_3+q_3} \left(1 - e^{-\frac{N_{op_2} D \ell_0}{M}} \right) + \\ &+ N_{пдр} D. \end{aligned} \quad /19/$$

(-H) является показателем экспоненты кривой выживания клеток в зависимости от D γ-лучей. Величина плеча на кривой выживания *E.coli* дикого типа /6/ соответствует значению ℓ_0 $5 \cdot 10^5$ нуклеотидов. На основе этого значения ℓ_0 можем оценить величину начального наклона зависимости деградации ДНК от D, которая составляет 0,26% Гр⁻¹. Величина начального наклона этой зависимости, полученная в эксперименте, равна 0,2% Гр⁻¹ /7,15/.

5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ДЛЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МУТАНТОВ

Известно, что ряд мутационных дефектов репарации ДНК у клеток влечет за собой повышение их чувствительности к ионизирующим излучениям /6,16,17/. Нарушение нормальной репарации ДНК приводит

к снижению способности клеток репарировать ОР. Работами /2,3,6/ показано, что у чувствительных мутантов к летальному эффекту приводят не только ДР, но и ОР, репарация которых нарушена. Определим параметры, используемые в рассматриваемой модели, для некоторых гес-мутантов.

гес А-мутант. Блок гес А-гена, кодирующего синтез белка "Х", приводит к резкому возрастанию чувствительности клеток к действию γ -лучей / $D_0 = 11 \text{ Гр}^{1/2}$ /. Известно, что гес А-ген участвует в контроле многих индуцибельных функций /18/, в том числе продукт этого гена в дорепликативной репарации необходим для регулирования процесса деградации ДНК /4,5/. При подавлении гес А-функции наблюдается резкое возрастание размеров деградации ДНК /17/.

Высокую чувствительность гес А-мутанта можно объяснить тем, что при уменьшении вероятности p_3 инактивация клеток происходит от нерепарированных OP_2 . Однако необходимо при этом допустить, что репарация I и II осуществляется достаточно эффективно, восстанавливая значительную часть γ -сайтов. Действительно, сверхбыстрая система репарации у гес-мутантов функционирует столь же эффективно, как и у клеток дикого типа, устраняя до 90-95% OP^{19} . На основании величины $D_0 = 11 \text{ Гр}$ для гес А-мутанта можем принять величину выхода OP_2 как $N_{OP_2} = 0,1 \text{ Гр}^{-1}$.

гес ABC-мутант. У данного мутанта отсутствует экзонуклеаза V^{16} . Характерной особенностью гес ABC-мутанта является низкая деградация ДНК при высокой радиочувствительности / $D_0 = 12-15 \text{ Гр}^{1/2}$ /. В то же время $D_{др}$ составляет $\sim 100 \text{ Гр}$ и не меняется в зависимости от времени пострadiационной инкубации клеток /2,3/. Так же, как и в случае с гес А-мутантом, для гес ABC-штамма на основании значения $D_0 = 12 \text{ Гр}$ можем принять величину $N_{OP_2} = 0,1 \text{ Гр}^{-1}$. Поскольку у клеток данного штамма отсутствует гес ВС-зависимая экзонуклеаза V, в этом случае можно ожидать меньшего размера брешей, образующихся в результате деградации ДНК. Учитывая, что $D_{др} \approx 100 \text{ Гр}$, можем, пользуясь /14/, рассчитать величину ℓ_0 , которая для данного мутанта составляет $2 \cdot 10^4$ нуклеотидов.

6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ДЛЯ СУПЕРРЕЗИСТЕНТНОГО МУТАНТА

Для суперрезистентного мутанта Gаш-444, по-видимому, характерна лучшая, по сравнению с диким типом, балансировка процессов экзонуклеазной деградации ДНК и индукции "Х" -белка, ограничивающего действие нуклеолитических ферментов. Величина D_0 для этого штамма составляет 720 Гр, а $D_{др} \approx 150 \text{ Гр}$ непосредственно после облучения и 800 Гр через 3 часа пострadiационной инкубации /20/.

Повышенную резистентность клеток этого штамма можно объяснить более эффективной работой репарации III /меньшим значением параметра q_3 /, в результате чего уменьшается выход ЭДР. Учитывая это обстоятельство, а также то, что величину N_{OP_2} можем принять такой же, как и для клеток дикого типа $N_{OP_2} \approx 0,047 \text{ Гр}^{-1}$, имеем значение $q_3 \approx 0,05$. На основании величины плеча кривой выживания суперрезистентных клеток /21/ можем вычислить ℓ_0 , которая составляет $\sim 2 \cdot 10^5$ нуклеотидов.

Таким образом, решая систему дифференциальных уравнений, описывающих кинетику индукции и репарации повреждений ДНК, мы определили, на основе имеющихся экспериментальных данных, параметры, необходимые для расчета чувствительности клеток E.coli в случае γ -облучения. При анализе закономерностей изменения чувствительности разных штаммов E.coli от величины L необходимо иметь информацию о выходе ОР и ДР ДНК при действии на клетки излучений с возрастающими значениями L.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслер С.Е. Успехи совр.биологии, 1976, 82, с.181-198.
2. Бреслер С.Е., Носкин Л.А., Суслов А.В. В кн.: Повреждение и репарация ДНК. Изд-во Ин-та биологической физики АН СССР, Пущино, 1980, с.27-42.
3. Бреслер С.Е., Носкин Л.А., Суслов А.В. Радиобиология, 1981, 21, с.3-7.
4. Inouе M., Pardee A.B. J.Biol.Chem., 1970, 245, p.5013-5019.
5. Gudas L.J., Pardee A.B. Proc.Mat.Acad.Sci., USA, 1975, 72, p.2330-2334.
6. Бреслер С.Е., Носкин Л.А. Радиобиология, 1978, 18, с.548-555.
7. Hamelin C., Youngs D.A., Smith K.C. J.Bacteriol., 1976, 127, p.1307-1314.
8. Стручков В.А. Радиобиология, 1970, 10, с.323-331.
9. Bonura T., Youngs D.A., Smith K.C. Int.J.Radiat.Biol., 1975, 28, p.539-548.
10. Freifelder D. J.Mol.Biol., 1968, 35, p.303-309.
11. Wilkins R.J. Int.J.Radiat.Biol., 1971, 20, p.497-500.
12. Town C.D., Smith K.C., Kaplan H.S. Radiat.Res., 1972, 52, p.99-114.
13. Bresler C.E. et al. Molec.gen.Gent., 1978, 163, p.75-85.
14. Lehnert S., Moroson H. Radiat.Res., 1971, 45, p.299-310.
15. Cramp W.A. et al. Int.J.Radiat.Biol., 1976, 29, p.385-389.
16. Жестяников В.Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. "Наука", Л., 1979.
17. Youngs D.A., Bernstein I.A. J.Bacteriol., 1973, 113, p.901-906.
18. Witkin E.M. Brookhaven Symp.Biol., 1967, 20, p.17-55.

19. Serna F.R., Samoilenko J.J. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1975, 67, p.1415-1421.
20. Бреслер С.Е., Вербенко В.Н., Калинин В.Л. Генетика, 1982, 18, с.1245-1262.
21. Бреслер С.Е., Вербенко В.Н., Калинин В.Л. Генетика, 1980, 16, с.1753-1763.

НЕТ ЛИ ПРОБЕЛОВ В ВАШЕЙ БИБЛИОТЕКЕ?

Вы можете получить по почте перечисленные ниже книги, если они не были заказаны ранее.

ДЗ-11787	Труды III Международной школы по нейтронной физике. Алушта, 1978.	3 р. 00 к.
Д13-11807	Труды III Международного совещания по пропорциональным и дрейфовым камерам. Дубна, 1978.	6 р. 00 к.
	Труды VI Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1978 /2 тома/	7 р. 40 к.
Д1,2-12036	Труды V Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1978	5 р. 00 к.
Д1,2-12450	Труды XII Международной школы молодых ученых по физике высоких энергий. Приморско, НРБ, 1978.	3 р. 00 к.
	Труды VII Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц, Дубна, 1980 /2 тома/	8 р. 00 к.
Д11-80-13	Труды рабочего совещания по системам и методам аналитических вычислений на ЭВМ и их применению в теоретической физике, Дубна, 1979	3 р. 50 к.
Д4-80-271	Труды Международной конференции по проблемам нескольких тел в ядерной физике. Дубна, 1979.	3 р. 00 к.
Д4-80-385	Труды Международной школы по структуре ядра. Алушта, 1980.	5 р. 00 к.
Д2-81-543	Труды VI Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1981	2 р. 50 к.
Д10,11-81-622	Труды Международного совещания по проблемам математического моделирования в ядерно-физических исследованиях. Дубна, 1980	2 р. 50 к.
Д1,2-81-728	Труды VI Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1981.	3 р. 60 к.
Д17-81-758	Труды II Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1981.	5 р. 40 к.
Д1,2-82-27	Труды Международного симпозиума по поляризационным явлениям в физике высоких энергий. Дубна, 1981.	3 р. 20 к.
Р18-82-117	Труды IV совещания по использованию новых ядерно-физических методов для решения научно-технических и народнохозяйственных задач. Дубна, 1981.	3 р. 80 к.
Д2-82-568	Труды совещания по исследованиям в области релятивистской ядерной физики. Дубна, 1982.	1 р. 75 к.
Д9-82-664	Труды совещания по коллективным методам ускорения. Дубна, 1982.	3 р. 30 к.
ДЗ,4-82-704	Труды IV Международной школы по нейтронной физике. Дубна, 1982.	5 р. 00 к.

Рукопись поступила в издательский отдел
20 декабря 1982 года.

Заказы на упомянутые книги могут быть направлены по адресу:
101000 Москва, Главпочтамт, п/я 79
Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований

**ТЕМАТИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ ПУБЛИКАЦИЙ
ОБЪЕДИНЕННОГО ИНСТИТУТА ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

Индекс	Тематика
1.	Экспериментальная физика высоких энергий
2.	Теоретическая физика высоких энергий
3.	Экспериментальная нейтронная физика
4.	Теоретическая физика низких энергий
5.	Математика
6.	Ядерная спектроскопия и радиохимия
7.	Физика тяжелых ионов
8.	Криогеника
9.	Ускорители
10.	Автоматизация обработки экспериментальных данных
11.	Вычислительная математика и техника
12.	Химия
13.	Техника физического эксперимента
14.	Исследования твердых тел и жидкостей ядерными методами
15.	Экспериментальная физика ядерных реакций при низких энергиях
16.	Дозиметрия и физика защиты
17.	Теория конденсированного состояния
18.	Использование результатов и методов фундаментальных физических исследований в смежных областях науки и техники
19.	Биофизика

Козубек С., Красавин Е.А. 19-82-882
Биологическая эффективность ионизирующих излучений разного качества и репарация ДНК /теоретический анализ/. Действие излучений на бактерии Escherichia Coli. Модель инактивации бактерий

Рассматривается зависимость радиочувствительности бактерий Escherichia coli /дикого типа, суперрезистентного и рес-мутантов/ от линейной передачи энергии излучений. На основании анализа особенностей индукции и репарации у E.coli основных типов лучевых повреждений ДНК - однонитевых и двунитевых разрывов построена неформальная модель инактивации клеток, различающихся по чувствительности. Вводится понятие "Метастабильное состояние" /МС/, характеризующее особый тип повреждений, связанный с образованием однонитевых протяженных брешей деструкции в комплементарных нитях ДНК. Обсуждаются возможные механизмы, ответственные за формирование МС. Представлены кинетические уравнения модели, определены параметры для чувствительных и суперрезистентного мутантов.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1982

Kozubek S., Krasavin E.A. 19-82-882
Biological Effectiveness of Ionizing Radiations of Different Quality and the Repair of DNA Damage (Theoretical Analysis). The Effect of Ionizing Radiations on Bacteria Escherichia Coli

The dependence of the radiosensitivity of bacteria (wild types, superresistant and rec-mutants) on linear energy transfer (LET) is considered. Nonformal model of the inactivation of different bacterial mutants has been constructed on the basis of available experimental data. The concept of "metastable sites" (MS) has been introduced. MS are special DNA lesions arising from great nucleolytic gaps on both strands of DNA. Different mechanisms responsible for MS formation are considered. Kinetic equations of the model are solved and the parameters are determined for both sensitive and resistant mutants.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1982

Перевод О.С.Виноградовой.