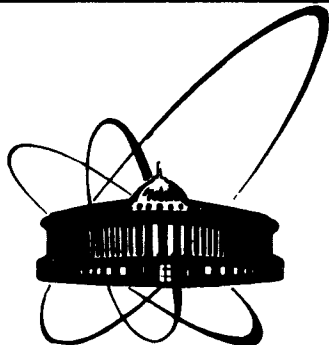


С 349Д

82-884



ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

1243 / 83

19-82-884

С.Козубек, Е.А.Красавин

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ
РАЗНОГО КАЧЕСТВА И РЕПАРАЦИЯ ДНК
(теоретический анализ).
ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ
НА БАКТЕРИИ *ESCHERICHIA COLI*.

Чувствительность клеток
при действии излучений
с разной линейной передачей энергии

Направлено в журнал "Радиобиология"

1982

Как известно, к настоящему времени проведены обстоятельные оценки выходов одностранных разрывов /ОР/ и двустранных разрывов /ДР/ ДНК у клеток про- и эукариот. На основании этих оценок проведем расчет зависимости радиочувствительности (D_0^{-1}) клеток от L , с использованием аппарата микродозиметрии ^{1,2/}.

Предположим, что D так достаточно велика, что вероятность выживания клеток S при удельной поглощенной энергии z в объеме нуклеоида бактериальной клетки выражается экспоненциальной функцией:

$$S(z) = e^{-a \cdot z}, \quad /1/$$

где $a = N_{OP2} \cdot \frac{q_3}{p_3 + q_3} + N_{пдр}$ - для дикого и суперрезистентного

штаммов *E.coli*, $a = N_{OP2} \cdot \frac{q_2}{p_2 + q_2} + N_{пдр}$ - для чувствительных му-

тантов; a определяется репарационным генотипом клетки (R), выходом OP_1 и $ДР$, которые, в свою очередь, зависят от L и E . В общем виде можно записать $a = a(R, L, E)$. Согласно /1/, вероятность инактивации клетки G при выделении энергии z в нуклеоиде клетки можно выразить как:

$$G(R, L, E, z) = 1 - e^{-a(R, L, E) \cdot z}. \quad /2/$$

Используя известную формулу ^{2/}, D_0^{-1} можно выразить следующим образом:

$$D_0^{-1}(R, L, E) = \frac{1}{z_F} \cdot \int G(R, L, E, z) \cdot f_1(z) \cdot dz, \quad /3/$$

где $f_1(z)$ - плотность распределения удельной энергии z в объеме нуклеоида клетки.

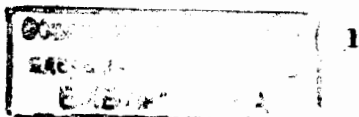
В предположении $q = 194 \sigma_0^n / E^{3,42} < 1$ ^{2/} можно использовать следующую аппроксимацию для расчета /3/:

$$D_0^{-1} = \mu \cdot \frac{a}{F(x_1)} + (1 - \mu) \cdot a \cdot \phi(q, \omega), \quad /4/$$

где $\mu = 1 - 0,05 \cdot E^{-0,22} \cdot \ln \frac{1}{q}$,

$$F(x_1) = \frac{2}{3} \cdot x_1 / \left\{ 1 - \frac{2}{x_1^2} \cdot [1 - e^{-x_1} \cdot (1 + x_1)] \right\}, \quad /5/$$

$$\phi(q, \omega) = 1 - \sum_{i=2}^{\infty} \frac{\omega^{i-1}}{(i-1) \cdot i!} \cdot \frac{1 - q^{i-1}}{[\ln(q)]^i}, \quad /6/$$



$$x_1 = 24 \cdot a \cdot \mu \cdot \frac{L}{\sigma_0^n}, \quad /7/$$

$$\omega = 16 \cdot a \cdot (1 - \mu) \cdot \frac{L}{\sigma_0^n}. \quad /8/$$

Здесь L выражается в кэВ/мкм, σ_0^n - мкм², a - сГр⁻¹ и E - МэВ/нуклон.

Таким образом, для определения $D_0^{-1}(L)$ расчетными параметрами в предлагаемой модели являются:

параметры излучения - (L, E) ;

биологические параметры - $R(p_2, q_2, p_3, q_3)$ и размер нуклеоида *E. coli*, имеющий величину $\sigma_0^n = 0,3$ мкм²/3/;

вероятность образования OP_1 на одну ионизацию - w .

На рис.1 представлены экспериментальные данные и результаты расчетов зависимости $D_0^{-1}(L)$, выполненные по /4/ для *E. coli* дикого типа, чувствительных и суперрезистентного мутантов. Расчеты проведены для ионов в диапазоне энергий 4-10 МэВ/нуклон. Как можно видеть, клеткам с разной способностью к репарации повреждений ДНК свойственен различный характер зависимости $D_0^{-1}(L)$. Кривая $D_0^{-1}(L)$ для клеток дикого типа имеет небольшой максимум в области $L = L_t \approx 50$ кэВ/мкм, причем характер этой кривой определяется величиной D_0^{-1} при действии излучений с малой L и может описываться кривыми $D_0^{-1}(L)$ 1-го рода без максимума и $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода с максимумом.

Уже указывалось ранее, что чувствительность к γ -облучению клеток *E. coli* дикого типа может в значительной степени варьировать в зависимости от условий, влияющих на баланс репарационных ферментов клетки, который в конечном счете определяет величину N_{op} , однозначно связанную с выходом ЭДР. Выход ЭДР при γ -облучении в случае сдвига репарационного баланса в сторону подавления нуклеазной активности снижается. Уменьшение удельного вклада ЭДР в общий выход ДР приводит к повышению радиорезистентности клеток. Наоборот, повышение нуклеазной активности по сравнению с полимеразной сопровождается возрастанием радиочувствительности клеток. Вариации чувствительности *E. coli* K-12 одного и того же штамма при γ -облучении, судя по данным разных авторов /4-6/, очевидно, отражают вариабельность условий эксперимента в каждом конкретном случае. С возрастанием L эти вариации радиочувствительности уменьшаются, поскольку снижается роль ЭДР в инактивирующем действии и возрастает доля ПДР ДНК.

Для суперрезистентного мутанта, которому, по-видимому, свойственна более динамичная экспрессия *hcsA*-гена, кодирующего синтез "X"-белка, способного оперативно связывать концы OP и ограничивать действие экзонуклеаз, выход ЭДР при γ -облучении наименьший из всех рассмотренных штаммов *E. coli*. Это обстоятельство находит отражение в низкой чувствительности данных клеток к γ -облучению /рис.1, кривая 3/. Однако возрастание выхода ПДР с увеличением L сопровождается резким повышением чувствительнос-

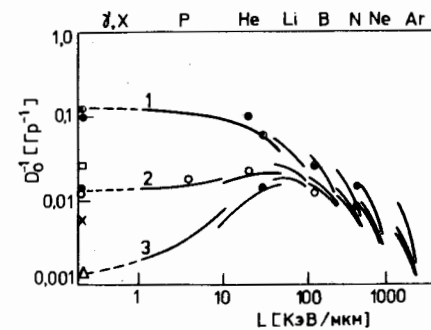


Рис.1. Экспериментальные и расчетные величины радиочувствительности *E. coli* K-12 дикого типа /2/, репарационных *hcs*-мутантов /1/, суперрезистентного мутанта /3/ в зависимости от (L) . Расчет зависимости $D_0^{-1}(L)$ выполнен по /3/ для частиц с энергией 4-10 МэВ/нуклон. Прерывистость кривых $D_0^{-1}(L)$ обусловлена разным характером РРПЭ в треке частиц с одинаковой L , но различной E . Экспериментальные точки соответствуют: \bullet - \bullet -/6/, \circ - \circ -/12/, \square -/9/, \times - Δ -/10/. По оси абсцисс: ЛПЭ, кэВ/мкм; по оси ординат: радиочувствительность, Гр⁻¹.

ти суперрезистентного мутанта к излучениям с высоким L до максимальных значений, приблизительно соответствующих и дикому типу. Нивелирование чувствительности этих штаммов при $L_t \approx 50$ кэВ/мкм свидетельствует о решающей роли ПДР в инактивирующем действии тяжелых частиц на указанные типы клеток *E. coli*.

Мутационный блок репарации OP приводит к резкому возрастанию чувствительности клеток в случае γ -облучения и ее монотонному падению с ростом L /рис.1, кривая 1/. Такая зависимость $D_0^{-1}(L)$ свойственная *hcs*-мутантам, представляет собой типичную кривую $D_0^{-1}(L)$ 1-го рода. Ниспадающий характер этой кривой с увеличением L объясняется возрастанием флуктуации поглощенной энергии z по чувствительным микрообъемам клеток /избыточному выделению энергии в одних клетках и отсутствию такового в других/, поскольку летальными для *hcs*-мутантов являются не только ДР, но преимущественно OP ДНК /4/.

Кривая $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода, наблюдающаяся для суперрезистентного мутанта, определяется, с одной стороны, способностью репарационной системы клетки снижать выход ЭДР при малых значениях L , с другой - возрастанием выхода ПДР ДНК при увеличении L . В области $L > L_t$ отмечается падение чувствительности всех штаммов, обусловленное неравномерностью распределения энергии по чувствительным микрообъемам клеток. Таким образом, для изогенных с диким типом штаммов *E. coli*, имеющих различный репарационный генотип, удается наблюдать все известные формы зависимости $D_0^{-1}(L)$. Обращает на себя внимание область перегиба кривых $D_0^{-1}(L)$ для разных штаммов. У чувствительного мутанта этот перегиб отмечается в области меньших значений в отличие от клеток дикого типа и суперрезистентного мутанта. Более отчетливо это видно на рис.2, где представлена зависимость поперечного сечения инактивации σ_{in} клеток от L . Как можно видеть, выход на плато кривой $\sigma_{in}(L)$ для чувствительного мутанта происходит при меньших значениях

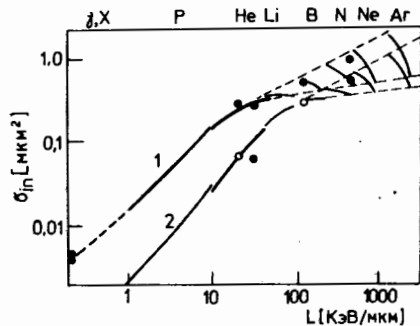


Рис.2. Зависимость поперечного сечения инактивации клеток дикого типа /2/ и *his*-мутантов /1/ от *L*. Экспериментальные точки соответствуют обозначениям на рис.1. Расчет проведен для ионов с энергией 4-10 МэВ/нуклон. Верхние пунктирные линии кривых 1 и 2 соответствуют частицам с энергией 10 МэВ/нуклон. По оси абсцисс: ЛПЭ, кэВ/мкм; по оси ординат: поперечное сечение инактивации, мкм².

$L \sim 10$ кэВ/мкм/, в отличие от клеток дикого типа, для которых эта величина составляет 50 кэВ/мкм. Данное обстоятельство обусловлено, как показано в /7/, способностью клеток дикого типа как бы "снимать" репарационной системой определенное количество энергии, выделяемой в треке частицы. Этим можно объяснить большие значения σ_{in} при одинаковых *L* для чувствительных мутантов по сравнению с клетками дикого типа на линейном участке зависимости $\sigma_{in}(L)$.

Из материалов, представленных на рис.1 и 2, можно видеть влияние РРЭ в треке частиц на величину D_0^{-1} и σ_{in} . Оно проявляется несколько слабее в области малых *L* и играет существенную роль при высоких значениях *L*. При анализе влияния РРЭ на характер кривых $D_0^{-1}(L)$ и $\sigma_{in}(L)$ обращают на себя внимание два обстоятельства. Первое касается того, что эффективность протонов по сравнению с ионами гелия при одинаковых *L* оказывается более высокой для клеток дикого типа и суперрезистентного мутанта, второе же связано с большой вариабельностью чувствительности *his*-мутанта в области $L > L_t$; к действию излучений с одинаковыми *L*, но различающимися по *E*. Роль РРЭ в биологической эффективности разных типов излучений может объясняться разной величиной выхода ОР и ДР ДНК при одинаковых *L* и различных *E*, что связано с разными радиусами области δ -электронов трека. При $L < L_t$ частицы с меньшей *E* при равных *L* более эффективны, поскольку индуцируют большее количество ПДР. Частицы же с большими величинами *E* примерно 50% своей энергии передают веществу посредством δ -электронов, которые могут индуцировать ПДР с малой вероятностью. Так как при $L < L_t$ флуктуации z играют меньшую роль, чем при $L > L_t$, варьирование величин выхода ПДР при одинаковых *L* и разных *E* однозначно отражается на вариациях D_0^{-1} при тех же условиях. В случае чувствительного *his*-мутанта, в механизме инактивации которого играют роль не только ДР ДНК, но прежде всего ОР, варьирования величины D_0^{-1} при одинаковых значениях *L* протонов и ионов гелия не отмечается.

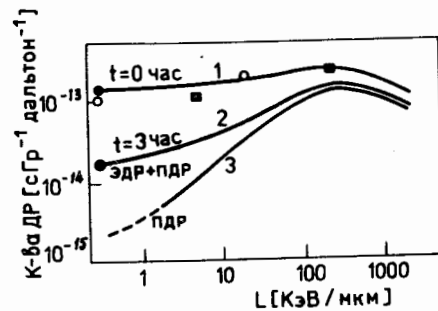


Рис.3. Выход регистрируемых ДР /МС+ЭДР+ПДР/ /1,2/ и ПДР /3/ у *E.coli* дикого типа в зависимости от *L* непосредственно после облучения /1/ и через 3 часа пострadiационной инкубации /2/. Экспериментальные точки соответствуют: \circ - /9/, \bullet - /4/, \blacktriangle - /13/. По оси абсцисс: ЛПЭ, кэВ/мкм; по оси ординат: количество ДР, сГр⁻¹ дальтон⁻¹.



Рис.4. Зависимость величины D_{dr} от времени пострadiационной инкубации клеток при действии разных видов излучений / γ -лучей, протонов, ионов кислорода и аргона/. Экспериментальные точки соответствуют: \circ - /4/. По оси абсцисс: время пострadiационной инкубации клеток, часы; по оси ординат: доза излучения, при которой в среднем на геном регистрируется один ДР. Гр.

При $L > L_t$ имеют место большие флуктуации z . Они тем больше, чем больше величина *L* и меньше *E*. Увеличение *E* при равных *L* приводит к более равномерному распределению энергии по чувствительным микрообъемам клеток, что сопровождается возрастанием D_0^{-1} . Наиболее отчетливо это проявляется в случае *his*-мутантов. При анализе зависимости $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода, характерной для суперрезистентного мутанта, а при определенных условиях и для клеток дикого типа, отмечалось, что форма этой кривой зависит от величины $N_{ор}$ и способности клеток репарировать МС, из которых с определенной вероятностью образуются ЭДР. В случае, когда вероятность χ_3 велика и происходит фиксация МС в виде ЭДР, зависимость $D_0^{-1}(L)$ может описываться кривой 1-го рода. Наоборот, при малой вероятности образования ЭДР из МС кривая $D_0^{-1}(L)$ будет являться кривой 2-го рода. На рис.3 представлены результаты расчета зависимости выхода МС и ДР от *L* в разное время после облучения клеток дикого типа. Как можно видеть, при действии излучений с $L < 100$ кэВ/мкм происходит интенсивная репарация МС, однако объем ее уменьшается с возрастанием *L*, поскольку при $L > 100$ кэВ/мкм подавляющее большинство ДР является ПДР, не репарируемой клеткой. Уменьшение объема репарации МС видно из

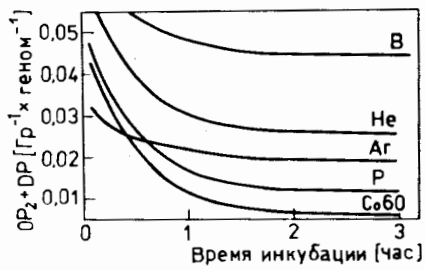


Рис.5. Выход OP_2 и ДР ДНК у клеток дикого типа, рассчитанный по /15/, /16/ при действии разных видов излучений в зависимости от времени пострадиационной инкубации. По оси абсцисс: время инкубации, часы; по оси ординат: выход OP_2 и ДР, $Гр^{-1} \cdot геном^{-1}$.

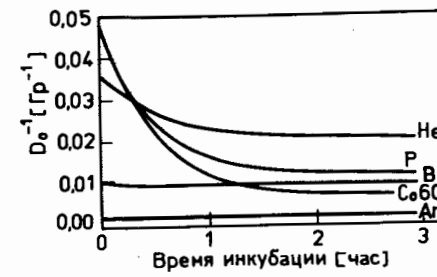


Рис.6. Чувствительность к разным видам излучений термочувствительного по инициации авторепликации ДНК мутанта *E.coli* в зависимости от времени пострадиационной инкубации клеток в непермиссивных условиях. По оси абсцисс: время инкубации, часы; по оси ординат: радиочувствительность, D_0^{-1} , $Гр^{-1}$.

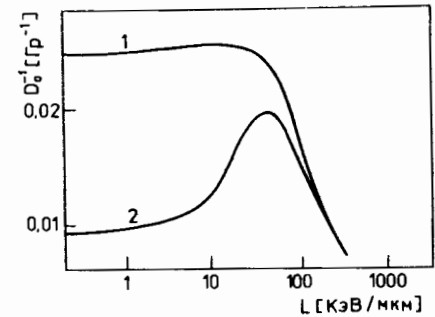


Рис.7. Трансформация зависимости $D_0^{-1}(L)$ 1-го рода /1/ в кривую $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода /2/ при уменьшении вероятности q_2 /моделирующей ситуацию действия радиопротектора/. По оси абсцисс: ЛПЭ, кэВ/мкм; по оси ординат: радиочувствительность, $Гр^{-1}$.

рис.4, где отражена зависимость $D_{др}$ от времени пострадиационной инкубации клеток дикого типа при действии γ -лучей и расчетные данные для протонов и тяжелых ионов. Величина $D_{др}$ возрастает в наибольшей степени при γ -облучении и практически не меняется для ионов кислорода и аргона. Указанное обстоятельство может свидетельствовать о преобладающей роли ПДР ДНК в инактивирующем действии излучений с большими величинами L .

Для мутанта, имеющего нормальный репарационный генотип, но термочувствительного по инициации авторепликации ДНК, были рассчитаны выходы OP_2 и ДР ДНК через 1-3 часа после облучения клеток γ -лучами и тяжелыми ионами /рис.5/. Наиболее интенсивную репарацию повреждений при пострадиационной инкубации клеток в непермиссивных условиях можно отметить в случае γ -облучения, а с повышением L наблюдается уменьшение объема репарации, обусловленное снижением выхода в этом случае восстанавливаемых OP_2 . На основе приведенной кинетики репарации повреждений ДНК можно оценить изменение величины D_0^{-1} в зависимости от времени пострадиационной инкубации клеток при действии излучений с разной L /рис.6/. Как можно видеть, наибольшую вариабельность радиочувствительности клеток при помещении в пермиссивные условия спустя разное время после облучения можно ожидать в случае γ -облучения, и отсутствие таковой - при действии тяжелых ионов.

Поскольку характер кривой $D_0^{-1}(L)$ в значительной мере определяется выходом OP_2 , некоторые из них, расположенные на комплементарных нитях ДНК, могут перекрываться с образованием ДР, вызывая летальный эффект, то, воздействуя на процессы, приводящие к образованию OP_2 , по-видимому, можно модифицировать характер зависимости $D_0^{-1}(L)$. Ранее мы отмечали, что вероятность перекрытия брешей определяется балансом активности деструктивных и ресинтезирующих ферментов. В /4,8/ показано, что некоторые радиопротекторы /цистеамин, метокситриптамин/ подавляют активность деструктивных ферментов, тормозя инцизионный и эксцизионный этапы репарации. В этом случае повышение выживаемости клеток в условиях действия радиопротекторов можно связать с уменьшением выхода OP_2 , определяемого вероятностью q_2 , и, в ко-

нечном счете, снижением выхода ЭДР. На основе изложенных представлений о механизме защитного действия радиопротекторов у *E.coli* проведем расчет зависимости $D_0^{-1}(L)$ для клеток дикого типа в обычных условиях и в присутствии радиопротектора. Для этого используем параметры радиочувствительности бактерий *E.coli* при γ -облучении, определенные в /9,10/. Как можно видеть /рис.7/, зависимость $D_0^{-1}(L)$ для клеток, облученных в обычных условиях, описывается кривой 1-го рода. При уменьшении вероятности q_2 в три раза /имитирующей ситуацию действия радиопротектора/ наблюдается трансформация кривой $D_0^{-1}(L)$ 1-го рода в кривую 2-го рода.

Наблюдающееся в эксперименте уменьшение защитного действия радиопротектора при возрастании L /11/ можно связать с увеличением выхода в этом случае ПДР, не модифицируемого введением радиопротектора. С учетом этого характерные особенности кривой $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода с максимумом у *E.coli* можно лишней раз интерпретировать как отражение степени балансировки ферментов репарации, определяющей вероятность образования ЭДР при γ -облучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение суммируем изложенные выше представления о закономерностях индукции и репарации основных типов летальных пов-

реждений ДНК, определяющих различия в биологической эффективности ионизирующих излучений разного качества при действии на бактерии *E.coli*.

У-облучение индуцирует в ДНК клеток широкий спектр первичных повреждений. ОР и ДР ДНК являются основными летальными событиями для клетки. Наряду с истинными ОР, составляющими наибольшую долю в суммарном выходе ОР, при γ -облучении индуцируются и энзиматические ОР разного типа в результате конкурирующих взаимоотношений ресинтезирующих и деструктивных репарационных ферментов. Большая часть первичных повреждений ДНК, трансформирующихся в ОР, восстанавливается посредством механизмов репарации I, II и III. Однако вследствие того, что репарационные ферменты в клетке действуют "некоординированно" и активность полимераз отстает от экзонуклеазной активности, из нерепарированных ОР возникают бреши - обширные участки деструкции ДНК, которые в случае расположения на комплементарных нитях могут образовывать особые метастабильные состояния. Возникновение МС можно связать с функцией *tesA*-гена, кодирующего синтез "X"-белка и ограничивающего действие экзонуклеазы V. Часть МС репарируется клеткой, другие же трансформируются в ДР. Эти энзиматические ДР, в отличие от прямых, являются преобладающими в суммарном выходе ДР при γ -облучении.

Выход ЭДР генетически детерминирован и определяется балансом нуклеазной и полимеразной активности репарационных ферментов. В случае сдвига репарационного баланса в сторону угнетения нуклеазной активности, как это имеет место у суперрезистентного мутанта или при действии некоторых радиопротекторов, выход ЭДР уменьшается. Прямые ДР образуются в результате повреждения ионизирующими частицами комплементарных участков ДНК. Выход их по сравнению с ЭДР при γ -облучении незначителен.

Реализация одного ДР /ЭДР или ПДР/ в геноме *E.coli* дикого типа или суперрезистентного мутанта приводит к летальному эффекту. Для чувствительных мутантов летальными являются не только ДР, но преимущественно и ОР ДНК. Поскольку выход ЭДР определяется балансом активности репарационных ферментов в клетке, то сдвиг его в ту или иную сторону отражается на изменении чувствительности к γ -облучению дикого и суперрезистентного штаммов *E.coli*, но не чувствительных мутантов.

С увеличением L выход ПДР резко возрастает, и они становятся преобладающими в суммарном выходе ЭДР и ПДР, а количество ЭДР уменьшается пропорционально уменьшению выхода ОР. При L , соответствующих максимуму зависимости $N_{др}(L)$ и больших, практически все ДР являются ПДР. Поскольку выход ЭДР с возрастанием L снижается, уменьшается и вариабельность чувствительности клеток к действию плотно ионизирующих излучений в условиях, изменяющих состояние их репарационного баланса. Это означает, что клетки, чувствительность которых к γ -облучению снижена путем создания условий,

уменьшающих выход ЭДР, вновь становятся более чувствительными к действию излучений с возрастающими значениями L . Такая картина характерна для суперрезистентного мутанта, имеющего низкий выход ЭДР, со свойственной ему зависимостью $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода. Трансформацию зависимости $D_0^{-1}(L)$ 1-го рода в кривую 2-го рода можно отметить и для клеток дикого типа в условиях влияния радиопротектора, снижающего выход ЭДР.

Репарационные чувствительные мутанты, для которых летальными повреждениями являются не только ДР, но прежде всего и ОР ДНК, выявляют зависимость $D_0^{-1}(L)$ только 1-го рода. Характер такой зависимости однозначно интерпретируется в терминах физики ионизирующих излучений и геометрии мишеней.

Анализ динамики индукции и репарации регистрируемых ДР ДНК у клеток дикого типа от величины L , рассчитанный на основе предложенной модели, свидетельствует о значительной вариабельности их выхода в пострadiaционный период при γ -облучении и об отсутствии таковой при действии частиц с высокой L . Такая псевдорепарация ДР ДНК при γ -облучении, наблюдаемая в эксперименте, может рассматриваться в рамках изложенных представлений как отражение процесса репарации МС, регистрируемых как ДР, но не репарации истинных ДР /ПДР или МС, фиксированных в ЭДР/. Это означает, что при повышении L следует ожидать и постоянства величины $D_{др}$ в пострadiaционный период, однозначно вытекающего из предложенных модельных представлений.

Таким образом, увеличение биологической эффективности излучений с возрастающими значениями L при действии на *E.coli* обуславливается особенностями микрораспределения поглощенной энергии тяжелых заряженных частиц, индуцирующих качественно иные летальные повреждения в генетическом аппарате клеток - прямые ДР ДНК, и репарабельностью этих повреждений. Выход энзиматических ДР ДНК, индуцируемых преимущественно при γ -облучении, может быть уменьшен посредством балансировки репарационных ферментов, что отражается на снижении чувствительности клеток к γ -лучам. Выход же ПДР определяется только физическими особенностями излучений, не зависит от репарационного генотипа, а потому чувствительность *E.coli* к действию частиц с большими L постоянна и модификация ее невозможна. Эти обстоятельства позволяют прийти к заключению о том, что характер кривой $D_0^{-1}(L)$ 2-го рода, свойственный дикому типу *E.coli* и суперрезистентному мутанту, а также величина максимума этой кривой определяются степенью чувствительности клеток к γ -облучению.

Авторы чрезвычайно признательны профессору В.И.Корогодину, П.Н.Лобачевскому и К.Г.Амиртаеву за обсуждение рукописи и ценные замечания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.И., Лысцов В.Н. Основы микродозиметрии, Атомиздат, М., 1979.
2. Губин А.Т., Ковалев Е.Е., Сакович В.А. Радиобиология, 1977, 17, с. 550-557.
3. Woldring C.L., Nanninga N. J. Bacteriol., 1976, 127, p. 1455-1464.
4. Бреслер С.Е., Носкин Л.А. Радиобиология, 1978, 18, с. 548-555.
5. Town C.D., Smith K.C., Kaplan H.S. Current Topics in Radiation Res., 1973, 8, p. 351-399.
6. Yatagai F. et al. J. Radiat. Res., 1975, 16, p. 99-112.
7. Корогодин В.И., Красавин Е.А. ОИЯИ, P19-82-71, Дубна, 1982.
8. Bresler S.E., et al. Molec. gen. Genet., 1978, 163, p. 75-85.
9. Bonura T., Youngs D.A., Smith K.C. Int. J. Radiat. Biol., 1975, 28, p. 539-548.
10. Бреслер С.Е., Вербенко В.Н., Калинин В.Л. Генетика, 1982, с. 1245-1254.
11. Григорьев Ю.Г. и др. В кн.: Интеркосмос. Материалы симпозиума по космической биологии и медицине, Будапешт, 1970, с. 190-205.
12. Munson R.J. et al. Int. J. Radiat. Biol., 1967, 13, p. 205-224.
13. Wilkins R.J. Int. J. Radiat. Biol., 1971, 20, p. 497-500.

Рукопись поступила в издательский отдел
20 декабря 1982 года.

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.
P18-82-117	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.

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. 19-82-884
Биологическая эффективность ионизирующих излучений разного качества и репарация ДНК /теоретический анализ/. Действие излучений на бактерии *E.coli*. Чувствительность клеток при действии излучений с разной ЛПЭ

Рассматривается зависимость радиочувствительности (D_0^{-1}) от ЛПЭ (L) изогенных с диким типом штаммов *E.coli*, различающихся по чувствительности к γ -облучению. Показано, что зависимость $D_0^{-1}(L)$ определяется не только физическими свойствами излучений, но и способностью клеток репарировать определенные типы повреждений ДНК. Возрастание биологической эффективности частиц с ростом L, полученное на основе разработанной модели, связывается с малой вероятностью образования энзиматических двунитевых разрывов /ДР/ ДНК при γ -облучении и увеличением выхода прямых ДР при действии частиц с высокой L. Рассматривается роль баланса активности репарационных ферментов у *E.coli* в формировании характера кривой $D_0^{-1}(L)$.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.
Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1982

Kozubek S., Krasavin E.A. 19-82-884
Biological Effectiveness of Ionizing Radiations of Different Quality and the Repair of DNA Damage (theoretical analysis). The Effect of Ionizing Radiation on Bacteria *Escherichia Coli* Cell sensitivity to Ionizing Radiations of Different LETs

The dependence of the radiosensitivity D_0^{-1} on LET for isogenic mutants of *E.coli* with different sensitivity to γ -radiation is determined. The shape of $D_0^{-1}(LET)$ function is formed both by physical characteristics of radiation and by the ability of cells to repair some types of DNA damage. The increase of radiosensitivity with increasing LET resulting from our model is connected with low probability of enzymatic DSB production after γ -irradiation and on the other hand with the enhancement of direct DSB production after high-LET irradiation. The influence of the balance of repair enzymes on the shape of $D_0^{-1}(LET)$ function is discussed.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problem, JINR.
Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1982

Перевод О.С.Виноградовой.