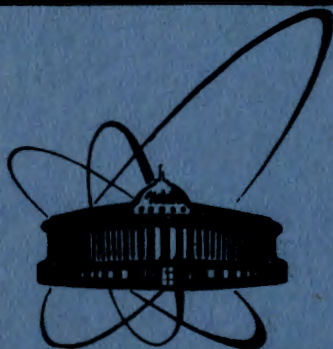


9/1-84



ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДУБНА

291/84

19-83-715

С.Козубек, Е.А.Красавин

РОЛЬ РЕПАРАЦИИ ДНК  
В РЕАЛИЗАЦИИ КИСЛОРОДНОГО ЭФФЕКТА  
У БАКТЕРИЙ *ESCHERICHIA COLI*  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЙ  
С РАЗНОЙ ЛИНЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ ЭНЕРГИИ  
(теоретический анализ).

Определение параметров модели

Направлено в журнал "Радиобиология"

1983



Известно, что проявления кислородного эффекта /КЭ/ у *E. coli* в значительной степени зависят от способности клеток репарировать повреждения ДНК<sup>1,2/</sup>. Как правило, КЭ у чувствительных мутантов снижается, и в ряде случаев не выявляется совсем. Наряду с этим для клеток с *pol A*<sup>-</sup> мутацией характерны большие значения КЭ, чем для клеток дикого типа<sup>2,3/</sup>. До последнего времени попытки учесть роль ферментативной репарации в реализации КЭ при облучении клеток носили лишь формальный характер<sup>4,5/</sup>, а сложная, многоэтапная иерархия механизма репарации повреждений ДНК в этой связи не рассматривалась. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что решение проблемы КЭ невозможно без учета особенностей индукции и репарации первичных повреждений ДНК при различных условиях оксигенации клеток. В свете новых представлений о механизмах образования и восстановления структурных нарушений ДНК у бактерий при облучении появляется возможность анализа проявлений КЭ у разных штаммов *E. coli* на основе подходов, развитых в<sup>6-10/</sup>. Проведение такого анализа и явилось целью настоящей работы.

## 1. ОБЩАЯ СХЕМА МОДЕЛИ

Кинетика индукции и репарации первичных повреждений ДНК при  $\gamma$ -облучении была рассмотрена нами ранее<sup>6,7/</sup>. Разовьем далее указанные представления для анализа феномена КЭ в виде следующей схемы /рис. 1/. Предположим, что при  $\gamma$ -облучении дозой  $D$  в ДНК клеток индуцируются два типа первичных повреждений. Первый представляет собой грубые деструктивные изменения ДНК  $M^{\pm}$ , которые не только не могут модифицироваться кислородом, но и не восстанавливаются репарацией I и II; их восстановление возможно лишь с участием репарации III /lex A - rec A зависимой репарации/. Из  $M^{\pm}$  в результате действия эндонуклеаз, осуществляющих инцизию поврежденных участков, образуются односторонние разрывы /OP/ ДНК первого типа / $OP_1^{ir}$ /, которые в силу особенностей концевых групп не могут быть восстановлены быстрой репарацией II.  $OP_1^{ir}$ , по-видимому, можно отождествить с реально идентифицируемыми структурными нарушениями ДНК различного характера, например, с возникновением сшивок типа ДНК-ДНК или ДНК-белок. Для репарации таких повреждений недостаточно участия специфических эндонуклеаз и ДНК-полимеразы I, но и необходима экзонуклеазная деградация цепи ДНК, которую, в основном, осу-

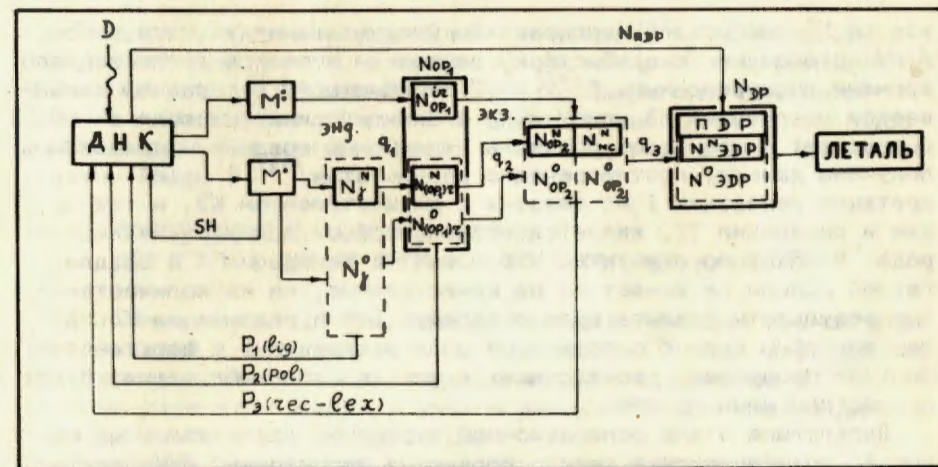


Рис. 1. Схема индукции и репарации основных типов повреждений ДНК у *E. coli* при облучении в кислородных и аноксических условиях.

ществляет экзонуклеаза  $\bar{V}$ . В процессе репарации  $OP_1^{ir}$  трансформируются в  $OP_2$  односторонние разрывы второго типа, для которых характерно образование обширных брешей в цепи ДНК<sup>7/</sup>.

Второй тип первичных повреждений включает в себя более легкие нарушения структуры ДНК ( $M^{\circ}$ ), которые могут восстанавливаться либо на физико-химическом уровне с участием эндогенных SH-соединений клетки, либо с использованием механизмов репарации I и II.  $M^{\circ}$ , не восстановленные SH-соединениями на физико-химическом уровне, представляют собой  $\gamma$ -сайты, которые могут быть восстановлены либо репарацией I, либо репарацией II. Под репарациями I и II мы понимаем восстановительные процессы, которые осуществляются в клетке в пострadiационный период в пределах 2 с - 10-15 мин<sup>11,12/</sup>. Указанный временной интервал слишком велик для реализации одного типа репарации OP, поскольку такая репарация осуществляется в соответствии с экспоненциальным законом, и одна временная постоянная не может соответствовать данному временному интервалу. Действительно, как следует из<sup>11/</sup>, основная часть первичных OP, возникающих, как можно полагать, преимущественно в результате атаки радикалами молекул-мишеней, восстанавливается в течение первых 40 с в кислородных условиях после облучения. С другой стороны, известно, что дальнейшая пострadiационная инкубация клеток приводит к репарации OP и спустя 10-15 мин после облучения<sup>12/</sup>. Указанные обстоятельства позволяют разделить быструю репарацию на две составляющие: быструю /I/ и медленную /II/. А.И.Газиев<sup>13,14/</sup> связывает репарацию I с ДНК-лигазным перехватом определенных концевых групп OP, назы-



вая ее "сверхбыстрой" репарацией. Следует заметить, что вопрос о существовании "сверхбыстрой" репарации является до последнего времени дискуссионным. В<sup>/12/</sup> со "сверхбыстрой" репарацией связывается реализация КЭ, поскольку в аноксических условиях ее объем возрастает в три раза. Однако в ряде более поздних исследований получены данные, противоречащие результатам<sup>/12/</sup>. В нашей интерпретации репарация I не связана с осуществлением КЭ, и так же, как и репарация II, является независимой от присутствия кислорода. Необходимо отметить, что принятие репарации I в предлагаемой модели не влияет ни на качественные, ни на количественные результаты анализа роли репарации ДНК в реализации КЭ. Более подробно вопрос о возможной роли репарации I в восстановительных процессах, происходящих в клетке после облучения, будет рассмотрен нами позднее.

Дальнейшие этапы репарационной иерархии, представленные на рис.1, модифицирующие спектр первичных повреждений ДНК, реализуются по механизмам, рассмотренным нами ранее<sup>/6-10/</sup>.

Введем следующие обозначения:

$N_{OP1}^{ir}$  - выход нерепарируемых OP;

$N_{\gamma}^O$  и  $N_{\gamma}^N$  - выход первичных  $\gamma$ -сайтов соответственно в кислородных и аноксических условиях;

$N_{OP1,r}^O$  и  $N_{OP1,r}^N$  - выход восстанавливаемых репарацией II OP<sub>1</sub> соответственно в кислородных и аноксических условиях;

$N_{OP1}^O = N_{OP1,r}^O + N_{OP1}^{ir}$  - суммарный выход OP<sub>1</sub> соответственно

$N_{OP1}^N = N_{OP1,r}^N + N_{OP1}^{ir}$  в кислородных и аноксических условиях;

$N_{OP2}^O$  и  $N_{OP2}^N$  - выход OP<sub>2</sub> соответственно в кислородных и аноксических условиях;

$N_{MC}^O$  и  $N_{MC}^N$  - выход метастабильных состояний /МС/ соответственно в кислородных и аноксических условиях;

$N_{ЭДР}^O$  и  $N_{ЭДР}^N$  - выход энзиматических двунитевых разрывов /ЭДР/ ДНК соответственно в кислородных и аноксических условиях;

$q_1, q_2, q_3, p_1, p_2, p_3$  - вероятности индукции и репарации повреждений ДНК в единицу времени соответствуют значениям, определенным в<sup>/7/</sup>;

$f_{1,2}^i = \frac{q_1}{p_1 + q_1}$  - вероятность осуществления инцизии  $\gamma$ -сайта эндонуклеазой;

$f_{2,3}^i = \frac{q_2}{p_2 + q_2}$  - вероятность осуществления дальнейшей экзонуклеазной деградации ДНК;

$f_{3,\ell}^i = \frac{q_3}{p_3 + q_3}$  - вероятность фиксации метастабильного состояния; индекс i может приобретать значения w, r, p, соответствующие клеткам дикого типа, гес А<sup>-</sup>-мутанту и pol А<sup>-</sup>-мутанту.

Предполагая, что выход первичных повреждений ДНК одинаков как для клеток дикого типа, так и чувствительных мутантов<sup>/11,15/</sup>, а вероятности f определяются лишь репарационным генотипом клеток и не зависят от условий их оксигенации, определим параметры модели для клеток дикого типа и чувствительных мутантов.

## 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ ДЛЯ КЛЕТОК ДИКОГО ТИПА И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МУТАНТОВ

Основные характеристики репарационного генотипа разных штаммов бактерий E.coli рассмотрены нами ранее<sup>/7/</sup>. Используя данные о выходе различных типов повреждений ДНК, изложенные в<sup>/6,7/</sup>, определим параметры модели с учетом выхода OP<sub>1</sub> для клеток дикого типа, гес А<sup>-</sup> и pol А<sup>-</sup>-мутантов.

В таблице представлены параметры, использованные при расчетах величин КЭ в рамках рассматриваемой модели. Выходы повреждений нормированы на величину генома и среднюю летальную дозу (D<sub>0</sub>). Значения N<sub>γ</sub><sup>O</sup> и N<sub>γ</sub><sup>N</sup> получены на основании измерений, проведенных в<sup>/11/</sup> с использованием техники импульсного облучения и сверхбыстрого лизиса клеток. В кислородных условиях выход первичных  $\gamma$ -сайтов составляет  $6,6 \cdot 10^{-12}$  сГр<sup>-1</sup> дальтон<sup>-1</sup>, и величина КЭ по данному тесту равна ~4,0. Близкие величины по выходу первичных  $\gamma$ -сайтов в кислородных условиях получены в<sup>/15,16/</sup> при использовании других методов исследования. На основании многочисленных экспериментов, по определению выходов OP<sub>1</sub> в кислородных условиях непосредственно после облучения<sup>/12,16-20/</sup>, где можно полагать, что репарация I уже завершена, примем величину N<sub>OP1</sub><sup>O</sup> равной  $2,2 \cdot 10^{-12}$  сГр<sup>-1</sup> дальтон<sup>-1</sup>. Величина КЭ по критерию индукции OP<sub>1</sub>, как и в случае индукции  $\gamma$ -сайтов, составляет ~4,0<sup>/12,21/</sup>.

Выход не восстанавливаемых репарацией I и II OP<sub>1</sub><sup>ir</sup> при проведении расчетов принимался равным  $1,28 \cdot 10^{-13}$  сГр<sup>-1</sup> дальтон<sup>-1</sup>. С целью определения выхода OP<sub>1</sub><sup>ir</sup> для клеток дикого типа и чувствительных мутантов решим следующую систему уравнений. Обозначим через Q<sub>r</sub>, Q<sub>p</sub> и Q<sub>w</sub> коэффициенты, отражающие снижение выходов OP<sub>1</sub> репарацией II соответственно у гес А<sup>-</sup>, pol А<sup>-</sup>-мутантов и у клеток дикого типа. Обозначим также через S<sub>w</sub> и S<sub>p</sub> соответственно для клеток дикого типа и pol А<sup>-</sup>-мутанта коэффициенты, характеризующие уменьшение не восстановленных репарацией II числа OP<sub>1</sub> путем трансформации их в OP<sub>2</sub> с последующим восстановлением механизмом репарации III. Коэффициенты S<sub>w</sub> и S<sub>p</sub> отражают также случаи возникновения из двух и более OP<sub>1</sub> одного OP<sub>2</sub> в результате деградации нити ДНК, что происходит при расположении указанных OP<sub>1</sub> на одной и той же нити на определенном расстоянии друг от друга /при условии, что вторая комплементарная нить не повреждена/. В этих случаях два и более OP<sub>1</sub> в среднем образуют один OP<sub>2</sub>. Ранее мы указывали<sup>/6-10/</sup>, что для ряда чувствительных

Таблица

Выходы повреждений ДНК при  $\gamma$ -облучении разных штаммов и значения параметров, использованных в модели

Выход повреждений разного типа, $\Gamma p^{-1}$ геном $^{-1}$			
Тип повреждений	Дикая тип	гес А $^{-}$	ро1 А $^{-}$
$N^O$	198	19,8	19,8
$N^N$	47	4,7	4,7
$N_{OP1}^O$	66	6,6	6,6
$N_{OP1}^N$	15,6	1,56	1,56
$N_{OP1}^{ir}$	3,83	0,383	0,383
$N_{OP1}^{O,*}$	21,5	1,0	6,60
$N_{OP1}^{N,*}$	7,2	0,5	1,56
$N_{OP2}^O = N_{MC}^O$	10,8	-	3,30
$N_{OP2}^N = N_{MC}^N$	3,6	-	0,78
$N_{DP}^O$	1,0	-	1,0
$N_{DP}^N$	0,33	-	0,24
П а р а м е т р ы м о д е л и			
Q	3,506	10,05	1,0
S	21,56	1,0	6,6
$r_{1,2}$	0,33	0,33	0,33
$r_{2,3}$	0,286	0,10	1,0
$r_{3,L}$	0,093	1,0	0,303
Величина КЭ	3	2	4

\*  $OP_1$  - не восстановленные репарацией II.

мутантов летальными являются не только ДР ДНК, но и повреждения типа  $OP_1$ . С учетом этого для гес А $^{-}$ -мутанта в кислородных и анаоксических условиях соответственно имеем:

$$\frac{N_{OP1}^O - N_{OP1}^{ir}}{Q_r} + N_{OP1}^{ir} = (D_o^{-1})_O^r \quad /1/$$

$$\frac{N_{OP1}^N - N_{OP1}^{ir}}{Q_r} + N_{OP1}^{ir} = (D_o^{-1})_N^r \quad /2/$$

где  $(D_o^{-1})_O^r$  и  $(D_o^{-1})_N^r$  - чувствительность гес А $^{-}$ -мутанта соответственно в кислородных и анаоксических условиях. Принимая  $N_{OP1}^O = 0,66 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$ ,  $(D_o^{-1})_O^r = 0,1 \Gamma p^{-1}$  и  $N_{OP1}^N = 0,156 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$ ,  $(D_o^{-1})_N^r = 0,05 \Gamma p^{-1}$ , можем вычислить  $N_{OP1}^{ir}$  и  $Q_r$ :  $N_{OP1}^{ir} = 0,0383 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1} = 1,28 \cdot 10^{-13}$  сГр $^{-1}$  дальтон $^{-1}$  и  $Q_r = 10,05$ . Аналогично для клеток дикого типа имеем:

$$\frac{N_{OP1}^O - N_{OP1}^{ir}}{Q_w} + N_{OP1}^{ir} / S_w = (D_o^{-1})_O^w \quad /3/$$

$$\frac{N_{OP1}^N - N_{OP1}^{ir}}{Q_w} + N_{OP1}^{ir} / S_w = (D_o^{-1})_N^w \quad /4/$$

где  $(D_o^{-1})_O^w$  и  $(D_o^{-1})_N^w$  - чувствительность клеток дикого типа соответственно в кислородных и анаоксических условиях. Принимая  $N_{OP1}^O = 0,66 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$  и  $(D_o^{-1})_O^w = 0,01 \Gamma p^{-1}$  в кислородных условиях и  $N_{OP1}^N = 0,156 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$ ,  $(D_o^{-1})_N^w = 0,0033$  в условиях анаоксии, а величину  $N_{OP1}^{ir}$ , вычисленную ранее для гес А $^{-}$ -мутанта, равной  $0,0383 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$ , получаем  $Q_w = 3,506$  и  $S_w = 21,56$ .

Как известно, для ро1 А $^{-}$ -мутанта E.coli свойственно резкое угнетение репарации II<sup>12,16/</sup>, в то же время репарация I и III у них имеет место<sup>22/</sup>. С учетом этого можем принять  $Q_p = 1$ , и величину  $(N_{OP1})$  в кислородных и анаоксических условиях равной соответственно  $0,66 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$  и  $0,156 \Gamma p^{-1}$  геном $^{-1}$ , как и для клеток дикого типа. Для ро1 А $^{-}$ -мутанта можем записать:

$$N_{OP1}^O / S_p = (D_o^{-1})_O^p \quad /5/ \quad N_{OP1}^N / S_p = (D_o^{-1})_N^p \quad /6/$$

где  $(D_o^{-1})_O^p$  и  $(D_o^{-1})_N^p$  - чувствительность ро1 А $^{-}$ -мутанта соответственно в кислородных и анаоксических условиях. На основании<sup>2,12,16/</sup> примем величину  $(D_o^{-1})_O^p$  равной  $0,1 \Gamma p^{-1}$ . Используя /5/, можем оценить значение  $S_p = 6,6$ . На основании /6/ имеем значение

$$(D_o^{-1})_N^p = 0,025 \Gamma p^{-1}. \text{ Таким образом, величина } \frac{(D_o^{-1})_O^p}{(D_o^{-1})_N^p} = 4$$

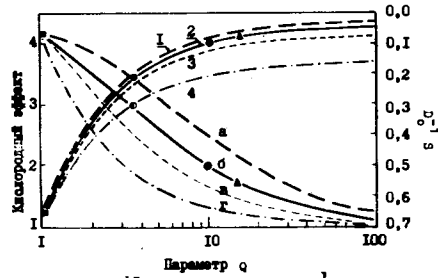


Рис.2. Зависимость КЭ /кривые а, б, в, г/ и  $D_0^{-1} \cdot S$ /кривые 1, 2, 3, 4/ от параметра  $Q$  при разных величинах выходов  $OP_1^{ir}$ . ● - дикий тип, ■ -  $rol^-$  мутант, ▲ - гес  $A^-$  мутант, ● - гес  $A^- uvr^-$  мутант;

а,1 -  $N_{OP_1}^{ir} = 0,0190 \text{ Гр}^{-1} \text{ геном}^{-1}$ , б,2 -  $N_{OP_1}^{ir} = 0,0383 \text{ Гр}^{-1} \text{ геном}^{-1}$ , в,3 -  $N_{OP_1}^{ir} = 0,066 \text{ Гр}^{-1} \text{ геном}^{-1}$ , г,4 -  $N_{OP_1}^{ir} = 0,156 \text{ Гр}^{-1} \text{ геном}^{-1}$ ,  
 По оси ординат: величина КЭ /слева/, параметр  $D_0^{-1} \cdot S$ /справа/, по оси абсцисс: величина параметра  $Q$ .

для  $rol^-$  мутанта является отражением КЭ по критерию индукции в клетках  $OP_1$ . Значения КЭ при  $\gamma$ -облучении данного типа клеток по критерию их выживания также составляют  $4^{2,12/}$ . Следует отметить, что в рамках рассматриваемой модели повреждения типа  $OP_1$  не влияют на чувствительность  $rol^-$  мутантов как при облучении в анаэробических, так и кислородных условиях, а величины  $(D_0^{-1})_D^P$  и  $(D_0^{-1})_N^P$  непосредственно связаны с выходом МС и ЭДР, то есть таких повреждений ДНК, которые являются летальными не только для  $rol^-$  мутантов, но и для клеток дикого типа<sup>16,7/</sup>.

Оценку параметров, используемых в модели, можно легко провести на основании данных, представленных на рис.2, где отражена зависимость КЭ от объема быстрой репарации ( $Q$ ) при разных величинах выходов  $OP_1^{ir}$ . На этом же рисунке представлена зависимость величины  $(D_0^{-1} \cdot S)$  выхода МС от  $Q$  при разных выходах  $OP_1^{ir}$ . Как можно видеть, располагая сведениями о величине КЭ и  $D_0^{-1}$  для разных мутантов, легко определить параметры  $Q$  и  $S$ .

С учетом вычисленных ранее значений  $Q$  для разных штаммов *E. coli* определим далее выходы  $N_{OP_2}$  в кислородных и анаэробических условиях. Предварительно отметим, что при значениях параметров  $Q_w = 3,506$ ,  $Q_r = 10,05$  и  $Q_p = 1$ , вычисленных на основании /1-4/, количество  $OP_1$  в кислородных условиях после завершения репарации II должно уменьшаться до следующих величин:  $7,18 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ ,  $3,35 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  и  $2,2 \cdot 10^{-12} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  соответственно для клеток дикого типа, гес  $A^-$  и  $rol^-$  мутантов. Полученные расчетным путем значения выходов  $OP_1$  хорошо соответствуют экспериментально определенным выходам указанных повреждений:  $6,5 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ ,  $3,0 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ , соответственно для клеток дикого типа и гес  $A^-$  мутанта<sup>15/</sup>. Поскольку, как указывалось выше, летальными событиями для гес  $A^-$  мутанта являются преимущественно фиксиро-

ванные  $OP_1$ , прием выход летальных для гес  $A^-$  мутанта событий равным  $3,35 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ , что соответствует величине  $D_0 = 10 \text{ Гр}$ . В клетках же дикого типа и у  $rol^-$  мутантов в результате функционирования механизма репарации III в среднем из двух фиксированных  $OP_1$ , как указывалось выше, образуется один  $OP_2$ . С учетом этого обстоятельства можем принять величины  $N_{OP_2}^O = N_{MC}^O$  для клеток дикого типа и  $rol^-$  мутанта соответственно равными  $3,59 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  и  $1,10 \cdot 10^{-12} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ , а в условиях аноксии  $N_{OP_2}^N = N_{MC}^N$  равными  $1,2 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  и  $2,6 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  соответственно для клеток дикого типа и  $rol^-$  мутанта. Величина  $N_{MC}^O = 3,59 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  для клеток дикого типа хорошо соответствует экспериментальным данным, полученным в<sup>17,20/</sup>.

С учетом полученных значений  $S_w$  и  $S_p$  можем определить далее выходы ЭДР - основных летальных событий для указанных штаммов *E. coli*. Для дикого штамма имеем  $N_{ЭДР}^O = 3,33 \cdot 10^{-14} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  и для  $rol^-$  мутанта  $N_{ЭДР}^O = 3,33 \cdot 10^{-13} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$ . Полученные значения соответствуют величине  $D_0$  по выживаемости клеток дикого типа / $D_0 = 100 \text{ Гр}$ / и  $rol^-$  мутанта / $D_0 = 10 \text{ Гр}$ /. Аналогично для анаэробических условий получаем  $N_{ЭДР}^N = 1,11 \cdot 10^{-14} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  для клеток дикого штамма и  $7,88 \cdot 10^{-14} \text{ сГр}^{-1} \text{ дальтон}^{-1}$  для клеток  $rol^-$  мутанта. Величины  $N_{ЭДР}^O / N_{ЭДР}^N$  для указанных штаммов соответствуют значениям КЭ, равным 3 для клеток дикого типа и 4 для  $rol^-$  мутанта.

Определим далее параметры  $f_{1,2}^i$ ,  $f_{2,3}^i$  и  $f_{3,l}^i$ . Учитывая, что репарация I протекает одинаково, как у клеток дикого типа, так и у чувствительных мутантов, примем значение  $f_{1,2}^i = 0,33$  для всех рассматриваемых штаммов на основании соотношения выходов  $N^O$  и  $N^N$ . Аналогичное соотношение предположим и для анаэробических условий. Значения параметров  $f_{2,3}^w = \frac{1}{Q_w} = 0,285$ ,  $f_{2,3}^r = \frac{1}{Q_r} = 0,1$  и  $f_{2,3}^p = \frac{1}{Q_p} = 1$  имеем на основании ранее определенных значений  $Q_w$ ,  $Q_r$  и  $Q_p$ . Отметим, что параметр  $f_{2,3}^w$  в настоящей работе имеет в два раза большее значение, чем в<sup>7/</sup>, поскольку расчет в данном случае проводится для клеток, имеющих в два раза большую чувствительность к  $\gamma$ -облучению. Величины параметров  $f_{3,l}^w = \frac{2}{S_w} = 0,093$  и  $f_{3,l}^p = \frac{2}{S_p} = 0,303$  получаем на основании ранее определенных значений  $S_w^P$  и  $S_p$ . Величина  $f_{3,l}^w$  близка по своим значениям к ранее определенной в<sup>6-10/</sup>.

Таким образом, мы рассмотрели общую схему модели реализации КЭ у *E. coli*, определили на основе имеющихся экспериментальных данных ее параметры. С учетом этого можем перейти к анализу роли репарации ДНК в реализации КЭ у разных штаммов *E. coli* при  $\gamma$ -облучении.



ЛИТЕРАТУРА

1. Alper T. Mutation Res., 1967, 4, p.15-20.
2. Sapora O., Fielden E.M., Loverock P.S. Radiat.Res., 1977, 69, p.293-305.
3. Emmerson P.T. Radiat.Res., 1968, 36, p.410-17.
4. Дертингер Г., Юнг Х. Молекулярная радиобиология. Атомиздат, М., 1973.
5. Эйдуc Л.Х. Радиобиология, инф.бюлл., 1983, 27, с.39-40.
6. Козубек С., Красавин Е.А. ОИЯИ, 19-82-882, Дубна, 1982.
7. Козубек С., Красавин Е.А. ОИЯИ, 19-82-883, Дубна, 1982.
8. Козубек С., Красавин Е.А. ОИЯИ, 19-82-884, Дубна, 1982.
9. Козубек С., Красавин Е.А. ОИЯИ, 19-82-928, Дубна, 1982.
10. Козубек С., Красавин Е.А. ОИЯИ, 19-82-929, Дубна, 1982.
11. Johansen I. et al. Proc.Nat.Acad.Sci., USA, 1975, 72, p.167.
12. Town Ch.D., Smith K.C., Kaplan H.S. Radiat.Res., 1973, 55, p.334-345.
13. Газиев А.И. Радиобиология, 1975, 15, с.107-113.
14. Газиев А.И. В кн.: Биофизика сложных систем и радиационных нарушений. "Наука", М., 1977, с.150-160.
15. Serna F.R., Samoilenko I.I. Biochem. and Biophys.Res., 1975, 67, p.1415-21.
16. Hamelin C., Youngs D.A., Smith K.C. J.Bacteriol., 1976, 127, p.901-906.
17. Bonura T., Youngs D.A., Smith K.C. Int.J.Radiat.Biol., 1975, 28, p.539-48.
18. Lehnert S., Moroson H. Radiat.Res., 1971, 45, p.299-310.
19. Бреслер С.Е., Носкин Л.А., Суслов А.В. Радиобиология, 1981, 21, с.3-7.
20. Krasin F., Hutchinson F. J.Mol.Biol., 1977, 116, p.81-98.
21. Ahnström G., George A.M., Cramp W.A. Int.J.Radiat.Biol., 1978, 36, p.317-27.
22. Van der Schueren E., Smith K.C., Kaplan H.S. Radiat.Res., 1973, 55, p.346-55.

Рукопись

Козубек С., Красавин Е.А. 19-83-715

Роль репарации ДНК в реализации кислородного эффекта у бактерий *Escherichia coli* при действии излучений с разной линейной передачей энергии /теоретический анализ/.  
Определение параметров модели

Рассматривается индукция основных типов повреждений ДНК у *E.coli* при  $\gamma$ -облучении в кислородных и аноксических условиях. Обсуждается возможность их репарации механизмом быстрой и медленной репарации при различных условиях оксигенации клеток. На основе экспериментальных данных о выходе различных типов повреждений ДНК определены параметры модели для клеток дикого типа и чувствительных мутантов. С учетом особенностей репарационного генотипа разных штаммов *E.coli* вычислены величины выходов основных типов повреждений ДНК в аноксических и кислородных условиях. Получено удовлетворительное соответствие теоретических и экспериментальных данных.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1983

Kozubek S., Krasavin E.A. 19-83-715

The Role of DNA Repair in the Realisation of Oxygen Effect in Bacteria *Escherichia Coli* After Irradiation with Ionizing Radiation with Different Linear Energy Transfer /Theoretical Analysis/. The Determination of Model Parameters

The induction of basic types of DNA damage in *E.coli* cells in the both presence and absence of oxygen has been considered. A new model explaining oxygen effect after  $\gamma$ -irradiation for different mutants of *E.coli* is proposed. The model parameters have been determined from available experimental data for various mutants of *E.coli*. On considering repair possibilities the numbers of various types of DNA damage have been calculated and compared with experimental data. Good agreement is demonstrated.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1983

Перевод О.С.Виноградовой