

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

954/84

13/II-84

19-83-744

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).

Кислородный эффект при γ -облучении
в условиях влияния
химических радиомодификаторов

Направлено в журнал "Радиобиология"

1983

Известно, что проявления кислородного эффекта /КЭ/ у разных штаммов *E. coli* при γ -облучении в условиях влияния химических радиомодификаторов - сенсibilизаторов и протекторов, носят сложный и неоднозначный характер. Одним из наиболее трудных в интерпретации проявлений модифицирующего влияния кислорода является феномен "обратного" КЭ, наблюдающийся при γ -облучении некоторых штаммов *E. coli* в присутствии целого ряда химических агентов. Рассмотрим в рамках развиваемых представлений особенности реализации КЭ у разных штаммов *E. coli* при воздействии аноксических радиосенсibilизаторов и радиопротекторов.

1. КИСЛОРОДНЫЙ ЭФФЕКТ И АНОКСИЧЕСКИЕ СЕНСIBILИЗАТОРЫ

В^{1,2/} показано, что при γ -облучении $uvr A^-$, $rec A^- uvr A^-$ мутантов в присутствии нитроксильных радиосенсibilизаторов - 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон-N-оксида /ТАН/, 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидонил-N-оксида /ТМПН/ и псевдопеллетерин-N-оксида /НППН/ или в среде, содержащей повышенные концентрации NaCl, выявляется "обратный" КЭ. Рассмотрим этот феномен в рамках нашей модели.

Известно, что агенты типа НППН неэффективны при облучении клеток в присутствии кислорода, и их сенсibilизирующее влияние отмечается только в аноксических условиях. Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что молекулы НППН неспособны конкурировать с кислородом в процессе фиксации первичных повреждений ДНК. В аноксических же условиях НППН, по-видимому, успешно конкурирует с эндогенными SH-соединениями, повышая вероятность фиксации первично индуцируемых повреждений ДНК. Действительно, константы скоростей реакций радикалов мишени, образующихся в результате взаимодействия с OH, с нитроксильными соединениями, лежат в пределах от $0,1$ до $0,7 \text{ M}^{-1} \text{ нс}^{-1} /3/$. В то же время величина константы реакции для молекул кислорода составляет $\sim 4 \text{ M}^{-1} \text{ нс}^{-1}$. Для SH-соединений константы скоростей реакций так же, как и для нитроксильных соединений, имеют величины одного порядка: $0,15-0,4 \text{ M}^{-1} \text{ нс}^{-1} /3/$. Количество первичных повреждений, ставших объектом взаимодействия с НППН, может быть относительно небольшим, но они могут оказаться нерепарируемыми системой репарации I и II и войти в класс $OR \frac{1}{2} r$ /рис.1/. Такая точка зрения находится в соответствии с данными, полученными в^{4/}, где отмечено сенсibilизирующее влияние ТАН при γ -облучении $rec A^-$ мутанта, но отсутствие такового для клеток

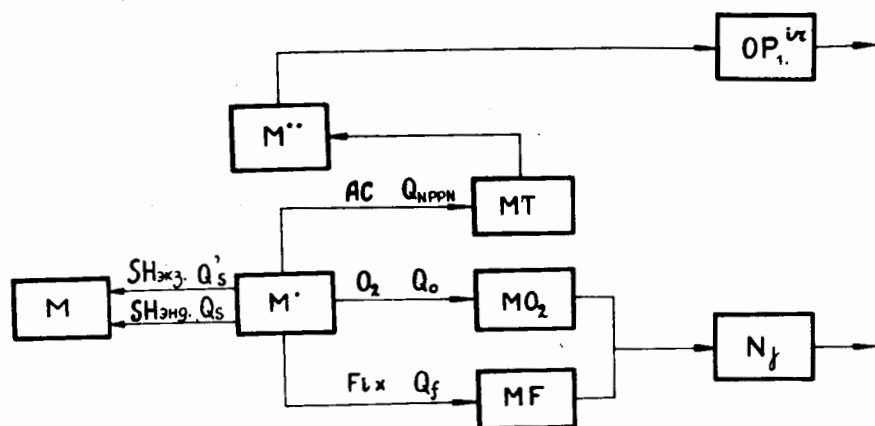


Рис.1. Схема индукции и репарации первичных повреждений ДНК у *E. coli* в условиях влияния радиомодификаторов. Параметр Q_f отражает скорость реакции M' с фиксирующим агентом в условиях аноксии /6/.

$pol A^-$ -мутанта. Такое различие в сенсibiliзирующем действии ТАН для $rec A^-$ и $pol A^-$ -мутантов вполне объяснимо в рамках развиваемых представлений. Поскольку сенсibiliзирующее действие этих агентов связывается с индукцией большего количества OP_1^{ir} , такое возрастание выхода OP_1^{ir} должно приводить к повышению чувствительности в аноксических условиях $rec A^-$ -мутанта, лишенного репарации III, и реализации "обратного" КЭ, что имеет место в эксперименте /4,5/. Наряду с этим возрастание выхода OP_1^{ir} должно мало влиять на чувствительность клеток с $pol A^-$ -мутацией, поскольку больший выход OP_1^{ir} в присутствии сенсibiliзаторов несуществен в суммарном выходе OP_1 . Действительно, модификация чувствительности $pol A^-$ -мутанта при облучении в этих условиях незначительна /1,4/.

Используя экспериментальные результаты, полученные в /1/, проведем количественную оценку выхода OP_1^{ir} . Наиболее информативными в этой связи могут быть данные, полученные на $pol A^-$ -мутантах, для которых значения D_0 при облучении клеток в условиях кислорода, азота и азота совместно с НППН соответственно составляют 12 Гр, 55 Гр и 35 Гр /1/. Поскольку величины D_0 в этом случае непосредственно связаны с выходом OP_1 , можем вычислить выход OP_1 в присутствии НППН ($N_{OP_1}^{NPPN}$):

$$N_{OP_1}^{NPPN} = \frac{N_{OP_1}^N \cdot D_0^N}{D_0^{NPPN}} = 0,25 \text{ Гр}^{-1} \cdot \text{геном}^{-1}. \quad /1/$$

Так как $rec A^-$ -мутант сенсibiliзируется в аноксических условиях НППН /1/, используя параметры радиочувствительности данного штамма, можем вычислить выход OP_1^{ir} в условиях влияния данного сенсibiliзатора ($N_{OP_1}^{ir,NPPN}$):

$$\frac{N_{OP_1}^{NPPN} - (N_{OP_1}^{ir})^{NPPN}}{Q_r} + (N_{OP_1}^{ir})^{NPPN} = (D_0^{-1})_r,$$

$$\frac{0,25 - (N_{OP_1}^{ir})^{NPPN}}{10} + (N_{OP_1}^{ir})^{NPPN} = (D_0^{-1})_r = 0,1 \quad /2/$$

$$(N_{OP_1}^{ir})^{NPPN} = 0,083 \text{ Гр}^{-1} \cdot \text{геном}^{-1}.$$

На основании определенных выше параметров вычислим чувствительность клеток дикого типа, $uvr A^-$ -мутанта и $rec A^- uvr A^-$ -мутанта в аноксических условиях в присутствии НППН. Как видно из таблицы, наблюдается вполне удовлетворительное согласие между экспериментальными и теоретическими данными.

Защитное действие кислорода при облучении некоторых чувствительных мутантов в условиях влияния аноксических сенсibiliзаторов может иметь различную интерпретацию. Рассмотрим в рамках нашей модели три возможных варианта механизма усиливающего действия аноксических радиосенсibiliзаторов.

Вариант 1. Допустим, что в присутствии указанных соединений происходит возрастание выхода OP_1^{ir} . При рассмотрении данной ситуации вернемся к проведенному выше анализу случаев 1 и 2. Для случая 1 мы допускали полный блок репарации II. При этом наблюдается однозначная связь между выходом OP_1 в кислородных и аноксических условиях и радиочувствительностью клеток. Поскольку увеличение выхода OP_1^{ir} несущественно повышает суммарный выход OP_1 , то аноксические сенсibiliзаторы должны слабо модифицировать и радиочувствительность и величину КЭ у $pol A^-$ -мутантов, что и имеет место, как указывалось выше, в эксперименте /1,4/. Для случая 2 было сделано допущение о подавлении репарации III. В этом случае для клеток летальными событиями являются преимущественно OP_1^{ir} , выход которых, как мы предполагали, увеличивается в присутствии нитроксильных агентов. Следовательно, для клеток с блоком репарации III ($rec A^-$ -мутант) можем ожидать резкого возрастания чувствительности под влиянием этих агентов, что и отмечается в эксперименте /1,4,5/. Для представления в более наглядном виде различий в чувствительности разных штаммов *E. coli* на облучение в присутствии аноксических сенсibiliзаторов введем коэффициент α :

$$\alpha = \frac{D_0^{NPPN}/D_0 - 1}{D_0^N/D_0} = \frac{D_0^{NPPN}}{D_0^N} \cdot \frac{D_0}{D_0^N} = \frac{KЭ^{NPPN} - 1}{KЭ}.$$

Модификация радиочувствительности разных штаммов *E. coli* аноксическим сенсбилизатором при γ -облучении / сопоставление экспериментальных / и теоретических данных /

	Экспериментальные данные				Теоретические данные			
	D ₀ , Гр	КЭ	D ₀	NPPN	Q	S	D ₀	NPPN
Дикий тип	66	3,5	90		3,5	13	100	
uvr ⁻ A ⁻	42	2,5	45		6	6	54	
rec ⁻ A ⁻ uvr ⁻ A ⁻	10	1,0	10		10(2)*	1	6	
	кислород				аноксия			

* - в аноксии

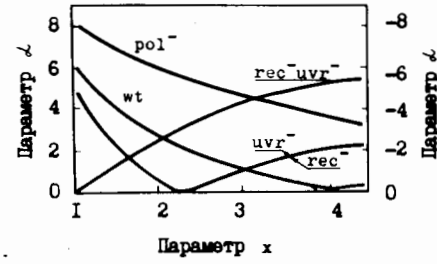


Рис.2. Зависимость параметра α от величины $x = (N_{OP1}^{ir})^{NPPN} / N_{OP1}^{ir}$ для разных штаммов *E. coli*. Ниспадающим кривым соответствует левая ось ординат, возрастающим - правая. По оси абсцисс: величина параметра x , по оси ординат: величина параметра $10 \cdot \alpha$.

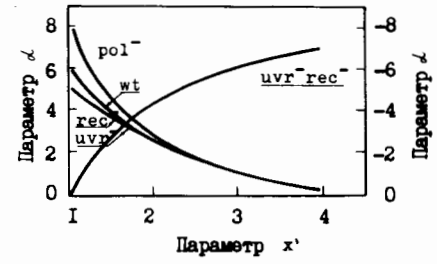


Рис.3. Зависимость параметра α от величины $x' = N_{OP1}^{NPPN} / N_{OP1}^N$ для разных штаммов *E. coli*. Ниспадающим кривым соответствует левая ось ординат, возрастающим - правая. По оси абсцисс: величина параметра x' , по оси ординат: величина параметра $10 \cdot \alpha$.

На рис.2 представлена зависимость параметра α от величины $x = (N_{OP1}^{ir})^{NPPN} / N_{OP1}^{ir}$ для разных штаммов *E. coli*. Как можно видеть, реакция разных типов клеток на увеличение $(N_{OP1}^{ir})^{NPPN}$ различна. Возрастание x в два раза влечет за собой уменьшение значений α с 8 до 6 для pol^- A⁻-мутанта и более резкое падение с 5 до 0 для rec^- A⁻-мутанта. Дальнейшее возрастание $(N_{OP1}^{ir})^{NPPN}$ приводит к небольшому изменению параметра α у pol^- A⁻-мутанта, в то же время, для rec^- A⁻-мутанта наблюдаются отрицательные значения этого параметра, что соответствует "обратному" КЭ. Для клеток дикого типа отмечается промежуточная ситуация между pol^- A⁻ и rec^- A⁻-мутантами и при высоких значениях $(N_{OP1}^{ir})^{NPPN}$ ($x > 4$) возможны случаи возникновения "обратного" КЭ. Для клеток с мутацией в гене uvr A наблюдается совпадение зависимости $\alpha(x)$ с rec^- A⁻-мутантом, свидетельствующее о возрастании объема репарации II по сравнению с клетками дикого типа. Двойной rec^- A⁻ uvr⁻ A⁻-мутант выявляет "обратный" КЭ во всем диапазоне значений параметра x .

Вариант II. Допустим, что в присутствии аноксического сенсбилизатора происходит увеличение выхода OP_1^I . Для рассмотренных случаев "1" и "2" следует ожидать резкого изменения чувствительности клеток. В наибольшей степени это должно быть выражено для pol^- A⁻-мутанта, в наименьшей - для rec^- A⁻-мутанта. На рис.3 представлена зависимость параметра α для разных мутантов *E. coli* от $x' = N_{OP1}^{NPPN} / N_{OP1}^N$. При увеличении выхода OP_1^I в два раза чувствительность pol^- A⁻-мутанта, вычисленная на основании:

$$(D_0^{-1})_p = \frac{N_{OP1}^r + N_{OP1}^{ir}}{S_p} = \frac{N_{OP1}}{S_p},$$

/3/

возрастает также в 2 раза, а клетки с мутацией *rec A*⁻ повышают чувствительность лишь в 1,3 раза. Различия в предполагаемых механизмах действия аноксических сенсibilизаторов, отраженное на рис. 2 и 3, резко выражено и допускает экспериментальную проверку.

Вариант III. Допустим, что аноксические сенсibilизаторы снижают эффективность репарации II. Поскольку *pol A*⁻-мутантные клетки имеют генетический блок репарации II, чувствительность их в этом случае не должна меняться /рис. 4/. Бактерии с мутацией в *rec A*⁻-гене будут выявлять большую чувствительность, и при полном блоке репарации II должен возникать "обратный" КЭ. Клетки дикого типа должны становиться также более радиочувствительными, но возникновения "обратного" КЭ для них не ожидается. Двойной *rec A*⁻ *uvr* *A*⁻-мутант выявляет "обратный" КЭ возрастающей величины. Вариант III для *rec A*⁻ *uvr* *A*⁻-мутантов отличается от варианта I более резко выраженной зависимостью "обратного" КЭ в присутствии аноксических сенсibilизаторов, что также допускает экспериментальную проверку. Поскольку сенсibilизирующее влияние агентов типа НПНН в варианте I осуществляется на уровне первичных физико-химических реакций, а в варианте III - на уровне ферментативных реакций, экспериментальная проверка альтернативных возможностей должна основываться на реальных временных масштабах этих реакций. Судя по данным /1,3,4/, сенсibilизирующее действие этих агентов происходит на уровне физико-химических реакций /вариант I/.

Как мы уже указывали, при γ -облучении клеток *rec A*⁻ в присутствии повышенных концентраций NaCl КЭ не выявляется, а для *uvr A*⁻-мутанта наблюдается "обратный" КЭ /2/. Выявленный феномен, по-видимому, может реализоваться по механизмам, рассмотренным при анализе вариантов I или III.

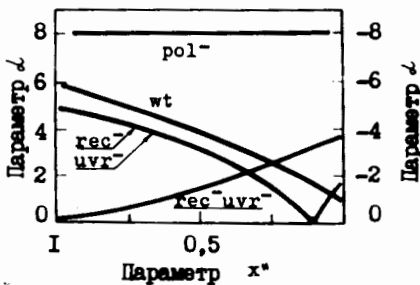


Рис. 4. Зависимость параметра α

от величины $x'' = \frac{Q^{NPPN} - 1}{Q - 1}$ для

разных штаммов *E. coli*. Ниспадающим кривым соответствует левая ось ординат, возрастающим - правая. По оси абсцисс: величина параметра x'' , по оси ординат: величина параметра $10 \cdot \alpha$.

2. КИСЛОРОДНЫЙ ЭФФЕКТ И ХИМИЧЕСКИЕ РАДИОПРОТЕКТОРЫ

Известно, что многие радиопротекторы, в том числе и сульфидрильные, защищают клетки от инактивирующего действия γ -лучей при облучении как в кислородных, так и в аноксических условиях. Вместе с тем можно видеть, что в ряде случаев при облучении клеток в аноксических условиях защитное действие радиопротекторов несколько снижается /6/. Рассмотрим эти данные в рамках развиваемых представлений.

Как показано в /7/, у *E. coli* в условиях влияния ряда радиопротекторов /аминотиолов и индоллилалкиламинов/ наблюдается торможение активности эндо- и экзонуклеаз. Если бы механизм действия радиопротекторов заключался в подавлении ферментов, участвующих в инцизии первичных γ -сайтов и экзонуклеазной деградации ДНК /7/, что в результате приводит к снижению выхода OP_1 и повреждений, приводящих к летальному эффекту - энзиматических двунитевых разрывов ДНК /ЭДР/, то величина КЭ по вышеизложенным представлениям в присутствии радиопротекторов должна бы значительно уменьшаться. И действительно, при облучении клеток в аноксических условиях в присутствии радиопротекторов выраженность КЭ несколько уменьшается /6/. Полученные данные можно объяснить снижением объема репарации III при торможении активности ферментов, участвующих в инцизии и эксцизии поврежденных участков ДНК в процессе эксцизионной репарации. Данное обстоятельство должно приводить к возрастанию параметра Q и более отчетливому проявлению нерепарируемых OP_1 в инактивирующем действии γ -облучения на клетки. На основании параметров модели можем определить зависимость КЭ от величины фактора уменьшения дозы /ФУД/ радиопротектора. На рис. 5 представлена такая зависимость для клеток дикого типа, где можно заметить, что при высоких значениях ФУД в кислородных условиях КЭ выражен слабо, то есть имеет значения, лежащие ниже кривой КЭ (ФУД). Приведенная зависимость соответствует тому идеальному случаю, когда защитный эффект реализуется только за счет возрастания объема репарации II /увеличения параметра Q /.

Поскольку в реальной ситуации у клеток дикого типа в присутствии радиопротекторов происходит изменение баланса механизмов репарации II и III /уменьшение объема репарации III и возрастание объема репарации II/, допустимые значения КЭ у клеток дикого типа, облученных в присутствии радиопротекторов, должны лежать ниже зависимости КЭ /ФУД/.

Наряду с приведенными выше данными об уменьшении КЭ в присутствии радиопротекторов, имеются указания на то, что в ряде случаев выраженность КЭ в присутствии радиопротекторов не меняется /8,9/. Прежде чем приступить к рассмотрению данного обстоятельства, рассмотрим зависимость величины ФУД радиопротекторов при облучении клеток в кислородных условиях /ФУД⁰/ от величины ФУД, выявляемой для аноксических клеток /ФУД^N/. Если предполо-

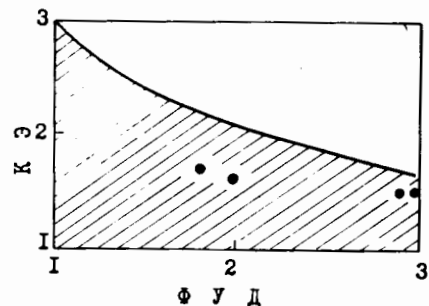


Рис.5. Зависимость КЭ от величины ФУД радиопротектора /пояснения в тексте/. Экспериментальные точки соответствуют /14,15/. По оси абсцисс: величина ФУД радиопротектора, по оси ординат: величина КЭ.

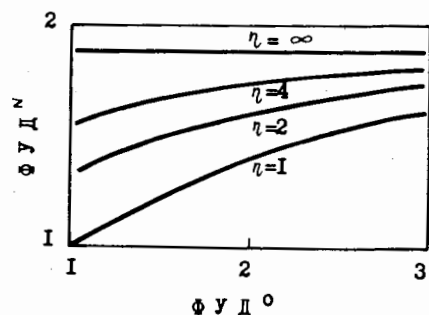


Рис.6. Зависимость величины ФУД^N радиопротектора от величины ФУД⁰ при разных значениях параметра η. По оси абсцисс: величина ФУД⁰, по оси ординат: величина ФУД^N.

жить, что радиопротекторы влияют только на баланс механизмов репарации II и III, то должны увеличиваться значения ФУД^N, причем величины ФУД^N должны иметь меньшие значения, чем ФУД⁰, что, как правило, и наблюдается в эксперименте, как указывалось выше. Однако, учитывая, что в ряде случаев ФУД⁰ > ФУД^N, рассмотрим возможные объяснения полученных данных. Известно, что сульфгидрильные радиопротекторы являются веществами, близкими по своей природе к эндогенным SH-соединениям. Можно полагать, что в анаэробических условиях повышение концентрации этих веществ будет способствовать более эффективной репарации М* по схеме, представленной на рис.1.

Обозначим $\eta = 1 + \frac{k'_s \cdot [SH']}{k_f + k_s}$, где k'_s - скорость реакции экзо-

генных SH-соединений с М*, [SH'] - концентрация в клетке экзогенных SH-соединений. Очевидно, что с возрастанием концентрации таких соединений в клетке, должно возрастать и η, которое представляет собой долю восстановленных М* экзогенными SH-соединениями. С возрастанием η /рис.6/ увеличивается ФУД^N при постоянных значениях ФУД⁰, поскольку рассматриваемый механизм реализуется только в условиях анаэробии. Одинаковая выраженность КЭ в присутствии или в отсутствие радиопротекторов, отмечаемая рядом авторов /8,9/, таким образом, может быть объяснена эффективной репарацией М* экзогенными SH-соединениями на уровне первичных физико-химических процессов. В связи с этим, в рамках рассматриваемой модели можно допустить гипотетическую ситуацию, когда радиопротектор оказывает защитное влияние при

облучении клеток в анаэробических условиях и не защищает в кислородных. Очевидно, что данная ситуация возможна только при условии, что радиопротектор реализует свое защитное действие лишь на уровне первичных физико-химических процессов репарации, не затрагивая ферментативных систем репарации клетки. Сходная, но противоположная по направленности ситуация наблюдается при модификации радиочувствительности клеток анаэробическими сенситизаторами, когда действие сенситизирующего агента реализуется именно на уровне физико-химических процессов. При облучении анаэробических клеток в присутствии таких гипотетических радиопротекторов максимальные значения ФУД должны определяться выходом OP_1^+ и составлять величину ~1,8-1,9 для клеток дикого типа при значении $D_0 = 100$ Гр.

Возрастание объема репарации на уровне физико-химических процессов в анаэробических условиях при введении экзогенных SH-соединений в клетку в достаточно высоких концентрациях должно по-разному проявляться у различных репарационных мутантов. На рис.7 представлена зависимость соотношения величин КЭ в присутствии $KЭ_p$ и в отсутствие радиопротектора от величины η, отражающей концентрацию радиопротектора в клетке, для *rec A*⁻, *rec A*⁻ *rec A*⁻ и *pol A*⁻ мутантов. Как можно видеть, в отличие от *rec A*⁻ мутанта, где соотношение $KЭ_p / KЭ$ меняется незначительно, у клеток *pol A*⁻ мутанта ожидается резкое возрастание величины $KЭ_p$ в условиях анаэробии.

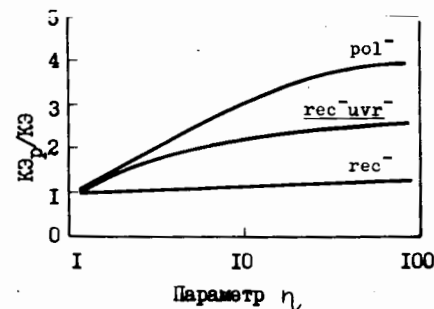


Рис.7. Зависимость относительной величины КЭ в присутствии и в отсутствие радиопротектора от параметра η для разных штаммов E.coli. По оси абсцисс: величина $KЭ_p / KЭ$, по оси ординат: величина параметра η.

3. КИСЛОРОДНЫЙ ЭФФЕКТ И МОЩНОСТЬ ДОЗЫ γ-ОБЛУЧЕНИЯ

В заключение рассмотрим некоторые особенности проявления КЭ у бактерий E.coli при облучении с разной мощностью дозы. Как известно, величина КЭ у клеток дикого типа не зависит от мощности дозы γ-облучения в широком диапазоне мощностей доз /5/. Однако для некоторых чувствительных штаммов E.coli при облучении в анаэробических условиях с возрастанием мощности дозы наблюдается уменьшение КЭ и даже трансформация его в "обратный" КЭ /9/. Это вызвано изменением радиочувствительности клеток лишь при облучении в анаэробических условиях. В кислородных же условиях чувстви-

тельность клеток с возрастанием мощности дозы облучения не меняется. Наряду с этим было отмечено, что если в аноксические клетки непосредственно в момент импульсного облучения или же спустя некоторое время вводится кислород, наблюдается эффект мощности дозы. Если же кислород вводится за ~ 4 мкс до облучения или еще раньше, эффект мощности дозы исчезает. Данное обстоятельство объясняется тем, что в указанный временной интервал кислород диффундирует к молекулам-мишеням клетки, и облучение происходит уже в кислородных условиях. Приведенные выше данные о возрастании чувствительности аноксических клеток с увеличением мощности дозы γ -облучения можно объяснить тем, что кислород активно взаимодействует с радикалами среды, образующимися при облучении. Как известно, свободные радикалы быстро исчезают, рекомбинируя между собой или взаимодействуя с находящимся поблизости субстратом. В окисческих условиях таким субстратом может являться кислород, активно реагирующий с указанными радикалами. В условиях аноксии в отсутствие конкуренции с кислородом радикалы могут взаимодействовать с молекулами-мишенями, приводя к возникновению большего количества повреждений, нежели в кислородных условиях. Таким образом, при облучении клеток в окисческих условиях кислород "успекает" эффективно реагировать с образующимися радикалами среды и радикалами молекул-мишеней, так что мощность дозы в большом интервале не оказывает влияния на выход первичных повреждений ДНК и на выживаемость. В условиях же аноксии молекулы кислорода не приводят к фиксации кислородозависимых повреждений ДНК, но одновременно не выполняют конкурирующую роль, не реагируя с радикалами среды. В свете вышеизложенного целесообразно отметить следующее обстоятельство.

Как уже указывалось, выход ОР ДНК, определяемый с использованием техники импульсного облучения и сверхбыстрого лизиса клеток, составляет $\sim 10^{-11}$ сГр $^{-1}$ дальтон $^{-1}$. Столь большой выход первично индуцируемых ОР невозможно объяснить только прямым взаимодействием излучения с молекулой ДНК, имеющей диаметр ~ 2 нм. В этом случае необходимо допустить, что в процессе индукции первичных ОР играют роль и свободные радикалы, образующиеся в непосредственной близости к молекуле ДНК. В предположении, что указанный выход ОР реализуется и при облучении клеток с меньшими мощностями доз, о чем свидетельствуют данные $^{10-12}$, необходимо допустить функционирование в клетке восстановительных процессов, осуществляющих репарацию повреждений, возможно, вызванных преимущественно свободными радикалами. При таком допущении можно было бы объяснить различия в выходах ОР в аноксических и кислородных условиях, полученных путем сверхбыстрого лизиса и обычным способом, если учесть, что репарация I восстанавливает повреждения, отличные по своей природе от повреждений, восстанавливаемых репарацией II. Такая точка зрения совпадает с выводами, сделанными в 13 о различном характере

концевых групп ОР ДНК, репарируемых либо с участием лишь ДНК-лигазы, либо еще и с участием ДНК-полимеразы I.

Таким образом, мы рассмотрели вопросы, связанные с ролью репарации ДНК в реализации КЭ у бактерий *E. coli* при γ -облучении в условиях влияния радиомодифицирующих агентов. В рамках предложенной модели с учетом имеющихся экспериментальных данных о закономерностях индукции и репарации основных типов повреждений ДНК удастся непротиворечиво объяснить сложный и неоднозначный характер проявления КЭ в присутствии радиосенсибилизаторов и радиопротекторов у разных штаммов *E. coli*. На основе подходов, развитых в данной модели, представляется возможным рассмотреть далее зависимость КЭ от качества излучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sabora O., Fielden E.M., Loverock P.S. *Radiat. Pes.*, 1977, 69, p. 293-305.
2. Мясник М.Н., Скворцов В.Г., Соколов В.А. *Радиобиология*, 1982, 22, с. 312-316.
3. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. *Введение в молекулярную радиобиологию*, "Медицина", М., 1981.
4. Emmerson P.T. *Radiat. Res.*, 1968, 36, p. 410-417.
5. Johansen I. *Radiat. Res.*, 1974, 58, p. 398-408.
6. Alper T. *Cellular Radiobiology*. Cambridge univ. press, Cambridge, 1981.
7. Bresler S.E. et al. *Molec. Gener. Genet.* 1978, 163, p. 75-85.
8. Kohn H., Gunter S. *Radiat. Res.*, 1960, 13, p. 250.
9. Kohn H., Gunter S. *Radiat. Res.*, 1959, 11, p. 732.
10. Harrop H.A. et al. *Br. J. Radiol.*, 1978, 51, p. 559.
11. Serna F.R., Samoylenko I.I. *Biochem. and Biophys. Res.* 1975, 67, p. 1415-21.
12. Hamelin C. et al. *J. Bacteriol.*, 1976, 127, p. 901-906.
13. Газиев А.И. В кн.: *Биофизика сложных систем и радиационных нарушений*, "Наука", М., 1977, с. 150-160.
14. Cromroy H., Adler H. *J. Genet. Microbiol.*, 1962, 28, p. 431.
15. Elias C. *Radiat. Res.*, 1961, 15, p. 632.

Рукопись поступила в издательский отдел
27 октября 1983 года.

НЕТ ЛИ ПРОБЕЛОВ В ВАШЕЙ БИБЛИОТЕКЕ?

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

	Труды VI Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1978 /2 тома/	7 р. 40 к.
	Труды VII Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц, Дубна, 1980 /2 тома/	8 р. 00 к.
D11-80-13	Труды рабочего совещания по системам и методам аналитических вычислений на ЭВМ и их применению в теоретической физике, Дубна, 1979	3 р. 50 к.
D4-80-271	Труды Международной конференции по проблемам нескольких тел в ядерной физике. Дубна, 1979.	3 р. 00 к.
D4-80-385	Труды Международной школы по структуре ядра. Алушта, 1980.	5 р. 00 к.
D2-81-543	Труды VI Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1981	2 р. 50 к.
D10,11-81-622	Труды Международного совещания по проблемам математического моделирования в ядерно-физических исследованиях. Дубна, 1980	2 р. 50 к.
D1,2-81-728	Труды VI Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1981.	3 р. 60 к.
D17-81-758	Труды II Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1981.	5 р. 40 к.
D1,2-82-27	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.
D2-82-568	Труды совещания по исследованиям в области релятивистской ядерной физики. Дубна, 1982.	1 р. 75 к.
D9-82-664	Труды совещания по коллективным методам ускорения. Дубна, 1982.	3 р. 30 к.
D3,4-82-704	Труды IV Международной школы по нейтронной физике. Дубна, 1982.	5 р. 00 к.
D2,4-83-179	Труды XV Международной школы молодых ученых по физике высоких энергий. Дубна, 1982.	4 р. 80 к.
	Труды VIII Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Протвино, 1982 /2 тома/	11 р. 40 к.
D11-83-511	Труды совещания по системам и методам аналитических вычислений на ЭВМ и их применению в теоретической физике. Дубна, 1982.	2 р. 50 к.
D7-83-644	Труды Международной школы-семинара по физике тяжелых ионов. Алушта, 1983.	6 р. 55 к.
D2,13-83-689	Труды рабочего совещания по проблемам излучения и детектирования гравитационных волн. Дубна, 1983.	2 р. 00 к.

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

Козубек С., Красавин Е.А. 19-83-744
Роль репарации ДНК в реализации кислородного эффекта у бактерий *Escherichia coli* при действии излучений с разной линейной передачей энергии /теоретический анализ/. Кислородный эффект при γ -облучении в условиях влияния химических радиомодификаторов

В рамках предложенной модели рассматривается роль репарации ДНК в реализации кислородного эффекта /КЭ/ у разных штаммов *E.coli* в присутствии аноксических сенсibilизаторов и радиопротекторов. Показано, что особенности проявления КЭ в присутствии сенсibilизаторов у клеток дикого типа и репарационных мутантов, выявляющих в ряде случаев "отрицательный" КЭ, обусловлены, с одной стороны, возрастанiem выхода одностранных разрывов ДНК, не восстанавливаемых быстрым типом репарации, с другой - репарационным генотипом клеток. Проведен анализ закономерностей проявления КЭ у *E.coli* в условиях влияния сульфгидрильных радиопротекторов. На основе развиваемых модельных представлений делается вывод о том, что радиозащитное действие указанных протекторов в аноксических и кислородных условиях реализуется как на уровне первичных физико-химических процессов, так и на уровне ферментативной репарации поврежденных ДНК.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1983

Kozubek S., Krasavin E.A. 19-83-744
The Role of DNA Repair in the Realization of Oxygen Effect in Bacterial *Escherichia Coli* Cells Irradiated with Various Types of Radiation. (Theoretical Analysis). Oxygen Effect After γ -Irradiation in the Presence of Chemical Modifying Agents

On the basis of the proposed model the role of DNA repair in the realization of oxygen enhancement ratio (OER) for different mutants of *E.coli* in the presence of radiosensibilizers and radioprotectors is analysed. It is shown that the peculiarities of OER realization in the presence of anoxic sensibilizers leading often to OER<1 are determined by the increasing induction of DNA single-strand breaks irreparable by the repair II (polymerase I dependent repair) and on the other hand by repair possibilities of the given cells. The regularities of OER realization in cells protected by sulphhydryl compounds are discussed. The conclusion is made that the protection effect of these compounds in the presence or absence of oxygen is realized both at the initial physical and chemical levels and at the level of enzymatic repair processes.

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.