

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

P19-86-38

П.Н.Лобачевский, С.Ю.Замолодчикова

ВЕРОЯТНОСТНАЯ МОДЕЛЬ
РАДИАЦИОННОЙ ИНАКТИВАЦИИ КЛЕТОК:
УЧЕТ СИГМОИДНОЙ ФОРМЫ
ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ НУЛЕВОГО КЛАССА

Направлено в журнал "Радиобиология"

1986

Вероятностная модель радиационной инактивации клеток, предложенная Ю.Г.Капальцевичем ^{/1/}, способна описать кривые выживаемости диплоидных дрожжевых клеток после воздействия редкоизионизирующим излучением. В ней также нашли отражение такие явления, характерные для облученных диплоидных клеток, как эффект дорастания ^{/2/} и образование различных форм инактивации ^{/3/}. Согласно так называемому независимому варианту этой модели, выживаемость клеток связана с дозой облучения следующим соотношением:

$$S(D) = \sum_{i=0}^k (1 - \frac{1 - (1 - \alpha)^i}{(1 - \alpha)^i})^2 e^{-bD} \frac{(bD)^i}{i!}, \quad (I)$$

где $S(D)$ – выживаемость клеток при дозе D , b – вероятность образования повреждения на единицу дозы, α – вероятность отказа (неделеция) клетки на одно повреждение, или вероятность реализации повреждения, k – такое целое число, что $(1 - \alpha)^{k+1} < 0,5 \leq (1 - \alpha)^k$. Вариант модели назван независимым, поскольку предполагается независимость параметра α от времени, или, другими словами, сохранение его значения во всех последующих генерациях клетки. Параметры модели α и b , как видим, имеют вполне определенный биологический смысл.

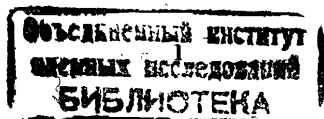
Однако эта модель имеет и некоторые ограничения. Так, определение значений двух свободных параметров из одной кривой выживаемости неоднозначно. Предложены подходы, позволяющие по кривой выживаемости оценить значения параметров α и b , удовлетворительно описывающие эту кривую ^{/4,5/}. Однако такое описание одной кривой выживаемости может быть достигнуто при разных парах значений α и b . Подогнать теоретическую кривую к экспериментальным данным удастся, но сравнение значений параметров, полученных, например, в разных опытах или для разных штаммов, теряет в таком случае смысл.

Кроме того, согласно формуле (I), дозовая зависимость доли клеток, не имеющих повреждений, выражается следующим соотношением:

$$S_0(D) = e^{-bD}, \quad (2)$$

то есть представляет собой экспоненциальную кривую. Однако, как было показано экспериментально, дозовая зависимость доли неповрежденных клеток, или нулевого класса, является сигмоидной кривой ^{/6/}. Это обстоятельство также требует учета при моделировании реакции диплоидных клеток на облучение.

В настоящей работе предпринята попытка преодолеть трудности,



связанные с неоднозначностью параметров вероятностной модели и сигмоидной формой дозовой зависимости нулевого класса.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Экспоненциальная форма дозовой зависимости нулевого класса, выражаемая формулой (2), является следствием предположения о пуассоновском характере распределения клеток по числу повреждений со средним значением bD , пропорциональным дозе облучения. Однако пропорциональность среднего количества повреждений дозе облучения не согласуется с рядом данных. С одной стороны, это уже упоминавшаяся сигмоидная форма дозовой зависимости нулевого класса. Кроме того, изучение выхода двунитевых разрывов ДНК, являющихся, по мнению многих исследователей, инактивирующими повреждениями, при облучении диплоидных клеток дрожжей показало, что дозовая зависимость количества этих повреждений в процессе их репарации становится нелинейной ^{/7/}. Следует заметить, что это явление может быть причиной того, что дозовая зависимость нулевого класса имеет не экспоненциальную, а сигмоидную форму.

Формально непропорциональность среднего количества повреждений дозе облучения учесть легко, предположив, что в формуле (2) b зависит от дозы:

$$b = b(D). \quad (3)$$

Если из эксперимента известна дозовая зависимость нулевого класса $S_0(D)$, то определить зависимость параметра b от дозы облучения несложно:

$$b(D) = -\frac{1}{D} \ln S_0(D). \quad (4)$$

Не делая предположений относительно механизмов, приводящих к нелинейности дозовой зависимости количества повреждений, $b(D)$ из формулы (4) можно подставить в формулу (1). При этом остается необходимость в предположении пуассоновского характера распределения клеток по числу повреждений. Тогда выживаемость диплоидных клеток можно представить следующим образом:

$$S(D) = \sum_{i=0}^{k'} \left(1 - \frac{1 - (1 - \alpha')^i}{(1 - \alpha')^i}\right)^2 e^{-\ln_0 S(D)} \frac{(-\ln S_0(D))^i}{i!}. \quad (5)$$

Формула (5) отражает связь между выживаемостью и нулевым классом, и эта связь определяется только одним свободным параметром — α' . Поэтому, если из эксперимента известны дозовые зависимости выживаемости и нулевого класса, то значение этого параметра определяется однозначно.

Из формулы (5) следует, что при постоянном значении α' кривая выживаемости может меняться, если меняется дозовая зависимость нулевого класса. Причем это могут быть изменения, приводящие к изменению

экстраполяционного числа кривой выживаемости, а соответственно и значения параметра α из формулы (1) ^{/4/}. Такая ситуация может возникнуть при сравнении кривых выживаемости с разной степенью пострadiационного (быстрого или медленного) восстановления, при сравнении кривых выживаемости клеток дикого типа и радиочувствительного мутанта, имеющих одинаковую вероятность реализации повреждений, но существенно отличающиеся кривые выживаемости.

Методика определения дозовой зависимости нулевого класса такова, что методические погрешности, например, ошибки разведения, могут приводить к одновременному изменению выживаемости и нулевого класса, но отношение этих величин при этом не изменяется. Такие погрешности исключаются при обработке данных по формуле (5), что существенно повышает точность определения значения параметра α' .

Предположение о пуассоновском характере распределения клеток по числу повреждений остается в силе и для предложенного варианта вероятностной модели (5). Однако даже в случае неправомочности этого предположения рассчитанный в соответствии с формулой (5) параметр α' хотя и теряет в некоторой степени свой первоначальный смысл, но все же остается адекватным параметром для характеристики эффекта дорастания.

Однозначность определения параметра α' позволяет сравнивать значения этого параметра, полученные в разных опытах или для разных штаммов дрожжевых клеток, использовать его для предсказания дозовых зависимостей различных форм инактивации, для моделирования кривых выживаемости диплоидных дрожжевых клеток при действии плотной ионизирующих излучений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использованы диплоидные дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae* дикого типа, штамм X8 800 ^{/8/}. Подготовку культуры к облучению и облучение проводили по описанной ранее методике ^{/9/}. Клетки облучали γ — квантами ^{137}Cs с мощностью дозы $\sim 0,6$ Гр/с. Дозовую зависимость нулевого класса определяли по методике, описанной в работе ^{/6/}. Расчет значений параметров α и b в соответствии с формулой (1) и параметра α' в соответствии с формулой (5) проводили с помощью стандартной процедуры минимизации суммы квадратов отклонений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены значения параметра α' , рассчитанные в соответствии с формулой (5), и значения параметра α , рассчитанные в соответствии с формулой (1). Для расчета значений параметров использованы экспериментальные данные по дозовой зависимости нулевого класса и выживаемости клеток дрожжей X8 800, полученные в шести независимых экспериментах.

Таблица

Значения параметров вероятностной модели и интервалов их допустимых значений: α , $\Delta\alpha$, k - при расчете по формуле (1); α' , $\Delta\alpha'$, k' - при расчете по формуле (5)

№ опыта	$\alpha \pm \Delta\alpha$	k	$\alpha' \pm \Delta\alpha'$	k'
1	$0,094 \pm 0,015$	6	$0,122 \pm 0,006$	5
2	$0,118 \pm 0,029$ $-0,023$	5	$0,152 \pm 0,004$	4
3	$0,173 \pm 0,016$ $-0,026$	3	$0,152 \pm 0,007$	4
4	$0,065 \pm 0,016$ $-0,013$	10	$0,129 \pm 0,005$	4
5	$0,089 \pm 0,025$ $-0,018$	7	$0,167 \pm 0,004$	3
6	$0,071 \pm 0,068$ $-0,028$	9	$0,188 \pm 0,013$	3

Значения параметра α , как видим, значительно варьируют от опыта к опыту. Так, максимальное значение превышает минимальное почти в 3 раза. Эти различия отражают изменение экстраполяционного числа кривой выживаемости и могут быть обусловлены несколькими причинами: различной степенью быстрого пострадиационного восстановления, погрешностями в определении выживаемости, не исключено и изменение самой величины вероятности реализации повреждений, которую и отражает значение параметра α . Однако значения параметра α' от опыта к опыту меняются незначительно: максимальное значение превышает минимальное всего на 50%.

Характерным показателем кривой выживаемости является также количество слагаемых k в формуле (1) (k' в формуле (5)). Эти значения приведены в таблице. Параметр k (k') представляет собой максимальное количество повреждений, при котором клетка способна сформировать макроколонию $1/I$. При обработке экспериментальных данных по формуле (1) этот параметр от опыта к опыту меняется от 3 до 10, а при обработке по формуле (5) - от 3 до 5.

Таким образом, проведенное сравнение показывает, что вероятность реализации повреждения α' , а соответственно и эффект дорастания, в

данных условиях проведения эксперимента являются более стабильными показателями, чем кривая выживаемости. Существенные изменения кривой выживаемости от опыта к опыту обусловлены, кроме экспериментальных погрешностей, изменениями дозовой зависимости нулевого класса.

В таблице приведены также интервалы допустимых значений параметров α и α' . Эти интервалы рассчитаны для условия увеличения нормированной суммы квадратов отклонений на единицу от своего минимального значения. При расчете этих интервалов для параметра α в соответствии с формулой (1) учитывалась возможность одновременного изменения второго свободного параметра в этой формуле b . Для параметра α' интервал допустимых значений не превышает 7% значения самого параметра. Для параметра α этот интервал составляет не менее 10% и достигает в отдельных случаях 90% величины самого параметра. Такой большой разброс допустимых значений параметра α является следствием того, что одновременно производится подгонка сразу двух параметров, что и приводит к неоднозначности определения каждого из них. При расчете же значений параметра α' дополнительно исключаются экспериментальные погрешности, связанные с ошибкой разведения. Проведенный анализ интервалов допустимых значений параметров α и α' демонстрирует неоднозначность определения значения параметра α в соответствии с формулой (1).

Таким образом, предложенный вариант вероятностной модели позволяет учесть сигмовидную форму дозовой зависимости нулевого класса, однозначно и более точно, чем исходная модель, определить значение параметра α - вероятности реализации повреждения. Обработка в соответствии с предложенным подходом данных, полученных в ряде опытов по κ - облучению диплоидных дрожжевых клеток X5 800, позволяет сделать следующие выводы. Эффект дорастания в данных условиях постановки эксперимента является более стабильным показателем, чем выживаемость, а существенные изменения кривой выживаемости диплоидных клеток обусловлены изменениями дозовой зависимости нулевого класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капульцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М., Атомиздат, 1978.
2. Капульцевич Ю.Г., Корогодин В.И., Петин В.Г. Радиобиология, 1972, т. XII, вып. 2, с. 267-271.
3. Капульцевич Ю.Г., Петин В.Г. Радиобиология, 1972, т. XII, вып. 6, с. 864-872.
4. Амиртаев К.Г., Корогодин В.И., Лобачевский П.Н. Радиобиология, 1985, т. XXV, вып. I, с. 29-32.

5. Файси Ч. Радиобиология, 1985, т. XXV, вып. I, с. 33-36.
 6. Лобачевский П.Н., Замолодчикова С.Ю. Радиобиология, 1985, т. XXV, вып. 4, с. 483-488.
 7. Frankenberg-Schwager M. et al. Internat. J. Radiat. Biol., 1980, vol. 37, N2, p. 207-213.
 8. Saeki T., Mashida I., Nakai S. Mutation Res., 1980, vol. 73, N2, p. 251-265.
 9. Глазунов А.В., Лобачевский П.Н., Капулицевич Ю.Г. Радиобиология, 1982, т. XXII, вып. I, с. 54-61.

Рукопись поступила в издательский отдел
 20 января 1986 года.

НЕТ ЛИ ПРОБЕЛОВ В ВАШЕЙ БИБЛИОТЕКЕ?

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

D17-81-758	Труды II-Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1981.	5 р. 40 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.
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.
D13-84-63	Труды XI Международного симпозиума по ядерной электронике. Братислава, Чехословакия, 1983.	4 р. 50 к.
D2-84-366	Труды 7 Международного совещания по проблемам квантовой теории поля. Алушта, 1984.	4 р. 30 к.
D1,2-84-599	Труды VII Международного семинара по проблемам физики высоких энергий. Дубна, 1984.	5 р. 50 к.
D17-84-850	Труды III Международного симпозиума по избранным проблемам статистической механики. Дубна, 1984. /2 тома/	7 р. 75 к.
D10,11-84-818	Труды V Международного совещания по проблемам математического моделирования, программированию и математическим методам решения физических задач. Дубна, 1983	3 р. 50 к.
	Труды IX Всесоюзного совещания по ускорителям заряженных частиц. Дубна, 1984 /2 тома/	13 р. 50 к.
D4-85-851	Труды Международной школы по структуре ядра, Алушта, 1985.	3 р. 75 к.

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

Принимается подписка на препринты и сообщения Объединенного института ядерных исследований.

Установлена следующая стоимость подписки на 12 месяцев на издания ОИЯИ включая пересылку, по отдельным тематическим категориям: *

ИНДЕКС	ТЕМАТИКА	Цена подписки на год
1.	Экспериментальная физика высоких энергий	10 р. 80 коп.
2.	Теоретическая физика высоких энергий	17 р. 80 коп.
3.	Экспериментальная нейтронная физика	4 р. 80 коп.
4.	Теоретическая физика низких энергий	8 р. 80 коп.
5.	Математика	4 р. 80 коп.
6.	Ядерная спектроскопия и радиохимия	4 р. 80 коп.
7.	Физика тяжелых ионов	2 р. 85 коп.
8.	Криогеника	2 р. 85 коп.
9.	Ускорители	7 р. 80 коп.
10.	Автоматизация обработки экспериментальных данных	7 р. 80 коп.
11.	Вычислительная математика и техника	6 р. 80 коп.
12.	Химия	1 р. 70 коп.
13.	Техника физического эксперимента	8 р. 80 коп.
14.	Исследования твердых тел и жидкостей ядерными методами	1 р. 70 коп.
15.	Экспериментальная физика ядерных реакций при низких энергиях	1 р. 50 коп.
16.	Дозиметрия и физика защиты	1 р. 90 коп.
17.	Теория конденсированного состояния	6 р. 80 коп.
18.	Использование результатов и методов фундаментальных физических исследований в смежных областях науки и техники	2 р. 35 коп.
19.	Биофизика	1 р. 20 коп.

Подписка может быть оформлена с любого месяца текущего года.

По всем вопросам оформления подписки следует обращаться в издательский отдел ОИЯИ по адресу: 101000 Москва, Главпочтамт, п/я 79.

Лобачевский П.Н., Замолодчикова С.Ю.

P19-86-38

Вероятностная модель радиационной инактивации клеток: учет сигмоидной формы дозовой зависимости нулевого класса

Предложен вариант вероятностной модели радиационной инактивации клеток, учитывающий сигмоидную форму дозовой зависимости доли неповрежденных клеток. Анализ кривых выживаемости и дозовых зависимостей доли неповрежденных клеток после γ -облучения диплоидных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, проведенный на основе разработанного подхода, позволяет сделать следующие выводы. Значения параметра, характеризующего вероятность реализации повреждений и определяющего эффект дозревания, однозначно и более точно могут быть определены на основе предложенного варианта модели, чем на основании исходной модели. Эффект дозревания является более стабильным показателем реакции диплоидных клеток на облучение, чем выживаемость, а существенные изменения кривой выживаемости обусловлены изменениями дозовой зависимости доли неповрежденных клеток.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1986

Перевод О.С.Виноградовой

Lobachevsky P.N., Zamolodchikova S.Yu.

P19-86-38

Irradiated Cell Inactivation Probabilistic Model:
Consideration of Sigmoidal Form of Intact Cell Fraction Dose Dependence

A version of irradiated cell inactivation probabilistic model is proposed taking into consideration the sigmoidal form dose dependence of intact cell fraction. Analysis of survival curves and intact cell fraction dose dependences after γ -irradiation of diploid yeast *Saccharomyces cerevisiae*, carried out on the base of the given approach, allows one to make the following conclusions. Values of the parameter describing the damage realization probability and determining the effect of delayed colony appearance, can be calculated unambiguously and more precisely on the base of the given model version than on the base of the original one. The effect of delayed colony appearance is more stable indicator of irradiated diploid yeast response than the survival ratio. Essential variations of survival curve are determined by variations of intact cell fraction dose dependence.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1986