

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

Λ68

P19-87-719

П.Н.Лобачевский, А.П.Череватенко, В.Б.Мишонова

ЗАВИСИМОСТЬ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ДРОЖЖЕВЫХ КЛЕТОК ОТ ЛПЭ ИЗЛУЧЕНИЙ
Эксперименты на диплоидных клетках

Направлено в журнал "Радиобиология"

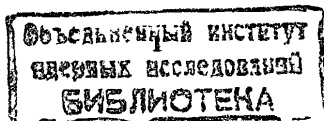
1987

Анализ закономерностей летального действия ионизирующих излучений на клетки дрожжей показывает, что различия в реакции гаплоидных и диплоидных клеток на облучение обусловлены, по крайней мере, двумя факторами. Эти факторы связаны с диплоидным состоянием генома и заключаются в том, что, во-первых, диплоиды способны репарировать повреждения, летальные для гаплоидных клеток, и во-вторых, формировать макроколонии на питательной среде могут даже те диплоидные клетки, которые имеют повреждения. Для инактивации же гаплоидной клетки достаточно одного повреждения ^{/1-4/}. Однако до сих пор остается неясным влияние указанных факторов на характер зависимости радиочувствительности диплоидных дрожжей от линейной передачи энергии (ЛПЭ) излучений. В частности, пока еще окончательно не решена проблема более высокой относительной биологической эффективности (ОБЭ) плотноионизирующих излучений у диплоидных дрожжей по сравнению с таковой у гаплоидных ^{/5-7/}. Обусловлено ли это явление снижением эффективности диплоидспецифической репарации с увеличением ЛПЭ?

Для ответа на этот вопрос ранее нами разработана математическая модель, позволяющая интерпретировать зависимость радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ с учетом влияния диплоидспецифической репарации на характер этой зависимости ^{/8/}. Цель настоящей работы состоит в экспериментальном исследовании чувствительности диплоидных дрожжей к действию ионизирующих излучений, различающихся по ЛПЭ, и анализе полученных данных с позиций предложенной ранее математической модели.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Математический подход, предложенный в ^{/8/} для описания зависимости радиочувствительности диплоидных дрожжей от ЛПЭ, устанавливает связь между радиочувствительностью гаплоида и диплоида. При этом предполагается, что процессы неспецифической (общей для гаплоидных и диплоидных клеток) репарации, определяющие первоначальный выход инактивирующих повреждений, не зависят от ploидности клеток. Как было показано, радиочувствительность диплоида при определенном значении ЛПЭ = L ($D_{0d}^{-1}(L)$) определяется радиочувствительностью гаплоида ($D_{0h}^{-1}(L)$), соотношением радиусов мишеней гаплоидных (R_h) и диплоидных (R_d) клеток R_d / R_h и эффективностью диплоидспецифической репарации (τ - ве-



роятность репарации инактивирующего повреждения). Поэтому в настоящей работе при анализе экспериментальных данных решались задачи определения отношения R_d / R_h и изучения возможной зависимости τ_0 от ЛПЭ. За основу при этом принималась зависимость радиочувствительности гаплоидных клеток от ЛПЭ $D_{oh}^{-1}(L)$, экспериментально исследованная и описанная нами ранее ^{/9/}.

Экспериментальные значения радиочувствительности диплоидных клеток $D_{od}^{-1}(L)$ определяли не по кривым выживания, а по дозовым зависимостям доли клеток, не имеющих повреждений (нулевого класса), поскольку нулевой класс у диплоидных клеток является, как было показано ранее, аналогом выживаемости у гаплоидных ^{/10/}. Исследование же вклада эффекта дорастания в выживаемость диплоидов при действии ионизирующих излучений, различающихся по ЛПЭ, составляет предмет отдельной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы следующие диплоидные штаммы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: XS 800 - штамм дикого типа и XS 1898, несущий мутацию повышенной радиочувствительности rad 52 в гомозиготном состоянии ^{/2/}.

Клетки облучали следующими видами ионизирующих излучений: γ -излучение ^{137}Cs , α -частицы ^{239}Pu , ускоренные ионы гелия и углерода. Облучение клеток ускоренными ионами гелия и углерода проводили на ускорителе У-200 ОИЯИ. Для этих целей была специально создана установка с комплексом электронно-физической аппаратуры ^{/11/}. Основные физические характеристики использованных излучений приведены в таблице I.

Клетки перед облучением выращивали на агаризованной среде УЭРД (дрожжевой экстракт - 5 г/л, пептон - 10 г/л, глюкоза - 20 г/л, агар - 25 г/л) в течение 5 - 7 суток. Методом центрифугирования в градиенте плотности сахарозы получали суспензию одиночных клеток, находящихся в стационарной фазе. Для облучения α -частицами и ускоренными ионами готовили монослой клеток на поликарбонатном фильтре, который располагали на поверхности 6%-ного непитательного агара. После облучения клетки ресуспендировали в воде. γ -квантами клетки облучали в водной суспензии.

Определение нулевого класса проводили по специально разработанной для этих целей методике ^{/10/}. Для этого изучали кривые роста (зависимость концентрации клеток от времени) в жидкой питательной среде культур из облученных и необлученных клеток. Долю клеток нулевого класса определяли как отношение концентраций на экспоненциальных участках указанных кривых для облученных и необлученных клеток. Испол-

зовали жидкую питательную среду следующего состава: KH_2PO_4 - 2 г/л, MgSO_4 - 1 г/л, NH_4Cl - 1 г/л, глюкоза - 20 г/л, дрожжевой автолизат - 20 мл/л.

Таблица I. Физические характеристики ионизирующих излучений

Вид излучения	Энергия МэВ/н	ЛПЭ кэВ/мкм	Мощность дозы Гр/с
γ -кванты*	0,667	0,3	0,58
^4He	8,5	21 ± 1	3-20
^4He	2,0	$60 \pm \frac{8}{6}$	3-20
^4He	1,5	$81 \pm \frac{13}{9}$	3-20
α -частицы**	5,495	110	0,35
^{12}C	7,2	$214 \pm \frac{8}{6}$	3-20
^{12}C	4,8	$290 \pm \frac{20}{10}$	3-20
^{12}C	4,0	$330 \pm \frac{60}{25}$	3-20
^{12}C	2,5	$470 \pm \frac{110}{40}$	3-20
^{12}C	2,3	$500 \pm \frac{170}{70}$	3-20

*Для γ -квантов приведены энергия (МэВ) и усредненное по спектру вторичных частиц значение ЛПЭ.

**Для α -частиц приведены максимальная энергия спектра (МэВ) и усредненное по потоку α -частиц в точке расположения облучаемого образца значение ЛПЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ теоретических кривых $D_{od}^{-1}(L)$

С помощью математической модели, предложенной в работе ^{/8/}, и на основании исследованной ранее зависимости $D_{oh}^{-1}(L)$ ^{/9/} нами рассчитаны теоретические кривые зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ $D_{od}^{-1}(L)$. Расчет этих кривых произведен для разных, но фиксированных для каждой кривой, значений параметра τ_0 и для двух крайних случаев соотношения радиусов мишеней гаплоидных и диплоидных клеток, удовлетворяющих условию (9) ^{/8/}: $R_d = R_h$ и $R_d = \sqrt{2} R_h$.

Указанные кривые приведены на рис.1 и рис.2. Проведенный ниже анализ теоретических зависимостей $D_{od}^{-1}(L)$ позволяет сделать ряд выводов, касающихся влияния диплоидспецифической репарации на характер этих зависимостей.

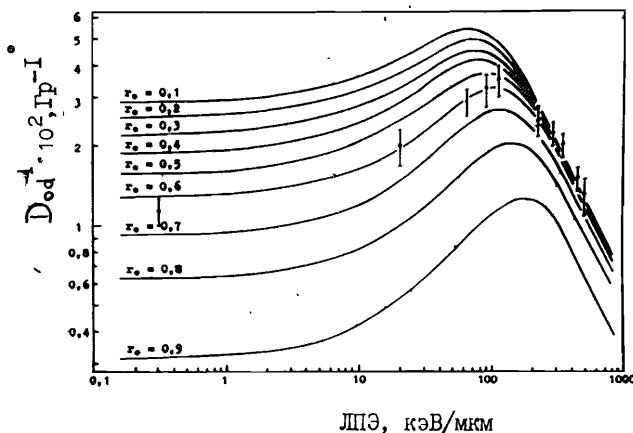


Рис.1. Зависимость радиочувствительности диплоидных дрожжей от ЛПЭ. Теоретические кривые $D_{od}^{-1}(L)$ рассчитаны для различных значений параметра γ_0 при условии $R_d = R_h$.

Значение ЛПЭ, при котором достигается максимум зависимости $D_{od}^{-1}(L)$, зависит, как видим, от величины параметра γ_0 и увеличивается от 60 до 200 кэВ/мкм при увеличении значений γ_0 от 0,1 до 0,9. Однако это влияние эффективности диплоидспецифической репарации на положение максимума зависимости $D_{od}^{-1}(L)$ осуществляется косвенно за счет того, что репарация повышает резистентность клеток к γ -облучению. Аналогичное смещение положения максимума радиочувствительности может быть достигнуто за счет любого другого фактора, который повышает резистентность клеток к облучению и в одинаковой степени эффективен при любых значениях ЛПЭ. Подтверждением этому может служить следующее следствие теоретического анализа. Максимальное значение радиочувствительности гаплоидных клеток, у которых нет диплоидспецифической репарации, достигается при ЛПЭ приблизительно 90-100 кэВ/мкм ^{1/9}. Максимумы же зависимостей $D_{od}^{-1}(L)$ при $\gamma_0 < 0,5$ ($R_d = R_h$) достигаются при меньших значениях ЛПЭ - 60-90 кэВ/мкм, хотя в данном случае диплоидспецифическая репарация достаточно эффективна. Указанное обстоятельство обусловлено тем, что гаплоидные клетки имеют более высокую резистентность к действию излучений с малой ЛПЭ, чем теоретическая радиорезистентность диплоидных клеток при значениях $\gamma_0 < 0,5$.

В данном случае фактором, обуславливающим более высокую резистентность гаплоида, одинаково эффективным при любых значениях ЛПЭ, является вдвое меньшее, чем у диплоида, количество чувствительных участков. При проведении сравнения положений максимумов нами рассмотрен только случай $R_d = R_h$, поскольку, как видно из рис.1 и рис.2, радиус мишени также влияет на положение максимума зависимости $D_{od}^{-1}(L)$.

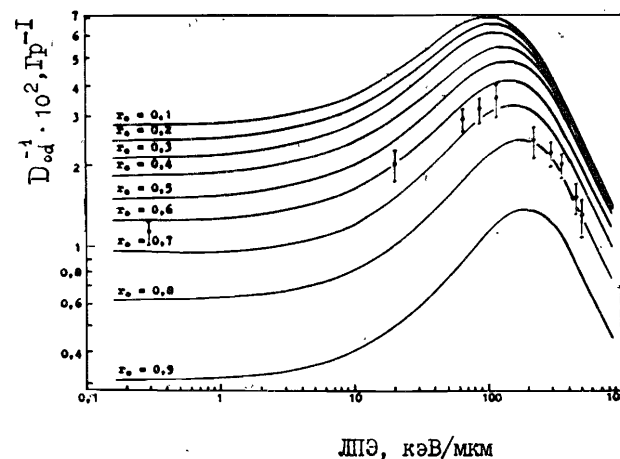


Рис.2. Зависимость радиочувствительности диплоидных дрожжей от ЛПЭ. Теоретические кривые $D_{od}^{-1}(L)$ рассчитаны для различных значений параметра γ_0 при условии $R_d = \sqrt{2} R_h$.

Величина ОБЭ в максимуме кривой $D_{od}^{-1}(L)$ ($ОБЭ_{max}$) также зависит от значения параметра γ_0 . Теоретические кривые зависимости $ОБЭ_{max}$ от γ_0 для двух случаев соотношения размеров мишеней гаплоида и диплоида приведены на рис.3. Эти кривые можно интерпретировать как влияние диплоидспецифической репарации на величину $ОБЭ_{max}$. Однако это влияние, как и в случае с положением максимума кривой $D_{od}^{-1}(L)$, не является непосредственным и осуществляется косвенно за счет увеличения с ростом γ_0 резистентности диплоидных клеток к редкоизирующему излучению. Здесь можно привести сравнение, аналогичное сделанному выше. Для гаплоидных клеток, у которых отсутствует диплоидспецифическая репарация, значение $ОБЭ_{max} = 2,4^{1/9}$, а у диплоидных при $\gamma_0 < 0,5$ ($R_d = R_h$) $ОБЭ_{max}$ составляет от 1,8 до 2,3 (рис.3).

Таким образом, указанные примеры свидетельствуют, что в данном случае говорить о влиянии диплоидспецифической репарации на характер зависимости $D_{od}^{-1}(L)$ нельзя, тем более, что при расчете теоретических кривых $D_{od}^{-1}(L)$ предполагалась независимость параметра γ_0 от

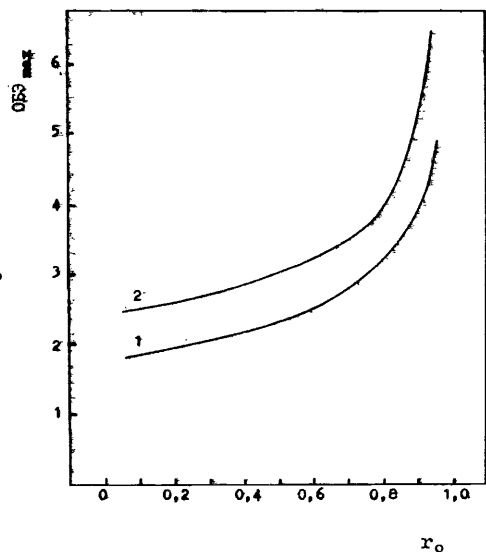


Рис.3. Теоретические кривые зависимости величины ОБЭ в точке максимума кривой $D_{0,d}^{-1}(L)$ OBE_{max} от значений параметра γ_0 , характеризующего эффективность диплоидспецифической репарации. 1 - при $R_d = R_h$, 2 - при $R_d = \sqrt{2} R_h$.

ЛПЭ, т.е. эффективность репарации с увеличением ЛПЭ не изменяется. Нельзя отрицать, что видимый вклад репарации в радиочувствительность клеток с увеличением ЛПЭ уменьшается, но причина этого уменьшения в изменении характера распределения клеток по числу инактивирующих повреждений, то есть в том, что принято называть физическим и геометрическим факторами. Качественно это объясняется следующим образом. С увеличением ЛПЭ излучения в облученной популяции возрастает доля клеток с большим числом повреждений и уменьшается доля клеток с меньшим числом повреждений. В процессе диплоидспецифической репарации в нулевой класс в основном могут перейти те клетки, которые имеют мало повреждений. Поэтому доля клеток, которые в процессе репарации из поврежденных переходят в нулевой класс, уменьшается с ростом ЛПЭ, хотя доля отрепарированных повреждений не изменяется. Формально это отражено в формуле (10) /8/ тем, что вклад γ_0 в $D_{0,d}^{-1}(L)$ зависит от величины $q_i(L)$. По указанной причине с увеличением ЛПЭ будет уменьшаться вклад любого другого модифицирующего радиочувствительность фактора, даже если он одинаково эффективен (на уровне первичных событий) при любых значениях ЛПЭ.

О непосредственном влиянии процессов репарации на величину ОБЭ можно говорить лишь в том случае, когда величина γ_0 по тем или иным причинам уменьшается с увеличением ЛПЭ. Это будет приводить к увеличению ОБЭ по сравнению с той ситуацией, когда γ_0 была бы независимой

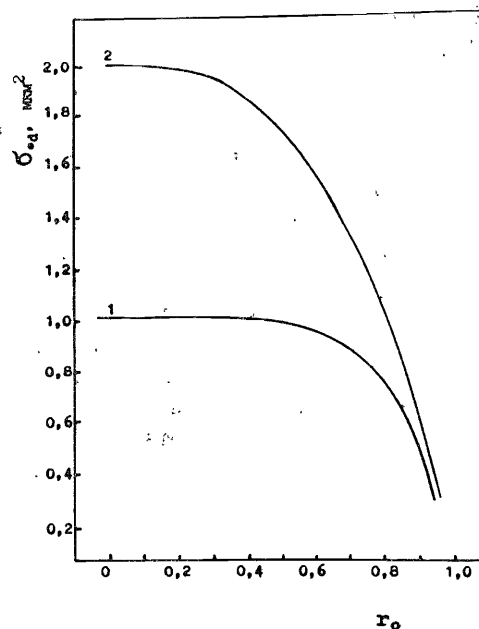


Рис.4. Теоретические кривые зависимости сечения инактивации диплоидных клеток дрожжей в области плато $\sigma_{0,d}$ от значений параметра γ_0 , характеризующего эффективность диплоидспецифической репарации. 1 - при $R_d = R_h$, 2 - при $R_d = \sqrt{2} R_h$.

от ЛПЭ. Так, например, при $\gamma_0 = \text{const} = 0,7$ ОБЭ в максимуме зависимости $D_{0,d}^{-1}(L)$ составляет 2,8, а если γ_0 с ростом ЛПЭ уменьшается от 0,7 до 0,5, то соответствующая величина ОБЭ составит 3,8 (рис.1). В таком случае можно утверждать, что величина $OBE_{max} = 3,8$ в известной мере (3,8/2,8) обусловлена репарационными процессами, которые при действии излучений с малой ЛПЭ более эффективны, чем при действии излучений с высокой ЛПЭ.

Представление изображенных на рис.1 и рис.2 кривых $D_{0,d}^{-1}(L)$ в терминах сечения инактивации показывает, что указанное сечение с увеличением ЛПЭ достигает плато. Значение сечения инактивации в области этого плато $\sigma_{0,d}$ зависит от величины параметра γ_0 . Эти зависимости для двух разных случаев соотношения размеров мишеней гаплоида и диплоида изображены на рис.4. Как видим, значение сечения инактивации в области плато при достаточно больших величинах γ_0 может быть существенно меньше геометрического сечения мишени. Таким образом, у диплоидных дрожжей сечение инактивации в области плато определяется не только геометрией мишени, но и эффективностью работы репарационных систем.

Интерпретация экспериментальной зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ

Как было показано выше, теоретические кривые зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ определяются значениями двух параметров: вероятностью репарации γ_0 и отношением радиусов мишеней R_d / R_h . Такие характерные показатели этих кривых, как положение максимума, ОБЭ в области этого максимума, значение сечения инактивации в области плато, определяются указанными параметрами. По этой причине при анализе экспериментальных данных необходимо кроме решения основной задачи - исследования эффективности репарации при разных ЛПЭ - определить отношение R_d / R_h . Попытаемся сначала проанализировать экспериментальные данные по радиочувствительности диплоидных клеток при разных ЛПЭ для крайних случаев соотношения геометрий мишеней гаплоида и диплоида: $R_d = R_h$ и $R_d = \sqrt{2} R_h$.

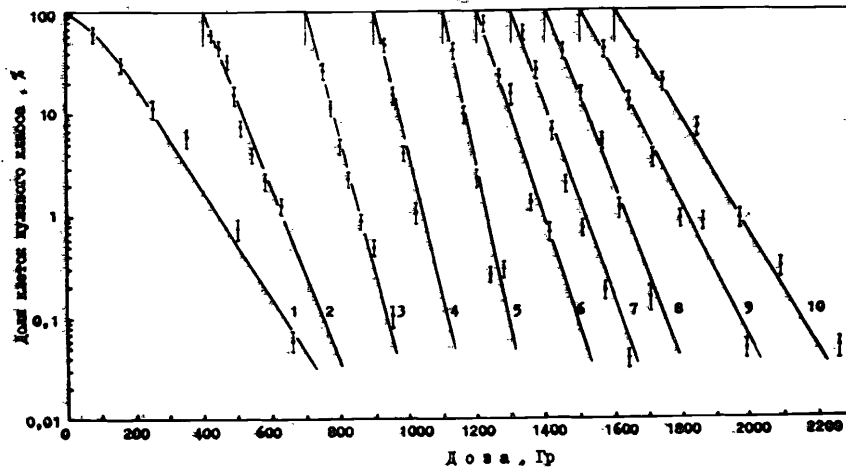


Рис.5. Кривые нулевого класса диплоидных дрожжей X800 при действии излучений с разной ЛПЭ. 1 - γ -излучение; ионы ^4He с энергиями: 8,5 МэВ/н.- 2, 2,0 МэВ/н.- 3, 1,5 МэВ/н.- 4; 5 - α -частицы; ионы ^{12}C с энергиями: 7,2 МэВ/н.- 6, 4,8 МэВ/н.- 7, 4,0 МэВ/н.- 8, 2,5 МэВ/н.- 9, 2,3 МэВ/н.- 10.

На рис.5 изображены кривые нулевого класса при действии на диплоидные клетки X800 излучений с разной ЛПЭ. Рассчитанные на основании этих кривых значения радиочувствительности диплоидных клеток приведены в таблице 2 и на рис.1 и рис.2 вместе с теоретическими зависимостями $D_{0.1}^{-1}(L)$.

Таблица 2. Значения радиочувствительности $D_{0.1}^{-1}$ и сечения инактивации $D_{0.1}^{-1} L / \rho$ диплоидных дрожжей при действии излучений с разной ЛПЭ

ЛПЭ, кэВ/мкм	$D_{0.1}^{-1}, \text{Гр}^{-1}$	$D_{0.1}^{-1} L / \rho, \text{мкм}^2$
0,3	$0,011 \pm 0,002$	0,00054
21	$0,020 \pm 0,003$	0,064
60	$0,029 \pm 0,002$	0,23
81	$0,032 \pm 0,004$	0,46
110	$0,035 \pm 0,005$	0,62
214	$0,024 \pm 0,003$	0,82
290	$0,022 \pm 0,002$	1,2
330	$0,020 \pm 0,002$	1,07
470	$0,015 \pm 0,002$	1,13
500	$0,013 \pm 0,002$	1,04

Если предполагать, что $R_d = R_h$, то экспериментальные данные можно интерпретировать следующим образом (рис.1). В области ЛПЭ ниже 200 кэВ/мкм вероятность репарации γ_0 является практически постоянной величиной и равна приблизительно 0,6. В области ЛПЭ от 300 кэВ/мкм и выше сечение инактивации выходит на плато, которому соответствует значение сечения $\sigma_{0.1} = 1,06 \pm 0,05 \text{ мкм}^2$ (таблица 2). Для случая $R_d = R_h$ указанная величина сечения даже с учетом погрешности в ее определении соответствует значениям γ_0 от 0 до 0,4. Причем значение $\gamma_0 = 0,4$ приходится на нижнюю границу допустимого интервала. Среднее же значение сечения инактивации в области плато $\sigma_{0.1} = 1,06 \text{ мкм}^2$ даже превышает геометрическое сечение мишени диплоидных клеток для случая $R_d = R_h$ (последнее в данном случае совпадает с таковым у гаплоидных клеток (σ_h) и равно сечению инактивации в области плато га-

плоида $\sigma_{gh} = 1,02 \text{ мкм}^2 / 9/$). Эти данные можно интерпретировать, считая $\gamma_0 = 0$. Таким образом, в рамках предположения $R_d = R_h$ интерпретация экспериментальных данных приводит нас к выводу об уменьшении значения параметра γ_0 вплоть до 0 с увеличением ЛПЭ в области 300 кэВ/мкм и более. Это означает уменьшение эффективности диплоидспецифической репарации с увеличением ЛПЭ.

Если предполагать, что $R_d = \sqrt{2} R_h$, то можно предложить следующую интерпретацию экспериментальных данных (рис.2). Вероятность репарации γ_0 не изменяется и составляет величину 0,6 - 0,65 в области ЛПЭ до 60 кэВ/мкм. При дальнейшем увеличении ЛПЭ происходит возрастание значения параметра γ_0 . Из сравнения сечения инактивации в области плато $\sigma_{gd} = 1,06 \text{ мкм}^2$ с теоретической кривой (рис.4) следует, что значение параметра γ_0 в области ЛПЭ 300 кэВ/мкм и более составляет 0,8. В рамках предположения $R_d = \sqrt{2} R_h$, таким образом, анализ экспериментальных данных приводит к заключению об увеличении с ростом ЛПЭ значений параметра γ_0 от 0,6 до 0,8. Это означает, что эффективность диплоидспецифической репарации также возрастает с увеличением ЛПЭ.

Таким образом, попытки интерпретации экспериментальных данных по радиочувствительности диплоидных клеток при действии излучений с разной ЛПЭ приводят к прямо противоположным выводам относительно эффективности диплоидспецифической репарации в зависимости от того, какие предположения сделаны о соотношении размеров мишеней гаплоида и диплоида. Предполагая $R_d = R_h$, мы получаем уменьшение, а предполагая $R_d = \sqrt{2} R_h$, - увеличение эффективности диплоидспецифической репарации повреждений с увеличением ЛПЭ.

Следует заметить, что рассмотренные предположения представляют собой крайние возможные случаи соотношения радиусов мишеней гаплоида и диплоида. Не исключено, что фактически реализуется некоторый промежуточный вариант. Известно, что количество белков в клетке в определенной мере пропорционально содержанию ДНК. Исходя из этого, можно считать, что объем ядра диплоидной клетки вдвое больше объема ядра гаплоидной. Соотношение радиусов мишеней при таком предположении должно быть следующим: $R_d = \sqrt[3]{2} R_h$.

Для окончательного определения соотношения размеров мишеней гаплоидных и диплоидных клеток нами определено значение сечения инактивации в области плато для диплоидных клеток, гомозиготных по мутации rad 52. Есть основания полагать, что у этого штамма отсутствует диплоидспецифическая репарация $1/2, 4/$, то есть значение параметра γ_0 , определенное из соотношения (14) $1/8/$, равно 0. Следовательно, сечение инактивации в области плато у клеток указанного штамма совпадает с

геометрическим сечением мишени диплоидной клетки σ_d . На рис.6 изображены кривые нулевого класса при облучении диплоидных клеток Xs 1898 ионами углерода с энергиями, обеспечивающими значения ЛПЭ 310 и 500 кэВ/мкм.

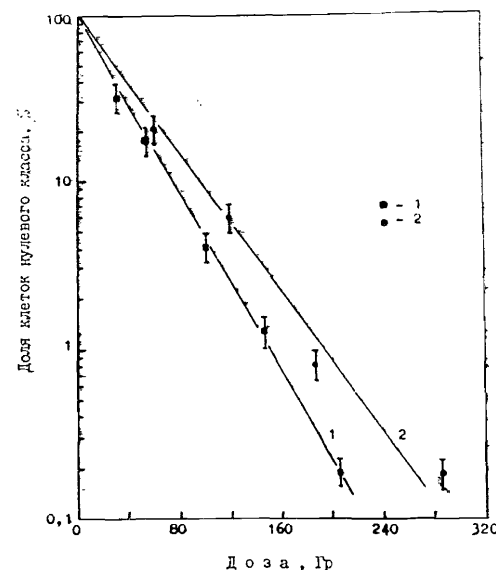


Рис.6. Кривые нулевого класса при облучении диплоидных дрожжей Xs 1898 (rad 52/rad 52) ионами ^{12}C с энергиями 4,4 МэВ/н. - 1, 2,3 МэВ/н. - 2.

Рассчитанные на основании этих кривых значения сечения инактивации составляют $1,49 \text{ мкм}^2$ и $1,92 \text{ мкм}^2$. С учетом этих данных нами принято $\sigma_d = 1,7 \pm 0,4 \text{ мкм}^2$. В этом случае для радиусов мишеней гаплоидных и диплоидных клеток справедливо следующее соотношение: $R_d / R_h = \sqrt{\sigma_d / \sigma_h} = 1,29$, что приблизительно соответствует $R_d / R_h = \sqrt[3]{2} = 1,26$.

Для указанного случая соотношения радиусов мишеней гаплоидных и диплоидных клеток рассчитана теоретическая кривая зависимости $D_{0d}^{-1}(L)$, изображенная на рис.7. Расчет этой кривой произведен при предположении $\gamma_0 = \text{const} = 0,65$, что соответствует значению этого параметра, рассчитанному по формуле (14) $1/8/$, для случая γ -излучения. На рис.7 представлены также экспериментальные значения радиочувствительности диплоидных клеток, приведенные в таблице 2. Теоретическая кривая $D_{0d}^{-1}(L)$, как видим, удовлетворительно описывает эти данные. Таким образом, интерпретация экспериментальных данных при соотношении $R_d = \sqrt[3]{2} R_h$ возможна в предположении, что параметр γ_0 не зависит от ЛПЭ.

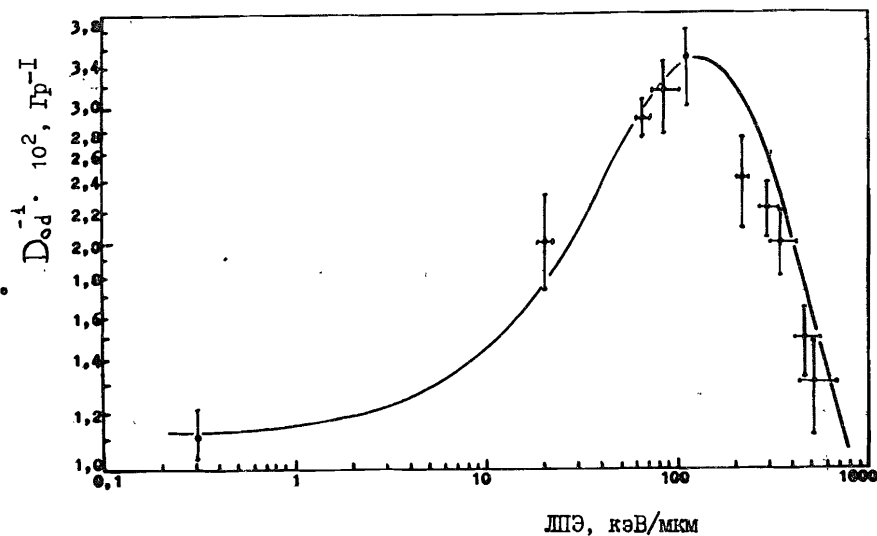


Рис. 7. Зависимость радиочувствительности клеток дрожжей X3800 от ЛПЭ излучений. Теоретическая кривая $D_{0d}^{-1}(L)$ рассчитана для значения параметра $\gamma_0 = 0,65$ при условии $R_d = \sqrt[3]{2} R_h$.

Из всех трех предложенных вариантов интерпретации зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ последний является наиболее предпочтительным. Соотношение $R_d = \sqrt[3]{2} R_h$ согласуется с экспериментально определенными геометрическими сечениями мишеней гаплоидных и диплоидных клеток. Кроме того, ряд обстоятельств свидетельствует против двух первых вариантов интерпретации зависимости $D_{0d}^{-1}(L)$. Так, при $R_d = R_h$ мы получили уменьшение значения параметра γ_0 вплоть до 0 с увеличением ЛПЭ. Чем можно было бы объяснить это явление? Если инактивирующими повреждениями считать двуниевые разрывы (ДР) ДНК, то одно из возможных объяснений состоит в том, что диплоидные клетки способны репарировать энзиматические ДР, но не способны репарировать прямые ДР ДНК [9]. Поскольку роль прямых ДР ДНК в радиочувствительности клеток с увеличением ЛПЭ возрастает, то это приведет в рамках модельных представлений к уменьшению значения параметра γ_0 . Из экспериментальных данных для гаплоидных клеток, изложенных в [9], следует, что при значениях ЛПЭ ~ 100 кэВ/мкм прямые ДР ДНК составляют половину всех ДР ДНК, образующихся в клетке, а при ЛПЭ ~ 200 кэВ/мкм — почти 90%. Следовательно, значения параметра γ_0 в

этом диапазоне ЛПЭ должны существенно отличаться от соответствующего значения для γ -излучения. Между тем, как было показано, $\gamma_0 = \text{const} = 0,6$ вплоть до 200 кэВ/мкм, и только затем начинает резко уменьшаться.

Что касается выводов, полученных при предположении $R_d = \sqrt{2} R_h$ и заключающихся в увеличении значений γ_0 с ростом ЛПЭ, то у нас нет оснований предполагать, что эффективность репарации возрастает с увеличением ЛПЭ. Однако то обстоятельство, что она происходит с определенной эффективностью в диапазоне ЛПЭ от 200 кэВ/мкм и выше, не вызывает сомнения, поскольку у радиочувствительного мутанта rad 52/rad 52, дефектного по диплоидспецифической репарации, сечение инактивации в области плато гораздо выше, чем у клеток дикого типа. Объяснить эти различия более высокой эффективностью у клеток дикого типа неспецифической репарации невозможно, поскольку, как было показано в [9], штаммы гаплоидных дрожжей, различающихся по эффективности неспецифической репарации, имеют одинаковые значения сечения инактивации в области плато.

Таким образом, проведенное исследование зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ позволяет сделать следующие выводы. Диплоидспецифическая репарация повреждений эффективна в одинаковой степени при действии на клетки излучений с различной ЛПЭ в диапазоне вплоть до 500 кэВ/мкм. Следовательно, непосредственного влияния на характер зависимости радиочувствительности диплоидных клеток от ЛПЭ указанный тип репарации не оказывает. Наблюдаемый вклад диплоидспецифической репарации в радиочувствительность клеток с ростом ЛПЭ уменьшается. Но это уменьшение не связано со снижением эффективности диплоидспецифической репарации, а обусловлено изменением характера распределения клеток по числу повреждений, то есть физическим и геометрическим факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корогодина В.И., Близник К.М., Капульцевич Ю.Г., Петин В.Г., Савченко Г.Б., Толсторуков И.И. Радиобиология, 1977, т.17, вып.5, с.700-710.
2. Saeki T., Machida I., Nakai S. Mutation Research, 1980, v.73, n.2, p.251-265.
3. Капульцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М.Атомиздат, 1978.

4. Лобачевский П.Н., Мишонова В.Б. Радиобиология, 1987, т.27, вып.2, с.195-199.
5. Lyman J.I., Haynes R.H. Radiation Research, 1967, Suppl.7, p.222-230.
6. Manney T.R., Brustad T., Tobias C.A. Rad. Res., 1963, v.18, p.374-388.
7. Глазунов А.В., Лобачевский П.Н., Капulyцевич Ю.Г. Радиобиология, 1982, т.22, вып.1, с.54-61.
8. Красавин Е.А., Лобачевский П.Н. Р19-87-469, ОИЯИ, Дубна, 1987.
9. Лобачевский П.Н., Красавин Е.А., Череватенко А.П. Р19-87-470, ОИЯИ, Дубна, 1987.
10. Лобачевский П.Н., Замолодчикова С.Ю. Радиобиология, 1985, т.25, вып.4, с.483-488.
11. Череватенко А.П. Материалы У Всесоюзного совещания по микродозиметрии. М., МИФИ, 1986, с.102-103.

Рукопись поступила в издательский отдел
30 сентября 1987 года.

Лобачевский П.Н., Череватенко А.П., Мишонова В.Б. P19-87-719
Зависимость радиочувствительности дрожжевых клеток
от ЛПЭ излучений.
Эксперименты на диплоидных клетках

Исследована зависимость радиочувствительности D_0^{-1} диплоидных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* от линейной передачи энергии L излучений и проведен анализ полученных экспериментальных данных с позиций разработанных ранее модельных представлений. Показано, что диплоидспецифическая репарация радиационных повреждений эффективна в одинаковой степени при действии на клетки излучений с различной L . Непосредственного влияния на характер зависимости $D_0^{-1}(L)$ указанный тип репарации не оказывает. Наблюдаемый вклад диплоидспецифической репарации в радиорезистентность клеток с ростом L уменьшается. Однако это не связано со снижением эффективности диплоидспецифической репарации, а обусловлено факторами физической и геометрической природы.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1987

Lobachevsky P.N., Cherevatenko A.P., Mishonova V.B. P19-87-719
The Radiosensitivity-LET Dependence in Yeast.
Experiments on Diploid Cells

On the basis of the model reported earlier an analysis was made of experimental dependence of radiosensitivity D_0^{-1} of diploid yeast *Saccharomyces cerevisiae* upon linear energy transfer L . The diploid-specific repair of radiation induced damages was shown to be effective to the same extent when cells are exposed to irradiations with different L . Indicated type of repair does not influence directly on $D_0^{-1}(L)$ dependence character. The visible contribution of diploid-specific repair in cell radioresistance decreases with increasing L . This phenomenon is not connected with decreasing of diploid-specific repair efficiency, but is conditioned by factors of physical and geometrical nature.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1987