

ОБЪЕДИНЕННЫЙ
ИНСТИТУТ
ЯДЕРНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ
ДУБНА

Ч 491

P19-88-646

Л.П.Черненко, С.Козубек, Е.А.Красавин

МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ
ПРЕДУТАЦИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК
ПРИ ДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЙ
С РАЗНОЙ ЛИНЕЙНОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ ЭНЕРГИИ

Направлено в журнал "Радиобиология"

1988

Известно, что основными нарушениями структуры ДНК, приводящими к возникновению генных мутаций у клеток прокариот при действии ионизирующих излучений, являются повреждения оснований (ПО) ^{/1/}. В связи с этим при изучении мутагенного влияния излучений с различной линейной передачей энергии (ЛПЭ) на клетки представляются важными сведения о зависимости выхода ПО от ЛПЭ. К настоящему времени экспериментальные данные о характере такой зависимости отсутствуют. Нет сведений и о зависимости выхода от ЛПЭ "комплексных" одностранных разрывов (КОР) ДНК ^{/2/}, которые, как можно полагать, играют важную роль в формировании SOS- сигнала у бактерий ^{/3/}.

В работе ^{/4/} изложены модельные представления, касающиеся индукции одностранных (ОР) и двустранных (ДР) разрывов ДНК ионизирующими излучениями разного качества. С учетом разработанных подходов представляется возможным провести оценку выхода в зависимости от ЛПЭ ПО и КОР ДНК. Проведение таких расчетов и явилось целью настоящей работы.

Для расчета ОР и ДР ДНК была предложена модель ^{/4/}, в которой ДНК рассматривается в виде линейной мишени случайным образом ориентированной относительно трека заряженной частицы. Характер энергосвыделения в треке по этой модели описывается следующим образом:

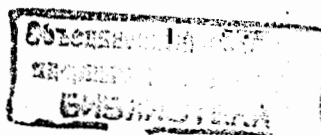
$$\begin{cases} D(x) \sim \text{const} & 0 < x < r_{\min} \\ D(x) \sim x^{-2} & r_{\min} < x < r_{\max}, \end{cases} \quad (I)$$

где $D(x)$ - локальная доза в зависимости от прицельного расстояния x от оси трека; r_{\min} - радиус сердцевины трека, равный примерно половине толщины l линейной мишени ДНК ($r_{\min} = l/2$); $r_{\max} = 40 E^{1,75}$ нм - максимальный радиус трека, определяемый пробегом δ -электронов с максимальной энергией ^{/4/}; E - энергия частицы в МэВ на нуклон.

На основании (I) можно учесть характер радиального распределения поглощенной энергии (РПЭ), что весьма важно для оценки роли δ -электронов в радиобиологических эффектах излучений с разной ЛПЭ.

Энергия (E), заряд (Z) и ЛПЭ (L) заряженных частиц связаны уравнением Бете-Блоха. В дальнейших расчетах используем приближение, полученное из уравнения Бете-Блоха:

$$L [\approx 8 / \text{мм}] = 4,459 \frac{Z^2}{E} \left[\ln (256,6 \cdot E^2) + \frac{4}{938} E \right], \quad (2)$$



где $z_{\text{эфф}} = z \cdot (1 - \alpha \exp(-130 \beta z^{-2/3}))$ - эффективный заряд частицы;
 $\beta = (\frac{2E}{938})^{1/2}$ - отношение скорости частицы к скорости света в вакууме;
 E - энергия в диапазоне от 3 МэВ/нуклон до 20 МэВ/нуклон.

Связь z , E , L уравнением (2) необходима для того, чтобы по заданной L и для различных z найти E , которая определяет параметр r_{max} в РПЭ трека.

На основе (1) рассчитывается средняя энергия, поглощаемая в ДНК, как функция прицельного параметра x . Средняя энергия, поглощаемая в ДНК, может быть записана как аналитическая функция прицельного параметра x .

Функция имеет вид

$$y(x, E, \ell) = \begin{cases} \frac{1-k}{\pi} [\psi - \psi(\frac{\ell_2 - x}{r_{\text{min}}})] + \frac{k}{\pi} [\psi(x, \ell, r_{\text{max}}) - \psi(\ell, \ell, r_{\text{min}})] & \text{при } \ell_2 - r_{\text{min}} < x < \ell_2 \\ \frac{1-k}{\pi} \psi(\frac{x - \ell_2}{r_{\text{min}}}) + \frac{k}{\pi} \psi(x, \ell, r_{\text{max}}) & \text{при } \ell_2 < x < \ell_2 + r_{\text{min}} \end{cases} \quad (3)$$

для случаев, когда сердцевина трека проходит через ДНК;

$$y(x, E, \ell) = \frac{k}{\pi} \psi(x, \ell, r_{\text{max}}) \quad \text{при } \ell_2 + r_{\text{min}} < x < r_{\text{max}} \quad (4)$$

для расстояний x , когда имеется вклад только от δ -электронов.

Параметр k определяет долю энергии, выделяемой δ -электронами, и для $r_{\text{min}} = 1$ нм $k = 0,45$, а для $r_{\text{min}} = 2$ нм $k = 0,4$.

На основе [4] введены обозначения

$$\varphi(x, \ell, a) = \frac{\ell}{x} \frac{\arctg \sqrt{(\frac{x}{\ell})^2 - 1}}{\ln \frac{r_{\text{max}}}{r_{\text{min}}}}$$

$$\psi(\eta) = \arccos \eta - \eta \sqrt{1 - \eta^2}$$

Параметр ℓ , толщина линейной мишени ДНК, принят равным $2 \text{ нм}^{4/5}$. Однако в отличие от расчетов ОР и ДР ДНК в зависимости от ЛПЭ расчет ПО проведен с параметром ℓ , увеличенным примерно вдвое, так как это соответствует эффективному увеличению толщины мишени ДНК за счет существенного влияния свободных радикалов среды на формирование этих повреждений. Об этом свидетельствует тот факт, что выход ПО при γ -облучении в несколько раз больше выхода ОР [5].

Среднее число повреждений ДНК можно вычислить как

$$\bar{n} = \omega \cdot \ell_{\text{эфф}} \cdot L \cdot y(x, E, \ell) / (2E), \quad (5)$$

где $\ell_{\text{эфф}} = \frac{\pi}{2} \ell$ - эффективная толщина, в нм, линейной мишени ДНК, учитывающая различную ориентацию ДНК и трека; E - энергия, в эВ, на

одно событие энерговыделения; ω - вероятность того, что событие энерговыделения приведет к повреждению молекулы ДНК.

Известно, что акты энерговыделения в треках заряженных частиц при прохождении через молекулу ДНК могут быть коррелированными. В силу этого обстоятельства повреждения ДНК не обязательно распределяются случайным образом. Вопрос о типе распределения повреждений ДНК при прохождении заряженных частиц, который применим в каждом конкретном случае, является предметом специального обсуждения. Для предварительных расчетов мы примем за основу распределение Пуассона. В этом случае можем записать вероятность возникновения по крайней мере одного повреждения ДНК как

$$p = 1 - \exp(-\bar{n}). \quad (6)$$

Для появления m повреждений имеем вероятность

$$p(m) = \exp(-\bar{n}) \frac{\bar{n}^m}{m!}. \quad (7)$$

Соотношения (6) и (7) можно использовать для расчета выхода повреждений ДНК определенного типа, в том числе и ПО. Для этого предположим, что, как и в [4], вероятность возникновения ПО на один трек, проходящий с прицельным параметром x относительно ДНК, есть

$$N_1(x) = 2\bar{n} \cdot \exp(-2\bar{n}). \quad (8)$$

Для оценки выхода ПО на треки на геном *E. coli* необходимо вычислить интеграл по прицельному параметру x

$$N_{\text{по}} = \frac{15}{L} \int_0^{r_{\text{max}}} N_1(x) dx, \quad (9)$$

где множитель $15/L$ учитывает поток числа частиц, проходящих в интервале $x, x+dx$ прицельного параметра.

Для оценки выхода КОР ДНК в зависимости от L можно воспользоваться следующим выражением:

$$N_2(x) = \alpha_1 p_1 + \alpha_2 p_2 + \alpha_3 p_3, \quad (10)$$

где

$$p_1 = 2 p(1) \cdot p(0)$$

$$p_2 = 2 p(2) \cdot p(0)$$

$$p_3 = 2 (1 - p(0) - p(1) - p(2)) \cdot p(0)$$

- вероятности возникновения точно одного, двух и более чем трех событий энерговыделения в одном из КОР ДНК. Вероятности должны возрастать с увеличением энергии, выделенной в ДНК. Предварительная оценка дает

$$\alpha_1 = 0,02; \quad \alpha_2 = 0,3; \quad \alpha_3 = 1.$$

Аналогично (9),

$$N_{\text{кор}} = \frac{15}{L} \int_0^{r_{\text{max}}} N_2(x) dx. \quad (11)$$

На рисунке приводится сравнительный расчет выхода ОР, ДР, ПО и КОР в зависимости от L для различных ионов и энергии E в диапазоне $3 + 10$ МэВ/нуклон.

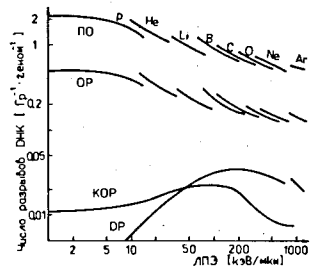


Рис. Выход одностебчатых (ОР), двунитевых (ДР) разрывов, повреждений оснований (ПО) и "комплексных" одностебчатых разрывов (КОР) в зависимости от линейной передачи энергии для ускоренных ионов с разным зарядом.

Таким образом, на основании изложенного можно прийти к заключению о том, что характер зависимости ПО от L аналогичен зависимости ОР от L , но выход ПО в ~ 4 раза больше выхода ОР во всем рассчитанном диапазоне L , что связано в основном с увеличенным эффективным размером мишени ДНК.

Для КОР характерен максимум при $L \sim 100$ кэВ/мкм и выход КОР в максимуме примерно в 2 + 3 раза больше выхода при γ -облучении.

Литература

1. Жестяников В.Д. Репарация ДНК и ее биологическое значение. Л., Наука, 1979.
2. Bridges B.A., Mottershead R.P., Heredity 29, 1972, p.203-211.
3. Козубек С. и др. Р19-87-215, ОИЯИ, Дубна, 1987.
4. Kozubek S., Krasavin E.A., Neoplasma, 31, 6, 1984, p.685-695.
5. Wilkins R.Y. Nature New Biol., 1973, 244, p.269.

Рукопись поступила в издательский отдел
30 августа 1988 года.

Черненко Л.П., Козубек С., Красавин Е.А. Р19-88-646
Модель образования премутационных повреждений
ДНК при действии излучений с разной линейной
передачей энергии

Ранее предложенная модель образования одностебчатых и двунитевых разрывов ДНК при действии излучений с разной линейной передачей энергии распространяется на типы повреждения ДНК, роль которых проявляется в явлениях индуцированного мутагенеза. Выходы повреждений оснований ДНК и "комплексных" одностебчатых разрывов рассчитываются на основе концепции радиального распределения поглощенной энергии в треке заряженной частицы.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1988

Перевод авторов

Chernenko L.P., Kozubek S., Krasavin E.A. P19-88-646
The Model of the Induction of Premutational
Damages of DNA by Ionizing Radiation with
Different Linear Energy Transfer

The model of DNA single and double strand breaks production by ionizing radiation of different linear energy transfer proposed earlier is extended to other types of DNA injuries which are important for induced mutagenesis. The production of damaged bases and complex single strand breaks is calculated on the basis of radial distribution of the absorbed energy in the track of charged particle.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1988