

В.Г. Кнігавко,  
Є.Б. Радзішевська,  
Н.С. Пономаренко

Харківський державний  
медичний університет,  
Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
Харків

## Про деякі проблеми трактування явищ сублетальних та потенційно летальних радіаційних ушкоджень клітинної ДНК

On some problems of interpreting the phenomena of sublethal and potentially lethal radiation lesions in cellular DNA

**Цель работы:** Предложить и обосновать гипотезы, позволяющие дать новую трактовку сути явлений существования сублетальных и потенциально летальных повреждений облученных клеток.

**Материалы и методы:** Для обоснования гипотез использованы методы математического моделирования.

**Результаты:** Выдвинуты новые гипотезы, приведены результаты расчетов, вытекающих из созданных математических моделей.

**Выводы:** Предложены новая трактовка явления существования сублетальных повреждений, а также новый механизм формирования нерепарабельной компоненты потенциально летальных повреждений. Получены математические выражения для оценки зависимости максимальной выживаемости клеток в субоптимальных условиях от дозы излучения.

**Ключевые слова:** сублетальное и потенциально летальное радиационное повреждение, ДНК.

**Objective:** To suggest and substantiate the hypotheses allowing new interpreting of the phenomena of existence of sublethal and potentially lethal lesions in the exposed cells.

**Material and Methods:** Mathematical simulation was used to substantiate the hypotheses.

**Results:** New hypotheses were suggested, the results of the calculation following from the created mathematical models are reported.

**Conclusion:** A new interpreting of sublethal lesions as well as a new mechanism of forming irreparable component of potentially lethal lesions are suggested. Mathematical expressions for evaluation of dependence of maximal cell survival in suboptimal conditions of radiation dose were obtained.

**Key words:** sublethal and potentially lethal radiation lesion, DNA.

Явища сублетальних (СЛ) та потенційно летальних (ПЛ) ушкоджень є одними з найвідоміших підтверджень існування репарації радіаційних ушкоджень ДНК. Разом з тим, відомі трактування суті цих явищ містять деякі суперечності й потребують обговорення.

Найчастіше вважають, що СЛ-пошкодження — це одониткові ушкодження ДНК, причому такі, які трансформуються у двониткові розриви (ДР) під дією радіації при подальшому опромінюванні клітин. Але таке тлумачення суперечить деяким іншим відомим фактам. У більшості літературних джерел [1, 2] зазначається, що у клітині кількість ДР прямо пропорційна дозі випромінення. Таку залежність пов'язують з одноударним (одотрековим) механізмом виникнення ДР. Але наведене вище трактування перетворення одониткових ушкоджень ДНК в ДР означає двоударний (двотрековий) механізм утворення ДР, кіль-

кість яких у цьому випадку має бути пропорційною квадрату дози випромінення, що суперечить експериментальним даним.

Насправді проблема з механізмами утворення ДР складніша, ніж викладено вище. Зазначалося [1], що серед ДР існує фракція таких, кількість яких пропорційна саме квадрату дози, причому вони або дуже повільно репаруються клітиною, або взагалі клітина неспроможна їх репарувати. Можна було б припустити, що саме такі розриви утворюються при опромінюванні клітин без фракціонування, і саме вони визначають загибель клітин. Таке трактування відповідає традиційному, але пов'язане з іншими суперечностями. По-перше, при цьому ДР, які не репаруються або майже не репаруються клітиною, мають бути основною причиною репродуктивної загибелі клітин. Але існування явища ПЛ-ушкоджень свідчить про те, що коли не всі, то більшість ушкоджень, які призводять до за-

гибелі клітин, у принципі, можуть бути репаровані клітиною. Крім того, розрахунок кількості ДР, які можуть утворитися з двох одониткових ушкоджень ДНК, дає [3] значення суттєво менші від тих, що спостерігаються у експерименті. Тому слід припустити, що механізм утворення цих ДР складніший за пропонований при традиційному поясненні суті СЛ-ушкоджень.

Що стосується ПЛ-ушкоджень, то відсутність повної репарації в опромінених клітинах, незалежно від умов культивування, традиційно пояснюється наявністю нерепарабельної компоненти серед радіаційних ушкоджень ДНК. Не відкидаючи такого пояснення, ми все ж вважаємо, що можливі й інші причини відсутності повної репарації, особливо значущі при малих дозах випромінювання.

### Запропоновані гіпотези та їх обговорення

Наше трактування базується на уявленнях про механізми формування кривих виживаності опромінених клітин, які викладені у [4, 5]. Нагадаємо суть цих уявлень.

Ми вважаємо, що існує такий етап клітинного циклу, коли входження клітини до цього етапу з деякими радіаційними ушкодженнями (РУ), які вона не встигла репарувати, призводить до дезорганізації генома і репродуктивної загибелі клітини. Такі РУ ми називаємо небезпечними репарабельними радіаційними ушкодженнями (НРРУ). Ймовірно, такими ушкодженнями є ДР і, можливо, деякі види одониткових ушкоджень ДНК. Крім того вважають, що клітина має обмежений запас ферментів репарації (точніше, комплексів ферментів репарації (КФР)). З нашого погляду, є підстави вважати, що окремі КФР «закріплені» за окремими хромосомами, причому кількість таких КФР у одній хромосомі не надто велика. В результаті чим більше утворилося НРРУ в хромосомі, тим більший час потрібен для повної репарації цих НРРУ, і якщо тривалість проміжку часу від моменту утворення НРРУ до входження клітини у вищезазначений етап клітинного циклу (цей проміжок часу ми називаємо репарабельним інтервалом) більший за час повної репарації

НРРУ, то клітина виживе, а якщо менший, — то загине. При такому трактуванні СЛ-ушкодження це і є НРРУ. Без дроблення опромінювання на фракції в хромосомах у середньому утворюється більше НРРУ, ніж при фракціонуванні, і значна кількість клітин не встигає протягом репарабельного інтервалу репарувати всі НРРУ, через що гине. При фракціонуванні дози внаслідок окремої фракції опромінювання утворюється менша кількість НРРУ і протягом репарабельного інтервалу більша частина клітин встигає репарувати всі НРРУ й виживає. При наступних фракціях ситуація повторюється.

Що стосується ПЛ-ушкоджень, то фактори, які підвищують виживаність клітин (відсутність живильних речовин, зниження температури тощо), гальмують проходження клітини етапами клітинного циклу, збільшують тривалість цього циклу, а отже й загальну тривалість репарабельного інтервалу. Це, в свою чергу, призводить до зростання обсягу репарації і підвищення виживаності клітин.

При такому розумінні виникає питання, а чому ж тоді існує нерепарабельна компонента ПЛ-ушкоджень? Здавалося б, достатнє збільшення репарабельного інтервалу мусило б забезпечувати репарацію всіх НРРУ і, внаслідок цього, виживаність усіх клітин. Одразу ж підкреслимо, що ми не відкидаємо повністю традиційне трактування і припускаємо можливість утворення при опромінюванні нерепарабельних, тобто абсолютно летальних РУ. Але, зважаючи на викладене, вважаємо, що кількість таких РУ пропорційна квадрату дози випромінювання і, внаслідок цього, є значущою тільки при великих значеннях дози. Для не дуже великих значень дози ми пропонуємо іншу оцінку.

Ми вважаємо, що у клітинному циклі є такий етап (далі — етап готовності), на якому клітина вже повністю підготувалася до реплікації і подальшого мітозу (можливо, пройшла реплікацію та підготувалася до мітозу), і створення її таких умов, за яких інші клітини (які не досягли етапу готовності) не можуть здійснити біосинтетичні процеси, що потрібні для поділу і передують йому, не заважає входженню цієї клітини у той етап циклу, на якому, як зазнача-

лося вище, наявність нерепарованих НРРУ призводить до загибелі клітини.

Якщо такі РУ, що в принципі не можуть бути репарованими клітиною, у ній не утворюються, то максимальну виживаність ( $S$ ) клітин при їх культивуванні у субоптимальних умовах, виходячи з нашого припущення про механізм утворення нерепарабельної компоненти ПЛ-ушкоджень, обчислюють за формулою

$$S = 1 - \frac{t_r}{T} \cdot (1 - e^{-n_0 D}),$$

де  $t_r$  — тривалість етапу готовності;  $T$  — максимальна для даного типу клітин тривалість репарабельного інтервалу;  $n_0$  — середня на клітину кількість НРРУ, що утворюються при  $D = 1$  Гр;  $D$  — доза випромінення.

Припускаючи обидва механізми формування нерепарабельної компоненти ПЛ-ушкоджень, тобто існування абсолютно летальних РУ та вважаючи, що їх кількість пропорційна квадрату дози, і враховуючи запропонований нами механізм, одержуємо для виживаності клітин у цьому випадку такий вираз

$$S = \left( 1 - \frac{t_r}{T} \cdot (1 - e^{-n_0 D}) \right) \cdot e^{-k D^2},$$

де  $k$  — середня на клітину кількість нерепарабельних РУ, що утворюються при  $D^2 = 1$  Гр<sup>2</sup>.

Що стосується кількісного опису явища СЛ-ушкоджень, то це значно складніша задача, оскільки при опромінюванні початково асинхронної популяції клітин, для якої характерний рівномірний розподіл тривалості репарабельного інтервалу, вже перша фракція якоюсь мірою синхронізує популяцію. Тому без знання тривалості кожного з таких етапів клітинного циклу, що розрізняються радіочутливістю, та радіочутливості клітин на кожному з цих етапів, що, в свою чергу, визначає розподіл тривалості репарабельного інтервалу, всі кількісні оцінки будуть надто приблизними і недостатньо вірогідними.

## ВИСНОВКИ

1. Запропоновано нове трактування явища існування сублетальних ушкоджень.

2. Пропонується новий механізм формування нерепарабельної компоненти потенційно летальних ушкоджень. Одержано математичні вирази для оцінки залежності максимальної виживаності клітин у субоптимальних умовах від дози випромінення.

## Література

1. Москалева Е.Ю., Ілюшина Н.А. // *Итоги науки и техники: Радиационная биология*. — 1990. — Т. 9. — С. 1–113.
2. Гродзінський Д.М. *Радіобіологія*. — К.: Либідь, 2000. — 448 с.
3. Книгавко В.Г., Мещерякова О.П. // *Фізика живого*. — 2003. — Т. 11, № 2. — С. 46–51.
4. Книгавко В.Г., Мещерякова О.П., Радзішевська Є.Б. // *УРЖ*. — 2004. — Т. XII, вип. 4. — С. 22–27.
5. Книгавко В.Г., Радзішевська Є.Б., Мещерякова О.П. // *УРЖ*. — 2005. — Т. XIII, вип. 4. — С. 565–568.

Надходження до редакції 23.06.2006.

Прийнято 29.06.2006.

Адреса для листування:  
Радзішевська Євгенія Борисівна,  
ХДМУ, пр-т Леніна, 4, Харків, 61022, Україна