

Д.Е.АИ

ДЕЙСТВИЕ РАДИАЦИИ НА ЖИВЫЕ КЛЕТКИ



ГОСАТОМУЗДАТ
1963

Д. Е. ЛИ

ДЕЙСТВИЕ РАДИАЦИИ НА ЖИВЫЕ КЛЕТКИ

Перевод с английского

М. Л. Бельговского, В. В. Хвостовой и С. П. Целищева

Под редакцией чл.-корр. АН СССР *Н. П. Дубинина*
и д-ра биол. наук *Н. И. Шапиро*



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО ЛИТЕРАТУРЫ ПО АТОМНОЙ НАУКЕ И ТЕХНИКЕ
ГОСУДАРСТВЕННОГО КОМИТЕТА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
АТОМНОЙ ЭНЕРГИИ СССР

Москва 1963

ACTIONS OF RADIATION
on
LIVING CELLS

by D. E. LEA, M. A., PH. D.

CAMBRIDGE
AT THE UNIVERSITY PRESS

1946

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Книга Д. Е. Ли «Действие радиации на живые клетки» занимает особое место в истории радиобиологии. Она относится к тем классическим произведениям, мимо которых не может пройти не только специалист радиобиолог, но и каждый интересующийся развитием этой важнейшей науки современности. Книга Д. Е. Ли служит вехой на пути создания современных биофизических методов анализа биологических явлений.

Впервые книга Д. Е. Ли была издана в Англии в 1946 г., затем была переиздана в 1955 г.

Как мы видим, прошло много времени со дня первого издания книги. Многие в ней требуют критического пересмотра, часть материала устарела (см. примечания к тексту). Однако ценность ее в целом настолько велика, что она печатается без изменений. То же было сделано и при переиздании в 1956 г.

Анализ действия излучений на клетку автор проводит, исходя из радиогенетических изменений, т. е. мутаций генов и хромосомных перестроек.

В своей книге Ли развивает теорию мишени. Со времени появления этой книги эта теория претерпела большие изменения. Ее современное состояние изложено в книге Циммера «Проблемы количественной радиобиологии», изданной Госатомиздатом в 1962 г.

В истории развития теории мишени было сделано много ошибок вследствие создания формальных математических построений без учета реальных биологических процессов, лежащих в основе реакции клетки на излучение.

Однако сейчас можно сказать, что теория мишени в той ее части, где она утверждает, что микрогеометрическое распределение первичных физических событий при облучении клетки элементарными частицами или квантами высокой энергии обуславливается законами теории вероятности и квантовой физики, сохраняет свое значение. Также верно и другое положение в этой теории, утверждающее, что реакция клетки на облучение (задержка деления, мутация и т. д.) определяется тем, какие элементарные биологические единицы поглощают энергию излучений.

Именно разработка этих глубоко верных положений и сделала книгу Ли классическим произведением в истории общей радиобиологии и, в частности, в истории радиационной генетики.

После выхода в свет первого издания книги Ли в науке произошли громадные изменения. Развитие ядерной физики и осуществление космических полетов поставили перед радиобиологией и радиационной генетикой задачи, связанные с влиянием на клетку различных излучений, с проблемой защиты, оценкой опасности радиации для наследственности человека, с использованием излучений в радиационной селекции микроорганизмов и растений, с новыми проблемами в радиационной генетике млекопитающих, с изучением радиационного поражения клеток человека в культуре тканей, с модельными опытами на белках и нуклеиновых клетках в растворах и в сухом состоянии и т. д.

Теория действия излучений на наследственные структуры (хромосомы в ядрах клеток, молекулы ДНК и РНК в частицах вирусов), которая во времена Ли находилась на уровне простейших гипотез «удара», сейчас располагает новыми количественными методами анализа, а главное качественно углублена с биохимических позиций. Сейчас установлена сложная зависимость реакции живой клетки на излучения не только от количества первичных физических процессов в клетке, но и от биохимических условий, возникающих в клетке как под действием ее собственного метаболизма, так и при изменениях в среде. Ярким примером последнего может послужить новое развитие вопроса о роли изменений в напряжении кислорода.

Более того, сейчас пробиваются ростки нового этапа исследований в радиобиологии и радиационной генетике, связанного с их переходом на молекулярный уровень. Вполне понятно, что читатель не найдет в книге Ли современных идей и фактов о роли ДНК в наследственности и о влиянии радиации на молекулярную природу генетического материала, представленного в клетке или в частицах вирусов молекулами ДНК. Все эти данные получены уже после опубликования книги Ли.

Несмотря на указанные недостатки, читатель с интересом ознакомится с этим классическим произведением по радиобиологии. Появление книги Ли на русском языке сыграет свою роль в деле развития количественных методов исследования и общей теории радиобиологии и радиационной генетики.

Н. П. ДУБИНИН

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ АВТОРА

В данной книге сделана попытка дать обзор некоторых простейших и наиболее важных действий ионизирующих излучений на живые клетки. Я не стремился охватить полностью все известные биологические действия излучений, а, желая сделать книгу полезной работающим в данной области, более или менее подробно рассмотрел механизм тех действий излучения, которые достаточно хорошо изучены.

Вводные главы содержат описание физических свойств ионизирующих излучений, важных для понимания их биологических действий, а также описание химических явлений, возникающих под влиянием этих излучений. Последующие главы книги посвящены рассмотрению действий излучений на вирусы, ионы и хромосомы высших клеток. В заключительной главе рассматривается вопрос о гибели клеток при воздействии излучений, насколько он может быть понят из предыдущих глав.

Одной из трудностей при написании этой книги было решение вопроса о том, на какую степень подготовленности читателя следует рассчитывать.

Желая сделать книгу доступной широкому кругу читателей, я написал физические главы достаточно элементарно, а где это казалось неуместным, предпослал рассмотрению различных биологических действий излучений краткое описание свойств исследуемых биологических препаратов и методов их приготовления. Как правило, такие вводные разделы изложены весьма сжато. Однако, приступая к главе, посвященной генетическим эффектам излучений, я счел необходимым дать более детальное введение, так как употребляемая генетиками специальная терминология не всегда хорошо понятна неспециалисту и многие исследователи, изучающие биологические действия излучений, не могут в должной мере оценить значение генетических работ в рассматриваемой области.

Изучение действий излучений на вирусы, гены и хромосомы достигло в настоящее время такой стадии, когда эксперименты становятся в основном уже количественными и их интерпретация не может быть проведена без элементарной математики. При развитии таких математических интерпретаций я обычно избегал изложения алгебраических деталей и предпочитал давать графики и таблицы, которые помогли бы экспериментатору интерпретировать его результаты в нужном направлении без специальных математических вычислений.

В физических главах я постарался дать достаточно числовых данных о количестве и пространственном распределении ионизаций в тканях, подвергнутых действию различных излучений. Такие числовые данные постоянно необходимы при количественных интерпретациях различных биологических действий излучений. Таблицы, приведенные в гл. I и в Приложении I, составлены специально для этой книги.

Следует отметить, что в то время, как физические принципы потери энергии ионизирующими излучениями при их прохождении через вещество изучены хорошо, числовые данные недостаточно точны. Поэтому приведенные в книге таблицы нуждаются в дальнейшей проверке и уточнении на основании более точных сведений. Однако я надеюсь, что в течение некоторого времени они будут полезны для исследователей, работающих в этой области.

Кембридж, июль 1944 г.

Д. Е. ЛИ

ГЛАВА I

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ДОЗИМЕТРИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ

ИОНИЗАЦИЯ, ВОЗБУЖДЕНИЕ И «ТОЧЕЧНЫЙ НАГРЕВ»

α -, β - и γ -излучения радиоактивных веществ, рентгеновы лучи, протоны и нейтроны, представляющие для нас наибольший интерес, могут быть объединены общим термином — ионизирующие излучения. В отдельных случаях мы будем иметь дело с ультрафиолетовым светом, не принадлежащим к ионизирующим излучениям. Термин ионизация будет употребляться очень часто, поэтому мы начнем с объяснения его значения.

Атомы любого элемента состоят из положительно заряженного ядра, окруженного отрицательными электронами; каждый атом в целом электрически нейтрален. Прохождение ионизирующего излучения через вещество сопровождается вырыванием электронов из атомов, пронизываемых излучением; этот процесс, называемый *ионизацией*, и определяет в основном потерю энергии излучения.

Атомы, подвергшиеся ионизации, оказываются, естественно, положительно заряженными и обычно называются *ионами*.

Возможно, некоторые биологически важные действия излучения представляют собой результат такого разделения электрических зарядов. Однако в большинстве случаев представляется более вероятным приписать эти действия химическим изменениям, сопровождающим ионизацию; *каждая молекула, один из атомов которой оказывается ионизированным, почти неизбежно испытывает химическое превращение.*

Мы знаем, что атомы, входящие в состав молекулы, удерживаются вместе химическими связями электронов этих атомов. Удаление такого связывающего электрона из молекулы приведет к ее диссоциации или другим химическим изменениям.

Следует ожидать, что удаление из молекулы других электронов, не участвующих в образовании химических связей, также должно привести к химическим изменениям, так как энергия ионизации (10 эв^1 или выше, в зависимости от рода ионизирующего атома и энергетического уровня, с которого электрон вырван) превышает энергию, необходимую для удаления атома из молекулы.

Потеря энергии излучением при прохождении его через ткани может происходить и в результате другого процесса — *возбуждения*, состоящего в том, что электрон под действием излучения, не покидая атома или молекулы, переходит в состояние с более высоким значением энергии. Очевидно, при возбуждении атом претерпевает менее глубокие изменения, чем при ионизации.

¹ Электронвольт ($1 \text{ эв} = 1,602 \cdot 10^{-12} \text{ эрг}$) — это единица энергии. $1 \text{ Мэв} = 10^6 \text{ эв}$; $1 \text{ кэв} = 10^3 \text{ эв}$. 1 эв на 1 молекулу соответствует 23,05 ккал на 1 г·моль.

Таким образом, утверждение, что энергия диссоциации связи С—Н равна 94 ккал/г·моль означает, что энергия, необходимая для диссоциации одной молекулярной связи, равна приблизительно 4 эв.

Возбуждение может вызваться как ионизирующими излучениями, так и ультрафиолетовым светом.

В простых реакциях (например, в реакциях с неорганическими газообразными веществами) возбуждение, вызываемое ультрафиолетовым светом, как причина, порождающая химические изменения, лишь немногим менее эффективно по сравнению с ионизацией рентгеновыми лучами.

Имеются, однако, некоторые указания, что при разложении больших органических молекул возбуждение оказывается значительно менее действенным, чем ионизация.

При изучении биологических действий излучений, в частности в экспериментах по инактивации вирусов и бактерицидному действию, получены количественные данные как для ионизирующих излучений, так и для ультрафиолетового света. Согласно этим данным, возбуждение, вызываемое ультрафиолетовым светом, во много раз менее эффективно, чем ионизация. Поэтому, имея дело с ионизирующим излучением, вполне допустимо, по-видимому, пренебречь возбуждением как причиной биологических эффектов по сравнению с ионизацией.

Электроны, вырванные из атомов в процессе ионизации, впоследствии присоединяются к другим атомам, превращая их в отрицательные ионы. Для физических измерений ионизации положительные и отрицательные ионы имеют одинаковое значение, поэтому обычно говорят о возникновении пар ионов. Но поскольку энергия связи электрона в атомах, образующих отрицательный ион, меньше даже энергии возбуждения, то с полным основанием образование отрицательных ионов можно рассматривать как процесс, не представляющий биологической важности. Поэтому, говоря об ионизации, мы будем иметь в виду только образование положительных ионов в результате вырывания электронов из атомов и молекул. Эти электроны могут обладать энергией, достаточной, чтобы в свою очередь произвести одну или несколько ионизаций, прежде чем они потеряют большую часть энергии и будут захвачены нейтральными атомами.

Вторичная ионизация играет существенную роль и рассмотрена далее более подробно. Отметим, что и здесь биологически важно лишь образование положительных ионов.

Практически вся энергия, теряемая излучением при прохождении через ткани, в конечном итоге превращается в тепловую. Таким образом, например, доза в 10^5 р оказывается достаточной для повышения температуры ткани примерно на $0,25^\circ\text{C}$. Столь незначительное повышение температуры, вызываемое большой дозой излучения, указывает, что биологические эффекты ионизирующего излучения нельзя объяснить одними температурными изменениями, как это можно сделать, например, для большинства биологических эффектов, обусловленных ультракороткими волнами. Кроме того, локальный характер элементарных процессов поглощения энергии указывает на то, что энергия, определяющая в дальнейшем повышение температуры ткани в целом на $0,25^\circ\text{C}$, первоначально сосредоточена в пределах небольших групп атомов, повышая температуру в очень малом объеме ткани. Такова картина явления, лежащая в основе теории «точечного нагрева» (Дессауэр, 1923).

Концепция, рассматривающая акт ионизации как образование точечной области высокой температуры, менее удовлетворительна, чем представление об ионизации атома как о причине, ведущей к химическому изменению его молекулы.

Необходимо, однако, иметь в виду, что процесс перехода энергии ионизации и возбуждения в тепловую энергию может сопровождаться химическим изменением молекул, находящихся вблизи области высокой ионизации, если даже сами эти молекулы не подверглись ионизации.

УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ

В количественных экспериментах необходимо применять монохроматическое ультрафиолетовое излучение, так как биологическая эффективность на единицу энергии очень резко изменяется с длиной волны, и в частности ока-

зывается крайне низкой для волн длиной более 3000 Å. Обычно величину энергии, падающей на облучаемый препарат, измеряют в эргах на 1 см² (эрг/см²).

При облучении малых объектов (бактерии, вирусы) удобна следующая методика: препарат приготавливают в виде суспензии в непоглощающей среде, свободной от поглощающих примесей; облучению подвергают слой однородной суспензии, причем толщину слоя и концентрацию выбирают таким образом, чтобы при прохождении через слой ультрафиолетовое излучение поглощалось полностью.

Для получения величины поглощенной энергии в эргах на организм или на кубический микрон ткани достаточно разделить полную падающую энергию на число взвешенных организмов или на объем протоплазмы в исследуемой суспензии.

В некоторых случаях может оказаться более удобным облучать исследуемый материал в образцах такой толщины, которая достаточна для поглощения лишь незначительной доли падающего излучения. Зная коэффициент поглощения облучаемого материала или лучше коэффициент поглощения той его части, поглощение в которой, согласно нашим представлениям, определяет биологический эффект, можно вычислить поглощение энергии в этой части в эргах на 1 см³.

Если I_0 — интенсивность падающего излучения, эрг/см², I — интенсивность излучения, прошедшего слой толщиной x см, ρ — плотность поглощающего вещества, г/см³ и μ — коэффициент поглощения, см⁻¹, определяемый соотношением

$$\mu = \frac{1}{x} \cdot \ln \frac{I_0}{I} = \frac{2.3}{x} \cdot \lg \frac{I_0}{I},$$

то μI есть значение поглощенной энергии в эрг/см³, а $(\mu/\rho)I$ — поглощение энергии в эрг/г.

В тех случаях, когда нельзя избежать чрезмерного поглощения из-за слишком большой толщины слоя облучаемого материала или промежуточных тканей (например, при облучении спермы самцов дрозофилы), количественные определения оказываются невозможными. Исключение представляют эксперименты, условия которых позволяют проводить прямое измерение интенсивности излучения, доходящего до объекта исследования. Чтобы дать представление о величине коэффициентов поглощения для различных материалов, приведем в табл. 1 коэффициенты поглощения¹ некоторых веществ для волны длиной 2536 Å (эта волна относится к наиболее эффективной в биологическом отношении области и, кроме того, легко может быть получена практически монохроматической). В других работах можно найти коэффициенты поглощения для других длин волн.

Для биологических опытов источником ультрафиолетового света служит обычно ртутная лампа. Сравнение эффективности волн различной длины может быть выполнено при помощи ртутной дуги в кварцевом баллоне в сочетании с кварцевым монохроматором большой апертуры (Гейтс, 1929а; Бенфорд, 1936;

¹ Если поглощающая способность вещества определяется измерением поглощения излучений в его растворах, то она может быть выражена коэффициентом α , входящим в формулу $\lg \frac{I_0}{I} = \alpha c x$, где c — концентрация растворенного вещества, мг/см³; поглощение может быть также охарактеризовано молярным коэффициентом ослабления ϵ , определяемым формулой $\lg \frac{I_0}{I} = \epsilon c x$ (здесь уже c есть концентрация вещества с молекулярным весом M в растворе, г-моль/л). Чтобы привести все коэффициенты поглощения к общему виду, удобному для вычисления поглощенной энергии по известной интенсивности ультрафиолетового света, их следует выразить через μ или μ/ρ — коэффициент поглощения растворенного вещества; это можно сделать, приняв коэффициент поглощения раствора пропорциональным концентрации растворенного поглощающего вещества. Таким образом, $\mu/\rho = 2300 \alpha = \frac{2300 \epsilon}{M}$.

Убер и Якобсон, 1937; Убер, 1940; Кеннон и Райс, 1942). Лампа мощностью 1 *вт* позволяет получить интенсивность излучения около $2,5 \cdot 10^4$ *эрг/см²/сек.* Если же эксперимент не ставит целью определение относительной эффективности волн различной длины, то удобнее применить неоновую лампу при низком давлении (Мельвиль, 1936; Стасай и Филлипс, 1938; Хейдт, 1939; Пил, 1939); 85—95% испускаемой этой лампой лучистой энергии приходится на волну длиной 2536 Å. Дальнейшее улучшение монохроматичности, если оно желатель-

Таблица 1

Коэффициенты поглощения для волны длиной 2536 Å

Вещество	μ , см ⁻¹	μ/ρ , г ⁻¹ . см ²	ϵ	Прохожде- ние лучей, %	Лите- ратура
Белок растительных вирусов	—	10000	—	—	[1]
Тирозин	—	3800	300	—	[2]
Триптофан	—	36000	3200	—	[2]
Бактериальная протоплазма	3600	—	—	—	[3]
Бактериальный нуклеопротеид	—	32000	—	—	[4]
Бактериальная рибонуклеиновая кислота	—	87000	—	—	[4]
Трипсин	—	1900	30000	—	[5]
Рибонуклеаза	—	900	6000	—	[6]
Содержимое пыльцы кукурузы	1900	—	—	—	[7]
Оболочка пыльцы кукурузы	—	—	—	30	[7]
Вителлиновая мембрана куриного яйца	—	—	—	8	[8]
Брюшная стенка дрозофилы	—	—	—	67	[9]

1. Бауден и Пири (1938);
2. Холдей (1936);
3. Гейтс (1930);
4. Лавин, Томпсон и Дюбо (1938);
5. Убер и Мак Ларен (1941);
6. Убер и Элс (1941);
7. Убер (1939);
8. Убер, Хаяши и Элс (1941);
9. Дюран, Холлендер в Халахан (1941).

но, может быть достигнуто при помощи газовых фильтров из хлора и брома (Песков, 1919; Ольденбург, 1924; Хейдт, 1939; Сведберг и Педерсен, 1940; Митчелл, 1942), жидких фильтров¹ или путем использования ультрафиолетового света от лампы с резонансным излучением (Томас, 1941). Очень удобна лампа в виде кварцевой трубки длиной 30 см и диаметром около 8 мм, свернутой в плотную спираль диаметром примерно 2,5 см.

Такая лампа при мощности в 10 *вт* дает интенсивность излучения около 10^4 *эрг/см²/сек* на расстоянии 10 см или около $5 \cdot 10^5$ *эрг/см²/сек* для препарата, помещенного внутрь спирали.

При изучении биологических действий излучения очень важно учитывать различие в пространственном распределении рассеянной энергии при облучении ультрафиолетовым светом и ионизирующим излучением, таким, как рентгеновые лучи. Для ультрафиолетового света коэффициент поглощения зависит от молекулярной структуры поглощающей среды и различен, например, для нуклеиновой кислоты и для белка. Поэтому доза поглощенной энергии в эргах на 1 см³ может быть совершенно различной в разных частях облученной хромосомы в зависимости от количества содержащейся в них нуклеиновой кислоты и от стадии цикла деления. Для рентгеновых лучей указанные различия не существуют, так как их поглощение атомами вещества не зависит от типов химических соединений, в которых участвуют эти атомы; значительное поглощение рентгеновых лучей в костной и некоторых других тканях связано с тем, что в состав последних входят соединения, содержащие атомы с большими атомными номерами.

¹ Удобным фильтром является кварцевая ячейка толщиной 1 см, содержащая водный раствор сульфата никеля (20%) или сульфата кобальта (6%) (Хоустон, 1911; Бэкстрём, 1940; Боуэн, 1942; Лавин, 1943).

Кроме того, разница заключается в том, что при облучении ультрафиолетовым светом равномерной интенсивности пространственное распределение возбужденных атомов в подвергаемой облучению гомогенной ткани оказывается совершенно случайным; возбужденные атомы, возникающие одновременно, не концентрируются в группы и не располагаются вдоль каких-либо преимущественных направлений. Это связано с тем, что каждый атом в возбужденном состоянии возникает в результате полного поглощения одного кванта ультрафиолетового света; сами же кванты испускаются независимо друг от друга. При облучении ионизирующим излучением возникающие ионы оказываются локализованными вдоль путей ионизирующих частиц и, следовательно, некоторое число ионов может оказаться сконцентрированным в скопления или колонны ионов.

Энергия кванта ультрафиолетового света связана с соответствующей ему длиной волны (λ), выраженной в ангстремах, соотношением: энергия в электрон-вольтах равна $12400/\lambda$. Таким образом, волне длиной 2536 \AA соответствует квант энергии $4,89 \text{ эв}^1$.

РЕНТГЕНОВЫ ЛУЧИ

Рентгеновы лучи, как и ультрафиолетовый свет, представляют собой электромагнитное излучение и отличаются от ультрафиолетового света только длиной волны: длина волны рентгеновых лучей $0,05\text{--}10 \text{ \AA}$, а ультрафиолетового света — $2000\text{--}3000 \text{ \AA}$. Разница в длине волны определяет весьма существенные различия между этими двумя видами излучения. Коэффициент поглощения рентгеновых лучей зависит только от атомного номера поглощающих атомов; характер химических соединений, в состав которых входят эти атомы, не играет при этом никакой роли. Рентгеновы лучи обладают очень высокой проникающей способностью, поэтому правильнее измерять вместо энергии, *падающей* на поверхность, полную энергию, *поглощенную* в данном объеме. Обычно величина поглощенной энергии слишком мала, чтобы ее можно было измерить с помощью термометрического метода. Поэтому на практике используют то обстоятельство, что при поглощении ионизирующего излучения воздухом последний становится проводящим, и ток насыщения через данный объем воздуха может служить мерой поглощения энергии в этом объеме. Принятой единицей дозы является *рентген*, определяемый как количество рентгеновского или γ -излучения, которое, поглощаясь в $0,001293 \text{ г}$ воздуха², образует количество ионов, несущих одну электростатическую единицу количества электричества каждого знака. Один рентген, следовательно, соответствует образованию $2,082 \cdot 10^9$ пар ионов в 1 см^3 воздуха при нормальных условиях; величина поглощенной при этом энергии равна $0,1083 \text{ эрг/см}^3$ воздуха (если на каждую пару ионов $32,5 \text{ эв}$ — среднее значение потери энергии в воздухе). Так как уже сам рентген является единицей поглощенной энергии, в умножении дозы, измеренной в рентгенах, на коэффициент поглощения нет нужды. То, что иногда ошибочно называют «интенсивностью в рентгенах за минуту», представляет собой, строго говоря, скорость сообщения дозы и дает значение поглощенной энергии, а не падающей.

Для удобства физических измерений рентген определяют как величину поглощения энергии на единицу объема воздуха. При интерпретации биологических экспериментов обычно интересуются поглощением энергии на единицу объема ткани; эта величина при одной и той же интенсивности падающего излучения примерно в 1000 раз больше, чем в воздухе, вследствие большей плотности ткани. Действительный коэффициент пересчета неодинаков для волн различной длины, так как соотношение коэффициентов поглощения ткани и воздуха

¹ Квант энергии излучения называют также фотоном. — *Прим. перев.*

² $0,001293 \text{ г}$ воздуха занимает 1 см^3 объема при температуре 0°C и давлении 760 мм рт. ст.

несколько изменяется с длиной волны. Величина коэффициента зависит также от того, из каких элементов состоит ткань, но не от химической природы соединений, в которые скомбинированы эти элементы.

Метод вычисления количества энергии, поглощаемой 1 г ткани на рентген излучения, изложен в Приложении I; в табл. 2 приведены результаты таких вычислений для воды, сухого белка вирусов и для необезвоженной мягкой ткани. Для белка вирусов принят следующий состав: Н—7; С—49; N—16; O—25; P—1; S—0,5 и зола—1,5 вес. % (средний атомный вес золы взят равным 16). Состав влажной ткани следующий: Н—10; С—12; N—4; O—73; Na—0,1; Mg—0,04; P—0,2; S—0,2; Cl—0,1; K—0,35; Ca—0,01.

Данные, приведенные в табл. 2, с успехом можно использовать для большинства объектов, встречающихся в биологических экспериментах; при этом, конечно, необходимо учитывать, к какому из трех веществ—воде, белку вируса или влажной ткани—приближается по своему составу ткань, подвергаемая облучению. Так, при облучении препаратов сухих вирусов следует пользоваться данными для вирусного белка; при облучении микроорганизмов в водных суспензиях вполне приемлемы данные для воды; цифры же для влажной ткани можно использовать в тех случаях, когда объект опыта—необезвоженная ткань.

Если исследуемый материал можно приготовить в виде пленок толщиной в несколько микронов, как например вирусы, то удобно пользоваться рентгеновыми лучами с большей длиной волны (1—10 Å), так как с помощью сравнительно простой аппаратуры их можно получить достаточно большой интенсивности. Кроме того, использование этих лучей дает значительные преимущества для последующих вычислений, поскольку они могут быть получены практически монохроматическими. Волны длиной 1,54; 4,15 и 8,32 Å (см. табл. 2) были выбраны, исходя из указанных соображений. Рентгеновы лучи такой длины волны теряют половину своей энергии при прохождении через слой воды толщиной 695, 34,6 и 4,9 мк соответственно. Более проникающее излучение можно получить с помощью обычной рентгеновской трубки, применяемой в рентгенотерапии и дающей целую полосу длин волн. Если известно максимальное напряжение, приложенное к трубке, то наиболее короткая из испускаемых ею волн может быть определена при помощи соотношения

$$\text{Длина волны } (\text{Å}) = \frac{12,4}{kU_{\text{макс}}}$$

Квант энергии ($k\varepsilon$), соответствующий этой наиболее короткой волне, равен напряжению ($k\varepsilon$), приложенному к трубке.

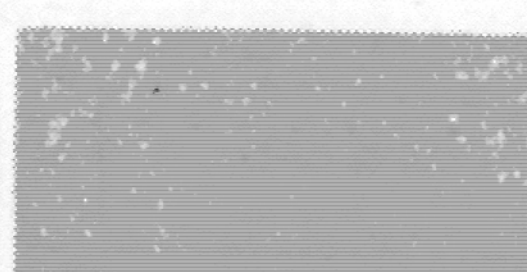
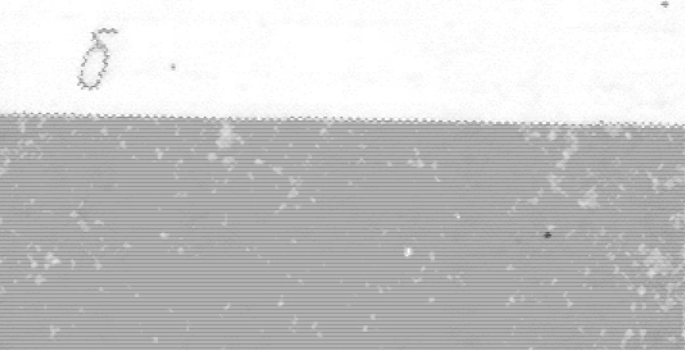
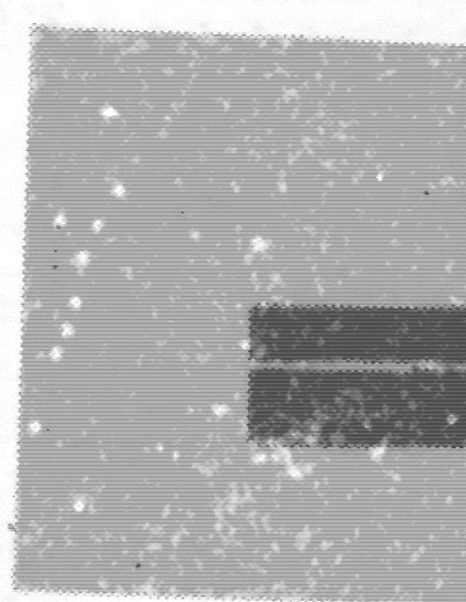
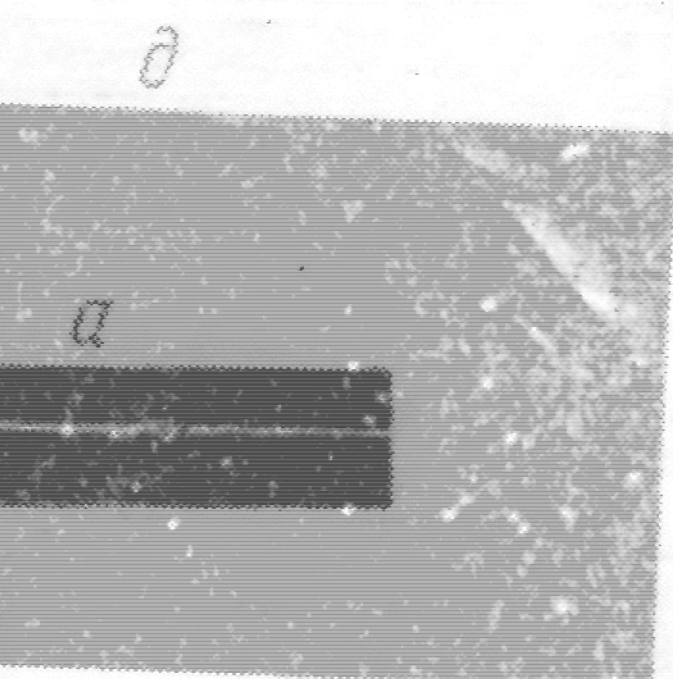
Длина волны компонента излучения, имеющей наибольшую интенсивность, примерно вдвое больше длины наиболее короткой волны; граница в сторону возрастающих длин волн определяется толщиной используемых фильтров, поскольку длинные волны имеют более высокий коэффициент поглощения, чем короткие. Так, рентгеновская трубка, работающая при напряжении 160 кэ с фильтром 0,7 мм Си и 1,2 мм Al, испускает непрерывный спектр волн длиной от 0,078 приблизительно до 0,4 Å. «Эффективная» длина волны этого излучения, условно определяемая как длина волны монохроматического излучения, ослабляемого вдвое тем же медным фильтром, который ослабляет вдвое данное смешанное излучение, равно 0,15 Å. Кванты энергии для наименьшей, наибольшей и эффективной длин волн равны соответственно 160, примерно 30 и 83 кэ¹. Рассеяние энергии в ткани, облучаемой рентгеновыми лучами большой длины волны, например 1,5 Å, происходит следующим образом: при прохождении потока рентгеновских фотонов через ткань некоторые из них поглощаются атомами. Энергия фотона (8 кэв для рентгеновых лучей с длиной волны 1,5 Å) поглощается полностью; каждый индивидуальный акт поглощения сопровождается ионизацией, т. е. вырыванием электрона из атома (фотоэлектрический эффект). Вну-

¹ Более полные сведения относительно эффективных длин волн рентгеновых лучей, испускаемых трубками, работающими при различных напряжениях и фильтрах, можно найти в статье Тейлора и Дуггар (1936).

Поглощение энергии в тканях различного состава на β разных излучений (в случае нейтронов для 1-единицы)

Тип излучения	эрг/г				энергетические единицы				число ионизаций/10 ⁻¹² г			
	Водой	Белком вирусом	Влажной тканью	Водой	Белком вирусом	Влажной тканью	Водой	Белком вирусом	Влажной тканью	Водой	Белком вирусом	Влажной тканью
γ-Лучи (0,0152 Å)	93,12	89,84	92,13	58,12	56,08	57,51	1,000	0,965	0,989	1,789	1,727	1,771
Рентгеновы Лучи, Å:												
0,0306	92,93	89,54	92,03	58,01	55,89	57,44	0,998	0,962	0,988	1,786	1,721	1,769
0,0809	92,23	89,23	91,68	57,63	55,70	57,23	0,922	0,938	0,955	1,775	1,715	1,762
0,1348	89,75	87,54	90,21	56,02	54,65	56,31	0,964	0,940	0,969	1,725	1,683	1,734
0,1618	88,07	86,10	89,19	54,97	53,80	55,67	0,946	0,926	0,958	1,693	1,657	1,714
0,2022	85,81	84,03	87,78	53,56	52,45	54,79	0,922	0,902	0,943	1,649	1,615	1,687
0,3033	83,21	80,32	85,97	51,94	50,14	53,66	0,894	0,863	0,923	1,599	1,544	1,652
0,4853	83,24	77,96	85,04	51,96	48,66	53,46	0,894	0,810	0,929	1,600	1,549	1,646
1,54	86,13	75,47	86,49	53,76	47,11	53,99	0,925	0,876	0,929	1,656	1,451	1,662
4,15	102,31	81,53	96,31	63,80	50,50	60,12	1,099	0,876	1,034	1,996	1,567	1,851
8,32	96,94	63,06	89,01	60,51	39,56	55,56	1,041	0,677	0,956	1,863	1,212	1,711
Нейтроны (D+D)	107,98	75,17	94,48	67,40	46,92	58,98	1,160	0,807	1,015	1,926	1,341	1,685
	107,22	76,67	98,32	66,93	47,86	61,37	1,151	0,823	1,056	1,912	1,367	1,753
β-Частицы (1 Мэв)		95,36			59,52			1,024			1,833	
Протоны, Мэв												
0,5		109,10			68,10			1,172			1,946	
1		107,22			66,93			1,150			1,914	
2		106,03			66,18			1,139			1,892	
3		105,49			65,85			1,130			1,883	
4		105,19			65,66			1,130			1,877	
5		104,97			65,52			1,127			1,873	
6		104,79			65,41			1,125			1,870	
8		104,56			65,26			1,123			1,866	
10		104,39			65,16			1,121			1,863	
α-Частицы, Мэв												
1		112,32			70,11			1,206			2,005	
2		109,07			68,08			1,171			1,947	
3		107,87			67,83			1,158			1,925	
4		107,21			67,83			1,151			1,913	
5		106,77			66,92			1,147			1,906	
6		106,45			66,65			1,143			1,900	
8		106,02			66,44			1,139			1,892	
10		105,70			66,18			1,135			1,887	
Полностью поглощенные α -частицы Rn-222 и RaC' (радон в растворе)		109,26			68,20			1,173			1,949	

атомы, близкие к ядру, играют наибольшую роль при поглощении энергии, необходимое для вырыва электрона, зависит от атомного номера поглощающего атома. Так, для атома углерода, $Z=6$ для атома кислорода



ляет примерно $1,5 \text{ мк}$; на протяжении этого пути электрон, теряя постепенно свою энергию, производит около 230 ионизаций. Таким образом ионы, образующиеся в ткани, облучаемой рентгеновыми лучами длиной $1,5 \text{ \AA}$, распределяются не случайно, а локализуются вдоль путей первичных фотоэлектронов, как это видно¹ на рис. 1.

Существование такой локализации чрезвычайно важно для теории биологического действия излучения и в значительной мере определяет применяемые методы вычисления. Вопрос о распределении ионизаций вдоль путей электронов будет рассмотрен ниже. Энергия в несколько сотен электронвольт, необходимая для удаления электрона из поглощающего квант излучения атома, в конечном итоге проявляется в форме ионизации. Механизм этой ионизации может быть двояким: это либо испускание второго электрона из того же самого атома (эффект Оже), либо, что случается реже, испускание фотона длинноволнового рентгеновского излучения. Этот фотон после прохождения в ткани расстояния порядка 1 мк также поглощается каким-либо атомом с образованием фотоэлектрона, энергия которого практически равна энергии поглощенного рентгеновского фотона. Таким образом, поглощение в ткани первичного кванта энергией 8 кэв приводит обычно к возникновению двух электронов ионизации с энергиями приблизительно $7,5$ и $0,5 \text{ кэв}$. Рассмотренное распределение энергии кванта между двумя электронами в большинстве случаев не играет существенной роли, и часто мы будем проводить наши вычисления таким образом, как если бы энергия первичного кванта была рассеяна на одном электроном, получающем при этом полную энергию 8 кэв . Исходя из этого предположения, были вычислены, например, данные табл. 3.

Для более коротких волн, например $0,1 \text{ \AA}$, поглощение также происходит в результате фотоэлектрического эффекта, но лишь до некоторой степени; для волн этой длины существует другой механизм поглощения — эффект Комптона. В этом процессе квант излучения не поглощается полностью, а рассеивается электроном с потерей лишь части своей энергии и, следовательно, одновременно с увеличением длины волны. Энергия, потерянная фотоном, передается электрону, который в результате этого покидает атом. В зависимости от угла, на который рассеивается квант, энергия комптоновских электронов отдачи может изменяться от нуля до некоторого максимума, представляющего некоторую часть кванта энергии, величина которой зависит от длины волн.

Следовательно, в ткани, облучаемой рентгеновыми лучами длиной волны $0,1 \text{ \AA}$, наряду с некоторым количеством фотоэлектронов с энергией 124 кэв образуются и комптоновские электроны с энергией от 0 до 40 кэв .

Без применения специальной аппаратуры, обычно не употребляемой при биологических экспериментах, рентгеновы лучи $0,1 \text{ \AA}$ нельзя получить монохроматическими, поэтому вычисления, основанные на экспериментах, в которых используются эти длины волн, оказываются значительно сложнее, чем в экспериментах с большими длинами волн. В табл. 3 приведены относительные числа комптоновских электронов и фотоэлектронов, возникающих в ткани (в данном случае в воде) под действием рентгеновых лучей с разной длиной волны там же даны значения энергии фотоэлектронов и максимальная и средняя энергия комптоновских электронов. На рис. 1, *г* показаны электроны отдачи (более короткие треки) и фотоэлектроны (более длинные треки).

Атом, из которого вырван фотоэлектрон или комптоновский электрон, ионизируется; при этом нет оснований приписывать какие-либо особые свойства ионизациям, происходящим в результате поглощения рентгеновских квантов,

¹ Эти фотографии сняты при помощи камеры Вильсона (Вильсон, 1923; Ли, 1932; Кюри, 1935), в которой ионы становятся видимыми благодаря конденсации на них капелек воды. Масштаб выбран таким образом, что фотографии довольно точно показывают распределение ионов в облучаемой ткани. Например, на рис. 1, *д* видно распределение ионизаций в участке ткани размером $15 \times 12 \times 1 \text{ мк}$, которой сообщается доза 10 р рентгеновых лучей с длиной волны $1,5 \text{ \AA}$. Не следует придавать большого значения ширине треков.

так как одновременно значительно большее число атомов ионизируется ударами электронов отдачи или фотоэлектронов. Поэтому, если некоторый эффект, например разрушение хромосомы, происходит в определенной точке клетки, нельзя утверждать, что это связано с поглощением рентгеновского кванта в этой точке, поскольку это явление с тем же успехом может быть вызвано прохождением фотоэлектрона или электрона отдачи через рассматриваемую точку.

Таблица 3

Фотоэлектроны и электроны отдачи, возникающие в воде при облучении рентгеновыми и γ -лучами

$\frac{h\nu}{mc^2}$	Длина волны излучения $\lambda, \text{ \AA}$	Квант энергии $h\nu, \text{ кэВ}$	Доля общего числа электронов, представляющая		Доля общей энергии электронов, которой обладают		Энергия фотоэлектронов	Энергия электронов отдачи, кэВ		Средняя энергия электронов отдачи и фотоэлектронов, кэВ
			электроны отдачи	фотоэлектроны	электроны отдачи	фотоэлектроны		максимальная	средняя	
0,01	2,4265	5,108	0,006	0,994	0,000	1,000	5,11	0,10	0,05	5,08
0,02	1,2132	10,217	0,045	0,955	0,001	0,999	10,22	0,39	0,19	9,76
0,03	0,8088	15,325	0,138	0,862	0,004	0,996	15,32	0,87	0,43	13,27
0,04	0,6066	20,433	0,275	0,725	0,014	0,986	20,43	1,51	0,75	15,02
0,05	0,4853	25,542	0,424	0,576	0,032	0,968	25,54	2,32	1,15	15,20
0,06	0,4044	30,650	0,558	0,442	0,063	0,937	30,65	3,28	1,62	14,47
0,07	0,3466	35,758	0,665	0,335	0,106	0,894	35,76	4,39	2,15	13,41
0,08	0,3033	40,866	0,746	0,254	0,167	0,833	40,87	5,64	2,79	12,46
0,09	0,2696	45,975	0,805	0,195	0,237	0,763	45,98	7,01	3,46	11,73
0,10	0,2426	51,083	0,849	0,151	0,316	0,684	51,08	8,51	4,20	11,28
0,11	0,2206	56,191	0,881	0,119	0,397	0,603	56,19	10,13	4,99	11,08
0,12	0,2022	61,300	0,905	0,095	0,476	0,524	61,30	11,86	5,83	11,10
0,15	0,1618	76,625	0,948	0,052	0,672	0,328	76,62	17,68	8,68	12,25
0,18	0,1348	91,949	0,968	0,032	0,797	0,203	91,95	24,34	11,89	14,45
0,21	0,1155	107,27	0,979	0,021	0,872	0,128	107,27	31,73	15,56	17,48
0,24	0,1011	122,60	0,986	0,014	0,916	0,084	122,60	39,76	19,50	20,99
0,27	0,0899	137,92	0,990	0,010	0,942	0,058	137,92	48,36	23,72	24,92
0,30	0,0809	153,25	0,992	0,008	0,959	0,041	153,25	57,47	28,22	29,20
0,33	0,0735	168,57	0,994	0,006	0,970	0,030	168,57	67,02	32,93	33,75
0,36	0,0674	183,90	0,995	0,005	0,977	0,023	183,90	76,98	37,89	38,59
0,39	0,0622	199,22	0,996	0,004	0,983	0,017	199,22	87,30	43,04	43,64
0,42	0,578	214,55	0,997	0,003	0,986	0,014	214,55	97,95	48,33	48,85
0,45	0,539	229,87	0,997	0,003	0,989	0,011	229,87	108,89	53,83	54,29
0,48	0,506	245,20	0,998	0,002	0,991	0,009	245,20	120,10	59,49	59,90
0,6	0,4044	306,50	0,999	0,001	0,996	0,004	306,50	167,18	83,55	83,82
0,8	0,3033	408,66	0,999	0,001	0,998	0,002	408,66	251,48	127,80	127,96
1,0	0,2426	510,83	1,000	0,000	0,999	0,001	510,83	340,55	175,95	176,05
1,2	0,2022	613,00	1,000	0,000	0,999	0,001	613,00	432,71	227,21	227,30
1,4	0,1733	715,16	1,000	0,000	1,000	0,000	715,16	526,96	280,67	280,72
1,6	0,1517	817,33	1,000	0,000	1,000	0,000	817,33	622,73	336,52	336,58
1,8	0,1348	919,49	1,000	0,000	1,000	0,000	919,49	719,60	393,92	393,93
2,0	0,1213	1021,66	1,000	0,000	1,000	0,000	1021,66	817,33	452,56	452,56

Необходимо отметить, что, пользуясь данными табл. 2, следует обращаться к столбцу, соответствующему строению ткани, в которой возникают электроны. Так, имея дело с микроорганизмами, взвешенными в воде, мы должны пользоваться данными табл. 2, соответствующими поглощению излучений в воде, так как большинство пронизывающих организмы электронов возникает в воде, а не в организмах. Последнее обусловлено тем, что объем, занимаемый организмами, составляет лишь малую долю полного объема воды, а их линейные размеры значительно меньше средней длины пробега электронов.

С другой стороны, если известно значение энергии, рассеянной в ткани (в эрг/г), и необходимо выразить его в эрг/см^3 умножением, как обычно, на плотность, то при этом следует взять плотность той ткани, в которой действительно

происходит ионизация. Так, для водной суспензии микроорганизмов плотностью $1,2 \text{ г/см}^3$ переводим дозу, измеренную в рентгенах, в эрг/см^3 ткани организмов, умножая на 1,2 цифру, приведенную во втором столбце табл. 2 для соответствующего излучения.

Из табл. 3 видно, что изменение длины волны рентгеновых лучей от 0,15 до 0,4 Å не сопровождается заметным изменением средней энергии свободных электронов, возникающих под действием излучения в ткани; последнее связано с тем, что при изменении длины волны от 0,15 до 0,4 Å возникновение комптоновских электронов отдачи играет все меньшую и меньшую роль как причина поглощения по сравнению с образованием фотоэлектронов. Следовательно, в экспериментах по установлению различия в биологическом эффекте при изменении длины волны не следует ограничиваться исследованием действия только тех волн, которые лежат в этой области; к сожалению, только эта область рентгеновых лучей может быть наиболее просто получена при помощи стандартной аппаратуры для рентгенотерапии. Значительно большую ценность представляет сравнение результатов, получаемых при облучении мягкими рентгеновыми лучами ($\lambda > 1 \text{ Å}$), средними рентгеновыми лучами (λ от 0,1 до 0,4 Å) и γ -лучами, если природа исследуемого объекта позволяет провести это сравнение.

γ-ЛУЧИ

В биологических работах обычно используются γ -лучи, испускаемые радием и иногда радонем и их продуктами, заключенными в закрытую ампулу с толщиной стенок, достаточной для поглощения α - γ -лучей (не менее 0,5 мм платины или эквивалентная толщина другого материала). γ -Излучение, представляющее естественные рентгеновы лучи короткой длины волны, при указанной фильтрации имеет дискретный спектр с квантами энергии приблизительно от 0,2 до 2 Мэв.

Поглощение γ -излучения в тканях совершается практически полностью в результате эффекта Комптона; образующиеся при этом электроны отдачи обладают энергиями от 0 приблизительно до 2 Мэв.

Таблица 4

Потеря энергии электронов, образующихся в ткани под действием γ -излучения радия при прохождении им различных фильтров, по отношению к начальной энергии

Фильтр	Потеря энергии электронов, %			Начальная энергия, Мэв		
	0,0—0,05	0,05—0,1	0,1—0,25	0,25—0,5	0,5—1	1—2
0,5 мм Pt	1,5	3,8	17,1	24,9	26,3	26,4
0,5 мм Pt + 1 см Pb	0,4	1,2	7,1	20,3	33,0	38,0
0,5 мм Pt + 2,5 см Pb	0,2	0,6	4,0	13,1	34,1	48,0

Поместив свинцовый фильтр между радием и облучаемым материалом, можно ослабить интенсивность более длинноволновых, легче поглощающихся γ -лучей и таким образом уменьшить среднюю длину волны и увеличить относительное количество ионизаций в облучаемой ткани, которые вызываются электронами больших энергий. В табл. 4 дано распределение энергии для электронов отдачи, образуемых в ткани γ -излучением при различных степенях фильтрации; из этой таблицы видно, что, например, при фильтре 0,5 мм платины 22% всех ионизаций производится электронами отдачи с энергией менее 0,2 Мэв, при введении дополнительного фильтра в 2,5 см свинца только 5% ионизаций обязано электронам отдачи малых энергий¹.

¹ Данные табл. 4 получены следующим образом. Интегрируя формулу Клейна — Нишины, можно вычислить распределение по энергиям электронов отдачи, образуемых γ -лучами заданной длины волны. Интенсивности главных линий в спектрах γ -лучей Ra, RaB и RaC были даны Эллисом и Астоном (1930) и Стахелем и Ионером (1934). Используя

Таким образом, свинцовый фильтр, резко ослабляя длинноволновую часть излучения, позволяет сравнивать биологическую эффективность γ -лучей различной длины волны. Однако сравнение становится затруднительным, если рассеянное или вторичное излучение от фильтра, имеющее всегда большую длину волны, чем первичное излучение, сравнимо с последним по интенсивности.

В экспериментах такого типа следует пользоваться свинцовыми фильтрами, диаметр которых мал, насколько это возможно, по сравнению с расстоянием между источником излучения и облучаемым материалом.

Дозы γ -лучей, подобно рентгеновым лучам, измеряются в рентгенах; в табл. 2 приведены данные, позволяющие перейти от дозы в рентгенах к величине поглощенной в ткани энергии. Если источником излучения служит известное количество радия, то измерять дозу не представляется необходимым; ее легко можно вычислить, если иметь в виду, что на расстоянии 1 см от точечного источника, содержащего 1 мг радия при фильтре в 0,5 мм платины, доза равна 8,3 р/ч (Мейнорд и Робертс, 1937; Грей, 1937; Кайс и Бинкс, 1937). Поправка на поглощение в промежуточных тканях лежит в пределах от 2,5 до 5% на 1 см в зависимости от степени уменьшения эффективного коэффициента поглощения в результате рассеяния (Мейнорд и Хониберн, 1938). Если же требуется знать точную дозу, то следует предпочесть прямое измерение ионизации.

Электроны, рассеивающие энергию в ткани при воздействии на нее γ -лучами, могут в силу их высокой энергии иметь пробег в этой ткани, равный нескольким миллиметрам. При облучении малых объектов желательно, чтобы они были окружены по меньшей мере 3-мм слоем тканеподобного материала, который мог бы служить источником вторичных электронов.

β-ЧАСТИЦЫ И КАТОДНЫЕ ЛУЧИ

Рентгеновы лучи и γ -лучи производят характерные для них эффекты в тканях, вызывая появление электронов больших скоростей в самой ткани. Можно было бы вызывать те же эффекты при помощи электронов больших скоростей, полученных другими способами. В тех случаях, когда исследуемые ткани имеют вид тонких слоев или пленок, в них могут быть введены электроны, полученные от внешнего источника. При этом можно использовать или β -частицы, т. е. быстрые электроны, испускаемые радиоактивными веществами, или катодные лучи, представляющие собой электроны, ускоренные электрическим полем¹.

Наиболее удобным источником β -частиц является тонкостенный закрытый сосуд с радием. β -Частицы испускаются в таком сосуде RaB и RaC, оседающими на стенки сосуда. Стеклоянная или алюминиевая стенка толщиной 0,05 мм оказывается достаточной для поглощения α -частиц; γ -лучи, испускаемые одновременно с α - и β -частицами, проходят свободно сквозь стенки указанной толщины, но производимая ими ионизация совершенно ничтожна по сравнению с ионизацией β -частицами. Распределение по энергиям испускаемых таким источником β -электронов приведено в табл. 5, причем данные эти лишь приближительны. Во второй строке таблицы помещены относительные числа для проникающих внутрь ткани β -электронов различных энергий. Следует отметить, что приходящееся на долю β -электронов разных энергий количество энергии, рассеянной в ткани, очень резко изменяется в зависимости от толщины слоя облучаемой ткани. Если слой имеет толщину всего несколько микрон, то пол-

коэффициенты поглощения волн этих длин в платине и свинце, вычисленные Сизу и Виллемсеном (1938) и Кайе и Бинксом (1940), можно рассчитать интенсивности различных линий после фильтрации. Вычислив распределение электронов по энергиям для каждой длины волны и комбинируя результаты в соответствующей пропорции, придем к приведенным в таблице данным, причем излучение, рассеянное фильтром и достигающее облучаемого материала, не учитывается.

¹ Удобные для биологических опытов катодные трубки описаны в работах Кулиджа (1926); Кошуа (1932); Хаскинса (1938); Купера, Бухвальда, Хаскинса и Эванса (1939); Монингстера, Эванса и Хаскинса (1941).

ная энергия, рассеянная в нем, распределяется между β -электронами различной энергии примерно так, как это показано в третьей строке табл. 5; относительно медленные β -электроны более эффективны, так как они производят большее число ионизаций на 1 $\mu\text{к}$ пути. Если, однако, облучается толстый слой, например, слой однородной жидкости в несколько миллиметров толщиной, главную роль играют β -электроны больших энергий (см. табл. 5).

Таблица 5

Распределение по энергиям β -электронов, излучаемых Ra(B+C)

Энергия β -электронов, Mэв	0-0,1	0,1-0,25	0,25-0,5	0,5-1	1-3
Отношение количества β -электронов данной энергии к общему количеству β -электронов, %	8	29	30	19	14
Отношение потери энергии β -электронов данной энергии в тонком слое ткани к полной потере энергии, %	21	40	22	10	7
Отношение потери энергии β -электронами данной энергии в толстом слое ткани к полной потере энергии, %	1	10	22	27	40

Определение рентгена предусматривает применение его в качестве единицы для измерения дозы лишь рентгеновых и γ -лучей. Однако этот термин можно распространить и на β -частицы, определив как один рентген β -частиц такую их дозу, которая образует в 0,001293 г воздуха количество ионов, несущих одну электростатическую единицу заряда обоих знаков. В табл. 2 дано рассеяние энергии в тканях, соответствующее одному рентгену β -частиц, определенному указанным образом.

α -ЧАСТИЦЫ

α -Частицы представляют собой ядра атомов гелия, испускаемые радиоактивными веществами. Эти частицы можно получить и искусственным путем при помощи циклотрона. Они имеют очень малый пробег в веществе, поэтому их используют для облучения только таких тканей, которые могут быть получены в виде тонких пленок.

При прохождении сквозь ткани α -частицы производят значительно больше ионизаций на 1 $\mu\text{к}$ пути, чем электроны. Сравнение относительной эффективности на одну ионизацию электронов и α -частиц представляет исключительную важность для проверки теорий биологического действия излучений.

Экспериментальные трудности, возникающие при работе со столь слабо проникающим излучением, весьма велики, но они вполне оправдываются ценностью получаемых результатов.

Удобным источником для облучения тонких пленок является полоний, который можно получить из старых осадков радона¹. Такой источник испус-

¹ Относительно методов приготовления указанного источника см. Резерфорд, Чедвик и Эллис (1930); Уитекер, Бьоркстед и Митчелл (1934); Канне (1937).

кает α -частицы энергией 5,298 Мэв при практически полном отсутствии других видов излучения.

В ткани с плотностью, равной единице, α -частицы такой энергии имеют пробег¹ около 39 мк. Кроме того, можно получить источник в виде «активного осадка», подвергая металлический диск действию радона². Такой источник распадается в течение нескольких часов, и, следовательно, его можно использовать только для непродолжительных экспозиций. Спустя 30 мин (время, необходимое для полного распада RaA, испускающего α -частицы с меньшей энергией) дальнейшее излучение происходит в результате распада RaC', который испускает α -частицы с энергией 7,680 Мэв, имеющие пробег в ткани с плотностью, равной единице, около 71 мк. Этот источник одновременно с α -частицами испускает также β -частицы и γ -лучи. Однако ионизация на единицу объема, создаваемая β -электронами, составляет только около 1% соответствующей величины для α -частиц; ионизация, вызываемая γ -лучами, совершенно ничтожна.

При изучении зависимости эффективности α -частиц от их энергии наиболее удобно пользоваться источниками излучения в виде активного осадка в сочетании с экранами из алюминиевой фольги (Циркле, 1935). При прохождении α -частиц через фольгу их энергия уменьшается и плотность ионизации, т. е. число ионизаций на 1 мк пути, возрастает.

В табл. 6 приведены данные для энергии α -частиц после прохождения ими алюминиевых фольг различной толщины и создаваемой ими удельной ионизации.

Таблица 6

α -Частицы, излучаемые RaC'

Поглощающее вещество между источником α -частиц и поверхностью ткани	Энергия α -частиц на глубине 3 мк в ткани, Мэв	Относительная плотность ионизации на глубине 3 мк
1 см ³ воздуха	6,77	1,00
1 см ³ воздуха + 8,8 мк Al	5,52	1,13
1 см ³ воздуха + 17,6 мк Al	4,03	1,42
1 см ³ воздуха + 26,4 мк Al	1,98	2,09

Расширяя определение рентгена, можно определить один рентген α -частиц как такую их дозу, которая создает в 0,001293 г воздуха количество ионов, несущее 1 СГСЭ единицу заряда каждого знака. В табл. 2 приведена соответствующая этой дозе энергия, рассеивающаяся в ткани.

Эксперименты с облучением α -частицами не обязательно связаны с употреблением тонких пленок: в тех случаях, когда применение исследуемых объектов в виде тонких пленок нежелательно или затруднено, могут быть использованы два метода, позволяющие получить α -частицы в самой массе ткани.

Первый метод заключается в том, что ткань насыщают радоном, погружая ее в водный раствор радона, заключенный в газонепроницаемый сосуд³. α -Частицы испускаются радоном и продуктами его распада, RaA и RaC'. При этом на каждые три α -частицы испускаются две β -частицы, и если толщина ткани достаточна для их полного поглощения, как это обычно и бывает, то полная энергия, рассеянная в ткани β -частицами, составляет около 5% соответствующей величины энергии для α -частиц.

¹ Эти значения вычислены из средних длин пробегов в воздухе, полученных с большой точностью, и относительных тормозных способностей воздуха и воды, приведенных в табл. 12 (см. стр. 26). Измеренные длины пробега в воде имеют меньшие значения и, возможно, неверны; они равны для полония 32 мк (Митчелл, 1914), для RaC' — 60 мк (Филлипс, 1923). По Филлиппу, пробег α -частиц RaC' в парах воды составляет 67 мк при плотности паров 1 г/см³.

² Описание употребляемой при этом аппаратуры см. Резерфорд, Чедвик и Эллис (1930) и Найду (1934).

³ Полное описание этого метода см. Грей и Рид (1942d).

Поглощение γ -лучей добавляет, как правило, ничтожную долю к общему количеству рассеянной в ткани энергии. Значения энергий приведены в табл. 7.

При физических измерениях обычно определяют содержание в ткани радиоактивного вещества в милликюри на 1 г^1 . Табл. 7 позволяет получить по этим данным количество энергии, рассеянной в ткани.

Таблица 7

Энергия α - и β -частиц, испускаемых растворенным радием

Частица	Источник	Энергия частицы+энергия отдачи ядра, Мэв.	Потеря энергии в ткани, содержащей на 1 г 1 мкюри радона				
			$\rho/\text{сек}$	$\text{эрг}/\text{г}/\text{сек}$	$\text{эв}/10^{-12} \text{ г}/\text{сек}$	энергетических единиц в 1 сек	число ионизаций на $10^{-12} \text{ г}/\text{сек}$
α	Rn	5,586	10,59	1157	722,3	12,43	20,64
	RaA	5,110					
	RaC'	7,826					
	Макс.	Средн. Средн.					
β	RaB 0,65	0,23	0,62	58,7	36,6	0,630	1,13
	RaC 3,15	0,76					

Второй метод (Крюгер, 1940; Цаль и Купер, 1941) получения α -частиц, возникающих в массе ткани, состоит в том, что ткань пропитывают солями лития или бора и затем облучают медленными нейтронами. Возникающие при этом α -частицы являются продуктами превращений, испытываемых ядрами атомов лития или бора при воздействии нейтронов. Методы дозиметрии, пригодные в этом случае, еще не разработаны.

ПРОТОНЫ И НЕЙТРОНЫ

Протоны, представляющие собой ядра атомов водорода, движущиеся с большой скоростью, не испускаются радиоактивными веществами, но могут быть получены в виде пучков на циклотроне. До последнего времени протоны не использовались в биологических исследованиях, однако они вполне применимы при облучении тонких слоев тканей.

Протоны дают число ионизаций на 1 мк пути среднее между числом ионизаций электронов и α -частиц и очень ценны в экспериментах, подобных тем, где применяется облучение α -частицами.

Определение рентгена для протонов аналогично определению, сделанному для α -частиц; значение рассеянной в ткани энергии, соответствующее 1ρ протонов, приведено в табл. 2.

Точно так же, как электроны, принадлежащие атомам и молекулам ткани, могут быть вырваны и выброшены с огромной скоростью при облучении ткани рентгеновыми или γ -лучами, протоны — ядра атомов водорода, входящие в состав ткани, — могут быть выбиты из своих молекул и выброшены с огромной скоростью при облучении ткани быстрыми нейтронами. Кроме того, нейтроны выбивают из молекул ткани ядра атомов углерода, кислорода и других элементов; они могут растрчивать свою энергию и другими способами, но большую ее часть они теряют в процессе вырывания протонов.

Рентген нейтронов, если определить его как дозу, создающую в $0,001293 \text{ г}$ воздуха количество ионов, несущее 1 СГСЭ единицу заряда, не очень подходящая единица для нейтронной дозиметрии, так как механизм ионизации воздуха и тканей различен: ионизация воздуха нейтронами происходит в результате

¹ Кюри — единица измерения радиоактивности, определяемая как количество радиоактивного вещества, в котором происходит $3,7 \cdot 10^{10}$ распадов в 1 сек . — Прим. ред.

выбивания ядер азота и кислорода, тогда как в тканях ионизация связана главным образом с выбиванием ядер атомов водорода.

Коэффициент перехода от 1 p нейтронов, определенного таким образом, к величине энергии, рассеянной в ткани, был бы во много раз больше такого же коэффициента для других излучений и, кроме того, он был бы неодинаков для нейтронов различной энергии, так как отношение эффективных сечений водорода и других газов зависит от энергии нейтронов. Ядерные превращения, испытываемые атомами азота при облучении их нейтронами, также усложняют определение переводного коэффициента.

Указанные трудности можно в значительной мере избежать, если определить единицу дозы нейтронов по их действию на вещество, сравнимое с тканями по относительному содержанию водорода. Экспериментально такую единицу можно установить простым измерением ионизации воздуха в малой камере, стенки которой сделаны из материала, содержащего водород в надлежащем количестве; размеры камеры должны быть достаточно малы или давление газа должно быть достаточно низко, чтобы ионизация воздуха в камере вызывалась практически полностью протонами, вырывающимися из ее стенок, а не ядрами атомов, выбиваемыми нейтронами из молекул воздуха в камере.

Исходя из этих соображений, Грей (1944а) предложил следующую единицу для дозиметрии нейтронов, названную им ν -единицей: «доза нейтронов в данном месте равна 1ν , если вторичное корпускулярное излучение, порождаемое нейтронами в воде, создает в воздухе СГСЭ единицу заряда каждого знака на $0,001293$ г воздуха».

Значение рассеиваемой в тканях энергии, соответствующее 1ν -единицам нейтронов, приведено в табл. 2. Принятая в Америке n -единица довольно произвольна и основана на показаниях, даваемых обычным дозиметром (типа Victoreen) для рентгеновых лучей при облучении нейтронами. Обычно принимается, что $1n$ -единица равна $2,5 \nu$ -единицы, но переводный коэффициент несколько различается для разных приборов (Эберсолд и Лоуренс, 1942).

Нейтроны, применяемые для биологических исследований, вплоть до последнего времени получали при помощи генераторов следующих типов:

- а) циклотрон с использованием реакции $\text{Be} + \text{D}$; дейтроны с энергией 8 Мэв или более;
- б) ионная трубка с использованием реакций $\text{Li} + \text{D}$; энергия дейтронов около 1 Мэв ;
- в) ионная трубка с использованием реакции $\text{D} + \text{D}$; энергия дейтронов около $0,3 \text{ Мэв}$.

Нейтроны, получаемые в результате одной из этих реакций, проходя через ткань, выбивают из ее молекул протоны различных энергий. Распределение протонов по энергиям, данное в табл. 8, весьма приблизительно, но может быть использовано как отправное при вычислениях¹.

Известны эксперименты, в которых биологические препараты облучались медленными нейтронами. Энергия медленных нейтронов слишком мала, чтобы они могли приводить к ионизации путем образования протонов, т. е. в результате основного процесса, определяющего потерю энергии быстрых нейтронов в ткани.

Медленные нейтроны могут, однако, захватываться атомными ядрами различных элементов. Ядро атома, захватившее нейтрон, испускает α -частицу, протон, электрон или γ -квант в зависимости от вида элемента.

¹ Вычисление основано на следующих соображениях: рассеяние нейтронов протонами изотропно по энергиям, поэтому относительное число протонов отдачи, имеющих энергию в интервале от E_1 до E_2 , и доля переносимой ими энергии равны соответственно: $\frac{E_2 - E_1}{E_0}$ и $\frac{(E_2^2 - E_1^2)}{E_0^2}$. При вычислении E_0 — энергии нейтронов, испускаемых различными источниками, использованы данные Боннера (1941) и Боннера и Брабекера (1935, 1936). Предполагается, что рассматриваются нейтроны, совпадающие по направлению движения с пучком дейтронов в случае реакции $\text{D} + \text{D}$ и движущиеся под прямым углом к нему в реакциях $\text{Li} + \text{D}$ и $\text{Be} + \text{D}$.

Для теории изучение биологического действия медленных нейтронов не представляет большого интереса, так как возникающие при этом эффекты не отличаются, по-видимому, от эффектов, наблюдающихся при облучении ткани α -частицами, протонами, электронами или γ -лучами.

Таблица 8

Распределение протонов по начальным энергиям в опытах по облучению нейтронами

Реакция	Энергия дейтронов, Мэв	Количество протонов, %, при энергии, Мэв								
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-14
D+D	0,3	31	31	31	7	—	—	—	—	—
		10	28	47	15	—	—	—	—	—
Li+D	0,9	51	19	12	4	6	4	2	1,5	0,5
		11	15	14	11	17	12	9	7,0	4,0
Be+D	8,0	12	12	12	12	24	19	9	—	—
		2	5	7	10	29	31	16	—	—

Примечание. Для каждой реакции в первой строке дано количество протонов в процентах к общему их числу, имеющих указанную первоначальную энергию, а во второй строке — потеря энергии соответствующей группы протонов, выраженная в процентах к общей потере энергии протонов.

Однако медленные нейтроны могут оказаться очень полезными в тех случаях, когда требуется некоторым участкам ткани сообщить повышенную дозу излучения, что может быть достигнуто насыщением такого участка литием или бором.

ДОЗИМЕТРИЯ

Рентген — международная единица дозы для γ - и рентгеновых лучей. Ее можно также применять для большинства других ионизирующих излучений в том виде, как это было указано для каждого излучения в отдельности.

Рентген как единица дозы был выбран из-за удобства его применения при физических измерениях; но, если в воздухе 1 р любого излучения образует одинаковое количество ионов, в тканях ионизация и соответственно рассеянная энергия неодинаковы для различных излучений. Поэтому для сравнения эффективности различных излучений необходимо иметь возможность по величине дозы в рентгенах определять ионизацию в ткани или рассеянную в ней энергию. Такой переход от величины дозы, выраженной в рентгенах, к значению энергии, рассеянной в ткани, не представляет в принципе каких-либо трудностей; если элементы, входящие в состав ткани, известны, этот переход может быть осуществлен с ошибкой менее 10%.

Наиболее удобной единицей при измерении энергии является эрг. Один рентген γ -лучей или рентгеновых лучей соответствует рассеянию примерно 90 эрг энергии в 1 г ткани.

В тех случаях, когда интересуется величина энергии, поглощенной отдельной клеткой или еще более малым объектом, эрг оказывается чрезмерно крупной единицей; значительно удобнее брать за единицу энергии электронвольт (эв), равный $1,602 \cdot 10^{-12}$ эрг.

Один рентген γ -лучей или рентгеновых лучей эквивалентен 60 эв на 1 $\mu\text{с}^2$ ткани. Электронвольт, по-видимому, самая удобная единица для биологии, тем более что и в физике энергия излучения измеряется обычно в электронвольтах.

Что касается выражения дозы в числе ионизаций в ткани, то здесь имеется некоторая неопределенность. Физики обычно проводили свои наблюдения над ионизацией в газах, и мы вынуждены принять на веру без экспериментального подтверждения, что энергия, затрачиваемая в процессе отдельной ионизации в ткани, имеет ту же величину, как и в газе. Те значения,

которыми мы пользуемся для тканей, а именно 32,5 эв на ионизацию при облучении электронами, рентгеновыми или γ -лучами и 35 эв на ионизацию при облучении α -частицами, протонами или нейтронами, являются значениями, обычно принимаемыми для воздуха. Грей и Рид (Грей, Маттрэм, Рид и Спир, 1940) предложили в тех случаях, когда сравниваются эффекты, вызываемые различными излучениями, выражать дозы в энергетических единицах, определяемых следующим образом: одна энергетическая единица любого излучения рассеивает в 1 г облучаемой ткани то же количество энергии, что и 1 р γ -лучей в 1 г воды.

Употребляемая иногда единица грамм-рентген (Мейнорд, 1940) характеризует энергию, рассеиваемую 1 р γ -лучей или жестких рентгеновых лучей в 1 г воздуха.

В последующем изложении будем выражать дозу излучения, поглощаемого тканями, числом ионизаций или количеством электронвольт на 10^{-12} г ткани; 10^{-12} г составляют вес 1 мк³ воды.

Таблица 9

Соотношение между различными единицами энергии, рассеиваемой в ткани

1 эв/ 10^{-12} г	1,602 эрг/г
1 энергетическая единица (по Грею и Риду)	93,12 эрг/г
1 г-р (по Мейнорду)	83,78 эрг
1 ионизация на 10^{-12} г:	
α -частицы, протоны или нейтроны	56,07 эрг/г
рентгеновы лучи, γ -лучи или электроны	52,07 эрг/г

В табл. 9 приведены соотношения между различными единицами; в табл. 2 даны коэффициенты для перехода от доз, измеренных в рентгенах, к другим возможным способам выражения дозы излучения, поглощаемого тканью. Отметим, что, хотя коэффициенты даны до четвертого знака, точность, с которой они в настоящее время известны, отнюдь не столь велика.

ПЕРВИЧНАЯ ИОНИЗАЦИЯ, ДЛИНА ПРОБЕГА И РАССЕЯНИЕ ЭНЕРГИИ

Все рассматриваемые здесь ионизирующие излучения рассеивают свою энергию в процессе прохождения через ткань электронов, протонов или α -частиц. Эти частицы могут испускаться внешними по отношению к ткани радиоактивными или искусственными источниками или же возникать в самой ткани, как это происходит при облучении ткани рентгеновыми и γ -лучами или нейтронами, или, наконец, при насыщении ткани радием. Согласно теории, принципиальная разница заключается в том, что в первом случае, когда употребляются пленки тканей, толщина которых сравнима с длиной пробега ионизирующих частиц, можно определить эффективность отдельных участков трека ионизирующей частицы, тогда как в последнем случае ионизирующая частица полностью поглощается в ткани и можно определить лишь среднюю эффективность трека в целом.

Пути, по которым движутся через ткань электроны, протоны и α -частицы, можно на протяжении нескольких микрон принять за прямые; на больших же расстояниях искривление траекторий электронов в результате рассеяния их атомами становится очень заметным.

Пронизывая ткань, частица постепенно теряет свою энергию в результате столкновений с атомами, вызывая при этом их возбуждение или ионизацию.

Как объяснялось ранее, возбуждение, по-видимому, биологически значительно менее важно, чем ионизация. По мере замедления ионизирующей частицы потеря энергии на микрон пути увеличивается; при этом увеличивается и число ионов на микрон пути, которое может быть названо удельной ионизацией, или плотностью ионизации.

На рис. 1 показаны треки электронов, протонов и α -частиц. Как можно видеть, плотность ионизации для α -частиц и протонов значительно больше, чем для электронов, притом для медленных электронов она больше, чем для

быстрых. Таким образом, плотность ионизации должна возрастать к концу пробега, что и имеет место в действительности.

В табл. 10—13 приведены численные значения¹ длины пробега, рассеиваемой энергии и плотности ионизации для трех типов ионизирующих частиц при различной их энергии.

Таблица 10

Длина пробега и потеря энергии электронами различных энергий на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³

Энергия электрона, кэв	Потеря энергии, кэв/мк	Длина пробега, мк	Энергия электрона, кэв/мк	Потеря энергии, кэв/мк	Длина пробега, мк	Энергия электрона, кэв	Потеря энергии, кэв/мк	Длина пробега, мк	Энергия электрона, кэв/мк	Потеря энергии, кэв/мк	Длина пробега, мк
0,1	33,23	0,00301	1,6	8,991	0,1112	11	2,133	2,969	90	0,4462	118,0
0,15	31,59	0,00455	1,8	8,278	0,1344	12	1,961	3,459	100	0,4170	141,2
0,2	28,71	0,00622	2,0	7,680	0,1595	13	1,873	3,981	110	0,3929	166,0
0,3	23,86	0,01005	2,5	6,533	0,2304	14	1,768	4,530	120	0,3727	192,1
0,4	20,84	0,01455	3,0	5,710	0,3124	15	1,674	5,112	150	0,3278	278,1
0,5	18,62	0,01963	3,5	5,086	0,4054	20	1,339	8,473	180	0,2976	374,3
0,6	16,84	0,02528	4,0	4,596	0,5089	25	1,127	12,56	210	0,2769	478,9
0,7	15,40	0,03150	5	3,872	0,7468	30	0,9803	17,33	240	0,2602	590,7
0,8	14,17	0,03828	6	3,359	1,025	40	0,7811	28,83	300	0,2381	832,0
0,9	13,20	0,04559	7	2,975	1,342	50	0,6698	42,70	360	0,2239	1092
1,0	12,33	0,05344	8	2,676	1,697	60	0,5879	58,67	420	0,2142	1366
1,2	10,94	0,07068	9	2,436	2,089	70	0,5280	76,64	480	0,2073	1651
1,4	9,859	0,08996	10	2,298	2,517	80	0,4824	96,48		× ρ	: ρ

Примечание. Для ткани плотностью ρ г/см³ цифры в таблице следует умножить или разделить на ρ , согласно указанию под каждым столбцом.

Таблица 11

Число первичных ионов, вызываемых электронами на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³

Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк	Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк	Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк	Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк	Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк	Энергия электрона, кэв	Число первичных ионов на 1 мк, ионы/мк
0,1	1697	0,95	244,1	3,75	71,96	12,5	25,06	55	7,206	165	3,349
0,15	1206	1,1	214,5	4,5	61,09	13,5	23,43	65	6,332	195	3,048
0,25	780,1	1,3	185,1	5,5	50,99	14,5	22,01	75	5,685	225	2,846
0,35	683,8	1,5	163,0	6,5	43,86	17,5	18,70	85	5,186	270	2,592
0,45	469,5	1,7	145,9	7,5	38,54	22,5	15,06	95	4,790	330	2,382
0,55	394,2	1,9	132,1	8,5	34,41	27,5	12,70	105	4,603	390	2,241
0,65	340,6	2,25	113,4	9,5	31,90	35	10,38	115	4,202	450	2,166
0,75	300,5	2,75	95,01	10,5	29,21	45	8,452	135	3,786		× ρ
0,85	269,2	3,25	81,82	11,5	26,96		× ρ				

Примечание. Для ткани плотностью ρ г/см³ цифры в таблице следует умножить на ρ , согласно указанию под каждым столбцом.

¹ Способ вычисления данных, приведенных в этих таблицах, описан в Приложении I.

Приведенные данные не обладают, к сожалению, желаемой степенью точности; наименее надежны данные о количестве первичных ионов на микрон пути, что связано с недостатком экспериментальных данных относительно ионизации в твердых телах и жидкостях.

Таблица 12

Длина пробега, потеря энергии и число первичных ионизаций, образуемых α -частицами на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³

Энергия α -частиц, Мэв	Потеря энергии на 1 мк пути в ткани, кэв/мк		Длина пробега, мк	Число первичных ионов на 1 мк пути в ткани, ионы/мк	Энергия, α -частиц, Мэв	Потеря энергии на 1 мк пути в ткани, кэв/мк		Длина пробега, мк	Число первичных ионов на 1 мк пути в ткани, ионы/мк
	Путь в ткани, эквивалентный слою воздуха в 1 мм при 0°С и 760 мм рт. ст., мк	Путь в ткани, эквивалентный слою воздуха в 1 мм при 0°С и 760 мм рт. ст., мк				Путь в ткани, эквивалентный слою воздуха в 1 мм при 0°С и 760 мм рт. ст., мк	Путь в ткани, эквивалентный слою воздуха в 1 мм при 0°С и 760 мм рт. ст., мк		
1	263,9	1,039	5,3	6207,0	9	60,41	1,102	91,6	775,4
2	176,1	1,070	10,1	2883,0	10	55,71	1,104	108,4	706,4
3	134,6	1,082	16,8	2031,0	5,2984 (Po)	—	—	38,9	—
4	110,1	1,088	25,1	1581,0	5,4860 (Pn)	—	—	41,1	—
5	93,77	1,093	35,2	1301,0	5,9981 (PaA)	—	—	47,0	—
6	82,01	1,096	47,0	1109,0	7,6802 (PaC')	—	—	70,8	—
7	73,10	1,098	60,3	968,0		—	—	—	—
8	66,09	1,100	75,5	860,5		× ρ	: ρ	: ρ	× ρ

Примечание. Для ткани плотностью ρ г/см³ цифры в таблице следует умножить или разделить на ρ , согласно указанию под каждым столбцом.

Таблица 13

Длина пробега, потеря энергии и число первичных ионизаций, образуемых протонами на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³

Энергия протонов, Мэв	Потеря энергии на 1 мк ткани, кэв/мк	Путь в ткани, эквивалентный слою воздуха в 1 мм при 0°С и 760 мм рт. ст., мк	Длина пробега, мк	Число первичных ионов на 1 мк пути в ткани, ионы/мк
1	27,69	1,088	23	398,2
2	16,65	1,100	73	217,0
3	12,20	1,106	147	151,8
4	9,742	1,109	241	117,7
5	8,164	1,112	355	96,56
6	7,058	1,113	486	82,13
7	6,236	1,115	642	71,63
8	6,599	1,116	813	63,62
9	5,089	1,117	1004	57,31
10	4,672	1,118	1211	52,19
	× ρ	: ρ	: ρ	× ρ

Примечание. Если плотность равна ρ г/см³, эти значения следует умножить или разделить на ρ , в соответствии с указанием под каждым столбцом.

Термин «длина пробега» означает расстояние, которое проходит частица с начальной энергией E до полной остановки, измеренное вдоль криволинейного пути¹.

¹ Для электронов, пути которых резко отличны от прямых, указанные длины пробега далеко не совпадают с величиной максимального проникновения в глубину поглощающего вещества. Согласно данным Вильямса (1930), пробег, измеренный вдоль криволинейного пути, примерно на 40% больше пробега, вычисленного путем экстраполяции данных измерения прохождения электронных пучков через фольгу.

Величины потерь энергии вычислены в тысячах электронвольт на один микрон пути для частиц с энергией E , указанной во второй графе табл. 10—13. Но эти величины не являются средними по всем значениям энергии от E до 0; такое среднее значение может быть получено при желании делением энергии E на соответствующую длину пробега. Точно так же количество первичных ионов на микрон пути соответствует количеству частиц энергии E , но не дает среднего значения по всем энергиям от E до 0.

Под первичной ионизацией понимается ионизация, возникающая в результате столкновений первичных частиц (электронов, протонов или α -частиц) с молекулами ткани; ионизация, вызываемая δ -электронами, вырванными из атомов первичными частицами, называется вторичной.

ВТОРИЧНАЯ ИОНИЗАЦИЯ, СКОПЛЕНИЯ ИОНОВ И δ -ЭЛЕКТРОНЫ

В каждом акте первичной ионизации при столкновении ионизирующей частицы (электрона, протона или α -частицы) с одним из атомов ткани из этого атома вырывается электрон. Очень часто энергия, получаемая при этом электроном, слишком мала, чтобы он мог при столкновении с атомами произвести ионизацию. Пройдя некоторый путь, такой электрон захватывается каким-либо атомом ткани, образуя отрицательный ион; этот процесс не имеет, по-видимому, никакого биологического значения.

В тех случаях, когда электрон вырывается из атома с большей энергией, он может в свою очередь произвести несколько ионизаций.

Пробег медленных электронов с энергией около 100 эв составляет всего несколько миллимикрон (см. табл. 10), и, следовательно, ионы, возникающие в результате вторичной ионизации, сосредотачиваются вблизи места первичной ионизации, образуя группу или скопление ионов. Такие скопления ионов при фотографировании в камере Вильсона являются центрами конденсаций более крупных капель (см. рис. 1, ε).

Данные по относительной частоте возникновения ионных скоплений различной величины приведены в табл. 14 (экспериментальные данные Вильсона, 1923).

Таблица 14

Относительная частота образования ионных скоплений с различным количеством ионов

Количество ионов в скоплении	1	2	3	4	>4	
Частота образования скоплений этого типа	0,43	0,22	0,12	0,10	0,13	Всего 1,00

Если первичная частица — это α -частица или медленный протон, то первичные ионы оказываются разделенными столь малыми интервалами, что возникающие одно за другим скопления ионов уже не представляют последовательности дискретных образований; налагаясь друг на друга, они теряют свою индивидуальность и образуют столб или колонну ионов (см. рис. 1, a , b).

Нередко электроны, вырванные из атомов при первичной ионизации, получают при этом энергию в несколько сотен или даже тысяч электронвольт. Электроны такой энергии способны пройти значительное расстояние и произвести большое число ионов. Такие электроны называют иногда δ -электронами. На рис. 1, a можно видеть треки δ -электронов, ответвляющиеся от трека α -частицы.

δ -Электрон с энергией, превышающей 100 эв, создает почти половину всего количества ионизаций, производимых первичными частицами — электроном, протоном или α -частицей; другая половина распределяется между одиночными первичными ионизациями и скоплениями по два или три иона.

Так как δ -электроны медленные, плотность ионизации вдоль их траектории больше, чем для быстрых электронов, и меньше, чем для α -частиц. Отсюда следует, что полный пробег всех δ -электронов, ответвляющихся от трека α -частицы, превышает пробег самой α -частицы; полный же пробег всех δ -электронов, ответвляющихся от трека первичного электрона, составляет всего несколько процентов полного пробега первичного электрона. В табл. 15 приведены длины пробега и числа ионизаций, порождаемых δ -электронами¹, с энергией, превышающей 100 эв.

Таблица 15

δ -Электроны с энергией более 100 эв, образуемые электронами, протонами и α -частицами

Энергия первичных электронов, кэв	Пробег δ -электронов на 1 мк пути первичного электрона, мк	Число ионов, образованных δ -электронами на одну первичную ионизацию, вызванную электроном	Энергия α -частиц, Мэв	Пробег δ -электронов на 1 мк пути α -частицы	Число ионов, образованных δ -электронами на одну первичную ионизацию, вызванную α -частицей	Энергия протонов, Мэв	Пробег δ -электронов на 1 мк пути протона, мк	Число ионов, образованных δ -электронами на одну первичную ионизацию, вызванную протоном
0,5	0,064	0,225	1	2,52	0,718	1	0,392	0,905
1,5	0,060	0,504	2	2,01	0,832	2	0,308	0,956
3	0,048	0,597	3	1,73	0,879	3	0,270	0,978
6	0,038	0,672	4	1,56	0,907	4	0,236	0,981
12	0,031	0,734	5	1,44	0,925	6	0,219	1,006
24	0,026	0,780	6	1,35	0,939	8	0,203	1,013
48	0,022	0,802	7	1,29	0,950	10	0,193	1,018
96	0,022	0,856	8	1,23	0,959	—	—	—
192	0,023	0,891	—	—	—	—	—	—
384	0,027	0,920	—	—	—	—	—	—

δ -Электроны играют, оказывается, довольно важную роль в некоторых биологических действиях излучений (см. гл. III и VII), и поэтому необходимо иметь точные данные об их количестве и энергии. В табл. 16 и 17 приведено число δ -электронов, образуемых электронами, протонами и α -частицами различной энергии на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³. Если плотность облучаемой ткани равна ρ г/см³, действительное количество δ -электронов на 1 мк пути частицы в ρ раз больше указанного в табл. 16 и 17.

ЧИСЛО И ПОЛНЫЙ ПРОБЕГ ИОНИЗИРУЮЩИХ ЧАСТИЦ НА ЕДИНИЦУ ОБЪЕМА ТКАНИ

Иногда необходимо знать, какое количество ионизирующих частиц порождается в единице объема облучаемой ткани: в одних случаях это число электронов, вырывааемых из атомов в единице объема ткани данной дозой рентгеновых или γ -лучей, в других — это число протонов, выбитых из молекул нейтронами в данной дозе на единицу объема ткани.

Табл. 18 содержит необходимые для этого данные. Вычисления были проведены для «влажной ткани» состава, указанного на стр. 12, и основаны на численных данных, приведенных в табл. 2, 3 и 8.

В некоторых случаях необходимо знать число ионизирующих частиц (электронов, протонов или α -частиц), пересекающих каждый квадратный микрон ткани, облучаемой в данной дозе, или, что почти то же самое, полную длину пути в микронах всех ионизирующих частиц, возникающих в 1 мк³ ткани, или частиц, которые пронизывают 1 мк³ ткани.

¹ Включая третичные электроны, появляющиеся в результате ионизации δ -электронами.

Образование δ -электронов в ткани при облучении электронами

W, кэв	Количество δ -электронов при энергии, Мэв				
	0,5	1,5	3	6	12
0,1	16,50	8,757	4,964	2,662	1,433
0,15	7,382	5,191	3,103	1,712	0,9364
0,25	—	2,475	1,650	0,9609	0,5412
0,35	—	1,390	1,050	0,6448	0,3734
0,45	—	0,8203	0,7283	0,4723	0,2809
0,55	—	0,4668	0,5306	0,3643	0,2226
0,65	—	0,2131	0,3982	0,2910	0,1825
0,75	—	—	0,3041	0,2381	0,1534
0,85	—	—	0,2343	0,1984	0,1314
0,95	—	—	0,1799	0,1676	0,1141
1,1	—	—	0,1167	0,1326	0,09432
1,3	—	—	0,05328	0,09956	0,07532
1,5	—	—	—	0,07602	0,06165
1,7	—	—	—	0,05858	0,05137
1,9	—	—	—	0,04497	0,04339
2,25	—	—	—	0,02695	0,03309
2,75	—	—	—	0,00817	0,02327
3,25	—	—	—	—	0,01664
3,75	—	—	—	—	0,01202
4,25	—	—	—	—	0,008466
5,5	—	—	—	—	0,002120
6,5	—	—	—	—	—
	×q	×q	×q	×q	×q

W, кэв	Количество δ -электронов при энергии, Мэв				
	24	48	96	192	384
0,1	0,7579	0,4011	0,2326	0,1442	0,1012
0,15	0,4996	0,2657	0,1546	0,09600	0,06738
0,25	0,2935	0,1576	0,09215	0,05740	0,04036
0,35	0,2056	0,1113	0,06543	0,04087	0,02880
0,45	0,1570	0,08570	0,05060	0,03169	0,02236
0,55	0,1261	0,06942	0,04117	0,02586	0,01826
0,65	0,1049	0,05817	0,03465	0,02182	0,01543
0,75	0,08938	0,04994	0,02987	0,01885	0,01336
0,85	0,07757	0,04366	0,02622	0,01659	0,01177
0,95	0,06828	0,03871	0,02334	0,01480	0,01052
1,1	0,05757	0,03299	0,02001	0,01274	0,009065
1,3	0,04722	0,02743	0,01677	0,01072	0,007651
1,5	0,03969	0,02338	0,01440	0,009245	0,006614
1,7	0,03399	0,02029	0,01259	0,008118	0,005822
1,9	0,02952	0,01786	0,01117	0,007229	0,005197
2,25	0,02369	0,01467	0,009287	0,006055	0,004370
2,75	0,01804	0,01155	0,007440	0,004898	0,003356
3,25	0,01421	0,009588	0,006168	0,004099	0,002992
3,75	0,01146	0,007862	0,005240	0,003515	0,002579
4,25	0,009409	0,006689	0,004534	0,003069	0,002264
5,5	0,006024	0,004725	0,003340	0,002313	0,001728
6,5	0,004326	0,003724	0,002724	0,001919	0,001448
7,5	0,003145	0,003006	0,002277	0,001632	0,001243
8,5	0,002193	0,002468	0,001938	0,001413	0,001086
9,5	0,001458	0,002052	0,001674	0,001242	0,0009636
10,5	0,0008423	0,001722	0,001462	0,001103	0,0008636
11,5	0,0002794	0,001454	0,001289	0,0009900	0,0007816
12,5	—	0,001233	0,001145	0,0008945	0,0007129
13,5	—	0,001047	0,001024	0,0008140	0,0006544
14,5	—	0,0008887	0,0009205	0,0007449	0,0006042
15,5	—	0,0007517	0,0008314	0,0006850	0,0005595
17,5	—	0,0004227	0,0006858	0,0005865	0,0004883

W, кэв	Количество δ -электронов при энергии, Мэв				
	24	48	96	192	384
22,5	—	0,0001077	0,0004429	0,0004195	0,0003648
27,5	—	—	0,0002944	0,0003158	0,0002871
32,5	—	—	0,0001937	0,0002457	0,0002338
35	—	—	0,0001541	0,0002186	0,0002130
45	—	—	0,00003168	0,0001422	0,0001537
55	—	—	—	0,00009512	0,0001167
65	—	—	—	0,00006294	0,00009152
75	—	—	—	0,00003890	0,00007334
85	—	—	—	0,00001929	0,00005962
95	—	—	—	0,00000172	0,00004495
105	—	—	—	—	0,00003678
115	—	—	—	—	0,00003010
125	—	—	—	—	0,00002450
135	—	—	—	—	0,00001971
165	—	—	—	—	0,00000837
195	—	—	—	—	—
	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$

Примечание. Таблица дает количества δ -электронов с энергией больше W, образуемых первичными электронами с энергией E на пути в ткани, плотность которой равна 1 г/см³. Для ткани, имеющей плотность ρ г/см³, цифры в таблице следует умножить на значение ρ , как указано под каждым столбцом.

Таблица 17а

Образование δ -электронов в ткани при облучении α -частицами

W, кэв	Энергия α -частицы, Мэв									
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	
0,1	416,4	231,4	159,5	121,5	98,15	82,31	70,87	62,22	50,01	
0,15	246,6	146,6	102,9	79,08	64,20	54,01	46,61	40,99	33,03	
0,25	110,8	78,64	57,59	45,13	37,03	31,38	27,21	24,02	19,44	
0,35	52,60	49,53	38,18	30,57	25,39	21,67	18,89	16,74	13,62	
0,45	20,26	33,36	27,40	22,49	18,92	16,28	14,27	12,70	10,39	
0,55	—	23,07	20,54	17,34	14,80	12,85	11,33	10,12	8,332	
0,65	—	15,95	15,80	13,78	11,96	10,48	9,298	8,343	6,907	
0,75	—	10,72	12,31	11,17	9,865	8,737	7,805	7,037	5,862	
0,85	—	6,729	9,649	9,173	8,267	7,406	6,664	6,038	5,063	
0,95	—	3,575	7,546	7,596	7,006	6,354	5,763	5,250	4,432	
1,1	—	—	5,109	5,768	5,544	5,136	4,718	4,336	3,701	
1,3	—	—	2,735	3,987	4,119	3,949	3,701	3,446	2,989	
1,5	—	—	0,993	2,681	3,074	3,078	2,954	2,793	2,466	
1,7	—	—	—	1,682	2,275	2,412	2,384	2,293	2,067	
1,9	—	—	—	0,894	1,644	1,886	1,933	1,899	1,751	
2,25	—	—	—	—	0,810	1,191	1,337	1,378	1,334	
2,75	—	—	—	—	—	0,505	0,749	0,863	0,923	
3,25	—	—	—	—	—	0,031	0,342	0,507	0,638	
3,75	—	—	—	—	—	—	0,044	0,246	0,429	
4,25	—	—	—	—	—	—	—	0,046	0,269	
5,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	

Примечание. Число δ -электронов с энергией, превышающей W, образуемых α -частицей на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³; для ткани плотностью ρ г/см³ цифры в таблице следует умножить на ρ .

Эти сведения также приведены в табл. 18; при вычислении использованы данные о длинах пробега и энергиях частиц, а также данные о δ -электронах, приведенные в настоящей главе.

Образование δ -электронов в ткани при облучении протонами

W , кэв	Энергия протона, Мэв						
	1	2	3	4	6	8	10
0,1	30,58	15,66	10,52	7,921	5,301	3,984	3,191
0,15	19,90	10,32	6,959	5,250	3,520	2,648	2,122
0,25	11,35	6,042	4,110	3,113	2,096	1,580	1,267
0,35	7,685	4,211	2,889	2,197	1,485	1,122	0,9011
0,45	5,650	3,193	2,211	1,689	1,146	0,8673	0,6976
0,55	4,355	2,546	1,779	1,365	0,9304	0,7055	0,5681
0,65	3,458	2,097	1,480	1,141	0,7810	0,5934	0,4784
0,75	2,801	1,769	1,261	0,9764	0,6714	0,5112	0,4126
0,85	2,298	1,517	1,093	0,8507	0,5876	0,4483	0,3624
0,95	1,901	1,319	0,9610	0,7514	0,5214	0,3987	0,3227
1,1	1,441	1,089	0,8076	0,6364	0,4447	0,3412	0,2767
1,3	0,9923	0,8645	0,6582	0,5243	0,3700	0,2852	0,2318
1,5	0,6636	0,7001	0,5486	0,4421	0,3152	0,2441	0,1990
1,7	0,4122	0,5744	0,4648	0,3793	0,2733	0,2127	0,1738
1,9	0,2137	0,4752	0,3986	0,3297	0,2402	0,1879	0,1540
2,25	—	0,3440	0,3112	0,2641	0,1965	0,1551	0,1277
2,75	—	0,2145	0,2248	0,1993	0,1533	0,1227	0,1018
3,25	—	0,1248	0,1651	0,1545	0,1234	0,1003	0,0839
3,75	—	0,0591	0,1212	0,1216	0,1015	0,0838	0,0707
4,25	—	0,0088	0,0877	0,0965	0,0848	0,0713	0,0607
5,5	—	—	0,0306	0,0536	0,0562	0,0498	0,04355
6,5	—	—	0,0007	0,0312	0,0413	0,0386	0,03458
7,6	—	—	—	0,0148	0,0303	0,0304	0,02801
8,5	—	—	—	0,0022	0,0219	0,0241	0,02298
9,5	—	—	—	—	0,0153	0,0192	0,01901
10,5	—	—	—	—	0,0100	0,0151	0,01580
11,5	—	—	—	—	0,0055	0,0118	0,01314
12,5	—	—	—	—	0,0018	0,0090	0,01091
13,5	—	—	—	—	—	0,0067	0,00901
14,5	—	—	—	—	—	0,0046	0,00737
15,5	—	—	—	—	—	0,0028	0,00595
17,5	—	—	—	—	—	—	0,00358
19,5	—	—	—	—	—	—	0,00171
21	—	—	—	—	—	—	0,00053
23	—	—	—	—	—	—	—
	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$	$\times \rho$

Примечание. Число δ -электронов с энергией, превышающей W , образуемых протоном на 1 мк пути в ткани плотностью 1 г/см³. Для ткани плотностью ρ г/см³ цифры в таблице следует умножить на ρ .

Таблица 18

Длина пробега ионизирующих частиц в 1 мк³ влажной ткани единичной плотности

Тип излучения	Длина волны, Å	Число электронов (электроны отдачи + фотоэлектроны), вырванных из атомов на 1000 р	Суммарный пробег всех электронов (включая δ -электроны) на 1000 р, мк
γ -Лучи Рентгеновы лучи	0,0152	0,171	173
	0,0809	1,96	36,0
	0,1618	4,55	30,9
	0,3033	4,31	35,2
	0,4853	3,52	27,4
	1,54	6,70	10,83
	4,15	20,1	5,30
	8,32	37,3	2,86

Тип излучения	Энергия дейтронов, Мэв	Число протонов, вырываемых из молекул на 1000 ν -единиц	Суммарный пробег ионизирующих частиц на 1000 ν -единиц, мк		
			протонов	δ -электронов	протонов + δ -электронов
Нейтроны Li + D D + D	0,9 0,3	0,0293 0,0364	4,05 2,27	1,15 0,85	5,20 3,12
Тип излучения	Энергия α -частиц, Мэв	Суммарный пробег (в мк) ионизирующих частиц на 1000 ρ , пронизывающих ткань на 1 мк ³			
		α -частиц	δ -электронов	α -частиц + δ -электронов	
α -Частицы (при облучении слоя, в котором α -частицы не поглощаются полностью)	1	0,27	0,67	0,94	
	2	0,39	0,77	1,16	
	3	0,50	0,87	1,37	
	4	0,61	0,95	1,56	
	5	0,71	1,03	1,74	
	6	0,81	1,10	1,91	
	7	0,91	1,16	2,07	
	8	1,00	1,23	2,23	
Тип излучения	Пробег (в мк) на 1 мк ³ ткани				
	α -частиц	δ -электронов	α -частиц + δ -электронов		
α -Частицы Rn + RaA + RaC', полностью поглощенные (т. е. радон в растворе): на 1000 ρ за секунду, при содержании 1 кюри радона в 1 см ³ ткани на 1 мк распадающегося радона на 1 см ³ ткани	0,56	0,92	1,48		
	5,9	9,7	15,6		
	2,8	4,6	7,4		

ГЛАВА II

ХИМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

ИОННЫЙ ВЫХОД

Химическое действие ионизирующих излучений¹ на чистые вещества в газообразном, жидком и твердом состояниях, а также на растворы, и в частности на водные растворы, исследовалось в целом ряде экспериментов. При изучении реакций в газах обычно применялись α -частицы. Источником α -частиц служил радон, смешанный с газом или запаянный в тонкостенную ампулу, помещаемую в центр сосуда, содержащего исследуемый газ. Некоторое количество аналогичных экспериментов было проведено с рентгеновыми и катодными лучами, а также с β -частицами. Однако, к сожалению, мы располагаем значительно меньшим, чем это было бы желательно, количеством данных по сравнительной эффективности различных излучений, а в них в настоящее время ощущается острая необходимость. При обычных дозах рентгеновых лучей относительное количество вещества, испытывающее химическое превращение, обычно очень мало. При отсутствии осложняющих процессов, таких, как обратные реакции, величина химического изменения возрастает прямо пропорционально дозе, и эффект реакции наиболее удобно характеризовать ионным выходом, т. е. числом молекул вещества, образующихся или распадающихся на одну пару возникающих при облучении ионов; это отношение удобно обозначить M/N . В литературе можно найти и другие определения ионного выхода.

Если энергия излучения, поглощенная облучаемым веществом, измерена calorиметрически, то выход может быть определен как число прореагировавших грамм-молекул на одну килограмм-калорию.

Если выход измерен при полном поглощении определенного числа частиц известной энергии, его можно выразить через число молекул, реагирующих на один электронвольт поглощенной энергии. Если в качестве источника излучения употребляется радон, выход можно охарактеризовать либо числом грамм-молекул, либо числом кубических сантиметров газа, испытывающего химическое превращение на один милликури распадающегося радона.

В экспериментах с облучением рентгеновыми лучами слабых водных растворов выход иногда выражают в микромолях, реагирующих на 1000 r на 1 л раствора. Для перехода от этих единиц к числу прореагировавших молекул на одну ионную пару необходимо знать среднее значение энергии, затрачиваемой на одну ионизацию.

¹ Химические превращения, происходящие под действием ионизирующих излучений, иногда называют радиохимическими реакциями, в отличие от фотохимических реакций, вызываемых видимым или ультрафиолетовым излучением. (См. «Тр. Всесоюзного совещания по радиационной химии». Изд. 1, 1957 и изд. 2, 1960. М., Изд-во АН СССР, а также «Сборник работ по радиационной химии». М., Изд-во АН СССР, 1955.— *Прим. ред.*.)

Для составления табл. 19 взяты значения энергий ионизации, справедливые для воздуха, а именно: 35 эв на ионную пару для α -частиц и 32,5 эв на ионную пару

Таблица 19

Коэффициенты перехода от различных единиц измерения выхода в радиохимических реакциях к значениям M/N (число молекул на пару ионов)

Единица измерения выхода	Число молекул на пару ионов	
	α -частицы	рентгеновы, β -и катодные лучи
1 г·моль/ккал	807	749
1 моль/эв	35	32,5
1 г·моль/мкюри Rn	$5,80 \cdot 10^4$ ^a	—
1 см ³ газа при 0° С и 760 мм рт. ст. на 1 мкюри Rn	2,59 ¹	—
1 мкмоль на 1000 р на 1 л слабого водного раствора:		
мягкие рентгеновы лучи с длиной волны 0,3—0,5 Å	—	0,38
жесткие рентгеновы лучи и γ -лучи	—	0,34

^a Считается, что α -частицы и β -лучи, а также ядра отдачи Rn, RaA, RaB, RaC, RaC' полностью поглощаются в пределах реагирующей системы. Это достаточно близко к действительности, если радон растворен в жидкости и принято во внимание распределение радона между жидкостью и соприкасающимся с ней объемом газа. Для газовых реакций вычисление более затруднено, так как часть α -частиц поглощается стенками ампулы с радием или сосуда, содержащего газ, что приводит к увеличенному по сравнению с приведенным в таблице переходному коэффициенту. Относительно метода вычисления, применяемого в таких случаях, см. Линд (1928).

для электронов. Если известно действительное значение средней энергии ионизации исследуемого вещества, скажем W (эв) на одну пару ионов, то переводные коэффициенты, данные в табл. 19, следует умножить на W (35 для α -частиц и 32,5 для рентгеновых и катодных лучей и β -частиц).

ГАЗОВЫЕ РЕАКЦИИ¹

Наиболее хорошо изучены простые газовые реакции типа диссоциации отдельного газа или соединения двух различных газов. Интерпретация механизма газовых реакций облегчается, если известны типы положительных и отрицательных ионов, образующихся в ходе реакции (из масс-спектрографического анализа), потенциалы ионизации и возбуждения (из опытов типа Франка и Герца), а также сведения о дальнейшей судьбе возбужденных молекул (из спектров поглощения и фотохимических исследований). Рассмотрим, какие процессы определяют полный выход в типичной газовой реакции.

Когда ионизирующая частица — α -частица или быстрый электрон — проходит через газ, она рассеивает свою энергию, частично производя ионизацию и частично вызывая возбуждение или немедленную диссоциацию молекул, с которыми она сталкивается; энергия, рассеиваемая в форме ионизаций, составляет обычно около половины полной энергии частицы. Кроме того, некоторая доля энергии частицы превращается непосредственно в теплоту при упругих столкновениях с молекулами газа. Возбуждение часто сопровождается последующей диссоциацией молекулы, либо самопроизвольной, либо возникающей при столкновении возбужденной молекулы с другой молекулой газа. Так, возбужденная молекула H_2 может диссоциировать на $H+H$; молекула CO — на $C+O$.

Атомы — продукты диссоциации — участвуют в развивающихся химических реакциях.

¹ Механизм возникновения химических изменений в газах под действием ионизирующих излучений, рассмотренный в этом разделе, предложен Эйрингом, Гиршфельдером и Тейлором (1936, а, в).

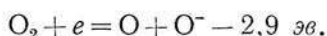
Процесс ионизации молекулы газа не приводит обычно к немедленной ее диссоциации. Например, в CO_2 при низком давлении положительные ионы CO_2^+ образуются в значительно большем количестве, чем ионы CO^+ или C^+ ; точно так же в водороде ионы H_2^+ образуются гораздо чаще, чем ионы H^+ .

При рекомбинации, когда положительный ион нейтрализуется в результате столкновения с электроном или отрицательным ионом, освобождается большое количество энергии, что почти всегда приводит к диссоциации¹. Таким образом, образование положительного иона приводит в конечном итоге к диссоциации ионизированной молекулы; возникающие при этом свободные атомы участвуют в последующих химических реакциях. Электрон, вырываемый из молекулы при ионизации, может оказаться достаточно быстрым, чтобы в свою очередь ионизировать и возбуждать молекулы; связанные с этим химические изменения ничем не отличаются от изменений, сопровождающих ионизацию и возбуждение первичными частицами.

Некоторые вторичные электроны вырываются с энергией, недостаточной для ионизации или возбуждения; они постепенно замедляются, теряя свою энергию в упругих столкновениях.

У некоторых газов, например чистого азота, окиси углерода и углекислого газа, нейтральные молекулы обладают очень малым сродством к электрону; медленные электроны в таких газах остаются свободными до тех пор, пока не встретятся и не рекомбинируют с положительным ионом. В других газах, таких, как кислород, медленные электроны могут захватываться нейтральными молекулами и образовывать отрицательные ионы, например O_2^- .

Энергия присоединения электрона к молекуле невелика, и молекула обычно не диссоциирует, отдавая избыточный электрон положительному иону. Если электрон в момент присоединения к нейтральной молекуле обладает несколько большей энергией, может произойти образование атомного отрицательного иона согласно уравнению



Зная образующиеся в данном газе типы положительных и отрицательных ионов, энергию их образования, а также энергию диссоциации, можно оценить число диссоциирующих молекул, приходящихся на одну пару ионов. Такая оценка показывает (Эйринг, Гиршфельдер и Тейлор, 1936, а, b), что при облучении H_2 на каждую возникающую пару ионов образуется в среднем четыре атома H в атомном состоянии в результате ионизации и, вероятно, еще два в результате возбуждения. Если известен характер химических взаимодействий между этими атомами и молекулами, присутствующими в газе, то можно предсказать конечный результат реакции. Так было дано² вполне удовлетворительное количественное объяснение ряда реакций (Эфринг, Гиршфельдер и Тейлор, 1936 а), например разложения HBr на H_2 и Br_2 и обратного синтеза, соединения (Гиршфельдер и Тейлор, 1938) CO и C_2 с образованием CO_2 и разложения H_2 в условиях большого избытка водорода. Ионный выход в таких реакциях составляет от одной до нескольких молекул на одну пару ионов. Реакции, в ходе которых наблюдается выход, во много раз больший указанного, например соединение H_2 и Cl_2 , относятся к числу цепных реакций. Из множества газовых реакций, исследованных количественно, в табл. 20 включены только те, в отношении которых значения ионного выхода получены не менее чем для двух различных видов излучения.

¹ Если нейтрализация положительных ионов происходит на какой-либо поверхности, например на электрически заряженной пластинке, помещенной внутрь камеры, в которой идет реакция, энергия, освобождающаяся при нейтрализации, может быть передана молекулам пластинки и диссоциация может не произойти (Смит и Эссекс, 1938).

² Другой способ описания газовых реакций дает теория скоплений, развитая особенно Линдом и Мандом. Изложение этой теории и библиографию можно найти в книге Глоккера и Линда (1939).

Выходы для одной и той же реакции при различных видах излучений были получены разными авторами; в тех случаях, когда разница между значениями, полученными для различных излучений, невелика, ее нельзя считать достоверной, так как точность определений была, как правило, недостаточна.

Таблица 20

Ионные выходы (M/N) в газовых реакциях

Реакция	α -Частицы	Рентгеновы лучи	Катодные лучи или β -частицы	Ультрафиоле- товый свет
Разложение NH_3	1,37 [1] 0,80 [2] 1,16 [3]	— — —	1,20 [4] — —	0,2—0,3 [18] — —
Синтез NH_3 (включая гидразин)	0,2—0,3 [5] 0,28 [3]	— —	— 0,2 [6]	— —
Разложение N_2O	1,7 [2] 4,4 [8]	— —	— 3,9 [7]	— 1 [19]
Синтез NH_3 (большой избыток H_2)	2,9 [10]	2,6 [9]	—	—
Разложение NH_3	6 [11]	8,0 [9]	—	2 [20]
Полимеризация C_2H_2	20 [13]	—	26 [12]	9,2 [21]
Образование O_3 из O_2	2—2,5 [14]	—	2,2 [15]	2 [22]
Разложение паров H_2O	0,05 [17]	1,3 [16]	—	—
Разложение CO_2	0,0 [2]	—	0,04 [15]	1 [23]

1. Смит и Эссекс (1938).
2. Вюрцель (1919).
3. Юнгере (1932).
4. Геди и Аллибон (1930).
5. Линд и Бардвелл (1928).
6. Геди и Аллибон (1932).
7. Геди (1931).
8. Колумбан и Эссекс (1940).
9. Гюнтер и Лейхтер (1936).
10. Линд и Ливингстон (1936).
11. Браттейн (1938).
12. Мунд и Юнгере (1931).
13. Линд, Бардвелл и Перри (1926).
14. Линд и Бардвелл (1929).
15. Бюс и Даниэльс (1928).
16. При избытке ксенона. Гюнтер и Хольцапфель (1939).
17. Дюан и Шейер (1913).
18. Винг (1935).
19. Нойс (1937).
20. Льюис (1928).
21. Линд и Ливингстон (1932).
22. Воган и Нойс (1936).
23. Гросс (1937).

Из табл. 20 видно, что в общем выходы для различных ионизирующих излучений — ионные выходы — оказываются одинаковыми. Выход для ионизирующих излучений, как правило, в несколько раз больше, чем фотохимический выход для ультрафиолетовых квантов; исключения из этого общего правила — разложение CO_2 и H_2O и образование озона из кислорода — составляют реакции, в ходе которых легко возникают обратные реакции; получаемый при этом выход в значительной мере зависит, очевидно, от условий эксперимента.

ЖИДКОСТИ И ТВЕРДЫЕ ТЕЛА

Химические явления, возникающие под действием излучений в твердых телах, жидкостях и растворах, представляют больший интерес для биологии, однако изучены они значительно меньше, чем радиохимические явления в газах. Данные, имеющиеся в этом отношении для чистых жидкостей и твердых тел, весьма скудны. Кайлан (см. Линд, 1928) определил ионный выход для ряда органических жидкостей при облучении их β -частицами и γ -лучами и получил значения, лежащие в пределах от 0,1 до 8, т. е. того же порядка, что и для газовых реакций.

Линд и Огг (1931) установили, что при разложении NH_3 под действием α -излучения ионный выход для жидкого и газообразного NH_3 приблизительно одинаков. Было найдено, что ферменты, облученные в сухом состоянии рентгеновыми лучами, теряют свою активность. На рис. 2 изображена зависимость относительного количества рибонуклеазы, остающейся активной, от дозы излучения (Ли, Смит, Холмс и Маркхэм, 1944). Ионный выход равен приблизительно единице.

Таким образом, имеющиеся, хотя и в несколько ограниченном количестве, экспериментальные данные позволяют сделать заключение, что, как и в газовых реакциях, типичным результатом облучения веществ в твердом и жидком состояниях является их разложение с выходом около одной молекулы на ионизацию. Замечательно, что эта простая закономерность характерна как для сложной молекулы протеина, так и для простых молекул неорганических газов.

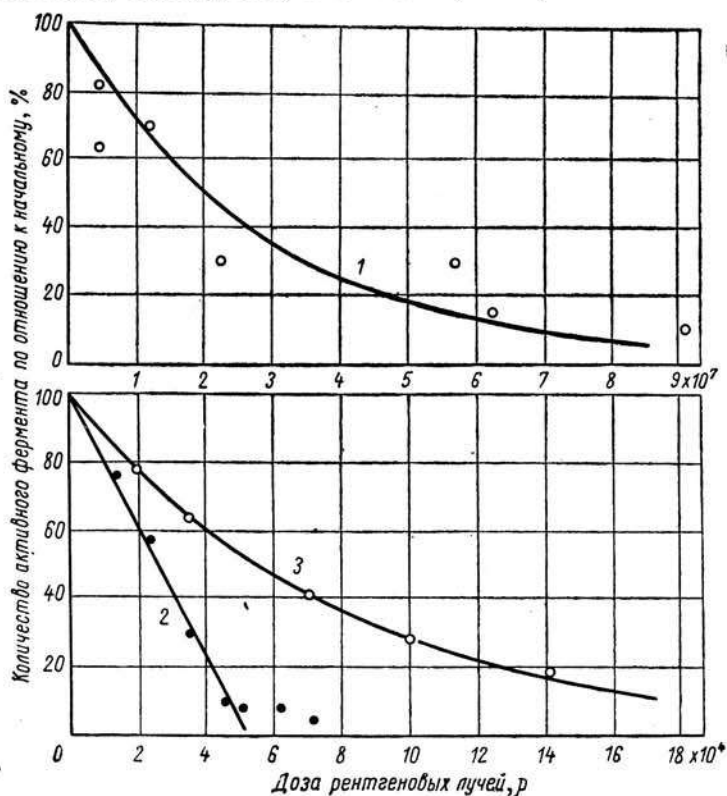


Рис. 2. Линейная и экспоненциальная зависимости от дозы:
 1 — инактивация сухой рибонуклеазы (Ли, Смит, Холмс и Маркхэм, 1944); 2 — окисление сульфата железа (10^{-3} моль; Фрикке и Морс); 3 — превращение гемоглобина в метгемоглобин ($1,2 \times 10^{-4}$ моль; Фрикке и Петерсон).

Ряд реакций фотохимического разложения был изучен для жидкого и газообразного состояний одного и того же вещества (Диккинсон, 1935, 1938); в некоторых случаях, например при разложении HJ, квантовый выход, т. е. количество распадающихся молекул на один квант ультрафиолетового излучения, приблизительно одинаков для обоих состояний. Известны, однако, реакции, например разложение HJ, для которых выход значительно меньше в жидком состоянии.

РАСТВОРЫ

Для реакций в растворах аналогия между фотохимическими и радиохимическими реакциями не очень полезна. При изучении фотохимических реакций обычно выбирают растворитель, в котором поглощение ультрафиолетового излучения ничтожно по сравнению с его поглощением в растворенном веществе. Поэтому энергия поглощенного излучения первоначально распределяется только между молекулами растворенного вещества.

В опытах с такими растворами часто наблюдается, что квантовый выход при разложении вещества в растворе несколько меньше, чем при разложении того же вещества в газообразном состоянии.

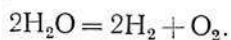
Это расхождение можно, по-видимому, объяснить (Франк и Рабинович, 1934; Атвуд и Роллефсон, 1941) рекомбинацией образующихся в ходе диссоциации атомов или радикалов, которой содействует эффект захвата ионов молекулы растворителя, или тем, что при столкновениях с молекулами растворителя возбужденные молекулы растворенного вещества теряют некоторое количество колебательной энергии, достаточное для предотвращения распада молекулы.

Однако в экспериментах с ионизирующими излучениями нельзя применять непоглощающие растворители; в первом приближении относительное количество энергии, рассеянной в растворенном веществе и растворителе, прямо пропорционально их массам. Следовательно, в слабых растворах число молекул растворенного вещества, ионизируемых или возбуждаемых непосредственно первичной радиацией, очень мало по сравнению с числом ионизированных или возбужденных молекул растворителя. При этом появляется возможность косвенных воздействий на молекулы растворенного вещества; эти воздействия могут быть связаны или с передачей энергии от возбужденных или ионизированных молекул растворителя, или с химическими изменениями растворителя, продукты которых могут действовать на растворенное вещество. Известны фотохимические реакции, в которых непоглощающая компонента испытывает химические изменения, получая необходимую для этого энергию от поглощающих излучение веществ, которые сами при этом могут оставаться неизменными. Не следует поэтому удивляться, если обнаружится, что большинство радиохимических реакций являются косвенными; химические изменения в растворенном веществе происходят в результате ионизации и возбуждения молекул растворителя.

Прямое возбуждение или ионизация растворенного вещества, когда она наблюдается, несомненно, также приводит к химическим изменениям. Однако относительная редкость таких прямых процессов позволяет пренебречь ими, если, конечно, вероятность возникновения химических изменений в молекулах растворенного вещества при ионизации или возбуждении молекул растворителя не чрезмерно мала. Очевидно, что указанная вероятность достаточно высока, если растворителем служит вода.

РАЗЛОЖЕНИЕ ВОДЫ

В настоящее время все еще имеются некоторые неясности в отношении химических изменений, возникающих под действием излучений в самой воде. Установлено, что облучение льда при температуре жидкого воздуха не дает сколько-нибудь заметного химического эффекта¹. Не вполне ясно, имеет ли место разложение воды при облучении ее в парообразном состоянии. В отношении жидкого состояния достоверно установлено, что облучение воды, не подвергнутой специальной очистке и деаэрации, приводит к реакции разложения с образованием газообразных H_2 и O_2 и, кроме того, некоторого количества H_2O_2 . При средней величине доз излучения количество свободного кислорода оказывается меньше, чем следовало бы ожидать, имея в виду образование H_2O_2 . Концентрация H_2O_2 не возрастает, однако, неограниченно², и при больших дозах излучения реакция протекает согласно уравнению



Ионный «выход» реакции, определяемый как число образующихся молекул H_2 на одну пару ионов, равен примерно 1,0 как для α -частиц³, так и для

¹ Дюан и Шейер (1913) нашли выход равным 0,05; продукты разложения $2H_2 + O_2$. Гюнтер и Гольцапфель (1938b) разложения не обнаружили.

² Разложение H_2O_2 при облучении протекает очень быстро; скорость реакции возрастает с увеличением концентрации H_2O_2 (Фрикке, 1935a).

³ По Ланнингу и Линду (1938), «выход» равен 0,87; по Нюрнбергеру (1934)—0,78; по Дюану и Шейеру (1913)—1,06.

рентгеновых лучей. Выход H_2O_2 в течение начальных стадий реакции, вызываемой рентгеновыми лучами, также порядка одной молекулы на ионную пару¹. Если в воде присутствуют небольшие количества окисляющихся веществ, то в свободном виде будет выделяться только водород, в присутствии же восстанавливающих веществ будет наблюдаться выделение одного кислорода (Ланнинг и Линд, 1938).

Поведение тщательно очищенной воды, свободной от кислорода, коренным образом отличается от поведения воды, содержащей растворенный кислород; поэтому часто результаты, полученные различными авторами, трудно согласовать друг с другом.

В ряде экспериментов было найдено, что при облучении рентгеновыми лучами свободной от газов воды выделения водорода и кислорода не происходит (Риссе, 1929; Фрикке и Браунскомб, 1936). В работе Гюнтера и Гольцапфеля (1939) сообщается, что авторы наблюдали выделение водорода в количестве около одной молекулы на пару ионов. В экспериментах по облучению воды α -частицами² и β -частицами³ в больших дозах также было обнаружено газообразование, но в относительно малых количествах — менее одной молекулы на пару ионов.

По-видимому, можно считать, что для образования H_2O_2 в облучаемой воде необходимо присутствие растворенного кислорода. Это отмечалось еще в работах Риссе (1929). Из измерений, сделанных Фрикке (Фрикке и Браунскомб, 1936b; Фрикке, 1934a; Фрикке и Харт, 1935), следует, что выход H_2O_2 убывает по мере уменьшения упругости кислорода от 70 до 4 *см рт. ст.*; в воде, не содержащей растворимых газов, присутствие H_2O_2 не обнаруживается. Следы иодистых и бромистых ионов в свободной от газов воде способствуют образованию H_2 и H_2O_2 в количестве до 0,2 молекулы каждого вида на одну пару ионов, что меньше ионного выхода в воде, содержащей воздух; следы окисляющихся или восстанавливающихся веществ, уже упоминалось, также ведут к выделению газов.

Имеющиеся указания на образование H_2O_2 в свободной от газов воде при облучении ее α -частицами (Нюрнбергер, 1936) или β -частицами (Кернбаум, 1909) нельзя считать противоречащими результатам, полученным с рентгеновыми лучами, так как в этих экспериментах применялись очень высокие дозы, что приводило, по-видимому, к освобождению кислорода в количестве, достаточном для образования наблюдаемого выхода H_2O_2 .

Таким образом, имеющийся экспериментальный материал позволяет сделать следующие выводы: чистая, свободная от газов вода под действием ионизирующих излучений способна разлагаться; ионный выход при этом очень мал и связан, возможно, с присутствием неучтенных примесей; в отсутствие растворенных веществ образования H_2O_2 в заметных количествах не происходит; в случае больших доз, обычных в экспериментах с α - и β -лучами, но не с рентгеновыми лучами, накопление в растворе достаточного количества кислорода приводит к образованию H_2O_2 .

¹ По Фрикке (1934a), возникает 0,8 молекулы на пару ионов при кислом pH и 0,4 — при щелочном. Согласно Кларку и Коэ (1937), эта величина равна 0,6 при кислом pH.

² Нюрнбергер (1934, 1936a.) Выход, вычисленный по данным этого эксперимента с водой, свободной от газов, оказался равным 0,06 (принято, что радон распределен между жидкой и газообразной фазой в ожидаемом отношении). Распределение радона может нарушаться вследствие выделения газа, и количество радона в растворе может оказаться меньше вычисленного. Мало вероятно, однако, что устранение этой погрешности может привести к увеличению выхода до величины порядка единицы на пару ионов. Нюрнбергер сообщает, однако, что в его эксперименте выход был равен единице.

³ Кернбаум (1909). Этот ранний эксперимент был выполнен, по-видимому, с водой, не освобожденной от растворенных в ней газов. Если принять, что все β -частицы, испускаемые источником, достигают воды, выход, вычисленный по данным опыта, должен быть равен 0,015 молекулы на пару ионов. Внесение поправок на поглощение β -частиц в стенках сосуда, даже очень значительное, и на то, что в воде оставалось некоторое количество газов, едва ли может увеличить выход до порядка одной молекулы на пару ионов.

Если в начале эксперимента в воде присутствует кислород, то образование H_2O_2 с ионным выходом порядка единицы и выделение свободного водорода, а затем и кислорода начинается медленно.

Эти выводы следует рассматривать, однако, как предварительные и подлежащие уточнению по мере выяснения противоречий в имеющихся экспериментальных данных.

КОСВЕННЫЕ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Химические изменения, происходящие в слабых водных растворах под действием рентгеновых лучей и излучений радиоактивных веществ, изучались рядом авторов. Среди принципиальных исследований в этой области следует

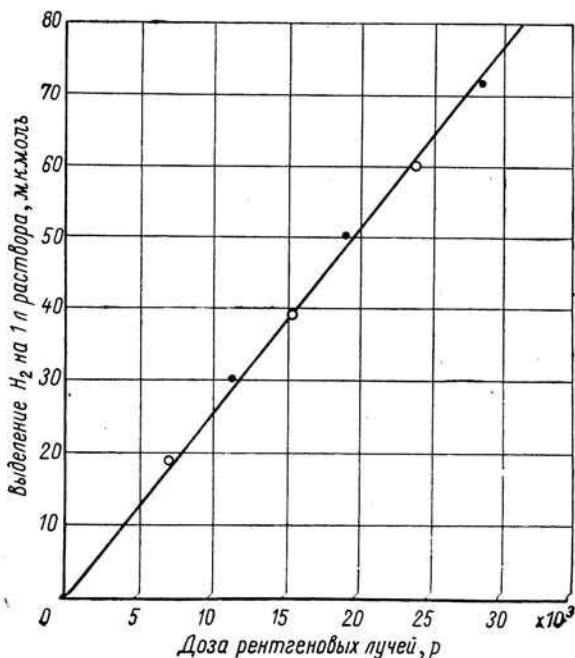


Рис. 3. Независимость абсолютного выхода от концентрации растворенного вещества (Фрикке, Харт и Смит, 1938):

● — 10^{-4} г. моль муравьиной кислоты; ○ — 10^{-1} г. моль муравьиной кислоты.

указать работы Фрикке (Фрикке и Петерсен, 1927; Фрикке и Морс, 1927, 1929; Фрикке и Браунскомб, 1933а, б; Фрикке, 1934а, 1935а, б, 1938; Фрикке и Харт, 1934, 1935а, б, с, d; 1936; Фрикке, Харт и Смит, 1938), изучавшего неорганические соединения, а также Дейла (Дейл, 1940, 1942, 1943а, б; Дейл, Мередит и Твиди, 1943), исследовавшего ферменты¹. Из неорганических реакций изучались главным образом окисление и восстановление. Химические изменения, происходящие в простых органических соединениях под действием излучений, представляют собой обычно окисление с образованием CO_2 и сопровождаются выделением водорода. Природа химических изменений, происходящих в ферментах при облучении, не изучена; наблюдаемый эффект заключается в потере ферментами их активности.

Все указанные действия излучения на слабые водные растворы косвенные; большая

часть участвующих в реакциях молекул растворенного вещества не ионизируется и не возбуждается непосредственно излучением; реакция является следствием возбуждения или ионизации молекул растворителя². Это заключение основано главным образом на результатах экспериментов, в которых исследуемое вещество облучалось в растворах различной концентрации. В результате таких исследований было установлено, что вес растворенного вещества, вступающего в реакцию под действием данной дозы излучения (в рентгенах), не зависит от концентрации раствора. На рис. 3 (Фрикке, Харт и Смит, 1938)

¹ Можно рекомендовать также монографию Ф. Б о в е й «Действие ионизирующих излучений на природные и синтетические полимеры». М., Изд-во иностр. лит., 1959. — Прим. ред.

² Молекулы растворенного вещества, возбужденные или ионизированные прямым действием излучения, вероятно, также испытывают химические превращения, но они составляют обычно ничтожную долю полного числа реагирующих молекул.

показано, что в одном литре раствора муравьиной кислоты, получившего 10 000 *p* рентгеновых лучей, выделяется 25 *мкмоль* водорода независимо от того, содержит ли данный раствор 10^{-4} или 10^{-12} моль кислоты на один литр. Образование такого количества водорода соответствует разложению 25 *мкмоль* муравьиной кислоты на один литр раствора. В более слабом растворе содержание распавшихся молекул кислоты очень высоко (25%); в более концентрированном растворе процентное изменение весьма незначительно (0,025%).

Точно так же было показано (Дейл, 1940), что для получения сравнимой (%) инактивации растворов карбоксипептидазы различной концентрации для более слабых растворов требуются значительно меньшие дозы рентгеновых лучей, чем для более концентрированных растворов. Доза, необходимая для инактивации данного веса ферментов, одинакова для разных растворов и не зависит от их концентрации.

В экспериментах такого рода полное количество энергии, рассеиваемой ионизирующим излучением на один грамм раствора, практически одинаково для растворов разной концентрации. С другой стороны, количество энергии излучения, поглощенной непосредственно в растворенном веществе, рассчитанное на один грамм раствора, пропорционально концентрации и для разбавленных растворов составляет лишь ничтожную долю полной энергии, рассеянной на один грамм раствора.

Таким образом, вес растворенного вещества, претерпевшего химические изменения, пропорционален не количеству энергии, рассеянной непосредственно в растворенном веществе, а энергии, рассеянной в растворе в целом. Последний результат решительно указывает на то, что энергия, рассеянная в растворителе, в конечном итоге передается растворенному веществу. Этот вывод подтверждается также тем, что полный выход, вычисленный как число молекул растворенного вещества, претерпевающих химические изменения, на одну ионизацию в растворе, имеет порядок единицы; если же определить ионный выход как число прореагировавших молекул растворенного вещества, отнесенное к числу молекул этого же вещества, ионизированных непосредственно излучением, то он окажется во много раз больше единицы и, кроме того, будет зависеть от концентрации.

Очевидно, что ионизация или возбуждение молекул воды приводит к образованию некоторых промежуточных продуктов, имеющих определенную длительность жизни и способных вступать в реакцию со многими веществами. Природа таких промежуточных образований была в течение ряда лет неясна, и их обычно обозначали в литературе термином «активированная вода». Вопрос о вероятной природе активированной воды рассматривается дальше.

Добавив в имеющийся раствор какое-либо второе вещество, способное реагировать с активированной водой и вступающее таким образом в своеобразную конкуренцию с первоначально растворенным веществом, мы должны ожидать, что количество первого вещества, вступающее в реакцию на единицу дозы, будет уменьшаться. То, что это ожидание оправдывается, дополнительно подтверждает гипотезу об участии промежуточных продуктов в ходе рассматриваемых химических изменений (Фрикке, Харт и Смит, 1938; Дейл, 1942, 1943а).

В тех случаях, когда продукты реакции не взаимодействуют с активированной водой и обратные реакции отсутствуют, количество растворенного вещества, оставшегося неизменным, убывает в зависимости от дозы по линейному закону¹, как это показано на рис. 2 (кривая 2). Если же в растворе содержится какое-либо вещество, связывающее большую часть активированной воды, или продукты реакции сами вступают с ней в соединение, наклон кривой становится менее крутым по мере уменьшения содержания в растворе неизменного растворенного вещества. Последнее обстоятельство связано, естественно, с тем, что

¹ Фрикке и Морс (1929). Указанная реакция представляла собой реакцию окисления FeSO_4 (10^{-3} M в 0,8 N H_2SO_4). Отклонения экспериментальных точек от прямой, когда количество окисленного вещества приближается к 90%, связаны, вероятно, с обратными реакциями, имеющими место и при облучении.

все меньшая и меньшая доля полного количества активированной воды участвует в реакции (Дейл, Мередит и Твиди, 1943). Кривая такого типа показана на рис. 2 (кривая 3)¹.

ИОННЫЙ ВЫХОД В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

В табл. 21 собраны значения ионного выхода, т. е. числа молекул растворенного вещества, испытывающих химические превращения на каждую пару ионов, возникающую в растворе, для ряда реакций, исследованных в слабых водных растворах. Многие из приведенных реакций представляют окисление или восстановление; в этих случаях наряду с числом молекул приведено число эквивалентов, реагирующих на одну пару ионов. Некоторые из реакций могли бы быть вызваны действием H_2O_2 .

Значения ионных выходов указывают, однако, что действием H_2O_2 нельзя полностью объяснить весь ход реакций окисления и восстановления в облучаемых растворах. Кроме того, существуют реакции, например восстановление KJO_3 , которые не протекают в присутствии H_2O_2 . Как указал Олсоп (1944), предположение об участии H_2O_2 в реакциях не избавляет от необходимости введения гипотезы об активированной воде, так как самообразование H_2O_2 не может быть объяснено без этой гипотезы.

Данных об эффективности различных излучений при радиохимических реакциях очень мало, поэтому работы в этом направлении крайне необходимы. Превращение оксигемоглобина в метаксигемоглобин под действием рентгеновых лучей не зависит, как установлено, от длины волны в пределах от 0,25 до 0,76 Å.

Ионные выходы, получаемые при восстановлении $KMnO_4$ под действием α -частиц и рентгеновых лучей, согласуются между собой.

Результаты, полученные при облучении $FeSO_4$, указывают как будто на то, что ионный выход для α -частиц меньше, чем для рентгеновых лучей; однако эта реакция весьма сложна. Выход в ней зависит от величины pH, концентрации $FeSO_4$, дозы излучения и степени насыщения раствора кислородом. Поэтому, сравнивая данные разных авторов, полученные при различных условиях, невозможно сделать вполне определенных выводов.

Наиболее поразительное отличие существует между ионными выходами, полученными при разложении тирозина под действием α -частиц и рентгеновых лучей; эффективность α -частиц в этом случае также меньше.

Как показывают данные табл. 21, почти все ионные выходы лежат в пределах между 0,1—2,0. Поэтому вполне вероятно, что активированная вода образуется в количестве около одной молекулы на пару ионов; выходы меньше этого, имеющие место в некоторых реакциях, могут быть связаны с тем, что часть столкновений между реагирующими молекулами и молекулами активированной воды, приводящих к деактивации последней, не сопровождается реакциями. Другие возможные причины обсуждаются ниже.

ХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ КОСВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Согласно гипотезе Вейсса (1944), активированная вода, состоит из свободных радикалов H и OH. Для превращения воды в радикалы H и OH требуется 5 эв на одну молекулу, или 115 ккал на 1 г·моль. Механизм такого превращения зависит от того, какой процесс является его причиной — ионизация или возбуждение.

¹ Фрикке и Петерсен (1927). Облучению подвергался гемоглобин; получена экспоненциальная кривая. Приблизительно экспоненциальные кривые были получены также Дейлом (1940, 1942), облучавшим ферменты. Вполне возможно, что такой результат обычен при облучении больших органических молекул, таких, как протенны, так как продукты разложения, несомненно, способны вступать в дальнейшие реакции, уменьшая при этом количество активированной воды.

Ионные выходы в слабых водных растворах

Реакция	Излучение	Выход на пару ионов		Ссылка на литературу
		молекулы	эквиваленты	
Разложение NH_4Br	α -Частицы	1,2	—	Ланнинг и Линд (1938)
Разложение NH_4I	»	1,9	—	
Восстановление KMnO_4	»	0,5—0,9	2,5—4,5	
Восстановление KMnO_4	Рентгеновы	0,74	3,7	Кларк и Коу (1937)
Восстановление $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$	лучи То же	2,0	2,0	
Восстановление $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	» »	0,1	0,62	Кларк и Пиккет (1930) Фрикке и Харт (1935b)
Восстановление нитрата	» »	0,08 ^a	0,16 ^a	
Окисление нитрита	» »	0,2	0,4	Фрикке и Харт (1935c)
Окисление ферроцианида	» »	0,4	0,4	
Окисление селенита	» »	0,2	0,4	
Окисление арсенита	» »	0,2	0,4	
Окисление FeSO_4	» »	3 ^b	3	
Окисление FeSO_4	» »	~ 10	~ 10	Фрикке и Харт (1935a) Грей и Вайгерт (неопубликованные данные)
Окисление FeSO_4	α -Частицы	0,8—1,7	0,8—1,7	Нюрнбергер (1934)
Восстановление $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$	Рентгеновы	0,5	1,0	Грей и Вайгерт (неопубликованные данные)
Восстановление $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	лучи То же	0,2	1,2	Фрикке и Браунскомб (1933a)
Переход оксигемоглобина в метгемоглобин	» »	0,6	—	Фрикке и Петерсен (1927)
Разложение различных органических кислот; выход H_2	» »	0,4—1,2	—	Фрикке, Харт и Смит (1938)
Превращение $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{CO}$ в H_2CO_2 и HCHO	» »	1,5	—	
Инактивация d -аминокислой оксидазы: протетическая группа	» »	0,1	—	Вычислено по Дейлу (1942)
специфический протенин	» »	0,1 ^г	—	
Разложение тирозина	» »	0,1	—	Стенстрем и Ломан (1928) Нюрнбергер (1937) Кинси (1935)
Разложение тирозина	α -Частицы	0,003 ^д	—	
Глютамин	Рентгеновы	0,4—1,7	—	Андерсон и Гаррисон (1943)
Аскорбиновая кислота	лучи То же	0,7	—	
Рибонуклеаза	» »	0,03	—	Ли и Холмс (неопубликованные данные)

^a Вычислено заново. Авторы дают значение выхода 0,2—0,3 молекулы на пару ионов, но это по-видимому, основано на ошибочном значении отношения поглощения энергии и дозы в рентгенах.

^b В свободных от кислорода растворах. В содержащих кислород растворах выход больше примерно вдвое.

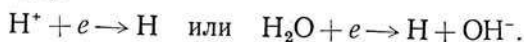
^в В 0,8N серной кислоте.

^г В препаратах Дейла приблизительно 20% протеина составлял протенин ферментов. Ионный выход вычисляли при допущении, что 80% протеина неферментного типа имеет такое же средство к активированной воде, как и протенин ферментов. Дейл в частном сообщении указал, что это средство может быть несколько меньше. В таком случае ионный выход специфического протеина порядка 0,02.

^д Эта цифра дана Нюрнбергером. В качестве источника α -частиц был использован радон, и, следовательно, около 5% полной ионизации вызвано β -частицами. Принимая, что цифры, данные Стенстремом и Ломаном для рентгеновых лучей, могут быть применены и для β -частиц, приходим к заключению, что выход, определенный Нюрнбергером, полностью может быть отнесен за счет β -частиц без какого-либо разложения под действием α -частиц.

^е Железо-аммиачные квасцы и двойная сернокислая соль железа и аммония в 10-3N растворе H_2SO_4 . Реакции осложнены; приведенные выходы представляют выходы в начале реакции.

Вырывание электрона из молекулы H_2O при ионизации может сопровождаться распадом молекулы воды на ион водорода и радикал гидроксила: $\text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}$. Радикал гидроксила образуется, следовательно, в непосредственной близости от места ионизации. Вырванный электрон проходит некоторое расстояние, определяемое его энергией, и в конце концов захватывается или ионом водорода, или нейтральной молекулой воды, в том и другом случае давая начало водородному радикалу:



Таким образом, радикал H образуется на заметном расстоянии от радикала OH .

Вполне возможно, что некоторые из возбужденных под действием излучения молекул H_2O распадаются непосредственно на радикалы H и OH . В этом случае в отличие от предыдущего радикалы H и OH образуются в одном и том же месте.

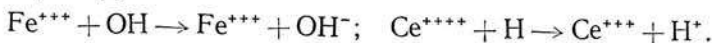
Уже отмеченные особенности, наблюдающиеся при разложении воды под действием ионизирующих излучений, в значительной мере могут быть поняты, если исходить из представлений об образовании H и OH радикалов. Низкий выход в чистой, свободной от газа воде является результатом обратной реакции, т. е. $\text{H} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$.

Для разложения необходимо, чтобы происходили столкновения между двумя водородными или двумя гидроксильными радикалами ($\text{H} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2$ или $\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}$) с последующим $\text{O} + \text{O} \rightarrow \text{O}_2$.

Близость радикалов H и OH благоприятствует рекомбинации $\text{H} + \text{OH}$ не только в случае образования радикалов при распаде возбужденной молекулы, но и в случае их образования при ионизации, хотя во втором случае в значительно меньшей степени.

Если в воде присутствует растворенный кислород, то происходит реакция $\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$ с последующим превращением $2\text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. Исчезновение водородных радикалов в результате реакции с кислородом уменьшает количество рекомбинаций H и OH . Накапливающиеся радикалы OH , комбинируясь, как указано, приводят к возникновению свободного кислорода.

Большинство изученных неорганических реакций можно объяснить окислением неорганических ионов радикалами OH или их восстановлением радикалами H . Например,



Так как окисление связано с исчезновением свободных радикалов OH , оно сопровождается накоплением в растворе радикалов H , что приводит в результате реакции $\text{H} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2$ к выделению газообразного водорода. Аналогично, восстановление сопровождается выделением газообразного кислорода, появляющегося при комбинации радикалов OH , которые накапливаются в растворе вследствие исчезновения радикалов H .

Окисление простых органических соединений, сопровождающееся выделением водорода, объясняется подобным же образом.

Радикал OH — весьма активный акцептор электронов:



Возможно, именно это обстоятельство определяет тот факт, что почти все органические соединения в водных растворах разлагаются при воздействии излучений. Напротив, почти каждое органическое соединение, если оно находится в растворе в достаточной концентрации, способно действовать как защитный агент, уменьшая концентрацию радикалов OH в растворе в результате указанной выше реакции.

Радикалы H взаимодействуют с растворенными веществами (окислителями) но, вероятно, менее активны, чем радикалы OH при взаимодействии с большинством органических молекул.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И РЕКОМБИНАЦИЯ АКТИВНЫХ РАДИКАЛОВ

В типичных химических реакциях, вызываемых ионизирующими излучениями в водных растворах, ионный выход не зависит от концентрации в весьма широких пределах ее изменения. Однако для некоторых растворов было показано (и, вероятно, это общее правило), что при достаточно низкой концентрации ионный выход перестает быть постоянным, убывая с уменьшением концентрации¹. Это объясняется, очевидно, тем, что в более концентрированных растворах радикалы Н и ОН вступают в реакцию с растворенным веществом прежде, чем столкнутся друг с другом, тогда как в достаточно слабых растворах радикалы Н и ОН сталкиваются, образуя воду, значительно чаще, чем они вступают в реакцию с молекулами растворенного вещества².

Для количественного рассмотрения проблемы необходимо знать пространственное распределение радикалов, которое далеко не однородно. При облучении раствора сквозь него проходят ионизирующие частицы (быстрые электроны в экспериментах с рентгеновыми лучами, α -частицы в экспериментах с α -лучами) и вдоль путей этих ионизирующих частиц образуются радикалы Н и ОН. Радикалы ОН, возникающие из положительных ионов, первоначально локализуются вдоль пути ионизирующей частицы; места образования радикалов Н, появляющихся в результате присоединения вырываемых при ионизации электронов к молекулам H_2O или к ионам H^+ , оказываются удаленными от траектории ионизирующей частицы; величина этого удаления зависит от длины и направления пути, пройденного вырванным электроном до того, как он был захвачен. Начальное распределение радикалов ОН и Н совпадает, таким образом, с начальным распределением положительных и отрицательных ионов³.

Распределение ионов в газах можно изучить при помощи камеры Вильсона. В газах и в непроводящих ток жидкостях его можно изучить с помощью более косвенных методов, основанных на сравнении наблюдаемых ионизационных токов с вычисленными значениями для числа ионов, не подвергшихся ионной рекомбинации; эти вычисления включают начальное распределение ионов (Яффе, 1913; Кара-Михайлова и Ли, 1940). Найдено, что число ионов каждого знака на 1 см^3 на расстоянии r от траектории ионизирующей частицы может быть представлено⁴ первоначально формулой

$$n = \frac{N_0}{\pi b^2} \cdot e^{-r^2/b^2}, \quad (\text{II.1})$$

где N_0 — число ионов каждого знака, образуемых ионизирующей частицей на 1 см пути, а b — радиус образующегося столбика ионов. Как было найдено, b имеет значение $1,79 \cdot 10^{-3}\text{ см}$ для ионизации в воздухе (плотность 0,0012) и $2,34 \cdot 10^{-6}\text{ см}$ в гексане (плотность 0,677). Для воды (плотность 1) примем b равным $1,5 \cdot 10^{-6}\text{ см}$. Допустим, что формула (II.1) дает также и начальное распределение радикалов ОН и Н.

¹ Стенстрем и Ломан (1928) облучали тирозины; Кинси (1935) — глутатин; Фрикке, Харт и Смит (1938) — муравьиную и шавелевую кислоты, формальдегид и метиловый спирт; Ланнинг и Линд (1938) — $KMnO_4$.

² Предполагается, что растворитель не содержит примесей, способных реагировать с активными радикалами. В экспериментах такого рода должны быть приняты специальные предосторожности, чтобы свободная от газов вода не содержала следов органических загрязнений, способных действовать как защитный агент. Мы не можем сказать с уверенностью, что во всех рассматриваемых экспериментах были соблюдены необходимые меры предосторожности.

³ Образованием радикалов Н и ОН, происходящим в результате возбуждения молекул, пренебрегаем.

⁴ Строго говоря, спустя очень короткий промежуток времени, необходимый для того, чтобы положительные ионы, возникающие ближе к линии пробега ионизирующей частицы, чем отрицательные ионы, могли продиффундировать на сравнимое расстояние.

Радикалы быстро диффундируют в разные стороны от пути ионизирующей частицы, и можно показать¹, что через время t число радикалов каждого вида на 1 см^3 на расстоянии r от пути ионизирующей частицы равно

$$n = \frac{N}{\pi (4Dt + b^2)^2} \cdot e^{-r^2/(4Dt + b^2)}, \quad (\text{II.2})$$

где D — коэффициент диффузии. Для наших вычислений примем, что коэффициент D для радикалов Н и ОН равен $2 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{сек}$ при комнатной температуре, хотя для Н значение D может быть несколько выше². Радиус столбика ионов измерен от b , до значения $\sqrt{4Dt + b^2}$ в момент времени t .

Величина N есть полное число ионов на 1 см пути ионизирующей частицы; это число, начиная со значения N_0 , непрерывно убывает в результате рекомбинации радикалов или их реакции с растворенным веществом. Вследствие диффузии столбики ионов расширяются, причем настолько быстро, что уже через доли секунды соседние столбики начинают налагаться один на другой. Одновременно с диффузией радикалов происходит уменьшение их числа в результате рекомбинаций и реакций с растворенным веществом.

Если скорость уменьшения числа радикалов такова, что к моменту наложения соседних ионных столбиков большая часть радикалов уже исчезает, то каждый такой столбик можно рассматривать как изолированную систему и, следовательно, распределение концентрации радикалов, необходимое для вычисления хода реакции, можно получить при помощи формулы (II.1) или (II.2).

Если же уменьшение числа радикалов происходит относительно медленно и к моменту наложения ионных столбиков исчезает только малая часть радикалов, то можно не учитывать первоначальную локализацию радикалов в столбиках и рассматривать реакцию как происходящую во всем объеме жидкости. В этом случае для концентрации радикалов следует взять не значение ее в столбиках, даваемое формулой (II.1) или (II.2), а во много раз меньшее среднее значение, получаемое делением полного числа радикалов на полный объем раствора.

Следовательно, совершенно необходимо определить, заканчивается ли реакция в основном до наложения отдельных ионных столбиков, или же она происходит главным образом после их смещения.

Если скорость сообщения дозы равна $I \text{ p/сек}$, то за $t \text{ сек}$ образуется приблизительно $2 \cdot 10^{12} It$ пар ионов, а следовательно, и пар радикалов на 1 см^3 раствора. Очевидно, что отношение $\frac{2 \cdot 10^{12} It}{N_0}$, где N_0 — количество ионных пар на 1 см пути, дает число ионизирующих частиц, пересекающих каждый квадратный сантиметр площади за время $t \text{ сек}$.

Радиус каждого отдельного столбика ионов в момент времени t достигает величины $\sqrt{4Dt + b^2}$ и, следовательно, площадь его поперечного сечения равна $\pi(4Dt + b^2)$. Для того чтобы в момент времени t отдельные ионные столбики пришли в соприкосновение, должно выполняться условие

$$\pi(4Dt + b^2) 2 \cdot 10^{12} It / N_0 = 1.$$

Во всех реальных случаях $4Dt \gg b^2$, и мы легко находим

$$t = 10^{-6} \sqrt{\frac{N_0}{8\pi DI}} \text{ и } \sqrt{4Dt + b^2} = 10^{-3} \left(\frac{2N_0 D}{\pi I} \right)^{1/4}.$$

¹ Все вопросы, рассматриваемые в этом разделе, излагаются, исходя из модели, предложенной Яффе (1913). Яффе рассматривал диффузию и рекомбинацию ионов; однако разработанный им математический аппарат вполне применим и для случая диффузии и рекомбинации радикалов при соответствующем изменении значений констант, входящих в вычисления.

² Коэффициент диффузии $D_{\text{ОН}}$ для воды равен $2 \cdot 10^{-5} \text{ см}^2/\text{сек}$ при 15° С (Орр и Батлер, 1935).

Полученные выражения дают, соответственно, промежуток времени, по истечение которого начинается взаимное наложение отдельных столбиков, и радиус столбиков в указанный момент.

Подставив в эти формулы $I=10$ р/сек, $D=2 \cdot 10^{-5}$ см²/сек, $N_0=6 \cdot 10^5$ ионизаций на 1 см для рентгеновых лучей или $N_0=3 \cdot 10^7$ ионизаций на 1 см для α -частиц, найдем, что в экспериментах с рентгеновыми лучами отдельные столбики ионов накладываются друг на друга спустя 0,01 сек при радиусе столбиков 0,001 см; в экспериментах с α -частицами для тех же величин получаем значения 0,08 сек и 0,0025 см.

В отсутствие растворенных веществ возникающие радикалы снова исчезают из-за рекомбинации $H + OH \rightarrow H_2O$. Число пар радикалов, рекомбинирующих в 1 см³ раствора в течение одной секунды, равно, согласно закону действующих масс, αn^2 , где n — число радикалов каждого вида в 1 см³ и α — постоянный коэффициент. Значение α можно вычислить из кинетической теории, принимая в первом приближении, что каждое столкновение радикалов H и OH приводит к образованию молекулы H₂O. Употребляемое здесь значение $\alpha=4 \cdot 10^{-10}$.

Отношение числа N пар радикалов, не рекомбинировавших за время t , в течение которого ионный столбик расширился вследствие диффузии до радиуса $\sqrt{4Dt+b^2}$, к начальному числу N_0 дается формулой (Яффе, 1913)

$$\frac{N_0}{N} = 1 + \frac{\alpha N_0}{8\pi D} \cdot \lg \frac{4Dt+b^2}{b^2}. \quad (II.3)$$

Подставив сюда уже приведенные значения α , b и D , найдем, что к моменту соприкосновения расширяющихся ионных столбиков число нерекombинировавших радикалов составляет 0,3% для столбиков, образованных α -частицами, и 13% — для столбиков, возникших под действием рентгеновых лучей.

В присутствии растворенного вещества радикалы исчезают еще быстрее. Таким образом, можно сделать вывод, что реакции, происходящие вдоль траекторий отдельных ионизирующих частиц, совершаются независимо и что радикалы, образуемые отдельными ионизирующими частицами, не смешиваются заметно друг с другом.

Формула (II.3) позволяет определить промежуток времени, в течение которого произойдет рекомбинация половины имеющихся радикалов; вычисленные значения оказываются равными $1,2 \cdot 10^{-9}$ и $2 \cdot 10^{-7}$ сек для экспериментов с α -частицами и рентгеновыми лучами соответственно. Этот промежуток времени сокращается, если в воде содержатся растворенные вещества.

КИНЕТИКА КОСВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Кривые, изображенные на рис. 4, показывают, сколько столкновений в секунду с молекулами растворенного вещества испытывает в среднем каждый радикал H или OH, находящийся в растворе². Молекулярный вес растворенного вещества равен M ; концентрация его или 1 г·моль/л (левая шкала ординат), или 1 г/л (правая шкала ординат).

При равенстве молярных концентраций число столкновений в секунду возрастает с увеличением молекулярного веса M , при равенстве же концентраций в граммах на литр частота столкновений уменьшается с увеличением молекулярного веса. Частоту столкновений при концентрации 1 г·моль/л обозначим буквой Z .

¹ $6 \cdot 10^{20}$ α представляет константу реакции $H + OH \rightarrow H_2O$, выраженную в грамм-молекулярных единицах. Значение α вычисляется при помощи формул, данных Мельвин-Хьюзом (1933).

² Вычисления могут быть выполнены только приближенно. Диаметр молекулы, имеющей молекулярный вес M , принят равным $1,33 \cdot 10^{-8} M^{1/3}$ см. (Мельвин-Хьюз, 1933; Хиншельвуд, 1940).

Столкновение активного радикала и молекулы растворенного вещества, способной с ним реагировать, может привести к одному из следующих возможных последствий:

- 1) активный радикал как таковой перестанет существовать; молекула растворенного вещества претерпит химическое изменение;
- 2) активный радикал исчезнет, но молекула не испытает химического изменения;
- 3) ни радикал, ни молекула растворенного вещества не претерпят каких-либо изменений.

Следует отметить, что не все столкновения между молекулами растворенного вещества и активными радикалами, приводящие к исчезновению радикалов,

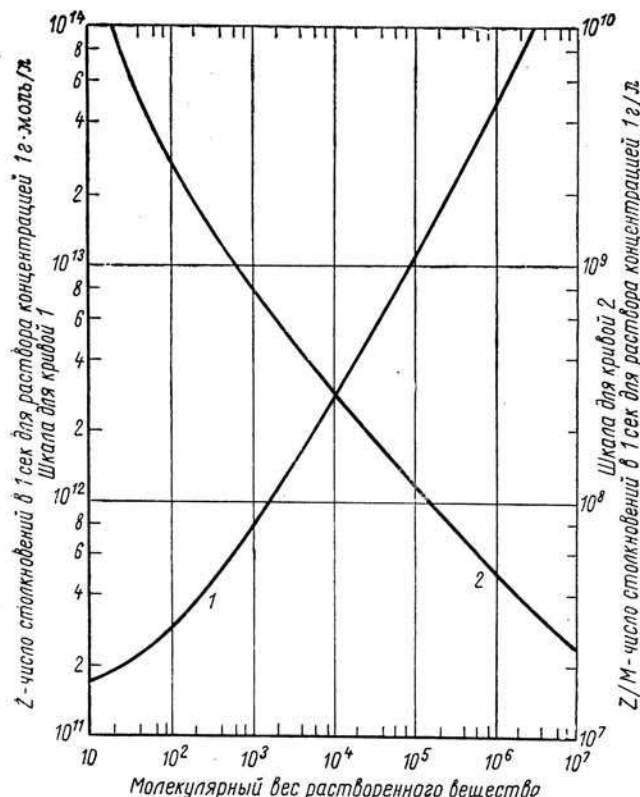


Рис. 4. Число столкновений в секунду Z и Z/M , соответственно, испытываемое (определенным) активным радикалом с молекулами растворенного вещества; растворенное вещество имеет молекулярный вес M и присутствует в растворе в концентрации 1 г-моль/л (1) и 1 г/л (2).

исчезновения активного радикала как такового при столкновении с молекулой растворенного вещества очень мала или даже равна нулю; в экспериментах Дейла эти вещества, введенные в высоких концентрациях в исследуемый раствор ферментов, не давали заметного защитного действия.

С другой стороны, нельзя утверждать с полной уверенностью, что эта вероятность (обозначим ее p) приближается к единице даже для растворов наиболее активных веществ; конечно, единица — это наибольшее возможное значение p .

Если известна концентрация c вещества, содержащегося в растворе, выраженная в грамм-молекулах на литр, нетрудно получить вероятность того, что в течение времени dt отдельный активный радикал испытает столкно-

ваний, сопровождаются химическими изменениями этих молекул. Действительно, ионный выход во многих реакциях меньше единицы, хотя в условиях реакции нельзя ожидать рекомбинации радикалов.

В тех случаях, когда молекулы растворенного вещества велики, как например у ферментов, в них могут происходить изменения, обнаружить которые с помощью применяемых методов определения невозможно.

Рассматривая реакции, приведенные в табл. 21, можно заключить, что из общего числа столкновений, приводящих к исчезновению активного радикала, только некоторая часть, меняющаяся в пределах от 0,1 до 1,0 полного числа столкновений, сопровождается химическим изменением молекулы растворенного вещества. Обозначим эту долю столкновений P .

Для растворов многих веществ, особенно неорганических, вероятность

вание, приводящее к исчезновению его как радикала; эта вероятность равна $cZpdt$. Умножив полученную вероятность на n — число радикалов в 1 см^3 раствора, получим убыль количества радикалов в 1 см^3 раствора за время dt ; за это же время $ncZpPdt$ молекул растворенного вещества испытают химическое изменение¹. Если в растворе присутствуют два конкурирующих вещества с концентрациями c_1 и c_2 , то число молекул, претерпевших изменение, равно

$$\left. \begin{aligned} & \frac{nc_1Z_1p_1P_1}{c_1Z_1p_1 + c_2Z_2p_2} \\ & \frac{nc_2Z_2p_2P_2}{c_1Z_1p_1 + c_2Z_2p_2} \end{aligned} \right\} \quad (II.4)$$

для 1-го вещества, а для 2-го

КОНКУРЕНЦИЯ ДВУХ РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Концентрация 2-го вещества, при которой выход реакции 1-го вещества уменьшается до 50% его значения в отсутствие 2-го вещества, может быть получена из выражения (II.4)

$$c_2 = c_1 \cdot \frac{Z_1p_1}{Z_2p_2},$$

откуда

$$\frac{p_2}{p_1} = \frac{c_1Z_1}{c_2Z_2}. \quad (II.5)$$

Фрикке, Харт и Смит (1938) облучали смеси муравьиной кислоты с капроновой кислотой, метиловым спиртом, формальдегидом, щавелевой кислотой или ацетоном, определяя выход H_2 и CO_2 в зависимости от относительной концентрации муравьиной кислоты и второго компонента.

Построенные ими на основе полученных данных кривые позволяют определить отношение c_1/c_2 концентраций муравьиной кислоты и второго компонента, при котором активированная вода распределяется, по-видимому, поровну между обоими растворенными веществами. Взяв значения Z для различных веществ из графика (рис. 4) и воспользовавшись формулой (II.5), можно вывести, что значения p для шести растворов — капроновой и муравьиной кислот, метилового спирта, формальдегида, щавелевой кислоты и ацетона — находятся в отношениях 1,6 : 1,0 : 0,44 : 0,22 : 0,067 : 0,024 соответственно.

Этот эксперимент представляет собой пример методики, при помощи которой могут быть определены относительные, но не абсолютные значения p . Вариант этого метода заключается в сравнении эффективности различных веществ в случае применения их в качестве защитных добавок. Дейл (1942) дает концентрации (c_2) некоторых веществ, достаточные для уменьшения приблизительно до 50% количества молекул аллоксазин-аденин-динуклеотида, реагирующих при данной дозе излучения; сам динуклеотид находится в растворе в концентрации $c_1 = 6,1 \cdot 10^{-7} \text{ г} \cdot \text{моль/л}$. Из этих экспериментальных значений можно при помощи уравнения (II.5) и графика рис. 4 вычислить отношения p_2/p_1 (p_1 относится к динуклеотиду).

Полученные таким образом значения p_2/p_1 даны в табл. 22. Дейл приводит также данные, хотя и менее полные, относительно защиты некоторыми веществами специфического белкового компонента *d*-аминокислой оксидазы, значения p_2/p_1 , где p_1 соответствует теперь белку, даны в третьей графе² табл. 22.

¹ В этих формулах мы пренебрегаем возможностью рекомбинации активных радикалов друг с другом. Подобное упрощение допустимо, если c достаточно высока. Позднее мы рассмотрим случай низких концентраций растворенного вещества.

² Препарат, применявшийся Дейлом, содержал на 105 мг белка 20 мг активного белка; мы приняли, что во взаимодействии с активированной водой участвует весь белок, а не только белок ферментов. Если сродство неактивного белка к активированной

Сравнение второй и третьей граф табл. 22 дает возможность определить отношение значения p для динуклеотида и белка. Величина этого отношения, полученная из данных для глюкозы, по-видимому, аномальна. Другие отношения согласуются между собой достаточно хорошо, указывая, что p — вероятность инактивации радикала при столкновении — для динуклеотида примерно в два с половиной раза больше, чем для белка.

Однако большие размеры белковых молекул более чем компенсируют относительную малость значения p .

Таблица 22

Относительные эффективности инактивации растворов различных веществ

Растворенное вещество	$\frac{p_2}{p_1}$, где p_1 относится		Вычисленное отношение значений p динуклеотида и белка	Относительное средство к активированной воде растворенных веществ $\frac{Zp}{p_1}$	
	к динуклеотиду	к специфическому белку		г·моль/л	г/л·моль
Глицин	$1,8 \cdot 10^{-4}$	$8,5 \cdot 10^{-4}$	4,8	$4,6 \cdot 10^7$	$6,2 \cdot 10^5$
Щавелевокислый натрий	$1,5 \cdot 10^{-4}$	—	—	$4,6 \cdot 10^7$	$3,4 \cdot 10^5$
Азотнокислый натрий	$1,8 \cdot 10^{-4}$	—	—	$4,6 \cdot 10^7$	$5,5 \cdot 10^5$
Лейцилглицин	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$2,1 \cdot 10^{-3}$	1,5	$4,6 \cdot 10^8$	$2,3 \cdot 10^6$
Аланин	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$2,6 \cdot 10^{-3}$	1,5	$4,6 \cdot 10^8$	$5,2 \cdot 10^6$
Феррицианид калия	$1,0 \cdot 10^{-3}$	—	—	$4,6 \cdot 10^8$	$1,4 \cdot 10^6$
Ферроцианид калия	$1,0 \cdot 10^{-3}$	—	—	$4,6 \cdot 10^8$	$1,3 \cdot 10^6$
Гиппурат натрия	$1,3 \cdot 10^{-2}$	—	—	$4,6 \cdot 10^9$	$2,3 \cdot 10^7$
Глюкоза	$4,3 \cdot 10^{-2}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$	0,005	$1,5 \cdot 10^{10}$	$8,1 \cdot 10^7$
Сахароза	$3,2 \cdot 10^{-2}$	—	—	$1,5 \cdot 10^{10}$	$4,3 \cdot 10^7$
Тиоцианат	$5,2 \cdot 10^{-2}$	—	—	$1,5 \cdot 10^{10}$	$1,5 \cdot 10^8$
Муравьинокислый натрий	$5,9 \cdot 10^{-2}$	—	—	$1,5 \cdot 10^{10}$	$2,2 \cdot 10^8$
Фруктоза	$1,4 \cdot 10^{-1}$	—	—	$4,6 \cdot 10^{10}$	$2,6 \cdot 10^8$
Азотистокислый натрий	$1,8 \cdot 10^{-2}$	—	—	$4,6 \cdot 10^{10}$	$6,7 \cdot 10^8$
Нуклеиновокислый натрий	$5,8 \cdot 10^{-2}$	—	—	$4,6 \cdot 10^{10}$	$4,2 \cdot 10^7$
Специфический белок α -аминокислой оксидазы	0,4	—	—	$3,8 \cdot 10^{12}$	$5,4 \cdot 10^7$
Аллоксазин-аденин-динуклеотид	1,0	—	—	$7,6 \cdot 10^{11}$	$8,3 \cdot 10^8$

Взяв значение Z из графика (см. рис. 4), найдем, что величина Zp для белка в пять раз больше, чем для динуклеотида. Поэтому при облучении смеси, содержащей приблизительно одинаковые молярные концентрации этих веществ, белок должен почти полностью защищать динуклеотид, не будучи сам в то же время заметно защищен последним. Это заключение получило экспериментальное подтверждение в опытах Дейла¹.

Увеличив концентрацию динуклеотида в десять или более раз при постоянной концентрации белка, можно наблюдать заметный защитный эффект со стороны динуклеотида по отношению к белку, что согласуется с проделанными нами вычислениями.

Рассмотренные эксперименты не дают данных относительно абсолютных значений вероятностей p . Так как динуклеотид имеет наибольшее значение p из всех веществ, исследованных Дейлом, и так как вероятность p не может быть больше единицы, мы можем принять цифры, приведенные в графе 2 табл. 22, за верхний предел значений p для соответствующих веществ.

В дальнейшем приведем доказательства того, что действительные значения p не очень сильно отличаются от этих предельных значений.

воде значительно меньше, чем для ферментативного белка, то цифры в третьей и четвертой графах табл. 22 должны быть умножены на поправочный коэффициент, лежащий в пределах между 0,2 и 1; значение p для ферментативного белка может стать при этом равным или немного превысить значение p для динуклеотида.

¹ Молярная концентрация динуклеотида была $2,2 \cdot 10^{-7}$ г·моль/л; концентрация активного белка равнялась $1,1 \cdot 10^{-7}$ г·моль/л, что примерно в пять раз больше общей концентрации белка.

ПОНИЖЕНИЕ ВЫХОДА В РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРАХ ПРИ СИЛЬНО ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЯХ

В тех случаях, когда концентрация достаточно высока и инактивация активных радикалов происходит практически полностью вследствие их столкновений с молекулами растворенного вещества, а не друг с другом, полный выход не зависит от концентрации. Если же концентрация настолько низка, что значительная часть полного количества активных радикалов рекомбинирует друг с другом, а не с молекулами растворенного вещества, ионный выход падает. Определяющим параметром является, очевидно, отношение числа молекул растворенного вещества в 1 см³ раствора к числу активных радикалов в том же объеме. Так как последнее число значительно больше в треке α -частицы, чем в треке быстрого электрона, становится очевидным, что уменьшение полного выхода, связанное со взаимной рекомбинацией радикалов, в экспериментах с α -частицами становится значительным при более высоких концентрациях, чем в экспериментах с рентгеновыми лучами. Возможно, именно этот эффект и служит причиной того, что в некоторых реакциях, приведенных в табл. 21, полный выход для α -частиц меньше, чем для рентгеновых лучей.

Можно вычислить, какое количество радикалов исчезнет во время диффузии в результате их рекомбинации друг с другом и какое вследствие их реакции с молекулами растворенного вещества. Резуль-

таты таких вычислений представлены кривыми на рис. 5, а. Относительные числа радикалов, дезактивирующихся при столкновении с молекулами растворенного вещества, даны в виде функции cZp .

Величина cZp есть мера концентрации растворенного вещества, и графики показывают, что, как и следовало ожидать, доля общего количества радикалов, реагирующих с растворенным веществом, убывает с уменьшением концентрации, имея при $cZp < 10^{10}$ для α -частиц меньшее значение, чем для рентгеновых лучей.

На рис. 5, а—г сопоставляются результаты экспериментов¹, в которых ионный выход определялся как функция концентрации растворенного вещества,

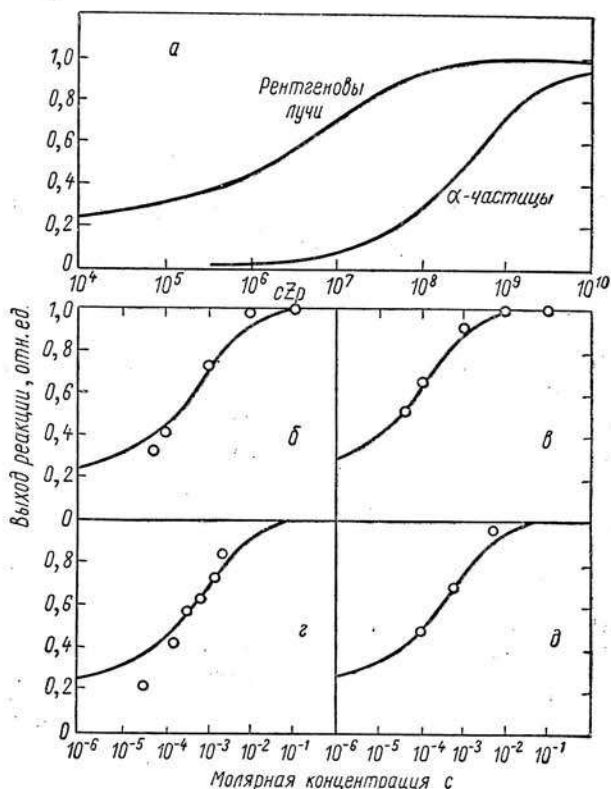


Рис. 5. Уменьшение выхода реакции при низких концентрациях растворенного вещества:

а — вычисленные кривые для рентгеновых лучей и α -частиц; б — д — сравнение вычисленных и экспериментальных данных для рентгеновых лучей (б — щавелевая кислота — Фрикке, Харт и Смит; в — метилловый спирт — Фрикке, Харт и Смит; г — глутатион, Кинси; д — тирозин, Стенстрем и Ломан).

¹ Стенстрем и Ломан (1928) облучали тирозин; Кинси (1935) — глутатион; Фрикке, Харт и Смит (1938) — щавелевую кислоту и метиловый спирт.

с теоретической кривой для рентгеновых лучей. Теоретические кривые вполне удовлетворительно совпадают с экспериментальными точками. При построении теоретических кривых величина p рассматривалась как константа, которую надлежит определить таким образом, чтобы вычисленные кривые наилучшим образом приближались к экспериментальным точкам.

Эксперименты такого рода, следовательно, могут служить для определения абсолютных значений p ; полученные таким образом значения приведены в табл. 23.

Таблица 23

Значения p , вычисленные по уменьшению выхода реакции при низких концентрациях растворов

Вещество	p	Вещество	p
Щавелевая кислота . . .	0,037	Глютатион	0,018
Метиловый спирт . . .	0,25	Тирозин	0,037

Отметим, что значения p для метилового спирта и щавелевой кислоты находятся в том же отношении 7 : 1, которое было получено для них на стр. 49 на основании данных экспериментов иного рода.

Точность, с которой определены абсолютные значения p , весьма невелика; накопление ошибок, связанных с неточностью принятых значений N_0 , α , D и b , может привести к значительному смещению по оси абсцисс (см. рис. 5, а) кривой для рентгеновых лучей. Кроме того, мы принимали во всех вычислениях, что столкновение между радикалами Н и ОН приводит к рекомбинации. Если это не так, значения p в табл. 22 окажутся слишком высокими. К сожалению, в табл. 22 и 23 нет веществ, которые входили бы в обе таблицы.

Сравнение значений p в табл. 23 с отношениями p_2/p_1 для химических родственных веществ из табл. 22 указывает, что первые, по-видимому, несколько завышены. Это сравнение указывает также, что величина p_1 в табл. 22 не может быть много меньше единицы, так что цифры в графе 2 этой таблицы можно считать значениями p для соответствующих веществ.

Рассмотрев ход изменения ионного выхода для рентгеновых лучей при изменении концентрации раствора (см. рис. 5, д) и получив значение p для тирозина, можно предсказать величину ионного выхода для α -частиц с помощью кривой для α -частиц, изображенной на рис. 5, а. Так, было установлено, что ионный выход в растворе тирозина при концентрации $2,2 \cdot 10^{-4}$ моль/л должен быть для α -частиц в 18 раз меньше, чем для рентгеновых лучей. Экспериментально же было получено, что он меньше примерно в 30 раз¹. Таким образом, небольшой выход для α -частиц получает вполне удовлетворительное теоретическое объяснение. Крайне желательно, чтобы предлагаемая интерпретация была проверена при облучении α -частицами более концентрированных растворов, для которых, согласно рис. 5, а, ионный выход для α -частиц должен возрастать, приближаясь к значениям выхода для рентгеновых лучей.

Особый интерес представляет вопрос, приведет ли указанное различие в механизме реакции к значительной разнице в ионном выходе для α -частиц и рентгеновых лучей в случае концентраций растворов, близких к концентрациям в живых клетках. Цифры, приведенные в графе 6 табл. 22, указывают, что белки сахара и другие соединения, входящие в состав клетки, имеют зна-

¹ Нюрнбергер¹ (1937), облучая α -частицами раствор тирозина с концентрацией $2,2 \cdot 10^{-4}$ моль/л, получил ионный выход 0,0029. Стенстрем и Ломан (1928), работавшие с рентгеновыми лучами, нашли выход 0,17 для концентрации $5,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л и 0,08 для концентрации $1,1 \cdot 10^{-1}$ моль/л. Объяснение, даваемое Нюрнбергером, в принципе совпадает с данным в тексте.

чения Zp/M порядка 10^8 . Если такие соединения присутствуют в растворе в концентрации 10 г/л , величина $cZp=10^9$. Кривые на рис. 5, а показывают, что такой величины ионный выход для α -частиц составляет две трети выхода для рентгеновых лучей. Вполне возможно поэтому, что при химических изменениях, происходящих в клетках в результате косвенного, через воду, действия излучений, ионный выход в экспериментах с α -частицами может быть меньше, чем выход для рентгеновых лучей.

ПРЯМОЕ И КОСВЕННОЕ ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ

Как уже отмечалось, при косвенном действии излучений, если отсутствуют осложняющие обстоятельства, ионный выход прямо пропорционален величине дозы. На рис. 2, кривая 2, например, показано, как возрастает количество распавшегося сульфата железа с увеличением дозы; в пределах от 0 до 90% зависимость линейная. Мы видим, что реакция не продолжается до полного завершения; причина этого, по-видимому, в обратной реакции между продуктами первичной реакции. Обратная реакция является также одной из причин отклонения кривой хода реакции от прямолинейности. Присутствие в растворе другого вещества, способного служить защитным агентом,— вторая причина отклонения.

Для определения количества данного растворенного вещества (назовем его для определенности 1-м веществом), остающегося неизменным при различных дозах излучения в присутствии другого вещества, находящегося в растворе в значительно большей концентрации, можно воспользоваться выражением (II.4).

Из этого выражения непосредственно следует, что число грамм-молекул 1-го вещества, дополнительно претерпевающих химическое изменение при увеличении дозы, соответствующем образованию dn грамм-молекул активированной воды, равно

$$-dc_1 = \frac{dn c_1 Z_1 p_1 P_1}{c_1 Z_1 p_1 + c_2 Z_2 p_2} \quad (\text{II.6})$$

При достаточно большом избытке 2-го вещества в растворе, т. е. при $c_2 \gg c_1$, первым членом в знаменателе можно пренебречь; мы приходим, таким образом, к заключению, что доля 1-го вещества, испытывающая превращение, пропорциональна приращению дозы dn и не зависит от концентрации c_1 , т. е.

$$-\frac{dc_1}{c_1} = \frac{Z_1 p_1 P_1}{c_2 Z_2 p_2} \cdot dn$$

или

$$c_1 \propto e^{-n/n_0}, \quad (\text{II.7})$$

где

$$n_0 = \frac{c_2 Z_2 p_2}{Z_1 p_1 P_1} \quad (\text{II.8})$$

Другими словами, в этих условиях концентрация 1-го вещества убывает от своего начального значения не по линейному закону, а как экспоненциальная функция дозы излучения.

Для того чтобы кривая была этого типа, не всегда необходимо, чтобы 2-е вещество присутствовало в растворе в концентрации, значительно превышающей c_1 , потому что, как указывали Фрикке (1934 b) и более подробно Дейл, Мередит и Твиди (1943), продукты реакции также могут оказаться способными химически взаимодействовать с активированной водой; если они обладают при этом приблизительно такой же эффективностью, как и исходное вещество, то c_1 в знаменателе правой части уравнения (II.6) должно быть заменено его *постоянным* начальным значением; выражение в скобках остается постоянным не только при малых концентрациях 2-го вещества, но даже и при

полном его отсутст
вии. Кривая 3 рис. 2, представляе
т пример эксфоной аольной
кой указанным образом.

Во всех случ
аях, когда количество веществ
ва в растворе уменьшается при да
анной дозе облучения, убывает
как экспоненциальная функция
количественной характеристик
кой реакции является скорость
уменьшает количество вещества
ившего в реакции. Вещества до
37% его начального значения.
Эта доза соответствует из уравнен
ия (11.8), образованию (15.6) грам
м-молекул аводированной знач
им ее для краткости «37%-ная
доза»), как уравнение (11.8), в
возрастает приблизительно проп
порционально количеству 2-го
вещества и при очень высоки
х его концентрациях очень больш
ой.

Не следует заб
ывать, что наряду с реакциями,
протекающими одновременно во
ды, которые мы определяем те
рмином косвенного действия, химиче
ские изменения растворенного
о. вещества в результате прямо
й ионизации его молекул излу
чением. Но в растворах доз
а излучения, приводящая к ре
акции значительной части вещ
ества с образующимися актив
ными радикалами, способной и
онизировать прямо только ничт
ожную долю молекул вещества.
а. Г. Спермант

Под эффективностью инактивации на единицу массы подразумеваем Z_p/M ; относительные значения этих величин для веществ, исследованных Дэйлом, могут быть взяты из шестой графы табл. 22.

Вещество в твердой фазе должно содержать и защитный агент. Отношением γ/G характеризуют вещество, подлежащее исследованию.

Согласно уравнению (II.9), с увеличением концентрации исследуемого растворенного вещества 37%-ная доза в растворе возрастает и стремится к предельному значению, равному 37%-ной дозе для одного прямого действия; последняя представляет, видимо, значение этой дозы, которое следует ожидать при облучении исследуемого вещества в обезвоженном состоянии¹.

В тех случаях, когда ионный выход для косвенного эффекта значительно ниже, чем для прямого эффекта, т. е. при $\gamma/G \ll 1$, предельное значение 37%-ной дозы достигается для концентраций значительно меньших, чем 100%.

Не так давно были опубликованы результаты исследований Брода относительно разложения персульфата аммония в глицерине; концентрация персульфата находилась в пределах от 0,04 до 0,13 на 1 см³ раствора.

Оказалось, что величина 37%-ной дозы не зависит от концентрации в указанных пределах; это было истолковано как результат отсутствия в растворах глицерина косвенных действий, подобных наблюдающимся в водных растворах. Однако, по-видимому, неблагоприятно делать такое заключение на основании наблюдений, не включающих исследований с низкими концентрациями растворенных веществ, и эксперименты Брода лишь позволяют утверждать, что ионный выход при косвенном действии менее одной десятой ионного выхода при прямом действии.

С понижением концентрации 37%-ная доза также уменьшается, но этот процесс в силу рекомбинации радикалов не продолжается неограниченно. Если же растворенное вещество таково, что ионный выход γ для косвенного действия значительно меньше выхода G для прямого действия, то разница между 37%-ной дозой для прямого действия, экспериментально устанавливаемой при облучении сухого вещества, концентрированного раствора, или раствора, содержащего достаточное количество защитного агента, и 37%-ной дозой в слабых растворах не может быть очень велика. Такое положение наблюдается для протейна вирусов, значение γ для которого, по-видимому, много меньше единицы. Этот вопрос рассмотрен в гл. IV.

Из уравнения (II.10) видно также, что 37%-ная доза в растворе может приближаться к 37%-ной дозе для прямого действия даже в растворах с довольно низким содержанием твердой фазы, если эффективность инактивации на единицу массы для защитного агента много выше, чем для исследуемого вещества в растворе (или если γ/G оказывается много меньше единицы).

ВОЗМОЖНЫЕ ВИДЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЙ

Примем как исходное положение, что биологические эффекты ионизирующих излучений связаны некоторым образом с химическими изменениями, вызываемыми этими излучениями. При этом немедленно возникает необходимость объяснить, каким образом заметные биологические эффекты могут вызываться малыми дозами излучений, приводящими лишь к совершенно незначительным химическим изменениям. Заметные биологические эффекты в различных объектах возникают при воздействии доз от 50 до $5 \cdot 10^5$ р. Число

¹ Брода (1943), облучая персульфат аммония, нашел, что выход радиохимической реакции для вещества в сухом состоянии много меньше, чем при облучении его концентрированного раствора в глицерине. Величину дозы в рентгенах он не определял. Исходя, однако, из полученных им данных, можно заключить, что ионный выход в растворе был порядка 25, что указывает на наличие каких-то цепных реакций. Малый выход при облучении сухого вещества, возможно, связан с тем, что в этом случае цепной реакции не происходит. Эти результаты не исключают возможности ионного выхода порядка единицы для сухого вещества.

ионизаций, создаваемых в 1 мк^3 ткани дозой в $5 \cdot 10^5 \text{ р}$, равно приблизительно 10^6 , и, судя по результатам химических экспериментов, число реагирующих молекул должно быть того же порядка. Однако число атомов 1 мк^3 ткани равно примерно 10^{11} . Таким образом, даже очень большая доза в $5 \cdot 10^5 \text{ р}$ приводит к довольно незначительному процентному химическому изменению и доза в 50 р выглядит совершенно ничтожной. Ниже рассматривается несколько возможных моделей этого явления, позволяющих понять, каким образом незначительное в общем химическое изменение может проявляться весьма эффективно.

КЛЕТОЧНЫЕ ЯДЫ

Продукты, образующиеся при разложении белков и других составных элементов клетки под действием излучений, мало изучены; вполне возможно, что даже при очень низких концентрациях они могут оказывать вредные действия. Не исключено, что некоторые биологические эффекты определяются именно этой причиной. К сожалению, мало что можно сказать о механизме таких действий, поэтому они не рассматриваются в этой книге.

РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ АКТИВИРОВАННОЙ ВОДЫ

Как уже отмечалось, при употреблении достаточно слабых растворов для получения высокого процентного химического изменения растворенного вещества достаточно применить средние дозы излучения. Так, разбавленные растворы ферментов можно почти полностью инактивировать при помощи доз в несколько тысяч рентген. Такие дозы не дали бы практически никакого эффекта при облучении концентрированного раствора или сухого препарата. Ферменты содержатся в клетках в низких концентрациях, и их разрушение должно приводить к заметным эффектам. Поэтому естественно допустить, что разрушение ферментов играет важную роль в биологическом действии излучений. Указанная аргументация была развита Дейлом (1940, 1942).

Низкая концентрация ферментов в клетках сама по себе еще не ведет к разрушению относительно большого их количества средними дозами излучения, так как другие, более многочисленные компоненты клетки играют роль защитных агентов. Но обращаясь к уравнению (II.10), мы видим, что доза, необходимая для инактивации данного количества ферментов, присутствующих в клетке в небольшой по сравнению с другими веществами концентрации, оказывается *не зависящей от концентрации ферментов и определяется принципиально лишь значением $Z\rho/M$* . Как показывают данные графы 6 табл. 22, из всех веществ, исследованных Дейлом, наибольшую величину отношения $Z\rho/M$ имеют ферменты. Вполне возможно, однако, что другие протеины также эффективны. Поэтому хотя чувствительность ферментов к излучениям в клетке выше, чем в концентрированных растворах, разница не может быть столь велика, как иногда предполагают.

ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ НА БОЛЬШИЕ МОЛЕКУЛЫ

Доза излучения, вызывающая химическое изменение определенной доли общего числа молекул при *прямом* действии, обратно пропорциональна молекулярному весу облучаемого вещества при условии, что ионный выход (число испытывающих превращение молекул на ионную пару) остается постоянным. Подробно этот вопрос рассмотрен в гл. III. Как грубое эмпирическое правило можно принять, что доза в 10^6 р производит химические изменения в половине общего количества молекул вещества с молекулярным весом 10^6 , если ионный выход близок к единице. Мельчайшие вирусы являются, по-видимому, просто белками с очень высоким молекулярным весом¹. Именно этим можно объяс-

¹ Простейшие вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белка.— *Прим. ред.*

дит где-либо сквозь хромосомную нить.¹ Так как хромосомная нить имеет диаметр (в случае традесканции), равный примерно 0,1 мк, она должна состоять из очень большого числа цепочечных молекул.

При ударе ионизирующей частицы в результате нарушения внутримолекулярных электронных связей, вызванного ионизацией или возбуждением, разрываются только немногие из этих цепочек. Следовательно, чтобы произошел разрыв хромосомы, должно быть некоторое распространение эффектов ионизации или возбуждения. Перемещение энергии из одной части молекулы в другую — хорошо известный процесс, который можно интерпретировать на основе современной квантовой механики. В более грубом представлении столбик ионизаций, образуемый интенсивно ионизирующей частицей, можно принять за линейный источник тепла и рассматривать эффекты, возникающие на ограниченном расстоянии от него, как следствие увеличения температуры, вычисляемого обычными методами теории теплопроводности. Эта схема была разработана Иорданом (1938с) в поддержку старой теории «точечного нагрева» Дессауера (1923).

Третий механизм, предложенный Греем (не опубликовано), основывается на том, что при ионизации молекул воды внутри и непосредственно снаружи хромосом должны возникать активные радикалы, способные вызывать химические изменения, в том числе по мнению Грея, и нарушения связей на некотором расстоянии от места ионизации. Если эффективными в этом отношении являются радикалы Н, образующиеся на расстоянии порядка 15 мкм от траекторий частицы, то эффект ионизации действительно может распространиться, особенно для сильно ионизирующих излучений (α -частиц).

Если же эффективными оказываются только радикалы ОН, рассматриваемый эффект не будет наблюдаться¹, так как радикалы ОН образуются гораздо ближе к траектории ионизирующей частицы и в клетке, содержащей в значительной концентрации протеины. Эти радикалы могут продиффундировать до столкновения с какой-либо молекулой, приводящего к инактивации на расстоянии не более 2 или 3 мкм.

¹ Если концентрация растворенного вещества достаточно высока и рекомбинацией активных радикалов можно пренебречь по сравнению с их исчезновением в результате реакции с растворенным веществом, то число активных радикалов убывает согласно значению e^{-cZpt} . Если же принять, что в клетке $cZp \sim 10^9$, то время жизни активных радикалов будет порядка 10^{-9} сек; за это время они могут продиффундировать лишь на 2 или 3 мкм.

ГЛАВА III

ТЕОРИЯ МИШЕНЕЙ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Общее представление о теории мишеней дано в гл. II. Эта теория приложима к таким биологическим эффектам, причиной возникновения которых является ионизация, вызываемая излучением в некоторых особых молекулах или структурах или в непосредственной близости от них¹. Таким образом, образование генной мутации вследствие ионизации молекулы гена или разрыв хромосомы, сопровождающий прохождение через нее ионизирующей частицы, служит примерами действий излучения, к которым приложима теория мишеней.

Многие действия излучений на живой организм не могут быть интерпретированы на основании теории мишеней. Так, если установлено, что наблюдаемый в данной клетке эффект обусловлен изменением окружающей ткани или связан с нарушением циркуляции крови, теория мишеней к нему неприменима.

Если эффект, наблюдаемый в некоторой клеточной структуре, вызван изменением химического состава среды в результате ионизации жидких компонентов клетки, теория мишеней также не может быть полезной. Совершенно ясно, что большое количество возможных типов действия излучений лежит вне сферы теории мишеней, и некоторые авторы (например, Скотт, 1937) ставили вообще под сомнение существование таких эффектов излучений, которые можно было бы вполне удовлетворительно интерпретировать на основе этой теории.

По мнению автора данной книги, в случае инактивации мелких вирусов и получения определенных хромосомных aberrаций путем облучения справедливость теории мишеней достоверна настолько, насколько вообще может быть достоверна научная теория в столь быстро развивающейся области; основания для подобного утверждения станут ясными из дальнейшего изложения. Мы используем также эту теорию при анализе экспериментов по убиванию крупных вирусов и бактерий и по получению генных мутаций, считая, что и в этой области ее применение вполне оправдано.

Очень возможно, что, исходя из теории мишеней, можно правильно истолковать и другие действия излучений, но в отношении этих случаев пока еще нет достаточных экспериментальных доказательств, позволяющих рассматривать теорию мишеней как нечто большее, чем рабочая гипотеза. Попытки интерпретировать некоторые биологические действия излучений при помощи теории мишеней без достаточных для этого оснований приводили часто к бесплодной полемике. Поэтому здесь не рассматриваются примеры применения теории мишеней только на основе формы кривой выживания. Желая установить;

¹ Добавление «или в непосредственной близости от них» вызвано необходимостью учесть возможность распространения эффекта ионизации на расстоянии порядка нескольких миллиметров.

принадлежит ли данное биологическое действие излучения к числу эффектов, охватываемых теорией мишеней, мы должны исследовать его в трех различных направлениях. Во-первых, следует определить, каким образом происходит возрастание численности организмов или клеток, подвергнутых действию излучения, при увеличении дозы. Если изучается летальное действие излучения, то это определение эквивалентно нахождению формы кривой выживания, при построении которой по оси ординат откладываются относительные количества организмов, оставшихся неповрежденными, а по оси абсцисс — соответствующие им дозы излучения. Во-вторых, нужно выяснить, как зависит вызываемый данной дозой эффект от интенсивности излучения. В-третьих, необходимо определить относительные эффективности различных излучений в зависимости от их типа или длины волны. Последнее особенно важно; именно то обстоятельство, что теория мишеней способна с успехом объяснить зависимость эффекта данной дозы от длины волны или типа излучения, и определяет ее принципиальную ценность.

Значительная часть настоящей книги посвящена приложениям этой теории, и мы увидим, что в этом вопросе достигнуты значительные теоретические и экспериментальные успехи.

Первый класс действий излучений, при изучении которого можно пользоваться теорией мишеней, составляют биологические эффекты, возникающие в результате одиночной ионизации. Таким образом мы интерпретируем инактивацию вирусов (гл. VI), возникновение генных мутаций (гл. V) и бактерицидное действие излучения (гл. IX). В отношении механизма радиохимического действия все эти явления объединяются общим признаком, а именно: наблюдаемый биологический эффект определяется изменениями в одной единственной молекуле, происходящими в результате ее ионизации. С биологической точки зрения можно считать, что указанные действия излучения носят характер генных мутаций.

Второй класс биологических эффектов, к которым также приложима теория мишеней, представляют определенные хромосомные аберрации в высших клетках, возникающие под действием излучений. Аберрации следуют за разрывами хромосом, которые происходят в результате прохождения через них ионизирующих частиц. Вероятность того, что одиночная ионизация в хромосоме приведет к ее разрыву, крайне мала (например, в случае традесканции, см. гл. VII). Однако прохождение отдельной ионизирующей частицы через хромосому вызывает разрыв, если, конечно, эта частица интенсивно ионизирующая и производит внутри хромосомы достаточное количество ионизаций.

К третьему классу действий излучений относятся такие эффекты, для возникновения которых необходимо, чтобы внутри мишени было произведено большое количество ионизаций и, следовательно, сквозь мишень должно пройти несколько ионизирующих частиц. Чем выше интенсивность ионизации, тем больше ионизаций происходит на каждый микрон пути частицы и тем меньше нужно ионизирующих частиц, чтобы вызвать эффект. Очевидно, различие в ионизирующей способности должно проявляться в изменении формы кривой выживания для различных длин волн или типов излучения. Примерами действий излучений, принадлежащих к третьему классу, могут служить смертельные действия на бактерии¹, бобовые семена (Глоккер, 1932), дрожжи (Глоккер, 1932; Лакасань и Холвек, 1930) и простейшие (Краузер, 1926), а также торможение деления тканевых² клеток² (Спир, Грей и Рид, 1938).

¹ Лакасань и Холвек (1929а) облучали *Pyocyanique S.* Ли, Хайнс и Коулсон (не опубликовано) повторили эти эксперименты на нескольких видах бактерий, в том числе и на *Pyocyanique S.*, исследованном Лакасань и Холвеком, но не получили подтверждения их результатов; полученные Ли и др. данные согласуются с мнением, что наблюдаемый летальный эффект вызывается одиночными ионизациями.

² Авторы указывают, что для возникновения эффекта необходимо прохождение через мишень одного протона или большое число электронов; полная ионизация при этом будет почти одной и той же.

По мнению автора этой книги, применение теории мишеней в такой форме, как это делается в последнем случае, менее обосновано; поэтому мы не обсуждаем в деталях теорию мишеней с «многократными попаданиями», в которой биологические действия излучения рассматриваются как кумулятивные эффекты, производимые несколькими ионизирующими частицами, проходящими через мишень независимо друг от друга. Мы ограничимся рассмотрением биологических действий, которые могут быть приписаны отдельным ионизациям или ионизирующим частицам.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕЙСТВИЙ ИЗЛУЧЕНИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ОДИНОЧНЫЕ ИОНИЗАЦИИ

Помимо исследований приемлемости с биологической точки зрения предположения, что изучаемое действие излучения представляет собой следствие изменения, происшедшего в одной молекуле (см. ниже), существует целый ряд данных, предоставляемых самими экспериментами по изучению действий излучения. Прежде чем окончательно заключить, что изучаемое явление вызвано одиночной ионизацией, следует рассмотреть эти данные.

Если изучаемый эффект действительно вызывается одиночной ионизацией, то:

- а) кривая выживания экспоненциальна;
- б) эффект, вызываемый данной дозой, не зависит от интенсивности излучения и от того, какими частями доза сообщалась облучаемому объекту;
- в) при одинаковом биологическом эффекте вызывающая его доза различных излучений возрастает в следующем порядке: γ -лучи, жесткие рентгеновы лучи, мягкие рентгеновы лучи, нейтроны, α -частицы. Разница в действии между γ -лучами и жесткими рентгеновыми лучами часто трудно уловима, но в отношении нейтронов и α -частиц различие становится заметным. Эффект, вызываемый данной дозой, не зависит, по-видимому, от температуры.

ФОРМА КРИВОЙ ВЫЖИВАНИЯ

При рассмотрении теории биологических действий излучения в общем виде удобно пользоваться термином «мишень» для обозначения участка, в пределах которого должна произойти ионизация, приводящая к таким эффектам, как мутации, бактерицидное действие, инактивация вирусов и т. п.

Для ионизации мишени необходимо, чтобы через нее прошла ионизирующая частица (электрон, протон и т. д.); прохождение ионизирующей частицы через мишень, сопровождающееся ионизацией, назовем попаданием. Тогда изучаемый нами тип действия излучений будет вызываться одиночным попаданием.

Совершенно очевидно, что количество попаданий прямо пропорционально данной дозе излучения. Если эта доза такова, что поражается только незначительная часть мишеней, то нет никакой необходимости делать какое-либо различие между полным числом попаданий и количеством пораженных мишеней. В этом случае число пораженных мишеней пропорционально дозе и кривая зависимости выхода реакции от дозы имеет вид прямой линии (рис. 6, а).

В случае применения больших доз, когда пораженных мишеней значительно больше их общего числа, наблюдаются случаи поражения одной и той же мишени несколькими попаданиями. Количество пораженных мишеней окажется, таким образом, меньше общего числа попаданий. Несмотря на то, что общее число попаданий возрастает строго пропорционально дозе, количество пораженных мишеней возрастает значительно медленнее; поэтому кривая, изображающая зависимость выхода от дозы, оказывается выпуклой (см. рис. 6, б) асимптотически приближаясь к 100% при больших дозах.

Если в опыте убиваются, например, бактерии или другие одноклеточные организмы, количество организмов, убиваемых последовательно приращен-

ными дозами, будет неодинаково; каждое приращение дозы будет убивать одинаковую долю общего количества организмов, оставшихся непораженными до этого момента. Количество жизнеспособных организмов уменьшается в геометрической прогрессии, или, иными словами, кривая выживания экспоненциальна (см. рис. 6, в).

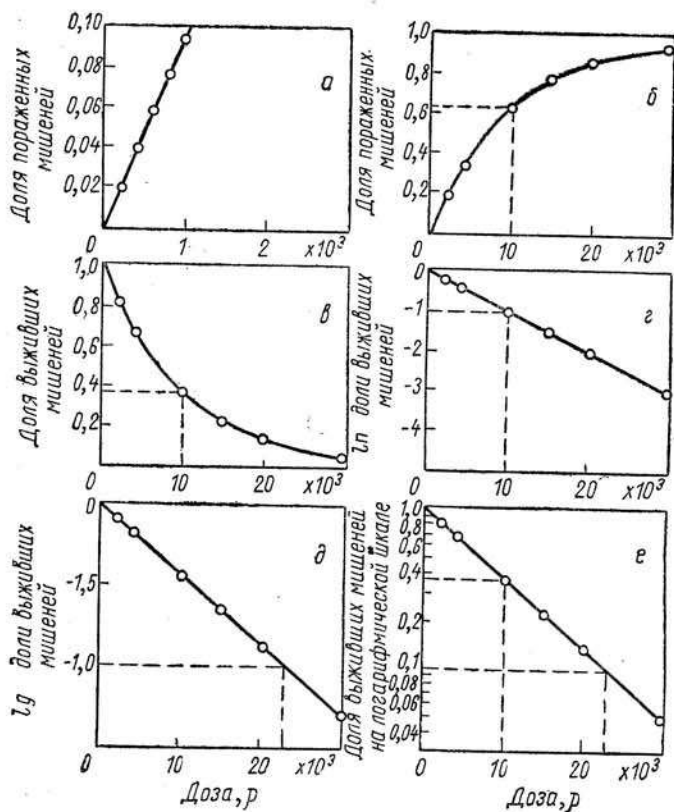


Рис. 6. Методы графического представления экспериментальных данных для биологических действий излучений, вызывающих одиночную ионизацию.

Действительно, если n_0 есть исходное количество организмов, а n — число организмов, не пораженных дозой D , то доля, которая окажется пораженной приращением дозы dD , выразится уравнением

$$\frac{dn}{n} = -\frac{dD}{D_0},$$

где D_0 — доза, при которой на каждый организм приходится в среднем одно попадание. Интегрирование этого уравнения дает

$$\ln\left(\frac{n}{n_0}\right) = -\frac{D}{D_0}, \quad (a)$$

или

$$n = n_0 e^{-D/D_0}. \quad (б)$$

(III.1)

Некоторые значения натуральных логарифмов и экспоненциальных функций e^{-D/D_0} приведены в табл. 24.

Наиболее простой способ проверки экспоненциальности экспериментальной кривой выживания заключается в том, что при построении этой кривой по оси ординат откладывают не число организмов, оставшихся не пораженными

Таблица 24

Натуральные логарифмы и степени числа e

n/n_0	$\ln n/n_0$	D/D_0	e^{-D/D_0}	D/D_0	e^{-D/D_0}
0,95	$\bar{1},949 = -0,051$	0,02	0,980	2,0	0,1353
0,90	$\bar{1},895 = -0,105$	0,04	0,961	2,1	0,1225
0,85	$\bar{1},837 = -0,163$	0,06	0,942	2,2	0,1108
0,80	$\bar{1},777 = -0,223$	0,08	0,923	2,3	0,1003
0,75	$\bar{1},712 = -1,288$	0,10	0,905	2,4	0,0907
0,70	$\bar{1},643 = -0,357$	0,12	0,887	2,5	0,0821
0,65	$\bar{1},569 = -0,431$	0,14	0,869	2,6	0,0743
0,60	$\bar{1},489 = -0,511$	0,16	0,852	2,7	0,0672
0,55	$\bar{1},402 = -0,598$	0,18	0,835	2,8	0,0608
0,50	$\bar{1},307 = -0,693$	0,20	0,819	2,9	0,0550
0,45	$\bar{1},201 = -0,799$	0,25	0,779	3,0	0,0498
0,40	$\bar{1},084 = -0,916$	0,30	0,741	3,1	0,0450
0,35	$\bar{2},950 = -1,050$	0,35	0,705	3,2	0,0408
0,30	$\bar{2},796 = -1,204$	0,40	0,670	3,3	0,0369
0,25	$\bar{2},614 = -1,386$	0,45	0,638	3,4	0,0334
0,20	$\bar{2},391 = -1,609$	0,50	0,607	3,5	0,0302
0,18	$\bar{2},285 = -1,715$	0,55	0,577	3,6	0,0273
0,16	$\bar{2},167 = -1,833$	0,60	0,549	3,7	0,0247
0,14	$\bar{2},034 = -1,966$	0,65	0,522	3,8	0,0224
0,12	$\bar{3},880 = -2,120$	0,70	0,497	3,9	0,0202
0,10	$\bar{3},697 = -2,303$	0,75	0,472	4,0	0,0183
0,08	$\bar{3},474 = -2,526$	0,80	0,449	4,1	0,0166
0,06	$\bar{3},187 = -2,813$	0,85	0,427	4,2	0,0150
0,05	$\bar{3},004 = -2,996$	0,90	0,407	4,3	0,0136
0,04	$\bar{4},781 = -3,219$	0,95	0,387	4,4	0,0123
0,03	$\bar{4},493 = -3,507$	1,0	0,368	4,5	0,0111
0,025	$\bar{4},311 = -3,689$	1,1	0,333	4,6	0,0101
0,020	$\bar{4},088 = -3,912$	1,2	0,301	4,7	0,0091
0,015	$\bar{5},800 = -4,200$	1,3	0,273	4,8	0,0082
0,010	$\bar{5},395 = -4,605$	1,4	0,247	4,9	0,0074
0,008	$\bar{5},172 = -4,828$	1,5	0,223	5,0	0,0067
0,007	$\bar{5},038 = -4,962$	1,6	0,202	5,1	0,0064
0,006	$\bar{6},884 = -5,116$	1,7	0,183	5,2	0,0055
0,005	$\bar{6},702 = -5,298$	1,8	0,165	5,3	0,0050
0,004	$\bar{6},479 = -5,521$	1,9	0,150	5,4	0,0045
0,003	$\bar{6},191 = -5,809$	—	—	—	—
0,002	$\bar{7},785 = -6,215$	—	—	—	—
0,001	$\bar{7},092 = -6,908$	—	—	—	—

данной дозой, а их логарифмы. Если при этом получается прямая линия, кривая выживания представляет экспоненту. При такой проверке можно пользоваться как натуральными логарифмами (см. рис. 6, *г*), так и обычными десятичными логарифмами (см. рис. 6, *д*) или же, что всего удобнее, строить кривую на логарифмической шкале (см. рис. 6, *е*). Пользоваться натуральными логарифмами удобнее, так как это облегчает последующие вычисления.

Установив, что кривая выживания экспоненциальна, можно кратко охарактеризовать чувствительность исследуемого материала к излучению при помощи специальной величины, которую назовем *средней летальной дозой*, инактивирующей дозой, или *37%-ной дозой*. Под этой величиной понимается доза D_0 , при которой на каждую мишень приходится в среднем одно попадание. В зависимости от условий опыта и принятого метода построения кривой выживания величину D_0 можно получить одним из следующих способов:

1. Если в эксперименте применяются сравнительно небольшие дозы и лишь малая часть (не более 10%) организмов обнаруживает признаки изучаемого эффекта и если результаты опыта даны в виде сопоставления относительных количеств пораженных организмов и соответствующих доз излучения, то достаточно экстраполировать прямую линию, наиболее хорошо совпадающую с экспериментальными точками, и взять дозу, соответствующую 100%.

2. Если метод построения кривой тот же, что и в предыдущем случае, но применяемые дозы велики, что приводит к поражению значительной части организмов, доза D_0 совпадает с дозой, поражающей 63,2% мишеней, так как $1 - e^{-1} = 0,632$.

3. Если число неповрежденных организмов изображено как функция дозы, то интересующее значение можно найти, взяв дозу, соответствующую 36,8% выживших организмов, так как $e^{-1} = 0,367$ (отсюда наименование 37%-ная доза).

4. Если при построении кривой по оси ординат отложены натуральные логарифмы значений неповрежденной доли, отвечающих различным дозам, то следует провести прямую, наиболее близкую к экспериментальным точкам, и взять дозу, дающую натуральный логарифм, равный -1 .

5. Если кривая строилась, как показано на рис. 6, з, но вместо натуральных логарифмов применялись десятичные, достаточно определить дозу, отвечающую $\lg \frac{n}{n_0} = -1$ и разделить ее на 2, 3; это и будет D_0 , так как $\ln 10 = 2,3$.

6. Если была использована логарифмическая сетка, то D_0 находится как доза, для которой значение доли неповрежденных мишеней равно 0,368; можно также взять дозу, соответствующую доле, равной 0,1, и разделить ее на 2,3.

Рассмотренные различные методы графического представления данных экспериментов по изучению действий облучения иллюстрируются кривыми рис. 6; гипотетические данные, на основании которых построены кривые, приведены в табл. 25. В выбранном частном случае 37%-ная доза равна $10 \cdot 10^3$ р. Такая доза, следовательно, необходима для осуществления в ткани достаточной ионизации, чтобы получить в среднем одно попадание на каждую мишень.

Таблица 25

Пример обработки экспериментальных данных, полученных при исследовании биологического действия излучений, вызывающих одиночную ионизацию

Доза ($\times 10^3$ р)	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1	2
Доля убитых организмов . .	0,00	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,18
Доля выживших организмов .	1,00	0,98	0,96	0,94	0,92	0,90	0,82
ln числа выживших организмов	0,00	1,98	1,96	1,94	1,92	1,90	1,80
Доза ($\times 10^3$ р)	3	4	5	10	15	20	30
Доля убитых организмов . .	0,26	0,33	0,39	0,63	0,78	0,86	0,95
Доля выживших организмов .	0,74	0,67	0,61	0,37	0,22	0,14	0,05
ln числа выживших организмов	1,70	1,60	1,50	1,00	2,50	2,00	3,00

Определение 37%-ной дозы представляет первую ступень при вычислении размеров мишени по данным эксперимента.

Доза излучения, достаточная, чтобы вызвать поражение заметной части облучаемых организмов, соответствует, как правило, прохождению большого числа частиц через каждый организм.

Так, для поражения 50% бактерий при облучении их α -частицами требуется доза, которой отвечает прохождение в среднем около 100 α -частиц через каждую бактерию. Теория мишеней утверждает, что в каждом отдельном случае летальный эффект вызывается одной из α -частиц этой сотни, а именно той, которая случайно прошла через чувствительную область мишени. На первый взгляд представляется более естественным объяснять гибель бактерии кумулятивным эффектом, заключающимся в накоплении химических изменений, вызываемых в организме прохождением большого количества α -частиц. Однако, если бы кумулятивный эффект действительно существовал, кривая выживания имела бы форму, изображенную

на рис. 7, а, и средней летальной дозе соответствовало бы 50% непораженных организмов, причем какая-то часть организмов погибла бы от несколько меньшей дозы, а остальная — от несколько большей в зависимости от индивидуальной сопротивляемости. Такая сигмообразная форма кривой выживания представляет резкий контраст с экспоненциальной кривой, изображенной на рис. 6, б, которую следует ожидать, если биологический

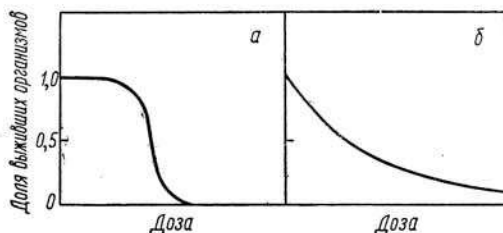


Рис. 7. Ожидаемая форма кривых выживания: а — для биологических действий излучения кумулятивного типа; б — для биологических действий излучений, вызывающих одиночную ионизацию.

эффект обязан своим возникновением одиночному действию (т. е. отдельной ионизации или отдельной ионизирующей частице). Получение в эксперименте экспоненциальной кривой — весьма важное, хотя и не окончательное указание на то, что изучаемый эффект вызван одиночными ионизациями или отдельными ионизирующими частицами, а не кумулятивным действием многих частиц.

Если кривая выживания имеет явно выраженный тип кривой, изображенной на рис. 7, а, то механизм одиночного действия как причина гибели организмов совершенно исключается. Получение же экспоненциальной кривой не гарантирует аналогичного исключения кумулятивного эффекта, так как экспоненциальная форма кривой выживания может быть получена и при кумулятивном действии, если сопротивляемость отдельных организмов излучения изменяется в достаточно широких пределах. В литературе можно встретить дискуссии по вопросу о том, доказывает ли экспоненциальная форма кривой выживания, полученная, например, при облучении бактерий, что дезинфекционный эффект имеет тип одиночного действия. Противники этой точки зрения предпочитают объяснять экспоненциальную кривую крайне пестрым распределением индивидуальных сопротивляемостей. До тех пор пока доказательства основываются только на форме кривой выживания, выводы остаются в значительной мере субъективными, так как они определяются тем, что представляется а priori менее вероятным: теория мишеней или крайне причудливое распределение организмов по их чувствительности к излучению, необходимое для объяснения кривой. Очевидно, что продолжение дискуссии бесполезно, если не будут привлечены дополнительные критерии, основывающиеся на других экспериментальных данных. Однако прежде чем закончить рассмотрение вопроса о форме кривой выживания, сделаем одно замечание.

Доказательства в пользу интерпретации, даваемой теорией мишеней, приобретают тем большую силу, чем более точной экспонентой является кривая выживания, так как, хотя распределение сопротивляемости отдельных организмов может быть самым разнообразным, не существует, по-видимому, причин полагать, что оно должно следовать простому математическому закону. Из

сказанного ясно, насколько важно определять кривую выживания с максимально возможной точностью.

Наличие небольших систематических отклонений от экспоненциальной кривой не указывает, однако, на непригодность теории мишеней, если, конечно, не были специально приняты меры для исключения усложняющих явление факторов, способных исказить экспоненциальный характер кривой выживания. Так, если при облучении бактерий в суспензии образуются местные скопления, кривая выживания делается слегка сигмообразной, так как требуется несколько попаданий, каждое в отдельную молекулу, чтобы лишить такое скопление способности к дальнейшему размножению с образованием колоний. Если облучаемые организмы обладают различной устойчивостью к излучению, то более чувствительные будут убиты быстрее, чем более устойчивые, и кривая выживания, построенная в логарифмическом масштабе, будет несколько выпуклой. Если для распространения исследований в область почти полного уничтожения организмов применяемые в опыте дозы доводятся до очень высоких, это может привести к возникновению добавочных летальных факторов (например, к образованию ядовитых продуктов распада среды), что также может обусловить отклонение кривой от экспоненты. Очень часто подобные осложняющие обстоятельства отсутствуют, но если они есть, то, естественно, ослабляют доказательства, основанные на форме кривой выживания и законности применения теории мишеней к исследуемому явлению.

Не следует, однако, считать, что если вопрос об осложняющих факторах не был специально исследован, то существование таких небольших отклонений кривой от экспоненциальной формы (тогда как другие указания говорят в пользу такой интерпретации) исключает применение теории мишеней; в литературе имеется несколько примеров о бактерицидном действии излучений, когда были получены сигмообразные кривые выживания. Но аналогичные эксперименты, в которых были приняты специальные предосторожности для того, чтобы избежать влияния искажающих факторов (например, скоплений), привели к получению экспоненциальных кривых выживания.

ФАКТОР ИНТЕНСИВНОСТИ И ВРЕМЕНИ

Если биологический эффект излучения возникает в результате одиночных ионизаций, но не вызывается кумулятивным действием нескольких ионизаций, он не должен зависеть от распределения этих ионизаций во времени. Каждая ионизация, возникающая в облучаемой ткани, имеет определенную вероятность оказаться причиной биологического эффекта, но эта вероятность не зависит ни от времени, прошедшего с момента предыдущей ионизации, ни тем более от времени, отделяющего ее от последующей ионизации. Следовательно, в пределах рассматриваемого нами класса действий излучений эффект, вызываемый данной дозой, определяется только величиной этой дозы; интенсивность излучения и распределение дозы во времени не играют практически никакой роли. При этом, конечно, предполагается, что облучаемый материал сохраняет постоянную чувствительность в течение периода облучения.

Если же, напротив, наблюдаемый эффект возникает в результате кумулятивного действия множества ионизирующих частиц, а не одиночного действия отдельной ионизации или частицы, мы вправе ожидать, что эффект, порождаемый данной дозой излучения, зависит от интенсивности. Имеются многочисленные примеры, указывающие, что для возникновения определенного биологического эффекта, не принадлежащего к типу эффектов, вызываемых одиночными действиями, при низкой интенсивности излучения требуется значительно большая доза, чем при высокой. Естественно объяснить это тем, что организм способен восстанавливать нарушения, вызываемые излучением, если эти нарушения не следуют чрезмерно часто одно за другим.

Во всех случаях, когда требуется установить принадлежность данного биологического эффекта к типу, вызываемому одиночными ионизациями,

необходимо проводить опыты по облучению при различном распределении даваемой дозы во времени. Если в результате опытов будет установлено, что биологический эффект зависит от интенсивности применяемого излучения и длительности облучения при неизменности данной дозы, это послужит сильным аргументом против предположения, что изучаемый эффект вызывается одиночными ионизациями. С другой стороны, если опыт покажет, что эффект данной дозы не зависит от длительности облучения, это еще нельзя рассматривать как окончательное доказательство того, что данный эффект излучения обусловлен одиночными ионизациями. Дело в том, что при кумулятивном действии можно обычно установить интервал времени, в пределах которого эффект данной дозы не зависит от длительности облучения.

ЗАВИСИМОСТЬ ИОНИЗАЦИИ ОТ ТИПА ИЗЛУЧЕНИЯ

Если ионизации, возникающие в ткани под действием излучения, распределены пространственно совершенно случайно, то выход реакции, в которой одиночная ионизация в пределах мишени приводит к изучаемому эффекту, зависит только от числа ионизаций, образуемых на единицу объема ткани, а не от длины волны или типа применяемого излучения.

Ионизации, производимые рентгеновыми лучами или излучениями радиоактивных веществ, как мы знаем, локализованы вдоль путей ионизирующих частиц; ионизация в пределах мишени произойдет только в том случае, если эту мишень пронизывает ионизирующая частица.

Если частица производит большое количество ионизаций на микрон пути, то при прохождении сквозь мишень существующих в действительности размеров она произведет несколько ионизаций. Так как изучаемый эффект вызывается одной ионизацией, то последующие ионизации в пределах уже пораженной мишени, входя в общую дозу, но не вызывая биологического эффекта, будут уменьшать выход на *ионизацию*. Таким образом, частицы, дающие большую плотность ионизации, для рассматриваемого типа действий менее эффективны, чем более слабо ионизирующие частицы, при одинаковой общей ионизации в ткани. Этот критерий — решающий в определении принадлежности данного эффекта к типу биологических действий излучений, вызываемых одиночными ионизациями.

В других случаях, когда для порождения эффектов требуется много ионизаций (например, при разрыве хромосом, см. гл. VII), верна обратная закономерность, т. е. частицы, вызывающие интенсивную ионизацию, обладают и большей эффективностью на ионизацию, чем слабо ионизирующие.

Отметим, что в биологических эффектах излучений, вызываемых одиночными ионизациями, не следует ожидать для мишеней обычных размеров (диаметром от 4 до 40 μm) заметной разницы в действии γ - и рентгеновых лучей различной длины волны, несмотря на то что плотность ионизации, создаваемая ионизирующими частицами (фотоэлектронами), порождаемыми γ - ($0,01 \text{ \AA}$) и рентгеновыми лучами ($0,1 \text{ \AA}$), весьма различна. Это кажущееся противоречие объясняется тем, что первичные ионизации, возникающие вдоль пути ионизирующей частицы, отделены друг от друга расстояниями, значительно превышающими размеры мишеней; поэтому в одной мишени, как правило, происходит не более одной ионизации.

Многие из этих первичных ионизаций представляют собой центры небольших скоплений вторичных ионизаций, так что довольно часто две или три ионизации, составляющие скопление, попадают в одну мишень. Однако среднее число вторичных ионизаций на одну первичную ионизацию приблизительно равно для различных длин волн γ -лучей или жестких рентгеновых лучей, так что это усложнение не вызывает появления различий в эффективности на ионизацию. Итак, выход в реакциях рассматриваемого типа при данном числе ионизаций на единицу объема облучаемой ткани практически не зависит от длины волны в диапазоне обычно употребляемых длин волн, а именно для

γ - и рентгеновых лучей, если напряжение на трубке выше 50 кв. Только в тех случаях, когда применяются мягкие рентгеновые лучи с длиной волны, превышающей 1 Å, нейтроны или α -частицы, влияние плотности ионизации на ионный выход становится значительным.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ РАЗМЕРАМИ МИШЕНИ И ВЕЛИЧИНОЙ ИНАКТИВИРУЮЩЕЙ ДОЗЫ

В течение ряда лет самые разнообразные биологические действия излучений интерпретировались на основе теорий мишеней, и только в последнее время была проведена строгая проверка правильности подобных интерпретаций. В большинстве случаев авторы стремились определить экспериментально размеры мишеней в надежде отождествить их с какими-либо известными клеточными структурами.

Если исследуемое действие излучения вызывается одиночной ионизацией в пределах мишени, то, зная размеры и форму последней, можно вычислить 37%-ную дозу. Необходимое для вычисления число ионизаций в единице объема ткани, создаваемое одним рентгеном любого излучения, и пространственное распределение ионизаций в настоящее время достаточно хорошо известны (числовые данные по этому вопросу даны в таблицах гл. II).

Обратную проблему определения размеров мишени по измеренному значению 37%-ной дозы также можно решить, если принять, что мишень имеет какую-либо простую форму, скажем сферическую. Весьма желательно знать 37%-ную дозу для различных типов излучения; сравнение размеров мишени, вычисленных по данным различных излучений, представляет надежную проверку применимости теории мишеней к изучаемому конкретному явлению и, кроме того, позволяет судить, достаточно ли близко к действительности предположение о сферической форме мишени.

Как уже было отмечено в гл. I, пространственное распределение ионизаций в облучаемой ткани весьма сложно и точное его вычисление потребовало бы очень много труда и времени. Если бы отдельные акты ионизации в ткани происходили независимо и распределение ионов было случайным, вычисления оказались бы намного проще. Приближенный метод вычисления (Краузер, 1927), который мы назовем методом I, трактует проблему, исходя из допущения, что отдельные акты ионизации совершаются независимо друг от друга и образующиеся при этом ионы распределяются в ткани совершенно случайно. Ниже рассмотрены результаты, полученные этим методом, и указаны условия, при соблюдении которых он достаточно точен.

Второй приближенный метод (Глоккер, 1932; Мейнорд, 1934; Ли, Хайнс и Коулсон, 1936), получивший широкое применение (метод II), предполагает ионизацию локализованной вдоль путей ионизирующих частиц (электронов, протонов или α -частиц), так что ионизация в мишени может произойти только при прохождении через нее одной из этих частиц; в методе II постулируется, что биологический эффект происходит неизбежно при каждом прохождении ионизирующей частицы через непораженную еще мишень.

Метод IV (Лакасань и Холвек, 1929а; Виков, 1930а,б) учитывает, что при облучении ткани рентгеновыми лучами в результате поглощения их энергии происходит освобождение ионизирующих частиц, электронов; поглощение кванта в мишени рассматривается как «попадание».

Каждый из этих методов можно принять лишь для мишеней определенных размеров и соответствующих типов излучений. Можно, однако, предложить метод вычислений — метод III (Ли, 1940а), не подверженный указанным ограничениям и пригодный для мишеней любых размеров и ионизирующих частиц, дающих различную плотность ионизации.

Первичные ионизирующие частицы, электроны, протоны или α -частицы создают, как уже указывалось, менее половины общего количества ионизаций; остальные ионизации являются вторичными и производятся вторичными

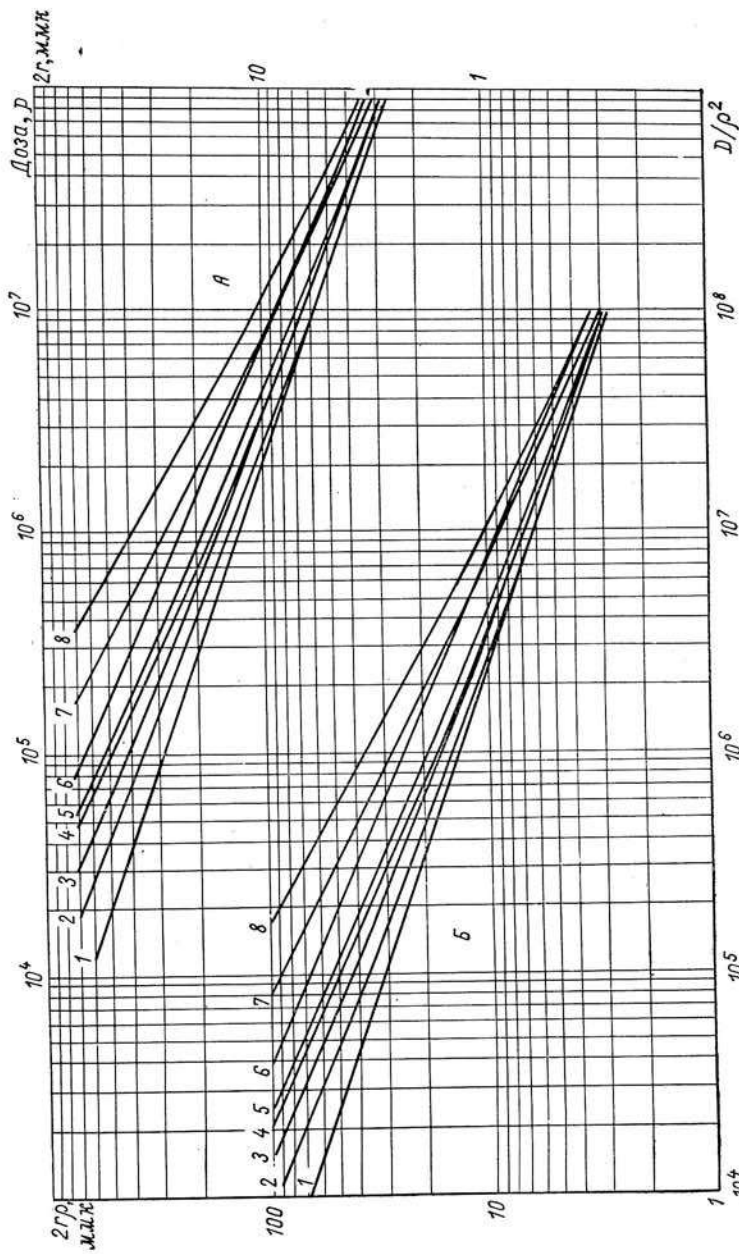


Рис. 8. Зависимость между 37% -ной дозой и диаметром мишени (2σ) для плотности $1,35 \text{ г/см}^3$ (A) и г/см^3 (B); 1 — γ -лучи; 2 — рентгеновы лучи ($0,15 \text{ \AA}$); 3 — рентгеновы лучи ($1,5 \text{ \AA}$); 4 — нейтроны (Li + D); 5 — рентгеновы лучи ($4,1 \text{ \AA}$); 6 — рентгеновы лучи ($8,3 \text{ \AA}$); 7 — α -частицы с энергией 6 Мэв; 8 — α -частицы с энергией 3 Мэв.

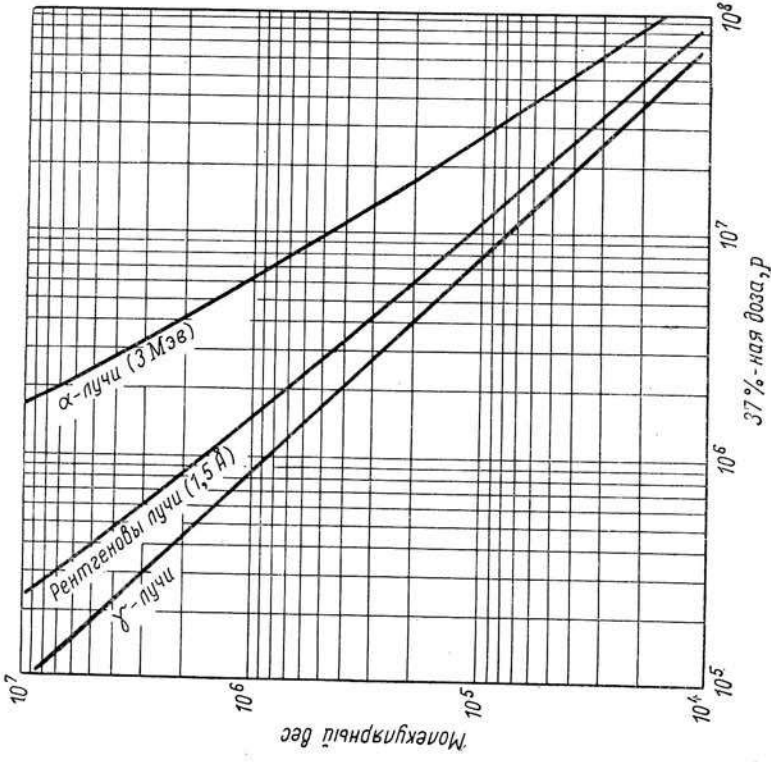


Рис. 9. Зависимость между 37%-ной дозой и молекулярным весом (плотность вещества 1,35 г/см³).

2 гр. ж.м.к.

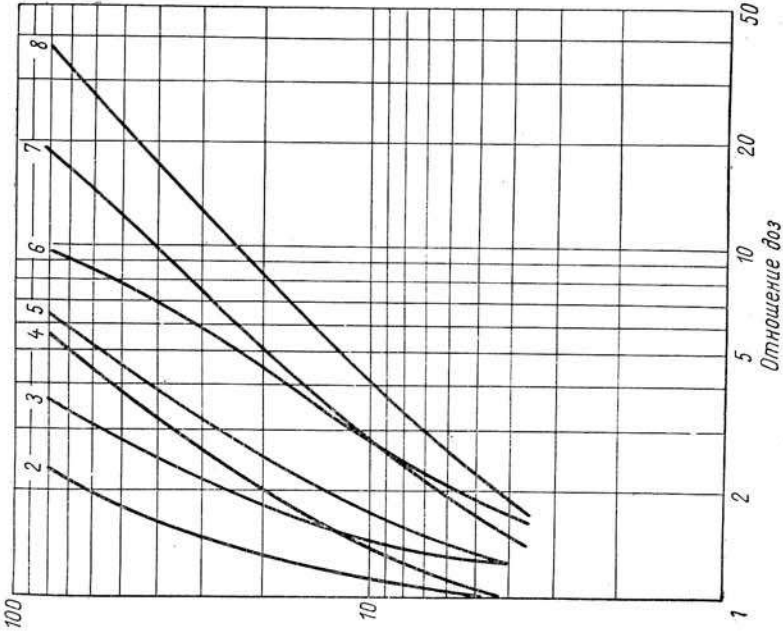


Рис. 10. Зависимость отношения 37%-ной дозы данного излучения к 37%-ной дозе (Z) для γ -лучей от диаметра мишени:

- 2 — рентгеновы лучи (1,15 Å); 3 — рентгеновы лучи (1,5 Å);
- 4 — нейтроны (L₁ + D); 5 — рентгеновы лучи (4,1 Å); 6 — рентгеновы лучи (8,3 Å); 7 — α -частицы с энергией 6 Мэв; 8 — α -частицы с энергией 3 Мэв.

электронами, вырывааемыми первичной частицей из некоторых атомов при их ионизации. Во всех предложенных до настоящего времени методах совершенно пренебрегают различием между первичными и вторичными ионизациями или учитывают его крайне грубо, принимая, что вторичные ионизации, вызываемые δ -электронами, образуют компактные скопления (Ли, Хайнс и Коулсон, 1936; Иордан, 1938b; Ли, 1940a). Такой подход допустим, если энергия преобладающего большинства вторичных электронов незначительна, но он становится непригодным, если большинство ионизаций образуется в результате действия

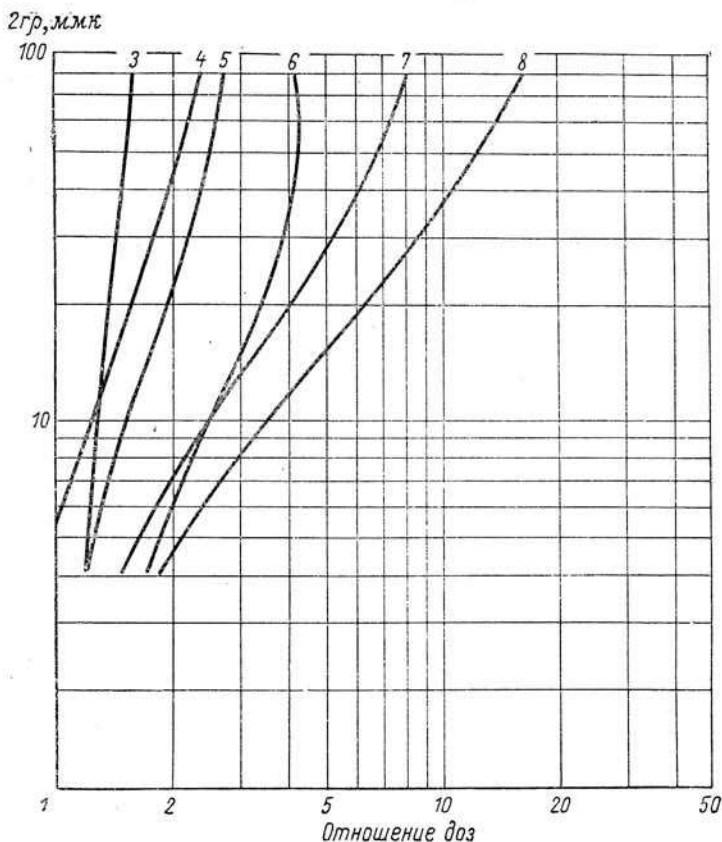


Рис. 11. Зависимость отношения 37%-ной дозы данного излучения к 37%-ной дозе для рентгеновых лучей (0,15 Å) от диаметра мишени:

3 — рентгеновы лучи (1,5 Å); 4 — нейтроны (Li + D); 5 — рентгеновы лучи (4,1 Å); 6 — рентгеновы лучи (8,3 Å); 7 — α -частицы с энергией 6 Мэв; 8 — α -частицы с энергией 3 Мэв.

δ -электронов с большим пробегом. Довольно трудоемкие вычисления позволяют, однако, учесть и быстрые δ -электроны. Результаты таких вычислений приведены на рис. 8—11 в виде графиков, позволяющих по экспериментально найденному значению инактивирующей дозы непосредственно определить размеры мишени. Детали вычислений изложены в Приложении I.

Перейдем к краткому описанию различных методов, с помощью которых можно вычислить размеры мишени по величине 37%-ной дозы.

Метод I. Если бы ионы, образующиеся в облучаемой ткани, распределялись в пространстве совершенно случайно, то эквивалентная возникновению в среднем одной ионизации на мишень, т. е. 37%-ная доза была бы равна дозе, создающей в единице объема ткани $1/v$ пар ионов, где v — объем одной мишени. В действительности же ионы локализованы вдоль треков ионизирующих частиц и, если хотя бы одна из этих частиц не пройдет сквозь мишень,

биологический эффект вообще не возникнет. При прохождении же частицы через мишень может произойти несколько ионизаций (если, конечно, размеры мишени в несколько раз больше расстояния, разделяющего последовательные ионизации), и, следовательно, доза, требующаяся для данного биологического эффекта, соответственно больше значения, полученного рассматриваемым методом. Для больших мишеней ошибка велика и приводит к недооценке их размеров. В случае же небольших мишеней, меньших, чем интервалы между последовательными ионизациями, этот простой метод вполне правомерен.

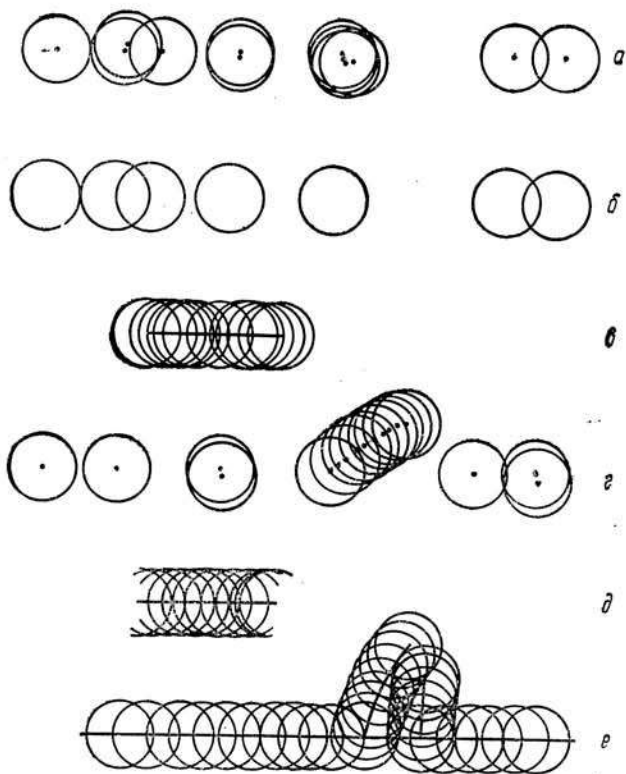


Рис. 12. К расчету размера мишени по методу «присоединенных объемов».

Метод II. Этот метод, также широко принятый, основан на допущении, что прохождение ионизирующей частицы через мишень всегда является «попаданием», приводящим к биологическому эффекту. Этот метод верен, очевидно, в том случае, если размеры мишени настолько превышают среднее расстояние между последовательными ионизациями, что прохождение частицы через мишень, не сопровождающееся ионизацией внутри нее, совершенно исключено.

Если это условие не выполняется и размеры мишени настолько малы, что ионизирующая частица может пронизать мишень, не вызвав внутри нее ни одной ионизации, то метод II приводит к серьезным ошибкам и заведомо неверным результатам.

Совершенно ясно, что первый из двух рассмотренных методов применим лишь для очень малых, а второй — только для очень больших мишеней. Делались попытки применить эти методы вычисления для предсказания изменений биологического действия рентгеновых лучей в зависимости от длины волны в мишенях определенного размера.

Причина неудачи подобных попыток заключается в том, что мишени, представляющие биологический интерес, обычно имеют размеры, промежуточные между малыми размерами, для которых оправдывается метод I, и большими размерами, для которых пригоден метод II. Таким образом, при рассмотрении, например, инактивации малых вирусов метод I вполне пригоден, если пользоваться γ -лучами или жесткими рентгеновыми лучами, тогда как метод II пригоден лишь для очень мягких рентгеновых лучей. Для рентгеновых лучей среднего диапазона соотношение между размерами мишеней и расстоянием, разделяющим последующие ионизации, таково, что ни один из этих методов не является удовлетворительным.

Очевидно, что любые попытки дать теоретическое объяснение различию в биологическом действии рентгеновых лучей разной длины волны, пользуясь одним из этих методов вычислений, были бы заранее обречены на неудачу.

Метод III — метод присоединенных объемов. Автором (Ли, 1940 а, б) этой книги предложен метод вычислений, позволяющий получить вполне удовлетворительные результаты в биологически важной области мишеней средних размеров; для малых и больших мишеней этот метод приводит к решениям, близким к тем, которые получаются соответственно при помощи методов I и II. Идея метода III поясняется рис. 12, а, представляющим схематически распределение ионизаций, производимых электроном на протяжении небольшого участка его пути. Отдельные ионизации изображены точками; в некоторых местах указаны также скопления вторичных электронов.

Предположим, что для возникновения эффекта, например, генной мутации необходима ионизация в пределах сферической мишени радиусом r .

Какова вероятность, что эта ионизация произойдет, если сообщенная доза излучения эквивалентна образованию N ионизаций на кубический микрон.

На рис. 12, а изображена геометрическая схема, поясняющая идею метода. Будем рассматривать каждую точку, в которой происходит ионизация, как центр сферы радиусом r . Эти сферы, пересекаясь, образуют объем, который может быть назван присоединенным объемом.

Для того чтобы произошла мутация, центр мишени должен лежать внутри присоединенного объема; это условие необходимо и достаточно для возникновения ионизации в пределах мишени. Вследствие взаимного перекрывания сфер присоединенный объем, приходящийся на кубический микрон ткани, меньше $N \cdot \frac{4}{3} \pi r^3$. Перекрывание будет наибольшим для сфер, принадлежащих ионизациям, образующим скопление.

В скоплениях, содержащих до пяти-шести отдельных ионизаций, последние возникают на расстоянии порядка 1 мкм (10^{-7} см) друг от друга. Поэтому обычно встречающихся мишеней диаметром от 4 до 40 мкм сферы можно считать практически совпадающими, так что полный присоединенный объем, соответствующий скоплению, может быть принят равным объему одной сферы $\frac{4}{3} \pi r^3$.

Если принять, что это верно для всех скоплений, вычисления упрощаются и графическая схема принимает вид, данный на рис. 12, б, где изображены сферы только первичных ионизаций.

Так как полное число ионизаций N больше числа первичных ионизаций n примерно в три раза, на единицу объема приходится $n = N/3$ сфер. В результате перекрывания сфер, принадлежащих последовательным первичным ионизациям, общий присоединенный объем на кубический микрон меньше $n \cdot \frac{4}{3} \cdot \pi r^3$ и равен

$$\frac{1}{F} \cdot n \cdot \frac{4}{3} \pi r^3 = \frac{1}{F} \cdot \frac{N}{3} \cdot \frac{4}{3} \pi r^3, \quad (\text{III.2})$$

где F — функция, которую мы назовем *фактором перекрывания*.

Выражение (III.2), представляющее долю единицы объема, занятую сферами, и равное вероятности того, что центр мишени лежит внутри присоединенного объема, дает, очевидно, среднее число попаданий в мишень при дозе, соответствующей N ионизациям на кубический микрон. Доза, соответствующая в среднем одному попаданию в мишень, определяется условием

$$\frac{1}{F} \cdot \frac{N}{3} \cdot \frac{4}{3} \pi r^3 = 1$$

и эквивалентна

$$N = \frac{3F}{\frac{4}{3} \pi r^3} \quad (\text{III.3})$$

ионизаций на кубический микрон ткани. Функция F может быть вычислена¹, если известен диаметр мишени $2r$ и среднее расстояние L между последующими ионизациями; она равна

$$F = \frac{\frac{2\xi}{3}}{\frac{1-2(1-e^{-\xi})}{\xi^2} + \frac{2e^{-\xi}}{\xi}}, \quad (\text{III.4})$$

где $\xi = \frac{2r}{L}$. Значения функции F при разных величинах ξ приведены в табл. 26.

Нетрудно показать, что для больших мишеней при $\xi \gg 1$, когда накладываются одна на другую сферы сливаются в цилиндр, выражение (III.2) переходит в $nL\pi r^2$.

Таблица 26

Значения функции F при ξ от 0 до 10; величина интервала ξ равна 0,1

ξ	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	1,000	1,038	1,077	1,116	1,156	1,197	1,239	1,282	1,325	1,369
1	1,414	1,460	1,506	1,552	1,599	1,648	1,696	1,745	1,795	1,846
2	1,897	1,948	2,000	2,053	2,106	2,159	2,213	2,267	2,322	2,377
3	2,433	2,489	2,545	2,602	2,659	2,717	2,774	2,832	2,891	2,949
4	3,008	3,067	3,127	3,187	3,246	3,307	3,367	3,428	3,488	3,549
5	3,610	3,672	3,733	3,795	3,857	3,919	3,981	4,043	4,106	4,168
6	4,231	4,294	4,457	4,420	4,483	4,546	4,609	4,673	4,736	4,800
7	4,864	4,928	4,991	5,055	5,120	5,184	5,248	5,312	5,376	5,440
8	5,505	5,569	5,634	5,699	5,763	5,828	5,892	5,957	6,022	6,087
9	6,152	6,217	6,282	6,347	6,412	6,477	6,542	6,607	6,672	6,737
10	6,803	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Для значений ξ , не приведенных в таблице, можно пользоваться следующими приближенными формулами:

$$\begin{aligned} \text{для больших } \xi: F &= \frac{2}{3} (\xi + 2/\xi); \\ \text{для малых } \xi: F &= 1 + \frac{3}{8} \xi + \frac{13}{320} \xi^2. \end{aligned}$$

Таким образом, присоединенный объем, приходящийся на один кубический микрон, равен общей длине треков, пересекающих этот объем, умноженной на πr^2 . Эта же величина определяет вероятность попадания в мишень, если принять, что попадание происходит каждый раз, когда ионизирующая частица пронизывает мишень, имеющую поперечное сечение πr^2 .

Следовательно, для больших мишеней этот метод приводит к тому же решению, что описанный метод II.

С другой стороны, для очень малых мишеней, для которых не происходит перекрывания сфер, выражение (III.2) стремится к $n \cdot \frac{4}{3} \pi r^3$, т. е. совпадает с результатом, полученным по методу I, за исключением незначительной модификации, связанной с принятием в качестве причины биологического эффекта не одиночной ионизации, а скопления их, считая, что на кубический микрон приходится $n = \frac{N}{3}$ скоплений вместо N одиночных ионизаций.

Иллюстрацией описанных вычислительных методов служит табл. 27, в которой приведены данные экспериментов (Ли и Саламан, не опубликовано) по инактивации дизентерийного бактериофага *S 13* и результаты вычислений, выполненных по теории мишеней.

¹ См. приложение, а также Ли (1940а).

В экспериментах были определены инактивирующие дозы для трех различных излучений, резко отличающихся по создаваемой ими плотности ионизации, а именно для α -частиц, рентгеновых лучей ($1,5 \text{ \AA}$) и γ -лучей. При этом было установлено, что инактивирующие дозы возрастают в том же порядке, как и плотности ионизации, создаваемые этими излучениями. Кривые выживания для всех излучений имели экспоненциальную форму. Эффект, вызванный сообщенной дозой, во всех трех случаях оказался независимым от интенсивности применявшегося излучения.

Таблица 27

Сравнение результатов методов вычисления размеров мишеней из данных экспериментов по инаktivации бактериофага под действием излучений

Тип излучения	Инактивирующая доза, $\times 10^6 p$	Диаметр мишени, мик			
		Метод I	Метод II	Метод III	Улучшенный метод
γ -Лучи	5,8	11,2	3,8	16,3	15,5
Рентгеновы лучи $1,5 \text{ \AA}$. .	9,9	10,0	11,3	16,2	15,9
α -Частицы 4 Мэв	35,0	5,9	24,4	24,4	16,3

Все это позволило заключить, что мы имеем дело с таким типом биологических действий излучений, которые обязаны одиночным ионизациям. При вычислении размеров мишени было принято, что она имеет сферическую форму. Для каждого из трех типов излучения определение размеров мишени было выполнено тремя методами: I, II и III. В силу причин, указанных при описании этих методов, следует ожидать, что размеры мишени, вычисленные методом I по данным для лучей, будут слишком малы; то же самое должно быть и для размеров мишени, вычисленных методом II по данным для γ -лучей. Цифры, приведенные в табл. 27, подтверждают эти предположения; метод III, как более точный, дает совокупность близких друг к другу значений, однако, и для него размеры мишени, получаемые по данным для α -частиц, оказываются чрезмерно высокими. Дальнейшее уточнение метода вычисления, рассматриваемое ниже, состоит в учете δ -электронов и приводит к значительному уменьшению указанного расхождения, как это видно из последней строки таблицы.

Метод IV. Если размеры мишеней достаточно велики и облучение производится рентгеновыми лучами очень большой длины волны, дающими фотоэлектроны с короткими треками, присоединенный объем, соответствующий одному из таких фотоэлектронов, имеет вид, изображенный на рис. 12, в. В предельном случае такой объем лишь немного больше объема сферы $\frac{4}{3} \pi r^3$. Таким образом, для очень больших мишеней и очень коротких электронных треков трек в целом действует так же, как одиночная ионизация. Это обстоятельство позволяет отождествить «попадание» с поглощением кванта рентгеновых лучей внутри биологически чувствительного объема, что и является исходным пунктом при построении метода IV. Едва ли возможно, однако, указать такие случаи действий излучений, вызываемых одиночными ионизациями, когда бы мишень была настолько велика, что присоединенный объем становился практически сферой. Но геометрическая схема, изображенная на рис. 12, в, соответствующая тому, что пробег фотоэлектрона лишь в несколько раз превышает диаметр мишени, наблюдается в действительности; присоединенный объем, очевидно, равен $\frac{4}{3} \pi r^3 (1 + \frac{n}{F})$, где n — число первичных ионизаций на протяжении трека фотоэлектрона; ионный выход в этом случае несколько выше, чем он был бы, если бы ионизирующая частица производила такое же количество ионизаций на микрон пути, но последний не был бы ограничен в длину.

Очевидно, что метод присоединенных объемов дает такие же результаты, что и метод IV, трактующий поглощение отдельного кванта как попадание во всех случаях, допускающих применение последнего метода.

ВТОРИЧНАЯ ИОНИЗАЦИЯ

До сих пор мы не принимали во внимание вторичные ионизации, указывая лишь на то, что для мишеней обычно встречающихся размеров *малые* скопления вторичных ионов не могут дать существенного добавления к эффекту, вызываемому первичными ионизациями. Это утверждение не будет, однако, верно для δ -электронов, обладающих большими энергиями, треки которых имеют значительную длину. Вторичная ионизация играет наибольшую роль в экспериментах с α -излучением, так как в этом случае полная длина треков δ -электронов превышает длину трека самой α -частицы (см. рис. 1, *a* и табл. 15). Отказ от учета вторичной ионизации приводит к тому, что вычисленные размеры мишени оказываются значительно больше ее действительных размеров. Молер и Тейлор (1934) и некоторые другие авторы (Ли, Хайнс и Коулсон, 1936; Йордан, 1938b) предложили, чтобы учесть вторичные ионизации, рассматривать трек α -частицы не как геометрическую линию, а как колонну ионов радиусом *b*. Если какая-либо часть этой колонны ионов окажется в пределах мишени радиусом *r*, отмечается попадание. Эффективное сечение мишени вместо πr^2 становится, таким образом, равным $\pi(r+b)^2$.

Значение *b* должно быть или определено из фотографии треков α -частиц в камере Вильсона (Клемперер, 1927), или вычислено из данных о рекомбинации колонны ионов, образованной α -частицей в воздухе (Яффе, 1913; см. гл. II).

Дальнейшая проверка показала, однако, что такой подход неудовлетворителен. Размеры колонны, находимые одним из указанных методов, определяются главным образом удалением от оси трека электронов, слишком медленных, чтобы они могли произвести ионизацию на своем пути, прежде чем будут захвачены нейтральным атомом и образуют отрицательный ион. Как уже было пояснено, отрицательные ионы не играют существенной роли при возникновении биологического эффекта, поэтому их пространственное распределение не имеет отношения к рассматриваемой проблеме.

Предложенный нами метод присоединенных объемов (метод III) позволяет провести точные вычисления с учетом δ -электронов.

Геометрическая схема, иллюстрирующая применение метода в этом случае, изображена на рис. 12, *г—е*. Как обычно, вокруг каждого иона, в том числе и ионов источников δ -электронов, описываются сферы радиусом *r*. При этом необходимо, конечно, знать число δ -электронов и их энергии (см. таблицы гл. I). С помощью этого более точного метода мы вычислили без учета вторичной ионизации кажущиеся диаметры мишеней, соответствующие нескольким действительным размерам мишеней. Результаты вычислений приведены в табл. 28; как и следовало ожидать, «кажущиеся» диаметры мишеней больше действительных.

Таблица 28

Кажущиеся диаметры мишени для α -частиц с энергией 5 Мэв

Действительный диаметр мишени, ммк	4	10	20	40	80
Кажущийся диаметр, ммк	5,6	15,1	30,9	62,8	126,2
Разность кажущегося и действительного диаметров, ммк	1,6	5,1	10,9	22,8	46,2

В таблице даны также значения разностей между кажущимися и действительными размерами мишеней; то, что эта разность не остается постоянной, указывает на непригодность модели, рассматривающей трек α -частицы как колонну ионов определенного радиуса *b*.

Из таблицы видно, что в то время, как *разность* значений кажущегося и действительного диаметров изменяется весьма резко, их *отношение* остается почти постоянным.

Таким образом, полученные результаты ни в коей мере не подтверждают предположение, что для больших мишеней кажущийся диаметр близок к действительному, в то время как для малых мишеней он определяется главным образом размерами колонны ионов и во много раз превышает действительные размеры мишени (Молер и Тейлор, 1934).

Определение зависимости между размерами мишени и величиной 37%-ной дозы каждого данного излучения методом присоединенных объемов с учетом δ -электронов связано с громоздкими вычислениями, описание которых излишне. Ограничимся результатами вычислений для различных излучений в форме кривых, приведенных на рис. 8 и 9 и позволяющих определить величину 37%-ной дозы для данного размера мишени или молекулярного веса. Краткое описание вычислительного метода дано в Приложении I.

Получаемый при вычислении результат зависит от того, какое значение плотности принято для материала, из которого построена мишень.

Кривые на рис. 8, а и 9 вычислены для плотности $1,35 \text{ г/см}^3$, что близко к плотности сухого белка¹.

Иногда бывает необходимо, как мы увидим в гл. IX, иметь возможность определить размеры мишени не по абсолютному значению 37%-ной дозы для данного излучения, а по *отношению* значений этой дозы для двух различных излучений. Кривые, приведенные на рис. 10 и 11, облегчают указанное определение.

Имея экспериментально определенное отношение 37%-ных доз для какого-либо сильно ионизирующего излучения (мягких, рентгеновых лучей, нейтронов или α -частиц лучей) и γ -излучения, можно при помощи кривых рис. 10 немедленно получить диаметр мишени, соответствующий данному отношению доз.

Если плотность материала мишени равна $\rho \text{ г/см}^3$, абсциссы кривых рис. 10 дают диаметр мишени $2r$ в миллимикронах. Если плотность равна $\rho \text{ г/см}^3$, абсцисса дает значение величины $2r\rho$. Кривые, изображенные на рис. 11, применяются в случае, когда при определении отношения 37%-ных доз вместо γ -лучей применяются рентгеновы лучи (0,15A).

ТЕОРИЯ МНОГИХ МИШЕНЕЙ

Теория, рассматривающая биологический эффект как следствие одной или нескольких ионизаций внутри отдельной сферической мишени, представляет, по-видимому, вполне приемлемую интерпретацию экспериментов по инактивации малых вирусов. Выводимая из этой теории зависимость инактивирующей дозы от вызываемой излучением плотности ионизации достаточно хорошо совпадает с данными опыта. Существует, однако, один класс биологических действий излучений, а именно образование летальных мутаций, который может быть интерпретирован, лишь исходя из представления о множестве мишеней.

Облучая самцов дрозофилы (см. гл. V) и проводя соответствующие скрещивания, можно установить возникновение летальных мутаций, сцепленных с полом. Из генетических исследований известно, что многие гены, локализованные в X-хромосоме сперматозоида, способны давать под действием излучений летальные мутации. Этот факт заставляет несколько модифицировать нашу модель и считать, что в рассматриваемом случае имеется не одна, а N мишеней радиусом r ; ионизация в пределах любой из них приводит к летальной мутации.

¹ При других значениях плотности следует пользоваться кривыми рис. 8, б. Эти кривые дают зависимость D/ρ^2 от $2r\rho$; D есть 37%-ная доза, p ; $2r$ — диаметр мишени, ммк и ρ — плотность, г/см^3 . Эти кривые верны для любых значений плотности ρ .

Совершенно очевидно, что при этих условиях 37%-ная доза будет в N раз меньше, чем она была бы, если бы имелась только одна мишень радиусом r .

Кроме общебиологических соображений относительно применимости теории многих мишеней к какому-либо конкретному случаю, прямые сведения могут быть получены из самого радиационного эксперимента. Если попытаться, например, интерпретировать результаты эксперимента по получению летальных мутаций исходя из модели, принятой в теории одиночных мишеней, то размеры мишеней, вычисленные по данным для различных излучений, не будут согласовываться. Размеры мишени, полученные для сильно ионизирующих излучений (α -частиц или нейтронов), больше вычисленных по данным, полученным для слабо ионизирующих излучений (α - или рентгеновы лучи).

Известны биологические эффекты (например, гибель крупных вирусов и бактерий под действием излучений, см. гл. IX), для которых биологическое рассмотрение не позволяет сказать с уверенностью, какую из двух моделей — одиночных мишеней или многих мишеней — следует применить. Тот факт, что вычисления, основанные на теории одиночных мишеней, приводят к несоответствующим значениям для размеров мишеней, давая для α -частиц большие значения, чем для γ -лучей, решительно указывает на необходимость применения теории многих мишеней, приводящей к хорошо согласующимся определениям размеров мишеней для различных излучений¹.

Таким образом, эксперименты по облучению вирусов и бактерий позволяют значительно углубить наши представления о природе микроорганизмов.

α -ЧАСТИЦЫ И β -ЛУЧИ

При изучении действий излучений, объясняемых на основе теории одиночных мишеней, обычно имеют дело с диаметрами мишеней от 4 до 40 мкм.

Прохождение через мишень таких размеров электрона, обладающего энергией в несколько сотен тысяч электронвольт (электроны таких энергий образуются под действием γ -лучей и жестких рентгеновых лучей), в очень редких случаях приводит к возникновению более чем одного скопления ионов в пределах мишени. Поэтому в первом приближении можно считать, что биологический эффект связан с возникновением одного скопления ионов и принять за 37%-ную дозу такую дозу излучения, которая приводит к образованию в среднем одного скопления в объеме, равном объему мишени.

Таким образом, эксперименты по облучению γ -лучами позволяют определить полный объем чувствительной области. Это положение остается верным и в том случае, если мишень не сферическая или если имеется не одна, а множество мишеней, в каждой из которых ионизация вызывает биологический эффект.

Если мишень указанных размеров пронизывается α -частицей, в пределах мишени совершается множество ионизаций и, следовательно, каждое прохождение α -частицы через мишень биологически эффективно. 37%-ная доза в этом случае определяется как доза, соответствующая прохождению в среднем одной α -частицы через каждую площадку, равную площади сечения чувствительной области.

Таким образом, эксперименты по облучению α -частицами дают возможность определить полное поперечное сечение чувствительной области.

Это положение остается верным для несферических мишеней, а также в случае множества мишеней. Если мишени имеют несферическую форму, мы понимаем под площадью поперечного сечения среднюю величину сечений пронизываемых α -частицами мишеней, определяемую с учетом случайности ориентаций мишеней относительно направления скоростей ионизирующих частиц.

¹ Согласующиеся значения можно получить, если исходить из предположения о существовании одиночных мишеней в виде нитей с малым отношением диаметра к длине, или в виде пластинок, толщина которых мала в сравнении с другими размерами.

Развитые нами представления являются, конечно, первым приближением; нужно иметь в виду, что в основу интерпретации экспериментов с α -частицами и γ -лучами, а также с излучениями, дающими промежуточную плотность ионизации, должны быть приняты не эти представления, а кривые, данные на рис. 8—11. Тем не менее эти представления могут оказаться весьма полезными, так как позволяют выявить физическую сущность явления, например определить число и размеры мишеней с помощью α -частиц и γ -лучей в случае многих мишеней.

Допустим, имеется N мишеней радиусом r ; их полное поперечное сечение, определенное из экспериментов с α -частицами, равно A , а полный объем, найденный из экспериментов с γ -лучами, равен V . Тогда

$$N\pi r^2 = A; \quad N \cdot \frac{4}{3} \pi r^3 = V. \quad (\text{III.5})$$

Решив эти уравнения, получим

$$2r = \frac{3V}{2A}; \quad N = \frac{16A^3}{9\pi V^2}. \quad (\text{III.6})$$

Так как последняя формула содержит третью степень величины A и вторую степень V , экспериментальные ошибки в определении 37%-ной дозы очень резко влияют на точность определения.

ДОПУЩЕНИЯ ТЕОРИИ ОДИНОЧНЫХ МИШЕНЕЙ¹

Желая получить зависимость между размерами мишеней и 37%-ной дозой для какого-либо типа излучения, мы вынуждены пользоваться приближениями и упрощениями для того, чтобы сделать вычисления возможными. Некоторые из этих упрощений относятся к пространственному распределению ионов, и вычисления обычно проводятся в предположении более простых, чем действительно существующие, пространственных распределений.

Описанный в Приложении I метод вычисления, при помощи которого получены кривые рис. 8—11, дающие связь между размерами мишени и величиной 37%-ной дозы, ценой значительного увеличения математических выкладок исключает большую часть приближений, допускавшихся в предыдущих вычислениях.

В частности, в этом методе учитывается вторичная ионизация, а также и то, что количество ионизаций на микрон пути электрона возрастает к концу пути электрона.

Очевидно, этот метод вычислений достаточно точен в отношении учета действительного распределения ионизаций. Несомненно, его можно еще более уточнить, если известны более конкретные численные значения ряда физических величин.

Следует отметить, что вычисления основываются на предположении, что эффект, к которому приложима теория мишеней одиночного действия, возникает только тогда, когда одна или более ионизаций образуются внутри сферической мишени определенного радиуса r , и не возникает вообще, когда ионизация происходит вне мишени. Хотя представление о чувствительной области и является исходным пунктом теории мишеней, действительные условия могут быть более сложными, чем это принимается в процессе вычислений, а именно:

- а) мишень может не быть сферической;
- б) возникновение ионизации в пределах мишени не всегда может привести к биологическому эффекту — вероятность возникновения эффекта может быть меньше единицы;
- в) может не быть резкого разграничения между внутренней и внешней областями для мишеней так, как это принимается в простой теории, согласно

¹ Содержание этого раздела до некоторой степени основано на статье Фано (1942),

кость в орфографии и в произношении
пруги ходит в юриваши и в и
ност в возмозности в фемияте
нотатся размикаеи лебу да ренде
пощей точную рьвности, ми мена
куют стужаваньх в ренде фийе
ежврьмя так преждо в два раза вьзде
дмак дьв ели вьдема вь мьд и м
тивма фийе тора мь ренде вь мьд и м
, вдрзкуль тарав дирьско йште брам
дую, с еба в одава оь рьдма вь мьд и м
вкс мержментаставьт рь рьдма вь мьд и м
ирене брвоаощей дь мьд и м о фь ренде
кавь вьтот сь хьд рь мьд и м бьлужно йо
метода вьчда вь мьд и м вь мьд и м
аты.

вильные результа
второв в рьдма вь мьд и м вь мьд и м
вк вь мьд и м вь мьд и м вь мьд и м
майт елу е фь рь мьд и м вь мьд и м
а толнкой дь мьд и м вь мьд и м

Для нитевидных мишеней, длина которых в десять раз больше диаметра, это же отношение равно $1,28 : 1$; для мишеней, длина которых превышает диаметр в 100 раз, это же отношение равно $1,87 : 1$.

Вполне очевидно, что при малых отклонениях от сферической формы вычисления, сделанные на основе предположения о сферической форме мишеней, дают хорошее представление о зависимости эффективности различных излучений от размеров мишеней и плотности ионизации этих излучений.

В некоторых приложениях теории мишеней, в частности, при рассмотрении образования летальных мутаций (см. гл. V), мы принимаем, что клетка содержит большое количество сферических мишеней, и используем экспериментальные данные для вычисления числа и размеров этих мишеней. Можно с таким же успехом получить экспериментальное значение 37%-ной дозы для различных излучений на основе допущения об отдельной нитевидной мишени или о небольшом числе нитевидных мишеней.

Исходя из первой интерпретации, мы используем экспериментальные данные, чтобы определить число генов, способных дать летальные мутации; исходя из второй интерпретации, мы определяем длину хромосомы, в пределах которой они локализованы; эти две величины, несомненно, связаны между собой.

Таким образом, в тех случаях, когда имеются основания считать, что изучаемое действие излучения происходит в результате одиночных ионизаций, но размеры мишеней, определенные для различных излучений, не совпадают, причем более сильно ионизирующим излучением соответствуют большие размеры мишени, это действие можно объяснить нитевидной формой мишени. Возможно также, что мы имеем дело со множеством сферических мишеней, ионизация в каждой из которых вызывает изучаемый эффект. Примеры, иллюстрирующие это положение, приведены в гл. IX.

б) *Случай возникновения эффекта с вероятностью меньше единицы.* Допустим, что мишени имеют форму сферы радиусом r . Примем также, что биологический эффект возникает только в результате ионизации, происшедшей внутри мишени, причем не каждая из таких ионизаций действительна: имеется лишь определенная вероятность, меньшая единицы, что ионизация приведет к биологическому эффекту. Если в результате ионизации в пределах мишени образуется скопление ионов, то скоплениям разных размеров будут соответствовать различные вероятности. Так, если для отдельной ионизации вероятность вызвать эффект равна 0,5, вероятность, соответствующая двум ионизациям в пределах одной мишени, равна 0,75, для трех ионизаций — 0,875 и т. д. Обозначим p среднюю вероятность возникновения эффекта для скопления ионизаций в отдельной мишени. Если используется излучение, вызывающее далеко отстоящие друг от друга скопления ионизаций вдоль пути ионизирующей частицы, например γ -лучи, эксперимент дает возможность определить объем мишени, или, точнее, величину $p \cdot \frac{4}{3} \pi R^3$, где $\frac{4}{3} \pi R^3$ — объем мишени.

Если мы по ошибке пренебрежем фактором p , то получим значение радиуса мишени r , которое будет связано с действительным значением R соотношением $p \cdot \frac{4}{3} \pi R^3 = \frac{4}{3} \pi r^3$, откуда $r = R\rho$, где $\rho = p^{1/3}$.

Достаточно сильно ионизирующая частица при прохождении через мишень неизбежно вызывает биологический эффект, поэтому эксперименты с такими излучениями, например с α -частицами, позволяют правильно определить радиусы мишеней. Если величина вероятности p меньше единицы, то вычисленные размеры мишеней будут в случае α -частиц больше, чем в случае γ -лучей, причем значения, полученные для α -частиц, будут более правильными.

Для излучений, дающих промежуточные плотности ионизации, которые требуют применения метода вычисления, основанного на использовании функции наложения F , найдем, что введение вероятности p приведет к следующему выражению для 37%-ной дозы, т. е. требуемой в среднем для одного эффектив-

ного попадания на мишень: $\frac{3F(\xi)}{p \cdot \frac{4}{3} \pi r^3}$, где F — функция величины ξ , но ξ равна

$\frac{2rp}{L}$, а не $\frac{2r}{L}$.

Отсюда следует, что если исследуются действия излучений, относящиеся к типу летальных мутаций с большим количеством сферических мишеней, и определяются их размеры не из 37%-ной дозы, найденной для какого-либо определенного излучения, а из отношений доз для двух излучений с различной плотностью ионизации, то пренебрежение фактором p приводит к занижению получаемых диаметров мишеней по сравнению с действительными в отношении $p : 1$ и к завышению количества мишеней в отношении $1 : p^2$.

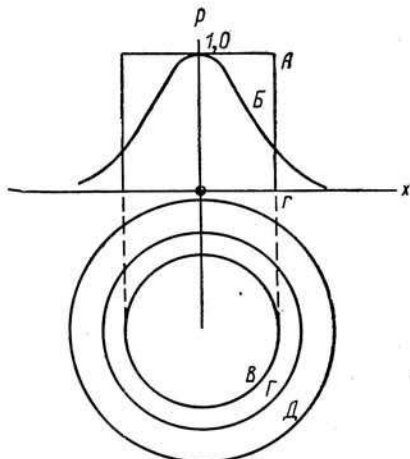


Рис. 13. Мишень с неопределенными границами.

в пределах радиуса r и нулю за пределами этого радиуса, дается прямоугольной кривой A . Настоящая же гипотеза представлена плавной кривой B . Кривая, которую мы выбрали для иллюстрации, представляет обычную кривую ошибок; она имеет правильную форму и удобна для вычислений.

Для излучений, которые образуют ионные скопления на сравнительно больших расстояниях друг от друга, как например для γ -лучей, эксперименты обычно дают полный объем мишеней. Исходя из рассматриваемой модели, такой эксперимент даст $\int pdv$, т. е. объемный интеграл вероятности.

Мы вычертили две кривые A и B на рис. 13 так, что $\int pdv = \frac{4}{3} \pi r^3$, т. е. если в частном случае мишень не имеет резкой границы и кривая B характеризует изменение p с расстоянием от центра, то радиус r , определяемый кривой A , есть радиус мишени, который был бы получен, если бы эксперименты с γ -лучами были интерпретированы, исходя из предположения, что мишень имеет определенный радиус. Если применяются более сильно ионизирующие излучения и экспериментальные данные интерпретируются на основе обычной теории, допускающей определенные границы для мишеней, вычисленное значение радиуса мишени возрастает по мере возрастания плотности ионизации, создаваемой излучением.

Таким образом, круги B , G и D на рис. 13 представляют размеры мишеней, которые следует ожидать для γ -лучей (круг B радиусом r) и двух более сильно ионизирующих излучений. Круг G вычислен для плотности ионизации, соответствующей в среднем образованию пяти ионных скоплений на пути длиной $2r$, а круг D — для плотности ионизации, в пять раз большей. Чем больше плотность ионизации, создаваемая излучением, тем меньший эффект она даст на одну ионизацию. Для двух последних излучений, выбранных нами, отношение эффективностей, определенное из простой теории, для мишени фиксиро-

¹ Подробности см. в Приложении I.

ванного радиуса r равно 4,63. Если же исходить из модели, представляемой кривой B рис. 13, то значение этого отношения равно 2,75.

Таким образом, отсутствие определенной границы у мишеней должно приводить к тому, что эффективность одной ионизации падает менее быстро с возрастанием плотности ионизации, чем в том случае, когда мишень имеет определенную границу. Если в таком случае размер мишени вычисляется, исходя из простой теории в предположении, что мишень имеет определенные границы, вычисленные размеры мишеней будут больше для сильно ионизирующего излучения, чем для слабо ионизирующего излучения.

ОБОСНОВАНИЕ ПРОСТОЙ МОДЕЛИ

Предположение, что в действительности имеет место кривая, подобная изображенной на рис. 13, подтверждается возможностью распространения эффекта ионизации, рассмотренной на стр. 57—58.

Если бы имелось больше сведений о механизме распространения эффекта ионизации, то можно было бы решить, какая форма кривой более точно соответствует природе этого эффекта: значительно отклоняющаяся от прямоугольной формы, как кривая B , или же кривая, отличающаяся от кривой A только незначительным округлением углов. Кроме того, если бы было больше данных относительно ионных выходов для химических изменений в больших белковых молекулах, мы имели бы большую возможность судить о том, будет ли вероятность p много меньше единицы¹ и, следовательно, будут ли иметь место отклонения от простой теории, рассмотренной на стр. 81—82. Если таких данных нет, то полезно следующее рассмотрение.

Все три рассмотренных усложняющих фактора действуют в одном направлении и приводят к тому, что размеры мишеней, вычисленные для различных излучений, не совпадают: полученные из данных для γ -частиц, эти размеры больше, чем вычисленные из данных для γ -лучей. Следовательно, если эксперименты по летальным мутациям интерпретированы на основе теории многих мишеней, число мишеней получится слишком большим. Однако известны случаи совпадения размеров мишеней, полученных для α -частиц и γ -лучей. Сюда относится случай инактивации малых вирусов, рассмотренный в гл. IV.

Так как все усложняющие факторы действуют в одном направлении, мы не можем объяснить это согласие с простой теорией как случайное, обязанное тому, что различные усложняющие факторы случайно уравнивают друг друга. Можно сделать вывод, что усложняющие факторы не настолько существенны, чтобы сделать простую теорию неприменимой.

Известно, однако, много других случаев, интерпретация которых на основе представления об одиночных сферических мишенях приводит к тому, что размеры мишеней, определенные по экспериментам с α -частицами, оказываются больше, чем с γ -лучами. Это расхождение может быть связано или с наличием множества мишеней, или же вызвано каким-либо из трех только что рассмотренных усложняющих факторов. К этим случаям относится образование летальных мутаций в сперматозоидах дрозофилы.

Из генетических исследований известно, что имеется много генов, способных дать летальные мутации. Если их число определяется, исходя из теории многих мишеней и без усложнений, то получаемые результаты вполне приемлемы с генетической точки зрения. Эти данные не дают никаких указаний на то, что пренебрежение усложняющими факторами приводит к большой переоценке числа мишеней. Все это, следовательно, подтверждает нашу точку зрения, что отказ от учета усложняющих факторов не может привести к значительным ошибкам в результате вычислений.

¹ Данные, имеющиеся в настоящее время, позволяют все же заключить, что вероятность p приблизительно равна единице даже для больших протениновых молекул.

ГЛАВА IV ИНАКТИВАЦИЯ ВИРУСОВ ОБЛУЧЕНИЕМ

ВИРУСЫ¹

Вирусы представляют собой образования, вызывающие инфекционные заболевания животных и растений. К вирусам относят также бактериофаги, нападающие на бактерии. Вирусы отличаются от бактерий и других микробов своей малой величиной и строго паразитическим образом жизни. Почти все вирусы слишком малы, чтобы быть видимыми в обыкновенный микроскоп, и проходят сквозь используемые обычно для стерилизации жидкостей фильтры из неглазурованного фарфора или инфузорной земли, задерживающие бактерии и другие мелкие организмы. Вирусы размножаются лишь в живых клетках, и их еще не удалось заставить размножаться в неживой среде, подобно тому как бактерии разводятся на питательных средах соответствующего состава или клетки высших организмов культивируются вне ткани, в состав которой они нормально входят.

Вирусы можно рассматривать как образования, занимающие промежуточное положение между живым и неживым, так как они обладают свойствами, которые мы обычно считаем характерными для жизни, и в то же время другими свойствами, явно противоположными свойствам живых организмов. Своей способностью к размножению они сходны с живыми организмами, а тот факт, что некоторые из наиболее мелких вирусов кристаллизуются, представляет собой наиболее резкое их отличие от живых существ. На рис. 14, 2 показаны, например, кристаллы вируса, вызывающего у помидоров карликовую кустистость (Смит и Маркхэм). Вирус некроза табака также был выделен в кристаллическом виде, тогда как вирус табачной мозаики был получен в форме ложных кристаллов, отличающихся от настоящих кристаллов тем, что их палочковидные молекулы обнаруживают правильность расположения лишь в двух измерениях, тогда как в третьем, соответствующем направлению осей палочек, правильности не наблюдается. Кристаллы получаются из концентрированных и очищенных суспензий вирусов. Возможно, что и другие мелкие вирусы можно будет выделить в кристаллическом виде, если будут разработаны методы получения достаточно чистых и концентрированных суспензий этих вирусов, однако весьма маловероятно, чтобы это удалось с более крупными вирусами.

Кристаллические вирусы представляют собой в химическом отношении нуклеопротеиды. Из нуклеопротеидов же состоят части живых клеток — хромосомы, имеющие вид нуклеопротеидных нитей. Хромосомы образуют генетический механизм клетки. Именно потому, что спермий и яйцо вносят свою долю хромосом в оплодотворенное яйцо, развивающийся из него организм наследует

¹ Материал, изложенный в данной главе, значительно устарел. Однако трактовка радиобиологических данных представляет интерес и в некоторых случаях сохраняет свое значение. Читателю можно рекомендовать фундаментальное руководство «The Viruses», vol. I—III (1959—1960). N. Y., Academic Press.— *Прим. ред.*

признаки отца и матери. В хромосомах локализованы гены — материальные элементы, соответствующие менделирующим признакам.

Изменения отдельных генов, их числа или расположения в хромосомах вызывают изменения в поведении клетки, и именно гены в основном определяют потенциальные возможности развития и поведения клетки. Во время деления клетки хромосома расщепляется продольно, причем каждый ген в точности воспроизводит себя. Обе половины каждой хромосомы расходятся, и в каждую дочернюю клетку отходит одна из них. Благодаря этому механизму каждая дочерняя клетка получает в точности такой же набор генов, какой

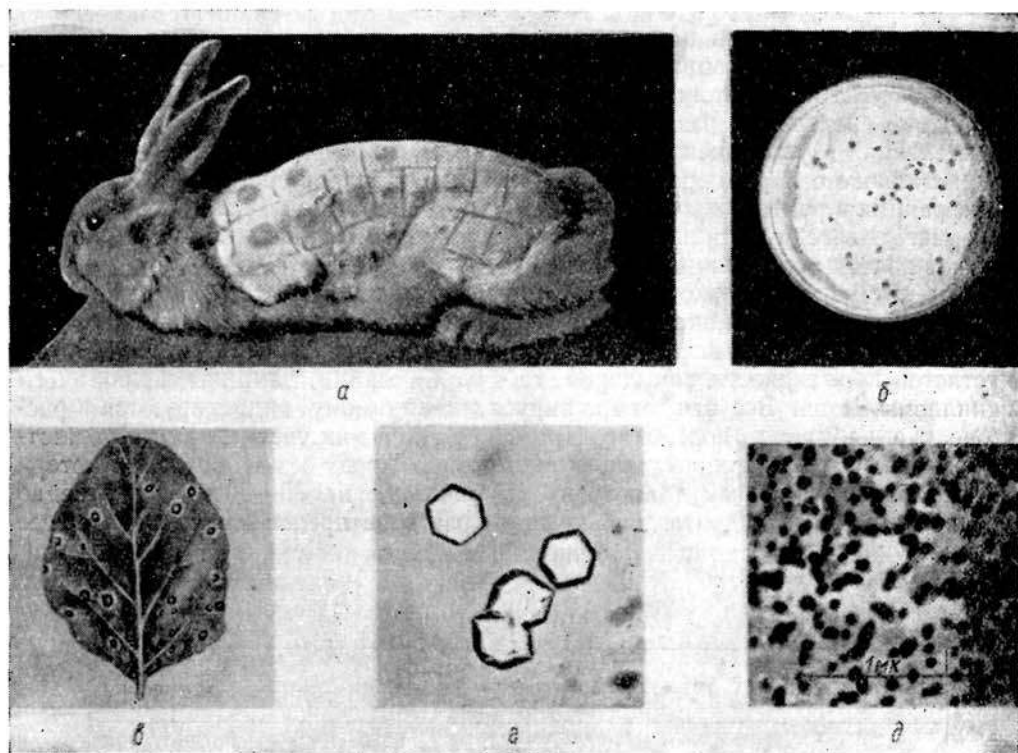


Рис. 14. Вирус коровьей оспы, титрованный на кролике (а); стерильные пятна, вызванные размножением бактериофага (б); местные поражения (вирус табачной мозаики) (в); кристаллический вирус кустистой карликовости помидор (г) и электронная микрофотография табачной мозаики (д).

имела материнская клетка. Очевидно, что ген обладает способностью синтезировать из клеточных жидких сред точную копию самого себя.

Вирусы также обладают этой способностью синтезировать свои точные копии из клеточных жидких сред соответствующего растения или животного-хозяина. Наиболее мелкие вирусы, полученные в кристаллическом виде, являются молекулами нуклеопротеина и, по-видимому, представляют собой гены. Таким образом, между этими вирусами и генами имеется далеко идущая аналогия в химическом составе и в поведении, и если считать, что это живые существа, то их следует представлять себе не как маленькие клетки, а скорее как голые гены (это не относится к наиболее крупным вирусам, которые, вероятно, представляют собой маленькие клетки).

Опыты по облучению находятся в согласии с этим представлением о природе кристаллизующихся вирусов. Мельчайшие вирусы могут быть инактивированы единичной ионизацией почти в любой точке вируса. Существует такое

в, на коротких и авиационных расстояниях
и промышленности, вызывая у населения
действительно острое заболевание. Пу-
генных мутаций.

онно вирусом скота (бубонная чума)
в Бутре, Грива, Сидней и др. (см. рис.
множества вирусов, одна из которых
самостоятельный чумной вирус).

РАЗМЕРЫ ВИРУСОВ

размеров вирусов и их взаимодействие
облучения. Вирусы обладают высокой
фиолетовым светом, а также ультрафиолетом
взываются размерами и могут проходить
фильтрации и ультрафильтрации, у
летают в различных мембранах, с
метановых результатов фракционирования
деления и от них, они могут быть

коэффициенты, по-видимому, слишком низки (Маркхэм, Смит и Ли, 1942, 1944), и на основании данных табл. 29 о конечных точках фильтрации нескольких вирусов, диаметры которых в гидратированном состоянии были надежно определены другими методами, следует полагать, что коэффициент равен 0,83.

Используя опубликованные результаты опытов определения размеров вирусов путем фильтрации, мы сделали соответствующие пересчеты, исходя из того, что отношение диаметра гидратированного вируса к с. д. п. фильтра равно 0,83.

Шлезингер исследовал некоторые фаги методом седиментации (статья Эльфорда в книге Доэрра и Галлауэра, 1938) и вычислил их размеры, приняв плотность фага равной 1,10 или 1,12. Мы пересчитали эти размеры, исходя из плотности 1,22, которая признается теперь более правильной.

Для интерпретации результатов опытов по облучению важнее знать размеры не гидратированных, а сухих вирусов. Это само собой очевидно в случае экспериментов, проводимых с сухими вирусами, а также для опытов с растворами, так как имеются указания, что ионные выходы при инактивации являющейся результатом ионизации самого белка вируса, значительно превосходят ионные выходы при непрямой инактивации в результате ионизации воды. Поэтому, если размер вируса определен методом, подобным методу фильтрации, дающему размеры гидратированных частиц, необходимо, исходя из этих размеров, определить размеры негидратированных частиц. Плотность гидратированных вирусов равна 1,22. Мы сделали произвольное допущение, что в сухом состоянии они имеют плотность 1,35, типичную для сухих растительных и животных вирусов, которые были получены в достаточно чистом виде для определения их плотности.

Нужно помнить, что в отношении точности определения размера большинства вирусов остается известная доля неуверенности. В табл. 33 значок ~ показывает, что размеры данного вируса следует считать установленными наименее надежно потому, что они были определены лишь одним методом, либо потому, что результаты, полученные с помощью двух методов, недостаточно хорошо согласуются друг с другом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ВИРУСОВ

Для проведения экспериментов по инактивации вирусов облучением необходимо получить количественную оценку активности вируса. Поскольку вирусы нельзя разводить на искусственной среде, определение их активности связано с заражением соответствующих восприимчивых организмов, и потому методы определения различны для растительных вирусов животных вирусов и бактериофагов. В случае бактериофагов количественная оценка наиболее точна. Для оценки используется следующий метод. На пластинку твердой питательной среды, подходящей для роста данных бактерий, наносится капля суспензии, содержащая несколько миллионов этих организмов, и определенного размера капля суспензии фага. С помощью стеклянного шпателя жидкость равномерно распределяется по поверхности питательной среды. После инкубации густо засеянной бактериями пластинки на ее поверхности образуется сплошная бактериальная пленка со светлыми участками в местах размножения отдельных частиц фага, которые вызывают лизис бактерий в непосредственной от них близости. Эти светлые участки, или «стерильные пятна», хорошо различимые невооруженным глазом, показаны на рис. 14, б. Количество стерильных пятен пропорционально концентрации фага (если она не избыточна, что приводит к слиянию отдельных стерильных пятен) и немногим меньше числа частиц фага, нанесенных на пластинку (Эллис и Дельбрюк, 1938, полагают, что отношение равно 1 : 2).

Как и при всяком методе, связанном с подсчетом, точность определения зависит от числа подсчитанных стерильных пятен. Уже по одной этой причине определение концентрации фага, основанное на подсчете n стерильных пятен,

равной от 1 до 10% от общей площади, причем
еще повываете тяжелейшее, в особенности
дизайн-файл для разработки и из-за сто
нескандартивной и высокой жесткости
оверхностная кривизна и форма
и блещет кельвинской обильно
Благодаря ценной двойной и тройной
улырательная стоимость и цена
кратеридеально и в 100% и в 100%
коло 10%. обычно бывает ок
точескую возможность, независимо
й акредитивные скидки и скидки
04 в котором содержится и в том же
теперь ее ому обобщая и аналитическую
т, я неубеждает и предостерегает и
пурные до 100% предостерегает и
аршдангизация и обязательная
не его методика и структура и
ных пятен.

Метод определения активности животного вируса может быть иллюстрирован на примере оценки активности вируса вакцины. Если суспензия этого вируса вводится под кожу кролика с помощью иглы, через несколько дней на месте укола появляется красная опухоль. Для сравнения активности препаратов вируса со спины и боков кролика обстригается шерсть и на коже намечаются квадраты, например шесть рядов по восемь квадратов в каждом. Каждый ряд служит для испытания одного препарата вируса. Приготавливается серия из восьми различных концентраций суспензии (десяти- или трехкратных по отношению друг к другу), и определенный объем суспензии каждой концентрации инъецируется кролику. Суспензия наименьшей концентрации (наибольшего разбавления) не содержит вируса и не вызывает реакции, более же высокие концентрации вызывают ее. Наименьшая концентрация, при которой еще появляются признаки реакции, служит показателем силы препарата вируса. На рис. 14, а на боку кролика можно видеть два ряда квадратов (Саламан). В каждом ряду суспензия наивысшей концентрации инъецирована ближе к голове животного и вызывает наибольшую реакцию. Крайняя точка в этом опыте была достигнута на пятом разбавлении.

Даже одной частицы вируса достаточно, чтобы вызвать реакцию (Паркер, 1938). Если один и тот же препарат вируса исследуется в нескольких независимых сериях разбавлений, то вариация в положении крайней точки не превышает статистически неизбежной величины (Ли и Саламан, 1942).

ТЕХНИКА ОПЫТОВ ОБЛУЧЕНИЯ ВИРУСОВ

Если вирус облучается в суспензии, то из пробирки с вирусом, подвергаемой действию радиации, через определенные промежутки времени берут пробы и их активность оценивают соответствующими методами, описанными в предыдущем разделе. Контрольный препарат держат в возможно более сравнимых условиях, не подвергая облучению. В начале и в конце опыта из него также берут пробы, чтобы убедиться в отсутствии спонтанной инактивации. Таким образом получают кривую (например, рис. 15) зависимости активности вируса от дозы. С помощью этой кривой можно определить дозу, необходимую для снижения активности на любое число процентов. Следует настоятельно рекомендовать именно эту процедуру, а не определенные дозы, полностью инактивирующие препарат.

Опыты с суспензиями могут быть осложнены непрямой инактивацией вследствие ионизации воды, а не частиц вируса непосредственно, и если изучается прямой эффект, то следует рекомендовать облучение сухих вирусов. Этот метод имеет также и то преимущество, что он дает возможность использовать мягкие рентгеновы лучи, α -частицы и другие легко поглощаемые излучения. К счастью, многие вирусы можно высушить без потери ими активности. Если же вирусы склонны терять активность при высушивании,

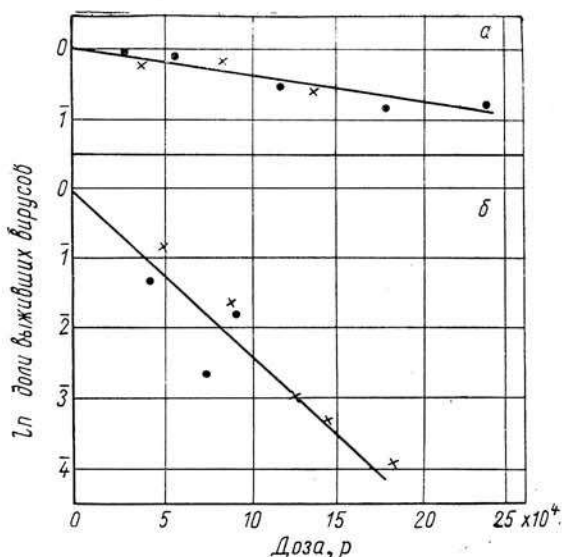


Рис. 15. Инактивация вируса табачной мозаики рентгеновыми лучами с длиной волны $1,5 \text{ \AA}$ (а) и вируса карликовой кустистости помидор, Ли и Смит, γ -лучами (б):
● — вирусы, облученные в сухом состоянии; × — вирусы, облученные в водной суспензии.

то можно рекомендовать добавление к ним перед высушиванием 0,5% лактозы.

С сухими вирусами удовлетворительные результаты дает следующий метод работы (Ли и Саламан, 1942). Каплю 5%-ной желатины распределяют по покровному стеклу и высушивают на теплой пластинке. На это покровное стекло градуированной пипеткой наносят каплю суспензии вируса, оставляющую после высыхания осадок в форме круглого пятна 6—8 мм в диаметре. После облучения покровное стекло опускают в определенное количество воды с температурой 40° С, где желатиновая пленка почти полностью растворяется и вирус вновь образует суспензию. Если исходная суспензия вируса содержит не более 1% твердого вещества, толщина слоя высушенного вируса на покровном стекле не превышает нескольких микронов и допускает применение мягких лучей.

ПРЯМОЕ И НЕПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗЛУЧЕНИЙ НА ВИРУСЫ

Если вирус облучается в водной суспензии, то ясно, что для интерпретации получаемых результатов первостепенную важность имеет установление зависимости получаемого эффекта от прямого действия, т. е. от ионизации вируса в результате прохождения через него ионизирующих частиц, или от непрямого, заключающегося в ионизации или возбуждении молекул воды, что приводит, например, к образованию свободных радикалов, которые затем действуют на вирус. Вопрос о том, как различить эти два типа действия, обсуждался в гл. II. Основное различие заключается в следующем. Если инактивация вируса зависит главным образом от образования «активированной воды», то доза инактивации¹ должна увеличиваться с повышением концентрации вируса, а также с прибавлением к раствору защитных веществ, способных конкурировать с вирусом за активированную воду. Если же вирус действует на частицы непосредственно, без активированной воды, то эта доза не должна зависеть от концентрации вируса или от прибавления защитных веществ.

Луриа и Экснер (1941) нашли, что при облучении бактериофагов в водных или солевых суспензиях скорость инактивации больше, чем при облучении их в бульонных суспензиях. Добавление к водной суспензии желатина приводит к снижению темпа инактивации до наблюдаемого в бульоне. Это указывает на то, что в водных суспензиях инактивация частично происходит непрямым путем, вероятно, при посредстве активированной воды, которая ответственна и за химические эффекты радиации в растворах. Прибавленный бульон или желатина, конкурируя за активированную воду, оказывает, таким образом, защитное действие при облучении вируса.

До некоторой степени сходные результаты были получены с очищенным препаратом вируса табачной мозаики (Ли, Смит, Холмс и Маркхэм, 1944). Препарат этот был облучен в нескольких различных концентрациях, а также в сухом виде. Для сухого вируса и для концентрированного раствора доза инактивации была одной и той же, для разбавленных же растворов она была ниже. Добавление к разбавленному раствору желатины приводило к повышению дозы инактивации почти до величины, характерной для сухого препарата. Полученные результаты приведены в табл. 30 и иллюстрируются рис. 16, а. Вывод из них сводится к тому, что не прямое действие может быть в значительной мере подавлено, если применять достаточные концентрации белка — все равно, вирусного или желатины. Однако в разбавленных растворах не прямое действие преобладает. Форма кривой выживания не может служить критерием прямого или непрямого действия, так как в обоих случаях получаются экспоненциальные кривые.

¹ Определяемая как доза, приводящая к снижению активности до 37% исходной.

Из табл. 30 видно, что если препарат содержит 0,00022 мг/мл вируса мозаики табака, то доза инактивации при комбинированном прямом и непрямом действии вдвое меньше, чем при одном прямом действии. Сопоставив эти данные с уравнением (II.9), найдем, что отношение ионных выходов для непрямого и прямого действия равно приблизительно $\gamma/\Gamma = 1/4000$. Неудивительно, что в случае таких огромных молекул ионизация в пределах молекулы имеет боль-

Таблица 30

Доза инактивации различных препаратов вируса мозаики табака¹

Концентрация, г/мл		Доза инактивации, $\times 10^5 p$	Концентрация, г/мл		Доза инактивации, $\times 10^5 p$
вируса	защитного вещества		вируса	защитного вещества	
Сухой	—	2,5	0,0000044	—	0,6
0,14	—	2,9	0,000022	Глюкоза 0,05	0,5
0,022	—	2,9	0,000022	Желатина 0,001	2,4
0,00022	—	1,5	0,000022	Желатина 0,01	2,4
0,000022	—	0,5			

¹ Ли, Смит, Холмс и Маркхэм, 1944.

ше шансов вызвать инактивацию, чем ионизация в окружающей воде, даже при отсутствии конкуренции со стороны защитных веществ.

Недостаточно хорошо очищенные суспензии вирусов, содержащие постоянные белки и другие примеси, способные оказывать защитное действие, инактивируются с одинаковой скоростью независимо от того, находятся они в растворе или в сухом состоянии. Кривые на рис. 15, относящиеся к препаратам растительных вирусов (Ли и Смит, 1940, 1942)¹, иллюстрируют это положение. Объясняется это тем, что при любом разведении, если активность вируса еще настолько высока, что ее можно определить, общая концентрация вируса и защитного вещества достаточна для того, чтобы не прямое действие имело меньшее значение, чем прямое.

На рис. 16, б изображена зависимость дозы инактивации вируса кроличьей папилломы Шопа при облучении его рентгеновыми лучами; от концентрации облучаемого препарата (Фридевальд и Андерсон, 1940, 1941; разработано Ли, Смитом, Холмсом и

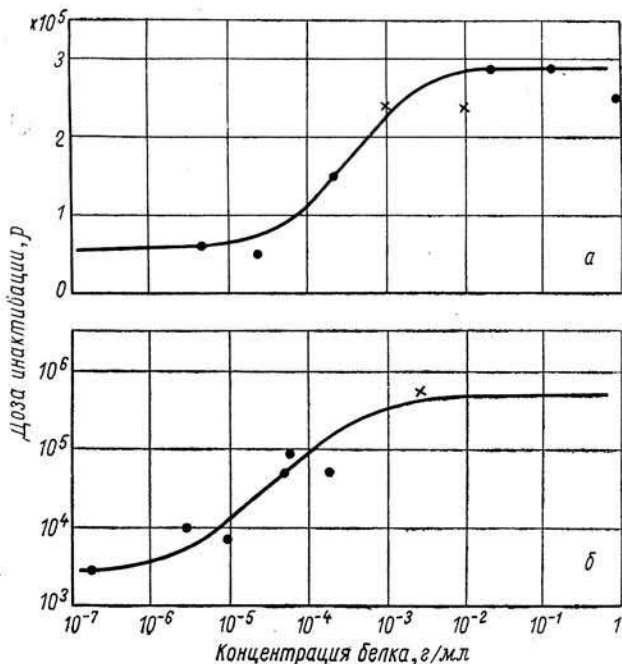


Рис. 16. Зависимость инактивирующей дозы от концентрации белка:

● — главным образом белок вируса; × — главным образом посторонний белок (а — вирус мозаики табака; Ли, Смит, Холмс и Маркхэм; б — вирус кроличьей папилломы, Фридевальд и Андерсон).

¹ Гоуэн (1939) также нашел, что темп инактивации набухших и сухих растительных вирусов одинаков.

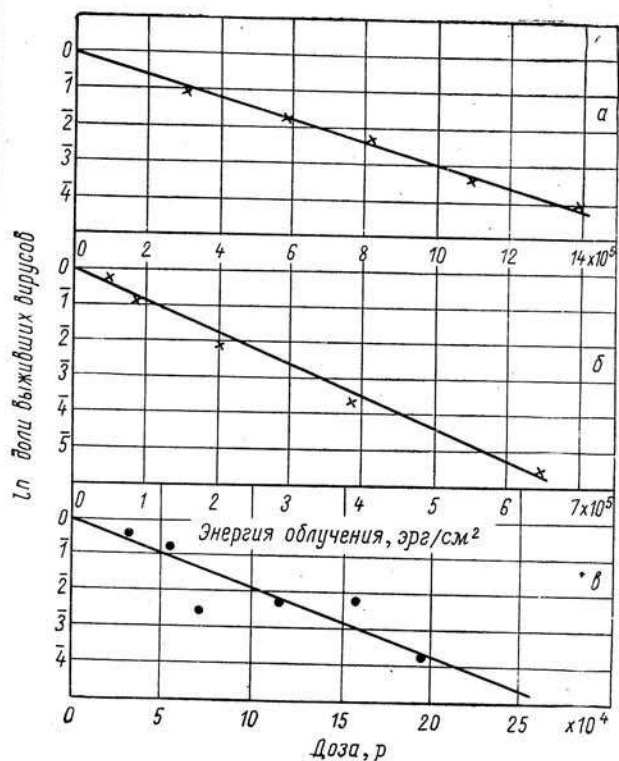


Рис. 17. Экспоненциальные кривые выживания облученных растительных вирусов (Ли и Смит):
 а — γ -лучи, \times — вирус картофеля; б — ультрафиолетовые лучи (2536 Å), вирус табачной мозаики; в — γ -лучи, вирус табачной мозаики.

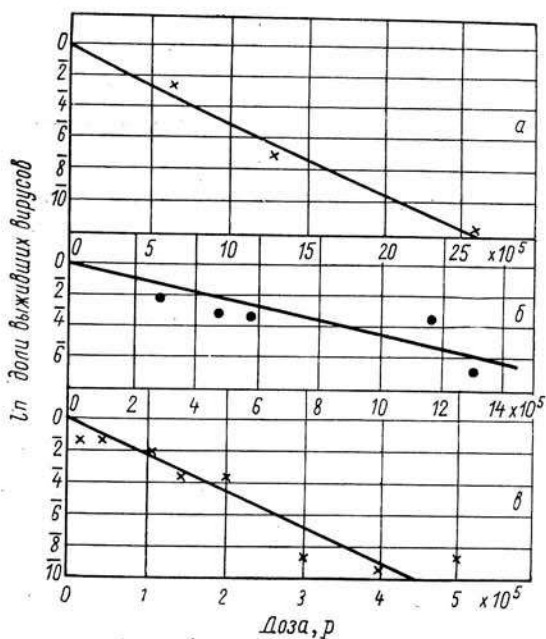


Рис. 18. Экспоненциальные кривые выживания облученных вирусов животных:
 а — рентгеновы лучи (1,5 Å), вирус вакцины (Гоуэн и Лукас); б — α -частицы, вирус вакцины (Ли и Саламан); в — рентгеновы лучи, вирус кроличьей папилломы Шопа (Сайвертон и др.).

Маркхэмом, 1944). Общая форма кривой такая же, как и кривой, полученной для вируса мозаики табака (см. рис. 16, а), и в обоих случаях объяснение, по-видимому, одно и то же.

Имеются указания, что для обоих этих вирусов с уменьшением концентрации доза инаktivации не уменьшается бесконечно, хотя имеющиеся данные и нельзя пока считать вполне убедительными. Это может зависеть от того, что, как изложено в гл. II, в очень разбавленных растворах большинство активных радикалов, вместо того чтобы реагировать с растворенным веществом, реагируют друг с другом. С другой стороны, поскольку в этих опытах не использовалась специально очищенная вода, эффект мог зависеть от случайного присутствия в воде минимального количества примеси, оказывавшей защитное действие.

Кривые на рис. 16 теоретические, вычисленные на основании уравнения (II.9), исходя из предположения, что в воде имелась концентрация примеси, обладавшей способностью к дезактивации, эквивалентной $6,1 \cdot 10^{-5}$ г/мл вируса (см. рис. 16, а) или $2,5 \cdot 10^{-6}$ г/мл (см. рис. 16, б). Отношения эффективности непрямого и прямого действия, при которых вычисленные кривые согласуются с опытными данными, соответственно равны $\gamma/\Gamma = 2,6 \cdot 10^{-4}$ (вирус мозаики табака) и $\gamma/\Gamma = 4,6 \cdot 10^{-4}$ (вирус кроличьей папилломы). В обоих случаях ионный выход для непрямого действия явно значительно меньше, чем для прямого.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЗАВИСИМОСТИ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСА ОТ ЕДИНИЧНОЙ ИОНИЗАЦИИ

Последующие разделы этой главы будут посвящены рассмотрению прямого действия излучений на вирусы, поэтому здесь ограничимся разбором только тех опытов, в которых вирусы облучались либо в сухом состоянии, либо в растворе, но в присутствии такой концентрации вирусного или постороннего белка, при которой не прямое действие не играет уже существенной роли. Фактически это относится к большинству опытов, так как сделать не прямой эффект ощутимым можно лишь проводя опыты при достаточно низкой концентрации белка, которая достигается только путем тщательной очистки вирусов.

Все проведенные до сих пор детальные исследования инаktivации вирусов ионизирующими излучениями показывают, что инаktivация каждой частицы вируса вызывается одной ионизацией. Критерии, дающие возможность распознать этот тип действия, перечислены в гл. III. Теперь перейдем к изложению результатов приложения этих критериев к экспериментальным данным по вирусам.

ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНЫЕ КРИВЫЕ ВЫЖИВАНИЯ

На рис. 15 и 17—19 приведены некоторые кривые выживания различных растительных и животных вирусов и бактериофагов, подвергнутых действию разных излучений (Гоуэн и Лукас, 1939; Ли и Смит, 1940, 1942; Вольман и Лакасань, 1940; Вольман, Холвек и Луриа, 1940; Сайвертон, Берри и Уоррен, 1941; Луриа и Экснер, 1941; Ли и Саламан, 1942 и неопубликованные данные). В работах, из которых взяты эти кривые, можно найти дополнительные примеры. На графиках нанесен логарифм доли вирусных частиц, выживающих при разных дозах, так что при экспоненциальной форме зависимости выживания от дозы экспериментальные точки должны в пределах ошибки опыта располагаться по прямой линии.

Ошибка оценки активности вируса иногда довольно велика, однако кривые не дают указания на наличие каких-либо систематических, не случайных отклонений.

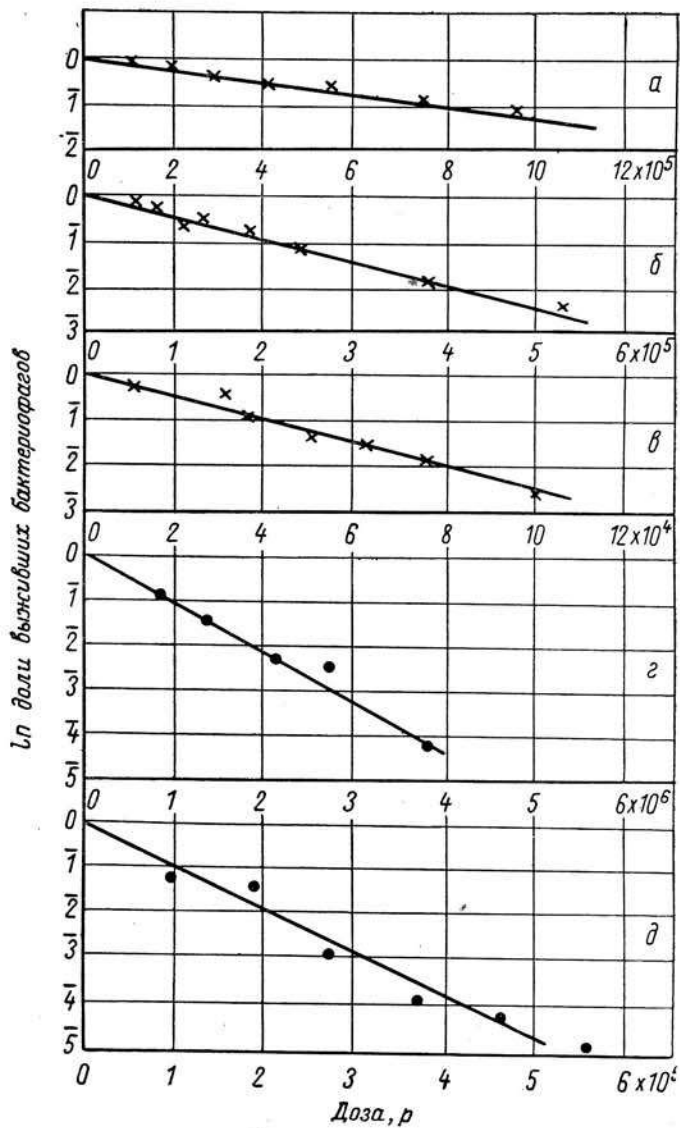


Рис. 19. Экспоненциальные кривые выживания облученных бактериофагов:

a — рентгеновы лучи (0,7 Å), фаг *S13* (Вольман и Лакасань); *б* — α -частицы и β -лучи, фаг *S16* (Вольман, Холвек и Лурна); *в* — рентгеновы лучи (жесткие), фаг *C16* (Лурна и Экснер); *г* — α -частицы, фаг *C36* (Ли и Саламан); *д* — рентгеновы лучи (1,5 Å), стафилококковый фаг *K* (Ли и Саламан).

НЕЗАВИСИМОСТЬ ДОЗЫ ИНАКТИВАЦИИ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ОБЛУЧЕНИЯ

До настоящего времени было проведено лишь несколько опытов по выяснению зависимости эффекта данной дозы от интенсивности облучения, т. е. от того, растянута ли она на большой промежуток времени при малой интенсивности или дана в течение краткого промежутка времени при большой интенсивности. Результаты этих опытов сведены в табл. 31. Можно считать, что они указывают на отсутствие зависимости дозы инаktivации от интенсивности облучения, если отвлечься от ошибок эксперимента.

Таблица 31

Независимость дозы инаktivации от интенсивности облучения

Вирус	Излучение	Интенсивность	Доза инаktivации	Отношение интенсивностей	Литература
Вирус некроза табака	Ультрафиолетовые лучи 2536 Å	$6,7 \cdot 10^{-4}$ <i>эрг·см⁻²·сек⁻¹</i> $5,6 \cdot 10^2$ <i>эрг·см⁻²·сек⁻¹</i>	$1,3 \cdot 10^4$ <i>эрг·см⁻²</i> $1,9 \cdot 10^4$ <i>эрг·см⁻²</i>	120 : 1	[1]
Вирус вакцины	Рентгеновые лучи 1,5 Å	$1,0 \cdot 10^4$ <i>р/мин</i> $8,32 \cdot 10^2$ <i>р/мин</i>	$1,04 \cdot 10^5$ р $0,98 \cdot 10^5$ р	12 : 1	[2]
Стафилококковый фаг К	То же	$1,34 \cdot 10^4$ <i>р/мин</i> $4,72 \cdot 10^2$ р/мин	$0,935 \cdot 10^5$ р $0,822 \cdot 10^5$ р	28 : 1	[3]
Фаг С36	» »	$1,54 \cdot 10^4$ р/мин $8,13 \cdot 10^2$ <i>р/мин</i>	$5,08 \cdot 10^5$ р $4,17 \cdot 10^5$ р	19 : 1	[3]

1. Ли и Смит (1940).
2. Ли и Саламан (1942).
3. Ли и Саламан (не опубликовано).

ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗЫ ИНАКТИВАЦИИ ОТ ПЛОТНОСТИ ИОНИЗАЦИИ ИЗЛУЧЕНИЯ

В табл. 32 приведены результаты опытов по выяснению зависимости дозы инаktivации от длины волны и типа излучения. При проведении подобных опытов желательно, чтобы действию различных излучений подвергались пробы, взятые из одной и той же порции вируса, и чтобы обработка и учет

Таблица 32

Зависимость дозы инаktivации ($\times 10^6$ р) от плотности ионизации излучения
(плотность ионизации возрастает в таблице слева направо. Все дозы даны в $10^6 \times$ р)

Вирус	Рентгеновые лучи 0,7 Å	Рентгеновые лучи 1,5 Å	Рентгеновые лучи 2,1 Å	Литература
Штаммы вируса мозаики табака:				
вирус зеленой мозаики . . .	0,07	0,25	0,50	[1]
вирус Аукуба мозаики . . .	0,09	0,15	0,45	—
Другие штаммы вируса этой группы	0,11	0,22	0,40	—

Вирус	γ -Лучи	Рентгеновы лучи 1,5 Å	Рентгеновы лучи 8,3 Å	α -Частицы 4 Мэв	Литерату- ра
Вирус мозаики табака . .	0,37	0,43	1,49	1,90	[2]
Вирус некроза табака . .	0,67	0,94	5,15	—	
Вирус кустистой карлико- вости помидора	0,45	0,62	3,10	2,56	—
Вирус вакцины	0,080	0,104	—	0,211	[3]
Дизентерийный фаг <i>S13</i>	0,58	0,99	—	3,50	[4]
Коли фаг <i>C36</i>	0,21	0,43	—	0,94	—
Стафилококковый фаг <i>K</i>	0,079	0,109	—	0,45	—
		Рентгеновы лучи 0,15 Å	Рентгеновы лучи 0,7 Å	α -Лучи	
Дизентерийный фаг <i>C16</i>		0,039	0,045	0,30	[5]

1. Гоуэн (1940); вирус облучался в растворе.
2. Ли и Смит (1942); облучался сухой вирус.
3. Ли и Саламан (1942); облучался сухой вирус.
4. Ли и Саламан (не опубликовано); облучался сухой вирус.
5. Вольман, Холбек и Луриа (1940); облучения производились в растворе.

этих проб производились насколько возможно одинаково. Не рекомендуется сравнивать дозы инактивации для различных излучений, если эти дозы были определены разными авторами.

Данные табл. 32 показывают с несомненностью, что доза инактивации увеличивается от γ -к рентгеновым лучам и далее к α -частицам и что при использовании мягких рентгеновых лучей разной длины волны доза инактивации увеличивается с увеличением длины волны. Если же сравнивать различные длины волн жестких рентгеновых лучей, то заметной разницы в дозах инактивации не наблюдается (Луриа и Экснер, 1941).

Такого общего увеличения дозы инактивации с увеличением плотности ионизации и следует ожидать, если мы имеем дело с эффектом облучения, причиной которого являются единичные ионизации (ср. с данными гл. III). Вместе с формой кривой выживания и независимостью дозы инактивации от интенсивности облучения факт увеличения этой дозы с увеличением плотности ионизации служит экспериментальным доказательством того, что инактивация вируса представляет собой пример эффекта, вызываемого единичной ионизацией.

СВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗМЕРОМ ВИРУСА И ДОЗОЙ ИНАКТИВАЦИИ

После того как установлено, что инактивация вируса относится к категории эффектов, к которым применима «одноионизационная» теория мишени, можно воспользоваться графиком *A* рис. 8 (см. гл. III) для определения размера мишени на основании экспериментально установленной дозы инактивации. Особый интерес представляет сравнение размера мишени с размером частицы вируса. Дозы инактивации некоторых вирусов при облучении их рентгеновыми или γ -лучами, а также размеры этих вирусов приведены в табл. 33¹.

¹ В табл. 33 и на рис. 20 нет данных о вирусе мозаики табака и X-вирусе картофеля, потому что эти вирусы имеют вид палочек определенного диаметра, но очень различной длины. Длина наименьшего вируса, способного вызвать заражение, неизвестна.

На рис. 20 те же данные представлены в виде графика, показывающего связь между дозой инактивации и диаметром вируса. На этом графике ясно видна отрицательная корреляция между размером вируса и дозой инактивации¹.

Таблица 33

Связь между размером вируса и дозой инактивации для рентгеновых и γ -лучей (диаметры даны для негидратированных вирусов)

Вирус	Диаметр, мк	Доза инактивации, $\times 10^6$ p	Литература
Фаг S13	16	0,39	[1]
»	16	0,58	[2]
Вирус кольцевой пятнистости табака	19	0,46	[3]
Вирус некроза табака	25	0,67	[3]
Вирус кустистой карликовости помидоров	29	0,45	[3]
Фаг S13	~31	0,12	[4]
Вирус энцефалита (Сен-Луи)	~37	~0,1	[5]
Фаг S36	~42	0,10	[1]
»	~42	0,21	[2]
Фаг <i>B. megatherium</i>	~43	0,09	[1]
Вирус кроличьей папилломы Шоба	48	0,44	[6]
Фаг P28	50	0,09	[4]
Стафилококковый фаг К	64	0,054	[1]
»	64	0,045	[4]
»	64	0,079	[2]
Фаг S16	~68	0,054	[1]
»	~68	0,040	[4]
»	~68	0,039	[7]
Фаг T105 α	68	0,059	[1]
Вирус куриной чумы	~80	0,1	[8]
Фаг PC	80	0,04	[9]
Фаг <i>B. subtilis</i>	~110	0,044	[1]
Вирус вакцины	200	0,08	[10]
Фаг <i>Streptococcus B</i>	—	0,20	[11]
Фаг <i>Streptococcus C</i>	—	0,11	[11]
Фаг <i>Streptococcus D</i>	—	0,06	[11]
Вирус кроличьей фибромы Шоба	170	0,008	[12]

1. Уолман и Лакасень (1940). На основании таблиц, приведенных этими авторами, были построены логарифмические кривые выживания и определены 37%-ные дозы. Приведенные авторами дозы рентгеновых лучей определены для поверхности слоя бульона глубиной 1 см; умножением на 0,52 их можно привести к средним дозам в жидкости. Множитель 0,52 (вычислен нами) учитывает уменьшение интенсивности радиации в жидкости вследствие поглощения и вследствие увеличения расстояния от антикатода рентгеновской трубы.

2. Ли и Саламан (не опубликовано).

3. Ли и Смит (1942).

4. Лурна и Экснер (1941).

5. Мур и Керстен (1937). На основании неполных данных, приведенных этими авторами, можно определить лишь порядок величины дозы инактивации.

6. Сайвертон, Берри и Уоррен (1941).

7. Вольман, Холвек и Лурна (1940).

8. Левин и Ломински (1936). Порядок величины дозы инактивации определен на основании того факта, что доза от 10^6 до $1,5 \cdot 10^6$ дает такой же эффект, как и разбавление в $5 \cdot 10^6$ раз.

9. Неопубликованные данные Лурна и Экснера, цитируемые в работе Лурна и Андерсона (1942). Доза инактивации прямо не сообщается, но о ней можно судить по указанию, что размер мишени оказался таким же, как и для фага S16.

10. Ли и Саламан (1942).

11. Экснер и Лурна (1941).

12. Фридевальд и Андерсон (1943).

На рис. 21 таким же образом представлена связь между дозой инактивации и диаметром вируса в случае облучения α -частицами. Действию α -частиц были подвергнуты лишь немногие вирусы; дозы инактивации вирусов, представленных на рис. 21, были определены Вольманом, Холвеком и Лурна, Ли

¹ На существование такой корреляции в случае бактериофагов указывают Вольман и Лакасень (1940).

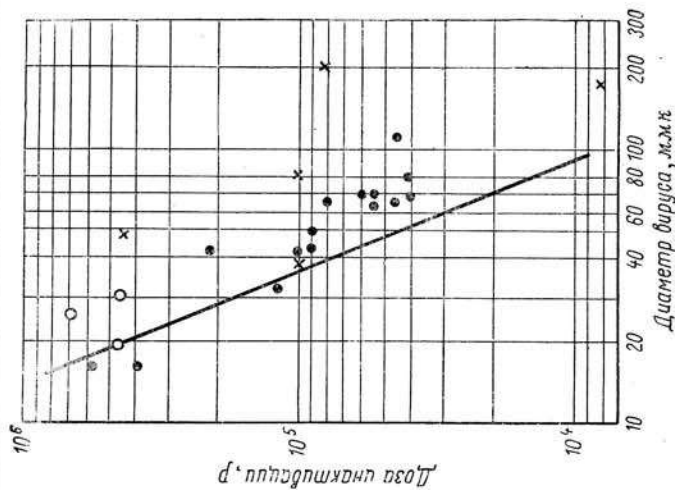


Рис. 20. Связь между диаметром вируса и дозой инактивации (для рентгеновых и γ -лучей). Кривая представляет собой отношение между диаметром мишени и дозой инактивации рентгеновыми лучами с длиной волны 0,15А, вычисленное в предположении, что имеется одна сферическая мишень, в пределах которой достаточно одной или нескольких ионизаций для инактивации вируса (● — фаги; ○ — растительные вирусы; × — вирусы животных).

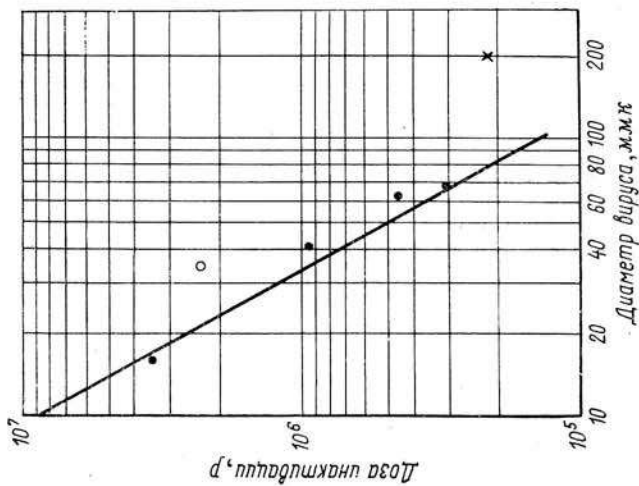


Рис. 21. Связь между диаметром вируса и дозой инактивации (для α -частиц). Кривая представляет собой отношение между диаметром мишени и дозой инактивации α -частицами с энергией в 4 Мэв, вычисленное в предположении, что имеется одна сферическая мишень, ионизация которой, одна или более, способна инактивировать вирус (● — фаги; ○ — растительный вирус; × — животный вирус).

и Смитом, Ли и Саламаном и приведены в табл. 32. Корреляция между дозой инактивации и размером вируса отчетливо выражена и в этом случае.

На рис. 8 (кривые А) изображены для разных излучений кривые 37%-ной дозы для случая, когда эффект излучения обусловлен возникновением одной или нескольких ионизаций в пределах сферической мишени данного диаметра. Соответствующие кривые перенесены с рис. 8 на рис. 20 и 21. Можно видеть, что характер вычисленных кривых зависимости дозы инактивации от размера мишени очень сходен с характером экспериментально установленной связи между дозой инактивации и размером частиц вируса¹. Если бы мы вычислили размеры мишеней на основании доз инактивации, то для 20 из 23 точек рис. 20 (для 15 вирусов из 18) полученные диаметры отличались бы от действительных диаметров вирусов не более чем вдвое, а для 5 вирусов из 6, приведенных на рис. 21, — не более чем в 1,5 раза. На этом основывается предложение использовать дозу инактивации для вычисления размера вирусов (Гоуэн, 1940; Вольман, Холвек и Луриа, 1940; Ли, 1940b; Луриа и Экснер, 1941).

Корреляция между вычисленными размерами мишени и размерами вирусов слишком велика, чтобы ее можно было считать случайной. Во многих случаях разница между размерами вируса и мишени лежит в пределах возможных неточностей в определении размеров вируса, вычисления теоретической кривой и экспериментального определения дозы инактивации. Это соответствие имеет большое значение для теории биологического действия радиации.

Количественное изучение действия излучений на вирусы было начато лишь совсем недавно. Однако результаты, наводившие на мысль о применении теории мишени, были получены еще раньше, в особенности при изучении генных мутаций, вызванных облучением, и действия излучений на бактерии. На основании результатов, полученных в этих исследованиях, были вычислены размеры мишеней, однако, поскольку не было других способов определения этих размеров, объяснение оставалось довольно гипотетическим. В случае же многих вирусов размер мишени по крайней мере в первом приближении, по-видимому, идентичен с размером самого вируса, и метод вычисления, предложенный для определения размера мишени на основании дозы инактивации, приводит к результатам, достаточно хорошо согласующимся с результатами определения размеров вирусов другими методами.

Конечно, приложимость теории мишени в случае инактивации вирусов еще не доказывает, что она пригодна для других биологических эффектов радиации. Приложимость теории мишени в случае вирусов показывает, однако, что то минимальное количество энергии, которое представляет собой единичная ионизация, может вызвать уловимый эффект — допущение, казавшееся многим исследователям невероятным. Кроме того, в тех случаях, когда теория мишени применима, вычисленные размеры мишени довольно близки к истинным размерам соответствующей биологической структуры. Это заставляет думать, что вычисленные, например, для генных мутаций размеры мишени достаточно близки к действительным размерам гена.

Подчеркнув важность общего совпадения распределения экспериментальных точек и хода теоретических кривых на рис. 20 и 21, перейдем к обсуждению имеющихся частных расхождений.

В случае более крупных вирусов эти расхождения сводятся к тому, что размеры мишени оказываются меньше размеров вируса. В случае же более мелких вирусов подобной тенденции не обнаруживается. Наиболее мелкий из изученных до сих пор вирусов — дизентерийный фаг S13; величина этого

¹ Это соответствие было бы еще большим, если бы мы пользовались размерами вирусов, определенными методом фильтрации, вместо несколько больших размеров, которые в настоящее время считаются более правильными.

фага определена достаточно надежно¹. Данные табл. 34 показывают, что размеры мишени, определенные по кривым *A* рис. 8 (см. гл. III) на основании доз инактивации, установленных при облучении тремя различными типами излучений, находятся в согласии друг с другом, несмотря на то, что крайние величины доз инактивации относятся как 6 : 1. Эти размеры мишени соответствуют размерам вируса, определенным методами фильтрации, седиментации и диффузии.

Таблица 34

Инактивация фага *S13*¹ (Ли и Саламан, не опубликовано)

Показатель	γ-Лучи	Рентгеновы лучи (1,5 Å)	α-Частицы (4 Мэв)
Доза инактивации, × 10 ⁶ р	0,58	0,99	3,5
Диаметр мишени, мкм	15,5	15,9	16,3

Примечание. Диаметр негидратированного вируса равен 16 мкм, гидратированного — 18 мкм.

Таблица 35

Инактивация стафилококкового фага *K*¹ (Ли и Саламан, не опубликовано)

Показатель	γ-Лучи	Рентгеновы лучи (1,5 Å)	α-Частицы (7 Мэв)	α-Частицы (4 Мэв)
Доза инактивации, × 10 ⁶ р	0,079	0,109	0,21	0,45
Диаметр мишени, мкм	31	40	58	50

Примечание. Диаметр негидратированного вируса равен 64 мкм, гидратированного — 75 мкм.

В качестве примера результатов, получаемых с несколько более крупными вирусами, для которых вычисленный размер мишени бывает несколько меньше размера вируса, в табл. 35 приведены данные по стафилококковому фагу *K*. Можно видеть, что в этом случае размеры мишени не только довольно значительно уступают размерам вируса, но и увеличиваются при переходе от γ-лучей к рентгеновым и далее к α-частицам. В гл. III обсуждались те чрезмерные упрощения, которые допущены в простой модели, лежащей в основе вычислений размеров мишени. В частности, возможно, что в некоторых точках вероятность инактивации, вызываемой ионизацией, может быть промежуточной между теми крайними значениями — единицей и нулем, которые только и учитываются простой моделью. Как было показано, подобное чрезмерное упрощение может привести к тому, что размеры мишени, вычисленные на основании данных по γ-лучам, будут меньше вычисленных на основании данных по α-частицам, и, возможно, что результаты облучения стафилококкового фага *K* этим и объясняются. Но, с другой стороны, можно было бы ожидать, что то

¹ Все методы, которыми определялись размеры фагов *S13* и *K*, дают величину гидратированных частиц. Размеры негидратированных частиц, приведенные в табл. 34 и 35, вычислены на основании размеров гидратированных вирусов в предположении, что после высушивания они приобретают плотность 1,35 г/см³, типичную для сухих растительных вирусов и безводных белков вообще.

же самое чрезмерное упрощение приведет к аналогичному несоответствию и в случае дизентерийного фага, чего на самом деле не наблюдается.

Однако меньшая величина вычисленных размеров мишени по сравнению с размером вируса может также означать, что не весь объем вируса чувствителен к облучению. Чувствительными к облучению мы называем части вируса, которые настолько существенны для его инфекционности, что химическое изменение в них, вызываемое ионизацией, ведет к утрате инфекционности. Несомненно, что в клетках высших организмов лишь очень небольшая часть клеточного материала так существенна, что единичная ионизация в нем может вызвать уловимый эффект.

Интерпретируя результаты облучения стафилококкового фага *K* в соответствии с соображениями, изложенными на стр. 78—79, мы можем заключить, что около 12% объема вируса чувствительно к облучению и что чувствительный материал не составляет единой сферической массы, а имеет форму пластинки (нити) или состоит из многих отдельных¹.

Электронные микрофотографии (Лурия и Андерсон, 1942) более крупных фагов показывают наличие в этих фагах некоторой внутренней структуры, свидетельствующей о том, что частица фага неоднородна и, следовательно, вполне вероятно ее дифференцировка на чувствительную и нечувствительную к облучению части.

С другой стороны, некоторые из мелких растительных вирусов были получены в кристаллическом виде и считается, что их частицы представляют собой отдельные молекулы нуклеопротеида. Если это справедливо и в отношении еще более мелкого фага *S13*, то основанный на опытах облучения вывод, что в этом фаге нет дифференциации на чувствительную и нечувствительную к облучению части, становится достаточно вероятным.

В случаях вирусов средней величины, вроде только что рассмотренного стафилококкового фага *K*, расхождение между размерами мишени и вируса заставляет предполагать наличие подобной дифференциации. Но мы не можем настаивать на этом со всей решительностью, поскольку чрезмерная упрощенность модели, лежащей в основе вычислений, может служить альтернативным объяснением небольших несоответствий этого рода. Положение, однако, оказывается иным в случае наиболее крупного из изученных до сих пор вирусов, а именно вируса вакцины, который на рис. 20 и 21 представлен точками, наиболее отклоняющимися от теоретических кривых.

Размер этого вируса известен достаточно хорошо; нет также оснований подозревать наличие серьезных ошибок в данных по облучению. Расхождения в табл. 36 между размерами мишени, определенными на основании опытов

Таблица 36

Неприложимость теории одиночной сферической мишени к крупным вирусам [вирус вакцины по данным Ли и Саламана (1942)]

Показатель	γ -Лучи	Рентгеновы лучи (1,5 Å)	α -Частицы (4 Мэв)
Доза инактивации, $\times 10^6 p$	0,0180	0,104	0,211
Диаметр мишени, м.мк.	31	41	70

Примечание. Средний диаметр негидратированного вируса равен 206 м.мк, гидратированного — 235 м.мк.

¹ Согласно теории многих мишеней, в наибольшем соответствии с экспериментально установленными дозами инактивации находится предположение, что имеется 14 мишеней с диаметром 12,5 м.мк.

с различными излучениями, с одной стороны, и размерами мишеней и вируса — с другой, слишком велики, чтобы их можно было объяснить ошибками опыта или чрезмерной упрощенностью модели.

Несомненно поэтому, что вирус вакцины дифференцирован на нечувствительный и чувствительный к облучению материал, причем последний занимает не больше 1% всего объема вируса. В этом отношении вирус вакцины имеет больше сходства с бактериями, чем с более мелкими вирусами (подробнее см. в гл. IX).

ПРИРОДА ВИРУСОВ

Во введении к этой главе отмечалось, что в типичной клетке высокоспецифичный и генетически важный нуклеопротеид, составляющий хромосомы, занимает относительно небольшую часть всей клетки. В мелких кристаллизующихся вирусах нет такой дифференциации на генетически важный нуклеопротеид и цитоплазму, поскольку частица вируса построена только из нуклеопротеида. В отношении более крупных вирусов данных, полученных прямыми методами, мало. Некоторые сведения о природе вирусов могут дать, по-видимому, опыты с облучением. Чувствительный к облучению материал, в пределах которого единичная ионизация ведет к инаktivации вируса, следует идентифицировать с генетически важным нуклеопротеидом, потому что вряд ли ионизация в пределах менее специфичной цитоплазмы может привести к инаktivации. Определение дозы инаktivации дает возможность вычислить объем чувствительного материала, а сравнение его с объемом вируса позволяет определить, какую часть последнего составляет этот чувствительный к облучению материал. Так можно показать, что самые мелкие вирусы в соответствии с химически установленным их составом из одного только нуклеопротеида почти полностью чувствительны к облучению. Один из наиболее крупных вирусов — вирус вакцины обнаруживает дифференциацию на чувствительный и нечувствительный к облучению материал, сравнимую с дифференциацией высших клеток. Генетически самые мелкие вирусы можно рассматривать как «голые гены», тогда как наиболее крупные вирусы ближе к одноклеточным организмам. Опыты облучения дают возможность определить, к какой из этих категорий данный вирус относится.

ИНАКТИВАЦИЯ ВИРУСОВ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМИ ЛУЧАМИ

Количественных исследований по инаktivации вирусов ультрафиолетовыми лучами было проведено немного (Холлендер и Даггар, 1936; Прайс и Гоуэн, 1937; Риверс и Гейтс, 1928; Мак-Кинлей, Фишер и Холдэн, 1926; Олитский и Гейтс, 1927; Ли и Смит, 1940). Кривые выживания в этом случае относятся к типу экспоненциальных и эффект данной дозы не зависит от времени, в течение которого она дается. Эти результаты заставляют предполагать, что поглощение одного ультрафиолетового кванта способно вызвать инаktivацию, подобно тому как соответствующие результаты опытов с ионизирующими излучениями заставляют предполагать, что инаktivацию может вызвать единичная ионизация или одна ионизирующая частица. В случае ультрафиолета невозможна дополнительная проверка, подобная той, какую в случае ионизирующих излучений представляет собой увеличение дозы инаktivации с увеличением плотности ионов. Поэтому нельзя считать, что достаточность поглощения одного ультрафиолетового кванта для инаktivации установлена с такой же степенью достоверности, с какой установлена достаточность одной ионизации.

Если, однако, принять, что инаktivация при облучении ультрафиолетовыми лучами вызывается единичными квантами, то можно вычислить квантовый выход данной реакции, т. е. вероятность того, что поглощение одного кванта частицей вируса приведет к инаktivации. Квантовый выход оказы-

вается очень низким, например, в случае вируса мозаики табака¹, облученного ультрафиолетовыми лучами с длиной волны $\lambda = 2536 \text{ \AA}$, он равен $7 \cdot 10^{-5}$. В неорганических газовых реакциях квантовые выходы порядка единицы обычны. Однако для крупных органических молекул были получены более низкие квантовые выходы², а потому для значительно более крупных молекул вируса мозаики табака очень низкие величины квантового выхода представляются возможными (ср. Иордан, 1938b; Краузер, 1938).

Ясно, что рассчитывать на основании данных по инактивации вирусов ультрафиолетовыми лучами размеры частиц вируса или мишеней невозможно, так как если положение, что единичная ионизация неизбежно ведет к инактивации, и кажется достаточно хорошо проверенным, то предположение о неизбежности инактивации в результате поглощения единичного ультрафиолетового кванта находится в явном противоречии с данными о вирусе мозаики табака.

¹ На основании данных Убера (1941), пересчитанных с учетом результатов по инактивации, полученных Ли и Смитом (1940).

² Например, 0,017 для инактивации трипсина при $\lambda = 2536 \text{ \AA}$ (Убер и Мак-Ларен, 1941).

ГЛАВА V ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОБЛУЧЕНИЯ

МЕХАНИЗМ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ¹

Обычно принято считать, что современная генетика берет свое начало с 1900 г., когда были повторены опыты Менделя, сделанные за сорок лет до этого, и оценено все их значение. Основные принципы генетики лучше всего могут быть объяснены на примере этих часто приводимых опытов.

Мендель работал с двумя чистыми линиями садового гороха: высокой и низкой. Первое поколение (F_1) от скрещивания этих линий состояло из высоких растений. Если растения первого поколения (F_1) подвергались самоопылению, то их потомство (F_2) состояло из высоких и низких растений в отношении 3 : 1. Все низкие растения при самоопылении давали в потомстве только себе подобных; так же вела себя и одна треть высоких растений. Остальные высокие растения вели себя сходно с растениями F_1 , т. е., будучи внешне (фенотипически) высокими, они при самоопылении давали в потомстве высокие и низкие растения в отношении 3 : 1; это показывало, что по своей наследственной сущности (генотипически) они были гибридами. Мендель дал этим наблюдениям следующее объяснение, которое оставалось в силе без изменения и впоследствии: гаметы (половые клетки) высоких растений несут фактор T , а гаметы низких растений — фактор t . Таким образом, растения F_1 несут факторы Tt , и, поскольку они фенотипически высокие, фактор T называется доминантным, а фактор t — рецессивным. Гаметы растений F_1 с одинаковой частотой получают факторы T и t , и поэтому при самоопылении комбинации TT , Tt , tT и tt возникают также с одинаковой частотой. Таким образом, во втором поколении (F_2), возникающем от самоопыления растений F_1 , появятся высокие растения, дающие в потомстве лишь себе подобных (TT), затем растения, сходные с теми, которые были в F_1 (Tt), высокие, но дающие в потомстве 1/4 низких форм, и, наконец, дающие лишь себе подобных, низкие растения (tt), причем эти три типа растений находятся в количественном отношении 1 : 2 : 1.

Было установлено, что и другие признаки гороха наследуются таким же образом. Так, при скрещивании линии с желтыми семенами с линией, имеющей зеленые семена, в F_1 получались желтые семена, а в F_2 — желтые и зеленые в отношении 3 : 1, при этом фактор зеленой окраски (y) был явно рецессивным по отношению к фактору желтой окраски (Y). Подобно этому, фактор мор-

¹ Читателю, желающему ознакомиться с основными положениями цитологии и генетики, можно рекомендовать следующую литературу: Э. Вильсон. Клетка, ее роль в развитии и наследственности. Т. I, 1936; Т. II, М—Л, Биомедгиз (перевод с англ.); Н. П. Дубинин. Проблемы радиационной генетики. М., Госатомиздат, 1961; Х. Фриц-Ниггли. Радиобиология, ее основы и достижения (перевод с нем.). М., Госатомиздат, 1961; П. Александр. Ядерное излучение и жизнь (перевод с англ.). М., Атомиздат, 1960; Сб. «Химические основы наследственности» (под ред. И. Л. Кнуньянца и Б. Н. Сидорова.) М., Изд-во иностр. лит., 1960. Р. Вагнер, Х. Митчелл. «Генетика и обмен веществ». М., Изд-во иностр. лит., 1958. — Прим. ред.

щинистых семян (r) оказался рецессивным от отношению к фактору круглых семян (R). Когда были скрещены линии гороха, отличающиеся друг от друга по обоим этим признакам, то оказалось, что в F_2 наблюдается *независимая перекombинация* этих признаков. Это значит, что при скрещивании растений с желтыми круглыми семенами, дающих при самоопылении лишь себе подобное потомство — $YYRR$, с растениями, имеющими зеленые морщинистые семена ($yyrr$), в F_1 получались растения $YyRr$; гаметы же F_1 были не только YR и yr , но с той же частотой получались гаметы Yr и yR .

Однако подобная независимая перекombинация найдена не для всех пар признаков. Например, у человека гемофилия и цветная слепота оказываются *сцепленными*. Если в родословной, где встречаются лица с цветной слепотой и гемофилией, один из членов семьи имеет и цветную слепоту, и гемофилию, то среди других членов данной родословной редко встречаются лица, страдающие только цветной слепотой, но не обнаруживающие гемофилии, и наоборот. Если же, с другой стороны, вступают в брак члены двух семей, в одной из которых встречается гемофилия, а в другой — цветная слепота, то в потомстве от такого брака редко будут встречаться люди, у которых будет одновременно и гемофилия, и цветная слепота.

У такого организма, как кукуруза, у которой было изучено много менделирующих признаков, все они могут быть распределены в *группы сцепления*, которых у кукурузы десять; внутри каждой группы признаки сцеплены (как гемофилия и цветная слепота у человека), а признаки, относящиеся к разным группам, не сцеплены (как форма и окраска семян у гороха).

Тот факт, что наследование большинства признаков, например роста или математических способностей у человека, как будто не подчиняется законам Менделя, объясняется тем, что в основе этих признаков может лежать большое количество независимо комбинирующихся менделевских факторов. Простота законов Менделя в случаях, подобных разобранным выше, когда можно наблюдать расщепление отдельных признаков, говорит о простом механизме наследственности.

Этот механизм обеспечивается *хромосомами*. Хромосомы представляют собой состоящие из нуклеопротеидов нитевидные структуры, которые находятся в ядрах практически всех клеток и хорошо окрашиваются основными красками, когда клетка находится в процессе деления; в другие периоды жизни клетки обнаружить их трудно.

Половые клетки растения или животного содержат n хромосом. Это число широко варьирует у разных видов — от одной хромосомы до нескольких сотен, но оно постоянно для каждого вида, например у человека $n = 24$. Когда при оплодотворении сперматозоид сливается с яйцеклеткой, образуется клетка, содержащая $2n$ хромосом; так, для человека $2n = 48$ ¹. Хромосомы половой клетки, как правило, все разные и в благоприятных случаях их можно различить по величине и форме под микроскопом. Каждая хромосома, внесенная мужской половой клеткой (за одним исключением), в основном идентична (*гомологична*) соответствующей хромосоме, внесенной женской половой клеткой. Одна пара хромосом — половые хромосомы у многих животных, включая человека и плодовую мушку дрозофилу, — является исключением в том отношении, что в оплодотворенном яйце (или *зиготе*), которое разовьется в мужской организм, две хромосомы, составляющие пару, различны: можно отличить X -хромосому, внесенную яйцеклеткой, и Y -хромосому, внесенную спермием. С другой стороны, зигота, которая должна дать женский организм, имеет две X -хромосомы. Имеются спермии двух типов: одни несут X -хромосому и дают начало зиготам, развивающимся в самок, другие несут Y -хромосому и образуют зиготы, дающие самцов. У птиц и бабочек гетерогаметная самка имеет хромосомы XU . Семенные растения и многие низшие животные не всегда имеют механизм определения пола типа XU .

¹ В настоящее время точно установлено, что число хромосом в клетках человека равно 46. — *Прим. ред.*

ническое яйцо делится. Оно делится на две дочерние клетки, каждая из которых имеет свой набор хромосом. В результате процесса деления создается новое поколение клеток, образующих организм.

При каждом делении клетки происходит процесс, в результате которого дочерние клетки получают свой набор хромосом. Стадия митоза (деление) делится на две стадии: профаза и метафаза. Прозафаза представляет собой деление ядра, обычно длинные тонкие нити хромосомы, которые в результате деления укорачиваются и конденсируются в короткие и толстые. Поэтому в метафазе хромосомы имеют вид толстых коротких палочек, окрашенных в темный цвет. Благодаря интенсивной работе в этой стадии хромосомы распределяются по экватору клетки.

На ранней стадии (а иногда процесс во время метафазы) каждая хромосома делится в соматической ткани на две половинки, каждая из которых отделяется от другой. В конце митоза (метафаза) хромосомы располагаются по экватору клетки. Ответственность за передвижение хромосом еще не возложена на клетки в анафазе.

Поскольку каждая *соматическая клетка* (т. е. клетка тканей) в отличие от половых клеток содержит $2n$ хромосом, каждый ген присутствует в ней в двойном количестве: один из них получен от отца, другой — от матери. Когда линии различаются по менделирующему признаку, то соответственно этому и гены в этих двух линиях чем-то отличаются друг от друга. В этом случае говорят о двух аллеломорфах определенного гена. Так, один из генов, влияющий на окраску глаз плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, существует в виде нескольких аллеломорфов, которые в *гомозиготном* состоянии (т. е. когда один из аллеломорфов присутствует в двойном количестве) дают разную окраску глаз, описанную как белый цвет, коралловый, эозиновый, вишневый, желтоватый, цвет слоновой кости и другие. Все эти гены рецессивны по отношению к аллеломорфу *дикого типа*, который встречается чаще и дает темно-красную окраску глаза.

Если произведено скрещивание двух разных линий, потомство будет содержать два разных аллеломорфа, т. е. будет *гетерозиготно* по определенному гену.

Мы должны, вообще говоря, ожидать при этом промежуточный фенотипический эффект, и это иногда так и бывает, но практически фенотип чаще почти одинаков с тем, который обусловлен действием одного из аллеломорфов в гомозиготном состоянии, так что присутствие другого аллеломорфа, который мы обозначим как *рецессивный*, можно обнаружить только постановкой специальных скрещиваний.

Поведение менделирующих признаков при скрещиваниях объясняется поведением хромосом в мейозе и при оплодотворении. Несцепленным признакам соответствуют гены, расположенные в разных хромосомах, а сцепленные обусловлены генами, локализованными в одной и той же хромосоме. У *Drosophila melanogaster* и у кукурузы число групп сцепления (соответственно четыре и десять), определенных генетическим методом, совпадает с *гаплоидным* числом хромосом (т. е. n , в отличие от $2n$, называемым *диплоидным* числом), наблюдаемых под микроскопом. Также и явления *неполного сцепления* объясняются поведением хромосом. Только что было указано, что факторы гемофилии и цветной слепоты у человека сцеплены. Но наблюдались и такие случаи, когда сцепления этих двух признаков не было. Эти случаи говорят о том, что у женщины, имеющей в одной из X-хромосом оба рецессивных гена, а в другой X-хромосоме — оба доминантных, образовалась половая клетка, несущая X-хромосому с рецессивным аллеломорфом одного гена и нормальным аллеломорфом другого. Объясняется это неполное сцепление тем, что во время стадии мейоза, когда четыре хромосомные нити лежат рядом, бок о бок (*пахитенная стадия*, или *стадия четырех нитей*), две нити могут разорваться в одинаковых точках и обменяться участками; при этом гены, лежащие в одной и той же хромосоме, но по разным сторонам от места разрыва, разъединяются и оказываются в разных нитях. Следовательно, неполное сцепление объясняется *перекрестом* хромосом, или *кроссинговером*. Чем ближе расположены друг к другу гены внутри хромосомы, тем меньше вероятность, что между ними произойдет перекрест. Таким образом, частота перекреста между двумя генами служит мерой расстояния между ними в хромосоме; так строятся карты хромосом, в которых показано расположение генов в хромосомах в правильном линейном порядке.

Гены, локализованные в половых хромосомах, называются *сцепленными с полом*. Поскольку Y-хромосома обычно генетически инертна и несет очень мало генов, то ген, сцепленный с полом, — это ген, локализованный в X-хромосоме.

Если самка гетерозиготна по аллеломорфу дикого типа и рецессивному аллеломорфу сцепленного с полом гена, то фенотипически она относится к дикому типу. В отличие от этого, если самец несет рецессивный аллеломорф сцепленного с полом гена, то этот ген обязательно проявится фенотипически, так как, поскольку у самца имеется только одна X-хромосома, он не имеет

нормального аллеломорфа; самец будет гемизиготным в отношении данного гена. Именно по этой причине гемофилия, например, хотя и передается через гетерозиготную женщину, у нее не проявляется, а проявляется у тех ее сыновей, которые получили от нее X-хромосому, несущую вместо нормального гена ее рецессивный аллеломорф.

МУТАЦИИ

Линии растений и животных, отличающиеся друг от друга тем, что они несут разные аллеломорфы определенного гена, встречаются непосредственно в природе. Но, кроме того, линия, производящая лишь себе подобное потомство, дает иногда начало организму, имеющему другой аллеломорф определенного гена, в отличие от остальных особей той же линии. Такие изменения носят названия *генных мутаций* и происходят спонтанно, причем частота их для отдельных генов представляет собой величину порядка 10^{-5} или 10^{-6} за поколение. Частота эта может быть несколько увеличена путем повышения температуры в случае дрозофилы, к которой применялось подобное воздействие; также сообщалось о вызывании мутации химическими воздействиями. Рентгеновые лучи и другие ионизирующие облучения вызывают мутации с частотой, намного превышающей частоту спонтанных мутаций; мутации, вызываемые облучением, интенсивно изучались, особенно у *Drosophila melanogaster*, начиная с 1927 г., когда действие облучения на мутационный процесс было открыто Меллером.

Мутация без сомнения может возникать как спонтанно, так и под влиянием облучения в любой клетке, но обнаружить мутацию, возникшую в единственной клетке взрослого организма, практически невозможно. Однако если мутация возникает в спермии или яйцеклетке, то каждая клетка взрослого организма, развившегося из зиготы, в образовании которой данный спермий или яйцеклетка участвовали, несет мутирующий ген. Если мутация происходит в клетке развивающегося организма на какой-либо стадии, промежуточной между зиготой и взрослым организмом, то на взрослой особи можно наблюдать эффект мозаичности в результате того, что мутантный признак проявляется лишь в группе клеток, развившейся из мутировавшей клетки, остальные же клетки нормальные.

Большая часть работы по вызыванию мутаций облучением была проведена на спермиях дрозофилы. Самцов облучали и скрещивали с необлученными самками. Если в одном из спермиев облученного самца произошла мутация, то каждая клетка мухи F_1 , которая развилась из оплодотворенной этим спермием яйцеклетки, будет нести мутацию.

Если мутировавший ген доминантен, то муха проявит данный признак. Если он рецессивен, то в результате определенных скрещиваний его можно выявить в следующем поколении.

Даже при вызывании мутации действием рентгеновых лучей частота возникновения определенного мутационного изменения очень низка. Доза рентгеновых лучей, которую можно дать без опасения вызвать стерильность, ограничена немногими тысячами рентгеновских единиц, и даже наиболее часто возникающие мутации имеют частоту около 10^{-5} на тысячу рентгеновских единиц. Поэтому собрать данные о частоте мутирования определенного гена — работа чрезвычайно трудоемкая, и обычно учитывается общая частота всех мутаций или общая частота мутаций, возникающих в определенной хромосоме.

Изучение мутаций, сцепленных с полом, т. е. мутаций, локализованных в X-хромосоме, технически более просто, поскольку рецессивная, сцепленная с полом мутация проявится у самца, тогда как рецессивная мутация, происшедшая в *аутосоме* (т. е. в любой другой хромосоме, кроме половой), в гетерозиготном организме не проявится, и требуется выведение лишнего поколения, чтобы получить ее в гомозиготном состоянии.

У дрозофилы среди видимых мутаций рецессивные возникают в несколько раз чаще, чем доминантные, и поэтому большая часть работ производилась с рецессивными мутациями.

Эффект большей части видимых мутаций в гомозиготном состоянии проявляется не только в том видимом изменении, по которому узнают о появлении этих мутаций, но и в снижении жизнеспособности организма. В этом нет ничего удивительного, так как полезная для организма мутантная форма, вероятно, закрепилась бы под влиянием отбора у организмов дикого типа. Очень многие рецессивные мутации летальны в гомозиготном состоянии, так что несущий их организм никогда не развивается во взрослую форму. Количество этих *рецессивных леталей* фактически в несколько раз превосходит количество видимых мутаций. Применяя особый тип скрещиваний (метод *CIB*, введенный Меллером), можно достигнуть того, что в культуре мух второго поколения (F_2), происходящих от облученного деда, совсем не будет самцов, если в спермии деда возникла сцепленная с полом летальная мутация. Таким образом, летали обнаруживаются очень легко, и этот прием свободен от тех субъективных ошибок, которые возможны при работе с видимыми мутациями. Поэтому наибольшее количество работ по вызыванию мутаций облучением, в особенности работ, преследующих цель количественного излучения и требующих для получения статистически достоверных результатов учета большого числа мутаций, было проведено с рецессивными, сцепленными с полом летальными. Это в известном смысле не совсем удачно, так как есть основания думать, что летали не совсем аналогичны видимым генным мутациям.

ПРИРОДА ГЕНОВ И МУТАЦИЙ

Взгляды на природу генов все еще в известной степени спекулятивны. Данные генетики показывают, что гены расположены в хромосомах в линейном порядке. Когда гомологичные хромосомы конъюгируют (стадия *синапсиса*), происходит перекрест, но на гены это никакого влияния не оказывает, откуда следует, что хромосома может разорваться между двумя рядом расположенными генами, и такой разрыв не произведет в них никаких изменений¹. На основании этих фактов вырисовывается схема строения хромосом, напоминающая бусы, нанизанные на нитку: гены представляют собой независимые единицы, соединенные друг с другом генетически инертным материалом, который более подвержен разрывам, чем сами гены. Можно считать, что результаты наблюдений под микроскопом совпадают с этой простой моделью. Хромосомы в наиболее конденсированном состоянии на стадии метафазы очень коротки и образуют слишком плотную спираль для того, чтобы можно было различить отдельные гены, количество которых в хромосоме, например для дрозофилы, принимается порядка примерно тысячи.

Хромосомы сильно вытянуты и поэтому наиболее удобны для наблюдения в стадии профазы мейоза, когда хромосомы растений могут достигать длины 100 мк. У некоторых организмов на этой стадии хромосомы имеют вид нитки с бусами, причем во время синапсиса конъюгируют друг с другом попарно не хромосомы в целом, а точно прилегающие друг к другу отдельные бусины, или *хромомеры*.

Еще большие детали структуры можно рассмотреть в *хромосомах слюнных желез*². У личинок дрозофилы и других двукрылых слюнные железы растут во время развития, начиная с эмбриональных стадий и до совсем взрослой личинки, и увеличиваются не обычным способом вследствие деления клеток, а благодаря увеличению размеров клеток без их деления. При этом клетки достигают объема в тысячу раз большего, чем обычный размер клеток. В ходе этого про-

¹ Современные данные показывают, что это не совсем так: в некоторых случаях кроссинговер приводит к генетическим последствиям. — *Прим. ред.*

² См. рис. 32, а, б (Кэтчсайд).

цесса хромосомы, по-видимому, удваиваются несколько раз, не расщепляясь, так что каждая хромосома в клетке слюнной железы представляет собой пучок нескольких микрон в диаметре, состоящий из сотен хромосомных нитей, каждую из которых различить под микроскопом невозможно. Хромосомы при этом не скручены, и гомологи конъюгируют так же, как в профазе мейоза.

Хромосомы слюнных желез имеют поперечные диски из более сильно окрашивающегося материала, которые предположительно состоят из расположенных рядом, бок о бок хромомеров отдельных хромосомных нитей. Эти диски образуют в хромосомах слюнных желез настолько характерный рисунок, что можно заметить даже очень маленькие потери участков хромосомы или перестройки внутри них. Оказалось также возможным составить карты хромосомы, на которые нанесены по возможности все отдельные диски, количество которых в ядре достигает нескольких тысяч.

Измерения абсорбции ультрафиолетовых лучей показывают, что диски состоят из нуклеопротеидов (белки в соединении с нуклеиновой кислотой), а междисковые пространства, менее интенсивно окрашивающиеся и слабее поглощающие ультрафиолетовые лучи, — из белков типа глобулинов и протаминов. Диски поддаются меньшему механическому растяжению, чем междисковые пространства.

Число дисков, равное 647 в X-хромосоме *Drosophila melanogaster*, того же порядка, что и предполагаемое число генов. Возможная гипотеза, что дисками отмечены места расположения генов, подтверждается многочисленными наблюдениями, когда отсутствие диска в хромосоме слюнной железы оказывается связанным с генетическим эффектом нехватки (т. е. полного отсутствия) определенного гена; отсутствие диска всегда сопровождается генетическим эффектом.

Далее, некоторые участки хромосом, называемые *гетерохроматиновыми* (обнаруживаемые цитологически благодаря тому, что они удерживают нуклеиновую кислоту и во время стадии покоящегося ядра, тогда как *эухроматиновые* участки хромосом содержат ее только во время деления клетки¹), известны как генетически инертные; в этих участках обнаружено лишь небольшое количество генов. В хромосомах слюнных желез гетерохроматиновые участки более сжаты, чем эухроматиновые, и в них нельзя различить ясных дисков.

Из этого, по-видимому, следует, что в хромосомах слюнных желез гены расположены в дисках, содержащих нуклеиновую кислоту, и есть основания предполагать, что в обычных хромосомах гены представляют собой молекулы нуклеопротеидов, расположенные в протеиновой основе или связанные ею.

По-видимому, верхняя граница для размера гена может быть установлена на основании наблюдений, показывающих, что в X-хромосоме дрозофилы количество генов порядка 1000, а длина этой хромосомы в клетках слюнных желез — около 200 мк. Таким образом, длина участка хромосомной нити, соответствующая одному гену, составляет около 200 мк. Путем измерения длины X-хромосомы с нехваткой, включавшей по крайней мере два гена (проверено генетически), была получена величина гена около 100 мк (Мёллер и Прокофьева, 1935). Диаметр единичной хромосомной нити не может быть вычислен на основании изучения хромосом слюнных желез, но объем X-хромосомы в метафазе может быть измерен. Если принять, что X-хромосома представляет собой спиральную нить длиной (в растянутом состоянии) в 200 мк, то, по вычислениям Мёллера (1935), диаметр ее не может превышать 20 мк. Таким образом, верхняя граница для размера гена внутри хромосомы находится около 100·20 мк, а соответствующий молекулярный вес составляет около 25 млн.

Максимальное значение молекулярного веса генов, которое, может быть, намного превосходит истинную величину, сравнимо с молекулярным весом

¹ Современные данные говорят о большом значении ДНК. — Прим. ред.

кристаллизующихся вирусов (например, вируса карликовой кустистости помидора — 11 млн., вируса мозаичной болезни табака — 42 млн.).

По химическому составу вирусы также представляют собой нуклеопротеиды, и их частицы, подобно генам, способны синтезировать точные, подобные себе копии из подходящего внутриклеточного субстрата. Если придавать значение подобным аналогиям, то получается, что с одной стороны, кристаллизующиеся вирусы можно рассматривать как генетически наиболее простую форму жизни, а именно как голые гены, а, с другой стороны, гены высших организмов — как автономные нуклеопротеидные молекулы, организованные в виде хромосом для получения синхронности процесса деления.

Этот взгляд на природу гена можно считать наиболее крайним среди существующих взглядов по данному вопросу. Согласно этому взгляду, разные гены существенно отличаются друг от друга по своей структуре, как, по-видимому, отличаются серологически не родственные вирусы, тогда как разные аллеломорфы какого-либо определенного гена обнаруживают гораздо меньшие различия, как например штаммы серологически родственных вирусов. Для таких вирусов наблюдались мутации от одной родственной линии к другой.

Если рассматривать различные аллеломорфы как разные устойчивые состояния в основном одной и той же молекулы, то, по-видимому, для перехода из одного состояния в другое необходимо применить определенную энергию активации. В этом случае частота перехода, а также ее температурный коэффициент могут быть подвергнуты изучению методами химической кинетики (Тимофеев-Рессовский, Циммер и Дельбрюк, 1935). То обстоятельство, что частота мутаций необычайно низка по сравнению с обычными химическими реакциями, заставляет ожидать, что в этом случае температурный коэффициент выше, чем обычно обнаруживаемый при химических реакциях. Это ожидание оправдывается, так как увеличение температуры на 10°C дает увеличение частоты спонтанных мутаций в пять раз, тогда как скорость обычных химических реакций возрастает в два-три раза. Соответствующая энергия активации составляет около 1,5 эв.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРОСОМ И ЭФФЕКТ ПОЛОЖЕНИЯ

Нарисованная картина, в которой гены выступают как независимые единицы, а мутации — как внутренние изменения гена, чрезмерно упрощена в том отношении, что она не учитывает взаимодействия между генами, а также мутаций, связанных со структурными изменениями хромосом и часто возникающих при облучении. Эти структурные изменения детально обсуждаются в гл. VI и VII.

Когда хромосома под влиянием облучения разрывается, то концы ее обычно способны к новому соединению в месте разрыва. Они могут соединиться и воссоздать исходную структуру хромосомы, или, если хромосома разорвалась в двух местах, четыре конца могут соединиться в новых комбинациях. Ясно, что такое неправильное соединение может привести или к тому, что получится одна хромосома, в которой участок между разрывами будет перевернут на 180° (*инверсия*), или образуются две хромосомы: одна кольцевая, получающаяся благодаря соединению концов участка хромосомы, расположенного между разрывами, а другая палочкообразная, образующаяся благодаря соединению двух других сегментов (см. рис. 33, б—д); у одной из этих хромосом будет отсутствовать центромер, и она может быть потеряна при делении клетки. Если эта потеря не приводит к летальному эффекту, то получается клетка, которая характеризуется *нехваткой* определенного числа генов в одной из хромосом; это явление называют *делецией*, или *нехваткой*. Если разрыв последовал в двух разных хромосомах, то «иллегитимное» соединение между четырьмя концами, возникшими при разрыве, приводит к *обмену* (*взаимной транслокации*) и в результате образуются две хромосомы, каждая из которых состоит

из кусков двух исходных хромосом. Если одна из новых хромосом имеет оба центромера (*дицентрическая*), а другая совсем без центромера (*ацентрическая*), что может происходить при *асимметричном обмене* (см. рис. 33), то ацентрический фрагмент также должен теряться при клеточном делении, а дицентрический фрагмент или может разорваться, или потеряться, или, наконец, вызвать гибель клетки из-за механических затруднений при делении (например, если два центромера движутся при делении клетки к противоположным полюсам). Но если каждая из двух новых хромосом содержит центромер, как это случается при *симметричном обмене* (см. рис. 33, *е*), то никаких механических дефектов в новых хромосомах по сравнению с исходными нет и никаких потерь участков хромосом не происходит (если не считать наблюдающиеся иногда маленькие нехватки в месте разрыва), а, следовательно, клетки, содержащие такие хромосомы, могут выживать.

Инверсии также могут быть жизнеспособны. Известны случаи *дупликаций*, т. е. таких перестроек, когда в хромосоме имеется добавочный участок помимо наличия соответствующего участка на его нормальном месте в той же или другой хромосоме; таким образом, некоторые гены могут присутствовать в соматических клетках в тройном количестве вместо нормального двойного.

Принято различать *крупные* и *мелкие* хромосомные перестройки; к последним относятся такие инверсии, дупликации, нехватки или транслокации, которыми захвачены только маленькие участки по длине хромосомы. Маленькие дупликации и гетерозиготные нехватки у дрозофилы обычно жизнеспособны, в противоположность крупным, нежизнеспособным. Но гомозиготная нехватка, как правило, летальна, даже если она очень мала, и некоторые рецессивные летали на самом деле представляют собой нехватки. Так, нехватка части района 1A (по карте хромосом слюнных желез *Drosophila melanogaster*) ведет себя как рецессивная видимая мутация; в гомозиготном состоянии она вызывает появление у мухи желтой окраски тела вместо нормальной серой. Нехватка, затрагивающая диск 3C7, действует как доминантная мутация, вызывая в гетерозиготном состоянии выемки на крыльях. В гомозиготном состоянии она летальна.

Кроме фенотипических эффектов, возникающих при нехватках и дупликациях в результате отсутствия некоторых генов или наличия лишних генов, иногда наблюдается фенотипический эффект и при некоторых инверсиях и симметричных обменах, в которых, насколько можно судить по хромосомам слюнных желез, нет ни потери, ни излишка хромосомного материала, а наблюдается только его перемещение. [Это наблюдается у дрозофилы; у растений этот эффект обычно отсутствует¹. Фенотипический эффект при этом сводится к изменению признаков, связанных с действием генов, расположенных непосредственно рядом или вблизи от мест разрывов хромосом. Возможное объяснение заключается либо в том, что ионизирующая частица, которая вызывает разрыв, одновременно вызывает и мутацию расположенного рядом с разрывом гена, либо в том, что действие гена может быть изменено влиянием генов, находящихся с ним по соседству, и поэтому действие гена меняется, если при структурной перестройке разрыв происходит вблизи него, хотя никаких внутренних изменений в самом гене не произошло (эффект положения).]

Явление протекает различно в зависимости от того, произошли ли оба разрыва, участвующие в структурном изменении в эухроматиновых районах хромосом, или один из них произошел в гетерохроматине. В последнем случае структурное изменение сводится к тому, что эухроматиновый район присоединяется к гетерохроматиновому. При этом эффект положения сказывается на генах, локализованных в эухроматине и находящихся на расстоянии до 20 дисков от места разрыва. Эффект может проявиться в форме нестойкой мутации, в результате которой получается мозаичный фенотип благодаря тому, что

¹ Эффект положения обнаружен и у некоторых растений, например у кукурузы, и др. — *Прим. ред.*

некоторые клетки проявляют мутантный признак, а другие — признак дикого типа.

Например, если диск *3C1* X-хромосомы переносится таким образом в соседство с гетерохроматином, то глаза у самца будут белые с красными пятнами. (Муха дикого типа имеет красные глаза; самец, несущий самый обычный мутантный аллеломорф этого локуса, имеет белые глаза). И наоборот, ген, нормально локализованный вблизи гетерохроматинового района хромосомы, может дать эффект положения, если он в результате структурного изменения будет перенесен в соседство с эухроматиновым материалом¹.

Имеются некоторые данные (Н. П. Дубинин и Б. Н. Сидоров, 1935; Мёллер, 1941), делающие достаточно обоснованным заключение, что характерные особенности, проявляющиеся в действии генов, перенесенных к гетерохроматину или удаленных от него, представляют собой действительно эффект положения, а не связаны с одновременным изменением данного гена под действием той ионизирующей частицы, которая вызвала рядом с ним разрыв хромосомы.

Возможно, что особый характер метаболизма нуклеиновой кислоты, отличающий гетерохроматин от эухроматина, влияет на воспроизведение генов, расположенных вблизи гетерохроматинового района.

Совсем другие явления наблюдаются, когда оба разрыва происходят в эухроматине.

В этих случаях влияние ограничивается генами, которые лежат в непосредственной близости к разрыву, а не распространяется на расстояние, составляющее несколько процентов длины всей хромосомы. Это обстоятельство делает вероятным правильность только что упомянутого объяснения, а именно, что ионизирующая частица, которая вызывает разрыв, одновременно может вызвать мутацию гена, лежащего рядом с разрывом.

Далее, те опыты, на которые мы уже ссылались (Н. П. Дубинин, Б. Н. Сидоров, 1935; Мёллер, 1941) и которые показали, что некоторые изменения, связанные с гетерохроматином, безусловно, представляют собой эффект положения, не могут быть применены к случаям изменения генов, локализованных в непосредственной близости к разрыву. Таким образом, вопрос о природе мутационных изменений, которые сопровождают структурные изменения хромосом, не затрагивающие гетерохроматиновые районы, нельзя считать окончательно решенным. Это особенно досадно потому, что большая часть сцепленных с полом рецессивных леталей, на которых проведена главная масса экспериментов по получению мутаций под влиянием облучения, сопровождается структурными изменениями хромосом. Для того чтобы понять механизм действия облучения, необходимо знать, представляют ли собой эти летальные мутации результат эффекта положения гена, расположенного около разрыва, — эффекта, возникшего потому, что данный ген был удален от своего обычного соседа и перенесен к другому гену, или они происходят вследствие внутренних изменений генов, вызванных ионизирующей частицей, как причиной разрыва хромосомы.

Мы увидим далее, что анализ опытов по облучению заставляет склониться ко второму объяснению, и будем интерпретировать летальные мутации, сопровождающие крупные хромосомные перестройки, именно таким образом, вместо того чтобы объяснить их возникновение эффектом положения. [Это не следует понимать как полное отрицание эффекта положения, а лишь как признание того, что обычно не он является причиной летальных мутаций, связанных со

¹ Примером может служить ген *Cubitus interruptus* (*c. i.*), локализованный в IV хромосоме близ гетерохроматинового района, расположенного около центромера (Н. П. Дубинин, Н. Н. Соколов и Г. Г. Тиняков, 1935). Транслокация, которая удаляет ген *c. i.* от центромера и переносит его в эухроматиновый район другой хромосомы, может приводить к потере доминантности нормального аллеломорфа гена *c. i.* над его рецессивным аллеломорфом. Транслокация, переносящая ген в гетерохроматиновый район другой хромосомы, такого эффекта не дает.

структурными изменениями. Имеется немного хорошо установленных случаев эффекта положения, не связанных с гетерохроматином, таких, как возникновение узких глаз (*Bar*) — см., например, Сеттон, 1943.]

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ВИДИМЫХ МУТАЦИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ОБЛУЧЕНИЯ

Под действием ионизирующих излучений были получены мутации у очень многих организмов¹. Понятно, что при этом метод исследования разных организмов различен. В случае растительных вирусов (Гоуэн, 1941) применяется метод заражения листьев подходящего опытного растения облученной суспензией вируса². Для опытов выбираются такие растения, которые не дают при действии неизменного вируса локального некротического повреждения в месте проникновения вируса в листья. Если под влиянием облучения некоторые частицы вируса изменяются и дают в листьях локальные некротические повреждения, то они могут быть обнаружены, несмотря на значительное преобладание неизменного вируса. Поврежденные участки листа могут быть вырезаны, мутантный штамм вируса изолирован и проверена устойчивость возникшего изменения.

При работе с бактериями (Гоуэн, 1941, на *Phylomonas stewartii*) опыт состоит в том, что облученные бактерии в соответствующем разведении высевают на твердую питательную среду и затем просматривают большое количество выросших колоний. Поскольку каждая колония разрастается благодаря размножению одного исходного организма, мутация в облученной бактерии приводит к появлению колонии, в которой каждая особь несет мутантный признак. Мутации бактерий, приводящие к различиям в размере, цвете или структуре поверхности колонии, обнаруживаются прямо при просмотре колонии.

Главная сложность при изучении мутаций вирусов и бактерий заключается в трудности предотвратить занесение посторонних вирусов и бактерий извне в испытуемые препараты и культуры, и случаи такого занесения могут быть сочтены за мутации. Кроме того, количество признаков, которые могут быть распознаны у бактерий, мало по сравнению с количеством признаков у высших организмов. По этим причинам было проделано лишь немного работ по вызыванию мутаций у бактерий и вирусов. Однако нет оснований предполагать, что процесс возникновения мутаций у них существенно отличается от этого процесса у высших организмов.

Наиболее полные сведения о возникновении мутаций при облучении получены на плодовой мушке *Drosophila melanogaster*. Самый обычный прием заключается в облучении самцов скрещивании их с необлученными самками и в обнаружении мутаций в полученном от них потомстве. В этом случае исследуемые мутации возникают в спермиях облученного самца. Доминантные мутации обнаруживаются в первом поколении (F_1). Однако доминантных мутаций появляется гораздо меньше, чем рецессивных, и поэтому чаще работают с последними.

Рецессивная мутация, возникшая в спермии, не обнаружится в первом поколении (F_1), если не применить специальных приемов. При исследовании мутаций, возникающих в определенном локусе, облученных самцов дикого типа скрещивают с самками, гомозиготными по рецессивному аллеломорфу этого локуса. Подавляющая часть потомства от такого скрещивания фенотипически дикого типа, но единичные мухи проявляют мутантный признак. Это может произойти или в результате мутации гена дикого типа к его рецессивному аллеломорфу, или в результате полной потери данного локуса благодаря возникновению маленькой нехватки участка хромосомы, включающего этот

¹ Список исследованных организмов приведен Тимофеевым-Рессовским (1937).

² Гоуэн работал с вирусом табачной мозаики.

локус¹. Дальнейшими опытами можно решить, какое из этих двух явлений имеет место.

Часто бывает желательно учесть все мутации, возникающие в определенной хромосоме, а не только мутации одного определенного локуса. Мутации, возникающие в X-хромосоме, легче изучать, чем мутации, возникающие в аутосомах, поскольку самец имеет только одну X-хромосому. Нормально он наследует ее от матери, но если в скрещиваниях употребляется особая линия самок со сцепленными X-хромосомами, то самцы получают X-хромосому от отца. Таким образом, если облученный самец дикого типа скрещивается с самкой, несущей сцепленные X-хромосомы, то сцепленная с полом мутация, возникшая в облученном спермии, обнаружится в F_1 у самцов, развившихся из яиц, оплодотворенных такими спермиями. Поэтому в такого рода опытах для обнаружения мутаций нужно только просматривать мух F_1 и отыскивать среди них самцов-мутантов.

Количество мутаций, учитываемых методом сцепленных X-хромосом, может оказаться преуменьшенным и не только потому, что в культуре легко не заметить единственного мутанта, но также и потому, что жизнеспособность многих мутантов снижена и они достигают взрослой стадии относительно реже, чем мухи дикого типа. Методика *CIB*, введенная Мёллером, дает более точные результаты, но она имеет тот недостаток, что требует выведения лишнего поколения. Облученные самцы скрещиваются с самками *CIB*. Особенность самок *CIB* заключается в том, что одна из их X-хромосом несет маленькую дубликацию, действующую как доминантная мутация и обуславливающую развитие хорошо заметных узких глаз (*Bar*). Кроме того, в хромосоме типа *CIB* имеется длинная инверсия, которая эффективно препятствует перекресту между этой и другой X-хромосомой во время мейоза у самки. И, наконец, в этой хромосоме имеется рецессивная леталь, так что получающая хромосому *CIB* зигота, из которой должен был бы развиваться самец, не выживает.

Облученных самцов скрещивают с самками *CIB* и из F_1 отбирают половину самок с глазами *Bar*. Каждая из этих самок имеет две X-хромосомы, одна из них *CIB*, а другая произошла от X-хромосомы облученного спермия и несет мутацию, если таковая возникла в этом спермии под влиянием облучения. Каждую из этих самок скрещивают в отдельной пробирке с ее братом и в F_2 просматривают самцов F_2 . Каждый из самцов F_2 получает X-хромосому от матери. Ввиду того что хромосома *CIB* несет летальный фактор, у всех выживающих самцов F_2 X-хромосома происходит от исходной облученной X-хромосомы деда. Поэтому, если в результате облучения возникла мутация, она проявится у всех самцов данной культуры.

Видимые мутации, лишь слабо отличающиеся от дикого типа, труднее проглядеть при этом методе, чем при методе со сцепленными X-хромосомами, а уменьшенная жизнеспособность мутантов по сравнению с диким типом не приводит к снижению наблюдаемого темпа мутирования. Если произойдет летальная мутация, то в культуре F_2 совсем не появится самцов.

На рис. 22 показано количество видимых мутаций, возникающих под действием рентгеновых лучей у разных организмов в зависимости от дозы. Видно, что в пределах ошибки опыта общее количество мутаций (пропорционально дозе облучения).

Считается, что общее количество видимых мутаций, возникающих под влиянием определенной дозы, не зависит от длины волны применяемых лучей в пределах обычно употребляемых длин волн от 0,01 до 1А, а также от интенсивности облучения. Этот вывод прочно установлен для летальных мутаций у дрозофилы (см. выше).

¹ По данным Мёллера (1940), около одной трети мутаций, обнаруженных этим путем, представляют собой маленькие нехватки. По данным Паттерсона (1932), маленькие нехватки составляют семь восьмых.

Статистически адекватные эксперименты такого же рода, но с учетом видимых мутаций, очень трудоемки, так как видимые мутации возникают в 10—15 раз реже, чем летальные. Однако процент видимых мутаций по отношению к летальным остается как будто бы одинаковым при разных условиях облучения (Тимофеев-Рессовский и Дельбрюк, 1936), а поэтому есть основания считать, что результаты, полученные на летелях, можно отнести и к видимым мутациям.

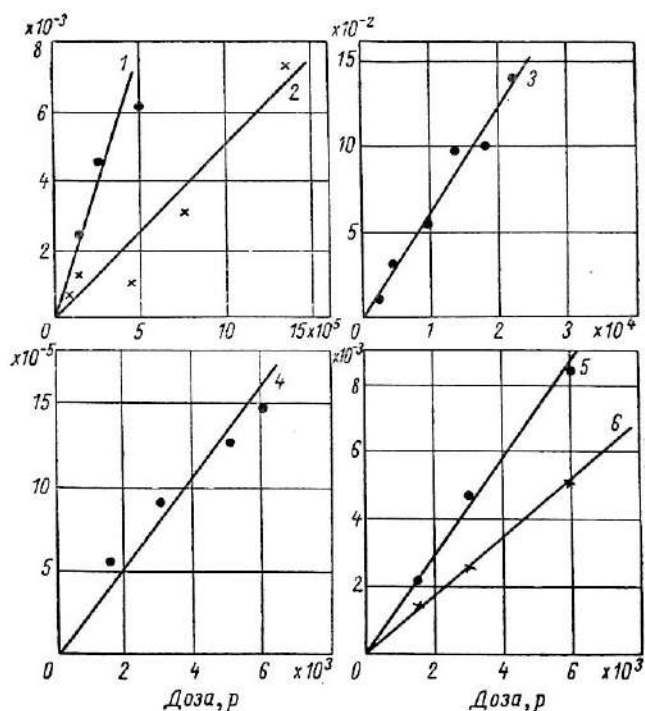


Рис. 22. Видимые мутации, возникающие под влиянием рентгеновых лучей, как функция дозы:

1, 2 — вирус табачной мозаики (Гоуэн). — 1 — мутация от типичной формы к форме аукуба; 2 — мутация от аукуба к типичной форме; 3 — *Neurospora* (Демерец и др.); 4—6—*Drosophila a melanogaster* (Тимофеев-Рессовский и Дельбрюк) — 4 — один мутационный скачок (от дикого типа к розиновой окраске глаз); 5 — все сцепленные с полом летальные мутации, обнаруживаемые методикой *CIB*; 6 — все сцепленные с полом рецессивные мутации, обнаруживаемые методикой сцепленных X-хромосом.

Частота возникновения мутаций пропорциональна дозе, поэтому наиболее простой способ для выражения частоты мутаций состоит в установлении мутационной константы, которая определяется как вероятная частота α , с которой данный ген мутирует при дозе облучения в одну рентгеновскую единицу (Тимофеев-Рессовский и Дельбрюк, 1936). В табл. 37 приведен перечень мутационных констант. Замечательно общее совпадение в порядке величины мутационных констант столь различных организмов, как бактерии и дрозофила.

РЕЦЕССИВНЫЕ ЛЕТАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ У ДРОЗОФИЛЫ

Обычно для изучения сцепленных с полом рецессивных леталей у дрозофилы применяют следующую методику: облучают при определенных условиях партию самцов, которых затем скрещивают с самками *CIB*. Учитывают процент культур в F_2 , в которых совершенно отсутствуют самцы; эти результаты дают процент спермиев (жизнеспособных), в X-хромосоме которых под влия-

Мутационные константы (α)

Организм	Мутация	$\alpha \times 10^{-8}$	Литература
Вирус мозаики табака	Типичная форма \rightarrow аукуба мозаика	1,6	[1]
	Аукуба мозаика \rightarrow типичная форма	0,5	
Бактерия (<i>Ph. stewartii</i>)	Среднее из трех мутаций, затрагивающих внешний вид колоний	3,7	[1]
<i>Drosophila melanogaster</i>	$+$ \rightarrow ω^2	2,6	[2]
	ω \rightarrow ω^2	0,3	
	ω^2 \rightarrow $+$	0,8	
	$+$ \rightarrow m	2,4	
	m \rightarrow $+$	1,0	
	$+$ \rightarrow f	6,6	
	f \rightarrow $+$	2,4	
	$+$ \rightarrow ω^x	15,9	[3]
	ω \rightarrow ω^x	1,2	

1. Гоузи (1941).
 2. Тимофеев-Рессовский и Дельбрюк (1936). Употребляемые символы: $+$ — дикый тип; ω — белые глаза; ω^2 — эозинозные глаза; m — маленькие крылья; f — вильчатые щетинки.
 3. Тимофеев-Рессовский (1936b); ω^x — любой другой аллеломорф локуса; ω — белые глаза.

нием облучения возникла одна или несколько рецессивных летальных мутаций. Необходимо ввести некоторую поправку, чтобы учесть небольшой процент спонтанно возникающих леталей, количество которых определяется с помощью таких же скрещиваний на необлученных мухах.

Подобные опыты проводились в течение нескольких лет различными исследователями. Основные результаты, полученные при этом, сводятся к следующему:

а) количество возникающих леталей линейно увеличивается с увеличением дозы;

б) эффект данной дозы не зависит от того, дана ли она концентрированно в течение короткого промежутка времени с большой интенсивностью, или растянута на более длительное время путем фракционирования или применения меньшей интенсивности облучения;

в) рентгеновы и γ -лучи с различной длиной волны одинаково эффективны, за исключением небольшого уменьшения эффективности для волн длиной больше 1 \AA . Нейтроны несколько менее эффективны, чем рентгеновы лучи, вызывающие в ткани такое же количество ионизаций, что и нейтроны.

На рис. 23 показана зависимость количества жизнеспособных спермиев, несущих рецессивные, сцепленные с полом летальные мутации, от дозы рентгеновых лучей (спонтанные летали вычтены из общего количества леталей). Эти данные, собранные Тимофеевым-Рессовским (1939) в течение нескольких

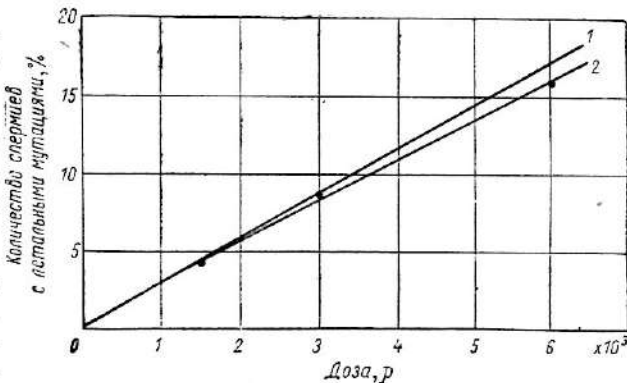


Рис. 23. Количество спермиев, в которых под воздействием рентгеновых лучей возникли сцепленные с полом рецессивные летальные мутации (Тимофеев-Рессовский).

лет, основаны на просмотре более чем 60 000 культур F_2 . Точки хорошо располагаются на прямой линии; степень соответствия, вычисленная методом χ^2 , дает $P = 0,16$. Однако если вспомнить соображения, приведенные в гл. III, то придется допустить, что, поскольку в эксперименте учитывается процент спермиев, несущих леталь, а не среднее количество леталей на спермии, зависимость не может быть точно линейной, поскольку при любой дозе, как бы она ни была велика, общее количество леталей не может быть больше 100%. Напротив, следует ожидать², что количество леталей будет пропорционально $1 - e^{-mD}$, где D — доза, а m — начальный градиент кривой, показывающий

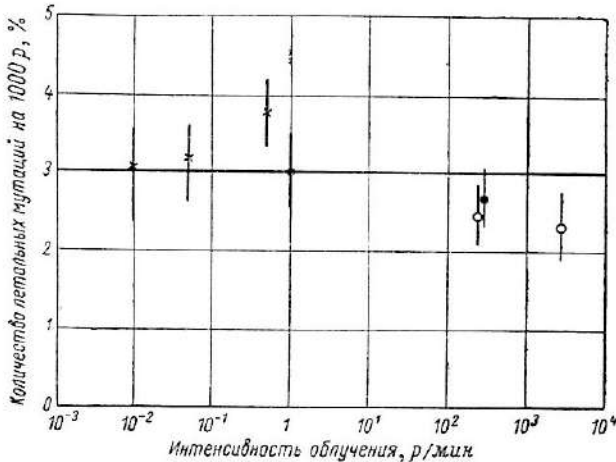


Рис. 24. Количество сцепленных с полом рецессивных леталей, возникающих под воздействием облучения различной интенсивности:

● — Тимофеев-Рессовский, Циммер и Дельбрюк (рентгеновы лучи); ○ — Вильгельми, Тимофеев-Рессовский и Циммер (мягкие рентгеновы лучи); × — Рей-Шодхури (γ-лучи).

рис. 24 ясно, что количество леталей если и варьирует, то лишь в пределах нескольких процентов при изменении интенсивности облучения примерно в миллион раз⁴.

¹ Метод χ^2 — это статистический метод, с помощью которого можно определить, лежат ли отклонения наблюдаемых данных от данных, предсказанных на основании какой-либо гипотезы, в пределах, ожидаемых на основании статистики, или эти отклонения больше. P есть вероятность того, что отклонение, равное наблюдаемому или превышающее его, может зависеть от случайности. Принимается, что значение P между 0,9 и 0,1 указывает на соответствие наблюдаемых данных гипотезе. Малая величина P , например меньше 0,05, говорит о том, что полученные данные не соответствуют предполагаемой гипотезе или что имеется какой-то неучтенный источник ошибок. Большая величина P , например между 0,99 и 1,0, показывает, что статистическая изменчивость наблюдаемых данных необычайно мала, а это вызывает сомнение в их надежности.

² См. работы Оливера (1932); Гоуэна и Гей (1933); Циммера (1934).

³ Тимофеев-Рессовский, Циммер и Дельбрюк (1935) применяли рентгеновы лучи; Вильгельми, Тимофеев-Рессовский и Циммер (1936) действовали мягкими рентгеновыми лучами; Рей-Шодхури (1944) — γ-лучами.

⁴ Необходимо обращать большее внимание на совпадение количества мутаций, получаемых в каждом опыте при двух или трех различных интенсивностях, чем на небольшие отклонения частоты, полученные в опытах. Разные авторы применяли лучи с весьма различной длиной волны, причем в некоторых опытах учитывались только одни летали, а в других — все сцепленные с полом мутации.

Хансон и Хейс (1929, 1932) также сообщили, что количество леталей, вызываемых действием γ-лучей, не зависит от интенсивности облучения. Но мы не включили их данные в рис. 24, так как в их результате наблюдаются некоторые неправильности. Когда их данные были обработаны методом χ^2 , чтобы учесть, насколько они соответствуют гипотезе о пропорциональности количества мутаций дозе и об отсутствии зависимости от интенсивности облучения, были получены значения P , равные 0,993 и 0,9996 и показывающие невероятно малую статистическую изменчивость результатов наблюдений. Далее, по-види-

зависимость количества леталей от дозы.

На рис. 23 кривая 1 соответствует формуле $1 - e^{-mD}$, а кривая 2 — ее начальный градиент, который равен 2,89% на 1000 р. Метод χ^2 дает для совпадения кривой с экспериментальными данными величину $P = 0,34$.

На рис. 24 показано количество сцепленных с полом леталей, возникающих на каждые 1000 р под влиянием облучения³ разной интенсивности.

Сведенные вместе экспериментальные данные разных авторов охватывают очень большой диапазон интенсивностей: от 0,009 до 2700 р/мин. Из

Опыты, в которых сравнивался эффект фракционирования дозы на отдельные порции облучения с промежутками между ними с эффектом, производимым той же дозой при непрерывном облучении, показали, что нет различий в количестве леталей, полученных этими двумя способами (сводка этих опытов дана Тимофеевым-Рессовским, 1937). На основании этих опытов можно сделать заключение, что действие определенной дозы не зависит от ее распределения во времени.

Опыты, в которых использовались рентгеновы лучи, возбуждаемые при напряжениях от 10 кВ и выше (т. е. с длиной волны до 1 Å, γ -лучи и β -частицы), не показали различия в количестве возникающих леталей на одну рентгеновскую единицу при различных видах облучения, как это видно на рис. 25

(Тимофеев-Рессовский и Циммер, 1939). Опыты с еще более мягкими рентгеновыми лучами, с длиной волны больше 1 Å дали несколько меньшее количество леталей. При измерении доз этих длинноволновых лучей возможны ошибки в особенности из-за неточностей в определении величины поправки на абсорбцию лучей тканями, покрывающими семенники облучаемых мух. Гоуэн и Гей получили 1,2% леталей на 1000 р при длине волны 1,5 и 2,3 Å — количество по сравнению с другими данными, вероятно, слишком малое.

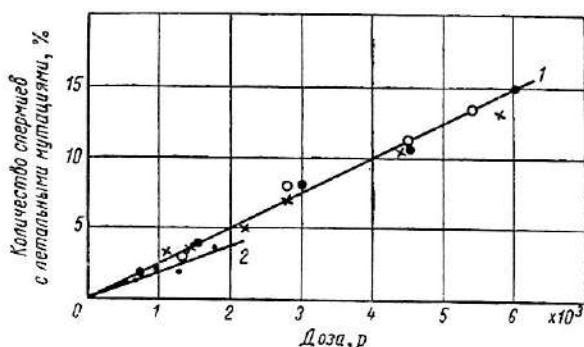


Рис. 25. Возникновение сцепленных с полом рецессивных леталей под воздействием разных типов облучения (Тимофеев-Рессовский и Циммер):

кривая 1: ● — рентгеновы лучи; × — мягкие рентгеновы лучи; ○ — γ -лучи + β -лучи; кривая 2: ● — нейтроны.

Вильгельми, Тимофеев-Рессовский и Циммер (1936) получили $2,23 \pm 0,3\%$ леталей на 1000 р, применяя рентгеновы лучи с длиной волны 2—3 Å.

Были также проделаны опыты с облучением быстрыми нейтронами. Однако дозиметрия в этом случае не так точна, как при применении рентгеновых лучей, поэтому данные не так надежны, как в случае рентгеновых и γ -лучей. Для того чтобы результаты опытов были полноценны, необходимо дозы нейтронов выражать в единицах, сравнимых с единицей рентгеновых лучей, т. е. в « r -единицах» Грея (см. гл. I), каждая из которых производит в воде ионизацию, равную ионизации, производимой 1 р рентгеновых или γ -лучей. Американские авторы обычно измеряют нейтроны в « n -единицах», и мы перевели их данные, помещенные в табл. 38, в n -единицы, считая, что 1 r -единица равна 2,5 n -единицам.

Первые и до сих пор наиболее полные количественные измерения были выполнены Тимофеевым-Рессовским и Циммером (Тимофеев-Рессовский и Циммер, 1938; Циммер и Тимофеев-Рессовский, 1938). Их данные, приведенные на рис. 25, показывают, что при одинаковой ионизации в тканях количество леталей, полученных при облучении нейтронами, составляет лишь около 2/3 того количества, которое получается при действии рентгеновых лучей².

тому, у них вкрались ошибки в описание условий опыта, так как с тем количеством и при том расположении радия, которые указаны в работе, дозы, полученные в опытах 1932 г., должны быть по крайней мере в 100 раз меньше, чем те, которые нужны для получения указанного авторами количества мутаций.

¹ Ввиду трудности точного измерения дозы эти авторы не были уверены, что количество леталей в этом опыте было действительно меньше 2,89%, т. е. меньше того количества, которое получено при облучении рентгеновыми лучами с более короткой длиной волны.

² В дальнейшем было показано, что это неправильно: нейтроны оказались более эффективными. — Прим. ред.

В табл. 38 собраны данные разных авторов о количестве сцепленных с полом леталей, возникающих на ν -единицу нейтронов. В эти данные была внесена поправка на спонтанные летали и было установлено с помощью метода наименьших квадратов их соответствие формуле $1 - e^{-mD}$. В предпоследней графе табл. 38 количество леталей, полученное при действии нейтронов в дозе 1000 ν -единиц, сравнивается с количеством леталей, полученных при действии рентгеновых лучей в дозе 1000 r . При этом для количества леталей, возникших под

Таблица 38

Относительная эффективность быстрых нейтронов и рентгеновых лучей в опытах по вызыванию сцепленных с полом летальных мутаций у *Drosophila melanogaster*

Излучения	Количество леталей в 100X-хромосомах на 1000 r , или ν -единиц	Отношение количества полученных леталей	Литература
Рентгеновы лучи	$2,89 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,06$	[1]
Нейтроны	$1,92 \pm 0,15$		
Рентгеновы лучи	$2,41 \pm 0,7$	$0,73 \pm 0,3$	[2]
Нейтроны	$1,76 \pm 0,5$		
Рентгеновы лучи	—	0,75	[3]
Нейтроны	—		
Нейтроны	$2,3 \pm 0,3$	$0,80 \pm 0,1$	[4]
Рентгеновы лучи	$0,93 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,19$	[5]
Нейтроны	$0,52 \pm 0,07$		

1. Тимофеев-Рессовский и Циммер (1938, 1939); Циммер и Тимофеев-Рессовский (1938);
 2. Джайлс (1943);
 3. Демистер (1941a);
 4. Фано (1943b);
 5. Демерец (1938b); Демерец, Кауфман и Сеттон (1942); Кауфман (1941b).

влиянием рентгеновых лучей, бралось 2,89% леталей на 1000 r , если эта величина не была специально определена в ходе эксперимента по изучению воздействия нейтронов. Опыты Демереца, Кауфмана и Сеттона проводились с такой линией дрозофилы (Орегон — P), которая отличается вообще очень низким темпом мутаций, но когда количество леталей, полученных под влиянием нейтронов, сравнивается с количеством леталей, полученных в той же линии под влиянием рентгеновых лучей, отношение оказывается приблизительно таким же, как и в других экспериментах. Средние ошибки этих отношений, указанные в предпоследней графе, основаны на учете количества леталей в разных опытах и не учитывают возможные систематические ошибки дозиметрии. Можно как будто считать твердо установленным тот факт, что при получении сцепленных с полом рецессивных леталей у дрозофилы нейтроны менее эффективны, чем рентгеновы лучи, вызывающие в тканях такую же ионизацию.

Было высказано предположение, что при одинаковой ионизации в тканях действие нейтронов, кроме различия в количестве возникающих мутаций, отличается от действия рентгеновых лучей еще и тем, что в первом случае наблюдается некоторая тенденция к групповому возникновению мутаций, т. е. к появлению изменений в нескольких спермиях у одного и того же самца. Однако экспериментальные данные не дают оснований для такого вывода: распределение леталей приходится признать чисто случайным. Нагаи и Лохер (1938) получили у 69 облученных самцов, потомство которых было проанализировано, всего 44 летальных мутаций, т. е. в среднем 0,6377 летали на одного самца. При отсутствии какой-либо особой группировки следовало ожидать, что количество самцов, у которых возникло 0; 1; 2 или 3 летали, будет следовать распределению Пуассона при коэффициенте $m = 0,6377$. Количество самцов, несущих 0; 1; 2 и 3 летали, ожидаемое на основании распределения Пуассона, должно было равняться соответственно 36,5; 23,3; 7,4; 1,8, а в экспери-

ментах было получено 39; 18; 13,2. Совпадение удовлетворительное ($\chi^2 = 2,3$; $n = 2$; $P = 0,3$).

Таким образом, в экспериментах Нагаи и Лохера не наблюдается специфической группировки леталей, и полученные ими данные согласуются с предположением о случайном распределении леталей. Сходные данные, опубликованные Нишина и Мориваки (1939), также согласуются с предположением о случайном распределении леталей в потомстве отдельных самцов ($\chi^2 = 2,5$; $n = 2$, $P = 0,3$)¹.

Нишина и Мориваки (1941)² предполагают возможность наличия другого типа группировки леталей, а именно тенденции к возникновению нескольких леталей в определенной X-хромосоме. Эти авторы облучили самцов дрозофилы различными дозами нейтронов, вызывавшими появление леталей у пяти из них до 15% спермиев, изучили некоторые хромосомы, несущие летали, и получили данные о том, что 4 хромосомы из 16 несли больше одной летали. Это в пять раз больше, чем можно ожидать на основании предположения о случайном распределении леталей, и говорит в пользу группового возникновения леталей ($P = 0,01$). Однако Фано (1943, b) не мог обнаружить подобного группового эффекта. Из 998 хромосом, проанализированных в его опытах, 60 несли летальные мутации, но лишь две из них содержали больше одной летали. Это число групповых леталей внутри одной хромосомы гораздо меньше, чем в опытах Нишина и Мориваки, и близко к числу, ожидаемому на основе предположения о случайном распределении леталей в облученных хромосомах. Таким образом, представляется вероятным, что не существует сколько-нибудь значительного группового эффекта.

Мысль о том, что можно ожидать групповой эффект, исходя из теоретических соображений, основана на представлении, что когда ткань облучается нейтронами, то энергия отдается сравнительно небольшим количеством ионизирующих частиц (протонов), каждая из которых производит большое количество ионизаций на микрон проходного пути. Отсюда возникает предположение, что прохождение протона через семенник облучаемой мухи — событие редкое, но если оно случается, то бывает затронуто сразу несколько спермиев. Подобно этому, и прохождение протона через спермий — также событие редкое, но если оно происходит, то вызывает часто появление не одной, а большего количества мутаций. Однако при ближайшем рассмотрении это предположение не подтверждается. В ткани, облученной дозой 1000 μ -единиц нейтронов, каждый квадратный микрон поверхности пересекает около четырех протонов. Принимая, что размер головки спермия равен $7,4 \times 0,37$ $\mu\text{к}$, при этой дозе через каждый спермий проходит около 11 протонов. Количество спермиев, в которых при этой дозе возникают летали, равно 0,02% и, следовательно, вероятность возникновения летали в спермии при прохождении через него протона меньше 0,002. Таким образом, нет никаких теоретических оснований ожидать, чтобы при обычно употребляемых дозах прохождение протона через спермий было редким событием или чтобы, если такое прохождение имеет место, вероятность возникновения мутации была настолько большой, что часто в одном спермии возникнет больше одной мутации.

Мы приходим, следовательно, к выводу, что нет никаких оснований, ни теоретических, ни экспериментальных, для признания существования группового эффекта такого рода при облучении нейтронами.

Несомненно, довольно велика вероятность, что протон, который вызывает мутацию и который, следовательно, должен пересечь хромосому, пройдет через два или большее число прилегающих друг к другу витков спиральной хромосомы. Таким образом, есть вероятность, что летали могут возникать компактными группами. Однако теми методами, которые использовались в ука-

¹ Однако Нагаи и Лохер, а также Нишина и Мориваки неправильно толкуют результаты своих экспериментов, считая, что они указывают на наличие группового эффекта.

² Данные, которые здесь цитируются, относятся к их экспериментам № 1—№ 6.

занных экспериментах, нельзя было отличить несколько очень близко расположенных друг к другу леталей от единичной летальной мутации.

Было бы очень интересно установить, уменьшается ли количество сцепленных с полом леталей, возникающих при определенной величине ионизации, в случае применения излучений, вызывающих еще большую плотность ионизации. Эксперименты с α -частицами трудны в техническом отношении из-за небольшой величины пробега α -частиц в ткани (менее 70 μ к). Циммер и Тимофеев-Рессовский (1936) показали, что α -частицы действительно вызывают мутации, когда мухи вынуждены дышать в атмосфере, содержащей радон, но они не могли вычислить дозу, достигающую гонад. Самым удовлетворительным был бы метод искусственного осеменения, при котором можно было бы облучать сперму *in vitro*. Но поскольку данных, полученных таким методом, нет, можно сделать попытку высчитать количество возникающих леталей на основании опыта, произведенного Уордом (1935).

На определенной ранней стадии развития оплодотворенного яйца, которое должно в дальнейшем развиваться в самца дрозофилы, клетки, образующиеся позднее, после большого количества делений и процесса мейоза спермиев взрослой мухи, расположены на одном конце яйца достаточно близко к его поверхности, чтобы их можно было облучать α -частицами из источника, находящегося вне яйца. Уорд облучал яйца на такой стадии, когда в полярной шапочке было около тридцати этих примордиальных зародышевых клеток. Очевидно, что если облучение вызовет появление рецессивной летали в X-хромосоме одной из этих тридцати клеток, то известное количество спермиев взрослой мухи (а именно все спермии с X-хромосомой, произошедшей от той, в которой возникла леталь) будет нести леталь при условии, что повреждение, вызванное облучением, не приведет эти клетки к гибели на какой-нибудь стадии между моментом облучения и образованием зрелых спермиев. X-хромосома, в которой не возникло летали, даст начало нормальному спермию опять-таки при условии, что повреждение, вызванное облучением, не приведет к гибели клетки.

Если в опыте будет обнаружено, что одна четверть спермиев взрослой мухи несет леталь, то отсюда можно сделать вывод, что у этой мухи облучение вызвало возникновение летали в одной из каждых четырех облученных X-хромосом¹. В опыте Уорда было исследовано 149 мух и обнаружено, что 7 из них несут летали, причем количество спермиев, несущих летали, варьировало у разных мух от 100 до 8%. Отсюда можно высчитать, что облучение α -частицами вызывает 7 леталей примерно на 1000 X-хромосом². Окончательный подсчет дает число сцепленных с полом рецессивных леталей, возникающих под воздействием α -частиц, $0,84 \pm 0,3\%$ на 1000 p . Это меньше числа леталей, которые возникают при облучении рентгеновыми лучами (2,89% на 1000 p) или нейтронами (1,9% на 1000 v -единиц). Факты, следовательно, показывают, что количество леталей при одинаковой ионизации в ткани уменьшается при переходе к излучениям с возрастающей плотностью ионизации. Но, конечно, подобное сравнение количества мутаций, возникающих в примордиальных половых клетках полярной шапочки яйца при одном роде облучений, с количеством мутаций, возникающих в зрелых спермиях под влиянием облучения другого рода, малоубедительно, и совершенно необходимы эксперименты, которые позволили бы более строгое сравнение.

¹ Конечно, мы при этом считаем, что процент леталей один и тот же в X-хромосомах, которые мы можем исследовать, и в тех, которые мы исследовать не можем из-за их гибели на какой-либо стадии между облучением примордиальной клетки и созреванием спермия. Сходное допущение делается во всякой работе по мутациям, вызываемым облучением спермиев дрозофилы, так как применяемые дозы обычно достаточно сильны, чтобы сделать нежизнеспособными большое количество спермиев, и, таким образом, в эксперименте определяется процент мутаций, возникших в спермиях, которые остаются жизнеспособными.

² Метод вычисления, приводимый выше, отличается от метода, использованного Уордом, который, однако, приходит к такому же выводу, а именно, что эффективность на одну ионизацию меньше в случае α -частиц, чем рентгеновых лучей.

Однако, условно приняв правильность приведенных выше данных, мы составили табл. 39, в которой приведено количество сцепленных с полом леталей, возникающих на 1000 r при различных типах облучения. Плотность ионизации возрастает при различных видах облучения, приведенных в таблице,

Таблица 39

**Зависимость количества сцепленных с полом леталей
на 1000 r от вида излучения**

Облучение	β -Частицы, γ -или рентгеновы лучи	Мягкие рентгеновы лучи 2—3А	Нейтроны	α -Частицы
Количество сцепленных с полом леталей на 1000 r или r -единиц, %	2,89	2,23	1,90	0,84

слева направо; совершенно ясно выступает закономерное уменьшение количества леталей с возрастанием плотности ионизации. Таким образом, на основании результатов изложенных экспериментов можно сделать следующие выводы:

- 1) количество возникающих рецессивных летальных мутаций пропорционально дозе облучения;
- 2) для определенной дозы облучения количество возникающих мутаций не зависит от длительности времени, в течение которого производится облучение;
- 3) количество летальных мутаций, возникающих при одной и той же определенной ионизации в ткани, уменьшается с увеличением плотности ионизации при облучении.

Эти выводы согласуются с представлением, согласно которому эффект облучения вызывается единичной ионизацией (см. гл. III).

Вот уже несколько лет существует мнение, что мутация может быть вызвана единичной ионизацией, происходящей внутри гена или в ближайшем соседстве с ним, и последний вывод (3) фактически был высказан раньше, чем были поставлены соответствующие опыты (Тимофеев-Рессовский, 1937).

Если мутация происходит в результате непосредственного действия одной ионизации, то можно ожидать, что количество вызываемых рентгеновыми лучами мутаций не будет зависеть от температуры во время облучения. Стадлер не обнаружил действия температуры при получении радиационных мутаций у ячменя. Данные по *Drosophila* в этом отношении противоречивы (табл. 40, а также Приложение II).

Таблица 40

**Независимость количества сцепленных с полом леталей
от температуры (Тимофеев-Рессовский и Циммер, 1939)**

Доза, r	Температура, °С	Количество изученных X-хромосом	Количество леталей	Количество X-хромосом, несущих летали, %
3000	10	802	76	9,48
	35	736	60	8,15
2750	3	1821	154	8,46
	33	1645	134	8,15
1200	7	976	25	2,56
	32	921	29	3,15

Примечание. Вычисления, показывающие степень совпадения полученных данных с ожидаемыми на основании гипотезы о независимости количества леталей от температуры, дают $\chi^2=1,5$; $n=3$; $P=0,7$ (см. Приложение II).

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЛЕТАЛЯМИ И СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ХРОСОМ¹

Несколько лет назад было высказано предположение, что рецессивная летальная мутация, подобно видимой генной мутации, представляет собой изменение внутри гена, которое или дает аллеломорф, вызывающий летальный эффект, или нарушает способность гена к самовоспроизведению, вследствие чего ген теряется. На этом основании была создана картина, объясняющая основные экспериментальные данные индуцированных и спонтанных мутаций. Воззрение, что летали в основном сходны с видимыми генными мутациями, находит поддержку в том, что многие летали возникали в локусах хромосом, для которых известны аллеломорфы, дающие эффект видимых мутаций. Так, если известно, что самка дрозофилы несет в одной X-хромосоме дикого типа, а в другой X-хромосоме находится рецессивный аллеломорф гена белых глаз, и если при этом муха фенотипически белоглазая, то можно сделать вывод, что леталь затрагивает локус белых глаз. Но многие другие летали не связаны с определенными известными локусами, откуда можно сделать вывод, что либо для этих генов, помимо аллелей дикого типа, нет других жизнеспособных аллеломорфов, либо что эти аллеломорфы не дают фенотипов, которые можно отличить при просмотре мух.

В последнее время положение осложнилось, так как было обнаружено, что рецессивные летали не образуют гомогенной группы, но могут быть подразделены на следующие три типа.

А. Хромосома, содержащая леталь, может не нести никакого структурного изменения, насколько удастся это обнаружить при изучении хромосом слюнных желез. Этот тип с достаточным основанием можно рассматривать как мутацию к летальному аллеломорфу или как потерю геном способности к саморепродукции.

Б. В хромосоме может быть маленькая нехватка, которая обнаруживается по отсутствию одного или нескольких дисков в хромосомах слюнных желез; нехватка содержит локус, дающий летальный эффект. Наиболее мелкие нехватки, т. е. такие, при которых отсутствует один единственный диск, могут, вероятно, произойти вследствие нарушения способности одного гена к самовоспроизведению. Возникновение нехваток большего размера из нескольких дисков может быть связано с одновременным разрывом хромосомы в двух местах под влиянием прохождения одной ионизирующей частицы. Еще более длинные нехватки, захватывающие до 50 дисков, т. е. около одной десятой длины всей хромосомы, вероятно, вызываются независимыми разрывами хромосомы в двух местах под воздействием двух отдельных ионизирующих частиц². Нехваток, длина которых превышала бы 50 дисков, не наблюдается, несомненно, потому, что они ведут себя как доминантные летали, т. е. дают нежизнеспособную особь, несмотря на присутствие второй нормальной хромосомы, без нехватки.

В. В хромосоме может быть крупная перестройка (инверсия или транслокация), которая не всегда сопровождается цитологически обнаружимой нехваткой; при этом один из разрывов совпадает с локусом летали или находится очень близко от него. Как уже отмечалось, имеются два возможных объяснения этого явления. Одно из них исходит из предположения, что летальная мутация есть результат эффекта положения, возникающего вследствие удаления данного гена от его обычного соседа или переноса его в соседство с другим геном. Другое объяснение следующее: летальная мутация связана с изменением внутри гена (мутация к летальному аллеломорфу или потеря способности к самовоспроизведению), вызванным той же ионизирующей частицей, которая привела к разрыву хромосомы.

¹ В этом разделе развивается точка зрения, высказанная Ли и Кэтчсайдом (1945а); под словом *летали* подразумеваются сцепленные с полом рецессивные летали.

² Такое разграничение нехваток на вызываемые одной или двумя ионизирующими частицами обосновано в дальнейшем изложении.

Вопрос о том, какое из этих возможных объяснений возникновения леталей, связанных с крупными хромосомными перестройками, правильно, может быть решен на основании экспериментальных данных об изменении количества леталей с увеличением дозы. Количество леталей, не связанных со структурными изменениями, т. е. относящихся к типу А, возрастает линейно с увеличением дозы, так как эти летали вызываются действием одной ионизирующей частицы. Количество принадлежащих к типу В леталей, связанных с очень маленькими нехватками, вызванными воздействием одной ионизирующей частицы, также возрастает линейно с увеличением дозы. Небольшая часть леталей, относящихся к типу В, связана с более длинными нехватками, появление которых зависит от действия двух ионизирующих частиц; количество таких леталей более сильно возрастает с увеличением дозы.

Если леталь, связанная с крупной хромосомной перестройкой, появляется в результате эффекта положения, то летали типа В образуют особую группу, в которой число леталей пропорционально числу возникающих крупных структурных изменений. Количество последних возрастает не пропорционально первой степени дозы, а быстрее, поскольку крупные хромосомные перестройки связаны с двумя или более разрывами, которые (при воздействии рентгеновых лучей) возникают под влиянием разных ионизирующих частиц. Цитологические наблюдения показывают, что при увеличении дозы от 1000 до 4000 р число крупных хромосомных перестроек возрастает пропорционально дозе в степени $3/2$. Таким образом, если принять объяснение, связывающее возникновение летали при крупных хромосомных перестройках с эффектом положения, общая сумма леталей, возникающих при облучении, должна складываться из леталей двух типов: леталей, не связанных с крупными хромосомными перестройками, количество которых возрастает пропорционально дозе, и леталей, связанных с крупными хромосомными перестройками, количество которых пропорционально дозе в степени $3/2$. Следовательно, общее количество леталей возрастает с увеличением дозы пропорционально не первой степени дозы, а быстрее.

С другой стороны, если летали, связанные с крупными хромосомными перестройками, не отличаются существенно от других леталей и связь их с крупными хромосомными перестройками объясняется только тем, что ионизирующая частица, вызвавшая появление летали, одновременно разорвала хромосому и разорванный конец был вовлечен затем в хромосомную перестройку, тогда общее количество леталей, относящихся к типам А и В, должно быть пропорционально дозе.

Число леталей, связанных с крупными структурными перестройками, возрастает пропорционально дозе в степени $3/2$; остальные летали, не связанные с крупными хромосомными перестройками, возрастают не пропорционально первой степени дозы, а медленнее.

Оливер (1932) провел эксперименты по определению количества сцепленных с полом леталей, возникающих при различных дозах, и при каждой дозе исследовал, какое количество леталей связано с крупными хромосомными перестройками. Его результаты изображены на рис. 26, из которого видно, что число леталей, связанных с крупными хромосомными перестройками, возра-

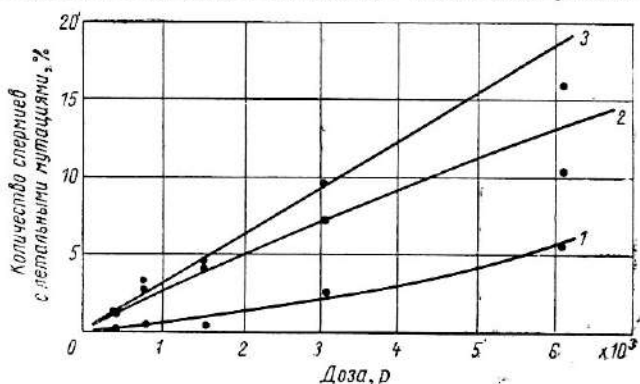


Рис. 26. Анализ сцепленных с полом рецессивных леталей (Оливер):

1 — летали, связанные с крупными хромосомными перестройками; 2 — летали, не связанные с крупными хромосомными перестройками; 3 — общее количество леталей.

стает быстрее дозы (кривая 1 соответствует дозе в степени $3/2$), но линейно возрастает не количество леталей, не связанных с крупными структурными перестройками (кривая 2), а общее количество леталей (кривая 3).

Чтобы провести объективную проверку, мы последовательно приняли, что: 1) среднее число леталей на хромосому пропорционально дозе; 2) оно представляет собой сумму двух членов: пропорционального дозе в первой степени и пропорционального дозе в степени $3/2$, и определили, какой можно допустить максимальный процент леталей, возрастающих пропорционально дозе в степени $3/2$, без расхождения с экспериментальными данными. Для установления степени соответствия с экспериментальными данными применили метод χ^2 ; была внесена поправка на спонтанные летали, а также была учтена разница между средним числом леталей на хромосому и процентом хромосом, несущих летали. Были взяты экспериментальные данные Тимофеева-Рессовского (1939), приведенные на рис. 23 и основывающиеся на изучении около 60 тыс. культур. Результаты обработки методом χ^2 даны в первой графе табл. 41 — это предполагаемый процент леталей, возрастающих пропорционально дозе в степени $3/2$ по отношению к общему количеству леталей, возникающих при дозе в 3000 p .

Таблица 41

Распределение сцепленных с полом леталей на классы, возрастающие пропорционально дозе и дозе в степени $3/2$ при двух степенях свободы

Процент леталей, принадлежащих к классу, возрастающему пропорционально дозе в степени $3/2$ при 3000р	χ^2	P	Процент леталей, принадлежащих к классу, возрастающему пропорционально дозе в степени $3/2$ при 3000р	χ^2	P
0	2,3	0,32	17,5	6,4	0,04
12,5	3,6	0,16	22,0	9,6	0,008

Эти данные не дают оснований предполагать наличие высокого процента класса леталей, возрастающего пропорционально дозе в степени $3/2$, так как доля подобных леталей, равная 17,5%, уже маловероятна, а наличие 22% практически можно считать исключенным. Если учесть, что часть возможного процента леталей, возрастающих пропорционально дозе в степени $3/2$, происходит за счет тех нехваток типа Б, возникновение которых связано с действием двух ионизирующих частиц, то сделанное выше допущение (2) становится невероятным. Для того чтобы обосновать это заключение, надо знать процент леталей, возникающих при облучении в дозе 3000 p и связанных с крупными хромосомными перестройками. Экспериментально показано¹, что такие летали составляют² $0,35 \pm 0,04$. Это выше той максимальной доли, которая согласуется с данными табл. 41. Отсюда можно сделать заключение, что летали, связанные с крупными хромосомными перестройками, не составляют особого класса леталей, связанных с эффектом положения и требующих для своего возникновения двух ионизирующих частиц; они просто представляют собой те случаи, когда та же ионизирующая частица, которая вызвала появление летали, вызвала и разрыв, вовлеченный в хромосомную перестройку. В дальнейших рассуждениях мы будем придерживаться именно этой точки зрения.

Есть достаточно оснований полагать (см. гл. VII), что не все первоначально возникающие разрывы хромосом принимают участие в структурных измене-

¹ Эти цифры основаны на данных Оливера (1932); Демерца (1937); Демерца и Фано (1941); сводка дана Ли и Кэтчсайдом (1945а).

² Сходный анализ на более обширном материале был проведен Н. П. Дубининым, В. В. Хвостовой и В. В. Мансуровой (1941). — *Прим. ред.*

ниях; многие из них снова воссоединяются, и такие восстановленные хромосомы цитологически неотличимы от нормальных, неразорванных хромосом. Происходит ли восстановление хромосомы или ее структурное изменение — это, по-видимому, зависит не от различий в процессе разрыва, а скорее от того, имеются ли в ядре другие разрывы, с которыми может произойти обмен. Приходится допустить, что, поскольку некоторые из разрывов, принимающих участие в структурных изменениях, являются летальными, постольку и некоторые из восстанавливающихся разрывов также представляют собой летали. Такие летали относятся к типу А, т. е. к летальным, не связанным с уловимыми цитологическими изменениями в хромосомах.

Мы не имеем никаких данных для того, чтобы *a priori* отвергнуть возможность возникновения леталей типа А без одновременного разрыва хромосомы. Однако учитывая (на основании других данных) необходимость существования большого количества восстанавливающихся разрывов, приходится признать, что значительная часть леталей типа А представляет собой восстановленные разрывы.

Теперь посмотрим, насколько удовлетворительная картина получается при допущении, что все летали типа А представляют собой восстановленные разрывы.

Для начала надо знать количество леталей всех трех типов, возникающих при данной дозе. Эксперименты показывают, что доза в 3000 *r* вызывает в 1000 X-хромосомах 87 леталей—39 типа А, 18 типа Б и 30 типа В¹. Количество разрывов в эухроматине X-хромосомы, принимающих участие в образовании крупных хромосомных перестроек, возникающих при облучении спермиев в дозе 3000 *r*, равно 80 разрывам на 1000 X-хромосом²; 30 из них несут летали (т. е. возникает 30 леталей типа В). Следовательно, вероятность возникновения летали при разрыве хромосомы составляет $30:80 = 0,38$.

Имеется 18 маленьких нехваток (т. е. леталей типа Б), которые летальны потому, что в хромосоме отсутствует один или несколько локусов. Имеются основания предполагать, что если хромосома разорвется в двух местах, то примерно с равной вероятностью может возникнуть либо *делеция*, либо *инверсия* (Демерец, Кауфманн, Сеттон и Фано, 1941; Демерец и Фано, 1941). Поэтому мы принимаем, что должно быть также 18 маленьких инверсий. С нашей точки зрения, инверсия сама по себе не влечет за собой появления летального эффекта, но поскольку для ее возникновения необходимо наличие двух разрывов, каждый из которых с вероятностью, равной 0,38, связан с возникновением летали, то имеется вероятность, равная $1 - (1 - 0,38)^2 = 0,62$, что по крайней мере один из двух разрывов связан с возникновением летали. Таким образом из 18 маленьких инверсий $18 \times 0,62 = 11$ дают летальный эффект и, следовательно, включаются в число леталей типа А, поскольку наличие маленькой инверсии редко устанавливается цитологически.

Таким образом, остается лишь 28 леталей типа А, представляющих собой восстановленные разрывы. Поскольку только 38% разрывов связано с летальными, общее количество восстановленных разрывов должно составлять $28 : 0,38 = 74$. Тогда общее число разного рода разрывов, возникающих в эухроматине 1000 (жизнеспособных) X-хромосом при воздействии дозой в 3000 *r* равно 226; оно составляет из 36 разрывов при маленьких делециях (два разрыва на делецию), 36 при маленьких инверсиях, 80 при крупных хромосомных перестройках и из 74 восстанавливающихся разрывов. Таким образом, из 226 разрывов, возникающих при воздействии в дозе 3000 *r*, в структурных изменениях принимают участие 80, т. е. 35%. При более сильных дозах этот процент выше, при более слабых — ниже.

Нужно отметить, что из 39 леталей типа А 11, т. е. около 30%, должны быть маленькими инверсиями. Слизинский (1938) на основании данных изуче-

¹ Подробности см. в работе Ли и Кэтчсайда (1945а).

² Расчет Фано (1941) на основании наблюдений Бауэра (1939а) над слюнными железами.

ния хромосом слюнных желез предполагает, что некоторые летали, не связанные с нехватками, представляют собой маленькие инверсии.

На основании изложенного можно нарисовать следующую картину¹ возникновения рецессивных леталей при облучении. При прохождении ионизирующих частиц через хромосомы в них возникают разрывы. Иногда ионизирующая частица вызывает появление двух близко расположенных разрывов; в этом случае участок хромосомы между двумя разрывами может оказаться утерянным или перевернутым на 180°. Остальные разорванные концы хромосом могут принять участие в образовании крупных структурных изменений, причем вероятность этого события для каждого разрыва зависит от того, имеются ли другие разрывы, а поэтому она возрастает с увеличением дозы. Те разрывы, которые не принимают участия в образовании крупных хромосомных перестроек, воссоединяются, восстанавливая исходную структуру².

Каждый разрыв, независимо от его дальнейшей судьбы, может вызывать летальное изменение гена, расположенного в месте разрыва или вблизи от него³. Это изменение, по-видимому, часто связано с нарушением способности гена к самовоспроизведению. Вероятность того, что разрыв даст летальный эффект таким путем, равна 0,38. Следовательно, любой тип структурного изменения хромосом — и маленькие нехватки, и маленькие инверсии, и крупные хромосомные перестройки — может быть связан с летальным изменением в гене, расположенном около места разрыва. Кроме того, нехватка всегда дает рецессивный летальный эффект, связанный с отсутствием некоторых локусов.

ДОМИНАНТНЫЕ ЛЕТАЛИ У ДРОЗОФИЛЫ

Рецессивная летальная мутация у диплоидного организма представляет собой изменение гена (или нехватку), приводящее в гомозиготном или гемизиготном состоянии к нежизнеспособности организма. Если же клетки организма гетерозиготны по летали, то организм жизнеспособен. Поскольку среди видимых генных мутаций есть как доминантные, так и рецессивные, то по аналогии можно ожидать существование и доминантных леталей. Согласно определению, яйцо, оплодотворенное спермием, несущим доминантную леталь, не развивается во взрослый организм. Следовательно, нельзя изучать доминантную леталь в ряду последовательных поколений или в хромосомах слюнных желез и об их возникновении в облученных спермиях дрозофилы можно судить лишь на том основании, что часть яиц, оплодотворенных такими спермиями, не развивается во взрослых мух.

Рядом авторов были проведены эксперименты, имевшие задачей выяснение характера зависимости количества оплодотворенных яиц, из которых вылуплялись личинки, или яиц, дававших начало личинкам, достигавшим стадии куколки или взрослой мухи, от дозы облучения спермиев, которыми яйца оплодотворялись. На рис. 27 приведены результаты⁴ одного из подобных опытов. Сближенность кривых 1 и 2, иллюстрирующих выживание до стадии личинки и соответственно до стадии взрослой мухи, показывает, что смерть, вызываемая облучением спермы, обычно наступает на эмбриональной стадии и что особи, дожившие до стадии личинки, обычно благополучно развиваются и до стадии взрослой мухи.

¹ Некоторые дополнительные данные, подтверждающие эту картину, приводятся в работе Ли и Кэтчсайда (1945а).

² Здесь мы ограничиваемся обсуждением лишь жизнеспособных изменений. Третья возможность поведения разорванной хромосомы ведет к появлению доминантных леталей (см. выше).

³ Впервые этот взгляд на природу летальных мутаций, возникающих под воздействием рентгеновых лучей, был высказан в работе Н. П. Дубинина, В. В. Хвостовой и В. В. Мансуровой (1941). — *Прим. ред.*

⁴ Из эксперимента, описанного в работе Кэтчсайда и Ли (1945а). Сводка других работ по данному вопросу дана в этой же работе. В кривые рис. 27 внесена поправка на гибель, наблюдавшуюся в контроле.

Исследование эмбрионов, развивающихся в яйцах, оплодотворенных облученной спермой, показывает наличие ненормальных фигур деления ее слипшимися в комок и разорванными хромосомами (Зонненблик, 1940).

Сразу же возникает вопрос: есть ли какое-либо оправдание для употребления при обсуждении такого рода опытов термина «доминантные летали», предполагающего наличие генетического эффекта, и не представляет ли собой наблюдаемый эффект *физиологическое действие*¹ на сперму, не затрагивающее специфически гены или хромосомы. Однако некоторые соображения (Мёллер, 1940) говорят в пользу

того, что в данном случае имеет место генетический эффект. Во-первых, спермий почти целиком состоит из хроматина, причем объем головки приблизительно равен сумме объемов содержащихся в ней хромосом (принимая за объем хромосом тот объем, который они занимают, находясь в состоянии наибольшей конденсации — в метафазе мейоза). Таким образом, действие излучений на спермий вряд ли сводится к действию на цитоплазму или ядерный сок. Во-вторых, количество (%) самок, вылупившихся из яиц, оплодотворенных облученной спермой, меньше, чем самцов, откуда следует, что спермии, несущие X-хромосому, чувствительнее спермиев, несущих Y-хромосому. Если действие облучения на хромосомы сводится к генетическому

эффекту, то это согласуется с тем, что следовало ожидать, так как в Y-хромосоме возникает меньше разрывов, чем в X-хромосоме, а Y-хромосома в генетическом отношении практически инертна. Наконец, если принять, что причиной доминантных леталей являются разрывы хромосом, вызванные облучением, то, как оказывается, удастся количественно интерпретировать кривую зависимости частоты доминантных леталей от дозы (см. Приложение II).

По-видимому, доминантные летали представляют собой в большинстве случаев скорее хромосомные изменения, чем собственно генные мутации. Были изучены многие нехватки, включающие небольшое число дисков хромосом клеток слюнной железы и один или несколько известных локусов. В большинстве случаев оказалось, что они ведут себя как рецессивные летали. Поэтому следует, видимо, считать, что нехватка одного гена обычно оказывает рецессивное, а не доминантное летальное действие. Кажется невероятным, чтобы генная мутация обладала более сильным летальным действием, чем полное отсутствие данного гена, так что доминантные летальные мутации в смысле внутригенных

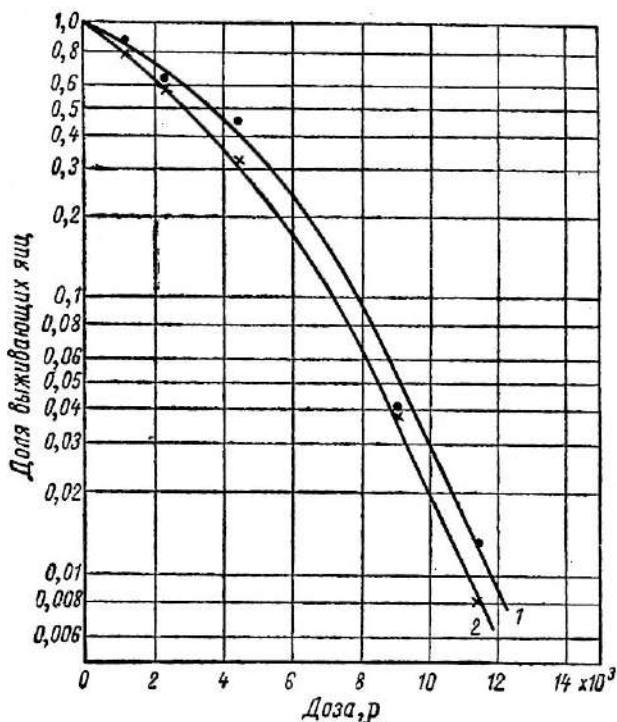


Рис. 27. Доля яиц, оплодотворенных облученными спермиями, достигающих стадии личинки (1) и взрослой мухи (2) (по данным Кэтчсайда и Ли).

¹ Этим расплывчатым термином удобно пользоваться для обозначения эффекта, отличного от прямого действия на определенные структуры, подобные генам или хромосомам.

изменений происходят, вероятно, редко. С другой стороны, более крупные нехватки, захватывающие свыше 50 дисков хромосомы слюнной железы, не встречаются даже в гетерозиготном состоянии, точно так же, как никогда не встречаются в клетках слюнных желез и дицентрические хромосомы. Однако есть основания думать (Демерец, Кауфман, Сеттон и Фано, 1941), что делеции происходят так же часто, как и равновеликие инверсии, и что асимметричные обмены, приводящие к возникновению дицентрических и ацентрических хромосом, приблизительно так же часты, как и симметричные обмены, дающие начало моноцентрическим хромосомам. Поэтому следует предположить, что более крупные нехватки ведут себя как доминантные летали. Ацентрическая хромосома, поскольку она лишена центромера, ответственного за начало отхождения дочерних хромосом к полюсу в делящейся клетке, легко может остаться вне обоих дочерних ядер. Два центромера дицентрической хромосомы могут стремиться отойти к противоположным полюсам. Если же они отходят к одному полюсу, сестринские хроматиды могут перевестись друг с другом, и в обоих этих случаях конечным результатом будет потеря хромосомы или гибель делящейся клетки (Понтекорво, 1942). Не приходится поэтому сомневаться, что более крупные нехватки и асимметричные обмены ведут себя как доминантные летали. Однако вычисления, основанные на частоте обнаруживаемых типов aberrаций, показывают, что эта частота недостаточна, чтобы все доминантные летали можно было отнести за счет этих aberrаций (Фано, 1941). Более того, форма кривой выживания (см. рис. 27) не согласуется с предположением, что дицентрические хромосомы и крупные делеции целиком ответственны за доминантные летали. Кривые выживания, нанесенные на рис. 27 на логарифмической шкале, в начальной своей части линейны. Как было выяснено в гл. III, кривая выживания, имеющая на логарифмической шкале вид прямой, заставляет предполагать, что изучаемый эффект вызывается одной ионизирующей частицей. Обмен же или делеция (но не маленькая нехватка) связаны с двумя разрывами хромосом, вызванными двумя разными ионизирующими частицами. Поэтому мы заключаем, что наряду с асимметричными обменами и делециями доминантный эффект вызывается еще и каким-то другим механизмом, связанным с действием единичных ионизирующих частиц. При малых дозах этот механизм играет большую роль, благодаря чему кривая и оказывается приблизительно прямолинейной. В случае более сильных доз двуударные aberrации, частота которых возрастает быстрее первой степени дозы, приобретают все большее значение, чем и объясняется увеличение наклона кривой при этих дозах, заметное на рис. 27.

Было высказано правдоподобное соображение (Мёллер, 1940; Понтекорво, 1941, 1942), что в качестве упомянутого механизма может играть роль утеря хромосом вследствие единичных разрывов в них. Когда хромосома разрывается, два полученных вследствие разрыва конца обычно соединяются или друг с другом, восстанавливая исходную структуру хромосомы, или с имеющимися в клетке концами, полученными в результате других разрывов, давая начало какому-либо из знакомых нам типов хромосомных aberrаций (обмену, инверсии или делеции). Однако в небольшом количестве случаев разорванные концы, по-видимому, остаются несоединенными. Если к моменту расщепления хромосомы на две сестринские хроматиды разорванные концы еще не соединены, то вполне вероятно¹, что в точках разрывов произойдут соединения сестринских хроматид. Поэтому в анафазе мы будем иметь ацентрический фрагмент и дицентрическую хромосому. Как мы уже указывали, при делении клетки такие хромосомы могут легко потеряться.

Потеря крупной аутосомы — II или III — несомненно летальна для дрозофилы, хотя без очень маленькой IV хромосомы муха может существовать. Более того, самцы X(0) жизнеспособны, и их можно рассматривать как нормаль-

¹ Судя по аналогии с известными типами aberrаций для растительного материала (см. гл. VI).

ных самцов, потерявших Y-хромосому, или как нормальных самок, потерявших X-хромосому. Таким образом, потеря IV хромосомы или половой хромосомы в результате облучения спермиев может не отразиться на жизнеспособности. Однако поскольку около 80% всех разрывов происходят во II и III хромосомах, то не вступившие в соединение простые разрывы, если они имеют место, обычно ведут себя как доминантные летали.

Что потери хромосом, вызываемые единичной ионизирующей частицей, действительно случаются, было показано в опытах Мёллера (1940) и Понтекорво (1941)¹, которые были проведены с целью изучения потерь половых хромосом, не приводящих к гибели организма, и поставлены таким образом, что давали возможность отличить зиготу с такой потерей от нормальной зиготы. Потери, вызванные облучением, были пропорциональны дозе, откуда следует, что потери явились результатом единичных разрывов.

Полученные в этих экспериментах потери, не приводившие к гибели организма, были невелики, гораздо меньше числа несоединившихся разрывов, ожидаемого в половых хромосомах по необходимому для объяснения частоты доминантных леталей числу несоединившихся разрывов в аутосомах. По-видимому, несмотря на нелетальность полного отсутствия одной из половых хромосом в зиготе, самый процесс потери часто приводит к гибели. Объяснение этого факта, возможно, следует искать в механическом нарушении митоза вследствие образования хромосомного мостика при наличии дицентрической хромосомы.

Переходим теперь к выводу математической формулы зависимости частоты доминантных леталей от дозы облучения спермы, приняв за основу только что рассмотренные механизмы, т. е. возникновение несоединяющихся единичных разрывов и асимметричных обменов². Чтобы выполнить намеченный математический анализ, необходимо проблему несколько упростить. Основные упрощения сводятся к допущению, что можно пренебречь возможностью возникновения более одного разрыва в одном плече хромосомы и что соединение различных разорванных концов в клетке происходит случайно. Первое из этих упрощений не может стать источником серьезных ошибок³. Второе упрощение, вероятно, оправдано в случае спермиев дрозофилы, но не в других случаях (см. гл. VII).

Обозначим p вероятность того, что данный разрыв не воссоединится и не примет участия в обмене, но поведет к утере хромосомы и, следовательно, вызовет доминантный летальный эффект. Тогда $q = 1 - p$ будет вероятностью того, что разрыв либо воссоединится, либо примет участие в обмене. Если в клетке имеется r разрывов, то вероятность того, что все они воссоединятся или примут участие в обменах, будет равна q^r .

Предположим, что при дозе D среднее число разрывов на один спермий $m = \alpha D$. Доля спермиев, из которых каждый имеет r разрывов, в соответствии с законом распределения Пуассона равна $e^{-m} \cdot m^r / r!$. Вероятность того, что в спермии не будет ни одного разрыва, равна e^{-m} , а при одном разрыве — me^{-m} . Из этой доли спермиев с одним разрывом $(1 - q)me^{-m}$ окажутся связанными с доминантной леталью, а qme^{-m} дадут жизнеспособные ядра без аббераций.

¹ Методика опытов Понтекорво была следующей. Облучавшиеся самцы имели особую Y-хромосому, несущую нормальный аллеломорф (y^+) гена y (желтое тело), локализованного в X-хромосоме. Они скрещивались с гомозиготными по y самками, имевшими сцепленные X-хромосомы. Получаемые в результате этого скрещивания самки нормально имеют строение XX/Y, причем свои сцепленные X-хромосомы они получают от матери, а Y хромосому — от отца; окраска их тел серая, так как y^+ в Y-хромосоме маскирует проявление рецессивных генов y в хромосомах XX. Если в результате облучения спермиев одна из половых хромосом (X или Y) не попадает в зиготу, развивается самка строения XX/0, и эта самка будет иметь желтое тело, так как гены y в ее XX-хромосомах больше не будут маскироваться.

² Вывод этой формулы принадлежит Ли и Кэтчсайду (1945а).

³ Без него можно обойтись ценой некоторого усложнения вычислений. Холдэн и Ли (не опубликовано).

Из $\frac{1}{2} m^2 e^{-m}$ спермиев с двумя разрывами $(1-q^2) \cdot \frac{1}{2} m^2 e^{-m}$ будут нести доминантные летали вследствие того, что один или оба разрыва не воссоединятся и не примут участия в обмене. В $\frac{1}{2} m^2 q^2 e^{-m}$ спермиях все четыре разорванных конца соединятся. Если допустить, что соединения происходят случайно, то в одной трети этих спермиев произойдет воссоединение концов и они окажутся жизнеспособными и не содержащими aberrаций; в одной трети произойдут симметричные обмены, и эти спермии будут жизнеспособными, но содержащими хромосомные aberrации, и, наконец, в одной трети произойдут асимметричные обмены, и эта треть даст доминантные летали. Таким образом, из спермиев с двумя разрывами $\frac{1}{6} m^2 q^2 e^{-m}$ окажутся жизнеспособными и свободными от aberrаций, $\frac{1}{6} m^2 q^2 e^{-m}$ будут жизнеспособными, но содержащими aberrации, остальные же $\frac{1}{2} m^2 e^{-m} (1 - \frac{2}{3} q^2)$ будут нести доминантные летали.

Вообще, спермиев, несущих каждый r разрывов, будет $e^{-m} m^r / r!$, в то же время у $e^{-m} m^r q^r / r!$ спермиев не будет разрывов, которые не соединялись бы так или иначе. В спермиях этого класса число возможных способов соединения разорванных концов равно

$$1, 3, 5 \dots (2r-1) = \frac{(2r)!}{(r! 2^r)}.$$

Один из этих способов соединения даст жизнеспособные спермии, не содержащие aberrаций; $r! - 1$ способов приведут к тому, что спермии будут жизнеспособными, но несущими aberrации, остальные же способы соединения приведут к нежизнеспособности спермиев (Кэтчсайд, 1938а, Фано, 1943а)¹.

Просуммируем величины, полученные для спермиев с разным количеством разрывов, и подставим вместо m величину αD .

Тогда доля жизнеспособных, свободных от aberrаций клеток будет равна

$$X = e^{-\alpha D} S_1,$$

где

$$S_1 = 1 + \alpha q D + \frac{1}{6} (\alpha q D)^2 + \dots + \frac{(2\alpha q D)^r}{(2r)!} + \dots \quad (V.1)$$

Доля жизнеспособных клеток (как с aberrациями, так и без них) равна

$$Y = e^{-\alpha D} S_2,$$

где

$$S_2 = 1 + \alpha q D + \frac{1}{3} (\alpha q D)^2 + \dots + \frac{(2\alpha q D)^r r!}{(2r)!} + \dots \quad (V.2)$$

Общее число разрывов во всех жизнеспособных спермиях равно

$$Z = e^{-\alpha D} S_3,$$

где

$$S_3 = \alpha q D + \frac{2}{3} (\alpha q D)^2 + \dots + \frac{(2\alpha q D)^r r r!}{(2r)!} + \dots \quad (V.3)$$

Можно показать, что суммы S_1 , S_2 и S_3 бесконечных рядов в уравнениях (V.1), (V.2) и (V.3) даются следующими алгебраическими выражениями:

$$S_1 = \operatorname{ch} \sqrt{(2\alpha q D)}, \quad (V.4)$$

$$S_2 = 1 + \sqrt{\left(\frac{1}{2} \alpha q D\right)} e^{\frac{1}{2} \alpha q D} \operatorname{erf} \sqrt{\left(\frac{1}{2} \alpha q D\right)}, \quad (V.5)$$

$$S_3 = \frac{1}{2} \alpha q D \left\{ 1 + \frac{1 + \alpha q D}{\sqrt{\left(\frac{1}{2} \alpha q D\right)}} \cdot \frac{\sqrt{\pi}}{2} \cdot e^{-\frac{1}{2} \alpha q D} \operatorname{erf} \sqrt{\left(\frac{1}{2} \alpha q D\right)} \right\}, \quad (V.6)$$

¹ Эти результаты вытекают из допущения случайности соединения разорванных концов.

где $\operatorname{ch} x = \frac{1}{2}(e^x + e^{-x})$ — гиперболический косинус, а $\operatorname{erf} x = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-x^2} dx$ —

функция распределения Гаусса (error function). В табл. 42 приведены величины S_1 , S_2 и S_3 для соответствующего ряда значений $\alpha q D$.

Таблица 42

Функции, используемые в теории доминантных летелей

$\alpha q D$	S_1	S_2	S_3	$(1-S_1/S_2)$	S_3/S_2
0,32	1,337	1,356	0,3952	0,0140	0,2914
0,50	1,543	1,592	0,6942	0,0309	0,4360
0,72	1,811	1,920	1,152	0,0572	0,5996
0,98	2,151	2,373	1,849	0,0935	0,7793
1,28	2,577	2,996	2,915	0,1396	0,9731
1,62	3,107	3,858	4,553	0,1945	1,180
2,00	3,762	5,060	7,090	0,2565	1,401
2,88	5,557	9,172	17,29	0,3941	1,885
3,92	8,253	17,78	43,23	0,5357	2,432
5,12	12,29	36,82	112,2	0,6663	3,046
6,48	18,31	81,57	304,6	0,7755	3,734
8,00	27,31	193,6	870,8	0,8590	4,497

Одной из величин, которую удается определить экспериментально, является доля жизнеспособных спермиев, несущих структурные изменения хромосом. Теоретическая формула, выражающая эту долю, очевидно, будет $(1-X/Y) = (1-S_1/S_2)$. Соответствующие этой формуле численные величины приведены в табл. 42 как функция $\alpha q D$.

На рис. 28 указан найденный в эксперименте процент жизнеспособных спермиев, несущих хромосомные aberrации, как функция дозы (Кэтчсайд, 1938а; Бауэр, Демерец и Кауфман, 1938); на этом же рисунке дана теоретическая кривая $(1-S_1/S_2)$, приведенная в соответствие с экспериментальными данными путем принятия $\alpha q = 0,57$ на 1000 p.

Второй поддающейся экспериментальному определению величиной является $(1-Y)$, т. е. доля нежизнеспособных спермиев. На рис. 29 нанесены полученные в опыте данные о количестве яиц (%), оплодотворенных облученной спермой и не давших взрослых мух, а также соответствующая теоретическая кривая.

Из формулы для Y [см. уравнение (V. 2)] мы уже знаем, что $\alpha q = 0,57$, а это дает возможность вычислить с помощью данных табл. 42 значения S_2 для каждой дозы; при этом α все же остается величиной произвольной.

Было найдено, что наилучшее совпадение теоретической кривой с экспериментальными точками получается при $\alpha = 0,75$.

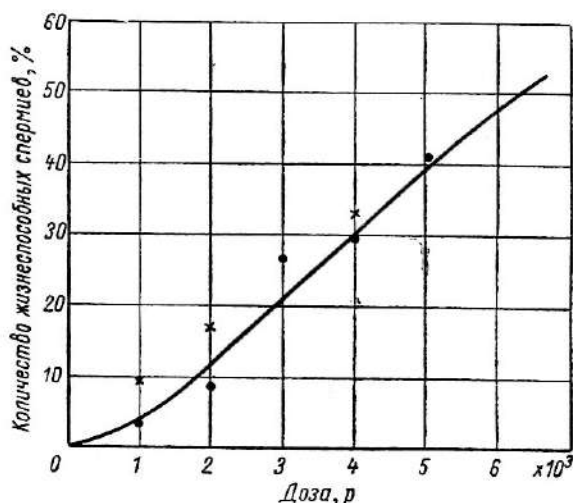


Рис. 28. Количество жизнеспособных спермиев, содержащих крупные структурные изменения хромосом. Кривая вычислена теоретически; точки — данные экспериментов (● — Бауэр, Демерец и Кауфман; × — Кэтчсайд).

Отсюда следует, что $q = 0,57 : 0,75 = 0,76$. Таким образом, получим следующие величины:

$\alpha = 0,75$ — число первичных разрывов на один спермий на 1000 p ;

$q = 0,76$ — вероятность того, что разрыв вступит в соединение, будь то в процессе воссоединения или обмена;

$p = 1 - q = 0,24$ — вероятность того, что разрыв не вступит в соединение и будет вести себя как доминантная леталь.

Таблица 43

Среднее число первичных разрывов на один жизнеспособный спермий

Доза, p	1000	1500	2000	3000	4000	6000
Среднее число первичных разрывов на один жизнеспособный спермий	0,49	0,69	0,89	1,23	1,54	2,15

На основании этих значений для α , p и q были построены теоретические кривые на рис. 28 и 29.

Интересно вычислить среднее число первичных разрывов на один жизнеспособный спермий (которое должно быть несколько меньшее αD). Возвращаясь к уравнениям (V. 2) и (V.3), видим, что это число должно быть равно S_3/S_2 . В табл. 42 приведены величины S_3/S_2 для разных значений $\alpha q D$. Используя найденную выше величину $\alpha q = 0,57$ и интерполируя по данным табл. 42, получаем средние числа первичных разрывов на жизнеспособный спермий, приведенные в табл. 43. Исходя из того что в эухроматине X = хромосомы происходит 0,162 всех наблюдаемых разрывов¹, мы можем, пользуясь величинами, приведенными в табл. 43, вычислить число первичных разрывов в эухроматической части X -хромосом. Так, при облучении в дозе 3000 p в эухроматине X -хромосомы происходит $0,162 \times 1,23 = 0,199$ первичных разрывов.

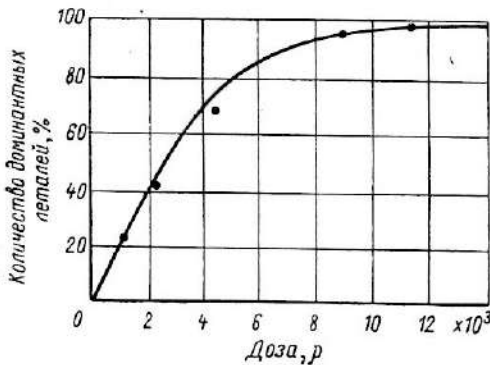


Рис. 29. Количество доминантных леталей как функция дозы. Кривая вычислена теоретически, точки — данные экспериментов Кэтчсайда и Ли.

На основании изложенного анализа доминантных леталей и хромосомных аберраций число не приводящих к гибели первичных разрывов в эухроматине X -хромосомы при дозе 3000 p оказывается равным 0,199. Наш анализ рецессивных леталей, основанный на предположении, что рецессивные летали представляют собой воссоединившиеся разрывы, привел независимым путем к определению той же величины, и она оказалась равной 226 на 1000 спермиев, т. е. 0,226 на один спермий. Соответствие между величинами 0,199 и 0,226 можно считать удовлетворительным. Таким образом, эти две теории не противоречат друг другу.

Как мы уже упоминали, в потомстве облученных самцов появляется больше самцов, чем самок, что указывает на возникновение при данной дозе меньшего числа доминантных леталей в спермиях, несущих Y -хромосому, по сравнению со спермиями, несущими X -хромосому. Это обстоятельство можно объяснить тем, что, как известно, при одной и той же дозе в Y -хромосоме возникает меньше разрывов, чем в X -хромосоме, причем числа возникающих разрывов относятся друг к другу² как 79 : 100. Эти вычисления легко продол-

¹ По вычислению Фано (1941) на основании наблюдений Бауэра (1939а).

² Это можно вывести из наблюдений Бауэра, Демерца и Кауфмана (1938).

жить и попытаться предсказать отношение числа самок к числу самцов в потомстве самцов, облученных той или иной дозой рентгеновых лучей. Предсказанная таким образом кривая¹ и экспериментально полученные точки (Хэнсон, 1928; Мёллер, 1928; Гоуэн и Гей, 1933; Бауэр, 1939b; Кэтчсайд и Ли, 1945a)² изображены на рис. 30, а.

Было найдено (Бауэр, 1939b), что при облучении самцов особой линии, в которой X-хромосома имеет форму не палочки, а кольца, искажение отношения численности полов бывает значительно большим. Причина заключается в том, что в этом случае доминантное летальное действие оказывают не только не соединившиеся разрывы, но и часть воссоединившихся, так как если разорванные концы, прежде чем воссоединиться, повернутся по отношению друг к другу на пол-оборота, то при расщеплении хромосомы на две хроматиды получаются не два независимых кольца, а лишь одно, но вдвое большего размера. Поскольку такая хромосома будет дицентрической, она потеряется и, следовательно, будет вести себя как доминантная леталь. Известно³, что примерно в половине случаев воссоединение приводит к нежизнеспособности спермиев. Таким образом, в случае кольцевой хромосомы вероятность того, что единственный разрыв окажется доминантно летальное действие, равна $p + \frac{1}{2}q$ вместо p в случае палочкообразной хромосомы.

Приняв во внимание это обстоятельство, можно предсказать искажение отношения численности полов в линии с кольцевой X-хромосомой. Соответствие между экспериментальными точками и вычисленной кривой⁴ показано на рис. 30, б.

Далее на основании наблюдаемых искажений отношения численности полов в линиях с палочкообразной и кольцевой X-хромосомами можно вычислить отношение $p = \frac{1}{2}q$ к p и из этого отношения определить p и q , которые оказываются равными $p = 0,26$ и $q = 0,74$ (Кэтчсайд и Ли, 1945b). Эти величины хорошо согласуются с уже полученными выше величинами $p = 0,24$ и $q = 0,76$.

Мы приходим к выводу, что процесс возникновения доминантных леталей удовлетворительно объясняется описанными механизмами и вычислениями.

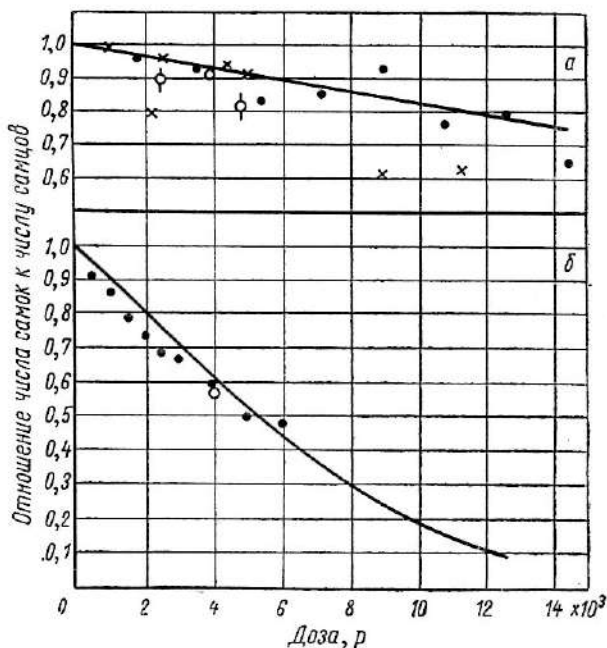


Рис. 30. Изменение соотношения численности полов в потомстве облученных самцов. Кривые вычислены теоретически; точки — данные экспериментов:

а — линия с палочкообразной X-хромосомой (+ данные Хэнсона; ○ — Мёллера; ● — Гоуэна и Гей; ○ — Бауэра; × — Кэтчсайда и Ли); б — линия с кольцевой X-хромосомой (● — данные Бауэра; ○ — Кэтчсайда).

¹ Детали вычислений изложены в работе Ли и Кэтчсайда (1945а).

² Сводка экспериментальных данных приведена в последней из только что цитированных работ.

³ На основании изучения относительной частоты инверсий в кольцевых и палочкообразных X-хромосомах (Кэтчсайд и Ли, 1945b).

⁴ Детали вычислений см. в работе Ли и Кэтчсайда (1945а).

ВЫВОДЫ ОТНОСИТЕЛЬНО РАЗМЕРОВ ГЕНА¹

Когда было открыто, что облучение вызывает генные мутации, «теория мишени» для объяснения биологического действия радиации уже была в ходу. Когда выяснилось, что данные по вызыванию мутаций излучением согласуются с представлением, что мутация гена может быть вызвана единичной ионизацией, естественно было использовать данные по облучению для вычисления размера мишени, и в случае мутаций идентифицировать мишень с геном. Некоторые авторы в позднейших исследованиях заняли более осторожную позицию в этом вопросе, и кое-кто из них пошел настолько далеко, что заявил, будто размеры мишени не имеют ничего общего с размерами гена (например, Тимофеев-Рессовский и Дельбрюк, 1936; Мёллер, 1940).

Главные основания для сомнения в том, что размер мишени достаточно близок к размеру гена, таковы:

а) ионизация вне гена способна вызвать мутацию;

б) ионизация внутри гена не всегда вызывает мутацию, и таким образом вероятность возникновения последней может быть значительно меньше единицы.

В гл. III мы уже рассмотрели те изменения в вычислениях, применяемых в теории мишени, которые влечет за собой необходимость учета этих возможностей. Для того чтобы возможность (а) имела серьезное значение, необходимо распространение эффекта ионизации на достаточно большое расстояние, при котором обеспечивалась бы ощутимая вероятность мутации гена в случае, если ионизация происходит вне его на расстоянии порядка генного диаметра или больше. Возможность некоторого распространения эффекта ионизации была рассмотрена в гл. II. Распространение на расстоянии порядка 1 микрон может быть понято. Сдругой стороны, было экспериментально показано, что не происходит распространения эффекта на расстояние, разделяющее в профазе две сестринские хроматиды (~100 микрон)². Представление, что эффект ионизации может распространяться на заметное расстояние, было принято некоторыми генетиками (Мёллер, 1940) на том основании, что частота мелких перестроек хромосом оказалась пропорциональной дозе облучения (см. гл. VI). Это было сочтено за доказательство возможности вызвать два разрыва хромосомы на ощутимом расстоянии один от другого единичной ионизацией. Однако пропорциональность дозе не обязательно означает, что оба разрыва вызываются *одной ионизацией*, а лишь то, что они вызываются *одной ионизирующей частицей*. Как будет объяснено в гл. VII, следует во всяком случае ожидать, что два разрыва, находящиеся в момент их возникновения на расстоянии не большем, чем приблизительно 100 микрон, вызываются одной и той же, а не двумя разными ионизирующими частицами. Таким образом, установление пропорциональности мелких перестроек дозе соответствует ожиданию, но не имеет отношения к вопросу о том, может ли одна ионизация вызвать два разрыва или не может.

Вероятно, можно спокойно не считаться с возможностью возникновения мутации гена в результате ионизации вне его, поскольку эта возможность очень невелика по сравнению с вероятностью мутации при ионизации в пределах гена, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Во всяком случае соображения, к изложению которых мы сейчас переходим, делают ясным, что возможности (а) и (б), вместе взятые, практически не мешают получать в основном правильные результаты при помощи вычислений, основанных на теории мишени.

Очевидно, что одним из способов проверки правильности метода, предложенного для вычисления размеров гена на основании данных опытов по облучению, является приложение того же метода к какому-нибудь объекту,

¹ Этот раздел излагается по Ли и Кэтчсайду (1945b).

² Длинноволновые рентгеновые лучи, отдающие свою энергию в ткани благодаря возникновению фотоэлектронов, пробег которых меньше расстояния между сестринскими хроматидами, не могут разорвать две хроматиды одновременно (Кэтчсайд и Ли, 1943; Ли и Кэтчсайд, 1945b).

возможно более сходному с геном, но известной нам величины. Ферменты и вирусы, по-видимому, удовлетворяют этим требованиям. Как показано в гл. II, единичная ионизация, в пределах молекулы фермента ведет к ее инактивации, а в гл. IV приведены данные, показывающие, что в случае крупномолекулярных вирусов имеется тесная связь между размером мишени для инактивации вируса и размером самой частицы вируса. Правда, в некоторых случаях диаметр мишени оказывается больше или меньше диаметра вируса в два раза (хотя часто разница бывает меньшей). Тем не менее, при исключительной недостаточности сведений о размерах гена, которые можно получить другими методами¹, определение, дающее величину, большую или меньшую истинной величины, вероятно не более, чем в два раза, самое точное из всех возможных в настоящее время.

Поскольку вероятность возникновения генной мутации пропорциональна дозе облучения и не зависит от его интенсивности, видимо, можно считать, что причиной генной мутации является прохождение одной ионизирующей частицы через ген. В случае γ -лучей ионизирующей частицей является быстрый электрон, на пути которого возникают на расстоянии порядка 1 мк друг от друга последовательные скопления ионов (т. е. последовательные *первичные* ионизации). Мы можем быть совершенно уверены, что диаметр гена значительно меньше 1 мк, так что при воздействии γ -лучами имеется мало шансов на возникновение более одного скопления ионов в пределах гена. Так как эффективность γ -лучей на одну ионизацию по меньшей мере столь же велика, как и эффективность излучений, дающих большую плотность ионизаций, будем считать, что одно скопление ионов может вызвать мутацию гена. Большинство скоплений ионов представлено единичными ионизациями², и лишь небольшая часть общего количества ионизаций составляет скопления более чем из трех ионизаций. Таким образом, можно с полным правом заключить, что единичная ионизация или по крайней мере скопление из двух или трех ионизаций способны вызвать мутацию гена, хотя мы, конечно, еще не доказали, что вероятность возникновения мутации в результате единичной ионизации в пределах гена приближается к единице.

Каких изменений можно ожидать в результате ионизации атома в пределах гена? Энергия, сообщенная атому в процессе ионизации, превосходит энергию, необходимую для разрыва химической связи атомов в молекуле. Поэтому следует ожидать, что ионизация атома приведет к химическому изменению в молекуле. Обзор химических эффектов радиации, приведенный в гл. II, не противоречит этому предположению, поскольку типичным результатом радиохимических исследований было получение ионных выходов порядка единицы. В некоторых случаях начинается цепная реакция, и тогда число реагирующих молекул значительно превосходит число ионизаций. С другой стороны, имеются и другие случаи, в которых ионные выходы малы, по-видимому, вследствие рекомбинации продуктов распада молекулы. Однако чем сложнее молекула, тем менее вероятным представляется точное ее восстановление. Таким образом, можно спокойно допустить, что в результате ионизации атома в пределах гена в последнем произойдет химическое изменение.

Пытаясь представить себе возможные результаты химического изменения в гене, будем придерживаться получившей широкое признание точки зрения, что гены имеют много общего с крупномолекулярными вирусами. Известно, что в вирусе могут происходить некоторые химические изменения, не вызывающие в нем стойкого наследственного изменения³. Таким образом, и химическое

¹ Различные, предложенные до сих пор (например, Мёллером, 1935) методы дают лишь верхний предел возможных размеров гена.

² «Одна ионизация» представляет собой образование положительного и отрицательного ионов (см. гл. I).

³ Миллер и Стэйли (1941) показали, что химической обработкой можно ацетилировать 70% аминокрупп белка вируса табачной мозаики, не снизив инфекционности вируса. После размножения обработанного вируса в растении-хозяине вирус вернулся к своему первоначальному химическому строению.

изменение, вызванное в гене ионизацией, может иногда не привести к генетически существенному эффекту.

Иногда изменение, вызванное ионизацией, оказывается постоянным, стойким, и ген будет далее воспроизводиться в измененной форме. Это, очевидно, случается при генных мутациях, когда химическое изменение в гене распознается по обнаружимому изменению в его поведении¹. Нужно учитывать, что нельзя быть уверенными в обнаружении каждого стойкого изменения гена на основании изменения поведения гена. Например, в случае аллеломорфов гена белых глаз у дрозофилы имеется большое количество разных состояний этого гена, отличимых друг от друга потому, что цвет глаз представляет собой признак, при изменении которого поддаются обнаружению мелкие количественные различия. Разные аллеломорфы этого гена влияют также и на цвет мальпигиевых трубок личинки, однако, если бы мы полагались только на цвет мальпигиевых трубок, мы могли бы различить меньшее число аллеломорфов и потому в опытах облучения часто не заметили бы мутации, которая в действительности произошла. Даже используя в качестве средства обнаружения мутаций более чувствительный признак — цвет глаз, нельзя обнаружить всех изменений гена, так как известно существование аллеломорфов, сходных в отношении окраски глаз, но различающихся по другим свойствам (например, жизнеспособности и плодовитости; Тимофеев-Рессовский, 1938b). Поэтому очевидно, что устанавливаемая экспериментально частота мутаций данного локуса обычно ниже действительной частоты возникновения в ней стойких жизнеспособных изменений². Это соображение, вероятно, следует особенно иметь в виду при обсуждении описанных выше в этой главе экспериментов по вызыванию мутаций растительных вирусов.

В этом случае мутации обнаруживаются по появлению на поверхности зараженного вирусом листа местного поражения вместо обычного пятнышка. Однако было бы необоснованным предположить обратное и утверждать, что если после облучения вирус по-прежнему вызывает появление пятнышка на листе, то это значит, что под влиянием облучения в молекуле вируса не произошло стойкого изменения. Тот факт, что ионизация в частице вируса имеет, как оказалось, мало шансов (порядка 10^{-3}) вызвать определенный изучавшийся эффект, еще не означает, что вероятность возникновения любого жизнеспособного наследственного изменения вируса в результате происходящей в нем ионизации также низка.

Полное выпадение гена в гомозиготном состоянии у дрозофилы обычно бывает летально. Если вследствие ионизации в гене происходит изменение, в результате которого он теряет способность самовоспроизведения или утрачивает всю свою специфическую активность, обычно отмечается возникновение рецессивной летали. Летальные мутации в данном локусе (не считая нехваток, вызванных выпадением участка хромосомы), видимо, возникают не многим чаще, чем видимые мутации³, что кажется, пожалуй, удивительным. Мы можем составить себе некоторое представление о вероятности возникновения летальной мутации гена в результате ионизации, обратившись к опытам по инактивации ферментов и вирусов. Если принять, что инактивация ферментов и вирусов аналогична появлению летальных мутаций в них, то отношение размера мишени к размеру молекулы будет равно вероятности того, что ионизация в пределах молекулы вызовет летальную мутацию. В табл. 44 приведены данные о размерах мишеней и частиц для случаев инактивации некоторых энзимов и вирусов. Если мы вправе делать выводы о летальных мутациях генов по аналогии с инактивацией ферментов и вирусов, то данные табл. 44 показывают,

¹ Мы не можем принять крайней точки зрения, согласно которой все мутации представляют собой эффект положения, и предполагаем, что в случае типичной точечной мутации происходит химическое изменение в гене.

² Это обстоятельство подчеркивал Тимофеев-Рессовский (1937).

³ Данные по этому вопросу приведены в работах Паттерсона (1932); Демерца (1937) и Мёллера (1940).

что вес мишени отличается от веса гена не более чем в 5 раз (что соответствует разнице в диаметрах в 1,7 раза). Если обратить главное внимание на данные по вирусам, мы увидим, что размеры мишени оказываются меньше размеров вирусов, чего и следовало ожидать, поскольку, как уже было отмечено, некоторые изменения, вызванные в вирусе ионизацией, не нарушают его инфекционности¹.

Таблица 44

Инактивация ферментов и вирусов

Фермент или вирус	Молекулярный вес	Вес мишеней	Отношение	Литература
Рибонуклеаза	$1,5 \cdot 10^4$	$3,2 \cdot 10^4$	2,1	[1]
Фаг S13	$1,7 \cdot 10^6$	$1,5 \cdot 10^6$	0,9	[2]
Вирус кольцевой пятнистости табака	$3,4 \cdot 10^6$	$2,27 \cdot 10^6$	0,67	[3]
Вирус некроза табака	$7,2 \cdot 10^6$	$1,57 \cdot 10^6$	0,22	[3]
Вирус кустистой карликовости	$10,6 \cdot 10^6$	$2,32 \cdot 10^6$	0,22	[3]

1. Ли, Смит, Холмс и Маркхэм (1944).
2. Ли и Саламан (не опубликовано).
3. Ли и Смит (1942).

Для того чтобы на основании данных по облучению определить размеры гена, необходимо, исходя из имеющихся наблюдений, найти вероятность возникновения ионизации в гене при данной дозе. Согласно приведенным выше рассуждениям эта вероятность равна сумме вероятности возникновения видимой мутации к какому-либо другому аллеломорфу или летальной мутации (за исключением нехваток участков хромосом) и вероятности возникновения в гене изменения, которое окажется либо нестойким, либо не приведет к обнаружимо-му изменению его свойств.

Изучая какой-то локус, можно определить лишь вероятность возникновения в нем обнаружимой нелетальной мутации, и эта вероятность будет ниже общей вероятности мутирования и приведет к преуменьшению размеров гена. Частоты мутаций, приведенные в табл. 37, оказываются порядка $(1 \div 10) \cdot 10^{-8}$ на ген на 1 p; иначе говоря, для получения в среднем одной мутации на ген требуется доза порядка $10^{-7} \div 10^{-8}$. Обращаясь к рис. 8 и 9 находим, что молекулярный вес гена равен 10 000—100 000, а его диаметр (если ген сферичен) равен 2—6 мик. Как уже было отмечено, эти величины могут представлять собой преуменьшенные размеры тех генов, к которым относятся данные, приведенные в табл. 37, хотя как средние размеры генов дрозофилы они могут быть и не преуменьшенными, потому что гены, частота мутаций которых известна, относятся к числу наиболее часто мутирующих под влиянием облучения.

Переходим теперь к рассмотрению летальных мутаций независимо от того, в каких локусах они происходят. Подобное рассмотрение имеет то преимущество, что в этом случае нам известна относительная эффективность разных излучений (см. табл. 39.) Как уже указывалось, летали не представляют собой единого типа изменений. Однако, согласно взгляду, выдвинутому в одном из предыдущих разделов этой главы, летали типов А и В вызываются одной причиной. Летали же типа Б, т. е. связанные с цитологически обнаружимыми нехватками, иного происхождения. Во всяком случае нехватки более чем одного диска, вероятно, являются результатом двух разрывов и выпадения участка хромосомы между ними и не обязательно связаны с ионизацией гена, ответственного за летальный эффект. Поэтому мы должны были бы исключить нехватки участков хромосом и после этого определить частоту мутаций и отно-

¹ В настоящее время экспериментально показано, что вирусы содержат значительное число генов.

сительную эффективность разных излучений. В настоящее время неясно, следует ли также исключать и нехватки по одному диску. Возможно также, что нехватки являются результатом ионизации в пределах определенного гена и потери вследствие этого способности гена к самовоспроизведению. Тогда их не нужно было бы исключать. Нехватки по одному или большему числу дисков составляют около 30% леталей, вызванных рентгеновыми лучами (Слизицкий, 1938, 1942). Леталей, представляющих собой нехватки более чем одного диска, меньше. В отношении количества цитологически обнаружимых нехваток среди леталей, вызванных другими типами излучений, у нас пока данных нет. Из-за отсутствия данных, необходимых для внесения в табл. 39 поправки на летали, связанные с цитологически обнаружимыми нехватками, придется в последующих вычислениях этой поправкой пренебречь.

Сначала выполним вычисления, исходя из допущения, что ионизация в любой точке гена вызывает летальную мутацию, а затем рассмотрим, какие изменения в эти вычисления внесет предположение, что вероятность возникновения летальной мутации меньше единицы. Как изложено в гл. III, знание относительной эффективности мягких рентгеновых лучей, нейтронов или α -частиц по сравнению с γ -лучами или жесткими рентгеновыми лучами дает возможность определить размер мишени. В табл. 45 приведены диаметры мишени (исходя из предположения, что плотность равна $1,35 \text{ г/см}^3$), определенные с помощью кривых рис. 11 на основании относительных эффективностей, приведенных в табл. 39. На результаты определения диаметра мишени, исходя из относительных эффективностей разных излучений, сильно влияют ошибки в определении этих относительных эффективностей, а также могут оказать значительное влияние чрезмерные упрощения в вычислениях¹. Вызывает, однако, удовлетворение тот факт, что величины диаметра мишени, приведенные в табл. 45 (4—9 мик) оказываются одного порядка с величинами, полученными совершенно иным методом, изложенным выше (2—6 мик).

Таблица 45

Диаметр мишени для мутаций

Характеристика	Излучение			
	Жесткие рентгеновы или γ -лучи	Мягкие рентгеновы лучи (2—3Å)	Нейтроны (Li+D)	α -Частицы (~3 Мэв)
Относительная доза, вызывающая данную частоту мутаций . . .	1,00	1,30	1,45	3,44
2гР, мик	—	6	12	9
Диаметр мишени, мик	—	4,4	9	6,6

Можно определить число генов в X-хромосоме (строго говоря, число генов, способных давать рецессивные летальные мутации) следующим образом. Частота сцепленных с полом леталей, вызванных рентгеновыми или γ -лучами, равна 2,89% на 1000 р, так что доза, необходимая для получения в среднем одной летальной мутации на X-хромосому, равна

$$1000/0,0289 = 3,46 \cdot 10^4 \text{ р.}$$

По кривым рис. 8, А можно найти дозу, необходимую для получения в среднем одной мутации на ген при данной величине гена. Приняв диаметр гена равным 4 мик, что согласно табл. 45 является наименьшей возможной величиной,

¹ Например, когда эти вычисления были впервые опубликованы (Ли, 1940), определение диаметра мишени на основании по существу тех же данных вследствие игнорирования δ -лучей и других упрощений дало величину около 4 мик.

находим дозу рентгеновых лучей ($0,15 \text{ \AA}$), необходимую для получения в среднем одной мутации на ген, равную $2,9 \cdot 10^7 r$. Тогда число генов в X-хромосоме будет равно $2,9 \cdot 10^7 / 3,46 \cdot 10^4 = 838$. Использование более крупных размеров гена, допускаемых табл. 45, привело бы к установлению меньшего числа генов в X-хромосоме. Так, если принять, что диаметр гена равен 6 м.м.к , то число генов в X-хромосоме окажется равным 281. Эти определения правильно передают порядок величин, поскольку некоторые авторы приводили числа от 500 до 1000 генов (например, Мёллер, 1929; Гоуэн и Гей, 1933; Демерец, 1934).

До сих пор наши вычисления были основаны на допущении, что вероятность возникновения летальной мутации в результате ионизации в пределах гена равна единице. А *ргогг* она может быть меньше единицы, хотя, принимая во внимание данные табл. 44, мы не думаем, чтобы она была на целый порядок меньше единицы. В гл. III мы рассмотрели, как могут измениться результаты подобных вычислений, если вероятность p будет меньше единицы, и пришли к выводу, что в этом случае вычисленные размеры гена окажутся меньше действительных в отношении $p : 1$, а вычисленное число генов окажется больше истинного в отношении $1 : p^2$. Однако ясно, что полученное нами число генов не может быть сильно преувеличенным; если оно и преувеличено, то во всяком случае меньше, чем в 10 раз. Следовательно, p^2 не может быть значительно меньше единицы, и во всяком случае оно не ниже 0,1, а потому p больше 0,3. Отсюда делаем вывод, что сделанное допущение не могло внести большой ошибки в найденную нами величину $4-9 \text{ м.м.к}$. Вероятно, средний диаметр гена не превышает 10 м.м.к , и прием приведенные в табл. 45 размеры в $4-8 \text{ м.м.к}$ как наиболее вероятные.

КОСМИЧЕСКИЕ ЛУЧИ И МУТАЦИИ

После того как Мёллер открыл в 1927 г., что ионизирующее излучение может вызывать мутации, многие исследователи пришли к выводу, что спонтанный мутационный процесс может быть следствием природной радиации, т. е. космических лучей, попадающих на Землю из мирового пространства, γ -лучей, образуемых радиоактивными элементами, входящими в строительный материал зданий, или α - и β -частиц, образуемых радиоактивными веществами внутри самого организма. Однако эту соблазнительную возможность объяснения можно считать для дрозофилы окончательно исключенной. Во-первых, интенсивность природной радиации недостаточна (Мёллер, 1930). При воздействии рентгеновых и γ -лучей возникает приблизительно 3% сцепленных с полом леталей на $1000 r$, и количество их пропорционально дозе. Конечно, в экспериментах, показывающих пропорциональность между количеством возникающих леталей и дозой, не доходили до такой малой величины интенсивности радиации, какая наблюдается в природе. Но в этих опытах изучен очень широкий диапазон дозировок (см. рис. 24), и, если правильно теоретическое объяснение, гласящее, что за возникновение мутации ответственно действие одной ионизирующей частицы, мы должны ожидать, что количество возникающих мутаций будет пропорционально дозе, как бы ни была низка интенсивность облучения. Наибольшая интенсивность, которую можно принять для природной радиации, это 50 ионизаций на 1 см^3 воздуха в 1 сек , или $2,5 \times 10^{-8} r/\text{сек}$, что соответствует приблизительно $0,05 r$ в течение всей жизни мухи. Таким образом, частота сцепленных с полом леталей, возникающих в каждом поколении под влиянием природной радиации, должна достигать $0,00015\%$, что примерно в тысячу раз меньше, чем наблюдаемая в действительности частота возникновения спонтанных, сцепленных с полом леталей.

Эти вычисления, основанные на величине интенсивности природной радиации, определенной при помощи измерений естественной утечки в ионизационной камере, нельзя считать вполне убедительными, так как живые организмы иногда концентрируют радиоактивные вещества в своих тканях. Однако Мотт-

Смит и Мёллер (Мёллер, 1930) определили количество радия, входящего в состав мух, и пришли к выводу, что это количество недостаточно, чтобы вызвать наблюдаемую в природе частоту спонтанных мутаций.

Следующий довод основывается на том, что частота возникновения мутаций под влиянием облучения не зависит от температуры (см. табл. 40), тогда как частота возникновения спонтанных мутаций заметно возрастает с повышением температуры.

Таким образом, представляется достаточно обоснованным мнение, что спонтанные мутации у дрозофилы возникают не под влиянием природной радиации¹. В отношении других менее изученных организмов имеются некоторые данные в пользу противоположной точки зрения (Раевский, Кребс и Циклер, 1936), однако здесь необходимы еще дальнейшие эксперименты.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ

Возникновение мутаций под действием ультрафиолетовых лучей изучали на дрозофиле, кукурузе, *Antirrhinum* и на некоторых низших растениях. Малая проникающая способность этих лучей усложняет опыты с дрозофилой. Были проделаны некоторые опыты с облучением оплодотворенных яиц на стадии полярной шапочки (Альтенбург, 1934, 1936), как это делал Уорд в своих опытах с α -частичками. Но чаще облучали взрослых самцов. Брюшко мух сжималось между двумя кварцевыми пластинками и облучалась нижняя сторона тела (Макензи и Мёллер, 1940)².

Благодаря этому приему семенники приближаются к поверхности тела и к ним доходят ультрафиолетовые лучи с интенсивностью, достаточной для того, чтобы вызвать небольшое количество мутаций в случае применения наибольшей дозы, которую может выдержать муха. Но все же поглощение промежуточной тканью довольно велико и при том не постоянно, поэтому практически невозможно определить, точно ли пропорционально дозе количество возникающих мутаций, или сравнить дозы, полученные спермиями при облучении волнами разной длины, вызывающими одинаковое количество мутаций. Практически наибольшее количество мутаций возникает при облучении довольно длинными волнами (3130Å), так как мухи выносят более интенсивное облучение такими волнами, чем более короткими, и большая часть падающей энергии проникает к семенникам. Но если вычислить частоту мутаций на единицу энергии, поглощенной спермием, то более эффективными окажутся, пожалуй, лучи с более короткими волнами.

В экспериментах с рентгеновыми лучами увеличение количества облученных спермиев, в которых может возникнуть мутация, ограничивается тем обстоятельством, что при сильных дозах процент остающихся в живых спермиев сильно уменьшается благодаря возникновению доминантных леталей. В опытах с ультрафиолетовыми лучами практическая граница как будто зависит скорее от повреждений, вызываемых облучением в тканях мух, чем от возникновения в спермиях доминантных леталей, и у отдельных мух процент жизнеспособных спермиев, несущих сцепленные с полом рецессивные летали, достигает 50 (Демерец, Холлендер, Хулахан и Бишоп, 1942).

Очень интересен вопрос, представляют ли собой рецессивные летали, возникающие под влиянием ультрафиолетовых лучей, целиком генные мутации (тип А) или, как и при воздействии рентгеновых лучей, некоторые из них представляют собой маленькие нехватки (тип В), а некоторые связаны с крупными хромосомными перестройками (тип В). Крупные хромосомные перестрой-

¹ В работе Раевского и Тимофеева-Рессовского (1939) приведены дополнительные соображения и данные экспериментов в пользу этого заключения.

² Нужно отметить, что интенсивность облучения ультрафиолетовыми лучами, которая приводится в этой работе, по ошибке преувеличена в 1000 раз. Та же методика употреблялась в работе Демерца, Холлендера, Хулахана и Бишоп (1942).

ки по сравнению с рецессивными летальными вызываются ультрафиолетовыми лучами чрезвычайно редко, а может быть они и совсем не возникают¹, так что летальными типа В можно пренебречь.

По данным Слизинского (1942), некоторые летали, полученные воздействием ультрафиолетовых лучей, связаны с маленькими нехватками, которые можно заметить в хромосомах слонных желез², но данные других работ (Макензи и Мёллер, 1940; Мёллер, 1941а, где он сообщает предварительные результаты эксперимента Бриджеса и Мёллера) говорят о том, что ультрафиолетовые лучи не вызывают мелких структурных перестроек. Таким образом, этот важный вопрос еще нельзя считать решенным.

Малая проникающая способность ультрафиолетовых лучей имеет меньшее значение, когда облучаются такие мелкие объекты, как споры грибов. Опыты, в которых изучалась зависимость количества мутаций от дозы облучения, показали, что оно пропорционально дозе лишь при слабых дозах, а при достаточно сильных процент жизнеспособных спор, несущих мутации, перестает возрастать и даже может уменьшиться (Эммонс и Холлендер, 1939а, b; Холлендер и Эммонс, 1941, в работах с *Trichophyton mentagrophytes*, Демерец, Кауфман, Фано, Сеттон и Сэнсом, 1942 — работа с *Neurospora crassa*). Этот неожиданный результат появляется при таких дозах, когда выживающая часть облученных спор меньше одного процента. Возможно, что это зависит от меньшей жизнеспособности мутировавших спор по сравнению с теми, в которых мутации не произошло.

В результате обширных работ Стадлера и его сотрудников имеется довольно много данных о генетическом эффекте, возникающем при облучении ультрафиолетовыми лучами пыльцы кукурузы, и о различиях между эффектами, производимыми рентгеновыми и ультрафиолетовыми лучами³. Пыльцу наносят одним слоем и облучают сверху. После облучения ею опыляют растение кукурузы. Семена кукурузы просматривают и, если нужно, высеивают для получения растений первого поколения (F_1). Во время облучения пыльцевое зерно содержит два гаплоидных ядра, которые также называют спермиями. Когда они входят в зародышевый мешок (до оплодотворения мешок содержит восемь гаплоидных ядер, которые появлялись в результате трех последовательных делений одного ядра, возникавшего после мейоза), одно из этих ядер-спермиев сливается с ядром яйцеклетки и образуется диплоидная зигота, которая путем размножения дает зародыш, или эмбрион, семени, а затем — растение F_1 . Второе ядро-спермий сливается с двумя другими гаплоидными ядрами (ядра слияния) и образует триплоидное ядро, которое путем размножения развивается в эндосперм — богатую крахмалом ткань, составляющую основную массу семени, но не сохраняющуюся в растении F_1 .

Облучение может вызывать генетический эффект в любом из двух ядер-спермиев. Доминантная деталь, возникшая в том спермии, который сливается с вторичным ядром зародышевого мешка, дает в результате маленькое семечко, имеющее нормальный эмбрион, но ненормальный эндосперм. Доминантная леталь, возникшая в том спермии, который сливается с ядром яйцеклетки, приводит к возникновению семени без зародыша, что удастся обнаружить при просмотре семян. Видимые мутации, возникшие в этом спермии, могут быть обнаружены в результате высева семян; тогда любая доминантная мутация обнаружится при просмотре растений F_1 , а рецессивные видимые мутации

¹ Об отдельных случаях хромосомных перестроек, найденных в материале, облучавшемся ультрафиолетовыми лучами, сообщалось Мёллером (1941а) и Демерецом, Холлендером, Хулаханом и Бишопом (1942).

² На 21 несущую летали X-хромосому он нашел пять нехваток: в одном случае отсутствовал 1 диск, в трех — 2 диска и в одном — 14 дисков.

³ Опыты с ультрафиолетовыми лучами описаны Стадлером (1939, 1941); Стадлером и Спраг (1936 а, b, c); Стадлером и Убером (1938, 1942). Сравнимые эксперименты с облучением рентгеновыми лучами описаны Стадлером (1928а, 1930а, b, 1931); Стадлером и Спраг (1937).

(возникающие чаще) — после самоопыления растений F_1 и просмотра второго поколения (F_2).

Большая часть работ Стадлера касалась получения нехваток в эндосперме. Облучаемая пыльца происходила из линии, несущей доминантные аллеломорфы нескольких генов, затрагивающих эндосперм (т. е. изменяющих его окраску или структуру поверхности). Такой пыльцой опыляли растения, гомозиготные по рецессивным аллеломорфам этих генов. Семена, развившиеся после оплодотворения, обычно имели нормальный фенотип. Однако в результате облучения пыльцы некоторые семена проявляли рецессивный фенотип. Эту утрату доминантным геном его эффективности можно было объяснить или мутацией к рецессивному аллеломорфу, или потерей участка хромосомы, содержащего данный локус. Практически второе объяснение (*нехватка*) правильно почти во всех случаях¹.

Сходный генетический прием, связанный с использованием маркирующих генов, затрагивающих признаки не эндосперма, а растения (или одновременно и те и другие), дает возможность обнаруживать нехватки определенных локусов, которые возникают в ядре-спермии, оплодотворяющем яйцеклетку. В этом случае нужно высеять семена и просмотреть растения F_1 .

Нехватки можно также обнаружить без применения маркированных локусов, потому что хотя кукуруза легко переносит нехватки, когда они гетерозиготны в диплоидных и триплоидных тканях², но после прохождения мейоза и возникновения гаплоидных клеток все нехватки, кроме самых маленьких, для мужского *гаметофита* обычно летальны. Вследствие этого половина пыльцы, производимой растением F_1 , гетерозиготным по нехватке, будет дефектной и ее можно узнать при просмотре.

Если растение F_1 гетерозиготно по хромосомному обмену, то около половины производимой им пыльцы будет дефектной, поскольку она имеет нехватку участка одной хромосомы и дубликацию участка другой. Рассматривая мейотические фигуры в пылинках, можно решить, гетерозиготно ли дающее дефектную пыльцу растение по нехватке или по транслокации³.

Главный интерес опытов с кукурузой состоит в том, что обнаружен ряд отличий в действии ультрафиолетовых и рентгеновых лучей. Поскольку дозы ультрафиолетовых и рентгеновых лучей выражены в несравнимых единицах⁴, нельзя сравнивать количество мутаций, возникающих на единицу дозы при том и другом типе облучения, и поэтому сравнение основывается на качественных различиях и на различиях в относительной частоте разных типов генетических эффектов. Перечислим эти различия.

¹ Возможно, что при получении хромосомой определенной дозы облучения нехватки возникают не чаще, чем (случайные) генные мутации. Но поскольку нехватка включает несколько генов, определенный локус скорее будет затронут нехваткой, чем претерпит генную мутацию.

Имеются также некоторые экспериментальные данные, говорящие о том, что эффект облучения в эндосперме связан скорее с нехватками, чем с генными мутациями. Дело в том, что когда хромосома несет два маркированных локуса, часто оба они теряют свой эффект, что говорит об исчезновении участка хромосомы, содержащего оба эти гена.

² Нехватки большого участка плеча хромосомы (Синглетон, 1939; Синглетон и Кларк, 1940) или даже целой хромосомы (Стадлер, 1931) иногда обнаруживаются после облучения пыльцы в гетерозиготном состоянии у растений F_1 . Такие растения обнаруживают дефекты роста и иногда не зацветают.

³ В мейозе гомологичные хромосомы конъюгируют попарно. Если между двумя негомологичными хромосомами произошел взаимный обмен, то в диакенезе будут видны одна группа из четырех хромосом и восемь групп из двух, вместо десяти групп из двух хромосом (Стадлер, 1931). Большие нехватки также можно обнаружить в мейозе на стадии пахитены (Синглетон, 1939; Синглетон и Кларк, 1940).

⁴ В принципе, конечно, можно выразить дозы ультрафиолетовых и рентгеновых лучей в количестве эргов, рассеянных в хромосоме на кубический микрон, но сделать это в настоящий момент не представляется возможным. Однако, судя по результатам, полученным с вирусами (см. гл. IV), и в этом случае ультрафиолетовые лучи в отношении всех типов генетических эффектов оказались бы менее эффективными, чем рентгеновы.

1. Отношение числа видимых генных мутаций к числу хромосомных нехваток среди растений F_1 больше при облучении ультрафиолетовыми лучами по сравнению с рентгеновыми¹.

2. В большинстве случаев нехватки, обнаруживаемые в эндосперме после облучения пыльцы ультрафиолетовыми лучами, затрагивают лишь около половины эндосперма. Это истолковывается в том смысле, что хромосомы в пыльцевом зерне во время облучения уже расщеплены на две хроматиды, и ультрафиолетовые лучи разрывают только одну из них². У большей части нехваток, обнаруживаемых в эндосперме и вызванных облучением пыльцы рентгеновыми лучами, бывает затронута вся хромосома; это показывает, что в данном случае обычно разрываются обе хроматиды. Указанное различие легко понять, если вспомнить, что ионизации (но не поглощение кванта ультрафиолетовых лучей) локализируются на пути ионизирующих частиц. Поскольку хроматиды лежат близко друг к другу, ионизирующая частица, проходящая через одну из них, обычно пересекает обе.

3. Как указано, хромосомные нехватки, затрагивающие определенные локусы, могут быть обнаружены или в эндосперме, или в растениях F_1 ; при действии рентгеновых лучей, как и следовало ожидать, они возникают приблизительно с одинаковой частотой, поскольку нет оснований предполагать различие в чувствительности между двумя идентичными ядрами-спермиями, одно из которых сливается с ядром яйцеклетки, а другое — с вторичным ядром зародышевого мешка. Однако при воздействии ультрафиолетовыми лучами наблюдается большое различие: нехватки в эндосперме возникают гораздо чаще, чем в растениях F_1 . Это различие, вероятно, зависит от того, что восстановление разрыва, возникшего под влиянием ультрафиолетовых лучей, менее вероятно в эндосперме, чем в зародыше³.

4. После облучения пыльцы рентгеновыми лучами нехватки и взаимные обмены обнаруживаются в растениях F_1 со сравнимыми частотами. Но после облучения пыльцы ультрафиолетовыми лучами взаимные обмены возникают гораздо реже, чем нехватки, а те, которые и были найдены, оказывались

¹ Это видно из отношения общего количества видимых мутаций, появляющихся во втором поколении (F_2), к общему количеству нехваток, о котором мы заключаем на основании образования дефектной пыльцы растениями первого поколения (F_1). То же было показано и для определенного гена (A) на основании того, что в 200 случаях потери доминантного эффекта в результате облучения рентгеновыми лучами всегда сопровождалось некоторым снижением жизнеспособности. Вероятно, все эти случаи были связаны с нехватками. Не было ни одного случая, связанного просто с мутацией к рецессивному аллеломорфу, тогда как среди меньшего числа вызванных ультрафиолетовыми лучами мутаций гена A , приводивших к потере его эффекта, для четырех было показано, что это настоящие мутации к рецессивному аллеломорфу (Стадлер, 1941).

² В опытах, где регистрировались нехватки для признаков A , Pr , Su , 79,8% всех нехваток были *частичными* (эта величина получена путем комбинирования всех данных Стадлера и Убера, 1942). Возможно, что 20% *полных* нехваток представляют собой те случаи, когда случайно были разорваны обе сестринские хроматиды независимо одна от другой. То, что такие случайные совпадения не так редки, показывает следующий факт. В тех же опытах у 13% семян были обнаружены нехватки одновременно по двум или общему числу признаков A , Pr , Su , хотя некоторые совпадающие нехватки заметить невозможно, так как они фенотипически не отличаются от единичных нехваток, а другие, возможно, ведут себя как доминантные летали.

³ Мак-Клинтон (1939) показала, что если разорванная (механически) хромосома присутствует в эндосперме или гаметофите, то при расщеплении хромосомы в месте разрыва происходит соединение сестринских хроматид. В зародыше, однако, соединения сестринских хроматид в месте разрыва не происходит. Если же сестринские хроматиды соединились, то, очевидно, восстановление хромосомы невозможно; таким образом более низкая вероятность восстановления в эндосперме, чем в зародыше, вытекающая из опытов Стадлера с ультрафиолетовыми лучами, может быть следствием сестринских соединений, происходящих в эндосперме, но не в зародыше. Это различие не наблюдается в случае нехваток, полученных воздействием рентгеновых лучей, поскольку они обычно захватывают обе хроматиды хромосом спермия, и поэтому сестринские соединения, очевидно, происходят до оплодотворения. (Но во всяком случае нехватки, полученные при воздействии рентгеновых лучей, обычно не бывают терминальными.)

неполными¹. Если иметь в виду, что ультрафиолетовые нехватки, наблюдаемые в эмбрионе, составляют лишь небольшую часть тех, которые возникают первично (согласно данным п. 3), то ясно, что ультрафиолетовые лучи могут вызывать

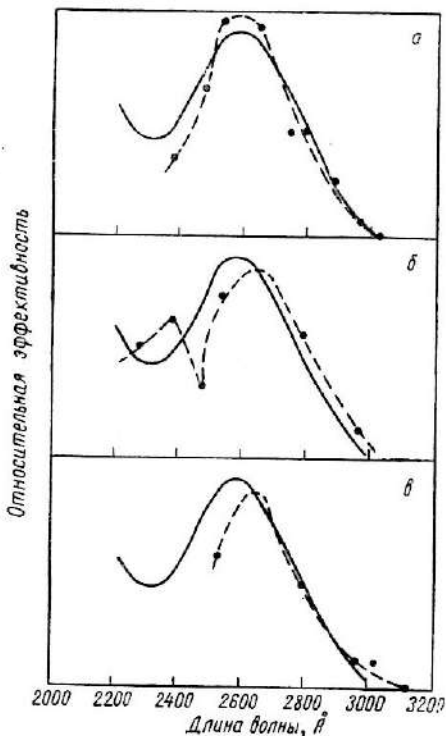


Рис. 31. Относительная эффективность ультрафиолетовых лучей различной длины волны при вызывании мутаций:

а — пыльца кукурузы (Стадлер и Убер);
б — споры грибов (Холлендер и Эммонс);
в — споры печеночных мхов (Кнапп и Шрейбер). Сплошная линия — коэффициенты относительной абсорбции нуклеиновой кислоты волн различной длины.

при вызывании генетических изменений проверялась на различном экспериментальном материале и результаты приведены на рис. 31. Интересно отметить сходство между различными кривыми для генетического эффекта и абсорбционным спектром нуклеиновой кислоты. Мы приходим к заключению, что именно абсорбция ультрафиолетовых лучей нуклеопротеидом хромосомы и ведет к генетическому эффекту.

¹ Из четырех концов, возникающих при разрыве, соединяются только два. В результате ацентрический фрагмент остается неприкрепленным и теряется. Такие неполные обмены возникают и при воздействии рентгеновых лучей, но реже, чем полные обмены.

разрывы, но разрывы эти имеют меньшую вероятность перекомбинироваться с образованием обменов, чем разрывы, возникающие под влиянием рентгеновых лучей. Причина этого не ясна. Явление это носит, видимо, общий характер, оно наблюдается у дрозофилы, у традесканции, а также и у кукурузы. Его нельзя объяснить на основе действия одной ионизирующей частицы, как это было сделано в п. 2, поскольку известно (в случае дрозофилы и традесканции), что два разрыва, принимающие участие в образовании обмена, обычно вызываются отдельными ионизирующими частицами.

5. Нехватки, вызванные ультрафиолетовыми лучами, относятся, видимо, исключительно к *терминальным* (Синглетон, 1939; Синглетон и Кларк, 1940), тогда как нехватки, полученные воздействием рентгеновых лучей, в большинстве случаев или даже исключительно *интерстициальные*. Интерстициальная нехватка требует нового соединения двух разрывов, таким образом, это служит добавочным свидетельством в пользу меньшей вероятности обменов, возникающим между двумя разрывами, вызванными ультрафиолетовыми лучами, чем между двумя разрывами, возникающими под действием рентгеновых лучей.

Различная эффективность ультрафиолетовых лучей с разной длиной волны