

БИОФИЗИКА

Tow 1

ПРИНЦИП МИШЕНИ В БИОЛОГИИ

Н.В. Тимофеев-Ресовский, К.Г. Циммер

Все права © перевода и издания предварительного и окончательно редактированного и не редактированного текста книги принадлежат Издательству Вернера Регена. Все права защищены. Это произведение, включая все его части, защищено авторским правом. Любое использование материалов перевода книги, выходящее за рамки закона об авторских правах, без согласия Издательства Вернера Регена (русское издание 2008/2010) недопустимо и преследуется законом. Это особенно касается фотомеханической репродукции, переводов, записи на микрофильмы, записи на электронные носители и обработки в электронных системах. Предварительный текст может цитироваться только со ссылкой на журнал «Биосфера» и © Издательство Вернера Регена (русское издание 2008/2010).

В связи с завершением публикации перевода книги Н.В. Тимофеева-Ресовского и К.Г. Циммера (N.W. Timofeeff-Ressovsky und K.G. Zimmer) «Биофизика. Принцип попадания в биологии» ("Das Trefferprinzip in der Biologie") в журнальном варианте¹ редакция журнала «Биосфера» выражает признательность всем, кто внес свой личный вклад в реализацию проекта, предыстория которого с комментариями о переводе и смысле термина Trefferprinzip изложена во вступительной части².

Инициировал поиск и переиздание книги, впервые опубликованной немецким издательством "S. Hirzel Verlag" в Лейпциге в 1947 г., главный редактор журнала «Биосфера» профессор **Эрик Иосифович Слепян**.

Разыскали и сканировали книгу в одной из библиотек Германии член редакционной коллегии журнала «Биосфера» д-р Вернер Реген (Werner Regen), его жена Петра Реген (Petra Regen) и дочь Аня Реген (Anja Regen).

В связи с тем, что имя Н.В. Тимофеева-Ресовского стало широко известно в нашей стране благодаря повести Даниила Александровича Гранина «Зубр», впервые опубликованной в журнале «Роман-газета», Э.И. Слепян и В. Реген обратились к нему с письмом:

Члену Союза писателей России. Герою Социалистического Труда

Д.А. Гранину

Глубокоуважаемый Даниил Александрович!

В 1947 г. в немецком издательстве S.Hirzel (Leipzig) выдающийся ученый России, один из признанных создателей генетики, биофизики, радиационной биологии и биогеоценологии Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский совместно с одним из коллег физиков (К.Zimmer) подготовил и опубликовал том первый монографического труда «Die Biophysik. Das Trefferprinzip in der Biologie».

В переводе на русский язык эта книга издана не была. Вместе с тем, несмотря на то, что со времени опубликования книги Н.В. Тимофеева-Ресовского на немецком языке прошло 60 лет, ее содержание и изложенные в ней идеи сохранили научную ценность. Важность содержания книги явилась основанием для подготовки к изданию «Die Biophysik» в русском переводе, намечаемом на первую половину 2008 г.

намечаемом на первую половину 2008 г.

Изложенное – основание для обращения к Вам с убедительной просьбой выступить в переводе с статьей, посвященной личности Н.В. Тимофеева-Ресовского, поскольку именно благодаря Вашим трудам его имя стало хорошо известным не только российскому научному сообществу, но и гражданам России в целом. Книга будет иллюстрирована фотографиями, отраждаными жизнь и леятельность Н.В. Тимофеева-Ресовского.

отражающими жизнь и деятельность Н.В. Тимофеева-Ресовского. Формат книги в русском переводе — 60 х 90 1/16, переплет твердый, с блинтом. Перевод будет опубликован Издательством В. Регена (Санкт-Петербург).

Почетный строитель России, Иностранный член РААСН доктор экономических наук,

В. Реген

Действительный член РАЕН, доктор биологических наук, профессор

Э.И. Слепян





Д. А. Гранин и Э. И. Слепян

Редакция благодарна Даниилу Александровичу за вступительное слово к журнальной публикации книги 1 .

Перевод книги осуществлен λ .В. Конторовой.

Верстку в журнальном формате выполнили Ю.С. Волжина, Т.А. Слащева и А.А. Яковлев при участии корректора В.Б. Куликовой под общей редакцией зам. главного редактора журнала «Биосфера» канд. биол. наук. А.Г. Голубева. Неоценимую поддержку всему проекту оказали Фонд научных исследований «ХХІ век» и его Президент А.И. Новиков.

¹ Биосфера, 2010, т. 2, № 3, с. 433-450; Биосфера, 2010, т. 2, № 4, с. 576-616; Биосфера, 2011, текущий номер.

² Биосфера, 2010, т. 2, № 3, с. 433-436, г. ³ Биосфера, 2010, т. 2, № 3, с. 428-431. ³ Биосфера, 2010, т. 2, № 3, с. 432.

Биосфера, 2010, 1. 2, № 3, с. 432.

ОГЛАВЛЕНИЕ Глава 10: МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ В РАСТВОРАХ69......69..... а) Основополагающие наблюдения по передаче энергии в водных растворах b) Опыты с неводными растворителями и с «твердыми» растворами71..... с) Влияние пространственной плотности ионизации72...... d) Значение передачи энергии в растворах для радиобиологии 74..... Глава 11: ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ТЕОРИИ МИШЕНИ И БИОФИЗИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ РЕАКЦИЙ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОПАДАНИЯ74...... а) Поражение зародышей бобов рентгеновским излучением76...... b) Умерщвление клеток дрожжей76......77...... с) Умерщвление яиц дрозофилы Глава 12: АНАЛИЗ ПРОВОКАЦИИ ГЕННЫХ И ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ ЗА СЧЕТ ОБЛУЧЕНИЯ79..... НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ79..... а) Мутабильность b) Общие сведения о мутагенезе за счет облучения81...... с) Зависимость мутагенеза, вызванного излучением, от дозы, временного фактора и длины волны88...... d) Событие попадания и диапазон попадания при мутагенезе за счет ионизированного излучения89.....91..... е) Провокация хромосомной мутации Глава 13: АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ И БИОФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ 95...... УМЕРЩВЛЕНИЯ БАКТЕРИЙ ЗА СЧЕТ ОБЛУЧЕНИЯ96...... а) Вид лучевого воздействия на бактерии и зависимость эффекта от дозы97...... b) Зависимость лучевого воздействия от интенсивности и температуры с) Зависимость лучевого воздействия от длины волны или, соответственно,97...... от пространственной плотности ионизации а) Опыты с ультрафиолетовым светом97......97...... β) Опыты с ионизирующим излучением d) Биофизический анализ результатов опытов98...... α) Событие попадания98...... β) Область попадания98...... Глава 14: АНАЛИЗ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ И ФАГОВ ЗА СЧЕТ ОБЛУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ99...... а) Некоторые данные о виде лучевого воздействия100...... b) Квантитативные соотношения между излучением и инактивацией100......100..... α) Зависимость от дозы в) Зависимость от длины волны100...... ү) Зависимость от временного фактора101...... б) Зависимость лучевого воздействия от окружающих факторов101...... с) Биофизический анализ экспериментальных результатов102...... α) Толкование кривых зависимости эффекта от дозы102...... β) Событие попадания102...... у) Область попадания103...... d) Значение результатов исследования вирусов и фагов104...... Глава 15: ПРИМЕНЕНИЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ ДЛЯ ДРУГИХ, НЕ ЛУЧЕВЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ105......105...... а) Действия ядов (отравляющие действия) b) Анализ антигенного действия на основе теории мишени106...... с) Толкование отношений между концентрацией растворов вирусов и частотой инфицирования106...... d) О числе фотонов, вызывающих у человека световое впечатление111...... Глава 16: СТАТИСТИЧЕСКАЯ УЛЬТРАМИКРОМЕТРИЯ НА ОСНОВЕ ИОНИЗИРОВАННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ112...... а) Основы способа113...... b) Измерения бактериофагов посредством рентгеновского излучения114...... с) Измерения молекулы белка альфа-лучами114......115...... d) Определение размеров вируса е) Применение быстрых нейронов для ультрамикрометрии116...... Глава 17: БИОФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕННОЙ ПРОБЛЕМЫ118......119...... а) Механизм спонтанной мутации b) Природа гена122...... Глава 18: НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ О НЕДЕТЕРМИНИРУЕМОСТИ И ЯВЛЕНИЯХ УСИЛЕНИЯ123...... а) Некоторые существенные свойства микрофизики124...... b) Различия между объектами физики и биологии126......126...... с) Множественность, недетерминируемость и явления усиления в биологии129...... d) Роль недетерминированности в процессе мутации и в филогенезе Указатель оригинальных работ131..... Указатель обощающих работ и книг153..... Главы 1-4 опубликованы в журнале «Биосфера» 2010, т. 2, с. 433-450. Главы 5-9 опубликованы в журнале «Биосфера» 2010, т. 3, с. 577-616.

Глава 10: *МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ В РАСТВОРАХ*

Когда мы в предыдущей главе противопоставляем обсуждаемые явления передачи энергии в организованных системах феноменам передачи энергии в растворах, мы должны отдавать себе отчет в том, что изначально в этом заложена определенная «вольность»; поскольку и в жидкостях имеют место организации молекул или, соответственно, ионов, которые в некоторых случаях идентичны структурам кристаллов или полимеризаторов. Тем не менее, мы настаиваем на выбранном различии, поскольку, как мы можем сказать заранее, передача энергии в жидкостях в случаях, исследованных до настоящего времени, обеспечивается посредством диффузии. Имеющиеся в отдельных случаях «организации» кажутся с точки зрения распространения энергии незначительными, хотя это изначально и не выглядит совершенно невероятным.

Распространение энергии за счет диффузии как таковое уже было упомянуто при перечислении известных механизмов передачи энергии в предыдущей главе. Мы уже говорили о том, почему эта энергия могла бы иметь значение для радиобиологии: можно априори предположить, что от облучения в окружении первичного места реакции возникают химические преобразования, продукты которых диффундируют в «чувствительные места» и вызывают там реакцию. Предметом нижеприведенных разделов явится подтверждение того, что распространение энергии в жидкостях фактически происходит посредством диффузии, так что можно по праву говорить о транспорте, а не о преобразовании энергии. В заключение будет описано значение этого механизма распространения энергии для радиобиологии.

а) Основополагающие наблюдения по передаче энергии в водных растворах

Некоторые из химических реакций в водных растворах, вызываемые рентгеновским излучением, имеют свойство быть по своей абсолютной производительности не пропорциональными числу имеющихся реактивных молекул. Экспериментально этот факт выражается в том, что абсолютный оборот не зависит от концентрации растворенных реактивных молекул в широком диапазоне и в некоторых случаях линейно увеличивается в зависимости от дозы облучения (Фрике и его сотрудники, 1927-1938; Штенштрем и Ломан, 1928-1934, Дэйл, 1940-1943). Этот вывод, сделанный самостоятельно многими авторами, толковался ими так, что молекулы воды, которые при облучении не слишком концентрированных водных растворов не «жестким» рентгеновским облучением первоначально поглощают большую часть абсорбированной системой энергии, переходят в «активированное» состояние и утрачивают свою энергию преимущественно только при ударах с реактивными молекулами. Это предположение об «активированных» молекулах воды фактически позволяет обеспечить удовлетворительное формальное описание экспериментальных результатов, как это представлено в табл. 17 (приблизительная независимость абсолютного оборота начальной концентрации в диапазоне от 1 до 1000) и в таба. 18 (линейное увеличение эффекта при повышении дозы облучения). Точно так же можно без труда объяснить, почему обнаруживается не всегда линейное, а иногда экспоненциальное увеличение (или лежащее между обеими двумя границами) эффекта в зависимости от дозы; поскольку во многих реагирующих системах (например, для более крупных молекул белка) следует предположить, что те же молекулы могут реагировать с «активированной» водой еще раз, если они один раз прореагировали так, что показали исследованный эффект (например, инактивация). В таких случаях, поскольку в расчет принимают только процессы реакции, которые приводят к эффекту, при повышении дозы эффект на единицу дозы будет уменьшаться.

Совершенно аналогичным образом можно объяснить еще одно явление, наблюдаемое при многих рентгено-химических реакциях, так называемое «защитное действие» за счет добавляемых инородных веществ. Хорошо исследованный пример этого приведен в табл. 19, в которой показаны концентрации различных веществ, которые уменьшают действие облучения на водный раствор фермента аллоксазина адениндинуклеотида на 50%. В рамках гипотезы «активированной воды» объяснение защитного действия, очевидно, заключается в том, что молекулы инородного вещества конкурируют с собственно интересующими нас молекулами в «борьбе» за «активированные» молекулы воды, в связи с чем, в зависимости от реактивной способности инородного вещества имеет место уменьшение исследуемого эффекта.

Предположение об «активированных» молекулах воды можно считать очень удобной рабочей гипотезой для объяснения экспериментальных результатов. Однако оно не может рассматриваться в качестве удовлетворительного объяснения до тех пор, пока не будут сделаны выводы о виде активированного состояния и о механизме передачи энергии. Нельзя оставлять без внимания то, что формально может быть проведено описание феноменов на основе совершенно других представлений. Как уже было указано выше, у некоторых жидкостей, к которым относится также вода, имеются упорядоченные состояния, при которых эти жидкости подобны кристаллам или полимеризаторам. В связи с этим можно в порядке опыта предположить, что в жидкостях имеют место явления преобразования энергии, как мы это выяснили в предыдущей главе. Это предположение также позволяет объяснить независимость абсолютного оборота начальной концентрации раствора (в определенной области), а также «защитное действие», которое можно было бы сравнить с ранее рассмотренным гашением флуоресценции за счет инородных веществ.

Получение конкретных выводов по «активированной» воде или, соответственно, принятие решения в пользу «очерченной» таким образом возможности объяснения и возможности, связанной с преобразованием энергии, только на основе опытов с водными растворами и рентгеновским излучением невозможно. По этой причине Циммер и его сотрудники (1944) провели опыты с другими растворителями и с облучением различной плотности ионизации.

Табл. 17. Действие рентгеновского излучения на карбоксипептидазу в водных растворах различной концентрации (по данным Дэйла, 1940)

Концентрация раствора в единицах 106 С.Р. перед облучением после облучения		Доза в килорентгенах	Число единиц С.Р., инактивированных на 1 см ³ за счет 1 килорентгена		
	Опыты с приблизительно 25%-ной инактивацией				
8000	8000 54000 60		43 x 10 ⁶		
128	88	0,800	50 x 10 ⁶		
31	23	0,145	55 x 10 ⁶		
9,1	6,8	0,045	50 x 10 ⁶		
	Опыты с приблизительно	50%-ной инактивацией			
8000	34500	185,000	25 x 10 ⁶		
128	57	2,500	28×10^{6}		
31	15,7	0,420	37×10^6		
9,1	4,7	0,125	35 x 10 ⁶		

Табл. 18.

Зависимость действия рентгеновского излучения на водный раствор метиленовой синьки от дозы. Концентрация $6,25 \times 10^{-6}$ моляр. $N_0 =$ число первоначально имеющихся молекул, $N^* =$ число преобразованных после дозы D (обесцвеченных) молекул (по данным Циммера, 1944)

Доза в относительных единицах	Относительный оборот $N^* / N_{\scriptscriptstyle \mathcal{Q}}$	Предположение: $N^*/N_0 = 1 - e^{-kID}$	Предположение: $N^*/N_0 = k_2 D$
1	0,134	0,144	0,134
2	0,273	0,160	0,134
3	0,416	0,179	0,139
4	0,533	0,190	0,133

Табл. 19.

Концентрация примесей, которая при 0,61 х 10⁻⁶ молярном водном растворе аллоксазина адениндинуклеотида сокращает действие рентгеновского излучения наполовину: 50%-ное «защитное действие» (по данным Дэйла, 1942)

Концентрация	Вещество
10 ⁻² молярный	Глицин Оксалат натрия Нитрат натрия
10 ⁻³ молярный	Лейцилглицин Аланин Феррицианид калия Ферроцианид калия
10 ⁻⁴ молярный	Гиппурат натрия
10 ^{-3,4} молярный	Глюкоза Сукроза Роданид калия Формиат натрия
10-5 молярный	Фруктоза Нитрат натрия Нуклеат натрия из дрожжей Нуклеат натрия из зобной железы

b) Опыты с неводными растворителями и с «твердыми» растворами

Способом проверки того, представляет ли собой агент, который передает первоначально абсорбированную в растворителе энергию реагирующим молекулам, «активированные» молекулы воды в непосредственном смысле, является проведение опытов с неводными растворами, в которых не могут иметь места «активированные» молекулы воды. Проведенные с рядом растворов реактивных веществ в неводных растворителях опыты показали, что характерная для нашей проблемы недостаточная пропорциональность между начальной концентрацией раствора и абсолютным оборотом имеет место и у других растворителей (Циммер и Крон, 1944). Как следует из рис. 88 и 89, например, при обесцвечивании метиленовой синьки в растворе гликоля и в растворе серной кислоты относительный оборот на единицу дозы при менее концентрированном растворе значительно превышает оборот в концентрированных растворах, другими словами, абсолютный оборот не пропорционален начальной концентрации. Аналогичные результаты были получены также при других реакциях и для ряда других растворителей, тогда как для некоторых реакций и растворителей преобразование энергии установить не удалось (см. табл. 20, а также статью Зайтца, 1938).

Эти результаты могут расцениваться как однозначное указание против предположения «активированных» молекул воды в качестве носителей энергии; поскольку даже если физическая природа таких активированных молекул непонятна, то их появление в отдельном растворителе (вода) можно считать возможным. То, что имеются также «активированные» молекулы гликоля и глицерина со свойствами, которые аналогичны свойствам гипотетических «активированных» молекул воды, является исключительно маловероятным. Если мы будем настаивать на тоцаковании экспериментальных результатов как результата транспорта энергии посредством подвижных носителей энергии, мы будем вынуждены предположить, что эти носители энергии являются не активированными молекулами растворителя, а какими-то продуктами распада или реакции этих молекул, которые возникают в месте абсорбции энергии и после преодоления определенного расстояния реагируют с находящимися в растворе реактивными молекулами. Это представление подтверждается, в частности, полученными результатами, табл. 10, показывающими диспропорцию между начальной концентрацией и абсолютным оборотом, в том числе, в хлориде этилена и тетрахлоруглероде. По этим растворителям мы знаем, что они при рентгеновском излучении выделяют хлор, и нет сомнения, что наблюдаемое обес-цвечивание растворенного тимол-индофенола вызвано выделившимся хлором.

Даже если только что представленная точка зрения на механизм транспорта энергии характеризуется высокой степенью вероятности, остается открытым вопрос о том, не идет ли здесь речь о преобразовании энергии в смысле предыдущей главы, т.е. о том, действительно ли энергия «транспортируется» посредством диффундированных продуктов, а не распространяется посредством «электронного» преобразования или «дипольного резонанса». Решение по этому воп-

росу было предложено Циммером и Кроном (1944) на основе опытов с устойчивыми растворами. Было, в частности, обнаружено, что растворы метиленовой синьки имеются в обезвоженном глицерине и при температуре твердой углекислоты (-70°), не кристаллизируясь. Глицерин затвердевает при этой температуре из-за своей высокой способности к переохлаждению в очень твердое стекло, причем метиленовая синька не вымерзает, а остается растворенной в виде молекулярной дисперсии. Как видно из табл. 20 (строки 3 и 4), при таких затвердевших растворах, в отличие от жидких растворов глицерина, не имеет места передача энергии, благодаря чему может быть убедительно доказано то, что обсуждаемая здесь передача энергии обеспечивается посредством диффузии, а не посредством преобразования энергии; поскольку диффузия при холоде практически исключается, тогда как преобразование энергии (электронное преобразование или дипольный резонанс) может происходить и в условиях холода.

Таким образом, опыты с твердыми растворами показали, что передача энергии, первоначально полученной из растворителя, растворенным реактивным молекулам, если она вообще имеет место, представляет собой транспорт энергии диффундирующими частицами, которые в месте первичного поглощения энергии возникают из молекул растворителя. Общее мнение о природе этих диффундирующих частиц до настоящего времени отсутствует. В большинстве случаев можно было бы говорить об отделившихся частях молекул растворителя, на которые оказывается такое действие, что они, с одной стороны, имеют относительно большой срок жизни и переживают многочисленные столкновения с другими молекулами растворителя без изменения, а с другой стороны, реагируют с определенными видами растворенных молекул, когда сталкиваются с ними. Только для водных растворов была разработана схема реакции (Вайсс, 1944). В соответствии с этой схемой за счет абсорбции излучения ионов гидроксила (ОН--) воды электроны освобождаются и передаются соседним ионам водорода (Н+) так, что возникают атомы водорода (Н) и радикалы гидроксила (ОН). В чистой воде последние быстро объединяются до образования воды, тогда как в присутствии растворенных веществ они реагируют с этими веществами; поскольку как свободные атомы водорода, так и радикалы гидроксила являются исключительно реактивными.

На основе этого представления о виде передачи энергии можно также понять, почему у одного и того же растворителя энергия передается не на все виды растворенных реактивных молекул; поскольку мы не можем ожидать, что первично возникающие диффундирующие частицы реагируют со всеми видами растворенных молекул. Так, например, Брода (1943) не обнаружил применительно к распаду персульфата аммиака в безводном глицерине никакой передачи энергии (табл. 21).

В заключение следует указать на то, что практически невозможно установить, что определенный растворитель не обеспечивает эффекта передачи энергии; поскольку ненаступление передачи энергии может быть всегда обусловлено вызванным загрязнением «защитным действием». Поэтому мы придаем представленным в табл. 20 «отрицательным» результатам для некоторых

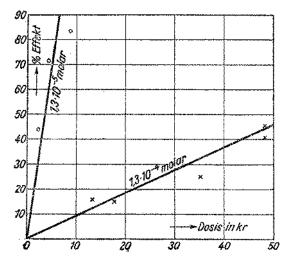


Рис. 88. Обесцвечивание метиленовой синьки в гликоле, вызванное рентгеновским облучением: зависимость процентного эффекта (обесцвечивание) от дозы облучения при двух различных значениях концентрации, различающихся на фактор 10 (по данным Циммера и Крона, 1944).

растворителей так же мало значения, как и тому факту, что некоторые из этих результатов противоречат результатам, полученным Зайтцем (1938).

с) Влияние пространственной плотности ионизации

По влиянию пространственной плотности ионизации на передачу энергии из растворителя до настоящего времени имеется мало исследований. Циммер и Крон (1944) на примере обесцвечивания (восстановления) водных растворов метиленовой синьки различной концентрации при облучении альфа-лучами показали, что наблюдаемый в этой системе при слабо ионизирующем рентгеновском облучении транспорт энергии имеет место и при плотно ионизированном облучении альфа-лучами. Как показано на рис. 90, и при опытах с облучением альфа-лучами относительный оборот (процентный эффект) при низких начальных концентрациях больше, чем при высоких.

Квантитативно сопоставимые опыты с рентгеновским облучением и облучением альфа-лучами Циммер и Боуман (1944) провели на водных растворах аминокислоты тирозина. При рентгеновском облучении, как видно из таба. 22, были произведены измерения концентраций тирозина в молярном диапазоне 5,5 х 10-3 до 5,5 х 10-6, и при этом были подтверждены ранее полученные результаты для диапазона малых концентраций (Штенштрем, 1929) о том, что относительный оборот на единицу дозы возрастает по мере увеличения начальной концентрации раствора. Последняя строка таба. 22 показывает, что рост относительного оборота при сокращении концентрации (приблизительно на фактор 10) при низких концентрациях меньше. Это указывает на то, что поглощаемая из растворителей энергия только тогда может быть передана реактивной молекуле, если расстояние до нее не слишком велико. Согласно одной оценке, на которой мы не будем подробно останавливаться, среднее расстояние в воде δ = 10⁻⁶ см (Фрике и Демерек, 1937).

Представленные в табл. 22 данные по опытам с альфалучами показали в 2,5 раза меньший оборот на единицу дозы, чем при опытах с рентгеновским излучением при

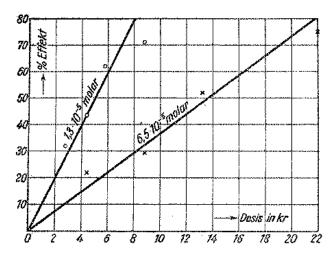


Рис. 89. Обесцвечивание метиленовой синьки в концентрированной серной кислоте, вызванное рентгеновским облучением: зависимость процентного эффекта (обесцвечивание) от дозы облучения при двух различных значениях концентрации, различающихся на фактор 5 (по данным Циммера и Крона, 1944).

тех же начальных концентрациях. Наличие меньшей эффективности на единицу дозы при облучениях с высокой пространственной ионизацией с точки зрения теории мишени означает уменьшение формальной области попадания и может, согласно рассуждениям главы 8, быть истолковано так, что при плотно ионизированном излучении на одну область попадания приходится более одного процесса ионизации, и что если для провокации реакции достаточно одной ионизации, все другие процессы ионизации «пропадают». На растворах это часто встречающееся в радиобиологии сокращение эффективности раньше еще не наблюдалось, а возможность его возникновения считалась отчасти невероятной (Фриек и Демерек, 1937), частично вероятной (Зоммермейер, 1941).

В этом месте следует указать на то, что сокращение эффективности, которое наблюдали Циммер и Боуман (1944) при плотно ионизированном облучении – это не «защитное действие», вызванное инородными веществами. Такая возможность была исключена в результате специальных опытов. Также нельзя предположить, что при высокой плотности ионизации увеличенная при повышенной плотности ионизации вероятность рекомбинации по полученной ионизации вызывает полное или частичное снижение действия; поскольку радиохимические опыты по различным системам показали по слабо и сильно ионизированным излучениям очень хорошо совпадающую эффективность ионов (табл. 23).

Количественная оценка полученных для водных растворов тирозина результатов может быть выполнена несколькими способами. В первую очередь из скорости реакции на единицу дозы можно рассчитать эффективное поперечное сечение относительно прохода альфачастицы. Поскольку, как мы установили в главе 8 (см. также главу 16), для не слишком больших структур следует предположить, что вследствие высокой плотности ионизации каждый проход альфачастицы вызывает исследуемую реакцию, можно определить радиус (принимаемого в виде окружности) эффективного поперечного сечения о в качестве суммы расстояния d, с которого поглощенная из растворителя энергия попадает к реактивной молекуле, и радиус р колонны ионизации

Табл. 20. Опыты с различными реагирующими веществами и растворителями при явлении передачи энергии из растворителя при рентгеновском излучении (по данным Циммера и Крона, 1944)

No	Реагирующее вещество	Реакция	Растворитель	Явление передачи энергии
1	Белый фосфор	Преобразование в красный фосфор	Бензол	-
2	Метиленовая синька	Обесцвечивание (восстановление)	Вода	+
3	Метиленовая синька	Обесцвечивание (восстановление)	Гликоль	+
4	Метиленовая синька	Обесцвечивание (восстановление)	Глицерин, жидкий, +20°	+
5	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Глицерин, стекловидный, -70°	-
6	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Уксусная кислота	-
7	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Анилин	-
8	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Пиридин	-
9	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Метиловый спирт	-
10	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Этиловый спирт	-
11	Метиленовая синька	Обесцвечивание	Амиловый спирт	-
12	Метиленовая синька	Обесцвечивание (распад)	Серная кислота	+
13	Тимол-индофенол	Обесцвечивание (распад)	Хлорид этилена	+
14	Тимол-индофенол	Обесцвечивание (распад)	Тетрахлоруглерод	+
15	Тимол-индофенол	Обесцвечивание	Сероуглерод	-
16	Тимол-индофенол	Обесцвечивание	Нитробензол	-
17	Тимол-индофенол	Обесцвечивание	Парафин, жидкий	-
18	Тимол-индофенол	Обесцвечивание	Парафин, твердый	-

Таба. 21. Действие рентгеновского излучения на персульфат аммиака в безводном глицерине (по данным Броды, 1943)

Концентрация в мг/см³	Доза в относительных единицах	Абсолютный оборот в мг	Процентный оборот на единицу дозы
109	67	2,5	0,023
150	51	2,5	0,022
190	87	3,3	0,013
263	70	6,8	0,025
381	68	7,8	0,020
382	81	9,8	0,021

альфа-частицы. Числовая оценка приводимых в табл. 22 данных по опытам с альфа-излучением позволяет определить эффективное поперечное сечение

$$\sigma$$
 = π (δ + ρ) = 4,5 x 10⁻¹² см² и, следовательно:

$$\delta + \rho = 1.2 \times 10^{-6} \, \text{cm}$$

Точное значение радиуса ρ колонны ионизации альфа-частицы до настоящего времени неизвестно; по последним оценкам оно может составлять 10^{-7} см (Иордан, Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1944). Из нашего расчета мы можем также получить верхний предел расстояния $\delta \approx 10^{-6}$ см.

Однако наблюдаемое у альфа-частиц сокращение эффективности по сравнению с рентгеновскими лучами допускает совершенно другую оценку, которая основывается на объяснении сокращения эффективности как потери ионизации. Если мы в порядке опыта примем радиус формальной области попадания как $r=\delta+\rho=1,2$ х 10^{-6} см, то при переходе от рентгеновского к альфа-излучению потеря эффективности (коэффициент перекрытия см. главу 8) должна составлять F=72. Было определено, что F=2,5. Это различие может быть объяснено тем, что не каждая возникающая в области попадания ионизация действует с вероятнос-

тью p=1, и для исследуемой реакции p<1. Мы получили бы тогда p=2,5/72=0,035. Теперь на основании опытов с рентгеновским излучением на основе полученного таким образом значения вероятности действия p мы можем рассчитать радиус действительной, заданной выражением $\tau=\delta/p$ области попадания τ (см. главу 7) и получить (если принять сферическую форму) для τ следующее значение:

$$R = 1.2 \times 10^{-6} \text{ cm}$$

Оценка уменьшения относительного оборота на единицу дозы, которое наблюдали Циммер и Боуман при повышении плотности ионизации, приводит, таким образом, к выводу о том, что энергия, первично поглощенная из растворителя, с вероятностью р $\approx 0,04$ передается реактивной молекуле, если расстояние между местом первичной абсорбции энергии (ионизация) и молекулой в среднем составляет около 10^{-6} см.

После того как мы обсудили самые существенные из известных в настоящий момент свойств транспорта энергии в растворах и сформировали представление о механизме этого процесса, давайте попробуем оценить возможное значение этого процесса для радиобиологии.

d) Значение передачи энергии в растворах для радиобиологии

По вопросу о том, принимает ли транспорт энергии в растворах значительное участие в провокации радиобиологических реакций или нет, состоялась относительно широкая, богатая противоречиями дискуссия, подробное представление которой здесь нам не представляется необходимым, поскольку большинство работ на эту тему приходится на время, когда был известен только феномен, а не механизм транспорта энергии. Наиболее «вводящим в заблуждение» (поскольку вода присутствует во всех биологических объектах) является предположение о том, что воде при транспорте энергии должно быть отведено особое место. После того как было обнаружено, что и другие растворители обеспечивают транспорт энергии, и после того, как был лучше изучен механизм процесса, хотя полное представление о

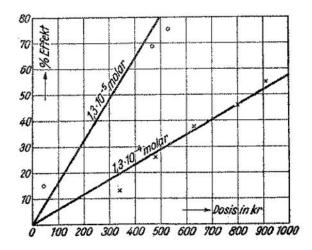


Рис. 90. Обесцвечивание метиленовой синьки в воде: зависимость процентного эффекта (обесцвечивание) от дозы облучения при двух различных значениях концентрации, различающихся на фактор 10 (по данным Циммера и Крона, 1944).

нем отсутствовало, был сразу же сделан вывод о том, что значение воды для радиобиологии может быть в действительности ограничено. Как уже было упомянуто, вода, хотя и присутствует во всех биологических объектах, но одного этого еще мало; поскольку в биологическом объекте мы практически никогда не имеем чистого раствора изменяемых, определяющих исследуемую реакцию веществ. Гораздо чаще мы встречаемся с раствором многих реактивных веществ, которые конкурируют «в борьбе» за имеющиеся в распоряжении продукты реакции первичного поглощения энергии. Вещества, не важные для исследуемой биологической реакции, будут, поэтому, проявлять сильное «защитное действие». Таким образом, можно ожидать того, что энергия, подводимая за счет транспорта, в общем случае пренебрежимо мала по сравнению с той энергией, которая абсорбируется в самой реагирующей системе, другими словами, формальная область попадания практически не охватывает окружающий растворитель.

Тем не менее, в ряде особых случаев транспорт энергии через растворитель играет определенную роль и для особых радиобиологических реакций. Таким особым случаем является инактивация протеина вируса мозаичной болезни табака в чистом водном растворе (Борн, Мельхерс, Пэтау и Циммер, 1944). При этой реакции облучение растворов различной концентрации имеет статистически подтверждаемую диспропорцию между абсолютным оборотом и начальной концентрацией раствора (см. табл. 53). Математический анализ зависимости эффекта от концентрации (Пэтау, неопубликованный доклад) привел к представлению о том, что в этом случае первоначально абсорбированная в растворителе энергия диффундирует в реагирующую молекулу вируса на значительные расстояния, и что существует несколько качественно различающихся видов диффундирующих частиц («носителей энергии»). Аналогичные характеристики, по-видимому, имеют место при инактивации бактериофагов. При оценке значения этих особых случаев для радиобиологии нужно иметь в виду, что транспорт энергии здесь, в сущности, имеет место не в самом биологическом объекте, а в его «небиологическом окружении», так то по результатам исследований растворов вирусов и фагов мы можем в определенном смысле найти подтверждение нашего вышеприведенного утверждения о том, что транспорт энергии через растворитель в радиобиологии не играет важной роли.

Глава 11: ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ТЕОРИИ МИШЕНИ И БИОФИЗИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ РЕАКЦИЙ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОПАДАНИЯ

В предыдущих главах речь шла о формальных основах анализа радиологических реакций с точки зрения теории мишени и биофизики. Попытаемся теперь на этой основе произвести анализ некоторых реакций с множественными попаданиями. Тем самым мы следуем по пути исторического развития теории мишени, которая сначала занималась реакциями с множественными попаданиями, и только позднее перешла к исследованиям реакций с одиночными попаданиями. На основе графического материала в главе 5 было уже показано, что результаты многих радиобиологичес-

Влияние пространственной ионизации на распад тирозина в водном растворе (по данным Циммера и Боумана)

Концентрация раствора	Доза в килорентгенах	Доля измененных молекул	Доля на 1 килорентген измененных молекул	Рост относительной производительности при уменьшении концентрации на 1/10
	Рен	тгеновское обл	учение	
$0,001 \text{ MF/MA} = 5,5 \times 10^{-6} \text{M}$	61 61 58	0,51 0,51 0,53	8,3 x 10 ⁻³ 8,3 x 10 ⁻³ 9,1 x 10 ⁻³	$8.6 \times 10^{-3} / 2.5 \times 10^{-3} = 3.4$
	среднее зн		8,6 x 10 ⁻³	
$0.01 \text{ M}\Gamma/\text{M}\lambda = 5.5 \text{ x } 10^{-5}\text{M}$	155 145 87 82 244 322 330	0,44 0,37 0,21 0,23 0,62 0,71 0,72	2,8 x 10 ⁻³ 2,6 x 10 ⁻³ 2,4 x 10 ⁻³ 2,4 x 10 ⁻³ 2,5 x 10 ⁻³ 2,2 x 10 ⁻³ 2,2 x 10 ⁻³	$2.5 \times 10^{-3} / 4.0 \times 10^{-4} = 6.3$
	среднее зн	ачение	2,5 x 10 ⁻³	
$0.1 \text{ Mg/m} \lambda = 5.5 \text{ x } 10^{-4} \text{M}$	391 192 405 1280 1026	0,19 0,06 0,21 0,45 0,33	4,9 x 10 ⁻⁴ 3,1 x 10 ⁻⁴ 5,2 x 10 ⁻⁴ 3,5 x 10 ⁻⁴ 3,2 x 10 ⁻⁴	$4.0 \times 10^{-4} / 5.3 \times 10^{-5} = 7.5$
	среднее зн	ачение	4,0 x 10 ⁻⁵	
$1 \text{ M}\Gamma/\text{M}\lambda = 5.5 \text{ x } 10^{-3}\text{M}$	2530 5370	0,13 0,29	5,1 x 10 ⁻⁵ 5,4 x 10 ⁻⁵	-
	среднее зн	ачение	5,3 x 10 ⁻⁵	
	O6.	Облучение альфа-лучами		
$0.1 \text{ M}\text{F/M} = 5.5 \text{ x } 10^{-4}\text{M}$	4250 6040 3200 1560 1440 2750	0,61 0,67 0,48 0,31 0,17 0,57	1,4 x 10 ⁻⁴ 1,1 x 10 ⁻⁴ 1,5 x 10 ⁻⁴ 2,0 x 10 ⁻⁴ 1,2 x 10 ⁻⁴ 2,1 x 10 ⁻⁴	-
	среднее зн	ачение	1,6 x 10 ⁻⁴	

Табл. 23. Ионный выход m/n (m = число преобразованных молекул, n= число образованных ионных пар) в некоторых радиохимических реакциях при облучении с различной плотностью ионизации

Реакция	Альфа-излучение		Рентгеновское излучение	
	Автор т/п		Автор	m/n
Разложение йодистого водорода	Бреттейн, 1938	6	Гюнтер и Ляйхтер, 1936	6,2
Разложение жидкой воды	Дуэйн и Шойер, 1913 Ханнинг и Линд, 1938	1,1 1,0	Гюнтер и Холцапфель, 1939	1,0
Разложение льда	Дуэйн и Шойер, 1913	0	Гюнтер и Холцапфель, 1939	0

ких опытов чисто формально хорошо объясняются как реакции с множественными попаданиями, поскольку экспериментально полученные кривые зависимости эффекта от дозы могут быть отнесены к кривым попаданий с количеством попаданий n > 1. Однако было указано на то, что сама по себе возможность этой формальной классификации еще не доказывает, что для наличия наблюдаемых кривых зависимости эффекта от дозы существенное значение имеет событие попадания. В заключение мы еще раз подчеркнули, что анализ кривых множественных попаданий в принципе представляет много сложностей, поскольку влияющие на форму кривой воздействия биологической вариабельности, большого числа в отдельных слу-

чаях устанавливаемых областей попадания на единицу и временного фактора при кривых множественных попаданий гораздо труднее оценить, чем параметры кривых одиночного попадания. Тем не менее, имеющиеся до настоящего времени способы объяснения кривых множественных попаданий представляют определенный интерес, в частности, как мы показали в главе 5, потому, что при реакциях с множественными попаданиями в большинстве случае речь идет не об элементарных биологических объектах, как при реакциях с одиночными попаданиями, а о дифференцированных и комплексных объектах, о радиобиологии которых мы можем получить «на этом пути» определенные разъяснения.

Поскольку невозможно рассмотреть здесь весь имеющийся материал по реакциям с множественными попаданиями, мы ограничились выбором особенно хорошо исследованных объектов и случаями, которые имеют принципиальное значение. В качестве первой реакции мы обсудим поражение зародышей бобов, на примере которых Глокер и Реусс (1932) впервые показали, что и в реакции, не протекающей согласно кривой с одиночными попаданиями, решающим образом задействовано событие попадания, так что первоначально чисто формальная классификация теории мишени получает здесь фактическое значение.

а) Поражение зародышей бобов рентгеновским излучением

Приводящее к умерщвлению поражение зародышей бобов за счет рентгеновского облучения корней растений с различными длинами волн было подробно исследовано Глокером и Реуссом (1932). Авторы действовали при этом таким образом, что большое число зародышей, которые с целью сокращения влияния биологической вариабельности происходили полностью от одной чистой линии, облучались сначала разными дозами рентгеновских лучей с длиной волны 0,56Å. Формальный анализ полученной при этом кривой зависимости эффекта от дозы показал половинную дозу $D \frac{1}{2} = 370$ рентген и число попаданий n = 19. На основе более ранних исследований о физическом и химическом действии рентгеновских лучей Глокер сделал предположение о том, что для наступления реакции требуется подведение определенной минимальной энергии на единицу, и что событие попадания, в связи с этим, заключается в проходе одного быстрого электрона, который в области попадания вызывает определенное число процессов ионизации.

Величина объема, который при половинной дозе $D \frac{1}{2} = 370 \text{ r c } 50\%$ -ной вероятностью будет пересечен 19-ю быстрыми электронами (т.е. содержит 19 попаданий (мишеней)), может быть рассчитан по формуле, предлагаемой Глокером (1932). Если от дозы D=1 г образуется число E быстрых электронов на см 3 с дальностью пробега R, то вероятность однократного пересечения сферического объема радиусом r составляет:

$$k = E\pi r^2 (4r + 3R)/3. \tag{11;1}$$

Однако вероятность k как вероятность попадания

можно получить из формального уравнения попадания:
$$N*/N_0 = 1 - e^{-kD} \left[1 + kD + \frac{(kD)^2}{2!} + ... + \frac{(kD)^{n-1}}{(n-1)!} \right]$$
 (11;2)

со значениями n=19 и D=370 так, что из (11;1) можно вычислить r. Получаем r = 0.75 мкм.

Правильность положенного в основу этого расчета соотнесения «попадание = «проход быстрого электрона» удалось убедительно доказать, причем без дополнительных допущений был предварительно рассчитан ход кривых зависимости эффекта от дозы для других длин волн. Для длины волн $\lambda < 3,86 \text{Å}$, при которой абсорбцией Комптона можно пренебречь, вышеназванное число Е быстрых электронов на см³ и единица дозы (1 рентген) задается выражением:

$$E=3.82\cdot10^9\lambda$$
 (11;3)

Для других значений длины волн из выражения (11;1) мы можем получить ожидаемые k, а из (11;2) – ожидаемые значения количества попаданий n, поскольку $D\frac{1}{2}$, согласно сделанному вначале предположению о том, что наступление реакции предполагает подведение определенной минимальной энергии, должна быть не зависима от длины волны.

Проведенные в заключение опыты с длинами волн $\lambda = 1,54 \,\text{Å}$ и $\lambda = 0,19 \,\text{Å}$ показали хорошее согласование с теоретическим ожиданием изменения количества попаданий и постоянности половинных доз (рис. 80). Таким образом, была проверена правильность соотнесения «попадение=проход» быстрого электрона, а также представление о механизме реакции, содержащееся в предположении о том, что для освобождения реакции требуется только обеспечение определенного минимального числа ионизаций (независимо от их временного и пространственного распределения). Кроме того, результат имеет принципиальное значение; поскольку было убедительно подтверждено, что полученные кривые зависимости эффекта от дозы обусловлены событием встречи. Если бы мы захотели рассмотреть форму кривых только как выражение биологической вариабельности, то было бы совершенно непонятно, почему они должны отличаться при различных длинах волн использованного рентгеновского излучения. Поэтому ни в коем случае не может быть оспорен тот факт, что опытный материал имел определенную вариабельность; это действительно имело место. Однако этот фактор не был существенен для формы кривых зависимости эффекта от дозы и, как показал Глокер на основе специальных уравнений, не устранил влияющего на событие попадания эффекта зависимости от длины волны. И для многоклеточного объекта, такого как корень бобов, не маловероятное предположение о подразделении области попадания не имеет, как показал Глокер (1932) и позднее очень подробно - Зоммермейер (1941), отрицательного влияния на зависимость от длины волны.

b) Умерщвление клеток дрожжей

Значительно отличающиеся характеристики имеют место при умерщвлении клеток дрожжей (Saccharomycos ellipsoideus) посредством рентгеновского излучения с различной длиной волны (рис. 48 и 49). Опыты Холвека и Лакассо (1930) с облучением 8,32Å и 1,93Å и Глокера, Лангендорфа и Реусса (1933) с облучением 1,54Å и 0,56Å дали практически одинаковое количество попаданий (n = 5), но при повышении плотности ионизации - сильное сокращение половинных доз (табл. 24). Полученное Холвеком и Лакассо для длины волны 1,93Å число попаданий n=4 можно, по данным Глокера, рассматривать как совпадающее со значением, находящимся в пределах погрешности для других длин волн n = 5. По умерщвлению клеток альфа-лучами полония обоими авторами было получено значение n=3.

Единого толкования этих опытов до настоящего времени нет. Рентгеновские эксперименты можно в качественном отношении объяснить предположением о том, что отдельных процессов ионизации или скопления ионов второго рода в качестве соытия попадания при этой реакции недостаточно, а требуются более крупные группы ионов (см. также главу 8, раздел с), образование которых при плотной ионизации происходит с большей вероятностью на единицу дозы. Толкование опытов с альфа-излучением, при котором изменяется не только количество попаданий, а и, вследствие большей плотности ионизации, половинная доза снова увеличивается относительно мягкого рентгеновского облучения, на этой основе все же невозможно и требует дальнейших исследований.

Трудности представляет также объяснение кривых зависимости эффекта от дозы, полученных при ультрафиолетовом облучении дрожжей. Для дрожжей Saccharomycos turbidans (рис. 50) Шрайбер (1934) обнаружил при длинах волн 2540Å и 2290Å изменение как количества попаданий, так и половинной дозы (при измерениях выделяющейся энергии), тогда как Остер (1935) для дрожжей Saccharomycos cerevisiae (рис. 53) при 7 длинах волн в диапазоне 2225Å-3022Å установил приблизительно постоянное число попаданий при сильно изменяющейся половинной дозе. Общее толкование результатов усложняется, в частности, тем, что авторы применили различные сорта дрожжей, а также различные критерии для получения эффекта, так что различие результатов может быть обусловлено, как минимум, биологическими характеристиками.

В этой связи следует упомянуть об уже описанных раньше (глава 5) опытах Хеншоу и Турковича (1940), которые на дрожжах Saccharomycos cerevisiae, в отличие от других авторов, исследовали умерщвление рентгеновским облучением не отдельных клеток, а целых колоний, и получили характерные кривые одиночных попаданий. Этот результат до настоящего времени еще не объяснен полностью и требует, так же как и умерщвление отдельных клеток, дальнейшей проработки, прежде чем будет сформировано удовлетворительное представление о процессе лучевого воздействия на дрожжи.

с) Умерщвление яиц дрозофилы

Умерщвление яиц дрозофилы Drosophila melanogaster рентгеновским излучением, нейтронным излучением и ультрафиолетовым светом относится к наиболее хорошо исследованным радиобиологическим реакциям, как следует из исключительно большого количества соответствующих работ. Однако значительная часть этих работ, разумеется, имеет своей целью не объяснение механизма биологического действия лучей, а прикладные (дозиметрические) вопросы, и поэтому представляет для нас только ограниченный интерес. Многообразие результатов очень трудно проанализировать и дать им общее разъяснение, причем отчасти следует иметь в виду аналогичные экспериментальнотехнические причины, о которых мы узнали при разговоре об опытах с дрожжами. В первую очередь, нельзя игнорировать то, что яйца представляют собой организмы, которые, в отличие от «бездействующих» семян растений, находятся в самом живом, почти стремительном развитии (см. рис. 91). Поэтому требуются особые меры предосторожности и внимание, чтобы, например, получить в определенной степени однородную с точки зрения возраста (стадии развития) «популяцию». По этой причине мы откажемся здесь от критического представления и анализа всего материала, а ограничимся описанием самого значительного, проведенного на единой основе, исследования механизма лучевого действия на дрозофил, которое было проведено Лангендорфом и Зоммермейером (1939-1940).

В качестве основы для дальнейших опытов на таком быстро развивающемся объекте, каким являются дрозофилы, должна быть исследована зависимость лучевого воздействия от возраста организмов. Как видно из таба. 25, при опытах с рентгеновским облучением в зависимости от возраста облучаемых яиц изменяется как половинная доза $D^{1/2}$, так и число попаданий n. При ультрафиолетовом облучении зависимость числа попаданий от возраста выражена не так явно; до приблизительно 6 часов число попаданий составляет около n =1 и только после этого медленно увеличивается. Половинная доза изменяется, тем не менее, и для ультрафиолетового излучения незначительно, причем ситуация усложняется дополнительно за счет того, что зависимость от возраста при облучении в различном диапазоне длин волн совершенно различная. Зависимость половинной дозы от длины волны ультрафиолетового света для яиц с возрастом 3 часа представлена в табл. 26. При рентгеновском облучении было проверено влияние длины волны на умерщвление дрозофил на примере яиц возрастом 3-6 часов. Для яиц возрастом 3 часа, в подтверждение вывода Паккарда (1932, рис. 65) была обнаружена зависимость числа попаданий и половинной дозы от длины волны (см. рис. 66) и выраженная зависимость от длины волны обоих параметров для яиц возрастом 6 часов (см. рис. 68 и табл. 27). Было исследовано также влияние на реакцию интенсивности излучения (временного фактора), причем авторы различают так называемый физический и биологический временной фактор. При физическом временном факторе речь идет о возможном влиянии времени, в течение которого происходит общее число требуемых для реакции одной единицы попаданий, причем общее число должно быть коротким, так чтобы объект во время облучения не развивался дальше. Под биологическим временным фактором, напротив, понимается то, что лучевая чувствительность изменяется в течение облучения, поскольку во время этого объект продолжает развиваться. По умерщвлению дрозофилы было установлено, что имеет место определяемый таким образом биологический временной фактор, а физический - отсутствует. До настоящего времени это самые важные результаты экспериментов.

Предложенное Лангендорфом и Зоммермейером (1939–1940) толкование на основе теории мишени очень близко к разработанным Глокером (1932) представлениям или, соответственно их дальнейшим разработкам Зоммермейером (1941), в соответствии с которыми событие попадания для ионизирующего излучения в общем случае следует рассматривать как прохождение быстрого электрона. Таким образом, очевидно, что при таком предположении о зависимости числа попаданий и половинной дозы от пространственной плотности ионизации можно ожидать следующие три области:

Зависимость половинной дозы для умерщвления клеток дрожжей (Saccharomycos ellipsoideus) при рентгеновском облучении с различной длиной волны (по данным Холвека и Лакассо, 1930, и Глокера, Лангендорфа и Реусса, 1933)

Длина волны в Å	Половинная доза $D \stackrel{1}{\sim} 2$ в килорентгенах
8,32 1,93 1,54 0,56	16,6 26,3 28,0 42,0
Альфа-излучение полония	32,0

- При очень слабо ионизированном излучении половинная доза и число попаданий зависят от плотности ионизации.
- При облучении со средней плотностью ионизации следует ожидать независимости половинной дозы и зависимости числа попаданий.
- При неионизированном излучении теория «требует» зависимости половинной дозы и независимости числа попаданий.

На каких длинах волн (плотность ионизации) располагаются переходы между этими областями, и насколько резкими они являются, зависит от размера, формы и возможного подразделения области попаданий, вероятности действия и, наконец, от статистического распределения ионизаций или, соответственно, групп ионизаций вдоль траектории движения быстрого электрона.

Результаты, полученные для яиц дрозофилы возрастом 6 часов, согласно данным Лангендорфа и Зоммермейера можно включить в эту схему, при этом можно выполнить расчет области попадания и ее подразделение. При условиях, которые самими авторами настоящей книги обозначаются как гипотетические, можно также определить количество эффективных процессов ионизации, диаметр нитевидных подобластей попадания, которые идентифицируются одной частью набора хромосом, а также вероятность действия.

Умерщвление дрозофил за счет ультрафиолетового света, которое, как было упомянуто, в широком возрастном диапазоне организмов требует только одного попадания, т.е. абсорбции фотона в области попадания, объясняется Лангендорфом и Зоммермейером как влияние гена (или его непосредственного окружения), откуда выводятся причины измеренной при сравнении эффективного спектра ультрафиолетовой абсорбции хромосом.

Умерщвление при одиночном попадании яиц возрастом 4 часа за счет рентгеновского облучения рассматривается авторами, помимо прочего, также при предположении о возможном влиянии гена.

Таким образом, Лангендорф и Зоммермейер впервые предложили законченную, хотя и очень гипотетическую картину механизма этой очень сложной реакции. Для подтверждения этого предложенного толкования, как подчеркивают сами авторы, требуются дальнейшие исследования, в частности, исследования при более плотном ионизирующем облучении. В этой связи очень важны заметные изменения в форме кривой поражения (для яиц возрастом 6 часов) в зависимости

от длины волны рентгеновского облучения; поскольку они показывают, точно так же, как и выше описанные опыты на зародышах бобов, что форма кривой характеризует не только биологическую вариабельность, но и в значительной степени также событие попадания. Наряду с этим, как мы уже указывали в главе 5, особый интерес представляет подтверждаемый многими опытами вывод о том, что яйца возрастом 4 часа, т.е. многоклеточные организмы, могут быть умерщвлены посредством одного попадания за счет рентгеновских лучей.

Разговором об умерщвлении дрозофил мы можем завершить описание ряда реакций множественных попаданий; поскольку три приведенных в этой главе примера дают четкое представление о состоянии анализа реакций множественных попаданий. С одной стороны, они показывают большие трудности, которые предстоит преодолеть, если мы хотим от чисто формального описания кривых зависимости эффекта от дозы перейти к биофизическому анализу на основе теории мишени. А с другой стороны, эти примеры обеспечили убедительное доказательство того, что событие попадания во многих случаях имеет существенное значение для возникновения кривых зависимости эффекта от дозы, что придает анализу на основе теории мишени более чем формальное значение. В некоторых других реакциях множественных попаданий ситуация остается менее понятной, так, например, при умерщвлении яиц аскарид, у которых, как уже было упомянуто в главе 1, биологическая вариабельность настолько велика, что событие попадания невозможно подтвер-

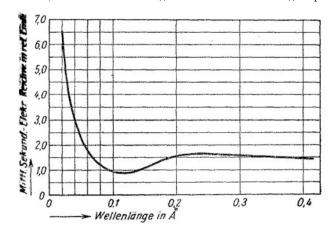


Рис. 91. Зависимость «лучевой чувствительности» дрозофил от возраста. Облучение рентгеновскими лучами (по данным Хеншоу и Хеншоу, 1933)

На рис.:

↑Доза в рентгенах

выжившие

→ Возраст в часах

Оплодотворение – дробление – образование бластул – гаструляция – органогенез

Табл. 25 Зависимость полученных на основе кривых зависимости эффекта от дозы значений числа попаданий и половинной дозы от возраста яиц Drosophila melanogaster при рентгеновском облучении (по данным Лангендорфа и Зоммермейера, 1940)

Возраст яиц с начала отложения в часах ¹⁾	Действительный средний возраст яиц в часах	Число попаданий n	Половинная доза $D \frac{1}{2}$ в рентгенах
3,5 4,0 4,5 5,0 5,5 6,0 7,5 8,0	2,25 2,75 3,25 3,75 4,25 4,75 5,75 6,25 6,75	1 1 1-2 3 13 24 24 24 15 9	270 380 940 1160 1060 970 920 900

Табл. 26. Зависимость от длины волны умерщвления дрозофил возрастом 3 часа при облучении в ультрафиолетовом диапазоне (по данным Лангендорфа и Зоммермейера, 1940)

Фильтр	Эффективный диапазон длин волн в Å	Половинная доза $D \!$
UG 5 + BG 3	3126, 3022	10,0
UG 5 + Uviol	3022 - 2894	0,5
UG 5 + Chlor	2755 - 2400	1,0
UG 5	3022 - 2400	0,75

Таба. 27. Зависимость от длины волны умерщвления яиц Drosophila melanogaster возрастом 6 часов при рентгеновском облучении (по данным Лангендорфа и Зоммермейера, 1940)

Длина волны в Å	Число попаданий n	Половинная доза $D rac{1}{2}$ в рентгенах
0,16	18	890
0,51	16	890
0,95	10	890
1,23	8	890
2,0	6	1000

дить. Однако это не имеет принципиального значения, поскольку наличие более или менее ярко выраженной вариабельности биологического экспериментального материала не требует обсуждения, а является уже давно известным фактом. Исходя из нашего исследования реакций множественных попаданий (главы 3, 4 и 5) мы хотели бы повторно сделать вывод о том, что исследования реакций одиночных попаданий, которым мы посвящаем последующие главы, предлагают значительно лучшую перспективу, чтобы от формального описания реакции на основе теории мишени перейти к широкому и, в то же время, надежному биофизическому анализу первичной реакции.

Глава 12:

АНАЛИЗ ПРОВОКАЦИИ ГЕННЫХ И ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ ЗА СЧЕТ ОБЛУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ

В предыдущей главе описывались некоторые примеры реакций множественных попаданий на облучение; они сыграли большую роль при развитии принципа мишени биологического действия лучей, однако привели первоначально не к таким результатам, которые могли

бы обеспечить более глубокий биофизический анализ. Поэтому мы остановились на них только кратко.

Провокация мутаций за счет облучения, безусловно, относится к наиболее тщательно и подробно исследованным биологическим реакциям на облучение. Эта реакция относится также к немногим реакциям на облучение, которые уже сейчас сделали возможной разработку на основе их анализа в определенной степени законченной биофизической теории о механизме мутации и природе гена (которую мы опишем в предпоследней главе). Поэтому давайте более подробно рассмотрим мутации, вызываемые облучением.

а) Мутабильность

Чтобы нижеприведенную информацию, а также представленный в конце книги биофизический анализ генной проблемы сделать более доступными для понимания не специалистам по генетике, мы хотели бы здесь кратко резюмировать самое существенное по структуре генотипа и мутабильности.

На протяжении последних 40 лет было сформировано понятное и однозначное представление об об-

щей структуре генотипа и механизма наследственности. Сначала было подтверждено общее действие законов наследственности Менделя; на этом основывалось предположение о том, что наследственные признаки передаются от поколения к поколению в общем случае за счет локализованных в половых клетках наследственных факторов. Впоследствии, благодаря развитию хромосомной теории, было доказано, что гены локализуются в хромосомах ядер клеток и располагаются здесь в почти постоянной структуре линейно, т.е. в виде последовательности типа «нитки жемчуга». На удобных с точки зрения выращивания и, следовательно, особенно хорошо генетически исследованных объектах, в течение последних двух десятилетий удалось подтвердить и конкретизировать общее представление о структуре генотипа. Благодаря расширенным опытам по характеристикам связей между генами, находящимися в одной и той же хромосоме, удалось построить так называемые генетические хромосомные карты, на которых указываются линейная последовательность и расстояния (выраженные в процентах обмена в качестве единиц расстояния) известных генов в определенных хромосомах. Вершиной представления генетических хромосомных карт является анализ генотипа, проведенный на основе метода скрещивания и основывающийся на хромосомной теории наследственности. В ходе последних лет, наряду с этим, была разработана цитология гигантских хромосом слюнных желез больных дифтеритом (Dipteren ?) и цитогенетически распространена на многие генетически хорошо изученные виды дрозофилы. Результаты работ в этом направлении не только в общем случае, но и в большинстве деталей подтвердили представления, полученные на основе анализа скрещивания: они показали на примере этих гигантских хромосом картину, которую можно видеть под микроскопом, которая хорошо соответствует уже названным и установленным в генетических хромосомных картах представлениям. Посредством параллельных генетических и цитологических опытов по аберрациям хромосом дрозофилы, основывавшихся на разрыве (делении) хромосом, удалось идентифицировать большинство областей генетических хромосомных карт с совершенно определенными областями реального набора хромосом слюнной железы; и действительно, во многих случаях удалось даже локализовать определенные гены в совершенно определенных, темно окрашенных поперечных полосах (хромомерах) хромосом слюнной железы.

Генотип - это в широком смысле постоянная и стабильная структура. Однако время от времени могут иметь место, в том числе спонтанно (т.е. без особой видимой причины), различные скачкообразные наследственные изменения, так называемые мутации. Вследствие этих мутаций на любые возможные признаки и физиологические свойства организма может быть оказано воздействие, и могут произойти как совершенно грубые, заметные патологические изменения, так и незначительные, почти незаметные отклонения от первоначальной формы. Значительная процентная составляющая вновь возникающих мутаций у всех исследованных до настоящего времени объектов является биологически «более плохой», чем нормальная исходная форма, и многие мутации в гомозиготном состоянии действуют летально (так называемые летальные

факторы). Это понятно, поскольку в каждом организме, который представляет собой гармонически согласованную комплексную систему, сформированную в результате продолжительного естественного отбора в течение длительной эволюции, большинство случайных изменений эту гармоническую систему скорее разрушают, чем совершенствуют. Поэтому большое количество мутаций приходится рассматривать как, в определенной степени, наследственные заболевания; однако остается определенная процентная составляющая мутаций, которые используются в течение длительного времени как элементарный материал для эволюции организмов и которые лежат в основе нормальной наследственной вариабельности вида. Спонтанные мутации относительно редко встречаются у всех организмов; общая норма всех обнаруживаемых мутаций у всех изученных до настоящего времени растительных и животных объектов имеет порядок значений от нескольких процентов половых клеток на поколение, а нормы отдельных определенных мутаций имеют порядок от 10^{-3} до 10^{-5} %. По своей природе мутации могут быть совершенно различными, причем они изменяют либо определенную позицию хромосомы, т.е. переводят ген из одного стабильного положения или, соответственно, из одной формы (так называемые аллели) в другую форму, или вызывают деления хромосом с последующими перегруппировками фрагментов, т.е. морфология отдельных или нескольких хромосом изменяется, или, в конечном итоге, мутации только уменьшают или увеличивают число хромосом. Первый тип мутаций обозначается как точечная или генная мутация, второй тип – как хромосомная мутация, а третий – как геномная мутация; эти три типа мутаций схематически представлены на рис. 92. В нижеприведенных разделах мы сначала рассмотрим генные мутации, а в заключительном разделе данной главы – хромосомные мутации.

При попытке оценить общую норму мутации объекта, мы всегда наталкиваемся на сложности, поскольку различные мутации могут быть очень разными; вводится значительная субъективная погрешность наблюдения и, в зависимости от экспериментального процесса, принципиальное обнаружение определенных типов мутации становится трудным или невозможным. Пригодные для эксперимента объекты могут иметь особые скрещенные структуры, которые позволяют совершенно определенные фрагменты общего процесса мутации (определенные типы мутаций, т.е. устанавливаемая посредством особой скрещенной структуры мутабильность внутри отдельных определенных хромосом или мутации отдельных определенных генов) оценить точным и объективным образом. На рис. 93 схематически представлено два метода скрещивания дрозофилы Drosophila melanogaster, посредством которых можно безошибочно и полностью установить общие нормы летальных и, соответственно, нелетальных морфологических мутаций в половой хромосоме сперматозоидов. Для квантитативных исследований мутаций требуется, разумеется, очень большое количество параметров скрещивания и индивидуальных параметров; поэтому, они могут быть проведены на особенно хорошо пригодных для этого растительных и животных объектах, а на других объектах делаются только выборочные пробы, чтобы установить, насколько общее значение имеют результаты, полученные на благоприятных объектах. Далее мы ограничимся представлением результатов, полученных на самом благоприятном объекте – дрозофиле.

b) Общие сведения о мутагенезе за счет облучения

Во время многочисленных опытов на различных растительных и животных объектах было с уверенностью подтверждено, что ионизирующие излучения всегда значительно увеличивают нормы мутации. При этом также возникали все известные типы мутации. Для анализа на основе теории мишени решающими являются, прежде всего, опыты зависимости провоцируемых облучением норм мутации от дозы, временного фактора и длины волны; для наших дальнейших исследований полезных результатов можно ожидать только в том случае, если исследуемый первичный процесс с достаточной вероятностью имеет отношение к собственно хромосомам, если общий вид лучевого действия, вызывающего мутацию, нам покажет, что обобщающие результаты, полученные на отдельных объектах и в отдельных опытах, имеют достаточное постоянство и достаточную надежность, т.е. нам известны сопутствующие условия, влияющие на постоянство результатов. Поэтому давайте сначала кратко рассмотрим общую картину изменений, вызываемых облучением.

Как уже было упомянуто, влияние ионизирующего излучения на мутабильность является общим, поскольку оно наблюдается у всех изученных до настоящего времени в достаточном масштабе организмов, и поскольку облучение провоцирует все известные формы мутации.

То, что излучение оказывает на гены не только чисто разрушающее действие, подтверждается тем, что у многих пар аллелей и внутри некоторых множественных рядов аллелей мутации были вызваны в различных, в том числе противоположных направлениях (см. рис. 94). Отдельные этапы мутации, а также обратные мутации хотя и вызывались с очень незначительной нормой, но могли быть обнаружены при многих специальных экспериментах внутри многих различных пар аллелей, так же как и прямые и обратные мутации (см. табл. 28). Удалось также обнаружить, что квантитативные характеристики прямых и обратных мутаций во многих случаях очень различны, причем иногда обратные мутации встречаются чаще, чем прямые (см. табл. 29).

Очень важным является определение того, является ли влияние излучения на мутабильность прямым. Априори можно было бы предположить, что вызванные мутации зависят косвенным образом от облучения в той степени, в какой они в клеточной плазме или также в других клеточных тканях или органах облученного организма вызывают какие-либо изменения, которые затем действуют как собственно вызывающий мутацию фактор. В этом случае можно было бы ожидать «широких» последствий, влияния облученной клеточной плазмы на мутабильность необлученных хромосом и своего рода «соматической индукции» в такой форме, при которой необлученные половые клетки внутри облученных индивидов увеличили бы нормы мутации. Однако соответствующие опыты показывают, что никакого последействия облучения нет (см. табл. 30), что нет никакой «соматической индук-

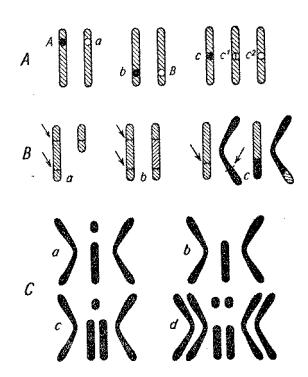


Рис. 92. Схематическое представление различных типов мутации. А. Генные мутации (а – рецессивная мутация гена А; В – доминирующая мутация гена b; C; c¹, c² – множественные аллели). В. Хромосомные мутации (а) Деление = выпадение фрагментов; (b) Инверсия = поворот генной последовательности фрагмента хромосомы; (c) Транслокация = обмен фрагментами между двумя различ-

С. Генные мутации (а) нормальный гаплоидный набор хромосом = n; b) - c) гетероплоиды = n-1 или, соответственно, n+1 хромосом; d) Полиплоиды = 2 n хромосом (n0 данным Тимофеева-Ресовского).

ными хромосомами.

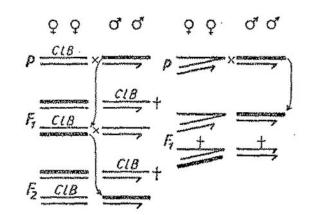


Рис. 93. Схема скрещивания дрозофил, имеющих СІВ-хромосомы (спева) и сцепленные X-хромосомы. СІВ: одна из X-хромосом сдержит барьер для кроссинговера (С), рецессивный летальный фактор (І) и доминантный фактор (Ваг). Половина самцов в потомстве, содержащем СІВ-хромосому, не способна к развитию. При F2-скрещивании с выжившими самцами F2-потомство, получившее хромосомы с летальным фактором, вообще не содержит самцов. Сцепленная X-хромосома: две соединенные X-хромосомы с аллелем Yellow. F1 получают свою X-хромосому от отца. Если скрестить Р с носителями сцепленной X-хромосомы, то все, даже рецессивные, наблюдаемо связанные с полом мутации, которые возникают в отцовской X-хромосоме, проявляются в F1. Проверяемые X-хромосомы обозначены жирной линией (по Тимофееву-Ресовскому, 1937).

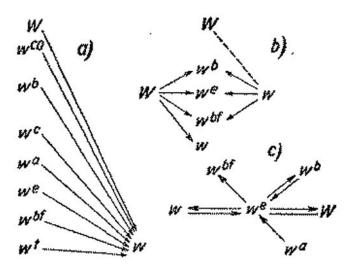


Рис. 94. Мутации, вызванные рентгеновским излучением внутри множественного w-ряда аллелей (цвет глазков Drosophila melanogaster). а) Аллель белый (w) удалось получить из восьми различных других аллелей.

- b) Из нормального (W) и белого (w) были получены аллели blood (w^b), eosin (w^e) и buff (w^{bf}).
- с) Различные мутации от w^a через eosin (по данным Тимофеева-Ресовского, 1932).

Табл. 28. Обратные мутации рецессивных мутантов аллелей Drosophila melanogaster, вызванных рентгеновским излучением в опытах Тимофеева-Ресовского (доза приблизительно 5000 рентген) и Джонстона и Винчестера (доза приблизительно 3900 рентген)

Облученные аллели	Тимофеев	-Ресовский	Джонстон и Винчестер	
и их локусы	Число аллелей	Число мутаций	Число аллелей	Число мутаций
Х-хромосома:				
0,0 y	40 456	1	69 923	1
0,0 +sc	17 676	3	101 042	5
1,5 w	87 504	3	-	-
1,5 w ^e	89 583	5	-	-
1,5 w ^a	-	-	69 302	0
5,5 ec	17 676	0	57 323	0
14,0 cv	35 109	2	-	-
20,0 ct	12 914	0	57 323	1
21,0 sn	16 273	1	-	-
33,0 v	48 033	3	61 119	1
36,0 m	18 637	1	39 923	4
44,0 g	12 914	0	57 323	5
56,0 f	58 460	14	130 421	17
62,0 car	-	-	69 302	2
Хромосома III:				
одомосома III:	12 755	1		
	27 155	1	-	-
26,0 h	5 681	1	-	-
42,0 th	48 987	0 2	-	-
44,0 st	48 987 63 541	10	-	-
48,0 p ^p	5 681		-	-
50,0 cu	85 373	0	-	-
59,0 ss 62,0 sr	5 681	3 0	-	-
71,0 e	21 832		-	_
71,0 e 71,0 e ^s	27 155	0	-	-
	5 681	1 0	-	-
101,0 ca	3 001		-	-
всего:	764 647	51	713 001	36
BCEI O.	101011	0,0064%	713 001	0,0051%
Контроль без				
облучения	279 368	0	700 000	0

 Табл. 29.

 Сравнение прямых и обратных мутаций внутри пяти различных пар аллелей Drosophila melanogaster,

 вызванных рентгеновским излучением в опытах с дозами 5000-6000 рентген в опытах Тимофеева-Ресовского

	Прямые	мутации	Обратные мутации		
Пары аллелей	Число гамет	Число гамет Число мутаций		Число мутаций	
$\begin{array}{c} W \leftrightarrow w \\ W \leftrightarrow w^{c} \\ V \leftrightarrow v \\ F \leftrightarrow f \\ P \leftrightarrow p \end{array}$	11 200 11 200 51 500 51 500 67 500	44 12 4 12 1	87 500 89 500 48 000 58 500 63 500	0 3 3 14 10	

Табл. 30.

Нормы половых мутаций Drosophila melanogaster (метод скрещивания CIB):

- 1. В необлученных контрольных культурах;
- 2. В предварительно облученных (3000 рентген), но непосредственно свободных от мутации X-хромосомах Р-самцов;
- 3. В X-хромосомах сперматозоидов Р-самцов непосредственно после облучения с дозой 3000 рентген (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937 и неопубликованных опытов)

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций	
Контроль без облучения	3708	7	0,19 ±	
Предварительно облученные X-хромосомы	2436	5	0,21 ±	
Непосредственно облученные Х-хромосомы	2239	198	8,84 ±	

Табл. 31.

Нормы связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster (метод скрещивания CIB):

- 1. В необлученных контрольных культурах;
- 2. В сперматозоидах самцов, облученных очень высокой дозой мягкого рентгеновского излучения (2,5 кВ), которое не проникает в глубину гонад;
- 3. В сперматозоидах самцов, которые сначала облучались так же, а затем с дозой 3000 рентген средне-жесткого рентгеновского излучения (70 кВ);
- 4. В сперматозоидах отдельно облученных с дозой 3000 рентген средне-жесткого рентгеновского излучения (70 кВ) (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937 и неопубликованных опытов).

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций	
Контроль без облучения	3708	7	0,19 ±	
Р-самцы, облученные рентгеновским излучением приблизительно 500 000 рентген, 2,5 кВ	1883	5	0,26 ±	
Р-самцы, облученные сначала рентгеновским излучением приблизительно 500 000 рентген, 2,5 кВ, а затем - 3000г, 70 кВ	1107	89	8,02 ±	
Р-самцы, облученные рентгеновским излучением 3000 рентген, 70 кВ	2239	198	8,84 ±	

Таба, 30.

Нормы половых мутаций Drosophila melanogaster (метод скрещивания CIB):

- 1. В необлученных контрольных культурах;
- 2. В предварительно облученных (3000 рентген), но непосредственно свободных от мутации X-хромосомах Р-самцов;
- 3. В Х-хромосомах сперматозоидов Р-самцов непосредственно после облучения с дозой 3000 рентген (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937 и неопубликованных опытов).

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций	
Контроль без облучения	3708	7	0,19 ±	
Предварительно облученные Х-хромосомы	2436	5	0,21 ±	
Непосредственно облученные Х-хромосомы	2239	198	8,84 ±	

Табл. 31.

Нормы связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster (метод скрещивания CIB):

- 1. В необлученных контрольных культурах;
- 2. В сперматозоидах самцов, облученных очень высокой дозой мягкого рентгеновского излучения (2,5 кВ), которое не проникает в глубину гонад;
- 3. В сперматозоидах самцов, которые сначала облучались так же, а затем с дозой 3000 рентген средне-жесткого рентгеновского излучения (70 кВ);
- 4. В сперматозоидах отдельно облученных с дозой 3000 рентген средне-жесткого рентгеновского излучения (70 кВ)(по данным Тимофеева-Ресовского, 1937 и неопубликованных опытов)

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций
Контроль без облучения	3708	7	0,19 ±
Р-самцы, облученные рентгеновским излучением приблизительно 500 000 рентген, 2,5 кВ	1883	5	0,26 ±
Р-самцы, облученные сначала рентгеновским излучением приблизительно 500 000 рентген, 2,5 кВ, а затем - 3000г, 70 кВ	1107	89	8,02 ±
Р-самцы, облученные рентгеновским излучением 3000 рентген, 70 кВ	2239	198	8,84 ±

Табл. 32.

Нормы связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster (метод скрещивания СІВ):

- 1. В необлученных контрольных культурах;
- 2. В сперматозоидах F2-самцов из скрещиваний необлученных самцов с облученными рентгеновским излучением XXY-самками (3000–4500 рентген);
- 3. В сперматозоидах самцов, облученных рентгеновским облучением (3000 рентген) (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937 и неопубликованных опытов)

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций
Контроль без облучения	3708	7	0,19 ±
Необлученные X-хромосомы в облученных рентгеновским светом яйцеклетках	2163	3	0,14 ±
P-самцы, облученные рентгеновским облучением 3000 рентген.	2239	198	8,84 ±
Оплодотворенные Р-самки, облученные рентгеновским облучением 3000 рентген.	2631	244	9,27±

Табл. 33.

Число «мозаичных мутаций» с мутантным пятном, занимающим больше или меньше одной трети тела, возникших в сперматозоидах Drosophila melanogaster:

- 1. При ♂♂ на 1-5 день после вылупления из куколок рентгеновское облучение (4500 рентген) и немедленное скрещивание с ХХҮ♀♀;
- 2. При точно таком же облучении, но только через две недели после облучения скрещенные с $\mathsf{XXY} \hookrightarrow \lozenge \circlearrowleft$;
- 3. При ♂♂ на 15-20 день после вылупления из куколок рентгеновское облучение (4500 рентген) и немедленное скрещивание с XXY♀♀;
- 4. При всех облученных ♂♂;
- 5. При контроле без облучения.

Опыты		Число моза	Процент		
		больше, чем 1/3 тела	меньше, чем 1/3 тела	всего	мозаичных мутаций
Р - $∂∂$ в возрасте 1–5 дней облучены (4500 рентген) и немедленно скрещены с XXY- $♀♀$	20 874	17	3	20	0,09 ±
Р - $∂∂$ в возрасте 1–5 дней облучены (4500 рентген) и скрещены через 14 дней с XXY- $♀♀$	14 368	13	0	13	0,08 ±
Р - ♂♂ в возрасте 15–20 дней облучены (4500 рентген) и немедленно скрещенны с ХХҮ-♀♀	13 483	17	1	18	0,13 ±
Всего облучено	48 725	47	4	51	0,10 ±
Контроль без облучения	16 732	0	0	0	0

ции» (см. табл. 31), и что необлученные хромосомы в облученной клеточной плазме не повышают своей мутабильности (см. табл. 32). Кроме того, удалось показать, что хотя при определенном процентном соотношении случаев облучения зрелых сперматозоидов дрозофилы появляются «мозаичные мутанты», у которых только половина тела имеет новый признак, и которые на первый взгляд могут быть объяснены тем, что из-за своего рода последействия мутация возникает только после оплодотворения в первых раздробленных клетках; тогда при варьировании условий опытов должны были бы возникнуть не только половинчатые, но и более мелкие фрагменты мозаики и при старении облученных сперматозоидов процент «мозаичных мутантов» должен был бы значительно увеличиться; однако специальные опыты показали, что этого не происходит (см. табл. 33).

Все эти опыты приводят, таким образом, к выводу о том, что имеет место прямое действие облучения на генотип облученных клеток; при этом под прямым действием следует понимать, что абсорбция излучаемой энергии в гене или в его соседнем молекулярном окружении непосредственно вызывает приводящую к изменению гена реакцию или цепочку реакций.

Посредством обнаружения прямого, вызывающего мутацию действия ионизирующего облучения в общем случае определяются также пределы действующих условий облучения: мутации вызываются только тогда, когда излучение может достичь соответствующих клеток. В опытах с ультрафиолетовым светом корпускулярное излучение и очень мягкие рентгеновские лучи вызывают даже у очень малых объектов трудности из-за сильной абсорбции в ткани.

В ряде опытов была исследована зависимость рентгеновских лучей от других факторов. Из внешних сопутствующих факторов до настоящего времени в большом масштабе на дрозофиле исследованы температура при облучении (см. табл. 34), рентгеновское излучение в бодром и наркотическом состоянии (см. табл. 35) и рентгеновское облучение после длительной предварительной подготовки с остроном (Östron) (см. табл. 36); все эти опыты дали отрицательный результат, поскольку сопутствующие факторы не вызвали провоцирующего мутацию действия излучения. Напротив, за счет пропитывания облучаемых клеток тяжелыми металлами, так же как и при опытах с семенами растений и при опытах с дрозофилами (см. табл. 37), провоцирующее мутацию действие ионизирующего

Табл. 34. Возникновение связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster за счет одинакового рентгеновского излучения при различной температуре незадолго до облучения и во время времени облучения. Метод скрещивания CIB (по данным Тимофеева-Ресовского и Циммера, 1939 и неопубликованных опытов)

Доза рентгеновского излучения рентген	Температура в °С	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций	
3000	около 10 около 35	1641 1483	142 139	8,65 ±	
2750	3 33	838 748	73 57	8,71 ±	
2750	3 33	983 897	81 77	8,24 ±	
1200	7 32	976 921	25 29	2,56 ±	

Табл. 35.

Возникновение связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster за счет 12-часового облучения гамма-лучами радия (доза прибл. 2600 рентген) без наркоза и при продолжительном наркозе эфиром. Метод скрещивания СІВ

(по данным Пикхэна, Тимофеева-Ресовского и Циммера, 1936 и неопубликованных опытов)

Опыты	Число гамет	Число мутаций	Процент мутаций
Облучение лучами радия при эфирном наркозе	841	61	7,25 ±
Облучение лучами радия без наркоза	914	62	6,78 ±
Контроль без облучения	943	2	0,21 ±

Табл. 36.

Опыты по проверке возможного влияния добавления острона к корму в течение пяти генераций и исключительно при рентгеновском излучении с 4000 рентген на нормы связанных с полом летальных мутаций Drosophila melanogaster по сравнению с необработанными, но облученными с той же дозой дрозофилами (по данным Канеллиса, 1943)

Вид обработки	Число оцениваемых культур F_2	Число летальных мутаций	Процент мутаций
Облучение после добавления острона в корм	1491	139	9,32 ±
Облучение без острона	1338	126	9,41 ±

излучения повышалось; это понятно и с физической точки зрения, по-скольку за счет этого фактора повышается абсорбция излучения в ткани.

В заключение было проверено влияние различных стадий развития облучаемых клеток на вызванную одной и той же дозой норму мутации. Опыты с дрозофилами показали, что в зрелых сперматозоидах вызывается гораздо больше мутаций, чем в клетках зародышей, незрелых на момент облучения (см. табл. 38); это в частности относится к связанным с полом летальным факторам, только в незначительной степени к автосомальными летальным факторам и нелетальным мутациям. Отсюда можно сделать вывод о том, что часть этого влияния можно отнести на герминативный отбор, а другую часть – на влияние состояния развития половых клеток.

Все вышеприведенные опыты показывают, что с точки зрения таких факторов, как импрегнация тяжелыми металлами или варьирование состояния развития соответствующих клеток, эффект возникновения мутаций при одинаковых дозах облучения относительно постоянен. Поскольку, как мы уже упоминали ранее, при точных опытах с мутацией регистрируется только определенный фрагмент из общего процесса мутации (у дрозофил в большинстве случаев норма связанных с полом летальных факторов), то следовало проверить, распространяется ли мутация на весь набор хромосом равномерно, и является ли Х-хромосома репрезентантом всего генома с точки зрения мутабильности. В табл. 39 представлен результат этих опытов; они показывают, что нормы мутации различных хромосом дрозофилы пропорциональны их цитологической длине,

Табл. 37. Возникновение связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster за счет дозы 4000 рентген различных жестких рентгеновских лучей без предварительного «кормления» свинцом облучаемых дрозофил. Метод скрещивания СІВ (по данным Бухмана и Циммера, 1941)

				Результат	опытов по	провокац	ии мутаци	и	ии	и
Условия облучения		учения	Без «кормления свинцом»			При «кормлении свинцом»			мутации в отд. зинца, %	и́ніс
Напр.	Фильтр	Половинный слой	Культ. \mathbf{F}_2	Мутации	Норма мутации %	Культ. F_2	Мутации	Норма мутации %	Разность норм мутацу (со свинцом, в отд. опытах без свинца, среднее) %	Масс. к-т абсорбции свинца µ
70 kV _s	0,5 мм Al	1,5 мм Аl	1640	183	11,15 ±	1779	303	17,03±	5,80±	5,3
100 kV _s	1 мм Al	2,75 мм А1	571	66	11,56 ±	809	114	14,09±	2,86±	2,8
180 kV _s	1 мм Cu	1,35 мм Си	353	39	11,05 ±	473	53	11,20±	0,03±	0,5
	Средне	е значение:	2564	288	11,23 ±	-	-	-	-	-

Табл. 38. Мутации X-хромосомы (летальные и видимые мутации по отдельности) и хромосомы II Drosophila melanogaster после рентгеновского облучения зрелых сперматозоидов и незрелых половых клеток одинаковой дозой, по опытам разных авторов (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937)

Результаты	Нормы летальной мутации X-хромосомы в		Результаты опытов	Нормы летальной мутации Х-хромосомы в		Результаты	Нормы летальной мутации хромосомы II в	
опытов авторов:	зрелых сперм. %	незр. сперм. %	авторов:	зрелых сперм. %	незр. сперм. %	опытов авторов:	зрелых сперм. %	незр. сперм. %
Харрис, 1929	9,1	1,0	Хансон и Винкльманн, 1929	0,47	0,15	Сидоров, 1931	24,8	22,7
Хансон и Хейес, 1929	5,6	2,1	Тимофеев- Ресовский, 1930	0,47	0,42	Шапиро и Нойхауз, 1933	9,1	7,8
Шапиро, 1936	8,6	1,3	Тимофеев- Ресовский, 1932	0,48	0,28	Серебровская и Шапиро, 1935	26,6	12,0
Тимофеев- Ресовский	8,8	1,6	Мур, 1934	0,28	0,11	Шапиро, 1936	23,0	7,3
Тимофеев- Ресовский	9,0	1,5	Тимофеев- Ресовский	0,46	0,32	Тимофеев- Ресовский	21,6	12,2
Общее среднее:	8,3 (100)	1,5 (18,1)	Общее среднее:	0,43 (100)	0,29 (67,4)	Общее среднее:	20,9 (100)	12,4 (59,3)

Табл. 39.

Сравнение норм мутации (которая была вызвана одинаковым рентгеновским облучением в различных хромосомах) с цитологической длиной хромосомы Drosophila melanogaster (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937)

Owner and and	Хромосомы Drosophila melanogaster				
Опыты авторов:	1. Хромосома	2. Хромосома	3. Хромосома	4. Хромосома	
Берг	8,4%	23,4%	-	0,3%	
Шапиро и Серебровская	8,4%	21,9%	-	-	
Тимофеев-Ресовский	9,0%	21,6%	24,2%	-	
Характеристики норм мутации	1	2,5	2,6	0,04	
Характеристики длины хромосом					
в митозе	1	1,5	1,5	0,05	
в слюнных железах	1	2,2	2,4	0,06	

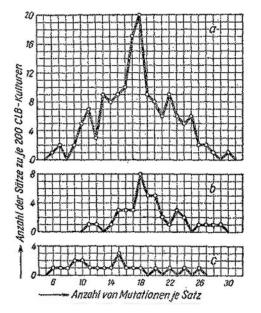


Рис. 95. Распределение частоты выборок приблизительно с 200 CIB-F₂ культурами по числу мутаций в выборке у Drosophila melanogaster после рентгеновского излучения Р- 🖧 дозой 3000 рентген. Опыты продолжались 7 лет; подразделение на 148 выборок производилось хронологически.

а) Суммарный материал.

b) 42 выборки по 200 F_2 -культур, у которых P- 33 вместе с P- 99были проведены менее, чем через 3 дня

с) 21 таких же выборки, у которых Р- ♂♂ вместе с Р- ♀♀ были проведены через 6-7 дней

(по данным Пэтау и Тимофеева-Ресовского, 1943)

число выборок с 200 СІВ-культурами на выборку

число мутаций в выборке

Табл. 40. Статистическая проверка однородности распределения связанных с полом мутаций, вызванных рентгеновским излучением 3000 рентген Drosophila melanogaster чисто формально (по порядку) распределенных наборов приблизительно по 200 СІВ - F, культур из одного общего материала, при 31 опыте облучения в лаборатории, в течение 9-ти лет (по данным Пэтау и Тимофеева-Ресовского, 1943)

Проверяемые ряды	Общий опыт (148 выборок)		Р-самцы при 3 днях с Р-самками (42 выборки)		Р-самцы более 6 дней с Р-самками (21 выборка)				
	χ	m	P	χ	m	P	χ	m	P
Выборы приблизительно по 200 культурам	198,4	147	0,0025	36,9	41	0,66	47,2	20	0,0005
Различные опыты с излучением	40,9	30	0,09	10,3	10	0,42	11,2	6	0,085
200 выборок внутри групп облучения	157,5	117	0,006	26,6	31	0,69	36,1	14	0,001

т.е. что различные, более крупные фрагменты генома в среднем являются одинаково мутабильными. В заключение было также проверено, имеют ли нормы мутации в различных одинаковых экспериментальных наборах при одинаковом облучении и при прочих почти одинаковых условиях опыта нормальный разброс. Статистический анализ очень большого опытного материала показал, что имеет место нормальный разброс, которого можно было ожидать на основе упомянутых опытов согласно табл. 38, причем только варьирование состояния развития сперматозоидов на момент облучения может иметь определенное влияние на получаемую норму мутации и разброс материала (см. табл. 40 и рис. 95).

Таким образом, мы получаем для проведения по-следующих точных опытов по обеспечению мутаций очень благоприятную общую картину вызванного облучением мутирования. Провоцирующее мутацию действие излучения является прямым и при соблюдении в определенной степени постоянных условий эксперимента обусловленные одинаковыми дозами облучения нормы мутации репродуцируются произвольно, достаточно постоянно и обнаруживают нормальный статистический разброс.

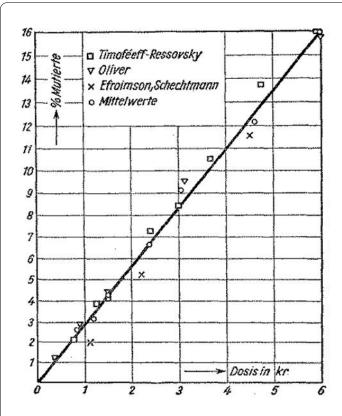


Рис. 96. Прямая пропорциональная зависимость норм мутаций, связанных с полом (в основном летальные факторы) у Drosophila melanogaster относительно доз рентгеновского облучения (в единицах килорентген) в опытах СІВ трех различных авторов (по данным Тимофеева-Ресовского, 1937).

◊ Тимофеев-Ресовский

 Δ Оливер

- х Эфроимсон, Шлехтманн
- о Средние значения
- ↑% мутировавших
- → доза в килорентгенах

с) Зависимость мутагенеза, вызванного излучением, от дозы, временного фактора и длины волны

Констатация прямого действия облучения на норму мутации позволяет обеспечить более глубокий анализ механизма мутации, индуцированной облучением, который был бы, разумеется, не таким «перспективным», если бы действие облучения было не прямым. Дальнейшие точные опыты с нормами мутации, индуцированной облучением, упрощаются также потому, что при квантитативно определяемых, постоянных условиях облучения и при относительно постоянных прочих условиях эксперимента полученные нормы мутации являются постоянными и воспроизводимыми.

В многочисленных опытах самые различные лучи, от ультрафиолетовых до мягких и жестких рентгеновских лучей и жестких гамма-лучей радия, а также различные электронные и корпускулярные излучения показали себя как эффективные с точки зрения мутагенеза.

Что касается вызывающего мутацию действия различных ионизирующих излучений, была исследована зависимость нормы мутации от дозы. Как видно из рис. 96 и 97, нормы мутагенеза Drosophila melanogaster

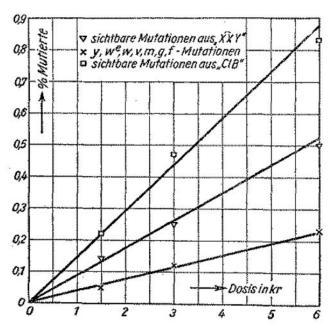


Рис. 97. Возникновение мутаций, связанных с полом, у Drosophila melanogaster за счет рентгеновского облучения (килорентгены в линейном масштабе; ордината - процент мутаций в логарифмическом масштабе (по данным Тимофеева-Ресовского и Делбрюка. 1936).

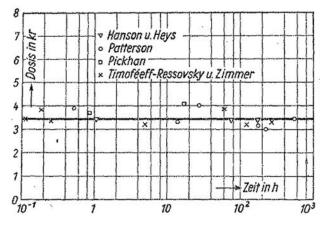


Рис. 98. Независимость дозы рентгеновского облучения, требуемой для обеспечения нормы мутации 10%, от длительности действия этой дозы. Абсцисса: длительность облучения (в часах) в логарифмическом масштабе.

возрастают пропорционально дозам облучения; эта простая прямо пропорциональная зависимость относится как к общей норме всех мутаций, связанных с полом (рис. 96), так и к нормам различных, отдельных, определенных этапов мутации (рис. 97). Совершенно согласующиеся с этим результаты опытов по пропорциональности дозы норм мутации, вызванной облучением, были достигнуты разными авторами не только на дрозофиле, но также и на других, так же тщательно изученных объектах. Таким образом, можно утверждать, что в общем случае нормы точечных мутаций имеют прямо пропорциональную зависимость от дозы облучения. Если мы выведем из норм мутации, вызванной облучением, норму спонтанной мутации, то кривая пропорциональности в зависимости от дозы с достаточной точностью пройдет через нулевую точку систе-

мы координат. Отсюда уже можно заключить, что даже самые малые дозы, очевидно, являются эффективными, и что интенсивность и временное распределение дозы для мутагенеза, вероятно, значения не имеет. Однако для подтверждения этого важного результата были проведены специальные опыты с временным фактором, при которых дозы рентгеновского облучения и облучения лучами радия фракционировались, «разбавлялись», а также фракционировались и «разбавлялись» одновременно. В различных сериях опытов разных авторов время экспозиции варьировалось от менее одной минуты до более 500 часов; как следует из рис. 98, влияния временного фактора обнаружить не удалось. Таким образом, не имеет значения, будет ли облучение применяться в «разбавленном», фракционированном или концентрированном виде; вызванная облучением норма точечной мутации зависит только от приложенной общей дозы.

При рентгеновском, гамма- и бета-излучении различной жесткости может быть обеспечена сопоставимая дозировка в единицах рентген, т.е. определение квантитативно эквивалентных доз может быть проведено с достаточной точностью. Таким образом, удалось квантитативно сравнить эффективность различных длин волн в диапазоне рентгеновского и гамма-излучения, а также бета-излучений. Приведенные на рис. 99 результаты опытов показывают, что совершенно мягкие рентгеновские лучи, средне-жесткие рентгеновские лучи, жесткие рентгеновские лучи, гамма-лучи радия и бета-лучи радия не обнаруживают никаких различий по своей эффективности; если при этих различных видах облучения применяются одинаковые дозы, то и нормы мутации одинаковы и, следовательно, кривые пропорциональной зависимости дозы. Поскольку при увеличении длины волны рентгеновского излучения, а также альфа-лучей и комптоновских протонов плотность ионизации вдоль траектории движения вторичного электрона или, соответственно, частицы сильно увеличивается, то сравнение эффективности таких излучений с эффективностью коротковолнового рентгеновского излучения имеет большое значение.

Вследствие очень сильной абсорбции в тканях проведение точных опытов с применением сверхмягких рентгеновских лучей и альфа-частиц, в том числе и на относительно мелких объектах, очень затруднено. Но после создания достаточно надежной дозиметрии (вединицах рентген) вызванных за счет облучения нейтронами в ткани комптоновских протонов удалось в опытах по мутагенезу сравнить эффективность плотно ионизированных комптоновских протонов с рентгеновским излучением. Как видно на рис. 99, облучение нейтронами (т.е. комптоновские протоны) обнаружили значительно меньшую эффективность, чем все другие исследованные виды излучения.

Таким образом, все опыты, упоминаемые в настоящем разделе, показывают, что нормы мутаций, вызываемых облучением, имеют простую прямо пропорциональную зависимость от дозы, не зависят от фактора времени и в широком диапазоне волн не зависят от длины волны и вида используемых ионизирующих лучей; только корпускулярные излучения, с очень плотной ионизацией вдоль траектории движения частицы, имеют более низкую эффективность мутагенеза.

d) Событие попадания и диапазон попадания при мутагенезе за счет ионизированного излучения

Исходя из описанных в предыдущем разделе результатов опытов по мутагенезу за счет ионизирующего излучения, следует попытаться сформировать определенное представление о механизме мутагенного действия облучения, при этом определим число и вид попаданий, необходимые для мутагенеза, а также вид области попадания. Требуемые для этого теоретические основы были подробно представлены в главах 2–8. В нашем случае сначала возникает вопрос о числе и физической природе попаданий, которые вызывают образование реактивной единицы, т.е. мутации.

На вопрос о числе попаданий, как показано в главе 2, можно ответить, анализируя форму кривой зависимости эффекта от дозы. Там было объяснено, как число попаданий можно рассчитать по форме кривой зависимости эффекта от дозы; и, хотя процессу одиночного попадания соответствует случай простой экпоненциальной зависимости, который в полулогарифмической сетке дает прямую линию, представленные на рис. 96 и 97 в предыдущем разделе результаты опытов по мутагенезу с различными дозами облучения однозначно показывают, что процесс мутагенеза может быть лучше всего описан кривой одиночного попадания; отсюда понятно также, что одного попадания достаточно для того, чтобы вызвать мутацию.

Несколько сложнее ответить на вопрос о виде, т.е. о физической природе попадания. Как подробно описано в главах 2 и 6, при абсорбции фотона, поскольку мы ограничиваемся здесь в первую очередь интересующим нас рентгеновским и гамма-излучением, возникает быстрый вторичный электрон, который получает почти весь объем энергии фотона в качестве кинетической энергии (процесс фотоабсорбции), или только одну часть, тогда как остальная часть в качестве более энергетически «бедного» фотона эмитируется (процесс Комптона), который, в свою очередь, снова может освободить вторичный электрон. В заключение при исключительно жестком облучении (эквивалентная энергия свыше 1 миллиона вольт) имеет место процесс образования пар, при котором энергия фотона материализуется в форме пары, состоящей из одного положительного и отрицательного электрона. Возникающие при всех названных процессах быстрые электроны приводят вдоль своей траектории к ионизации и возбуждению атомов, пока их кинетическая энергия не будет израсходована. Эти процессы ионизации, происходящие в конце энергетического ряда, в отличие от предшествующих им процессов при рентгеновском и гамма-излучении любой жесткости, по своему числу не зависят от длины волны, если мы измеряем дозу в единицах рентген; т.е. одинаковые, измеренные в единицах рентген дозы образуют равное число ионизаций. Из рис. 99 видно, что, за исключением нейтронов, к которым мы обратимся немного позднее, опыты по мутагенезу с рентгеновскими лучами любой жесткости, с гамма- и бета-лучами, показали эффекты зависимости только от дозы, но не от длины волны. Отсюда можно сделать вывод о том, что такие же, независимые от длины волны процессы ионизации представляют собой события попадания. Этот уже давно сделанный вывод (Тимофеев-Ресовский, Циммер и Делбрюк, 1935; Тимофеев-Ресовский и Циммер, 1935; Тимофеев-Ресовский, 1937) был позднее откорректирован в том смысле, что не отдельные ионизации, а мелкие группы ионизаций («ионные скопления»), должно быть, представляют собой события попадания (Иордан, 1938; Леа, 1940). Однако удалось все же подтвердить, что образование этих ионных скоплений обнаруживает хотя и малую, но очень заметную зависимость от длины волны (Зоммермейер, 1941; Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1942); кроме того диаметр таких ионных скоплений представляется более значительным по сравнению с далее обсуждаемыми областями попадания при мутагенезе (Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1942). В связи с этим представляется необходимым снова сделать предположение об ионных скоплениях как о попаданиях для процесса мутагенеза и вернуться к первоначальному толкованию о том, что в этом случае в качестве попадания рассматривается ионизация. Таким образом, мы приходим к выводу о том, что мутация за счет попадания обеспечивается в форме ионизации.

После того как мы ответили на вопросы о числе и физической природе попаданий, которые приводят к мутагенезу таким образом, что достаточно одного попадания, и что это попадание заключается в физическом процессе ионизации, необходимо представить себе, что в основе мутации генов лежит абсорбция энергии ионизации внутри относительно малого объема в гене или непосредственно на гене, которую мы называем попаданием. Благодаря этому обеспечивается возможность, как описано в главах 2 и 6, рассчитать так называемую формальную область попадания. По известному числу атомов на кубический сантиметр органической субстанции, также известного числа полученных за счет единицы дозы (1 рентген) ионизаций в органической субстанции и полученной из опытов по мутагенезу вероятности получения определенных этапов мутации за счет единицы мутации можно вычислить объем или, соответственно, радиус, в котором должна состояться ионизация, с тем, чтобы был обеспечен соответствующий этап мутации, с вероятностью, сопоставимой с 1. Эти области попадания, разумеется, могут быть рассчитаны и в числе атомов. Табл. 41 показывает такие формальные области попадания, выраженные в числах атомов, для отдельных этапов мутации Drosophila melanogaster (по данным Тимофеева и Делбрюка, 1936); а в табл. 42 представлен радиус тех же областей попадания отдельных этапов мутации, а также среднее значение формальной области попадания для одной мутации, полученной на основе метода скрещивания СІВ (по данным Циммера и Тимофеева-Ресовского, 1942). В заключение, в табл. 43 представлены объемы средних формальных областей попадания на мутацию, полученных на основе опытов с ионизирующими излучениями с различной длиной волны (и быстрыми нейтронами, которые мы рассмотрим позднее), которые еще раз подтверждают независимость мутагенного действия облучения от длины волны, причем по опытам с различными видами облучения были рассчитаны с точностью менее одного процента равные области попадания.

Таба, 41.

«Постоянные мутации» (α = вероятность мутации после облучения с дозой 1000 рентген) и «области попадания» (α = число атомов, в один из которых должно обеспечиваться попадание, чтобы мутация произошла с высокой вероятностью) некоторых этапов мутации Drosophila melanogaster. Соответствующими формулами являются:

$$\alpha = \frac{\sum n_i}{\sum R_i \cdot \sum N_i}; \alpha = 2.5 \cdot 10^{10} \quad \alpha$$

(по данным Тимофеева-Ресовского и Делбрюка, 1936)

Мутации	Постоянные мутаций α	Области попадания α
+ → Ø °	2,6•10-5	650
$\varpi \rightarrow \varpi$ °	0,3•10-5	75
	0,8•10-5	200
$\sigma \rightarrow + \dots$	2,4.10-5	600
$+ \rightarrow m \dots$	1,0.10-5	100
$m \to + \dots$	6,6•10-5	1650
$f \rightarrow f \dots \dots $ $f \rightarrow + \dots \dots$	2,4.10-5	600

Таба, 42.

Сравнение радиусов рассчитанных на основе прямых наблюдений формальных областей для отдельных этапов мутации с радиусом области попадания, который определяется по методу Леазе из совокупности мутаций, полученных на основе СІВопыта с рентгеновскими и нейтронными лучами (по данным Циммера и Тимофеева-Ресовского, 1942)

	Постоянные	Области
Мутации	мутаций	попадания
	α	a
$+ \rightarrow m \dots$	2,6.10-5	1,57·10-7
$\sigma \rightarrow \sigma$ °	0,3.10-5	0,77:10-7
	0,8.10-5	1,06.10-7
$\sigma \stackrel{\scriptscriptstyle e}{\rightarrow} + \dots$	2,4.10-5	1,53.10-7
$+ \rightarrow m \dots$	1,0.10-5	1,14.10-7
$m \rightarrow + \dots$	6,6.10-5	2,14.10-7
$+ \rightarrow f \dots \dots$	2,4.10-5	1.53 • 10 - 7
$f \rightarrow + \dots$, -	1,39.10-7
Среднее значение		,
Среднее значение для		1,36.10-7
этапа мутации из всех		1,0010
мутаций, наблюдаемых на		
основе CIB опыта		

Табл. 43.

Сопоставление формальных областей попадания, рассчитанных на основе опытов по мутагенезу связанных с полом мутаций Drosophila melanogaster при облучении различными лучами (по данным Циммера и Тимофеева-Ресовского, 1942)

Вид облучения	Средняя формальная область попадания υ
Предельные лучи	1,73 • 10 - 17
Мягкие рентгеновские лучи	1,81·10 ⁻¹⁷
Жесткие рентгеновские лучи	1,77·10 ⁻¹⁷
Гамма-лучи	1,76·10-17
Бета-лучи	1,77·10 ⁻¹⁷
Среднее значение всех	1,77·10 ⁻¹⁷
вышеперечисленных: υ	1,77 10
Быстрые нейтроны: υ	0,72 • 10-17

По расчету формальных областей попадания должны быть отмечены следующие два момента. Во-первых, нельзя размер этих формальных областей попадания соотносить с размером реагирующей единицы, в данном случае - гена; поскольку формальная область попадания по определению только объем, внутри которого должна абсорбироваться энергия попадания, чтобы вызвать интересующую нас реактивную единицу, в данном случае определенную мутацию. В соответствии с этим область попадания может быть больше или меньше, чем реагирующая единица; в этом случае очень вероятно, что области попадания значительно меньше, чем гены. Во-вторых, рассчитанные таким образом области попадания должны рассматриваться как минимальные значения, поскольку расчет произведен на основе предположения о том, что каждая произошедшая в области попадания ионизация приводит к наступлению наблюдаемого эффекта, т.е. при условии, что ионный выход составляет 1. Но мы знаем из радиохимии и фотохимии, что не все реакции имеют такой высокий ионный выход; при производительности ионизации ниже 1 реальные области попадания больше, чем выше рассчитанные формальные области, которые, в связи с этим, должны сначала рассматриваться как минимальные значения.

Вышеприведенные рассуждения о числе и физической природе попаданий, а также о формальных областях попадания приводят к совершенно определенному представлению о первичном событии, которое приводит к мутации. Это первичное событие состоит, таким образом, в ионизации, которая происходит в определенной области попадания, имеющей размер порядка больших органических молекул. Ионизация означает относительно большое подведение энергии, которое может вызвать значительные изменения в молекулах; поэтому мы можем выдвинуть гипотезу о том, что мутация заключается в структурном изменении хорошо известного атомного соединения (т.е. большой молекулы, мицеллы, или определенной части мицеллы). Сформулированные таким образом точки зрения о первичном событии, вызывающем мутагенез, могут быть экспериментально проверены опытами по облучению с очень плотными ионизирующими корпускулярными излучениями.

Если вышеназванное представление о том, что мутация возникает за счет ионизации, правильно, и если расчетные области попадания имеют более, чем формальное значение, и имеют размер как минимум порядка реальных областей попадания, то излучения, которые вызывают очень плотную ионизацию вдоль траектории частицы (как, например, альфа-частицы или комптоновские протоны), при одинаковых, измеренных дозах облучения обеспечивают более низкую норму мутации, чем менее плотно ионизированные рентгеновские лучи. Это происходит потому, что при очень плотной пространственной ионизации, в общем случае на область попадания приходится более одной ионизации, и они, в связи с тем, что для мутагенеза достаточно одной ионизации, утрачиваются. Экспериментальная проверка этого предположения сначала натолкнулась на трудности, поскольку излучения с достаточно плотной ионизацией, вследствие низкой проникающей способности, не так легко доходят до собственно гонад таких мелких объектов, как дрозофилы. И опыты с очень мягкими рентгеновскими излучениями, также из-за слишком сильной абсорбции этого излучения в ткани, также не достигают цели. Решением явилось применение быстрых нейтронов, которые, поскольку все ткани содержат равномерные и богатые водой атомы (в различных химических соединениях, которые при этом не имеют значения), распределяются в теле мухи статистически и вызывают плотно ионизированные комптоновские протоны. Поскольку при применении быстрых нейтронов возможно достаточно точное измерение дозы в единицах рентген (Циммер, 1938, 1941), этим путем удалось провести проверку действия плотно ионизирующих лучей на мутагенез дрозофилы (Тимофеев-Ресовский и Циммер, 1938; Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1938, 1939, 1942). Представленные на рис. 99 результаты опытов показали при соответствии ожиданиям гораздо более низкое на единицу дозы влияние нейтронов по сравнению с другими, менее плотно ионизирующими видами облучения. Дальнейшая квантитативная оценка этих опытов с нейтронами (Леа, 1940; Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1942, 1945) привела к выводу о том, что из уменьшения эффекта на единицу дозы при повышении плотности ионизации вдоль траектории частицы можно определить возможное распределение области попадания. Соответствующие теоретические рассуждения были подробно рассмотрены в главе 8, на которую мы здесь можем сослаться в отношении подробных сведений. Поскольку мы знаем плотность ионизации при различных видах облучения, то при определенных предпосылках мы можем рассчитать, какого понижения эффективности для области попадания определенного размера можно ожидать при изменении облучения; и наоборот, какая область попадания при наблюдаемом уменьшении эффективности может быть приведена в соответствие определенному излучению. Проведение такого расчета для приведенного на рис. 99 материала по точечной мутации дает совпадение для области попадания, которая имеет приблизительно тот же размер, что и среднее значение областей попадания отдельных этапов мутации (табл. 42), но не такое значение, как область попадания по общей мутабильности, получаемой по методу скрещивания СІВ (таба. 43). И этот вывод хорошо согласуется с нашими представлениями, согласно которым область попадания для мутабильности, получаемой по методу скрещивания СІВ, должна состоять из областей попаданий многих отдельных этапов мутации. Кроме того, этот вывод дает еще одно важное указание на не определяемую до настоящего времени производительность ионов (вероятность действия) при мутагенезе за счет ионизирующих излучений. Поскольку в основе этих расчетов областей попадания из опытов с нейтронами лежит предположение о вероятности действия, равной 1, обнаруженное хорошее совпадение областей попадания позволяет предположить, что производительность ионизации при мутагенезе не слишком отличается от 1. Таким образом, опыты с нейтронами полностью подтвердили ранее упомянутое предположение о первичном процессе мутагенеза за счет ионизирующих излучений.

е) Провокация хромосомной мутации

Указанные в предыдущих трех разделах результаты опытов и рассуждений относились к генным и точечным мутациям, т.е. таким изменениям, которые затрагивают ген или его «Locus» (расположение) в хромосоме. Уже

упомянутые в первом разделе этой главы и схематически представленные на рис. 92 мутации хромосом, т.е. перегруппировки фрагментов хромосом, обнаруживают при опытах по облучению отличные от этого соотношения.

Мутации хромосом различных типов можно определить по двум видам: у цитологически особо благоприятных, прежде всего, растительных объектов при прямом микроскопическом наблюдении, а у генетически благоприятных и хорошо исследованных объектов путем анализа скрещивания. У дрозофил мутации хромосом устанавливаются либо путем анализа скрещивания, при этом лучше всего концентрироваться на определенной форме мутаций хромосом (например, транслокации между хромосомами II и III), или цитологическим способом, путем микроскопического исследования гигантских хромосом слюнных желез. Здесь приходится делать предположение о том, что все мутации хромосом, которые, тем не менее, представляют собой перегруппировки фрагментов хромосом, первично основываются на фрагментах хромосом. Жизнестойкими и, поэтому, наблюдаемыми у многих генераций клеток, по причинам, на которых мы здесь не будем останавливаться подробно (см. обобщающие работы Кэтча и Паншина, 1945), являются только такие мутации, которые основываются как минимум на двух делениях хромосом. Простые деления (разрушения) хромосом можно наблюдать только под микроскопом у определенных растительных клеток (или одноклеточных и некоторых тканевых клеток) непосредственно после облучения. У дрозофил простые разрушения хромосом непосредственно наблюдать нельзя. После этих предварительных замечаний давайте рассмотрим некоторые результаты провокации хромосомной мутации вследствие ионизирующего облучения.

На рис. 100 показана зависимость от дозы мутаций хромосом, вызванных у дрозофил, при рентгеновском облучении и определенных анализом скрещивания. Во всех опытах разных авторов обнаружилось совпадение в том, что мутации хромосом имеют приблизительно квадратно-пропорциональную зависимость от дозы. В значительной степени аналогичные соотношения были получены, как следует из рис. 101, по так называемым minute rearrangements (минутные перегруппировки), т.е. перегруппировкам совершенно мелких частей хромосом, у которых оба ведущие к перегруппировке места разрушения находятся очень близко друг от друга. И цитологически обнаруженные мутации хромосом у растений характеризуются аналогичной квадратно-пропорциональной зависимостью от дозы (см. рис. 102). Точный анализ пропорциональной зависимости от дозы на основе очень многочисленных и добросовестно проведенных опытов по мутагенезу вследствие рентгеновского облучения II и III Drosophila melanogaster показали, что эта кривая пропорциональной зависимости от дозы имеет форму экспоненты 1,65 (см. рис. 103).

На первый взгляд, кажется, что при провокации хромосомной мутации должен иметь место процесс двойного попадания. Это предположение также верно, если мы задумаемся о том, что при мутациях хромосом, которые были зарегистрированы в уже упомянутых опытах, речь идет о перегруппировках, которые вызваны двумя разрушениями хромосом. Отсюда, без сомнения, следует вывод о том, что разрушение хромосом индуцируется

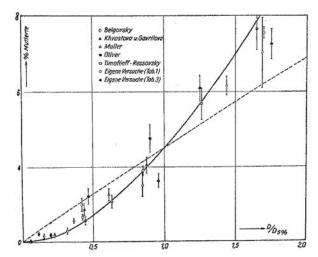


Рис. 100. Зависимость от дозы мутаций хромосом, полученных на основе скрещивания, у Drosophila melanogaster, сопоставлено по опытам нескольких авторов (проведенные Кэтчем ряды экспериментов 6 и 7 по ошибке обозначены как «собственные опыты»). Пунктир – кривая одиночных попаданий, сплошная линия – кривая двойных попаданий (по данным Кэтча, 1944).

- ◊ Белговский
- ▲ Хвостова и Гаврилова
- Δ Муллер
- Оливер
- □ Тимофеев-Рессовкий
- о Собственные опыты (табл. 1)
- Собственные опыты (табл. 3)

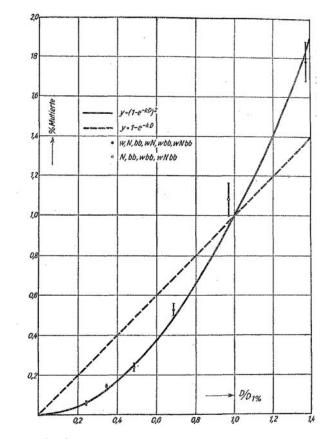


Рис. 101. Зависимость от дозы индуцированных рентгеновским излучением «минутных перегруппировок» (minute rearrangement) (деления с очень малым расстоянием между двумя разрывами) у Drosophila melanogaster (по данным Паншина, 1945).

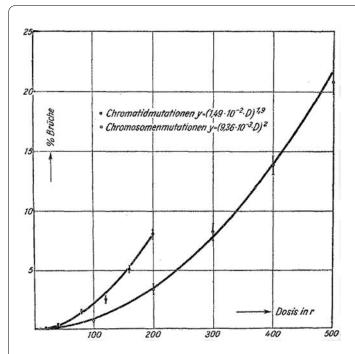


Рис. 102. Зависимость от дозы хромосомных мутаций

y Tradescantia (по данным Закса, 1940).

- ↑% разрушений
- → Доза в рентгенах
- Мутации хроматида у = $(1,49 \times 10^{-2} \times D)^{1,9}$
- \circ Мутации хроматида у = $(9,36 \times 10^{-3} \times D)^2$

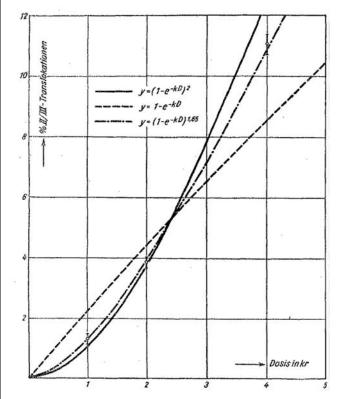


Рис. 103. Сравнение зависимости от дозы индуцированных облучением хромосомных мутаций у Drosophila melanogaster (по данным Кэтча, 1944).

- ↑% транслокаций II/III
- → Доза в рентгенах

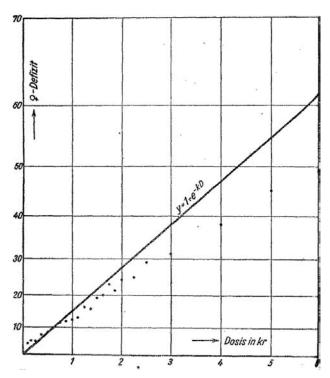


Рис. 104. Зависимость от дозы индуцированных облучением разрушений изохроматида (простые отдельные разрушения)

- у Tradescantia (по данным Закса, 1940).
- \uparrow % разрушений изохроматида
- \rightarrow Доза в рентгенах

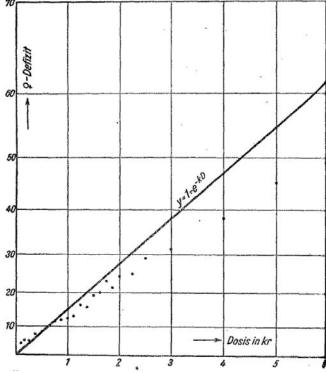


Рис. 105. Зависимость от дозы параметров дефицита самок после облучения самцов с кольцеобразными хромосомами, за счет чего косвенным путем могут быть зарегистрированы простые разрушения хромосом (по данным Бауэра, 1942).

- ↑% дефицит ♀
- → Доза в килорентгенах

за счет попадания. Это предположение подтверждается опытами, при которых простые разрушения хромосом (при исследовании соответствующих растений) регистрировались после рентгеновского облучения. Такие простые разрушения хромосом фактически возрастают, как видно из рис. 104, приблизительно в линейной зависимости от дозы. Косвенным путем и у дрозофил, при применении специального метода скрещивания так называемой кольцеобразной X-хромосомы (подробную информацию см. у Байера, 1942), были зарегистрированы отдельные разрушения хромосом.

Как следует из рис. 105, в опытах по рентгеновскому облучению с различными дозами ни в коем случае не образуется кривая двойного попадания, а образуется сглаженная кривая одиночного попадания. Косвенное подтверждение тому, что разрушение индуцируется попаданием, дают, в конечном итоге, опыты, в которых наряду с мутациями хромосом, вызванными двумя разрушениями, регистрируются некоторые комплексные хромосомные мутации, которые основываются на более чем двух разрушениях; рис. 106 показывает, что они скорее имеют форму кривых тройного и двойного попадания. Наблюдаемое в большинстве опытов с дрозофилой сглаживание кривой двойного попадания (экспоненты 1,6-1,9 вместо 2) имеет цитогенетические причины; главный фактор при этом то, что при увеличивающейся дозе относительная норма комплексных хромосомных мутаций с летальным эффектом (которые в связи с этим «выходят из-под наблюдения») особенно сильно возрастает и, за счет этого, при более высоких дозах нормы зарегистрированных хромосомных мутаций с двойным разрушением сокращаются.

По хромосомным мутациям были также проведены

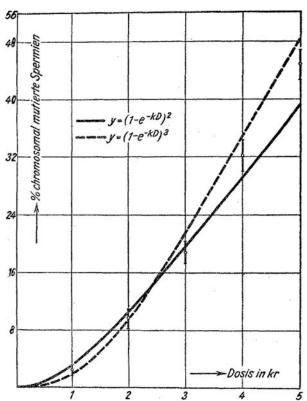


Рис. 106. Зависимость от дозы цитологически полученных мутаций хромосом у Drosophila melanogaster (по данным Бауэра, 1942). ↑ % хромосомно-мутированных сперматозоидов

→ Доза в килорентгенах

опыты с фактором времени. У Tradescantia Закс (1938, 1939, 1940, 1942) обнаружил, что концентрированные дозы вызывают более сильный эффект, чем «разбавленные» или фракционированные. В качестве объяснения Закс предположил, что возникшие разрушения хромосом остаются способными к рекомбинации только в течение ограниченного времени, после чего концы фрагментов утрачивают способность снова воссо-

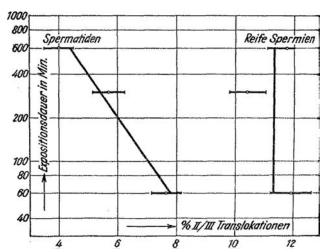


Рис. 107. Зависимость норм хромосомной мутации, индуцированной облучением, Drosophila melanogaster, от временной плотности ионизации (по данным Кэтча и Паншина, 1945).

- ↑ Время экспозиции в минутах
- ightarrow транслокаций II/III

Сперматиды

Зрелые сперматозоиды

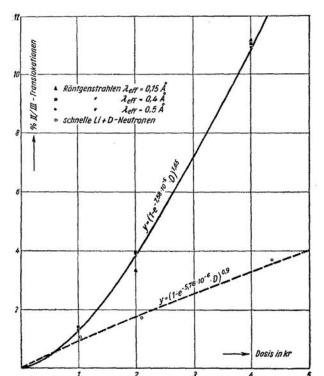


Рис. 108. Зависимость норм хромосомной мутации Drosophila melanogaster после облучения рентгеновскими лучами различной длины волны (по данным Кэтча и Паншина, 1945).

- ↑ % транслокаций II/III
- \rightarrow Доза в kr
- ∆ Рентгеновские лучи
- о Быстрые нейтроны Li+D

единяться. У дрозофил определенное влияние фактора времени было обнаружено при возникновении хромосомных мутаций в незрелых половых клетках, тогда как в зрелых сперматозоидах временное распределение дозы незначительно (см. рис. 107). Вопрос о времени действия способности к воссоединению, а также вообще о «подробностях» механизма перегруппировки фрагментов хромосом требует дополнительного анализа.

Недостаточными и противоречивыми являются также результаты опытов по исследованию влияния длины волны на мутации хромосом. Для действительно широкого диапазона от относительно мягких до относительно жестких рентгеновских лучей для транслокаций II-III y Drosophila melanogaster была установлена независимость от длины волны; напротив, опыты с быстрыми нейтронами показали, во-первых, незначительную эффективность, а во-вторых, значительное отклонение кривой зависимости эффекта от дозы: после облучения нейтронами последовали мутации хромосом по кривой одиночного попадания (см. рис. 108). Этот необычный результат можно объяснить тем, что за счет очень плотной ионизации вдоль траектории комптоновского протона, с одной стороны, в одинаковой сперме после прохождения протона возникают множественные разрушения хромосом и, вследствие этого обеспечивается возможность мутации хромосом с двойным разрушением (при этом в качестве попадания рассматривается прохождение протона); с другой стороны, вследствие высокой плотности слишком много ионизаций при разрушении хромосом утрачиваются. Однако это объяснение требует проведения дальнейших экспериментов и основывающейся на этих экспериментах квантитативной проработки. В отличие от результатов, полученных по Drosophila, по Tradescantia было установлено, что нейтроны являются более эффективными. Этот результат проще всего можно объяснить на основе предположения о том, что для обеспечения разрушения хромосом хотя и требуется попадание, но оно имеет физическую природу, не такую как при обеспечении генной мутации; попадание следовало бы в данном случае представлять в форме многих ионизаций. Авторы Леа и Кэтчсайд (1943) высказали гипотезу о том, что разрушения хромосом у Tradescantia, в том числе и при опытах с рентгеновским излучением, вызываются только плотно ионизирующими концами траекторий вторичных электронов; при этом обнаружилась определенная зависимость от длины волны при применении мягкого и очень жесткого рентгеновского излучения, которая у Tradescantia в ранее проведенных опытах также была обнаружена. В любом случае очень интересные вопросы зависимости от длины волны при разрушении хромосом, как у Tradescantia, так и у Drosophila, требуют проведения дополнительных подробных и обширных опытов, и основанных на них квантитативных рассуждений.

Таким образом, мы установили только то, что разрушение хромосом вызывается попаданием; как вид попадания, так и механизм рекомбинации и регенерации фрагментов хромосом требуют дальнейшего выяснения. В рамках общей радиобиологии и теории мишени лучевого эффекта мутации хромосом представляют собой интересный и «поучительный» материал. Если мы рассмотрим мутации хромосом просто как исследуемую ре-

акцию, то на первый взгляд может показаться, что мы имеем дело с событием множественного попадания, которое, кроме того, в качестве реакции характеризуется действительной вариабельностью и непостоянством. Благодаря имеющимся значительным цитологическим знаниям природы хромосомных мутаций, уже сегодня этот, на первый взгляд, комплексный и «необозримый» радиобиологический процесс может быть объяснен при сведении его к первично возникающим в качестве процесса одиночного попадания отдельным разрушениям хромосом так, что мы можем надеяться на то, что в обозримом будущем мы сможем полностью «распутать» его.

Глава 13: АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ И БИОФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ УМЕРЩВЛЕНИЯ БАКТЕРИЙ ЗА СЧЕТ ОБЛУЧЕНИЯ

Действие облучения на бактерии – это реакция, исследованная многими авторами, и, в частности, во время опытов были исследованы самые различные виды бактерий и применялись все вызывающие интерес виды облучения. В качестве критерия эффекта в большинстве случаев служило так называемое «умерщвление», причем все же указывается на то, что, как правило, наблюдалось не собственно умерщвление, т.е. остановка всех жизненных функций (подвижность, обмен веществ и т.д.), а только прекращение способности к размножению. Другими словами, в большом количестве опытов была установлена доля облученных индивидов, которые в пределах определенного периода времени после облучения переставали делиться или образовывать колонии. Применение этого критерия для действия облучения можно было, с одной стороны, отнести к опытно-техническим причинам, поскольку торможение размножения можно установить просто и надежно. С другой стороны, он исторически обоснован, поскольку радиобиология бактерий, так же как и многие другие радиобиологические исследования, была первоначально проведена в соответствии с прикладными задачами, поскольку мы хотели использовать бактерицидное действие облучения на практике. При этом, разумеется, было обнаружено то, что ионизирующие лучи в этом смысле не рассматриваются, т.к. бактерии по сравнению со многими другими объектами являются очень стойкими против облучения, т.е. требуются значительные дозы, чтобы предотвратить значительное размножение. В диапазоне ультрафиолетового излучения ситуация выглядит по-другому; это облучение показало себя как действительно эффективный бактерицидный фактор и используется, например, для стерилизации воздуха, сосудов для питьевой воды и для аналогичных целей. Однако работы, касающиеся этого, представляют для нас ограниченный интерес, потому что они вряд ли добавят что-либо в выяснение механизма действия. Но если мы будем исходить из этих исследований, направленных на практическое применение, то должны признать, что большинство экспериментов было проведено при недостаточной вариации изменения доступных экспериментальных условий, так что большая часть материала дает мало выводов по биофизическому анализу на основе теории мишени. Только по процессу умершвления в зависимости от дозы имеются многочисленные, пригодные к анализу работы, в то время как вопрос зависимости эффекта от пространственной и временной плотности ионизации, от температуры и других факторов последовательно исследовался только на нескольких объектах и с единых точек зрения так что нам в дальнейшем придется делать анализ в основном на этих опытах, проведенных λ ea и его сотрудниками, а также Выковым.

а) Вид лучевого воздействия на бактерии и зависимость эффекта от дозы

Как уже было упомянуто, в абсолютном большинстве случаев вид исследованного лучевого воздействия заключался в «умерщвлении» бактерий, причем понятие умерщвления следует понимать как сокращенное обозначение действительного эффекта: прекращения размножения. В отдельных случаях, тем не менее, были установлены и другие реакции, например, вызванное облучением образование особых форм (Леа, Хайнес и Коулсон, 1937). Но подробный материал по таким «другим» лучевым воздействиям до настоящего времени отсутствует. Кроме того, мы указывали на то, что влияние практически всех рассматриваемых видов облучения на бактерии было проверено, в частности, видимого и ультрафиолетового света, а также рентгеновского и гамма-излучения. С катодным, бетаи альфа-излучением и быстрыми нейтронами также проводились опыты. При этом, как и ожидалось, было установлено, что все виды лучей, которые абсорбируются бактерией, т.е. передают ей энергию, позволяют вызывать прекращение способности к размножению, обозначаемую как умерщвление.

И с точки зрения зависимости эффекта от дозы можно сделать общий вывод. Как показывает анализ обобщенного на рис. 30-47 материала, в большинстве случаев наблюдались кривые одиночного попадания (см. также табл. 44). Некоторые результаты другого рода, как уже отмечалось в главе 5, могут быть отнесены на опытно-технические обстоятельства, в частности, на неполноценное разделение индивидов перед облучением (Выков, 1939). Особенно хорошо это продемонстрировали опыты Пагсли, Эдди и Одди (1935) на Sacrina lutea, которые полученные по сгусткам нескольких индивидов кривые множественных попаданий пересчитали после статистического определения числа индивидов на сгусток в кривые одиночного попадания. В отдельных случаях наблюдаемые кривые множественных попаданий можно, в связи с этим, по праву считать очевидными исключениями из того правила, что процесс умерщвления бактерий облучением представляет собой реакцию одиночного попадания. Только определенные опыты в длинноволновом ультрафиолете могут, вероятно, представлять действительное исключение и требуют окончательного выяснения (Выков, 1932).

Табл. 44. Зависимость от дозы умерщвления бактерий Bact. coli при гамма-, рентгеновском и нейтронном облучении. Сравнение экспериментально полученных норм выживания с теоретическим ожиданием при предположении зависимости одиночного попадания (по данным Леа, Хайнеса и Бретчера, 1941)

Доза <i>D в kr</i>	D/Dm	$e^{-D/Dm}$	Экспериментальная норма выживания				
1. Γε	1. Гамма-излучение: средняя летальная доза $^{1)}Dm=5,29$ килорентгена						
0,98	0,18	0,83	0,73				
3,83	0,72	0,48	0,50				
5,63	1,06	0,34	0,38				
8,77	1,66	0,19	0,26				
12,26	2,32	0,10	0,08				
2. Рентго	еновское излучение: средняя ле	етальная зона $^{1)}Dm = 6,04$ килор	рентгена				
1,87	0,31	0,73	0,80				
2,80	0,46	0.63	0,66				
3,68	0,61	0,54	0,56				
4,49	0,74	0,48	0,55				
5,39	0,89	0,41	0,40				
6,85	1,13	0,32	0,37				
8,57	1,42	0,24	0,20				
11,25	1,86	0,16	0,15				
3. Нейт	ронное излучение: средняя лет	гальная зона $^{1)}Dm = 7,09$ килоро	ентгена				
0,68	0,10	0,91	0,87				
1,52	0,21	0,82	0,71				
2,33	0,33	0,72	0,67				
3,56	0,50	0,61	0,54				
4,70	0,66	0,52	0,47				
5,20	0,73	0,48	0,43				
6,34	0,89	0,41	0.43				
7,83	1,10	0,33	0,36				
8,58	1,21	0,30	0,33				

 $^{^{(1)}}$ Средняя летальная доза Dm – это доза, при которой доля выживших бактерий приходится на 1/l, а не та (бесконечно высокая) доза, при которой все облученные бактерии умерщвляются.

b) Зависимость лучевого воздействия от интенсивности и температуры

Хорошо подтверждаемый анализом кривых зависимости эффекта от дозы вывод о том, что умерщвление бактерий в процессе одиночного попадания находит свое дальнейшее подтверждение также в результатах опытов по изучению влияния интенсивности излучения и температуры при облучении. В процессах одиночного попадания, т.е. при таких процессах, в которых биологическая реакция провоцируется единичным физическим элементарным актом, можно ожидать, что как интенсивность излучения, так и температура при облучении не имеют значения для эффекта на единицу дозы, а что эффект в гораздо большей степени зависит от абсолютного значения дозы облучения. Это ожидание, как показали опыты Леа, Хайнеса и их сотрудников, при умерщвлении бактерий оправдывается в полной мере. В качестве примера в табл. 45 представлена независимость умерщвления спор B. mesentericus от интенсивности альфа- и рентгеновского облучения, в таба. 46 и 47 - независимость умерщваения тех же спор и В. coli от температуры. Очевидно, что интенсивность излучения и температура не имеют никакого влияния на эффект определенной дозы. Аналогичный результат был также получен авторами Леа и Хайнесом (1940) для коротковолнового излучения так, что характер одиночного попадания умерщвления бактерий установлен, без сомнения, для всех ранее упомянутых видов излучения.

 ${
m Ta}$ бл. 45. Независимость действия облучения на споры В. mesentericus от интенсивности, т.е. от временной плотности ионизации (по данным ${
m Aea}$, Хайеса и Бретчера, 1941)

Излучение	Интенсивность в рентген/сек	Средняя летальная доза в килорентгенах	
Альфа-лучи	164 1020	23 26	
Рентгеновское излучение (8,3 нм)	104 1004 7830	150 120 170	

Табл. 46. Независимость действия альфа-облучения на споры В. mesentericus от температуры (по данным Леа, Хайеса и Коулсона, 1936)

Температура, °С	Норма выживания при постоянной дозе
+ 50	0,51 ±
+ 20	
0	
- 20	

 ${
m Ta}$ ба. 47. Независимость действия альфа-облучения на

Независимость действия альфа-облучения на В. coli от температуры (по данным Леа, Хайеса и Коулсона, 1937)

Температура, °С	Средняя летальная доза в килорентгенах	
37	5,1	
0	5,1	

с) Зависимость лучевого воздействия от длины волны или, соответственно, от пространственной плотности ионизации

Вопрос о зависимости умерщвления бактерий от длины волны, в связи с различием механизма абсорбции (см. главу 6), для ультрафиолетового света и ионизирующих лучей следует рассматривать по отдельности.

α) Опыты с ультрафиолетовым светом

Облучения с монохроматическим светом показали, что при длине волны менее 3000 нм имеет место сильное бактерицидное действие света на бактерии всех видов. Кроме того, было обнаружено, что эффективность при укорочении длины волны возрастает и в диапазоне между 2800–2500 нм достигается максимум. Этот результат не зависит от того, измеряется ли доза по поступающей энергии (эрг х см⁻²) или абсорбированной энергии (эрг х см⁻³).

β) Опыты с ионизирующим излучением

По исследованию зависимости умерщвления бактерий от пространственной плотности ионизации (длина волны в рентгеновском диапазоне) имеется меньше исследований, чем по зависимости от длины волны в ультрафиолетовом диапазоне. Вследствие этого до настоящего времени не представляется возможным сделать общих заключений по этой проблеме, и нам приходится ограничиться обсуждением отдельных подробных исследований (Леа, Хайнес и сотрудники, 1936-1941), в которых было проверено действие в пределах большого диапазона плотности ионизации на двух организмах (Bact. coli и В. mesentericus). Важнейшие результаты этих работ обобщены в табл. 48. Мы видим, что пространственная плотность ионизации в зависимости от применения различных видов облучения варьировалась от скопления ионов 2 х 104 до 1300 x 10⁴ на сантиметр траектории. Под скоплениями ионов мы понимаем группы из приблизительно трех отдельных ионизаций, т.е. скопления, которые в главе 6 мы назвали скоплениями ионов 2-го рода. Как показывают строки 3 и 4 табл. 48, зависимость действия от плотности ионизации у обоих проверенных организмов совершенно разная. В качестве меры действия выбирается средняя летальная доза, т.е. доза, при которой число выживших бактерий сокращается на долю 1/е ≈ 0,37. Эти средние летальные дозы повышаются у Bact. coli при повышении плотности ионизации с 4 килогентген при тонко ионизирующем жестком бета-облучении до 24 килорентген при плотно ионизирующем альфа-облучении, тогда как споры В. mesentericus показали совершенно другую зависимость: в относительно широком диапазоне плотности ионизации приблизительное постоянство средних летальных доз и при совершенно плотных ионизирующих альфа-лучах - гораздо меньшие летальные дозы. Не желая в данном месте обращаться к анализу результатов, мы хотели бы отметить, что результаты по обоим организмам, очевидно, можно рассматривать как примеры описанных в главе 8 возможностей: уменьшения и увеличения формальной области попадания (которая обратно пропорциональна средней летальной дозе) при росте плотности ионизации.

Табл. 48. Зависимость средних летальных доз от плотности ионизации для различных объектов (по данным λ ea, Хайнеса и Бретчера, 1941)

	Плотность ионизации в	Средние летальные дозы в килорегнтгенах		
Облучение	скоплениях ионов на 1 см траектории	Bact. coli	Споры В. mesentericus	
Бета	2 x 10 ⁴	4	110	
Гамма; 0,014 Å	5 x 10 ⁴	5,2	130	
Рентген; 0,15 Å	21 x 10 ⁴	6,0	-	
Рентген; 1,5 Å	50 x 10 ⁴	6,5	130	
Рентген; 4,15 Å	90 x 10 ⁴	-	110	
Рентген; 8,3 Å	240 x 10 ⁴	7,5	150	
Нейтроны	350 x 10 ⁴	7,1	-	
Альфа	1300 x 10 ⁴	24	26	

Таким образом, экспериментальный материал, доступный для квантитативной оценки, в значительной степени исчерпан; поскольку опыты Выкова (1930) были также проделаны на Bact. coli и показали (при меньшем диапазоне плотностей ионизации) ту же зависимость, что и измерения, представленные в табл. 48. Теперь давайте попытаемся на основе представленного материала провести биофизический анализ.

d) Биофизический анализ результатов опытов

Определение требуемого для умерщвления бактерий числа попаданий не требуется здесь описывать более подробно, поскольку мы уже показали (в разделах а и b данной главы), что речь идет о процессе одиночного попадания. Не настолько очевидным, однако, является соотнесение определенного физического процесса к событию попадания.

а) Событие попадания

Только по ультрафиолетовому свету можно представить соответствующий событию попадания процесс: абсорбцию фотона. Однако нельзя заблуждаться на предмет того факта, что при средней летальной дозе каждая бактерия абсорбирует приблизительно 5 х 106 фотонов (число относится к Bact. coli и облучению с длиной волны 2699 нм). Умерщвление, как подтверждает характер одиночного попадания процесса, вызывается единственным протоном, который, именно потому, что он вызывает реакцию, рассматривается как попадание. Все прочие абсорбируемые в бактерии фотоны не способствуют эффекту, а остаются полностью бездействующими. Это обстоятельство можно, в этой связи, описать следующим образом: абсорбция одного фотона в бактерии приводит с вероятностью 2 х 10-7 к смерти; тем не менее, попадание заключается в абсорбции одного фотона.

В отличие от опытов с ультрафиолетовым светом, что касается ионизирующих лучей, событие попадания не является таким очевидным. Мы могли бы потратить слишком много времени на то, чтобы проанализировать здесь все возможности классификации. Поэтому ограничимся только констатацией, которую удалось сделать Хайнесу и Бретчеру (1942), которые истолковали результаты экспериментов на Васt. coli в законченной форме при предположении о том, что событие попадания в этом случае заключается в скоплении ио-

нов 2-го рода. Как было показано в главе 8, по свойствам ионных скоплений 2-го рода еще имеется мало данных. Поэтому нам представляется желательным дальнейшее исследование того, возможно ли толкование и не при предположении об отдельной ионизации в качестве попадания. Однако сначала мы вместе с названными авторами для случая умерщвления Васт. coli примем соотнесение «попадание=скопление ионов 2-го рода».

Для умерщвления спор В. mesentericus из уменьшения средней летальной дозы при большой плотности ионизации следует, что должно быть справедливо другое соотнесение. Можно предположить, что в этом случае попадание заключается в скоплении ионов 1-го рода, поскольку это событие при высокой плотности ионизации с большей вероятностью происходит при определенной дозе в области попадания. Однако для квантитативного выяснения этого вопроса имеется недостаточно как экспериментального материала, так и теоретических основ.

В связи с событием попадания интерес представляет сравнение, произведенное также авторами Леа и Хайнесом (1940), при котором для различных видов бактерий исследовалось соотношение фотонов, абсорбированных при средней летальной дозе на бактерию, к числу возникших ионных пар также при средней летальной дозе (для рентгеновского излучения) (табл. 49). Было установлено, что число абсорбированных протонов приблизительно в 100-1000 раз больше, чем число образовавшихся ионных пар, что можно оценить как указание на низкую «квантовую производительность» (фотонный выход) при первичной реакции.

β) Область попадания

Для фотонов, по ранее подробно описанным причинам (недостаточная локализуемость места абсорбции) расчет области попадания невозможен. Однако из сравнения спектра действия (зависимость бактерицидного действия от длины волны) с абсорбционными спектрами исследуемых субстанций все же возможно получить основание для определения если не размера, то, по крайней мере, вида области попадания. И как раз было обнаружено, что спектры действия для исследованных бактерий от длинноволнового предела до 2200 нм очень хорошо совпадают со спектром абсорбции нуклеиновой кислоты. Поэтому можно предположить, что область попадания в значительной степени характеризуется наличием нуклеиновой кислоты.

 $_{
m Ta6a.\,49.}$ Сравнение летальных доз бактерий при облучении ультрафиолетовым светом и рентгеновскими лучами (по данным Λ ea и Хайнеса, 1940)

	Средняя летальная доза для ультрафиолета 2537 Å		Средняя летальная доза для рентгеновских лучей 1,5 Å		Соотношение
Объект	подаваемая энергия эрг./см²	абсорбируемая энергия фотонов/см³	рентген	ионных пар на см ³	фотонов / ионных пар
Bact. prodigiosum	6,8 x 10 ³	$3,17 \times 10^{18}$	3,5 x 10 ³	4,55 x 10 ¹⁵	697
Bact. coli	$8,6 \times 10^3$	4,01 x 10 ¹⁸	$6,5 \times 10^3$	8,45 x 10 ¹⁵	475
Споры В. mesentericus	4.0×10^3	1,86 x 10 ¹⁹	1,3 x 10 ⁵	1,69 x 10 ¹⁷	110

Табл. 50. Зависимость лучевого воздействия на единицу дозы от пространственной плотности ионизации у Bact. coli. Сравнение теории и эксперимента (по данным Леа, Хайнеса и Бретчера, 1941)

Плотность ионизации в скопления Вид облучения ионов		Коэффициент	Λ етальная доза в 10^{15} парах ионов на $1{ m cm}^3$		
211, 0011, 1011111	на 1 см траектории	перекрытия	расчетная	экспериментальная	
Бета	2 x 10 ⁴	1,00	7,8	7,0	
Гамма	5 x 10 ⁴	1,01	7,9	9,0	
Рентген; 0,15 Å	2.1×10^{5}	1,06	8,3	10,2	
Рентген; 1,5 Å	5 x 10 ⁵	1,16	9,1	8,4	
Рентген; 8,3 Å	$2,4 \times 10^6$	2,00	15,7	11	
Нейтроны	3.5×10^6	2,46	19,3	12	
Альфа	$1,3 \times 10^6$	7,65	60	63	

Для ионизирующих лучей обсуждение области попадания возможно только по Bact. coli, поскольку только по этому объекту имеется достаточно данных. При этом мы руководствуемся, так же как и при констатации события попадания, анализом, проведенным Леа, Хайнесом и Бретчером (1941). Было уже упомянуто о том, что у Bact. coli средняя летальная доза возрастает при увеличении плотности ионизации. В рамках теории мишени это означает предположение о формальной области попадания. Это предположение можно теперь в соответствии с предложенным Леа (1940, см. главу 8) подходом сравнить с теоретическим ожиданием, если принять, что каждое попадание, происходящее в области попадания, является эффективным (вероятность действия p = 1). Проведение этого сравнения, как можно легко убедиться, показывает совпадение между экспериментом и теорией, если представить себе всю область попадания подразделенной на многочисленные области одиночного попадания. Данные, приведенные в табл. 50 в столбце «расчетная», и удовлетворительно совпадающие с экспериментальными данными, были получены при предположении о том, что каждая бактерия содержит 1150 областей одиночного попадания диаметром 8,6 х 10-7.

Этот результат, согласно которому бактерия обнаруживает приблизительно 1000 областей попадания, из которых только одной достаточно для умерщвления, т.е. для прекращения дальнейшего размножения, кажется на первый взгляд поразительным и непонятным. Однако сравнение с результатами по лучевой генетике, описанными в предыдущей главе, позволяет сделать предположение о том, что эти области попадания представляют собой нечто аналогичное генам, и что умерщвление может быть рассмотрено как летальная мутация.

Мы считаем, что преждевременно развивать это толкование, до того, как будут получены убедительные результаты на основе последующих экспериментов, в частности, по другим бактериям. С другой стороны, Леа, Хайнес и Бретчер (1941) справедливо указывают на то, что бактерии с точки зрения своих функций проявляют большое постоянство на протяжении генераций, что можно рассматривать как указание на наличие органов управления аналогичных генам, даже если они, вследствие бисексуального размножения бактерий, и не были определены как факторы Менделя (?).

Таким образом, биофизический анализ, основанный на оценке экспериментов по умерщвлению, с точки зрения теории мишени привел применительно к бактериям Васt. coli к интересному результату, который в случае своего подтверждения мог бы иметь большое значение для бактериологии. По другим видам бактерий экспериментального материала еще недостаточно, чтобы сделать такой же подробный анализ. Но и по названным объектам результаты являются удовлетворительными и позволяют считать целесообразной дальнейшую интенсивную работу, как по сбору экспериментального материала, так и по разработке теоретических основ.

Глава 14: АНАЛИЗ ИНАКТИВАЦИИ ВИРУСОВ И ФАГОВ ЗА СЧЕТ ИЗЛУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ

Исследование строения, размножения и других свойств мелких частиц, называемых вирусами, является одной из самых интересных проблем биохимии и биологии и (вследствие патогенных свойств многих

вирусов) также медицины и земледелия. Но и биофизика, как мы увидим, может внести значительный вклад в исследования вирусов, некоторые из которых имеют удивительное свойство, в зависимости от условий эксперимента, вести себя как чисто кристаллизуемые молекулы белка или как самостоятельные живые существа. Сначала речь пойдет о действии облучения на вирусы, и мы хотим попытаться, основываясь на квантитативно анализируемых экспериментах по облучению, дать представление о механизме и природе лучевого воздействия. Наряду с вирусами следует рассмотреть известные как литические факторы или бактериофаги бактерии-вредители, поскольку лучевое воздействие на них оказалось аналогичным действию на вирусы.

а) Некоторые данные о виде лучевого воздействия

Действие облучения на вирусы и фаги является очень общим, т.е. многие виды лучей показали себя действующими на многочисленные виды вирусов и фагов. Заметные исключения имели место только в тех случаях, когда излучение не поглощалось частицами, на которые оказывалось влияние (например, видимый свет) или вследствие более сильной абсорбции других, сопутствующих или напластованных веществ, вообще не доходило до частиц (например, при недостаточно хорошо очищенных субстанциях). Наиболее подробно исследовано в настоящее время влияние ультрафиолетового света, рентгеновских лучей различной длины волны, а также альфа- и гамма-лучей радиоактивных веществ. Для всех этих видов излучения общим является более или менее сильное инактивирующее действие на облучаемые вирусы или фаги, причем во многих случаях химические, физические и иммунологические свойства сохранялись (Стэнли, 1938; Бон-Маури, 1943). Особенно облучение влияет на способность частиц воспроизводить себя идентично и вызывать этим последствия в виде определенных симптомов. Об изменении других свойств за счет облучения имеется еще мало сведений. В частности, наступление индуцированных облучением мутаций, т.е. таких изменений вирусов или фагов за счет облучения, при которых без потери способности идентичной редупликации вызываются измененные симптомы, описывалось всего в двух случаях (Говен, 1939; Кауше и Штуббе, 1939). И о вызванном облучением усилении активности вируса, которое, вероятно, следует рассматривать как коллоидно-химический феномен, до настоящего времени сообщалось всего один раз (Кауше и Штуббе, 1939). Поэтому описываемые далее квантитативные опыты по облучению относятся без исключения к инактивации.

b) Квантитативные соотношения между излучением и инактивацией

В последние годы было установлено много необходимых для биофизического анализа зависимостей между излучением и инактивацией вирусов, в частности зависимость от дозы облучения и от длины волны, а также от временного распределения облучения. Исследования проводились с ультрафиолетовым, рентгеновским и альфа-излучением. В табл. 51 приводится обзор квантитативно проанализированных работ, насколько они, несмотря на военное время, стали нам известны. И по бактериофагам имеется менее значительный ряд соответствующих работ.

а) Зависимость от дозы

Если на известное количество вирусов (или фагов) воздействовать различными дозами облучения и измерить активность проб после облучения, то можно обнаружить, что инактивация возрастает при увеличении доз, причем пороговое значение отсутствует. Увеличение инактивации на единицу дозы при увеличении дозы является не таким заметным, очевидно потому, что облучение в более сильном масштабе попадает на уже инактивированные частицы. Такая форма кривой зависимости эффекта от дозы аналогична для всех видов излучения. Рис. 19 (стр. 37) показывает результаты опытов по инактивации за счет ультрафиолетового света на различных препаратах вируса мозаичной болезни табака (Прайс и Говен, 1937), рис. 20 (стр. 38) аналогичные измерения на вирусах герпеса и оспенной вакцины с различными высокими дозами альфаизлучения (Боне-Маури, 1942). Опыты по умерщвлению различных видов бактериофагов рентгеновскими и альфа-лучами показаны на рис. 21 и 22 (стр. 38, 39) (Вольман и Лакассо, 1940 и Вольман, Холвек и Луриа, 1940). Уменьшение эффекта инактивации на единицу дозы при более высоких дозах на рис. 19-22 показывает, таким образом, что распределение по ординате является не линейным, а логарифмическим. На значении того факта, что кривые зависимости эффекта от дозы в полулогарифмической сетке представляют собой прямую линию, мы еще остановимся более подробно.

β) Зависимость от длины волны

Вследствие принципиально разного механизма абсорбции ультрафиолетового света, с одной стороны, и рентгеновского, гамма- и альфа-излучения, с другой стороны, вопрос зависимости от длины волны для обеих групп должен рассматриваться по отдельности. Как известно, ультрафиолетовый свет абсорбируется молекулой или особыми группами или соединениями в молекуле. Измерения по вирусу мозаичной болезни табака (Холэндер и Дуггар, 1936) показали, что только при длине волны менее 3600 нм имеется инактивирующее действие, и что инактивация достигает максимума при 2250 нм (полоса абсорбции нуклеиновой кислоты) и еще более высокой степени при 2250 нм (абсорбция протеина), так что спектр инактивации в проверенном диапазоне в значительной степени совпадает со спектром абсорбции вируса мозаичной болезни табака (Стэнли, 1938). И инактивация бактериофагов показывает в ультрафиолетовом диапазоне очевидную, вероятно обусловленную абсорбцией, зависимость от длины волны (Гейтс, 1928-1934).

Другой, отличный от указанных групп лучей (рентгеновское, гамма- и альфа-облучение), вид лучей абсорбируется атомарно и практически без предпочтения каких-либо групп и соединений, причем важное для нас отличие излучения заключается в пространственной плотности вызываемой им ионизации. Измерения по влиянию этого фактора проводились на трех вирусах: вирусе остановки роста кустов помидор (Tomaten-Bushy-stunt), вирусе некроза табака и вирусе мозаичной болезни табака (Леа и Смит, 1942). Опыты показали, как видно из табл. 52, значительную зависимость в том смысле, что инактивация на единицу дозы при более высоких плотностях ионизации уменьшается. К такому же результату привели опыты по исследованию влияния

 $T_{26\lambda}$. 51. Сопоставление квантитативно проанализированных опытов по инактивации вирусов за счет облучения

Объект	Δ		Вид лучей и год			
	Автор	Рентген	γ	α	УФ	
Мозаичная болезнь табака	Дуггар и Холэндер	-	-	-	1934	
	Говен и Прайс	1936	-	-	-	
	Прайс и Говен	-	-	-	1937	
	Леа и Смит	1940	-	-	1940	
	Говен	1940	-	-	-	
	Леа и Смит	1942	1942	1942	-	
	Мельхерс и Циммер	1944	-	-	1944	
	Борн, Мельхерс и Циммер	-	-	1944	-	
Некроз табака	Леа и Смит	1940	-	-	1940	
	Леа и Смит	1942	1942	1942	-	
Ringspot (кольцеобразное пятно)	Леа и Смит	1940	-	-	1940	
табака	Леа и Смит	1942	1942	1942	-	
Остановка роста кустов помидор	Леа и Смит	1940	-	-	1940	
(Tomaten-Bushy-stunt)	Леа и Смит	1942	1942	1942	-	
Картофель X	Леа и Смит	1942	1942	1942	-	
Герпес	Боне-Маури	-	-	1942	-	
Полиомиелит	Боне-Маури	-	-	1942	-	
Вакцина	Холвек	1938	-	-	-	
	Говен и Лукас	1939	-	-	-	
	Леа и Саламан	1942	-	-	-	
	Боне-Маури	-	-	1942	-	
Ящур, дермотроп.	Боне-Маури	-	-	1943	-	
Ящур, нейротроп.	Боне-Маури	-	-	1943	-	

Табл. 52 Зависимость дозы инактивации $^{1)}$ некоторых фитопатогенных вирусов от пространственной плотности ионизации облучения (по данным Λ ea и Смита, 1942)

Относительная пространственная плотность ионизации	7	70	336	1820				
D	γ	рентгеновское облучение						
Вид излучения		1,5Å	8,3 Å	α				
Мозаичная болезнь табака								
Доза инактивации в рентгенах	0,37 x 10 ⁶	0,43 x 10 ⁶	1,49 x 10 ⁶	1,90 x 10 ⁶				
Некроз табака								
Доза инактивации в рентгенах	0,67 x 10 ⁶	0,94 x 10 ⁶	5,15 x 10 ⁶	-				
Вирус остановки роста кустов помидор (Tomaten-Bushy-stunt)								
Доза инактивации в рентгенах	0,45 x 10 ⁶	0,62 x 10 ⁶	3,10 x 10 ⁶	2,56 x 10 ⁶				

 $^{^{-1)}}$ Доза инактивации определяется как доза, при которой число инфекционных частичек вируса уменьшается на $e^{-1} = 0.37$, а не (бесконечно высокая доза), вызывающая полную инактивацию.

пространственной плотности ионизации на умерщвление бактериофагов С16 (Вольман, Холвек и Луриа, 1940). Эти результаты, как мы увидим дальше, можно без сомнения истолковать в рамках биофизического анализа.

у) Зависимость от временного фактора

Кроме длины волны излучения и размера дозы для биологического действия многих видов излучения имеет значение временное распределение. Опыт по проверке этого вопроса на вирусе мозаичной болезни табака при облучении ультрафиолетовым светом (Леа и Смит, 1940) показал в диапазоне $5,6 \times 10^2 - 6,7 \times 10^4$ эрг х см⁻² х сек⁻¹ отсутствие влияния интенсивности облучения, т.е. временного распределения дозы. Аналогичный результат был получен на том же вирусе при рентгеновском облучении с дозированием 7×10^3 и 2×10^4 рентген/мин. и $1,14 \times 10^4$ рентген/мин. (Латарье, 1942).

$\pmb{\delta}$) Зависимость лучевого воздействия от окружающих факторов

Менее полными, по сравнению с описанными измерениями по зависимости инактивации от чисто физических условий облучения, являются исследования окружающих факторов (температуры при облучении, растворители и суспензии, добавки). Влияние температуры при облучении до настоящего времени еще не изучено, несмотря на то, что знание температурного коэффициента инактивации вирусов и фагов за счет излучения могло бы быть очень важно. И вопрос, играет ли растворитель роль при инактивации за счет облучения, имеет для выяснения механизма действия большое значение. В целях проверки вирус мозаичной болезни табака в растворенном и сухом состоянии, так же как и вирус остановки роста кустов помидоров в растворенном и сухом состоянии, подвергались действию гамма-

облучения радия (Λ еа и Смит, 1940, 1942). Не было обнаружено никакого различия инактивирующего действия так что был сделан вывод о том, что растворитель роли, не играет. С другой стороны, опыты по исследованию зависимости рентгеновского излучения от концентрации раствора (Борн, Мельхерс, Пэтау и Циммер, 1944) в диапазоне $10^{-2} - 10^{-5}$ г протеина вируса мозаичной болезни табака на см³ показали рост инактивации на единицу дозы при разбавлении раствора (см. табл. 53), что может быть объяснено передачей одной части первично абсорбированной в растворителе энергии на молекулу вируса (более подробно об этом см. в главе 10).

Противоречат ли эти результаты вышеприведенным результатам Леа и Смита, мы в настоящий момент времени не можем решить, поскольку авторы не указывают данных по концентрации использованных ими суспензий. Форма кривых, определенных Борном, Мельхерсом, Пэтау и Циммером, позволяет предположить только незначительные или вообще отсутствующие различия между сухими вирусами и слабо разбавленной суспензией. Точно так же (вследствие «защитного действия» посторонних веществ, глава 10) можно предположить, что у не очень хорошо очищенных или частично активных вирусных препаратов не имеет места зависимость от концентрации, или она очень незначительна.

Поэтому на вопрос о значении растворителя при облучении вирусов пока нельзя дать общего ответа, а можно только констатировать, что при определенных условиях эксперимента это значение подтверждается. По бактериофагам Луриа и Экснер (1941) также обнаружили в своей работе, которая, к сожалению, нам недоступна, передачу первично абсорбированной лучевой энергии в растворителе. И опыты по исследованию влияния значения рН растворов вируса мозаичной болезни табака на инактивацию за счет рентгеновского излучения (Маршак и Такахаши, 1942), при которых в диапазоне между pH = 7,0 и pH = 4,0 была обнаружена постоянная, а в диапазоне между pH = 3.0 и pH = 2.2- более высокая эффективность, могут служить подтверждением значения растворителя для инактивации вирусов вследствие облучения.

После того как мы кратко представили экспериментальные результаты, попытаемся в следующем разделе на основе этого сформировать представление о процессе инактивации вирусов или умерщвления бактериофаг за счет облучения.

с) Биофизический анализ экспериментальных результатов

α) Толкование кривых зависимости эффекта от дозы

В разделе в данной главы уже указывалось на то, что зависимость между дозой облучения D и долей N^*/N_{α} инактивированных частиц вирусов или фагов при всех видах облучения может быть представлена в полулогарифмической сетке как прямая линия. Это означает, что уравнение для одиночного попадания пригодно для описания результатов опыта или, другими словами, что частица инактивируется за счет одного попадания. Это заключение, несмотря на относительно большой разброс отдельных значений некоторых взятых за основу серий опытов, подтверждается при рассмотрении всего материала, поскольку кривые множественных попаданий дали бы гораздо худшее соответствие. Напротив, точность проведенных до настоящего времени опытов в общем случае недостаточна, чтобы вывести форму кривой для определения дополнительных данных. В частности, до настоящего времени невозможно принять решение о том, является ли причиной формы кривой, наряду с событием попадания, биологическая вариабельность. Вариабельность могла бы, например, касаться размера формальной области попадания, которая будет более подробно рассмотрена далее так, что наличие или отсутствие такой вариабельности дало бы определенное указание на поли- или изодисперсность облученного раствора или, соответственно, на однородность или неоднородность отдельных частиц вируса или фагов. Для такой проверки потребовалось бы значительно более точное определение формы кривой инактивации. С другой стороны, достоверный вывод о том, что процесс инактивации является событием одиночного попадания, позволяет произвести дальнейший анализ имеющихся результатов, независимо от окончательного выяснения вопроса о наличии вариабельности, тогда как при кривых множественных попаданий это было бы невозможно (см. главу 3).

β) Событие попадания

После определения количества попаданий следующий этап анализа заключается в соотнесении определенного физического процесса к чисто формальному на этот момент событию попадания. В отличие от числа попаданий, которое для инактивации вирусов безусловно, а для умерщвления фагов вероятно одинаково

 $T_{a6\lambda}$. 53. Зависимость нормы инактивации на единицу дозы от концентрации раствора. Опыты на вирусе мозаичной болезни табака с рентгеновским излучением (Борн, Мельхерс, Пэтау и Циммер, 1944)

Концентрация раствора в грамме протеина вируса на см ³	Норма инактивации на единицу дозы в относительных единицах k с пределами погрешности $k \pm$					
	1-й ряд 1	вирусов	2-й ряд вирусов			
10-2	0,19	0,22 0,17	-			
10-3	0,26	0,31 0,21	0,18	0,20 0,16		
10-4	0,58	0,61 0,55	0,39	0,43 0,36		
10-5	0,93	0,97 0,88	0,63	0,65 0,60		

при всех видах облучения, процессы, соответствующие событию попадания, различны и зависят от вида облучения и, кроме того, для альфа-лучей - от вида наблюдения.

Для опытов со светом соотнесение является однозначным. При каждом событии абсорбции передается энергия фотона так, что в качестве события попадания рассматривается только абсорбция фотона. В соответствии с этим и при инактивации вируса ультрафиолетовым светом событие попадания заключается в абсорбции фотона. Однако этим мы ни в коем случае не хотим сказать, что каждый фотон, абсорбируемый частицей вируса, вызовет инактивацию частицы; поскольку не обязательно все события абсорбции приводят к таким последствиям, когда частица вируса утрачивает способность к идентичной редупликации и образованию симптомов. Чтобы сделать вывод о вероятности действия, необходимо в гораздо большей степени определить так называемую квантовую производительность (в фотохимии называется также фактор качества) в специальных опытах. Для этого требуются измерения коэффициента абсорбции с применяемым для инактивации как можно более монохроматичным излучением, которые до настоящего времени проводились только для вирусов мозаичной болезни табака.

Они приводят к фактору качества $\phi = 0,00026$ (Убер, 1941), т.е. только 1 из 4 х 10⁴ абсорбированных в вирусе фотонов действует инактивирующим образом. Этот расчет был произведен Убером при предположении молекулярного веса, равного 1,7 х 10⁷. Однако при применении другого значения молекулярного веса, считаемого сейчас правильным, интересующий нас порядок значений квантовой производительности не изменяется. Необходимо, в частности, указать на то, что этот результат означает не то, что энергия 4 х 10⁴ фотонов суммарно приводит к инактивации, а то, что вследствие характера однократного попадания процесса инактивации достаточно энергии одного фотона. Но вероятность действия абсорбированного фотона очень мала $(2,6 \times 10^{-5})$, так что большинство фотонов не оказывает влияния на исследуемый эффект.

Менее «обозримыми» являются соотношения при опытах по инактивации вирусов с рентгеновскими, гамма- и бета-лучами. Абсорбция фотона не рассматривается здесь как событие попадания, поскольку при равной дозе, измеренной в единицах рентген, число фотонов, абсорбированных на частицу вируса, при увеличении длины волны увеличивается, в то время как инактивация сокращается (табл. 52). С другой стороны, известно, что названные виды излучения переносят энергию посредством процессов ионизации и возбуждения на облученный объект, и что значительное отличие между ними заключается в разной плотности ионизации, получаемой в облученном объекте. Поэтому очевидно, что можно принять элементарный процесс передачи энергии, ионизацию, в опытном порядке как событие попадания. Это тем более целесообразно, что при таком предположении уменьшающаяся при росте плотности ионизации эффективность одних и тех же доз облучения соответствует теоретическому ожиданию (см. главу 8).

Отправными точками к проверке того, приведет ли только что сделанное предположение к удовлетворительному квантитативному соответствию с экспери-

ментальными результатами, являются исследования по инактивации растительных вирусов в зависимости от плотности ионизации (Леа и Смит, 1942). Аргументация аналогична той, что была применена при толковании индуцированных облучением генных мутаций (глава 12), и основывается, в сущности, на предложенном Леа (1940) подходе (глава 8). Авторы пришли к выводу о том, что в качестве события попадания в этом случае должно рассматриваться возникновение скопления ионов 2-го рода (состоящего из 2-3 отдельных ионизаций). Как было указано в главе 6, наши знания о скоплениях ионов еще не являются точными. Поэтому мы считаем, что решение о выборе скопления ионов или отдельной ионизации в качестве события попадания на основе имеющихся результатов еще не может быть принято окончательно.

Следующую трудность при определении события попадания для инактивации рентгеновским облучением растворов вирусов и фагов представляют вышеупомянутые влияния вещества растворителя или других растворенных веществ, в частности, тот факт, что и первично абсорбированная растворителем энергия способствует инактивации. Хотя чисто формально и можно описать эту вторичную передачу энергии на основе теории мишени, но мы должны при этом предположить два существующих рядом друг с другом вида событий попадания, и получим относительно сложную картину.

В главе 6 уже было упомянуто, что соотнесение определенного физического процесса формальному понятию «события попадания» в некоторых случаях необязательно. Это имеет место в опытах по инактивации с альфа-лучами. Опыты с альфа-облучением растительных вирусов, так же как и опыты с гамма- и рентгеновским облучением, могут быть в первом приближении истолкованы, если мы за событие попадания примем возникновение ионизации. Но и предположение о том, что совершенно другое событие может рассматриваться как попадание, например, прохождение частицы альфа, не противоречит этим результатам. Этот метод оценки может быть в некоторых случаях очень удачным. Мы остановимся на нем подробно в главе 16.

у) Область попадания

Если нам известно число попаданий, предшествующих определенному радиобиологическому процессу, и известен физический процесс, идентифицируемый с событием попадания, и мы знаем также дозу облучения в числе этих процессов на единицу объема, веса или единицу площади, то можно рассчитать формальную область попадания (за исключением опытов со светом, вследствие часто мешающей неточной локализуемости процесса абсорбции). Такое определение формальной области попадания для вирусов и фагов было уже много раз произведено при предположении ионизации как события попадания (Холвек, 1938; Говен, 1940; **Леа и Смит, 1940, 1942; Вольман и Лакассо, 1940; Воль**ман, Холвек и Луриа, 1940). При этом часто получают плохое совпадение с размером частиц, известным из опытов по фильтрованию и центрифугированию (см. табл. 54 и главу 16). Это несовпадение сохраняется, если мы учтем влияние первично полученной из растворителя и вторично примененной для инактивации частиц энергии (Пэтау, 1944). Это несовпадение можно истолковать различными методами. Поскольку формальная область часто была меньше частицы, можно предположить, что вероятность действия ионизации меньше 1, и что по этой причине формальная область попадания меньше объема частицы. С другой стороны, можно также предположить, что несовпадение между областью попадания и размером частицы обусловлено структурированием. При этом под структурированием в совершенно общем смысле понимается, что в «конструкции» вирусов и фагов имеются «предпочтительные» места, изменение которых ведет к инактивации, причем необязательно предполагать структуру, аналогичную клеточной морфологии. Решение, которое в отдельных случаях касается обеих возможностей толкования, или, решение о том, могут ли обе возможности одновременно иметься в определенных объектах, до настоящего времени не принято. Это особенно трудно при опытах с вирусами и фагами, поскольку большинство опытов по облучению было проведено с растворителями или суспензиями, и при этом передача энергии из растворителя вызывает «осложнения», которые едва ли можно проанализировать. Поэтому для выяснения проблем, связанных с областью попадания вирусов и фагов, требуется проведение дальнейших опытов, при которых, возможно, было бы целесообразно высушенные препараты располагать между слоями материала с малым атомным весом и с содержанием водорода, и облучать их быстрыми нейтронами. Этот способ, который мог бы быть реализован на основе опыта, имеющегося по другим объектам, мог бы позволить исключить влияние растворителя и обеспечить оценку на основе предположения о прохождении фотона в качестве события попадания в смысле статистической ультрамикрометрии (см. главу 16), за счет чего можно было бы в определенной степени исключить и трудно определяемую вероятность действия и непосредственно разрешить вопрос о возможном структурировании.

Обсуждение области попадания при лучевой инактивации вирусов и фагов после всего сказанного ни в коем случае не может считаться «закрытым». Тем не менее, выведенная в предыдущих разделах первая часть биофизического анализа уже имеет определенную законченность и достоверность, в особенности если мы учтем тот факт, что только совсем недавно были получены чистые препараты вирусов и фагов, что является существенной предпосылкой для успешной работы над проблемой. Поэтому мы хотели бы еще раз кратко обобщить результаты:

- 1. Процесс инактивации является у всех исследованных вирусов и фагов и при всех видах излучения процессом одиночного попадания.
- 2. При инактивации ультрафиолетовым светом событие попадания заключается в абсорбции фотона. Вероятность, с которой абсорбция фотона приведет к инактивации, составляет у вирусов мозаичной болезни табака приблизительно 10⁻⁵. Определение области попадания при ультрафиолетовом свете, вследствие недостаточной локализуемости события абсорбции, является невозможным.
- 3. При инактивации рентгеновским, гамма- и альфаоблучением событие попадания, с большой степенью вероятности, заключается в отдельной ионизации. Кроме того, при опытах с альфа-излучением прохождение альфа-частицы может также рассматриваться как событие попадания. Получаемая на основе опытов с рентгеновским облучением формальная область попадания в большинстве случаев меньше, чем объем исследуемой частицы. Этот вывод можно толковать различными способами, однако, на основе имеющихся в настоящее время опытных данных выбор между ними сделать невозможно.

d) Значение результатов исследования вирусов и фагов

«Напрашивается» и уже много раз был упомянут в предыдущих разделах опыт по определению размера вирусов и фагов путем определения формальной области попадания при рентгеновском облучении или (лучше) эффективного поперечного сечения относительно прохождения сильно ионизированной частицы. Однако при этом, а также при проверке структурирования, аналогичного эксперименту и оценке, придется преодолеть определенные сложности (см. раздел с настоящей главы), прежде чем этот метод сможет найти практическое применение.

Далее была сделана попытка (Леа и Смит, 1940) оценить форму кривой инактивации для определения состояния агломерации частиц вируса. А именно, если по определенному виду частицы, о которой известно, что она сама по себе инактивируется за счет попадания, мы получаем кривую не одиночного, а множественного попадания, то напрашивается вывод о том, что речь идет о потенциальной кривой одиночного попадания типа

$$N^*/N0 = (1 - e^{-vD})^m$$

Табл. 54.

Сравнение «молекулярного веса» определенных при гамма-облучении формальных областей попадания различных фитопатогенных вирусов с молекулярным весом частиц вирусов (по данным Леа и Смита, 1942)

Rupus	«Молекулярный вес»			
Вирус	формальная область попадания	частица вируса		
Вирус остановки роста кустов помидоров	$2,32 \times 10^6$	10,6 x 10 ⁶		
Некроз табака	1,57 x 10 ⁶	7.2×10^6		
Кольцеобразное пятно табака	$2,27 \times 10^6$	$3,4 \times 10^6$		
Мозаичная болезнь табака	2,280x 10 ⁶	41,9 x 10 ⁶		
Картофель X	$3,14 \times 10^6$	26,0 x 10 ⁶		

и что частицы, сосчитанные при тестировании активности, представляют собой не мельчайшие инфекционные единицы, а агломераты из *т* мельчайших инфекционных единиц. Этот аргумент, однако, не является обратимым; поскольку если обнаружена кривая одиночного попадания, частицы, сосчитанные при тестировании активности, могут, тем не менее, представлять собой агломераты или полимеризаты, поскольку, вероятно, мельчайшие единицы могут быть настолько тесно связаны, что энергия попадания может передаваться от одной к другой (см. главу 9) и привести к инактивации всех единиц.

О том, что исследование спектра действия инактивации за счет света, особенно при сравнении со спектром абсорбции, содержит в себе возможности для выяснения химического строения вирусов и фагов, мы должны здесь упомянуть только кратко.

В конечном итоге максимально точное исследование процесса инактивации за счет облучения означает пополнение наших знаний, имеющих самостоятельную ценность, и поскольку речь идет о вирусах и фагах, имеющих значение для изучения вирусов и фагов. В этом месте напрашивается сравнение с лучевой генетикой, которое, разумеется, выглядит «не в пользу» опытов по облучению вирусов и фагов, поскольку здесь отсутствует один из существенных аргументов значения лучевой генетики. Лучевая генетика предоставляет возможность изменить гены, которые вряд ли доступны для исследования другим путем, таким образом, чтобы получить требуемые нам разъяснения. У вирусов и фагов ситуация выглядит по-другому, насколько мы смогли исследовать это за пределами «организма хозяина». В этой связи понятно, что результаты опытов по инактивации и их биофизический анализ для исследования вирусов и фагов играют не такое решающее значение, как результаты лучевой генетики для исследования генов. Тем не менее, мы считаем, что достигнутые результаты не только стоили затраченных усилий, но и интенсивное продолжение опытов с инактивацией за счет облучения будет иметь большую пользу. Дальнейшее, более глубокое изучение могло бы быть обеспечено, если бы кроме исследования инактивации на вирусах и, возможно, также на фагах было проведено подробное исследование мутаций так, чтобы за счет облучения удалось получить в большом объеме частицы, которые сохраняют способность к идентичной редупликации, но вызывают в хозяине другие симптомы или сами имеют измененные свойства, которые могут быть измерены.

Глава 15:

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕОРИИ МИШЕНИ К ДРУГИМ, НЕ ЛУЧЕВЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

Кривые зависимости эффекта от дозы, с многообразием которых мы познакомились в предыдущих главах, посвященных биологическому действию лучей, имеют место и при других биологических реакциях, и очень интересно посмотреть, можно ли и в этом случае предположить событие попадания и применить теорию мишени для толкования характера кривой. Рассмотрим в этой связи несколько примеров.

а) Действия ядов (отравляющие действия)

«По-настоящему» первую попытку истолковать кривые отравляющего действия на основе теории мишени предпринял Генри (1905), когда он сформулировал для экспоненциальных кривых поражения (кривых одиночного попадания), как они возникают при действии растворов ядов на отдельные организмы (например, бактерии), «мономолекулярную теорию» отравляющего действия. Поскольку мы при экспериментах по интоксикации посредством указания концентрации или продолжительности действия токсичного раствора по абсциссе и составляющей «отравленных» из большого числа обработанных раствором организмов - по ординате во многих случаях получаем также кривые формы S, в последующие годы, точно так же, как это было отмечено применительно к лучевой биологии в главе 1, по поводу формы кривой отравляющего действия развернулась дискуссия между сторонниками толкования явления на основе теории мишени и приверженцами теории вариабельности. Эта дискуссия как таковая, еще в меньшей степени, чем дискуссия по действию облучения, привела к «плодотворным» идеям или к единому мнению. Это может быть, наряду с другим, объяснено тем, что экспериментальный материал, проработанный до настоящего времени, в целом является менее точным и, следовательно, менее пригодным для квантитативной обработки, чем материал по радиобиологическим экспериментам. Поэтому мы отказываемся здесь от перехода к дискуссии и только упоминаем работы Рана (1929) и Кларка (1933). Ран сначала попытался создать для объяснения отравляющего действия синтез теории мишени и биологической вариабельности и, таким образом, исходил из принципиально неправильной постановки вопроса в качестве альтернативы. На основе этой попытки, предпринятой в понятной и убедительной форме, Ран указал на аналогию отравляющего действия квантовым процессам. Кларка можно рассматривать как представителя противоположной концепции, когда он в темпераментной форме назвал основную идею теории попадания о том, что одна или несколько молекул яда или абсорбция одного или нескольких квантов излучаемой энергии могут убить клетку, reduction ad absurdum (доходящая до абсурда). По поводу того, насколько он прав в отношении биологического лучевого воздействия, не требуется дальнейших комментариев, благодаря работам, указанным в предыдущих главах. Что касается отравляющего действия, решение, вследствие недостаточного экспериментального материала, является еще не таким ясным (Иордан, 1938). Однако наши исследования радиобиологического материала на основе теории мишени дают указания на то, как можно было бы провести анализ кривых отравляющего действия и какой вид экспериментов мог бы дать результат, даже если и невозможно пока понять, можно ли, и если можно, то каким образом посредством установления характера и числа попаданий определить область попадания. В качестве попытки квантитативного анализа кривых отравляющего действия на основе теории мишени можно упомянуть работу Ивашкевича и Ноймана (1931), тогда как формулировки Шуберта (1939-1944) мы вынуждены отклонить¹).

b) Анализ антигенного действия на основе теории мишени

Иордан (1941) предпринял попытку истолковать некоторые проведенные Пригге (1937) исследования по иммунизации морских свинок на основе теории мишени. Для окончательного выяснения вопроса оказалось, что материала недостаточно (так же как и при исследовании отравляющего действия). Тем не менее, этот предмет представляет интерес в нашем отношении, как пример того, насколько целесообразно применять разработанные для лучевой биологии методы анализа на основе теории мишени и для анализа других биологических реакций. Анализ, в частности, в случае антигенного действия проводился не на полученных на основе опытов кривых, а на их 1-й производной, так называемых куполообразных кривых распределения. Оценка кривых распределения с точки зрения теории мишени, как показал фон Шеллинг (1942), хотя и возможна, но связана со значительными математическими трудностями, тогда как кривые действия при рациональном выборе масштабов координат уже позволяют ответить на многие вопросы на основе непосредственно формы кривых.

В качестве примера на рис. 109 сопоставлены три случая в обеих названных формах представления. Мы видим, что три куполообразные кривые обнаруживают большую схожесть и, в этой связи, должны быть рассмотрены более подробно на предмет объяснения этого обстоятельства. В то же самое время, в другой форме представления имеют место характерные различия (прямолинейная, вогнутая или выпуклая форма)!

Распространенный при опытах этого рода случай, когда при использовании полулогарифмической сетки при выпуклой форме кривой (рис. 109, случай 2) мы хотим принять решение о том, идет ли речь вообще о кривой попадания или о кривой, форма которой определяется только биологической вариабельностью, не может в общем случае обсуждаться (см. главу 3). Однако если опыты дают, как это подтверждено Пригге при иммунизировании дифтерии, в сетке, абсцисса которой логарифмическая, а ордината соответствует распределению интеграла Гаусса (так называемая логарифмическая сетка вероятности), именно «прямые» кривые действия, то это говорит против толкования на основе теории мишени, поскольку кривые попадания в этой сетке имеют изогнутую форму (рис. 110, сплошные линии: кривая иммунизирования; пунктирные: кривые попадания для n=1 до пяти попаданий).

с) Толкование отношений между концентрацией растворов вирусов и частотой инфицирования

Зависимость между концентрацией растворов вирусов и числом вызванных ими инфекций исследовалась первоначально только в связи со своим экспериментально-техническим значением при сравнении эффективности различных растворов (суспензий). Только в

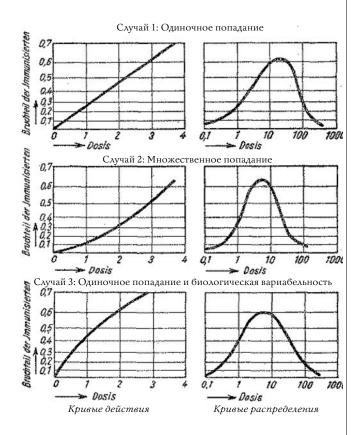


Рис. 109. Сопоставления кривых действия и распределения для трех различных случаев.

↑ Доля иммунизированных

→ Доза

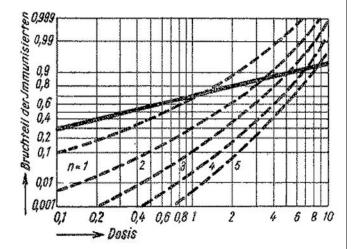


Рис. 110. Сопоставление экспериментально определенного нормального распределения с расчетным распределением Пуассона (кривые попадания) в логарифмической сетке вероятности (по данным Циммера, 1942).

→ Доза

 $^{^{1)}}$ Шуберт сформулировал порядок умерщвления бактерий под действием яда так, что из $D_{\scriptscriptstyle 0}$ изначально имеющихся организмов после времени действия t яда выжить должны h t $D_{\scriptscriptstyle t}=D_{\scriptscriptstyle 0}$ e^{-kt} , причем h и k являются постоянными. Этот подход уже потому является неадекватным, поскольку, как можно легко увидеть, для t=0 (начало опыта) значение $D_{\scriptscriptstyle 0}=0$.

[↑] Доля иммунизированных

последние годы возник вопрос о толковании экспериментально полученных кривых зависимости инфекции от концентрации. Это привело, так же как и толкование порядка умерщвления бактерий под действием яда и толкование радиобиологических кривых зависимости эффекта от дозы, к дискуссии о том, являются ли полученные кривые выражением статистического распределения элементарных событий, или вариабельности чувствительности «хозяина» относительно инфекции. При этом обсуждении сначала не учитывались, в частности, полученные при анализе на основе теории мишени опыт и знания, так что ситуация до последнего времени оставалась аналогичной исследованию действия ядов. Однако поскольку по кривым зависимости инфекции от концентрации вирусов получен отчасти очень хороший экспериментальный материал, Циммер (1943) попытался провести единую обработку этого материала посредством описанных в предыдущих главах методов анализа на основе теории мишени.

При просмотре экспериментального материала и связанных с ним попыток толкования в первую очередь бросается в глаза практически «несоприкасающееся соседство» работ по растительным и зоологическим вирусам, причем очевидной причины для этого нет. Однако это привело к тому, что очень обширный статистический материал, который был проработан на фитопатогенных вирусах, остался неучтенным при новых попытках толкования формы кривых, поскольку они концентрировались только на работах, связанных с патогенными вирусами животных.

Точную формулировку зависимости между концентрацией суспензий вирусов и частотой инфекций впервые попытались сделать Йоуден, Билль и Гутрие (1935), которые на основе обширного собственного материала, а также на основе результатов других авторов подтвердили, что число y поражений при концентрации x возрастает согласно выражению:

$$y = N(1 - e^{-\alpha x})$$
 (15;1)

где N и α постоянные. Поскольку это уравнение характеризует также процесс одиночного попадания, проблема растительных вирусов, рассмотренных Йоуденом, Биллем и Гутрие, представляется в широком смысле решенной, а значение статистически распределенных элементарных процессов для наступления «успешной инфекции» - подтвержденным. Это обстоятельство, а также исключительно хорошее совпадение экспериментально полученных значений с кривыми одиночного попадания становятся особенно очевидными, когда результаты экспериментов наносятся на бумагу с логарифмической сеткой вероятности, в качестве ординаты берется y/N, а в качестве абсциссы берется отношение концентрации, использованной в соответствующий момент эксперимента, к концентрации, для которой $y/N=\frac{1}{2}$, т.е. x/x_{μ} . При таком представлении кривые попадания (распределение Пуассона) образуют изгибы, а нормальные распределения (распределение Гаусса, или биноминальное распределение), которым в большинстве случаев соответствует биологическая вариабельность, прямые линии, которые пересекаются в точке $x/x_{1/2}=1$ и y/N=1/2, и поэтому их можно особенно хорошо сравнить. Рис. 111

показывает, что экспериментальные точки Йоудена, Билля и Гутрие очень близки кривым одиночного попадания, и могут быть гораздо хуже воспроизведены прямой линией, которая соответствовала бы нормальному распределению. Точное рассмотрение, однако, показывает небольшое, но систематическое отклонение от кривой одиночного попадания в том смысле, в каком она обусловлена наложением на распределение Пуассона другого распределения, вызванного биологической вариабельностью. Это не упомянутое Йоуденом, Биллем и Гутрие обстоятельство является очень удовлетворительным, поскольку вариабельность экспериментального материала наверняка имела место.

Заметные уточнения толкования формы кривых принесла обстоятельная работа Бальда (1937), который формальным постоянным N и α в уравнении (15;1) присвоил значение. Совпадение эмпирического уравнения с формулой одиночного попадания указывает на то, что N представляет собой максимально возможное число успешных инфекций, поскольку N/y равнозначно вероятности успешной инфекции, которая не может быть больше 1. Постоянная α представлена Бальдом как произведение из числа n_j частиц вируса в неразбавленной пробе и вероятности проникновения и действия p для частицы. Правильность этого толкования формальной постоянной N Бальд смог подтвердить

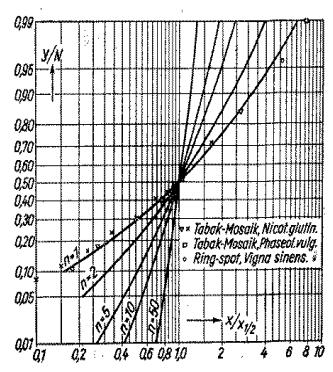


Рис. 111. Кривые зависимости инфекции от концентрации для различных фитопатогенных вирусов и различных исследованных растений, а также теоретические «кривые попаданий» при n = 1, 2, 5, 10 и 50 попаданиях. Абсцисса: отношение соответствующей концентрации, использованной при эксперименте x, к половинной концентрации x в логарифмическом масштабе. Ордината: отношение обнаруженных инфекций у к максимально возможному N при распределении согласно интегралу Гаусса (по данным Циммера, 1943; по данным Йоудена, Билля и Гутрие, 1935).

- мозаичная болезнь табака, Nicot. glutin
- мозаичная болезнь табака, Phaseol.vulg.
- кольцеобразное пятно, Vigna sinens

многими опытами с различными растительными вирусами, при которых совпадение эксперимента с формулой одиночного попадания обнаруживалось не только тогда, когда в качестве успешных инфекций учитывались поражения, и N оставалось неопределенной величиной, но и тогда, когда в качестве успешных инфекций учитывались инфицированные листья или половинки листьев, и, таким образом, максимум успешных инфекций был предопределен (рис. 112).

Наличие максимального значения успешных инфекций, кроме того, показывает, что предложенная Манилом и Дрико (1937) в соответствии с эмпирической изотермой адсорбции зависимость

$$y = \alpha x^{\beta} \tag{15.2}$$

между числом поражений y и концентрацией x (причем α и β являются постоянными) не имеет общего действия, поскольку согласно этому выражению y растет вместе с x без достижения максимального значения. И влияние биологической вариабельности на форму кривой одиночного попадания обсуждалась Бальдом, причем он указал на то, что эта вариабельность может иметь место не только в хозяине, но и в вирусном материале.

Независимо от этих исследований на фитопатогенных вирусах Паркер (1938) проработал проблему на вирусе вакцины и впервые показал на патогенном для животных вирусе, что установленные им кривые зависимости инфекции от концентрации могут быть описа-

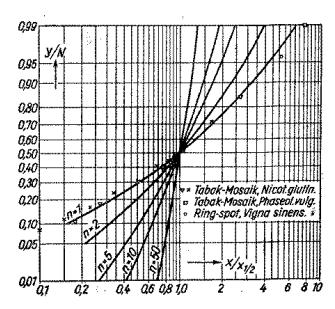


Рис. 111. Кривые зависимости инфекции от концентрации для различных фитопатогенных вирусов и различных исследованных растений, а также теоретические «кривые попаданий» при n = 1, 2, 5, 10 и 50 попаданиях. Абсцисса: отношение соответствующей концентрации, использованной при эксперименте x, к половинной концентрации x в логарифмическом масштабе. Ордината: отношение обнаруженных инфекций у к максимально возможному N при распределении согласно интегралу Гаусса (по данным Циммера, 1943; по данным Йоудена, Билля и Гутрие, 1935).

- мозаичная болезнь табака, Nicot. glutin
- мозаичная болезнь табака, Phaseol.vulg.
- кольцеобразное пятно, Vigna sinens

ны кривыми одиночного попадания лучше, чем кривыми множественных попаданий. К этому же выводу пришли Бирд, Брайан и Выков (1939) на основе опытов с протеином папилломы. Однако позднее Брайан и Бирд (1940) указали на то, что при этих опытах, так же, как и при опытах Паркера, не было проверено, соответствует ли вообще представление посредством какого-либо распределения Пуассона экспериментальным результатам. Этот упрек действительно выглядит обоснованным по некоторым рядам опытов Паркера, которые хотя и в меньшей степени соответствуют кривым множественных попаданий, чем кривым одиночного попадания (рис. 113), но могут быть лучше представлены нормальным распределением (рис. 114). В другом ряде опытов Паркера соответствие с кривыми одиночного попадания такое же, как и с нормальным распределением, так что мы в данном случае не можем присоединиться к отклонению Брайаном и Бирдом события попадания, а считаем экспериментальный материал недостаточным для принятия решения. Тем более потому, что Спрунт и МакДирмен (1940) во многих рядах собственных опытов с вирусом вакцины получили кривые, которые хорошо совпадают с кривыми одиночного попадания и обнаруживают только незначительные отклонения в смысле влияния биологической вариабельности.

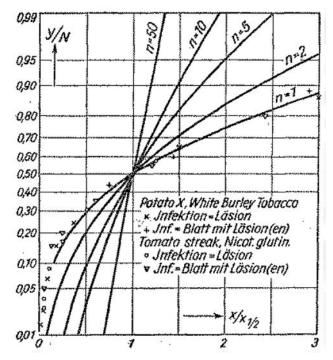


Рис. 112. Кривые зависимости инфекции от концентрации для различных фитопатогенных вирусов и различных исследованных растений, а также теоретические «кривые попаданий» при п = 1, 2, 5, 10 и 50 попаданиях. Абсцисса: отношение соответствующей концентрации, использованной при эксперименте x, к половинной концентрации x в логарифмическом масштабе. Ордината: отношение обнаруженных инфекций у к максимально возможному N при распределении согласно интегралу Гаусса (по данным Циммера, 1943; по данным опытов Бальда, 1937).

- Potato X, White Burley Tobacco
- х инфекция =поражение
- + инфекция = лист с поражением (поражениями)

Tomato streak, Nicot. glutin

- о инфекция =поражение
- Δ инфекция = лист с поражением (поражениями)

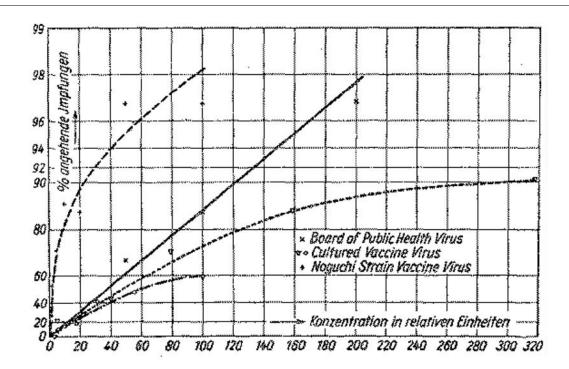


Рис. 113. Кривые зависимости инфекции от концентрации для вируса вакцины (по данным Циммера, 1943, по данным опытов Паркера, 1938).

- х вирус Board of Public Health (вирус совета по здравоохранению)
- Δ о вирус культурной вакцины
- + вирус вакцины Noguchi Strain

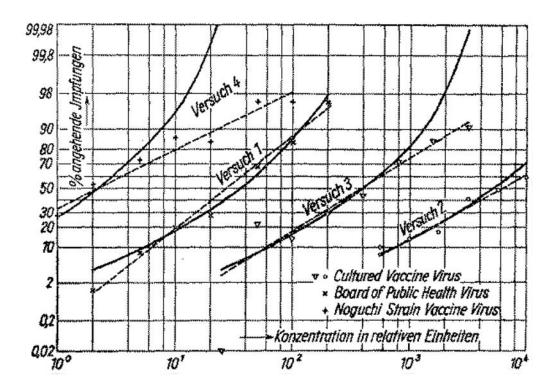


Рис. 114. Кривые зависимости инфекции от концентрации для вируса вакцины. Пунктир: теоретическое нормальное распределение. Сплошные линии: теоретические кривые одиночного попадания. Абсцисса: концентрация в относительных единицах в логарифмическом масштабе. Ордината: процент начинающихся вакцинаций в распределении по интегралу Гаусса (по данным Циммера, 1943, по данным опытов Паркера, 1938).

Опыты 1, 2, 3, 4

- Δ о вирус культурной вакцины
- х вирус Board of Public Health (вирус совета по здравоохранению)
- + вирус вакцины Noguchi Strain

Заслуживающим внимания Боне-Маури (1942) считает при опытах с другими вирусами, патогенными для животных (полиомиелит и герпес), то, что кривые зависимости инфекции от концентрации могут быть представлены нормальным распределением, и считает влияние события попадания на формирование кривой маловероятным.

Однако следует отметить, что объем и, следовательно, статистическая надежность всех рядов опытов, проведенных с вирусами, патогенными для животных, значительно ниже, чем у фитопатогенных вирусов. В этой связи мы считаем, что вопрос о причине хода кривых зависимости инфекции от концентрации для вирусов, патогенных для животных, только на основе формы кривых не может быть решен до получения новых результатов. Указание на значение события попадания для возникновения полученных кривых, в том числе и для вирусов, патогенных для животных, дают опыты совсем другого рода.

Аналогично исследованию радиобиологических кривых зависимости эффекта от дозы, при анализе кривых зависимости инфекции от концентрации была сделана попытка посредством варьирования различных факторов вызвать изменение формы кривой и на основе этого, так же как и на основе общих рассуждений, принять решение «за или против» толкования на основе теории мишени. Спрунту и МакДирмену (1940) удалось за счет неспецифических мероприятий на 30-50% сократить чувствительность организмов хозяина (кролик) относительно вируса вакцины, причем за счет этого ход кривой зависимости инфекции от концентрации заметно не изменился. При этом выводе толкование (и так маловероятное из-за характера одиночного попадания кривых) только на основе биологической вариабельности представляется невозможным; поскольку, как подчеркивают Херши и Бронфенбреннер (1941), нельзя предположить, что при таком изменении средней чувствительности к инфекции распределение чувствительности останется неизменным. По своему плану и убедительности «в пользу» толкования на основе теории мишени этот опыт аналогичен некоторым радиобиологическим опытам с различной длиной волны, которые показали физически обоснованное, заранее рассчитанное изменение формы или кривую поражений (см. главу 1 и 6).

Таким образом, очень вероятно, что и для вирусов, патогенных для животных, событие попадания для возникновения кривых зависимости инфекции от концентрации имеет решающее значение. Однако в заключение следует обсудить некоторые возражения общего рода против этого толкования. Брайан и Бирд (1940) заметили, что в опытах Бирда, Брайана и Выкова (1939) с протеином папилломы доза D у 50% опытных животных давала инфекции, составляла в среднем не 0,69% частиц протеина, как можно было бы ожидать согласно уравнению

$$\frac{1}{2} = 1 - e^{-D} \tag{15;3}$$

а 10⁸ частиц. Однако это по двум причинам не может являться аргументом против толкования на основе теории мишени; поскольку, во-первых, у нас нет основания для предположения о том, что каждая частица с вероятностью 1 вызывает инфекцию, причем эта вероятность могла бы вполне иметь порядок 10⁻⁸. Во-вторых, могло бы быть так, что все задействованные частицы попали

к месту действия. Это предположение соответствовало бы нашему опыту в лучевой биологии, который показывает, что в биологической единице вызывает эффект не каждое из попаданий, а только часть попаданий, которые происходят в гораздо меньшем объеме, называемом областью попадания. Зависимость (15;3), таким образом, следовало бы посредством введения двух факторов p_1 (вероятность попадания использованной частицы к месту действия) и p_2 (вероятность действия попавшей к месту действия частицы) дополнить до следующего выражения:

$$\frac{1}{2} = 1 - e^{-p_1 p_2 D} \tag{15.4}$$

Благодаря этому можно было бы не только устранить очевидное противоречие, замеченное Брайаном и Бирдом, но и подойти к «привлекательной» задаче – определить p_1 и p_2 .

В заключение следует упомянуть еще одно очевидное возражение против справедливости уравнения одиночного попадания для кривых зависимости инфекции от концентрации, значение разрешения которого уже подчеркнул Йоуден (1937). Оно заключается в том, что при практическом проведении проверочных опытов (в частности при подсчете поражений) с растворами различных концентраций часто вместо экспоненциальной зависимости обнаруживалась линейная зависимость. Это обусловлено только тем, что вследствие высокой заразности даже разбавленных растворов в большинстве случаев работают в диапазоне концентраций, в котором число п, (при использовании обозначений Бальда) имеющихся эффективных частиц при максимальной примененной концентрации настолько мало, что может быть применено приближение

$$1 - e^{-n_1} \approx n_1 \tag{15.5}$$

и, следовательно:

$$y \approx Npn_1 x \tag{15.6}$$

Однако это означает практически линейную зависимость числа поражений у от концентрации х в проверяемом диапазоне. По этой же причине при опытах по инактивации вирусов лучами для зависимости числа поражений η от дозы облучения Δ (при формальной области попадания и

$$\eta = N\left(1 - e^{-p_{1}}e^{-\nu\Delta}\right) \tag{15.7}$$

а результаты соответствовали диапазону погрешности

$$\eta = Npn_1 e^{-\nu\Delta}. \tag{15.8}$$

Анализ имеющегося материала по кривым зависимости инфекции от концентрации для фито- и зоопатогенных вирусов при единых точках зрения и при использовании опыта, приобретенного во время анализа радиобиологических кривых зависимости эффекта от дозы, показывает:

Полученные кривые зависимости инфекции от концентрации, без сомнения, следует толковать как кривые одиночного попадания, форма которых при влиянии (наложении) безусловно имеющейся биологической вариабельности в значительной степени обусловлена событием попадания.

На основании только одних кривых, полученных на зоопатогенных вирусах, нельзя принять решение «за или против» толкования на основе теории мишени; тем не менее, постоянство формы кривой при изменении общей чувствительности организмов хозяина однозначно доказывает участие события попадания в формировании кривых.

Некоторые возражения против толкования полученных кривых на основе теории мишени относятся только к кажущимся противоречиям.

Посредством этих результатов анализа на основе теории мишени кривых зависимости инфекции от концентрации вирусов на одном примере можно также показать значение теории мишени, выходящее за пределы радиобиологии. Поскольку, с другой стороны, общие методы такого анализа, которые мы увидели на этом «нерадиобиологическом» примере, в настоящее время широко объяснены и проработаны, мы считаем, что и спорное толкование кривых отравления и иммунизации, а также других аналогичных кривых действия без принципиальных трудностей «бесплодной» дискуссии может привести к принятию решения, если будет иметься убедительный экспериментальный материал в достаточном объеме.

d) О числе фотонов, вызывающих у человека световое впечатление

Одним из видов применения теории мишени, совершенно отличающимся от только что описанных, является проблема мельчайшего светового раздражения. При этом речь здесь идет снова о лучевом воздействии, которое, однако, настолько отличается от явлений, обычно обозначаемых этим словом, что его следует рассмотреть отдельно.

Уже с давних пор известно, что число фотонов, которое при определенных постоянных условиях необходимо человеку для создания светового впечатления, является не какой-то определенной величиной, а значительно колеблется. Если мы соотнесем среднему числу падающих в глаза фотонов на одну вспышку света долю Z^*/Z_0 воспринятых от вспышки света фотонов Z_0 , то получим S-образные кривые, которые по своей форме аналогичны радиобиологическим кривым зависимости эффекта от дозы. Хотя, с другой стороны, уже в течение десятилетия многократно указывалось на то, что вследствие квантовой природы света число фотонов на вспышку может быть непостоянным, а, должно быть, подвергается статистическим колебаниям, только в последние годы был сделан вывод о том, что колебания «порогового значения», т.е. числа фотонов «только что воспринятой световой вспышки», обусловлены статистическим распределением фотонов на среднестатистическую вспышку света (Хехт, Шлейре и Пиренне¹), и независимо: ван дер Велден (1944). И в этом случае, так же как и при других ранее описанных действиях лучей, нельзя без дополнительных исследований принять, что форма наблюдаемых кривых обусловлена только процессом, имеющим характер попадания. В гораздо большей степени, наряду с этим, может иметься определенная биологическая вариабельность. В принципиальной верности толкования на основе статистических колебаний числа фотонов, однако, сомневаться нельзя.

Менее убедительными, чем принципиальные рассуждения, являются до настоящего времени результаты соответствующих опытов. Хехт, Шлейре и Пиренне для монохроматического зеленого света с длиной волны 510 мкм установили кривые, которые соответствуют «числам попаданий» (числам фотонов) от n=5 до n = 7. Порядок величин этого значения совпадает с результатом совершенно другого рассуждения авторов. Поскольку пороговое значение излучаемой на глаза «также воспринимаемой» вспышки было определено как колеблющееся в диапазоне 54-148 фотонов, из которых, как можно установить, 50% утрачивались в глазу за счет абсорбции, рефлексии и рассеяния, только от 27 до 74 фотонов достигают сетчатки. Из этого числа снова только 20% поглощаются светочувствительной субстанцией палочек так, что действительное пороговое значение соответствует анализу кривых на основе теории мишени только для 5-14 фотонов.

Ван дер Велден, напротив, на основе своих опытов с фильтрованным светом («центр тяжести» при 530 мкм) путем чистого анализа кривых приходит к выводу о том, что только 2 фотона требуются для создания светового впечатления. Различие между этим числом и числом излученных фотонов он использует для нового определения световых потерь в глазе, опираясь на констатацию того факта, что абсорбция зрительного пурпура до настоящего времени еще ни разу не была измерена на «живом глазе».

Различие этих результатов исследований делает желательным, в первую очередь, сбор обширного экспериментального материала. Для оценки этого материала было бы полезно уйти от традиционного для психофизиологии применения логарифмически подразделенной абсциссы, поскольку в такой сетке трудно обеспечить сопоставление определенной кривой попадания экспериментальным точкам. Опыт по лучевой биологии свидетельствует о том, что в гораздо большей степени может быть рекомендовано логарифмическое подразделение ординаты и соотношение раздражение/ половинное раздражение в линейном подразделении в качестве масштаба абсциссы, причем под половинным раздражением понимается такое раздражение, при котором видится половина вспышки света. Все кривые в этом случае пересекаются в точке с абсциссой $R/R_{16} = 1$ и ординатой $Z^*/Z_0 = 0,5$ и хорошо сопоставляются с точки зрения характерного для числа фотонов п изгиба. Однако и при таком представлении необходимо подумать о том, что, как мы неоднократно подчеркивали в предыдущих главах, кривые множественных попаданий всегда «многозначительны», и всегда может иметь место влияние биологической вариабельности, подразделения области попадания и временного фактора, которое только анализом формы кривой едва ли может быть установлено. Исходя из в большей степени формального анализа на основе теории мишени, мы получаем интересную проблему биофизического анализа процесса, который вызывает то, что абсорбция

¹⁾ В связи с недоступностью оригинала цитируется по работе Стайлса (1944).

нескольких фотонов, которая, вероятно, происходит в нескольких чувствительных клетках (Аутрум, 1943), приводит к восприятию только светового впечатления.

В заключение мы должны в этой связи указать еще на некоторые работы фон Шеллинга (1944). Так называемый закон Вебера-Фехнера, или «психофизический закон», гласит, что восприятие E растет пропорционально логарифму раздражения. Этот чисто эмпирический, действующий для многих раздражений в широком диапазоне результат психофизиологических опытов может быть также истолкован на основе теории мишени, если раздражение состоит из дискретных составляющих, абсорбция которых происходит согласно статистическому распределению, и если восприятие означает одновременное «срабатывание» нескольких элементарных рецепторов. Если мы предположим, что одному отдельному элементарному рецептору требуется k попаданий в единицу времени, чтобы «сработать», и р - вероятность того, что именно n-я составляющая достигает k-го попадания

$$\omega(n) = {n-1 \choose k-1} p^k (1-p)^{n-k}; n = k, k+1, \dots$$
 (15;9)

Вероятность того, что n или меньшего числа элементарных составляющих достаточно для достижения k попаданий, выражается следующим уравнением:

$$W(n) = \sum_{m=k}^{n} {m-1 \choose k-1} p^{k} (1-p)^{m-k}.$$
 (15;10)

Если $N_{\it 0}$ рецепторов подвергаются раздражению, из которых N^* одновременно срабатывают, то отношение $N^*/N_{\it 0}$ является мерой восприятия E. Поскольку распределение составляющих раздражения по рецепторам происходит случайно, то частота W(n), с которой срабатывает, не является прямо пропорциональной доле одновременно срабатывающих рецепторов, а должно быть помножено на

$$C = N_0 \left[1 - \left(1 - 1/N_0 \right)^{N^*} \right] \tag{15.11}$$

так чтс

$$E = N * / N_0 = C[W(n)]W(n)$$
 (15;12)

Числовая оценка (15;12) показывает, что кривые в сетке, которая по абсциссе представляет собой раздражение в логарифмическом масштабе, а по ординате – восприятие в линейном масштабе, в среднем диапазоне являются практически прямыми линиями, так что восприятие пропорционально логарифму раздражения и, следовательно, закон Вебера-Фехнера фактически выполняется. Кроме того, толкование на основе теории мишени, сделанное фон Шеллингом, снова отражает наблюдения при очень слабых и очень сильных раздражениях, при которых закон Вебера-Фехнера не соблюдается.

Хотя материалы этого раздела и показали значение теории мишени для исследования мельчайших световых раздражений, а также возможность общего применения в психофизиологии, мы все же не можем не подчеркнуть, что исследования в этой области еще не

являются такими достоверными, как исследования в лучевой биологии в традиционном смысле. В этой связи, точно так же, как и при ранее описанных эффектах отравления и иммунизации, должен быть, прежде всего, собран обширный экспериментальный материал, чтобы стало возможным окончательное решение о «несущей способности» предыдущих результатов анализа этих процессов на основе теории мишени.

Глава 16:

СТАТИСТИЧЕСКАЯ УЛЬТРАМИКРОМЕТРИЯ НА ОСНОВЕ ИОНИЗИРОВАННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В предыдущих главах мы обсудили экспериментальные результаты и анализ на основе теории мишени и, насколько это возможно, биофизический анализ некоторых особенно хорошо исследованных реакций одиночного попадания. В этой главе мы рассмотрим некоторые результаты уже описанных реакций одиночного попадания немного подробнее, с до настоящего времени только кратко обозначенной точки зрения, которую мы называем «статистическая ультрамикрометрия».

Значение «сверхмикроскопических» способов измерений не требует с точки зрения общеизвестных результатов электронной микроскопии ни объяснения, ни подчеркивания. От лучевой и электронной микроскопии статистическая ультрамикрометрия в принципе отличается тем, что результаты получаются не на отдельных объектах, а на множестве по возможности равных объектов посредством среднестатистических методов. Для этого способа исследования пригодны не все объекты, а только те, которые при облучении переживают изменение, которое может быть квантитативно оценено, например, определенные биологические объекты, а также большие молекулы белка.

После того как в 1-й главе мы упомянули о том, как впервые Дессауером (1922) было обнаружено то, что статистическое распределение процессов абсорбции энергии излучения имеет значение также для биологического действия, Кроутер (1926) впервые указал на то, что вычисляемый на основе кривых зависимости эффекта от дозы излучения объем (область попадания), в котором для возникновения наблюдаемой реакции должны состояться одно или несколько событий абсорбции (попадания), может быть идентифицировано с биологическими структурами. Затем Холвек и Лакассо (1930-1934) соотнесли областям попадания центры управления, в том числе без наличия иных распознаваемых структур «подходящего» размера, и сформулировали понятие «ultramicroscope statistique» (статистическая ультрамикроскопия). Позднее вместо выражения «статистическая ультрамикроскопия» стало чаще применяться «статистическая ультрамикрометрия», поскольку в данном способе отсутствует характерная для микроскопии видимость или, соответственно, фотографичность изображения.

В то время как рентгеновские лучи при ранних опытах на высокодифференцированных биологических объектах, проводившихся с целью обмера структур или реактивных центров, часто давали неоднозначные результаты, исследования последнего времени на элементарных биологических единицах и молекулах белка при использовании α-лучей привели к выводам, толкование

которых понятно и убедительно. Достоинства α -лучей, как показал Циммер (1943), могут быть без заметного сокращения точности за счет использования комптоновских протонов, вызванных быстрыми нейтронами, применены и для очень многочисленных случаев, когда α -лучи с малой проникающей способностью из-за большой протяженности биологического объекта не могут достичь измеряемой структуры, например регуляторного центра. Статистическая ультрамикрометрия, таким образом, в настоящее время представляет собой способ общего применения, точность которого, как мы увидим, сопоставима с точностью других способов для измерения размеров структур или частиц рассматриваемого здесь порядка.

а) Основы способа

Для упрощения исследования основ способа следует повторить уже представленные в предыдущих главах основные сведения, поскольку они в данном случае очень важны.

Если число $N_{\scriptscriptstyle Q}$ по возможности однородных биологических объектов объемом V облучается гомогенным светом, то в связи со статистическим распределением событий абсорбции вероятность того, что после дозы облучения D, измеренной в событиях абсорбции (попаданиях) на кубический сантиметр, в объеме V произойдет именно n попаданий

$$\frac{(VD)^n e^{-VD}}{n!} \tag{16;1}$$

Тогда вероятность того, что в одной единице не происходит попадания (n=0), равна:

$$e^{-VD} \tag{16;2}$$

и, таким образом, число N из числа $N_{\scriptscriptstyle 0}$ облученных единиц, которые после дозы облучения D не «испытали» попадания, равно:

$$N = N_0 e^{-VD} \tag{16;3}$$

а число N^* единиц, которые испытали попадание, по крайней мере, один раз

$$N^* = N_0 (1 - e^{-VD}). \tag{16.4}$$

При суммировании аналогичных выражений для единиц, которые испытали n=1,2,3 и т.д. попаданий, можно рассчитать число единиц, испытавших n попаданий. Однако далее мы ограничимся процессами, при которых n=1 (реакции с одиночным попаданием), поскольку для процессов с n>1 (реакции с множественными попаданиями) достигнутая в настоящий момент точность эксперимента только в редких случаях дает возможность выполнить квантитативный анализ (см. главу 3 и работу Циммера, 1941).

Опыты с многочисленными биологическими объектами показали, что зависимость доли облученных индивидов, обнаруживающих определенную реакцию, от

дозы хорошо отражается выражением (16;4) (см. главу 5 и работу Циммера, 1943), однако, рассчитанный из уравнения (16;4) объем часто гораздо меньше, чем общий объем V индивидов. Мы можем учесть это обстоятельство введением вероятности Р того, что попадание действует, причем Р является функцией места в индивиде (Фано, Йордан, 1939). Уравнение (16;4) дает тогда не реальный V индивида, а формальную область попадания υ

$$v = \int_{V} P(x, y, z) dV$$
(16,5)

Подробная информация о функции P(x, y, z) до настоящего времени не известна. Наши знания о строении биологических объектов дают возможность сделать предположение о том, что в объекте имеется реальный объем τ

$$v = p\tau$$
 (16;6)

В качестве примера можно было бы представить, что одноклеточные индивиды объема V за счет попадания в ядре клетки, имеющем (реальный) объем τ

$$\frac{\left(\eta\delta\right)^{m}e^{-\eta\delta}}{m!} \tag{16,7}$$

Вероятность того, что ни одна из m ионизаций не действует, равна (1 - p)m, где p вероятность действия ионизации. Вероятность того, что ионизирующая частица пройдет через действительную область попадания τ

$$e^{-\eta\delta} + \eta\delta e^{-\eta\delta} (1-p) + ... + \frac{(\eta\delta)^m}{m!} (1-p)^m + ... = e^{-p\eta\delta} (16;8)$$

Отсюда для реально измеряемого объема т

$$\sigma = q(1 - e^{-p \eta \delta}). \tag{16.9}$$

Для статистической ультрамикрометрии отсюда следует важный вывод о том, что можно при использовании облучения, которое вызывает по траектории движения частиц очень высокие плотности ионизации, не зная вероятности действия ионизации р, определить (формальное) эффективное поперечное сечение σ , которое очень приближается к среднему поперечному сечению q действительной области попадания t

$$N^* = N_o (1 - e^{-\sigma D}).$$
 (16;10)

где доза D уже выражается попаданиями не на см 3 , а на длину траектории см 2 , например, произведение числа альфа-лучей в см 3 и их дальности действия в интересующей нас среде. Особого внимания заслуживает здесь то обстоятельство, что рассчитанное согласно уравнению (16;10) σ представляет собой искомое поперечное сечение объекта только в том случае, когда поперечным сечением ионизирующей колонны альфачастицы или комптоновского фотона по сравнению с поперечным сечением области попадания можно пренебречь; поскольку принимается σ сумма эффектив-

ного поперечного сечения объекта и площадь этого охватывающего пояска, ширина которого почти равна радиусу ионизирующей колонны. К сожалению, последняя величина до настоящего времени точно не известна. Если мы предположим, что она равна 5×10^{-7} или меньше, в пользу чего говорят последние исследования (Йордан, Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1944), то в следующих просчитанных примерах в первом приближении значением окончательного растяжения ионизирующей колонны можно пренебречь.

Помимо возможностей ошибок, обусловленных неизвестной вероятностью действия (при излучениях со слабой ионизацией) и плотностью ионизирующей колонны, при статистически-ультрамикрометрических опытах ошибки могут возникать и за счет того, что действуют не только первично возникшие в объекте попадания, но и попадания, за счет транспорта энергии в растворителях. Поэтому при измерениях на растворенных объектах следует посредством специальных опытов выяснить, имеет ли место вторичное действие и может ли быть исключено его влияние при учете зависимости от концентрации или выбором соответствующей концентрации. В противном случае измерение не может обещать успеха.

После того как мы представили общие физические основы способа статистической ультамикрометрии, а также указали на возможность того, как присущая методу с применением рентгеновского облучения ненадежность, вызванная использованием альфа-лучей, может быть устранена, и как это преимущество за счет применения образованных быстрыми нейтронами комптоновских фотонов может быть использовано в общем случае, мы хотели бы в последующих разделах рассмотреть достигнутую точность измерений, некоторые источники ошибок, а также дальнейшие возможности развития на примерах.

b) Измерения бактериофагов посредством рентгеновского излучения

Известные как литические факторы или бактериофаги «бактерии-вредители» представляют большой интерес для биологии, так же как и для медицины. В связи со своими малыми размерами они в общем случае недоступны для исследований посредством оптического микроскопа и длительное время распознавались только по своим воздействиям. Позднее удалось, благодаря опытам с фильтрацией, установить отправную точку по их размеру, т.е. обеспечить фильтр с известной средней шириной поры (сита), при котором определенный вид бактериофагов задерживается. После того как было установлено, что бактериофаги инактивируются ионизирующим облучением, т.е. можно воспрепятствовать их дальнейшему размножению, авторы Вольман и Лакассо (1940) попытались провести определение размера статистически-ультрамикрометрическим способом посредством рентгеновского облучения. В табл. 55 представлены результаты измерений, проведенных на четырех бактериофагах. Посредством опытов с различными дозами рентгеновского облучения было сначала проверено выполнение уравнения (16;3). Определенные для каждого отдельного опыта из доли неизменных бактериофагов N/N0 значения $k = (-\ln N/N0)/D$ слегка колеблются, тогда как они согласно уравнению (16;3) для всех опытов по одному виду фагов должны были

быть постоянными. Однако принимая во внимание неизбежный при биологических опытах диапазон погрешностей, представляется, что характер одиночного попадания процесса обеспечивается. Из средних значений к рядов экспериментов при переходе от единицы дозы в килорентгенах к единице дозы в ионных парах на см³ воды (как нормальной субстанции с легким атомным весом) был рассчитаны объемы формальных попаданий о, при предположении сферической формы. Как показывают обе последние строки табл. 55, для двух видов фагов обеспечивается хорошее совпадение, а для двух других, напротив, плохое совпадение диаметров, определенных различными способами, тогда как порядок значений во всех случаях представляется правильным.

Для этого, самого по себе неудовлетворительного результата, как это уже было отмечено в предыдущих разделах, характерна определенная ненадежность: незнание вероятности действия p; поскольку мы «молча» приравняли эффективный объем υ от ионизации к определяемому реальному объему υ, т.е. предположили, что каждая ионизация действует с вероятностью p = 1. В обоих случаях хорошего совпадения, вероятно, можно считать этот подход обоснованным. При несовпадении, напротив, сначала невозможно сделать вывод; поскольку он может основываться как на том, что $p \neq 1$, так и на том, что предположение о сферической форме не выполняется. Эта вторая возможность с точки зрения статистической ультамикрометрии особенно интересна и, следовательно, устранение ненадежности, вызванной незнанием вероятности действия, является настоятельно необходимым.

с) Измерения молекулы белка альфа-лучами

Как изложено в основах физики, при использовании альфа-лучей можно определить эффективное поперечное сечение, которое очень близко по значению геометрическому поперечному сечению действительной области попадания, и, следовательно, в определенной степени «освободиться» от неизвестной вероятности действия. В качестве примера можно привести опыты Сведберга и Брохулта (1939) по расщеплению гемоцианина, большой молекулы белка, имеющейся у червя Helix pomatia, альфа-лучами. В табл. 56 представлены экспериментальные данные и рассчитываемое на их основе эффективное поперечное сечение σ при прохождении альфа-частицы, а также эффективный объем о при ионизации. Отдельные значения σ и υ при возрастании дозы уменьшаются, тогда как при строгом соблюдении уравнения (16;3) они должны быть постоянными. Однако отклонение обусловлено, как мы можем легко убедиться, направлением реакции одиночного попадания, измененной в связи с наложением биологической вариабельности, а не реакцией множественного попадания, так что мы можем в первом приближении применять уравнение для одиночного попадания. Мы видим, что среднее эффективное поперечное сечение σ хорошо совпадает со средним геометрическим поперечным сечением q молекулы, которое определяется другим способом. Средний эффективный объем υ, напротив, почти на два порядка меньше, чем сферический объем Vс поперечным сечением q (или σ). Это полностью соответствует нашим ожиданиям, поскольку согласно изложенному в главах 7 и 8, при возрастании плотности ионизации η эффективный объем υ и при вероятности

Таба, 55.

Исследование различных бактериофагов рентгеновскими лучами. Реакция: инактивация (препятствие размножению). Опыты Вольмана и Лакассо, 1940 (по данным Циммера, 1943)

	Дизен	терия S 13	(Coli 36	Дизен	терия С 16	,	Subtilis
Доза облучения D в kr	N/N_0	$k = -\frac{\mathbf{h} \ N/N_0}{D}$	N/N_0	$k = -\frac{\mathbf{h} \ N/N_0}{D}$	N/N_0	$k = -\frac{\mathbf{h} \ N/N_0}{D}$	N/N_0	$k = -\frac{\mathbf{h} \ N/N_0}{D}$
40,5 67,5 94,5 135,0 189,0 283,5 405,0 540,0 742,5 945,0	- 0,934 - 0,816 0,656 0,554 0,539 0,381 0,289	$\begin{array}{c} -\\ -\\ 7,25\cdot 10^{-4}\\ -\\ \cdot 10^{-4}\\ \end{array}$	0,954 - 0,606 - 0,429 0,312 0,146 0,052 0,009 -	1,15·10 ⁻³ - 5,26·10 ⁻³ - 4,48·10 ⁻³ 4,12·10 ⁻³ 4,77·10 ⁻³ 5,52·10 ⁻³ 6,37·10 ⁻³	0,763 - 0,473 0,300 0,161 0,075 0,003 - -	6,69·10 ⁻³ - 7,93·10 ⁻³ 8,93·10 ⁻³ 9,68·10 ⁻³ 9,15·10 ⁻³ 14,4·10 ⁻³	0,710 0,607 0,460 0,242 0,170 0,067 - - -	8,48·10 ⁻³ 7,42·10 ⁻³ 8,23·10 ⁻³ 10,5·10 ⁻³ 8,28·10 ⁻³ 9,57·10 ⁻³
Средние значения <i>k</i>	$\frac{-}{k} =$:1,22·10 ⁻³	_ k =	=4,52·10 ⁻³		=9,46·10 ⁻³	$\frac{-}{k}$	=8,67·10 ⁻³
Формальные объемы попадания υ^1		υ		υ		υ		υ
Диаметр $2\rho = 2(3 \upsilon /4\pi)^{1/3}$		$2\rho_{\upsilon}$		$2\rho_{_{\scriptscriptstyle \mathrm{U}}}$		$2\rho_{_{\scriptscriptstyle \mathrm{U}}}$		2ρ _υ
Диаметр, определенный посредством ультрафильтрации и ультрацентрифугирования		0·10 ⁻⁶ см - 2·10 ⁻⁶ см		2·10 ⁻⁶ см — 4·10 ⁻⁶ см		0·10 ⁻⁶ см - 5·10 ⁻⁶ см		8·10 ⁻⁶ см — 12·10 ⁻⁶ см

 $^{^{1)}}$ Рассчитано при предположении, что доза в 1 килорентген в 1 см 3 органической субстанции возникает 1,61 х 1015 ионизаций, согласно = k / 1,61 х 1015 см 3 .

действия p=1 должен быть меньше действительной области попадания τ . При экспериментальном предположении постоянного при любой плотности ионизации значения вероятности действия p=1 мы можем применить подход, предложенный λ ea (1940) (см. главу 8).

Выполнение этого расчета в случае молекулы гемоцианина приводит к следующему:

Поскольку $\xi=2$ г $\eta=2$ η ($3u/4\pi$) $^{1/3}$ имеет порядок 100, перекрытие может быть рассчитано по формуле приближения $F\approx 145$. На этот коэффициент, согласно нашим предположениям, эффективный объем υ меньше, из-за высокой плотности ионизации, чем это было бы при низкой плотности ионизации. Произведение $\upsilon \times F$ дает корректированное относительно плотности ионизации значение эффективного объема ϖ , что, как мы видим из табл. 56, прекрасно совпадает с объемом сферы с поперечным сечением q, которое для молекулы гемоцианина было измерено другим способом и в том числе как эффективное поперечное сечение σ относительно прохождения альфа-частицы.

Результаты исследований молекулы гемоцианина указывают на то, что в этом случае вероятность действия p не только для прохода альфа-частицы, но и для ионизации в любом месте внутри молекулы равна единице, и что, кроме того, форма молекулы не слишком сильно отличается от сферы. Измерение геометрического поперечного сечения q посредством определения эффективного поперечного сечения σ относительно прохода альфа-частицы, в отличие от измерений с рентгеновскими лучами, рассмотренными в предыдущих разделах, в широком смысле является надежным.

d) Определение размеров вируса

Исследование строения мелких частиц, называемых вирусами, которые в зависимости от условий проведения опытов ведут себя как «чистые» кристаллизуемые молекулы белка или как самостоятельные живые существа, представляет большой интерес. В связи с этим большое значение имеет и определение размеров вирусов. Наряду с другими методами для исследования вирусов неоднократно применялась статистическая ультрамикрометрия рентгеновскими лучами (Холвек, 1938; Говен, 1940; Леа, 1940; Леа и Смит, 1940, 1942). Достигнутые результаты, аналогично результатам измерений на бактериофагах, приведенным в разделе b), не являются достаточно надежными, что, как минимум, отчасти можно было бы отнести на незнание вероятности действия при использовании слабого ионизирующего излучения. И, напротив, одно из измерений, проведенных Боне-Маури (1942) с альфа-излучением, дало удовлетворительные результаты. Поскольку метод исследования (подсчитывание частиц, которые сохранили способность к размножению после облучения) и расчет по обоим предыдущим примерам не принес ничего принципиально нового, мы ограничимся сравнением окончательного результата с результатами по другим методам измерения, которые представлены в табл. 57. Как мы видим, совпадение значений, измеренных различными способами, действительно хорошее, в частности по трем методам, названным последними, по которым определялись средние, а не минимальные значения, как у первых двух методов.

Табл. 56. Исследование молекулы гемоцианина (Helix pomatia) альфа-лучами. Реакция: расщепление молекулы (опыты Сведберга и Брохулта, 1939)

Доза облучения D альфа-частиц на см ³	Доля N/N ₀ неизмененных молекул	Доза по длине траектории на см² r • D	Эффективное поперечное сечение $\sigma = -\frac{\ln N/N_0}{rD}$ на один проход альфа-частицы	Доза в ионных парах на см³ η r D	$v = -rac{\ln N/N_o}{\eta r D}$ на одну ионную пару
0,9.1012	0,85	3,81•109 см-2	2,47·10-11 см ²	1,74·10 ¹⁷ см ⁻³	5,40·10 ⁻¹⁹ см ³
1,9.1012	0,85	8,48·10 ⁹ см ⁻²	1,92•10-11 см²	3,87·10 ¹⁷ см ⁻³	4,22·10 ⁻¹⁹ см ³
3,3.1012	0,82	1,40·10 ⁹ cm ⁻²	1,41·10 ⁻¹¹ см ²	6,39·10 ¹⁷ см ⁻³	3,09·10 ⁻¹⁹ см ³
5,6·10 ¹²	0,72	2,37·10 ⁹ см ⁻²	1,38⋅10-11 см2	1,08·10 ¹⁷ см ⁻³	3,04·10 ⁻¹⁹ см ³
Средние значения из опыта по облучению				i	-
Размер молекулы, определенный		Поперечное сечение		Объем	
другим способом		$q = 1.81 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2$		$V=4q^{3/2}/3\varpi^{1/2}$	$=5,72\cdot10^{-17}\mathrm{cm}^3$
	объем для одной четом перекрытия		-	ω=5,73·	·10 ⁻¹⁷ см ³

e) Применение быстрых нейтронов для ультрамикрометрии

В качестве примера применения быстрых нейтронов в статистической ультрамикрометрии можно было бы привести исследование наследственного предрасположения (генов). Хотя здесь и будут иметься некоторые «пересечения» с приведенным в главе 12 анализом на основе теории мишени процесса генной мутации, но, с другой стороны, эта реакция наиболее хорошо изучена и в качестве примера, именно благодаря имеющемуся полноценному анализу, может быть особенно «поучительной».

Статистическое ультрамикрометрическое исследование наследственного предрасположения основывается на том факте, что оно может быть изменено под действием ионизирующего облучения. Возникающие при этом процессе, процессе мутации, изменяющиеся наследственные предрасположения являются такими же стабильными, как и не изменившиеся до облучения, и, следовательно, являются легко подтверждаемыми по вызываемым ими признакам посредством соответствующих методов скрещивания. Для статистической ультрамикрометрии имеет значение то, что процесс мутации вызывается одним попаданием, т.е. проходит

согласно уравнению (16:3), как мы видим из постоянства значений $\upsilon = (-\ln N/N0)/D$, которые указаны в строке 3 табл. 58. Облучение производилось, как мы видим из табл. 58, с различными дозами бета- и гаммалучей радия, рентгеновскими лучами различной жесткости и быстрыми нейтронами реакции Li+D. Измерялось число мутаций, которое имело место в пределах определенной группы наследственного предрасположения (генов). Из отдельных опытов, выполненных с одним видом облучения, при определенном усреднении (из-за различного числа экспериментальных объектов), определялся соответственно эффективный объем υ относительно ионизации. Мы видим, что эффективные объемы (формальные области попадания) для всех видов облучения с тонкой ионизацией очень близки по размеру, тогда как плотно ионизирующие комптоновские фотоны (при облучении быстрыми нейтронами) дают гораздо меньший эффективный объем.

Согласно нашему изложению по физическим основам определение эффективного поперечного сечения о при проходе плотно ионизирующей частицы в общем случае является более надежным измерением, чем определение эффективного объема при ионизации. Поэтому опыты с нейтронами, вследствие перехода с измерения дозы в ионных парах на см³ на длину траектории фотона

Таба. 57. Сравнение статистически-ультрамикрометрического измерения вируса вакцины посредством альфа-лучей с результатами других способов измерений (по данным Боне-Маури, 1942)

Способ	Измеренная величина	Значение измерения в 10 ⁻⁶ см
Ультрафильтрация	Средний диаметр пор фильтра – минимальный диаметр самой мелкой частицы	12,5-17,5
Ультрафиолетовая микрофотография	Диаметр самой мелкой частицы	16-17
Электронная микрофотография	Средняя длина	29
	Средняя толщина	23
	Диаметр круга той же площади	26
Ультрацентрифугирование	Диаметр эквивалентной сферы при предположении о том, что действует закон Стокса и плотность равна 1,1	22
Статистическая ультрамикрометрия альфа-лучами	Диаметр эффективного поперечного сечения σ при одном проходе альфа-частицы	22-26

на см², были заново оценены для статистической ультрамикрометрии (Циммер, 1943). Полученное при этом эффективное поперечное сечение σ относительно прохода фотона приведено в третьей строке табл. 59. Сравнение с приведенным ниже геометрическим поперечным сечением q_{λ} сферы с размером эффективного объема v_{μ} относительно ионизации за счет рентгеновского облучения показывает, что последний значительно меньше. Однако это различие не означает несоответствия, поскольку эффективный объем о не может иметь форму согласованной сферы и, следовательно, не может иметь поперечного сечения $q_{\scriptscriptstyle b}$. Мы уже указывали выше на то, что при этих опытах исследовалась мутабильность не одного гена, а группы генов. Выведенный из опытов объем υ представляет, таким образом, сумму отдельных объемов рассматриваемых генов. Если мы предположим, что эти частичные эффективные объемы являются сферами, которые пространственно расположены далеко друг от друга, и что их количество приближается к 1000, тогда

получим для этих скоплений сфер согласно формуле, выведенной Фано (1938) геометрическое поперечное сечение q_{1000k} , которое, в отличие от поперечного сечения q_k отдельной сферы, превышает эффективное поперечное сечение σ , но отличается от него только на коэффициент 2. Это следует рассматривать как очень удовлетворительное соответствие, поскольку точно не известны ни число, ни форма, ни удаление этих частичных эффективных объемов.

«Под впечатлением» оптических микроскопических исследований хромосом как носителей генов, которые расположены на них линейно («построены»), в табл. 59 представлены также геометрические поперечные сечения q_R прямоугольников (прямоугольных параллелепипедов) с различными соотношениями граней, но при соответственно равных объемах. Как мы видим, значения q_R для более длинных и тонких граней приближаются к значению σ . В качестве грубого при-

 $Ta6\lambda$. 58. Исследование наследственного предрасположения при облучении β -, γ -лучами, рентгеновскими лучами и быстрыми нейтронами. Опыты Тимофеева-Ресовского, Циммера и сотрудников, 1935-1942

пологран	ли пеитропали. О				-,
Доза ¹⁾ D в ионных парах на см ³	N/N_{o}	$\upsilon = -\frac{\mathbf{h} \ N/N_0}{D}$	N_{o}	νN_0	$\frac{-}{\upsilon} = \frac{\sum \upsilon_i N_{0i}}{\sum N_{0i}}$
		Облучение β-	лучами радия		
2,33.1015	0,9621	1,67-10-17	1872	3,13-10-14	
4,67.1015	0,9082	2,06.10-17	1531	3,15.10-14	
7,24.1015	0,8847	1,68-10-17	1214	2,04.10-14	
9,33.1015	0,8512	1,73.10-17	1057	1,83-10-14	1,78·10 ⁻¹⁷ см ³
		Облучение ү-	лучами радия		
2,17.1015	0,9645	1,66-10-17	1642	2,72.10-14	
4,34.1015	0,9188	1,96.10-17	1293	2,53.10-14	
7,24.1015	0,8800	1,77·10 ⁻¹⁷	1184	2,09.10-14	
8,69.1015	0,8653	1,67·10 ⁻¹⁷	822	1,37.10-14	1,76·10 ⁻¹⁷ см ³
	,	Рентгеновское о	блучение, 160 кВ	,	,
0,97.1015	0,9828	1,76-10-17	3082	5,43.10-14	
1,93.1015	0,9669	1,76·10 ⁻¹⁷	5020	8,83.10-14	
3,86·10 ¹⁵	0,9375	1,68-10-17	3948	6,65.10-14	
5,79·10 ¹⁵	0,8966	·11,880-17	3504	6,66.10-14	
7,82.1015	0,8739	1,75.10-17	3107	5,43.10-14	1,77·10 ⁻¹⁷ см ³
,	,	Рентгеновское о	облучение, 70 кВ	,	,
1,21.1015	0,9793	1,74-10-17	9346	16,3.10-14	
2,42.1015	0,9575	1,78.10-17	16467	29,3.10-14	
4,42·10 ¹⁵	0,9185	1,92.10-17	3466	6,65.10-14	
4,73.1015	0,9141	1,86.10-17	11738	21,9.10-14	
6,03.1015	0,8815	2,09.10-17	2064	4,32.10-14	
7,23.1015	0,8768	1,81.10-17	6442	11,7-10-14	
9,65.1015	0,8412	1,79.10-17	9116	16,3-10-14	1,81·10 ⁻¹⁷ cм ³
		Рентгеновское о	облучение, 10 кВ		
1,75.1015	0,9698	1,71.10-17	3388	5,71.10-14	
2,42.1015	0,9588	1,74·10 ⁻¹⁷	2731	4,75.10-14	
3,51.1015	0,9395	1,76.10-17	2124	3,75.10-14	
4,83·10 ¹⁵	0,9201	1,72·10 ⁻¹⁷	1816	3,13.10-14	
7,00.1015	0,8869	1,71.10-17	1641	2,82.10-14	1,73·10 ⁻¹⁷ см ³
,	Быстрые нейтроны Li + D				
0,87·1015	0,9939	0,69.10-17	3343	2,33·10 ⁻¹⁴	
1,17·10 ¹⁵	0,9901	0,85.10-17	3137	2,66.10-14	
1,65.1015	0,9875	0,79.10-17	2761	2,20.10-14	
2,26.1015	0,9802	0,89.10-17	2485	2,22.10-14	
3,08.1015	0,9800	0,65.10-17	2134	1,38.10-14	
4,24.1015	0,9665	0,80.10-17	1908	1,54.10-14	0,78⋅10-17 см3
					•

 $^{^{1)}}$ Рассчитано при предположении, что 1 рентген рентгеновского облучения и облучения β -, γ -лучами вызывает образование 1,61·10¹² ионных пар на см³ ткани (Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1942) и что транспорту зарядов 1 ESE, вызванному нейтронами Li + D в камерах, использованных для измерения, соответствуют 4,33·10¹² ионных пар на см³ (Циммер, 1941).

ближения, в связи с этим, данный способ рассмотрения представляется обоснованным, тогда как квантитативное совпадение не может ожидаться, поскольку мы знаем, что в хромосомных прямоугольниках в значительном объеме присутствует и негенетический материал, что как раз влияет на геометрическое поперечное сечение, а не на эффективное поперечное сечение.

Статистическое ультрамикрометрическое исследование наследственного предрасположения в зависимости от облучения с различной плотностью ионизации приводит, таким образом, к представлению о том, что эффективный объем о относительно ионизации, вызванной рентгеновским излучением, состоит из частичных объемов, которые состоят из отдельных генов, способствующих мутации. Совпадение эффективного поперечного сечения σ относительно прохода фотона с геометрическим поперечным сечением $q_{{\scriptscriptstyle 1000k}}$ скопления из 1000 сфер с общим объемом о делает, кроме того, очень вероятным то, что и при облучении с тонкой ионизацией вероятность действия относительно ионизации p = 1. Таким образом, применение названного в главе 8 и использованного в данной главе, в разделе с) подхода Леа (1940) представляется возможным, поскольку посредством него мы можем из изменения эффективного объема и (формальной области попадания) с плотностью ионизации рассчитать независимый от этого объем у, размер которого, в сущности, соответствует искомому реальному объему (действительная область попадания). Выполнение этого расчета для наших опытов по мутагенезу, приведенных в табл. 58, дает объем v, размер которого практически в 1000-2000 раз меньше, чем эффективный объем у.. Напрашивающееся предположение о том, что v совпадает с требуемыми согласно другим рассуждениям частичными объемами $\mathbf{v}_{\mathbf{x}}$ и представляет собой средний эффективный объем гена относительно ионизации, было, таким образом, убедительно подтверждено. В частности, с рентгеновским облучением были также выполнены опыты по возникновению различных этапов мутации, в смысле

статистической ультрамикрометрии. т.е. для обмера отдельных генов (Тимофеев-Ресовский и Делбрюк, 1936). Среднее значение полученных при этом эффективных объемов почти равняется объему v, который мы приняли за эффективный объем гена (Леа, 1940; Циммер и Тимофеев-Ресовский, 1942).

Статистическая ультрамикрометрия наследственного предрасположения приводит, таким образом, к законченному и убедительному результату, который посредством расчета эффективного поперечного сечения группы генов относительно прохода, вызванного быстрыми нейтронами комптоновского протона, получает очень хорошее подтверждение. Кроме того, эти выводы являются примером возможностей, которые открываются перед статистической ультрамикрометрией субмикроскопических структур внутри более крупных биологических объектов при применении быстрых нейтронов.

Глава 17: БИОФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕННОЙ ПРОБЛЕМЫ

В главе 12 рассматривался анализ на основе теории мишени процесса мутагенеза, вызванного ионизирующим облучением. Этот анализ привел к определенным представлениям о механизме индуцированной излучением мутации. Мы хотели бы попытаться распространить сформировавшиеся представления на весь процесс генной мутации и сделать на основе этого некоторые выводы, касающиеся природы гена.

Полученное на основе опытов по мутагенезу за счет ионизирующих облучений представление о механизме мутации заключается в том, что первоначально в качестве вызывающего реакцию первичного события предполагается ионизация атома, которая происходит в определенной области попадания, имеющей размер порядка большой органической молекулы. Далее, из рассужде-

Табл. 59. Сопоставление рассчитанных на основе приведенных в таблице 58 опытов эффективных объемов и эффективных поперечных сечений, а также геометрических поперечных сечений (по данным Циммера, 1943)

Эффективный объем относительно 1 ионизации	При облучении β-, γ-лучами и рентгеновском облучении При плотно ионизирующих комптоновских фотонах	$\upsilon_{\chi} = 1,77 \cdot 10^{-17} \text{cm}^3$ $\upsilon_{\rho} = 0,78 \cdot 10^{-17} \text{cm}^3$
Эффективное поперечное сечение относительно 1 прохода фотона	$\sigma = \upsilon_{\rho} \eta$	σ=3,9·10 ⁻¹¹ cm ²
Геометрическое поперечное сечение сферы объема υ_χ	$q_K = \pi (3/4\pi)^{2/3} v_{x^{2/3}}$	$q_{K} = 0.82 \cdot 10^{-11} \text{cm}^{2}$
Геометрическое поперечное сечение скопления из 1000 удаленных друг от друга сфер с общим объемом 0,	$q_{1000K} = (9000\pi/16)^{1/3} v_{x^{2/3}}$	q _{1000К} =8,2·10 ⁻¹¹ см ²
Геометрическое поперечное сечение скопления прямоугольного параллелепипеда с общим объемом од		
α,α,5α	$q_{R5} = (11/2)(v_{\gamma}/5)^{2/3}$	$q_{R5}=1,28\cdot10^{-11}cm^2$
b,b,10b	$q_{R10} = (21/2)(\tilde{v}_{\chi}/10)^{2/3}$	$q_{R10} = 1,54 \cdot 10^{-11} \text{cm}^2$
c,c,20c	$q_{R20} = (41/2)(v_{\chi}^{2}/20)^{2/3}$	$q_{R20} = 1,89 \cdot 10^{-11} \text{cm}^2$
d,d,50d	$q_{R50} = (101/2)(\mathring{\upsilon}_{\chi}/50)^{2/3}$	$q_{R50} = 2,52 \cdot 10^{-11} \text{cm}^2$
e,e,100e	$q_{R100} = (201/2) (\upsilon_{\chi}^{\kappa}/100)^{2/3}$	$q_{R100} = 3,17 \cdot 10^{-11} \text{cm}^2$

ний о возбуждающем реакцию действии ионизации получаем предположение о том, что первичное событие, которое означает относительно большое подведение энергии, вызывает изменение структуры определенного атомного соединения (большой молекулы или определенной части мицеллы). Отсюда, в совершенно общем виде, получаем представление о том, что вызванная излучением мутация заключается в изменении структуры физико-химической единицы, вероятно, более или менее автономной части мицеллы. Это представление хорошо соотносится также с приведенным в главе 12 фактом, что за счет облучения во многих рядах аллелей могут быть получены мутации в различных направлениях, в том числе также прямые и обратные мутации в противоположных направлениях; поскольку и из фотохимии нам известны случаи реакций, индуцируемых в обоих направлениях (например, преобразование фумаровой кислоты в малеиновую кислоту).

а) Механизм спонтанной мутации

В главе 12 уже было упомянуто о том, что между индуцированным облучением и спонтанным процессом генной мутации имеется широкое квалитативное соответствие. Отсюда можно сделать вывод о том, что и механизмы, лежащие в основе обоих процессов мутации, должно быть каким-то образом связаны. Уже 25 лет тому назад были проведены первые квантитативные опыты по спонтанной мутации (Муллер и Альтенбург, 1919). С тех пор, в частности по дрозофилам, был собран обширный материал о спонтанных мутациях, и делались также попытки объяснения причин и механизма спонтанной мутации.

Вскоре после открытия мутагенного действия рентгеновских лучей «с разных сторон» начали высказываться предположения о том, что спонтанную мутабильность, вероятно, можно отнести на счет «естественного ионизирующего излучения» (которое состоит из лучей радиоактивных минералов Земли и, по большей части, из космического излучения). Это, первоначально, наиболее «напрашивающееся» предположение удалось опровергнуть двумя путями. Вопервых, независимо друг от друга проведенные расчеты различных авторов (Эфроимсон, 1931; Муллер и Мотт-Смит, 1930; Тимофеев-Ресовский, 1931), на основе прямо пропорциональной зависимости скорости генной мутации, вызванной облучением, показали, что естественное ионизирующее излучение почти в 1000 раз слабее, чем излучение, способное вызвать скорость спонтанной мутации; таким образом, максимум каждая 1000-я мутация может быть отнесена на влияние этого облучения. Пример таких расчетов приведен в табл. 60. Во-вторых, этот полученный расчетным путем результат может быть проверен и в специальных опытах, в которых посредством фильтрации свинца с различной толщиной варьируется интенсивность ионизации, вызванной космическим излучением; если бы значительная часть спонтанной мутабильности могла быть обусловлена космическим излучением, то с изменением интенсивности полученной за счет этого излучения ионизации менялась бы соответственно скорость спонтанной мутации. Однако приведенные в таба. 61 опыты показали, что в полном соответствии с расчетами, приведенными в таба. 60, скорость спонтанной мутации дрозофилы совершенно не зависит от интенсивности космического излучения. Таким образом, следует предположить, что естественное ионизирующее излучение вызывает только незначительную часть спонтанных мутаций, и требуется найти другое объяснение спонтанной мутации.

Кинетика реакции учит нас, что мономолекулярные реакции в широком смысле этого слова, т.е. изменения структуры определенных соединений атомов, могут возникать не только за счет подведения энергии извне (например, в форме ионизации или, соответственно, возбуждения атомов за счет облучения или химического воздействия), но и за счет статистического варьирования энергии колебаний внутри соединения атомов (температурные колебания атомов относительно друг друга). Скорость таких «спонтанных» реакций зависит от температуры и от энергии активирования, которая должна быть подведена для возникновения соответствующего процесса реакции. Разумеется, они пропорциональны времени, а по своей зависимости от температуры соответствуют известному правилу Аргениуса Ван Хофа, согласно которому имеется зависимость между энергией активирования, стабильностью молекулы (т.е. половинного времени реакции) и температурным коэффициентом. Таким образом, можно предположить, что спонтанная мутация может быть объяснена точно так же, т.е. спонтанная реакция представляет собой высокостабильную молекулярную структуру. В этом случае спонтанная мутабильность могла бы следовать правилам кинетики реакции, т.е. быть в пропорциональной зависимости от времени и температуры. Это объяснение было предложено уже давно, на основе не очень обширного экспериментального материала (Тимофеев-Ресовский, Циммер и Делбрюк, 1935). Тем временем был собран значительно более обширный экспериментальный материал, который мы хотим здесь кратко представить.

В табл. 62 приведен имеющийся в настоящее время материал по исследованию зависимости частоты связанных с полом мутаций у дрозофилы от времени. Повышение нормы (частоты) мутации у сперматозоидов, хранящихся длительное время, статистически подтверждено, а распределение трех точек опыта указывает на простую пропорциональную зависимость от времени. Аналогичные результаты дали также опыты с семенами растений и клетками пыльцы, хранящимися длительное время. В табл. 63 приведены результаты температурных опытов с точки зрения частоты спонтанных связанных с полом мутаций у Drosophila melanogaster. Зависимость от температуры также хорошо подтверждается статистически. С учетом влияния времени (поскольку при низкой температуре развитие протекает значительно медленнее, чем при высокой температуре), для общей частоты спонтанных связанных с полом мутаций и, таким образом, для «средней мутации» нормального генотипа, при повышении температуры на 10°C получается действительно высокий температурный коэффициент (в среднем приблизительно 6,5). В табл. 63 приведены результаты температурных опытов с определенным, относительно нестабильным (т.е. часто мутирующим) аллелем; они показали для этих, значительно более высоких частот спонтанной мутации температурный коэффициент порядка 3.5. Такое различие статистически не совсем хорошо подтверждается (Пэтау и Тимофеев-Ресовский, 1943); однако, с боль-

Табл. 60.

Пример оценки необходимой для получения частоты спонтанных реакций у дрозофилы дозы «естественного ионизирующего излучения» (Тимофеев-Ресовский)

m= мутация; i= ионизация (в ионных парах); r= единица дозы рентгеновского излучения

Мы предполагаем, что

- 1. 3000 г вызывают 10% связанных с полом мутаций;
- 2. Спонтанная частота этих мутаций составляет приблизительно 0,1%;
- 3. 1 г вызывает порядка 2×10^6 ионизаций на см 3 воздуха;
- 4. Естественные ионизирующие излучения вызывают порядка 50 ионизаций в секунду на см³ воздуха;
- Дрозофилы подвергаются действию «естественного ионизирующего излучения» в течение приблизительно 15 дней ≈ 1,3 x 10² секунд;
- 6. Частота мутация прямо пропорциональна дозе облучения.

Следовательно:

 $3000 \; r - 10 \; \% \; m \; 10 \% \; m - 6 \; x \; 10^{12} i$

или

X r - 0,1 % m 0,1 m - X i

получаем:

 $X = 6 \times 10^{12} i / 100 = 6 \times 10^{10} i =$ доза «естественного ионизирующего излучения», которая требуется для получения частоты спонтанной мутации.

Однако

50 і х $1.3 \times 10^6 \approx 7 \times 10^7$ і = фактическая средняя доза «естественного ионизирующего излучения», которой дрозофилы подвергались «на улице» или в лаборатории;

Таким образом, мы видим, что

 $6 \times 10^{10} / 7 \times 10^7 \approx 860$, или что фактическая интенсивность «естественного ионизирующего излучения» почти в 860 раз меньше значения, при котором она могла бы «отвечать» за общую частоту спонтанных мутаций дрозофилы.

Табл. 61.

Опыты по возможному влиянию высокогорного облучения на частоту связанных с полом мутаций у Drosophila melanogaster. Р-самцы выдерживались перед скрещиванием с CIB-самками в течение 20 дней: а) в деревянных ящиках (контроль); b) в ящиках с 15-миллиметровым свинцовым панцирем (оптимально для ионизации); или с) в ящике с 60-миллиметровым свинцовым панцирем («пессимистично» для ионизации) (по данным Раевского и Тимофеева-Ресовского, 1939)

Условия	Число культур	Число мутаций	Процент мутаций
Контроль	8131	24	0,295 ±
Свинец 15 мм	7884	19	0,241 ±
Свинец 60 мм	7322	20	0,273 ±

шой вероятностью можно утверждать, что температурный коэффициент при абсолютно более высокой частоте отдельной мутации значительно ниже, чем среднее значение многих нормальных частот мутации.

На основе вышеприведенного экспериментального материала можно сделать квантитативное «реактивнокинетическое толкование», которое в основном состоит в расчете энергии активирования двумя различными способами и сравнении результатов (Тимофеев-Ресовский и Циммер, 1941). Преобразование группы атомов означает переход от одного положения равновесия атомов в другое. Этому переходу в общем случае препятствуют силы, обеспечивающие стабильность положения равновесия, и этот переход может состояться, только если кинетическая энергия определенной степени свободы соединения атомов преодолеет потенциальный барьер (величиной U), образующий это препятствие. Требуемая для этого энергия называется энергией активизации U. Доля времени, в течение которого термическое распределение энергии материи таково, что степень свободы имеет энергию U, связана с температурой T зависимостью e-U/kT, причем постоянная k имеет значение 0,86 х 10^{-4} электронвольт/град. Если Z частота изменений распределения энергии, то

$$W = Ze^{-U/kT}$$
 (17;1)

вероятность преобразования соединения атомов, или, другими словами, скорость реакции. Для применения (17;1) в опытах по мутации требуется знание Z, а также преобразование, которое учитывает тот факт, что в опыте измеряются не скорости, а частоты мутации. Надежный теоретический расчет Z для более крупных органических молекул первоначально еще невозможен (Фано, 1939); можно только оценить то, что комнатная температура должна быть

$$Z \leq kT/h \approx 6 \cdot 10^{12} \,\mathrm{cek}^{-1}$$

(Полани и Вигнер, 1928). Далее мы будем использовать значение $Z=10^{12}$ сек $^{-1}$. Преобразование согласно (17;1) может быть выполнено просто. Поскольку скорость реакции W зависит от времени, число N генов, не проявляющих мутации при числе N_0 генов, участ-

Табл. 62.

Частота связанных с полом мутаций (метод скрещивания CIB) в сперме самцов Drosophila melanogaster, которые спаривались с самками немедленно, или, соответственно, через 10 или 20 дней после «вылупления» из куколок. Перед спариванием Р-самцы содержались отдельно от самок. Опыты проводились постоянно при комнатной температуре (приблизительно 20°С) (по данным Тимофеева-Ресовского и Циммера, 1941)

Возраст сперм	ы в днях после	Число проверенных	Uмсэо мутоуууй	Промочи мутому	
вылупления самцов	откладывания яиц	гамет	Число мутаций	Процент мутаций	
1	15	26781	26	$0,099 \pm 0,019$	
10	25	12741	28	$0,219 \pm 0,040$	
20	35	21274	65	$0,305 \pm 0,037$	
Разность 1-3 = 0,206 ±					

Табл. 63.

Частота спонтанных мутаций при различных температурах в пределах физиологически нормального диапазона. Р-самцы проделали весь путь развития до спаривания при соответствующих опытных температурах. Р-скрещивания и дальнейшее оплодотворение происходили при комнатной температуре (по данным Пэтау и Тимофеева-Ресовского, 1943)

Годы проведения опытов	Температура в °С	Срок обработки в днях	Число проверенных гамет	Число мутаций	Температурный коэффициент
	Связанные	с полом летальные м (метод СІВ). 198 20	иутации у Drosophila m 02 проверенных гамет	elanogaster	
1929-1936	14,9 21,8 27,4	24,5 14,5 11,0	13 671 15 763 15 542	10 31 58	}9,0 }5,1
1933–1940	15,7 26,1	23,0 15,5	16 037 19 128	13 69	}6,1
1935–1941	15,9 25,7	24,5 14,0	18 752 23 483	18 74	}6,0
1937–1941	19,6 24,8	20,0 15,0	16 231 12 662	22 38	}8,0
1937–1941	18,3 26,2	24,0 16,0	16 829 14 341	23 47	}5,1
Обратные мутации относительно лабильного «бобовидного» аллеля Drosophila funebris. Обобщение нескольких серий опытов. 773 173 проверенных гамет					
1930–1937	16,5 26,4	24,5 14,5	354 642 418 531	26 65	}3,6

вующих в опыте, со временем t уменьшается согласно выражению:

$$N = N_0 e^{-Wt} \tag{17.2}$$

Половинное время t

$$\mathbf{h} \frac{1}{2} = -W\tau \tag{17.3}$$

и (17;1) получаем

$$\tau = -\frac{\ln \frac{1}{2}}{Z} \cdot e^{U/kT} \operatorname{cek.}$$
 (17;4)

Отсюда получаем для интересующего нас расчета требуемой для спонтанной мутации энергии активирования U после подстановки числовых значений следующее выражение

$$U = 2.5 \cdot 10^{-2} \ln(\tau \cdot 1.44 \cdot 10^{12}) eV$$
 (17.5)

Ненадежность, с которой связано выражение (17;5) из-за нашего неточного знания значения Z, заставляет

искать более удачный, не зависящий от Z метод определения энергии активирования U. Такой метод обеспечивается оценкой зависимости частоты спонтанной мутации от температуры. Из (17;1) получаем коэффициент q скоростей реакции W_T при температуре T и W_{T+I0} при температуре T+10 (поскольку Z вряд ли зависит от температуры):

$$q = \frac{W_{T+10}}{W_T} \approx e^{10U/kT^2}.$$
 (17;6)

Поскольку при равном времени опыта частоты мутации пропорциональны скоростям реакции, посредством (17;6) из температурного коэффициента Q энергию активирования U можно рассчитать по следующему уравнению:

$$U=0.1kT^2 \cdot lnQ.$$
 (17;7)

Расчет энергии активирования U проводился на экспериментальном материале, приведенном в табл. 63, согласно (17;5) и (17;7), т.е. на основе абсолютного значения частоты мутации и температурного коэффи-

циента. Результаты приведены в табл. 68; они показывают в случае средней мутации из опытов СІВ очень хорошее, а в случае обратных мутаций (bobbed) менее хорошее, но достаточное совпадение. Имеющиеся здесь различия могут быть в значительной степени обусловлены неточностью, с которой нам известно значение Z. Имеются данные (Фано, 1939), указывающие на то, что значение $Z = 10^{12} {\rm cek}^{-1}$, использованное нами, слишком велико для больших органических молекул; уменьшение Z позволило бы значительно улучшить совпадение значений в табл. 64. С другой стороны, частоты спонтанной мутации, а также их температурные коэффициенты еще недостаточно надежно могут быть оценены определенным, точным значением.

Благодаря упомянутым опытам и рассуждениям можно с большой вероятностью утверждать, что спонтанные мутации соответствуют относительно стабильным соединениям атомов и, следовательно, представляют собой структурные изменения отдельных молекул, мицелл или, соответственно, хорошо идентифицируемых частей мицелл. Эта точка зрения не только удовлетворительно соответствует экспериментально полученным фактам, но и имеет то преимущество, что она в физическом аспекте позволяет рассматривать индуцированную облучением и спонтанную мутацию как две формы проявления, в сущности, одного и того же процесса; таким образом, представления, сформированные по механизму индуцированной облучением и спонтанной мутации, «поддерживают» друг друга.

b) Природа гена

Таким образом, анализ как индуцированной облучением, так и спонтанной мутации привел к формированию представления о том, что генные мутации представляют собой структурные изменения отдельных физико-химических единиц. Из этого представления вытекает важный вывод о природе генов.

Если мутация заключается в изменении физико-химической структуры, то сам ген, или как минимум его часть, должен представлять собой физико-химическую единицу (большую молекулу, мицеллу, автономную часть мицеллы или в широком смысле замкнутую кристаллическую структуру). На первый взгляд это предположение представляется взвешенным, поскольку гены

по определению являются «последними» жизненными единицами, имеющими свойства воспроизводить себя конвариантно и выполнять специфические физиологические действия. О механизме размножения генов и непосредственного генного действия мы пока не имеем точной информации. Представление о том, что, вероятно, очень большие молекулы или мицеллы, имеющие определенное строение, могут образовывать вокруг себя идентичные единицы и участвовать особым образом в обмене веществ клетки, не менее убедительно, чем представление о том, что эти функции могут выполняться комплексными многомолекулярными и, следовательно, аморфными частицами вещества. И, напротив, мы должны в любом случае при рассмотрении размножения клетки, в конечном итоге, предположить редупликацию или идентичное воспроизведение совершенно определенных молекул; тогда представляется убедительным и предположение о том, что сами гены являются отдельными физико-химическими единицами. Решение о том, является ли ген в широком смысле автономной большой молекулой в качестве звена цепочки подобных, связанных между собой молекул, замкнутой или автономной части мицеллы (причем последняя в этом случае должна соответствовать целой хромосоме), или является более или менее сложной мицеллой в качестве части соединения из нескольких объединенных цепочкой мицелл, пока не может и не должно быть принято. Для этого требуются дополнительные цитогенетические и физические исследования, а также рассуждения о редупликации генов. Самые существенные сведения будут при этом получены из разработки физической модели редупликации гигантских молекул, из анализа зависимости между точечной мутацией и разрывом хромосом и, в заключение, из прямого физического и химического анализа строения хромосом (например, посредством электронной съемки хромосом, а также дальнейшего совершенствования метода анализа с применением световой абсорбции Касперсона на гигантских хромосомах). Расчеты среднего размера гена, произведенные до настоящего времени различными способами, которые, в конечном итоге, основываются на оценке числа генов и делении приблизительно определяемого объема генов на число генов (Муллер, 1929, 1935), привели, с другой стороны, к величинам порядка, который лежит в диапазоне известных в настоящий момент гигантских молекул и, следовательно, совпадают с вышеназванной

Табл. 64.

Энергия активирования средней мутации из опытов CIB (во время которых оценивались все обнаруженные «большие» связанные с полом мутации у Drosophila melanogaster) и определенного, относительно частого этапа мутации (обратная мутация относительно лабильного бобовидного аллеля у Drosophila funebris) у дрозофил, рассчитанная по стабильности (абсолютному значению частоты мутации) и по температурному коэффициенту соответствующих частот мутации

	Энергия активирования U в eV, рассчитанная на основе:		
Экспериментальный материал	абсолютного значения частоты мутаций согласно уравнению (5)	температурного коэффициента частоты мутаций согласно уравнению (7)	
Средняя мутация Drosophila melanogaster из опытов СІВ	1,44 1)	1,38	
Определенная обратная мутация относительно лабильного бобовидного аллеля у Drosophila melanogaster	1,26	1,12	

 $^{^{1)}}$ Рассчитано при предположении о 1500 генах на X-хромосому и приблизительно 20 аллелях на ген.

точкой зрения на гены как на отдельные физико-химические единицы. Сравнение рентгеновского облучения с облучением быстрыми нейтронами дает новую возможность для обеспечения более точного определения числа генов. В главе 12 были приведены расчеты области попадания, основанные на идее Леа (1940), по опытам с рентгеновским облучением и с облучением быстрыми нейтронами. Для связанной с полом мутации получаем среднюю область попадания 1,05 x 10⁻²⁰ см³; и общая область попадания для связанной с полом мутации дрозофилы составляет приблизительно 1,77 х 10-17 см3. Поскольку таким путем мы можем установить значения как суммы отдельных областей попадания X-хромосомы, так и средней области попадания, то посредством простого деления мы можем определить приблизительное число генов X-хромосомы как $(1,77 \times 10^{-17}) / (1,05 \times 10^{-20}) =$ 1680. Это число имеет тот же порядок, что и рассчитанные другим способом числа генов (оно немного больше) и, следовательно, говорит в пользу уже упомянутых способов оценки среднего объема гена, который имеет порядок размеров очень больших молекул.

Мы сделали ранее, на основе констатации того, что мутация заключается в структурном изменении физико-химической единицы, вывод о том, что сам ген является такой физико-химической единицей или хорошо идентифицированным соединением атомов. Против этого вывода можно было бы возразить, что мутация, хотя и заключается в изменении соединения атомов, но ген можно рассматривать как частицу вещества, состоящую из нескольких равных соединений атомов. Тогда бы мутация означала изменение (или разрушение) соединения атомов, другая мутация - изменение двух соединений атомов и т.д. Против такого представления, наряду с требованием представлять ген как в общем случае автономную единицу, «говорит», прежде всего, факт прямой и обратной мутации. Прямая мутация могла бы быть следствием попадания в любое из соединений атомов, образующих ген. Для получения обратной мутации необходимо было бы обеспечить попадание не в любое, а в совершенно определенное (а именно ранее измененное) соединение атомов, вероятность чего тем меньше, чем больше таких соединений атомов мы предполагаем в гене. Поскольку мы, как было упомянуто в главе 12, у отдельных пар аллелей обнаруживаем одинаковую вероятность прямой и обратной мутации, то это представление без дополнительных предположений не соответствует фактам. И, наконец, против этого предположения говорит также общее рассуждение о том, что с течением времени, при дальнейшем размножении мутированной клетки, должно было бы отделиться целое «гнездо» различных аллелей, если мы не предложим вспомогательные гипотезы о каких-либо процессах автоматического регулирования; мутации должны были бы согласно этому представлению наступать в группах различных аллелей, что не соответствует фактам, обнаруженным до настоящего времени. Общее рассмотрение процесса мутации, а также в особенности фактов прямой и обратной мутации генов привели нас, таким образом, к заключению о том, что ген представляет собой отдельную структурную единицу или соединение атомов, возможно, с различными, но структурно взаимосвязанными подразделениями или периодически повторяющимися структурными компонентами (модулями).

Из опытов Касперсона (1936, 1941) мы знаем, что хромосомы по своему химическому строению с максимальной степенью вероятности представляют собой нуклеопротеиды. Поскольку оценки размера гена, полученные представления о механизме мутации, а также факты прямой и обратной мутации лучше всего согласовываются с предположением о том, что гены являются автономными физико-химическими единицами, то мы можем в первом приближении и в качестве проверочной рабочей гипотезы высказать утверждение о том, что гены представляют собой нуклеопротеидные, возможно, периодически восстанавливаемые отдельные молекулы, мицеллы или автономные части мицелл, которые по большей части объединяются с хромосомами в виде цепочки. Такое представление о природе генов получило хорошее подтверждение благодаря открытию, что как минимум некоторые из фильтруемых вирусов являются химически чисто вопроизводимыми гигантскими молекулами нуклеопротеида (Стэнли, 1938). Не желая приравнивать гены к вирусам, мы должны все же отметить, что они имеют некоторые одинаковые основные качества, соответствующие основному определению, прежде всего, способность конвариантной редупликации и свойство производить специфические физиологические действия. И обе единицы, гены и вирусы, должны в определенной степени рассматриваться как элементарные биологические структуры. Таким образом, возникает интереснейшая проблема для дальнейшего исследования – анализ подробного строения и механизма размножения этих элементарных биологических структур; вероятно, это явится главной проблемой будущей биофизики. Область исследования вирусов дает то преимущество, что материал может быть исследован in vitro; достоинство экспериментальной генетики заключается в четком определении и более легкой возможности обнаружения структурных изменений элементарных единиц, т.е. мутаций. Значительную поддержку оказывает этой области современная биохимия веществ; определенные родственные частные проблемы, безусловно, появятся в сфере исследований явлений иммунитета (отношения между антигенами-антителами). И наиболее привлекательным является то, что в этой биофизической сфере, по-видимому, «встречаются между собой» биологические и физические элементарные процессы.

Глава 18: НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ О НЕДЕТЕРМИНИРУЕМОСТИ И ЯВЛЕНИЯХ УСИЛЕНИЯ

В заключительной главе мы хотели бы, опираясь в основном на рассуждения Мёглиха, Ромпе и Тимофеева-Ресовского (1944), представить некоторые сведения о недетеминируемости и явлениях усиления в биологических процессах, в частности с точки зрения процесса мутации.

Исходя из особенно пропагандируемых им новых общих методологических принципов современной атомной физики, Нильс Бор (1931, 1933) высказал некоторые рассуждения о «вмешательстве» этих новых принципов в сферу биологии. Речь идет о двух основных идеях. Во-первых, следует предположить, что определенные

принципы атомной физики, прежде всего явления комплементарности и обусловленная этим недетерминируемость при течении отдельных элементарных микрофизических процессов, распространяются на биологию в той степени, в какой эти микрофизические процессы происходят в организмах. С другой стороны, на основе общих рассуждений можно предположить, что, поскольку биология зависит от собственных элементарных объектов и процессов, то и для биологии (как и для любой специальной научной области, которая включает элементарные объекты и процессы) должны иметься аналогичные методологические принципы. Идеи Бора, как известно, оказали чрезвычайно плодотворное влияние на дальнейшее развитие общих методологических рассуждений. Вскоре после этого Паскаль Иордан указал на особое значение явлений усиления микрофизических процессов в биологии (Иордан, 1938, 1939, 1941). Основные идеи этого теоретического направления работ имеют отношение ко всем фундаментальным проблемам общей биологии и, в особенности, биофизики. Однако изначально эти основные идеи были очень мало связаны с экспериментальной работой в различных областях биологии. Это объясняется тем, что, как уже было отмечено во введении, лишь в немногих областях биологии удалось продвинуться до элементарных объектов и процессов. Одной из немногих областей, где это сочетание между конкретным рабочим материалом и новыми методологическими принципами уже может быть плодотворно обеспечено, является описанная в главах 12 и 17 область исследования генов и мутаций. Поэтому в дальнейшем изложении мы ограничимся рассмотрением этой области.

Чтобы избежать часто возникающих недоразумений, сначала следует упомянуть следующее. Когда мы говорим о вмешательстве микрофизики и ее методологических принципов в сферу биологии, никогда не следует забывать о том, что мы имеем перед собой организмы, которые в первую очередь являются макрофизическими, совершенно классическими объектами. Можно было бы в определенном приближении сказать, что организмы представляют собой макрофизические механизмы, в которых бесчисленные физиологические процессы протекают совершенно классическим, определенным образом. Только исходя из этого общего представления, можно поставить вопрос о виде и об относительном значении микрофизических процессов различных форм недетеминируемости и явлений усиления в биологии. Другими словами: при рассмотрении микрофизических процессов нельзя забывать о макрофизическом объекте, в котором эти процессы протекают рядом с другими процессами.

а) Некоторые существенные свойства микрофизики

Прежде чем мы перейдем к собственно биологической и биофизической проблематике, мы должны очень кратко остановиться на некоторых существенных характеристиках микрофизических явлений.

Классическая макрофизика занимается, как известно, телами и процессами, которые состоят из очень большого числа одинаковых элементарных частиц, или, соответственно, в которых имеет место большое число элементарных процессов, протекающих при оди-

наковых условиях. В макрофизике в полном объеме действует классическое представление о причинности (каузальности) и классическая предопределенность происходящего. В качестве наиболее характерного примера о закономерности макрофизического явления можно привести вместе с Иорданом (1944) закон ускорения Ньютона.

Микрофизика, которая занимается процессами в отдельных квантах, электронах или атомах, именно потому, что она имеет дело с элементарными частицами, подчиняется собственным закономерностям. В качестве типичного примера можно опять-таки вместе с Иорданом привести закон радиоактивного распада, в основе которого лежит скачкообразное статистическое явление. Чтобы сделать понятным важное для нашего рассмотрения положение дел, нам придется немного отклониться в сторону.

Предметом каждой естественнонаучной теории, как известно, являются не сами феномены, а приписываемые им понятия. Общеизвестный анализ теоретической связи результатов наблюдений достаточно прояснил положение дел. Мы ставим перед собой задачу разработать представления или модели, которые находятся в хорошем соответствии с естественно-необходимыми последствиями явления во внешнем мире. Модели, которые мы применяем, состоят из понятий, которые сформированы на основе ранее полученного опыта; они, в связи с этим, имеют определенные и очевидные свойства. Поскольку большая часть наших знаний физики относится к области механики твердого тела, мы в основном имеем дело с формированием понятий, которые взяты из моделей макрофизического мира и, следовательно, имеют свойства, которые соответствуют нашим знаниям по макрофизике. Однако совершенно новая ситуация возникла в связи с появлением квантовой теории. Знания об атомном мире показали, что в единицах измерения размеров атомов феноменам внешнего мира или, соответственно, связанным с этим понятиям, должны сопутствовать свойства, которые никогда не наблюдались в макрофизике. Это особое поведение микрофизической структуры с точки зрения свойств мы обобщаем названием «дуальное поведение». Под этим мы понимаем следующее: описание всех свойств какого-нибудь физического объекта с атомарными размерами требует одновременно привлечения двух в макрофизическом смысле взаимоисключающих представлений о модели. Если, таким образом, о макрофизическом объекте можно с уверенностью сказать, что он никогда не имеет свойства, одновременно комплементарного к данному свойству, то это не распространяется на микрофизику. Так, например, макрофизический объект может быть либо корпускулой, либо волной; летящий снаряд является корпускулой, а вызываемый летящим снарядом в воздухе процесс является волновым процессом. Волновой и корпускулярный процессы являются в значении каждого разумного определения понятий парой комплементарных понятий. В области физических элементарных единиц это свойство объектов, напротив, утрачено; здесь один объект может обладать свойством корпускулы и свойством волнового процесса. Комплементарные свойства атомарной структуры, естественно, не обнаруживаются одновре-

менно; они зависят от того, каким образом поставлен эксперимент, т.е. от самого экспериментатора или, правильнее сказать, от инструментов, применяемых при эксперименте. Этот принцип дуальности основывается на опыте, который приобрела физика при исследовании атомарных процессов. Опыт показывает, что объекты атомной физики не могут больше описываться понятиями, которые мы получили посредством абстракции макрофизики. Структуры имеют лишь отчасти свойства, которые мы можем обнаруживать на макрофизических телах; тем не менее, в той степени, в какой мы можем контролировать свойства процессов в атомарной области, действие законов классической физики сохраняется. Принцип дуальности, таким образом, свидетельствует не более чем о том, что может быть максимально вообще обнаружено на объекте атомной физики, если действительность всех высказываний классической физики одновременно не может быть проверена. Двойственная природа атомарных структур, «корпускулярный и волновой характер» это ничто иное, как выражение нашего бессилия мыслить в других, отличных от взятых из макрофизики понятиях и точках зрения. Мы понимаем также, на чем основывается это расхождение между микро- и макрофизикой; оно основывается на том, что действием измерения на объект (совершенно общее влияние экспериментального вмешательства) в микрофизике больше нельзя пренебречь.

Дуальность в смысле квантовой механики находится в зависимости от соотношения неопределенности; это, в свою очередь, вносит чуждую классической физике недетерминируемость, или, как мы иногда выражаемся, принципиальный отказ от строго каузальной возможности описания. Сама по себе ситуация с классической физикой не является совершенно новой; развитие статистической термодинамики и теории колебаний показали, что в определенном смысле недетерминируемость встречается и в рамках применяемых в классической физике представлений. Классическая статистическая термодинамика учит, что все физические системы, состоящие из многих элементарных частиц, вследствие этого обстоятельства подвергаются постоянным колебаниям системных параметров пространственного или временного рода (как, например, энергия, импульс, плотность и т.д.) Возникновение определенного, отклоняющегося от «господствующего» среднего значения одного из этих параметров можно предвидеть только с определенной вероятностью. Если мы сформулируем принцип каузальности классической физики, например, так, что какая-то физическая система должна быть описана дифференциальным уравнением, которое при наличии всех исходных данных пригодно для однозначного определения состояния системы в любой момент времени, то мы увидим, что классическая непредсказуемость явлений колебания не находится в противоречии с этим принципом каузальности. Если начальные условия известны только с определенной вероятностью, то и от последующих состояний «нечего требовать». Можно только стремиться к тому, чтобы проанализировать наличие этих термодинамических колебаний как следствия атомарной структуры материи и, следовательно, оценить влияние квантовой механики, даже если оно и является тривиальным. Однако безусловно, что атомистическая структура материи является непосредственным следствием особых, чуждых классической теории «квантовых сил». Однако вмешательство квантовой механики является гораздо более весомым. Как мы уже говорили, классическая термодинамическая недетерминируемость не является принципиальным отказом от принципа каузальности, а только практически ограничивает его влияние (поскольку допускается, как минимум, принципиальное сужение полосы колебаний в начальных условиях и, следовательно, в последующих состояниях), показывает наличие соотношения неопределенности, что в природе «задается» принципиальная минимальная неточность исходных значений, за счет чего на принцип каузальности раз и навсегда «накладывается» закона вероятности. Подробную информацию по этим хорошо известным в настоящее время вещам вы можете узнать в соответствующей литературе (например, Хазенберг, 1934, 1936; Иордан, 1936, 1941).

Таким образом, мы различаем в физике два вида недетерминируемости: классически-термодинамическую (или классически-статистическую) и принципиальную кванто-теоретическую недетерминируемость. Однако они, как известно, практически мало заметны в физике. Это, конечно, является основанием к тому, что абстрагирование понятия строгой каузальности удавалось применять так долго и с таким успехом. Это обусловлено тем, что относительные отклонения от средних значений при увеличении числа участвующих в каком-либо процессе элементарных единиц уменьшаются. Излучение отдельного атома происходит, как известно из квантовой теории, в одном направлении, которое трудно точно определить; излучение большого числа атомов в среднем соответствует сферической симметрии, при которой ни одно направление не является предпочтительным. Типичная квантово-механическая недетерминируемость исчезает здесь, таким образом, («соответственно») при растущем числе частиц. Точно так же обстоит дело с другими квантово-механическими неопределенностями. Они появляются, только если мы ограничиваемся рассмотрением нескольких элементарных частиц. И для классических термодинамических колебаний справедливо нечто аналогичное. Кинетика реакций химии и физической химии может быть понята в широком смысле и без учета этих феноменов, и только в особых случаях, которые аналогичны наблюдению броуновского движения молекул, вообще возникают явления колебаний классической термодинамики. И здесь отклонения от среднего значения, при условии достаточного количества участвующих в процессе элементарных частиц, относительно малы.

Таким образом, мы смогли сделать следующие важные для наших последующих исследований выводы. В отличие от возможности однозначного описания и определения макрофизического явления, для микрофизических процессов характерна принципиальная дуальность. Этой дуальностью обусловлена принципиальная квантово-теоретическая недетерминируемость процессов, происходящих с отдельными физическими элементарными единицами; наряду с этим нам удалось установить классическую статистическую недетерминируемость, имеющую место в рамках макрофизической закономерности.

b) Различия между объектами физики и биологии

Теперь для продолжения дискуссии обсудим важные различия между объектами физики и биологии.

В физике мы можем почти с уверенностью предположить, что каждый атом идентичен всем атомам своего вида. Далее с достаточной уверенностью можно предположить, что хорошо идентифицированные физические объекты являются неизменными во времени; т.е., что, например, атом натрия в 1945 году имел те же свойства, что и тот же атом к моменту создания мира. Таким образом, физика располагает практически бесконечным числом таких идентичных и постоянных элементарных единиц.

Биологические объекты представляются нам, напротив, непосредственно в форме комплексных, иерархически построенных, исторически уникальных объектов, индивидов. Для биологических индивидов характерны комплексность и временная согласованность протекающих в них реакций. Кроме того, биологические индивиды имеют ограниченный срок жизни, и в течение него они подвергаются значительным изменениям. В конечном итоге, число биологических объектов по сравнению с физическими не так велико; а количество объектов, которые могут быть сравнены, очень мало из-за немногих сопоставимых свойств. Кроме того, в биологии следует различать два вида событий. Во-первых, речь может идти о событиях биологических элементарных единиц или объектов, которые оказывают влияние на протяжении жизни отдельного индивида, т.е. о чисто онтогенных влияниях. С другой стороны, речь может идти о первичных событиях, которые хотя и не оказывают заметного влияния на физиологическое состояние индивида, но вызывают макрофизические изменения в его потомстве; таким образом, первичный процесс вызывает цепочку последовательных во времени индивидов с измененными свойствами и, следовательно, имеет филогенетическое действие. Т.е. мы должны различать в биологическом явлении онтогенетический и филогенетический уровни. Разумеется, нельзя забывать и о характерном свойстве биологических индивидов, продолжении рода.

Большое значение имеют, кроме того, различия в элементарных единицах и в отношениях, которые мы обнаруживаем при экспериментах.

В зависимости от комплекса вопросов физическая элементарная единица определяется как: атом, атомное ядро, элементарная частица. Эти структуры имеют определенные свойства, которые показали себя хорошо репродуцируемыми. Это имеет особое значение для всех статистических исследований; мы можем в физике фактически всегда предположить, что в нашем распоряжении имеются «коллективы» из достаточно большого количества составных частей. Имеет также значение то, что элементарные единицы в объектах физики создают только немногие и принципиально не слишком различные архитектурные структурные ступени.

Биологические элементарные единицы, напротив, имеют целый ряд индивидуальностей. В первую очередь, элементарную единицу в биологии очень трудно

определить; это обусловлено, в частности, иерархически-архитектурной конструкцией индивидов, многообразие которых больше, чем в физике. По сравнению с элементарными единицами физики они обозначаются как очень большие; речь в большинстве случаев идет о гигантских органических молекулах, или мицеллах. Они имеют принципиальное свойство воспроизводить себя конвариантно, т.е. в определенной форме от содержащих их архитектурных единиц (например, клеток). Кроме того, они подвергаются дискретным изменениям (например, мутациям генов), которые вследствие типичных для биологического материала явлений размножения действуют не только в индивидах, содержащих их, но и могут образовать цепочку из измененных потомков. В этом смысле их число ограничено, и в большинстве случаев нельзя сделать предположение о том, что в основу статистики можно положить неограниченно большое число одинаковых по виду элементарных единиц. Кроме того, большинство биологических элементарных единиц объединены в различных комбинациях в союзы с более высокой иерархической организацией (например, клетки или индивиды), причем немаловажно, в какой комбинации находится наблюдаемая элементарная единица. За счет этого число самых распространенных элементарных единиц, в смысле их строгой идентичности и возможности применения статистических закономерностей, еше больше сокращается.

Таким образом, нам приходится считаться со значительными и отчасти принципиальными различиями между физическим и биологическим материалом.

с) Множественность, недетерминируемость и явления усиления в биологии

В микрофизике действует основанная на комплементарных свойствах атомарной структуры дуальность феноменов. Теперь посмотрим, какое значение имеют вновь открывшиеся, благодаря квантовой теории, возможности осмысления интересующей нас проблемы.

Именно в сфере элементарных жизненных процессов следует ожидать мешающего обратного действия от экспериментального вмешательства в исследуемый объект. С уверенностью можно предположить то, что вмешательства физического рода в биологические элементарные единицы вызывают их модификацию. Поэтому мы должны изначально «рассчитывать на то», что из-за этого обратного действия, которым нельзя пренебречь, могут возникнуть те же трудности, что и в атомной физике. Давайте подумаем, к каким последствиям это может привести. В первую очередь, это однажды приведет к точно такой же дуальности, что и в квантовой физике; поскольку биологические единицы являются одновременно таковыми и в физическом смысле. А некоторые биологические элементарные единицы, благодаря своей относительной величине, как раз находятся в пределах структур, которые относятся к микрофизическому миру. Кроме того, можно еще подумать, что так же, как мы применяли для представления атомно-физических явлений два комплементарных представления понятий и моделей, и для представления жизненных процессов нам потребуется два или более представлений, и что только привлечение нескольких моделей даст нам исчерпывающее

описание жизненных процессов. Мы должны учитывать то, что применение только одной, физической модели даст нам представление только об определенной группе свойств биологических объектов, а именно о физико-химических свойствах. Таким образом, принцип дуальности физики в биологии расширяется до принципа множественности. Это можно объяснить также следующим образом. Физико-химические закономерности, насколько мы можем это проконтролировать, действуют везде, в том числе и в живой природе. Однако одновременно с их проверкой, особенно если речь идет о «глубоком» вмешательстве в элементарные биологические процессы, мы не можем наблюдать за жизненными процессами, не нарушая их. Если речь идет о биологических элементарных единицах, то почти каждое контролируемое вмешательство по верификации физико-химического процесса мешает беспрепятственному течению жизненных процессов. Таким образом, если мы разделим биологическое явление принципиально на две подобласти, физико-химическую, с одной стороны, и собственно жизненные процессы, с другой стороны, то обе области знаний являются комплементарными, как это имеет место при корпускулярном и волновом представлении общего физического явления. Однако в рамках физико-химического явления заключена также дуальность квантовой физики, и мы видим, что для полного анализа совокупности биологических явлений одной дуальности недостаточно, а требуется применение принципа множественности. Эти рассуждения, разумеется, являются очень примитивными, ни в коем случае нельзя забывать о том, что формулировке наших понятий присущи свойства, которые вытекают из моделей физического макромира, в соответствии с чем каждому понятию может быть отнесено только одно комплементарное понятие. Однако повсеместно имеется возможность того, что и это понятие является только привычным мышлением, заимстовованным у макрофизики. Разумеется, множественность на практике часто упрощается до дуальности, если мы, когда приходится иметь дело только с более грубыми биологическими структурами и процессами, отказываемся от учета «испаряющейся и незамечаемой» физической дуальности. Или если, с другой стороны, мы однозначно концентрируемся на физико-химических процессах и упускаем из вида комплементарный жизненный процесс. В заключение мы хотели бы указать еще на два свойства биологического множества. Биологическая дуальность едина для всех физических тел и распространяется также на макрофизику; только здесь, вследствие имеющихся больших масс, она практически незаметна. Принцип биологической дуальности едва ли справедлив для всех тел, но, насколько мы можем сегодня оценить ситуацию, зависит от определенных архитектурно-морфологических предпосылок (которые, например, представляются наличествующими в клетках); решение о том, имеются ли эти предпосылки и для частей клетки, в настоящее время пока невозможно принять, однако, мы бы ответили на этот вопрос скорее «нет», чем «да». С другой стороны, следует указать на то, что в то время, как физическая дуальность при переходе от микро- к макрофизике отступает, чего-либо похожего для биологической множественности, вследствие очень ограниченного числа идентичных единиц, ожидать не приходится.

А теперь давайте рассмотрим принципиальные возможности возникновения неопределенных процессов в биологии.

В физике мы только что установили недетерминированность двух видов. Во-первых, речь идет о принципиальной квантово-теоретической неопределенности, которая основывается на принципиальной дуальности элементарных физических явлений; с другой стороны, это классическая статистическая недетерминируемость, которая может быть отнесена к статистическим закономерностям термодинамики.

В биологии соотношения, соответствующие характерным признакам биологического материала, являются несколько более сложными. Поскольку речь идет о физическом анализе биологических объектов, разумеется, и в биологии могут в принципе иметь место оба случая физической недетерминированности, а также смешанные случаи. Вследствие характерной для биологического материала множественности элементарных явлений должна, кроме того, иметься эквивалентная квантово-теоретической методологии принципиальная биологическая недетерминируемость; однако она, если мы ограничиваемся анализом физических или химических обстоятельств на биологическом материале, практически не играет роли. В заключение, для биологического материала особое значение должно быть приписано статистической недетерминированности, которую можно обозначить как методологический эквивалент классической статистической неопределимости; она основывается на том, что мы при всех изменениях биологических элементарных единиц должны иметь дело с таким малым количеством идентичных отдельных структур, что статистические закономерности в большинстве случаев не находят применения. Неопределимости могут иметь место в биологии как на онтогенетическом, так и на филогенетическом уровне.

Рассмотрим некоторые моменты сказанного подробнее.

Мы можем по праву считать число имеющихся в распоряжении элементарных единиц для проведения опыта малым с точки зрения статистики. Это приводит к принципиально новой, но, так сказать, методологической недетерминированности, которая как следствие физической неопределенности становится очень заметной в биологии. При этом следует отметить, что только действие законов вероятности, как предписывает физика, позволяет обнаружить эту особую недетерминированность в биологии; если бы физическое описание при любых обстоятельствах было строго каузальным, то и в биологии такая дополнительная неопределенность не имела бы места. Особенно необычными являются результаты, когда продукт состоит из числа участвующих элементарных единиц, и частота реакции меньше 1, и, возможно, еще несколько реакций действуют в качестве конкурентов. Тогда течение отдельного процесса не может быть заранее просчитано с определенной вероятностью, а является в лучшем смысле случайным. Эта дополнительная биологическая недетерминированность сохраняется при физическом рассмотрении биологических процессов с точки зрения как классической, так и квантово-теоретической неопределимости первичных физических процессов.

Эта ситуация на первый взгляд представляется странной; но это не так, если мы подумаем о том, что и физика находится в аналогичном положении, когда вопросы касаются «судьбы» отдельных атомов при каких-либо внешних воздействиях; и здесь результаты опытов являются принципиально случайными. Только в физике практически в большинстве случаев имеет место ситуация, когда мы можем исследовать очень многие идентичные объекты одновременно или последовательно, что в большинстве случаев в биологии невозможно. Однако следует предположить, что, например, в определенных случаях кинематики физико-химических реакций могут иметься те же трудности, что и в биологии; достаточно вспомнить реакции в разреженных газах или в сверхсложных молекулах белка.

Особое значение для наших исследований имеет вопрос о том, могут ли и когда принципиальные квантово-теоретические недетерминированности, наряду с классическими термодинамическими неопределимостями, стать заметными при физико-химическом методе рассмотрения биологических процессов, и в частности в биофизике. По этому поводу можно констатировать следующее. В большинстве случаев это будет наверняка классическая термодинамическая, а не квантово-теоретическая недетерминируемость, если рассматриваемая биологическая единица не является одновременно с этим единицей в смысле физики; например, если речь идет о клетке, ядре клетки и т.п. Однако если элементарная биологическая единица является таковой и в физическом смысле, как, например, ген, при определенных обстоятельствах классическая термодинамическая недетерминируемость может иметь место наряду с квантово-теоретической недетерминируемостью и даже «перекрыть» ее. Для наглядности представленного рассмотрим химическую реакцию, течение которой соответствует правилу Аррениуса-вант-Гоффа для зависимости скорости реакции от температуры. Скорость реакции определяется при этом статистически термодинамической вероятностью возникновения энергии активации реакции и получаемыми из квантовой механики значениями вероятности перехода или поперечными сечениями удара аналогичным образом. При этом следует различать два случая, которые очень легко представить наглядно. Если энергия активации по отношению к температуре мала, то часто возникает энергия, достаточная для возникновения реакции; тогда только от значений вероятности перехода зависит, насколько часто она фактически происходит. Этот случай, таким образом, совершенно однозначно объясняется квантово-механической вероятностью перехода и, следовательно, соответствует квантово-механической недетерминированности. Если, напротив, энергия активирования по отношению к температуре велика, то она достигается исключительно редко; если вместе с тем велики вероятности перехода, то можно с уверенностью предположить, что реакция каждый раз, когда имеется энергия активирования, также фактически наступает. В этом случае влияние термодинамической статистической недетерминированности, безусловно, превалирует, несмотря на то, что отдельная реакция остается элементарным процессом в смысле квантовой теории. Соотношения в элементарных биологических единицах дают здесь широкий простор для возможностей. С одной стороны, есть реакции, которые, очевидно, происходят как следствие явления колебаний при

термическом равновесии между биологической единицей и ее окружением; здесь классические термодинамические недетерминированности безусловно «перекрывают» квантово-механические. С другой стороны, есть процессы, в которых число взаимодействующих частиц можно рассматривать как малое, например, если речь идет о взаимодействии между элементарными биологическими единицами и каким-либо излучением небольшой плотности (например, альфа-, бета-, рентгеновское излучение или нейтроны); действие ядов и активных веществ может быть, вероятно, как минимум в некоторых случаях, отнесено к этому. Здесь, так же как и в общем, во всех случаях, когда элементарные биологические процессы вызываются типичными микрофизическими факторами незначительной корпускулярной плотности, следует в принципе ожидать квантово-теоретической неопределимости. При этом не важно, видим ли мы «причину» в квантово-теоретической недетерминированности в самих элементарных биологических единицах или за их пределами, в факторах влияния (например, излучений или движений отдельных молекул), поскольку при рассматриваемом явлении речь идет о взаимодействии обоих факторов.

В заключение данного раздела мы хотели бы кратко остановиться на эффектах усиления в биологии.

Процессы усиления в тривиальном смысле этого слова представляются широко распространенными в биологических явлениях, если мы определяем их в том смысле, что речь идет о первичных процессах (частично микрофизического характера) в элементарных единицах, которые приводят к макрофизическим, четко проявляющимся конечным эффектам. Это убедительно и потому, что мы осознаем, что для биологического материала характерны рост, индивидуальное развитие и связанный с этим филогенез. Настоящим ключевым моментом дискуссии о явлениях усиления в биологии является вопрос, насколько неопределенные первичные процессы вследствие механизма усиления приводят к таким же неопределенным макрофизическим явлениям, и насколько подобные усиленные неопределенные процессы вмешиваются в биологическое явление «управляющим образом». Нет никаких сомнений в том, что многие из тривиальных биологических механизмов усиления сами по себе могут быть полностью и удовлетворительно описаны классически-каузально, с тем же приближением, что и, например, высокочастотный усилитель; естественно, при этом присутствуют явления колебаний, которые ведут к неопределенностям, которые в общем случае не имеют большого значения. Поскольку мы, как было рассмотрено только что, должны предположить недетерминированность у элементарных биологических процессов, приходится также делать вывод о том, что основанные на механизме усиления макрофизические явления могут быть также неопределенными. Если мы, например, облучаем несколько одинаковых индивидов гамма-квантами, то в принципе нельзя заранее сказать, в каком из индивидов произойдет определенная мутация, приводящая к цепочке макрофизически измененных потомков; это в действительности чистое совпадение. В этом рассуждении мы ничего не сможем изменить никаким аргументом. Не имеет также никакого значения то, что после однажды состоявшейся абсорбции (неопределимое первичное событие) все остальное развивается строго каузально; это никак не влияет на тот факт, что для наступления события вообще не могут быть получены никакие надежные данные. Насколько большую роль первично неопределимые, усиленные, управляющие биологические процессы играют в жизни организма, пока еще не может быть установлено, поскольку наши знания элементарных биологических процессов, особенно на онтогенетическом уровне, еще недостаточны. Поэтому вероятно, пока преждевременно вести разговор о неопределимости и явлениях усиления в биологии с точки зрения общефилософской постановки вопроса. Эти дискуссии, безусловно, требуют дальнейшей экспериментальной работы для открытия и анализа элементарных биологических структур и процессов.

d) Роль недетерминированности в процессе мутации и в филогенезе

В заключение давайте на конкретном примере, для которого уже имеются в определенной степени надежные экспериментальные обоснования, рассмотрим роль недетерминируемости в одном биологическом процессе. Было уже упомянуто о том, что до настоящего времени только в относительно редких случаях в биологии удалось экспериментально «выйти» на элементарные единицы и процессы. Одним из немногих случаев, когда этого удалось добиться, является процесс мутации; поэтому мы хотели бы исследовать вопрос о том, играют ли роль и какие формы недетерминируемости в процессе мутации и в основанном на нем процессе эволюции.

Совершенно понятными и однозначными выглядят соотношения при вызванном облучением процессе мутации (главы 12 и 17). Здесь речь идет о понятном случае взаимодействия между облучением с малой плотностью и хорошо идентифицируемыми элементарными биологическими единицами, причем оба, и фактор воздействия и реагирующие единицы, относятся к области микрофизики. На основании рассуждений, представленных в предыдущем разделе, мы должны здесь рассчитывать на наличие принципиальной квантово-механической недетерминируемости, поскольку мы в процессе исследования мутации никогда не имеем в своем распоряжении достаточно большого числа идентичных и постоянных автономных частиц. Невозможно также заранее рассчитать, даст ли и какую мутацию ген, за которым мы наблюдаем, после облучения.

Однако в природе такие процессы, как вызванные излучением мутации биологических объектов, встречаются редко, если вообще встречаются. Поэтому мы здесь рассмотрим только спонтанную мутацию. Со спонтанными мутациями дело обстоит так, что, как показали оценки и опыты, их возникновение не обязательно вызывается излучением другими объектами, рассматриваемыми в смысле квантовой механики как отдельные процессы; как показано в главе 17, только приблизительно 1000-ю мутацию можно отнести на счет естественного ионизирующего излучения. Частоты спонтанных мутаций имеют, как уже было описано в главе 17, температурную зависимость, которая соответствует правилу Аргениуса Ван дер Хофа; речь здесь идет о мутациях, вызванных явлениями термичес-

ких колебаний. И в этом случае, безусловно, имеется недетерминируемость; однако, она не обязательно является типичной для квантовой теории, поскольку, как мы уже кратко рассказали в предыдущем разделе, здесь может иметь место определенное наложение за счет статистической-термодинамической недетерминируемости. Как раз в случае спонтанных мутаций энергия активирования по отношению к температуре, очевидно, велика. С другой стороны, можно с уверенностью предположить, что эффективные поперечные сечения для возбуждения или других изменений за счет ударов, которые вызывают собственно мутацию, не являются ненормально малыми; как минимум, для этого нельзя найти особой причины. Таким образом, частота возникновения спонтанных мутаций очень сильно зависит от статистически-термодинамической частоты возникновения энергии активирования, и соответствующее влияние следует приписать классической термодинамической недетерминируемости. Однако наряду с частотой реакций спонтанной мутации, особое значение имеет также их качество, т.е. решение о том, какого рода изменение возникает. Это, однако, снова зависит от того, насколько велика энергия активирования для конкурирующих процессов и их эффективные поперечные сечения, т.е. от типичных квантовомеханических параметров. В этом отношении процесс спонтанной мутации все же подчиняется квантово-теоретической недетерминируемости. Таким образом, вместе с Йенсеном можно кратко резюмировать то, что в процессе спонтанной мутации факт мутации как таковой определяется преимущественно классической термодинамической недетерминируемостью, а решение о том, что при этом имеет место, квантово-механическими факторами. В соответствии с этим в процессе спонтанной мутации должна играть роль как принципиальная квантово-теоретическая, так и классическая статистическая недетерминируемость. Безусловно, и в других биологических процессах следует рассчитывать на возникновение таких смешанных случаев, при которых термические колебания при наличии благоприятного случая и механизм квантово-механической реакции взаимодействуют, чтобы привести к возникновению наблюдаемого события.

Спонтанные мутации, как известно, образуют элементарный эволюционный материал, причем они служат «последними» структурными компонентами родовой дифференциации и процессов адаптации (Бауер и Тимофеев-Ресовский, 1943; Добжанский, 1939; Тимофеев-Ресовский, 1939, 1940). Мы уже установили выше, что процесс мутации является исключительно недетерминируемым процессом. Таким образом, можно сказать, что с этим утверждением весь элементарный эволюционный материал в физическом смысле следует рассматривать как полностью неопределенный и обеспечиваемый случайно. И это относится как мы только что отметили, с точки зрения как классической, так и квантово-теоретической недетерминируемости. Характерно, что мы возвращаемся совершенно другими и новыми путями к классическому подходу Дарвина в отношении случайности вариаций, лежащих в основе эволюционного процесса. При более подробном рассмотрении будет, безусловно, установлено, что и в ходе действительных «направленных» эволюционных процессов, вследствие слишком малого количества идентичных структур и, следовательно, несоблюдения статистических закономерностей, биологическая недетерминируемость играет существенную роль; это можно предположить особенно для механизма действия одного из элементарных эволюционных факторов, так называемых «волн популяции» или «генетически-автоматических процессов» (Бауэр и Тимофеев-Ресовский, 1943; Тимофеев-Ресовский, 1939, 1940). Но мы не хотим здесь углубляться в эту область, которая требует специального исследования.

В заключение мы хотели бы еще привести здесь вкратце некоторые общие рассуждения об отношении законов квантовой физики к биологии. Ген может, вследствие подведения энергии в какой-либо форме, мутировать, т.е. изменять свою структуру. И кажется, что изменение с физической точки зрения заключается в переходе хорошо идентифицированной молекулярной структуры в другую, также хорошо идентифицированную. При этом, с биологической точки зрения, свойство организма заменяется другим. Число аллелей одного гена, как известно, бывает очень большим, но конечным. Нет впечатления о том, что при мутировании имеет место непрерывная вариабельность форм; имеется только дискретное число действительно отличающихся наследственных признаков. Это обстоятельство позволяет сделать предположение о том, что отдельным аллелям соответствуют совершенно определенные состояния гигантских молекул, которые являются репрезентантами биологических единиц в физическом смысле. Это подтверждается также тем, что зависимость от температуры скорости спонтанной мутации, которая соответствует правилу Аргениуса Ван дер Хофа, и что и при мутациях речь, должно быть, идет о переходах между определенными квантовыми состояниями. Дискретному числу молекулярных состояний соответствует, таким образом, дискретное число ограниченных наследственных признаков. Поскольку очевидно, что только ограниченное число стабильных преобразований возможно в гигантской молекуле, то, следовательно, должно иметься и ограниченное число аллелей; представляется даже, что практически имеется лишь относительно их небольшое количество. Часто обнаруживаемая непрерывная вариабельность некоторых признаков должна, таким образом, рассматриваться как ненаследственная и, следовательно, с этой точки зрения становится совершенно понятным принципиальное отличие между наследственными мутациями и ненаследственными модификациями. Это приводит к замечательному выводу о том, что, несмотря на практически имеющуюся, уже описанную ранее историческую уникальность биологических объектов (обусловленную относительно низким числом индивидов по сравнению с многообразием комбинационных возможностей элементарных единиц), они, в сущности, в своей субстанции в значительно большей степени приближаются к физическим объектам, чем в общем случае принято считать. Может быть, именно это обстоятельство сделает попытку создания квантитативной биофизики «не обреченной на неудачу». Отсюда мы приходим к прямой параллели с квантовыми состояниями атома и связанной с этим общей химией. Только что сказанное свидетельствует о том, что существование дискретных родов среди организмов может быть оценено как действительно характерная демонстрация квантовой теории. Если попытаться привести это положение дел в соответствие с биологической множественностью, то можно сделать следующий вывод. То, что мы начинаем обозначать как дуальные понятия в биологии, это, с одной стороны, историческая уникальность, а с другой стороны, неиндивидуальная идентичность. Эта идентичность позволяет нам, используя понятия физики и химии, проникнуть в глубины физиологических жизненных процессов, тогда как историческая индивидуальность является собственно понятием для иллюстрации общего представления жизненных процессов. Оба понятия не являются противоречиями, а только в своей совокупности описывают биологическую «сущность» и должны поэтому рассматриваться как комплементарные относительно друг друга, так же как и понятия корпускулы и волны в квантовой физике. Описание физических процессов с применением только одного из этих понятия является неполноценным; точно таким же неполноценным будет описание, при котором мы будем рассматривать биологические единицы только как исторически уникальные или только как неиндивидуальные идентичные величины. Стабильность биологических родов, как уже было отмечено, может рассматриваться как непосредственная иллюстрация действия квантовых сил. Ничего подобного классическая физика, очевидно, не предоставляет; поскольку физика была также не в состоянии объяснить соответствующие явления и в химии. Например, существование определенных валентностей удалось объяснить только после открытия насыщаемых сил в квантовой физике. Таким образом, представляется реальным, что влияние квантовой теории на биологию осуществляется так же, как и в химии; а именно, что это влияние обеспечивает определенный дискретный характер макрофизического рода в многообразии комбинаций элементарных составляющих и, следовательно, способствует существованию ограниченных вариаций и их относительно высокой стабильности. Однако мы хотели бы в заключение сказать, что все подобные теоретические конструкции, так же как и вся проблематика методологических взаимоотношений между физикой и химией, разумеется, требуют дальнейших серьезных размышлений.

Указатель оригинальных работ

_

- Abele, A., Versuche mit rhythmischer Bestrahlung von Eiern von Drosophila melanogaster Meig. Strahlenther. 67, 293 (1940).
 - Afanassjewa, A. S., Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Zellelemente des Sommerweizens, (a). Protoplasma 25 (1936).
- Alikhanian, S. J., A study of the lethal mutations in the left end of the sex-chromosome in Drosophila melanogaster. Zool. Zurn. 16 (1937).
 Alsopp, Trans. Faraday Soc. 40, 79
 - (1944). Altenburg, E., The production of mu-
 - Altenburg, E., The production of mutations by the ultraviolet light. Science 78 (1933).

 Altenburg, E., The artifical produc-
- Ancel, S., et P. Vintemberger, Indiancel, S., et P. Vintemberger, Indiance de la température sur la radiosensibilité d'œufs d'oiseaux et de batraciens. C. R. Soc. Biol. 97,
- Ardenne, M. v., und H. Friedrich-Freska, Die Auskeimung der Sporen von Bacillus vulgatus nach vorberiger Abbildung im 200 kV Universal-Elektronenmikroskop. Naturwiss. 1941, 523.
- Arnow, L. E., Effects produced by the irradiation of proteins and amino acids. Physiologic. Rev. 16, 671 (1936).
- Astaurow, B., Künstliche Mutationen bei der Seidenraupe (Bombyx mori L.). I. Versuch mit dem Geschlecht verbundene Letalen mittels Radium-

bestrahlung zu erhalten. Biol. Žurn. 2 (1933).

ment of toad ova fertilized by spermatozoa exposed to Roentgen-

Bardeen, C. R., Abnormal develop-

33, 56 und 77 (1937).

sions I-III. Ann. appl. Biol.

- Astaurow, B., Künstlich ausgelöste Mutationen beim Seidenspinner (Bombyx mori L.), III. Biol. Žurn. 4 (1935).
 - Astaurow, B., Künstlich ausgelöste Mutationen beim Seidenspinner. IV. Versuch einer Auslösung von autosomalen rezessiven sichtbaren Mutationen. Biol. Žurn. 4 (1935).
- Astaurow, B., Artificial mutations in the silk-worm (Bombyx mori). Genetica 17 (1935).
 - Astaurow, B., und G. L. Purlowa, Künstlich ausgelöste Mutationen beim Seidenspinner (Bombyz mori L.), V. Biol. Zurn. 4 (1935).
- Autrum, H., Uber kleinste Reize bei Sinnesorganen. Biol. Zbl. 63, 209 (1943).

2

- Babcock, E. B., und J. L. Collins, Does natural ionizing radiation control rate of mutation? Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 15 (1929).
- Bagge, E., Uber die Berechnung der mittleren Ionisierungsenergie der Gase. Ann. Physik 80, 72 (1937).
 Baker, S. L., and S. H. Nanavutty, A quantitative study of the effect of ultraviolet rays upon the bacteriophage. Brit. Journ. Exper. Path. 10,
- 45 (1929).

 Bald, J. G., The use of numbers of infections for comparing the concentration of plant virus suspensions. Austral. J. exp. Biol. 15, 211 (1927).

- Bald, J. G., The use of numbers of bacterial organism. Proc. Soc. Exinfections for comparing the concentration of plant virus suspen-
- Belgovskij, M., A comparison of the frequency of induced mutations in Drosophila simulans and its hybrid with Drosophila melanogaster. Genetica 19 (1937).
- Belgovskij, M., Dependance of translocation frequency in Drosophila upon the X-ray dosage. Acad. Sci. USSR., Bull. Inst. Gen. 11 (1937).
- Belgovskij, M. L., Dependence of the frequency of minute chromosome rearrangements in Drosophila melanogaster upon X-ray dosage. Bull. Acad. Sci. USSR. 159 (1939).

Bauer, H., Röntgenauslösung von Chromosomenmutationen bei Dro-

sophila. II. Chromosoma 2 (1942). Bauer, H., M. Demerec und B.

Bauer, H., Röntgenauslösung von Chromosomenmutationen bei Dro-

rays. J. of exper. Zool. 4 (1908).

sophila. Chromosoma 1, 348 (1939).

Kaufmann, X-ray induced chro-

mosomal alterations in Drosophila.

Bauer, H., und J. Le Calvez, Das

Genetics 23, 610 (1938).

Verhalten der Chromosomen

Ascaris megalocephala nach Rönt-

genbestrahlung. Chromosoma (Ber-

Bauer, H., und W. Lerche, Die Aus-

lin) 2, 593 (1944).

lösung von zygotisch-letalen Mutationen bei Phryne fenestralis durch

Röntgenbestrahlung der Spermien.

Chromosoma (Berlin) 2, 482 (1943)

Bauer, H., und N. W. Timoféeff-Ressowsky, Genetik und Evolu-

- Berg, R. L., The relative mutation frequencies in Drosophila chromosomes. C. R. Acad. Sci. USSR. (1934).
- Berg, R. L., The relative frequency of mutations in different chromosomes of Drosophila melanogaster I. Lethal mutations. Genetics 22 (1937).

Ton

- Berg, R. L., The relative frequency of mutations in different chromosomes of Drosophila melanogaster. II. Sterility mutations. Genetics 22 (1937).
- rility mutations. Genetics 22 (1937).

 Bermann, Z., Mutation rate at different stages of spermatogenesis in Drosophila. Bull. Biol. Med. Exp. 2 (1936).
 - Bertalanffy, L. von, Bemerkungen zum Modell der biologischen Elementareinheiten. Naturwiss. 32, 26

Evolution der Organismen, Jena

tionsforschung bei Tieren. In: Die

G. Wyckoff, J. inf. Disease 65, 43

-Asparagin und chemisch verwand-

ten Substanzen durch Röntgenstrahlen und ultraviolettes Licht.

Becker, P. J., Photochémische Veränderungen von l-Asparaginsäure,

(1939).

Beard, J. W., W. R. Bryan und R. W.

(1943).

- Best, R. J., The effect of light and temperature on the development of primary lesions of the viruses of tomato spotted wilt and tobacco mosaic. Austral. Journ. Experim. Biol. a. Med. Sci. 14, 223 (1936).
 - Best, R. J., The quantitative estimation of relative concentrations of the viruses of ordinary and yellow tobacco mosaics and of tomato spotted

E. J. Rose, The effect of X-ray upon bacteriophage and upon the

Beckwith, T. D., A. R. Olson and

Strahlenther. 50, 357 (1934).

- Austral. J. exp. Biol. 15, 65 (1937) wilt by the primary lesion method
- Rethe, H., Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. Ann. d. Physik 5, 325
- Biebl, R., Weitere Untersuchungen der α-Strahlen auf die Pflanzenzelle. Protoplasma über die Wirkung 35, 187 (1940).
- Slackwood, O., X-ray evidence as to the size of the gene. Phys. Rev. 37,
 - Slackwood, O., Further evidence as to the size of the gene, and as to the energy of mutation by UV-rays. Phys. Rev. 40, 1034 (1932). 1698 (1931).
- plants grown from seeds exposed to S. Satina, A. G. Avery, J. L. glakeslee, A. F., A. D. Bergner, Cartledge und J. S. Potter, Analysis of Datura stramonium X-rays. Anat. Rec. 44 (1929).
 - Slau, M., und K. Altenburger, Über einige Wirkungen von Strahlen II. Physik 12, 315 (1922).
- denstrahlung in Gasen bei großer Bloch, S., Über die sekundäre Katho-Primärgeschwindigkeit. Ann. d. Phy. sik 38, 559 (1912).
- Lobašow, Die Entstehung der Translokation und Alter der Keim-Sogatschenko, W. G., und M. E. zellen bei Drosophila melanogaster. Trav. Soc. Natur. Leningrad. 65 (1936).
- Atomtheorie und Naturbeschreibung. Berlin 1931. Sohr, N.,
- Sohr, N., Licht und Leben. Naturwiss. 21, 245 (1933).
- Conét-Maury, P., Evaluation par irradiation a de la taille des ultra virus. Journ. Chim. Physique 39, 116
- Sonét-Maury, P., Methodes statisti-

- ques de titrage des ultravirus. Ann Inst. Pasteur 68, 491 (1942)
- ultravirus. Aus C. Levaditi, P. Lépine Bonét-Maury, P., Irradiation et méthodes statistiques de titrage des et J. Verge: Les Ultravirus des Maladies animales, Paris 1943.
- Bonét-Maury, P., Evaluation, par irradiation alpha, de la taille du virus de la fièvre aphteuse. Ann. Inst. Pasteur 69, 22-26 (1943).
 - Bonét-Maury, P., und H. Noury, Détermination par la méthode d'irration, des dimensions des virus de la fièvre aphteuse, souche neurotrope.
 - C. R. Soc. Biol. Paris 137, 276 (1943). Bonét-Maury, P., et H. R. Olivier, Actions des radiations ionisantes sur les bactéries. Bull. Soc. Chim. Biol. Paris 19, 1598 (1937).
 - Bonhoeffer, K. F., und P. Harteck, Grundlagen der Photochemie. Dres den (1933).
- Born, H. J., G. Melchers, K. Pätau, und K. G. Zimmer, Inaktivierungsversuche an Tabakmosaikvirus mit ionisierenden Strahlen. ImDruck
- Brattain, K. G., Decomposition and synthesis of hydrogen iodide by alpha particles. J. physic. chem. 42,
- Braun, R., Vergleich der biologischen Wirkungen von Röntgen- und Gammastrahlung. Strahlenther. 38, 11
- (1930). Braun, R., Vergleich der biologischen Wirkung von Röntgen- und Gam-mastrahlung. Fortschr. Geb. Rönt-genstr. 42, Kongr.-Heft (1930).
- logische Wirkung verschiedener Röntgenstrahlenqualitäten. Strah-Braun, R., und H. Holthusen, Einfluß der Quantengröße auf die biolenther. 34, 707 (1929).
 - Breslawez, L., und A. S. Afanass-

- eva. The action of X-rays on the rye. II. X-radiation of seeds. Cytologia 8 (1937).
 - Bridges, C. B., Salivary chromosome maps J. Hered. V, 26 (1935)
 - Bridges, C. B., The Bar gene reduplication. Science 83 (1936).
- Broadfoot, W. C., Possibilities of the deposits on gene mutations. Science the great Bear Lake pitch-blend influence of natural radiations from 75 (1932).
 - Broda, E., Mode of chemical action of X-rays on a non-aqueous solution. Nature 151, 448 (1943).
 - Brode, R. B., The quantitative study of the collisions of electrons with atoms. Rev. Mod. Physics 5, 257
- and Bronshtein, Z. G., Experiments on the production of mutations by X-rays and on genogeography in Daphnia magna. Proc. 4. russian Cong., Zool. Anat. Histol., Kiew (1930).
 - Brooks, S. C., The kinetics of inactivation of Complement by light. Journ. Gen. Physiol. 3, 169 (1920).
- Brooks, S. C., The effects of irradiation on venoms, toxins, antibodies and Biological effects of radiations, New related substances. In B. M. Duggar, York und London (1936) pg. 341ff. tration of radioactive substances in Brunowsky, B. H., On the concen-
- stribution of lesions induced by Bryan, W. R., und J. W. Baerd, Factors determining frequency dipapilloma and vaccinia virus. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43, 380 (1940).
- Buchholz, J. T., und A. F. Blakeslee, Radium experiments with Datura. 1. The identification and transmission of lethals of pollen

- treated parents. J. Hered. 21 (1930) tube growth in F, from radium
- Buchholz, J. T., und A. F. Blakes. effect on the immediate progeny of pollen treated with X-ray and ralee, A comparison of the lethal dium. Anat. Rec. 51 (1931).
 - Buchmann, E., Über die Auslösung von Sekundärelektronen durch Elektronen von 1-30 Kilovolt. Ann. d. Physik 87, 509 (1928).
- Buchmann, W., und K. G. Zimmer, Röntgenstrahlen durch Einbringung nismus I. Zsch. Vererbungsl. 78, 148 Zur Frage der Steigerung der muschweratomiger Salze in den Orga-Wirkung tationsauslösenden (1940).
- Buchmann, W., und K. G. Zimmer, Zur Frage der Steigerung der muta. tionsauslösenden Wirkung der Röntgenstrahlen durch Einbringung schweratomiger Salze in den Organismus III. Zsch. Vererbungsl. 79 192 (1941).
- biologischen Chemie. Angew. Che-Butenandt, A., Neue Probleme der mie 51, 617 (1938).
 - Butenandt, A., H. Friedrich-Fres. Beitrag zur Feinstruktur des Tabak. mosaikvirus. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chemie 274, 276 (1942). ka, St. Hartwig und G. Scheibe,

iving organismus. Acad. Sci. USSR.

- Camara, De Sousa A. da, Efeitos dos stituto Superior de Agronomia 7 ticum monococcum. Anals de In-Raios - X nos cromosomas do Tri-(1935).
 - Caspersson, T., Über den chemischen Aufbau der Strukturen des Zellkerns. Scand. Arch. Physiol. 78,
 - den Caspersson, T., Studien über Suppl. 8 (1936).

Eiweißumsatz der Zelle. Naturwiss. 29, 33 (1941).

Catcheside, D. G., X-ray treatment of Oenothera Chromosomes. Genetica 17 (1935).

tica 17 (1935).
Catcheside, D. G., Recessive mutations induced in Oenothera blandina by X-rays. Genetica 19 (1937).

Catcheside, D. G., The effect of X.ray dosage upon the frequency of induced structural changes in the chromosomes of Drosophila melanogaster. Journ. Genet. 36, 307 (1938).

Catcheside, D. G., The bearing of the frequencies of X-ray induced interchanges in maize upon the mechanism of their induction. Journ. Genetics 36, 321 (1938).

Catcheside, D. G., und D. E. Lea, The effect of ionization distribution on chromosome breakage by X-rays. Journ. Genetics 45, 186 (1943).

Catsch, A., Versuche an Drosophila melanogaster über die Dosisabhängigkeit strahleninduzierter Chromosomenbrüche. Vererbungsl. im Druok

Catsch, A., A. Kanellis und Gh. Radu, Überden Einfluß des Alterns bestrahlter Spermien auf die Rate röntgeninduzierter Translokationen bei Drosophila melanogaster. Naturwiss. Heft 33/34 (1943).

Catsch, A., A. Kanellis, Gh. Radu, P. Welt, Über die Auslösung von Chromosomenmutationen bei Drosophila melanogaster mit Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlängen. Naturwiss. 32, 228 (1944).

Catsch, A., O. Peter, P. Welt, Vergleich der chromosomenmutationsauslösenden Wirkung von Röntgenstrahlen und schnellen Neutronen bei Drosophila melanogaster. Naturwiss. 32, 230 (1944).

Catsch, A., und I. B. Panschin,

Uber die Entstehung der Chromosomenmutationen. Z. Vererbungslehre 82 (1944).

Catsch, A., und Gh. Radu, Über die Abhängigkeit der röntgeninduzierten Translokationsrate vom Reifezustand der bestrahlten Gameten bei Drosophila melanogaster. Naturwiss. Heft 31/32 (1943).

Catsch, A., und Gh. Radu, Die Abhängigkeit der röntgeninduzierten Translokationsrate bei Drosophila melanogaster von der Intensität der angewandten Bestrahlungsdosis.

Naturwiss. Heft 35/36 (1943).

Catsch, A., Gh. Radu und A. Kanellis, Die Dosisproportionalität der durch Röntgenbestrahlung ausgelösten Translokationen zwischen II, und III. Chromosom bei Drosophila melanogaster. Naturwiss. Heft 31/32 (1943).

Chamberlain, K., The fine structure of certain X-ray absorption edges. Phys. Rev. 26, 525 (1925).

Clark, A. J., The mode of action of druges on cells. London (1933).

Clark, G. L., and W. S. Coe, Photoohemical reduction with X-rays and effects of addition agents. Journ. Chem. Phys. 5, 97 (1937). Clark, G. L., and K. R. Fitch, Chemi-

cal effects of X-rays upon some aromatic colours and dyes. Radiology 17, 285 (1931).

Clark, G. L., and L. W. Pickett, Some new experiments on the chemical effects of X-rays and the energy

Chem. Soc. 52, 465 (1930).
Clark, G. L., L. W. Pickett and E. D. Johnson, New studies on the chemical effects of X-rays. Radiology 15, 245 (1930).

relations involved. Journ. Amer.

Clark, H., A theoretical consideration

of the action of X-rays on the proto-

zoon colpidium colpoda. Journ. Gen. Physiol. 10, 623 (1927).

Clark, H., and J. H. Northrop, The inactivation of trypsin by X-rays. Journ. Gen. Physiol. 9, 87 (1925).

Colwell, H. A., The mode of action of radium and X-rays on living tissues. New York - Oxford (1935). Condon, E. U., and H. M. Terrill, Quantum phenomena in the biolo-

gical action of X-rays. Journ. Cancer Res. 11, 324 (1927).
Crabtree, H. C., and L. H. Gray,

The influence of wavelength on the biological effectiveness of radiation. Brit. Journ. Radiol. 12, 39 (1939). Creighton, M., The effects of X-rays on mitotic and meiotic chromosomes and cell division in Chortippus longicornis (Orthoptera). J. of exper. Zool. 87, 347 (1941)

Cronheim, G., S. Goetzky und P. Günther, Der Zerfall des Benzophenondiazids und einiger anderer Stickstoffverbindungen unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Strahlenther. 43, 379 (1932).

Cronheim, G., und P. Günther, Die Energieausbeute bei der Zersetzung von Chloroform durch Röntgenstrahlen und der Mechanismus dieser und ähnlicher Röntgenreaktionen. Zsch. Physikal. Chem. B 9, 201

Crowther, J. A., Some considerations relative to the action of X-rays on tissue cells. Proc. Roy. Soc. 96, 207 (1924).

Crowther, J. A., The action of X-rays on Colpidium colpoda. Proc. Roy. Soc. B 100, 390 (1926).
Crowther, J. A., A theory of the action of X-rays on living cells. Proc.

Camb. Phil. Soc. 23, 284 (1927). Crowther, J. A., An analysis of some observations on the action of X-rays

on Drosophila eggs. Brit. Journ. Radiol. 23, 292 (1927).

Crowther, J. A., Die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen. Strahlenther. 62, 569 (1938).

Crowther, J. A., and H. Liebmann, An effect of X-radiation on the potential of colloidal graphite. Nature 140, 28 (1937).

Curie, P., Sur l'étude des courbes de probabilité relatives à l'action des rayons X sur les bacilles. C. R. Acad. Sci. 188, 202 (1929).

Dänzer, H., Über einige Wirkungen von Strahlen VII. Zsch. Physik 89, 421 (1934).

Dale, W. M., The effect of X-rays on enzymes. Biochem. Journ. 34, 1367 (1940).

Dale, W. M., The effect of X-rays on the conjugated protein d-aminoacid oxidase. Biochem. Journ. 36, 89 (1942).

Dale, W. M., Effect of X-rays on aqueous solutions of biologically active compounds. Brit. Journ. Radiol. 16, 171 (1943).

Dale, W. M., W. J. Meredith und M. C. K. Tweedie, Mode of action of ionizing radiations on aqueous solutions. Nature 151, 280 (1943).

Darlington, C. D., Recent advances in cytology. London (1937).

in cytology. London (1937). Dehlinger, U., Cher die Morphologie des Gens und den Mechanismus der Mutation. Naturwiss. 25, 138 (1937).

Delaunay, L. N., Experimentelle Erzeugung erblicher Variationen beim Weizen durch Röntgenbestrahlung junger Ähren. Trudy Vses. Sjezda Genetikei i Selekzii 2 (1929).

Delaunay, L. N., Röntgenexperimente mit Weizen. Wiss. Select. Inst. Kiew 6 (1930).

- schaft von röntgenisierten Ähren Delaunay, L. N., Die Chromosomenaberranten in der Nachkommen. einer reinen Linie von Triticum vulgare albidum. Z. indukt. Abstam mungsl. 52 (1930).
 - Delaunay, L. N., Resultate eines dreijährigen Röntgenversuches mit Wei zen. Der Züchter 3 (1931).
- Delaunay, L. N., Die Chromosomenschaft von röntgenisierten Ähren einer Linio von Triticum vulgare aberranten in der Nachkommen albidum. Z. indukt. Abstammungsl. **55** (1931).
- Delaunay, L. N., X-ray mutations in wheat. Trudy Labor. Genet. 9 (1932)
 - Delaunay, L. N., Experimentell erhaltene Mutationen beim Weizen. Charkow, Inst. f. Pflanzonzüchtg (1934).
- Demerec, M., Effect of temperature on the rate of change of the miniature-3-gamma gene of Drosophila virilis. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 18 (1932).
 - Demerec, M., The effect of X-ray dosage on sterility and number of lethals in Drosophila melanogaster. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 19. 1015 (1933).
- Demerec, M., What is a gene? J. Hered. 24 (1933).
- Demerec, M., Effect of X-rays on the rate of change in the unstable miniature-3 gene of Drosophila virilis. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.
- Demerec, M., The gene and its role in ontogeny. Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology
- Demerec, M., Unstable genes. Bot.
- Demerec, M., Role of genes in evolution, Amer, Naturalist 69 (1935).

- Demerec, M., The nature of mutations. The collect. Nat. 11 (1936)
- Demerec, M., Frequency of cell-lethals among lethals obtained at random in the X-chromosome of Drosophila melanogaster. Proc. Acad. Nat. Sci. Philad. 22 (1936).
- Demerec, M., Heredity and Radiation. Radiology 27 (1936).
- nism of the origin of X-ray induced Demerec, M., und U. Fano, Mechain Drosophila mclanogaster. Proc. Nat. Acad. Sci. notch deficiencies 27, 24 (1941).
- Relation between the X-ray dosage Demorec, M., und J. G. Farrow, disjunction of X-chromosomes in Drosophila virilis. Proc. Nat. Acad. and the frequency of primary non-Sci. U.S.A. 16 (1930).
- Dessauer, F., Uber einige Wirkungen von Strahlen. I. Zsch. Physik 12, 38 (1922).
- Dessauer, F., Untersuchungen über lung und Theorie. Zehn Jahre das Grundproblem der biologischen Strahlenwirkungen. I. Problemstel-Forsch. Physik-Med. Grenzgebiet. Leipzig (1931).
 - Dessauer, F., Über primäre Vorgänge der Strahlenwirkung. Arch. Ex-perim. Zellforschg. 11, 65 (1931).
- Dessauer, F., Quantenphysik der bio-logischen Röntgenstrahlenwirkun-Dietz, T. J., Volume-increase of bacgen. Zsch. f. Physik 84, 218 (1933). teria from X-ray irradiation. Radiology 24, 31 (1935).
 - Dobzhansky, Th., Genetical and cytological proof of translocation involving the third and fourth chromosomes of Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 49 (1929).
- Dobzhansky, Th., Cytological map of the second chromosome of Drosg.

- 50 melanogaster. Biol. Zbl.
- Dobzhansky, Th., Cytological map of the X-chromosome of Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 52 (1932).
- Dobzhansky, Th., Position effects of genes. Biol. Rev. 11 (1936).
- Doerr, R., und C. Hallauer, Handbuch der Virusforschung. (1939).
- Dognon, A., Le mesure et l'action Electrol. 10, 145 (1926) und 10, 210 biologique des rayons X de différentes longueurs d'onde. Journ. Radiol
- Dognon, A., Action de la température sur la radiosensibilité de l'œuf d'Ascaris. C. R. Soc. Biol. 94, 466 (1926).
 - ture upon the biological action of Dognon, A., The influence of tempera-X-rays. Arch. Physical Therapy 55 (1928).
- Dognon, A., Les notions récentes sur tions: Intervention des quanta dans le mécanisme d'action des radiales réactions biologiques. Rev. d'Actinol. 6, 577 (1930)
- Dognon, A., L'action biologique des radiations. Les vues ne reelles et d'onde. Journ. Belge Radiol. 21, 233 l'action des différentes longueurs (1932).
- Dognon, A., Action biologique de différentes longeurs d'onde sur l'œuf d'Ascaris. C. R. Acad. Sci. 194, 2336 monochromatiques rayons X
- Dognon, A., et C. Piffault, L'action immédiate des rayons X sur un protozoaire (paramécie). C. R. Soc. Biol. 107, 1272 (1931).
 - Dognon, A., et C. Piffault, Action comparée des rayons X et ultraviolets sur un protozoaire (para

- mécie). C. R. Soc. Biol. 107, 1501
- Dognon, A., et C. Piffault, La senyons X. C. R. Soc. Biol. 107, 1503 sibilisation des paramécies aux ra-
- Dognon, A., et J. C. Tsang, Le coefficient de température de l'action des rayons ultraviolets sur l'œuf d'Ascaris. C. R. Soc. Biol. 98, 22 (1928).
- Dozorceva, R., Artificial mutations in Pteromalus puparum induced by radium irradiation. C. R. Acad. Sci. USSR. 4 (1934).
 - Dreyer, G., and M. L. Campbell-Renton, A quantitative study of bacteria. Proc. Roy. Soc. B 120, 447 the action of ultraviolet light on
 - (1936). Dreyer, G., und O. Hanssen, Recherches sur les lois de l'action de la lumière sur les glucosides, les enzymes, les toxines, les anticorps C. R. Acad. Sci. 145, 564 (1907).
- Duane, W., und O. Scheuer, Recherches sur la décomposition de l'eau par les rayons alpha. Le Radium 10, 33 (1913).
- Dubinin, N. P., The theory of the centers of the gene. Proc. 4. Allruss. Congr. Zool. Anat. Hist. Kiew
- Dubinin, N. P., On the origin of deleted X-chromosome. Żurn. Exper. Biol. V, 6 (1930).
- Dubinin, N. P., Experimental reduction of the number of chromosome pairs in Drosophila melanogaster. Biol. Žurn. 3 (1934).
- Dubinin, N. P., und V. Khvostova, The mechanism of the formation of ments. Biol. Zurn. 4 (1936)
 - Dubinin, N. P., V. V. Khvostova mal abberrations, lethal mutations und V. V. Mansurova, Chromoso-

and X-ray dosage. C. R. Acad. Sci. URSS 31, 387 (1941).

Dubinin, N. P., und B. Sidorov, Relation between the effect of the gene and its position in the system. Biol. Žurn. 3 (1934).

Dubinin, N. P., und B. Sidorov, The position effect of the Hairy gene. Biol. Žurn. 4 (1935).

G. Tiniakov, Intraspecific Dubinin, N. P., N. N. Sokolov und chromosome variability. Biol. Zurn. 6 (1937).

A study of mutations arising at the Bar locus in Drosophila melanogaster. Bull. Biol. Med. Exp. 1 Dubinin, N. P., und E. N. Volotov, (1936)

Acad. Sci. USSR. Ser. VII, Nr. 8-9 autosomal genes with recessive le-Dubovsky, N., und Z. Kelstein, Reverse mutations of dominant thal action in Drosophila. Bull (1935).

Duggar, B. M., Biological effects of radiation. New York und London (1936).

Irradiation of plant viruses and of tic light. I. The virus of typical cescens as influenced by ultraviolet Duggar, B. M., and A. Hollaender, and visible light. Journ. Bacter. 27, micro-organisms with monochromatobacco mosaic and serratia mar-219 (1934).

Irradiation of plant viruses and of tic light. II. Resistance to ultraviolet radiation of a plant virus as Duggar, B. M., and A. Hollaender, micro-organisms with monochromacontrasted with vegetative and spore stages of certain bacteria.

Dunning, W. F., A study of the effect of X-ray radiation on occurence of abnormal individuals, mutation rate, Journ. Bacter. 27,, 241 (1934).

Jensen-Sarkom. Biol. Medd. Danske

Vidensk. Selsk. 17, Nr. 8 (1942).

Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Umsatz der Nukleinsäure im

sitic wasp Habrobracon juglandis viability and fertility of the para-(Ashmead). Genetics 16 (1931).

Eberhardt, K., Uber den Mechanissomenmutationen bei Drosophila melanogaster. Chromosoma 1, 317 mus strahleninduzierter ChromoEberhardt, K., Vergleich der chromosomalen bruchauslösenden Wirkung von Röntgen- und Neutronenstrahlen bei Drosophila. Naturwiss. 31 (1943).

rende Wirkung der X-Strahlen und Efroimson, W. P., Die transmutiedas Problem der genetischen Evoution. Biol. Zbl. 51 (1931).

Efroimson, W. P., Temperatur und Mutationen. Biol. Zurn. 1 (1932).

Ehrismann, O., und W. Noethling, Über die baktorizide Wirkung monochromatischen Lichts. Z. Hyg. 113, 597 (1932).

Ellinger, F., The goldfish as a new radiation therapy. Radiology 35, biologic test object in experimental 563 (1940).

Emerson, R. A., The frequency of somatic mutation in variegated Emerson, R., und W. Arnold, J. pericarp of maize. Genetics 14 (1929) gen. Physiol. 16, 191 (1932).

The action of ultraviolet radiation on dermatophytes. II. Mutations induced in cultures of dermatophy-Emmons, C. W., und A. Hollaender, tes by exposure of spores to monoradiation. Amer. Journ. Botany 26, 467 (1939). Euler, H. v., und G. v. Hevesy. ultraviolet chromatic

Evans, T. C., Variations in susceptibility to X-rays of Melanoplus differentialis eggs during development. Physiologic Zoöl. 8, 521 (1935).

grasshopper eggs during early development. Physiologic Zoöl. 9, 443 tative changes in radiosensivity of Evans, T. C., Qualitative and quanti-(1936).

diating 1-day eggs. Physiologic Zoöl. 14, 163 (1941). ray effects on the development of the grasshopper egg. 1. Effects on subsequent development of irra-Evans, T. C., Sequence of Roentgen

Exner, F. M., and C. Packard, A biological measurement of radium gamma rays. Radiology 25, 391 (1935).

Exner, F. M., and H. Zaytzeff-Jern, The effect of X-rays on bacteriophage. Journ. Appl. Physics 12, 338 Eyster, W. H., Genetics of Zea mays. Bibliographia Genetica 11 (1934).

Fabergé, A. C., The equivalent effect of X-rays of different wave-length on the chromosomes of Tradescantia. Journ. Genet. 40, 379 (1940).

Failla, G., and P. S. Henshaw, The relative biological effectiveness of X-rays and gamma-rays. Radiology Fano, U., The significance of the hit theory of radiobiological actions. 17, 1 (1931).

Fano, U., Production of ion clusters Journ. Appl. Physics 12, 347 (1941).

Forssberg, A., Über einige biologische fication of genetic phenomena. Proc. by X-rays. Nature 151, 698 (1943). Fisher, R. A., The evolutionary modi-Intern. Congr. Genet. 1 (1932)

Rücksicht auf die gleichzeitige Einwirkung anderer Faktoren. Acta Gammastrahlen, insbesondere mit radiol. (Stockholm) 16, 204 (1935).

Roentgen-rays and y-rays in a Forssberg, A., Some experiments in irradiationg Drosophila eggs with magnetic field. Acta radiol. (Stockholm) 21, 213 (1940).

Forssberg, A. G., Studien über einige und Gammastrahlen, insbesondere biologische Wirkungen der Röntgenam Phycomyces Blaklesleeanus. Acta Radiol. (Stockholm) Suppl. 49

(1943). Fricke, H., The reduction of oxygen diation of its aqueous solution with X-rays. Journ. Chem. Physics 2,

556 (1934). Fricke, H., The decomposition of hydrogenperoxyde by the irradiation of its aqueous solution with X-rays. Journ. Chem. Physics 3,

364 (1935). Fricke, H., The chemical properties of X-ray activated molecules with cule. Cold Spring Harbor Symposia special reference to the water mole Quant. Biol. 3, 55 (1935).

Fricke, H., The chemical physical foundation for the biological effects of X-rays. Libro de oro por Prof. Dr. Angel H. Roffo 404 (1936).

Fricke, H., The denaturation of proteins by high frequency radiations. Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. 6, 164 (1938)

solutions by X-rays. Journ. Amer. combe, The reduction of chromate Fricke, H., and E. R. Browns. Chem. Soc. 55, 2358 (1933)

Fricke, H., and E. R. Brownscombe, Inability of X-rays to decompose water. Phys. Rev. 44, 240 (1933).

Fricke, H., and M. Demerec, The

und biochemische Wirkungen der

influence of wave-length on genetic effects of X-rays. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 23, 320 (1935).

Fricke, H., and E. J. Hart, The transformation of formic acid by irradiation of its aqueous solution with X-rays. Journ. Chem. Physics 2, 824 (1934).

Fricke, H., and E. J. Hart, The oxydation of Fe+* to Fe+* by the irradiation with X-rays of solutions of ferrous sulfate in sulfuric acid. Journ. Chem. Physics 3, 60 (1935).

Fricke, H., and E. J. Hart, The oxydation of the nitrite to the nitrate ion by irradiation of its aqueous solutions with X-rays. Journ. Chem. Phys. 8, 365 (1935).

ricke, H., and E. J. Hart, The decomposition of water by X-rays in the presence of the iodide or bromide ion. Journ. Chem. Phys. 8, 596 (1935).

Fricke, H., and E. J. Hart, The oxydation of the ferrocyanide, arsenite und selenite ions by the irradiation of their aqueous solutions with X-rays. Journ. Chem. Phys. 8, 596

Fricke, H., and E. J. Hart, Studies of reactions induced by the photoactivation of the water molecule. I. Journ. Chem. Phys. 4, 418 (1936). Fricke, H., E. J. Hart and H. P. Smith, Chemical reactions of or-

ganic compounds with X-ray activated water. Journ. Chem. Phys. 6, 229 (1933).

Fricke, H., und St. Morse, Chemische, Kolloidale und biologische Wirkungen von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge in ihrem Verhältnis zur Ionisation der Luft. II. Strahlenther. 26, 749 (1927).

Fricke, H., und St. Morse, Die Verwendung der Oxydation einer ver-

dünnten Ferrosulfatlösung als Eichungsmaß der Röntgenstrahlendosis. Strahlenther. 26, 757 (1927), ricke. H., and St. Morse. The ac-

Fricke, H., and St. Morse, The action of roentgenrays on solutions of ferrosulphate in water. Amer. Journ. Roentgenol, 18, 426 (1927).

Frioke, H., and St. Morse, The ohemical action of roontgenrays on dilute ferrosulphate solutions as a measure of dose. Amer. Journ. Roentgenol. 18, 430 (1927).

Fricke, H., and St. Morse, The action of X-rays on ferrous sulphate solutions. Phil. Mag. 7, 129 (1929).

Fricke, H., and B. W. Peterson, Action of Roentgen-rays on solutions of oxyhemoglobin in water. Amer. Journ. Roentgenol. 17, 611 (1927).

Fricke, H., und B. W. Petersen, Chemische, kolloidale und biologische Wirkungen von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge in ihrem Verhältnis zur Ionisation der Luft. I. Strahlenther. 26, 329 (1927).

Fricke, H., and M. Washburn, The reduction by X-rays of aqueous chromic acid solutions and the influence of added organic substances. Phys. Rev. 40, 1033 (1932).

Friesen, H., Die kosmischen Strahlen und der Mutationsprozeß. C. R. Acad. Sci. USSR. 10 (1936).

Furch, R., Uber die asymptotische Halbierung der Exponentialreihe und der Gammafunktion bei grofen Argument. Zsch. Physik 112,

-1

Gärtner, O., Absolute Intensitätamessungen an Röntgenstrahlen. Ann. d. Physik 2, 94 (1929).

Faffron, H., und K. Wohl, Zur Theorie der Assimilation. Naturwiss. 24, 81 und 103 (1936).

Radium on plants. Mem. New York Bot. Garden 4 (1908).

Gager, S. C., Effects of exposing germcells to the rays of radium. Anouncement to the A.S.A.S. 1907. Science 27 (1908).

Gager, S. C., and A. F. Blakeslee, Chromosome and gene mutations in Datura following exposure to radium rays. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 18 (1927).

Gates, F. L., A study of the bactericidal action of ultraviolet light. III.
The absorption of ultra violet light by Bacteria. Journ. Gen. Physiol. 14, 31 (1930).

by Bacteria. Journ. Gen. Physiol. 14, 31 (1930). Gates, F. L., The ultraviolet absorption spectrum of pepsin. Journ. Gen. Physiol. 17, 797 (1934).

Gates, F. L., Results irradiating staphylococcus aureus bacteriophage with monochromatic ultraviolet light. Journ. Exper. Med. 60, 179 (1934).

Geigy, R., Action d l'ultra-violet sur le pole germinal dans l'œuf de Drosophila melanogaster. Rev. Suisse de Zool. 38 (1931).

Gentner, W., und K. Schwerin, Uber die Abhängigkeit der Strahlungsreaktion des Eiweißes von der Strahlungsintensität im Ultraviolett. Biochem. Zsch. 227, 286 (1930).

Gerassimov, Über den Einfluß des Kerns auf das Wachstum der Zelle. Bull. Soc. Nat. Moscou (1901).

Giese, A. C., und P. A. Leighton, Quantitative studies on the photolethal effects of quartz ultraviolet radiation upon paramecium. Journ. Gen. Physiol. 18, 557 (1933).

Giles, N., The effect of fast neutrons on the chromosomes of Tradescantia. Proc. Nat. Acad. Sci. 26, 567

Giles, N., The effect of fast neutrons on the chromosomes of Tradescantia. Journ. Appl. Physics 12, 347 (1941).

Glasser, O., und F. R. Mautz, Studies on the effect of Roentgen-rays and gamma rays upon the eggs of Drosophila melanogaster. Amer. Journ. Roentgenol. 29, 815 (1933).

Glembozky, J. L., Comparative rate of direct and reverse mutations in the loci of yellow, achaete, scute, white and forked in Drosophila melanogaster. Biol. Zurn. 5 (1936).

Glocker, R., Das Grundgesetz der physikalischen Wirkung von Röntgenstrahlen und seine Beziehung zum biologischen Effekt. Strahlenther. 26, 147 (1927).

Glocker, R., Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Zelle als physikalisches Problem. Festschr. Techn
Hochsch. Stuttgart, Berlin 1929.

Glocker, R., Radiology 18, 13 (1932). Glocker, R., Die physikalischen Grundlagen der Strahlenbiologie. Strahlenther, 48, 1 (1933).

Glocker, R., Über die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. VI. Strahlenther. 49, 251 (1934).

Glocker, R., G. A. Kugler und H. Langendorff, Strahlenbiologische Versuche als Grundlage einer Therapie mit schnellen Kathodenstrahlen. Strahlenther. 51, 129 (1934).

Glocker, R., H. Langendorff und M. Langendorff, Gibt es eine obere Dosisgrenze für die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen? Naturwiss. 316 (1933).

Glocker, R., H. Langendorff und A. Reuss, Gesetzmäßigkeiten der

Zeitfaktorwirkung bei Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 42, 148 Glocker, R., H. Langendorff und A. Reuss, Über die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte, III. Strahlenther. 46, 517 (1933).

Glocker, R., und A. Reuss, Uber die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. I. Strahlenther. 46, 137 (1933).

Glocker, R., und A. Reuss, Versuche über die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte, V. Strahlenther. 47, 28 (1933).

Glocker, R., und O. Risse, Uber die photochemische Wirkung von Röntgenstrahlen. Zsch. Physik 48, 845 (1928).

(1928).

Götzky, S., und P. Günther, Die Amegung der Chlorkmallgasreaktion durch Röntgenstrahlen. Zsch. Physikal. Chem. B 26, 373 (1934).

Goldat, S. J., Direct and reverse mutations in the loci of yellow, achaete and scute. Biol. Zurn. 5 (1936).

Goldhaber, G., und J. Leibowitz, Inactivation of enzymes by irradiation. Nature 152, 274 (1943).

Goodsell, S. F., The relation between X-ray intensity and the frequency of deficiency in the maize endosperm. Anat. Rec. 47 (1930).

Goodspeed, T. H., The effects of X-rays and redimm on the species of

X-rays and radium on the species of the genus Nicotiana. Journ. Hered. 20 (1929). Goodspeed, T. H., Induced chromosome alterations. Biol. effects of

tural chromosome altorations induced by X-rays and radium. Cytologia 1 (1930).

Goodspeed, T. H., und A. R. Olson, The production of variations in Nicotiana by X-ray treatment. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 14 (1928). Gowen, J. W., Inactivation of to-

towen, J. W., Inactivation of tobacco-mosaic virus by X-rays. Science (N. Y.) 84, 536 (1936).

Gowen, J. W., The size of the tobacco mosaic virus from X-ray determinations. Proc. Nat. Acad. Sci. 26, 8 (1940).

Gowen, J. W., and E. H. Gay, Gene number, kind and size in Drosophila. Genetics 18, 1 (1930).

Gowen, J. W., and A. M. Lucas, Reaction of variola vaccine virus to roentgen rays. Science. (N. Y.) 1939, II, 621.

Gowen, J. W., und W. C. Price, Inactivation of tobacco-mosaic virus by X-rays. Science 84, 536 (1936). Gray, L. H., An ionization method for the absolute measurement of γ -ray energy. Proc. Roy. Soc. A 156, 578 (1936).

Gray, L. H., Radiation dosimetry. Brit. Journ. Radiol. 10, 600 (1937). Gray, L. H., Measurement of neutron dose in biological experiments. Nature 144, 439 (1939). Gray, L. H., Quantitative definition of ionizing radiation s, Studymeeting of the international institute of intellectual co-operation in collaboration with the international union of biological sciences. Groningen 30. V. bis 1. VI. 1939.

Gray, L. H., J. C. Mottram, J. Read and F. G. Spear, Some experiments upon the biological effects of fast neutrons. Brit. J. Radiol. 13, 371 (1940).

Fray, L. H., J. Read and M. Poynter, The effect of ionizing radiations on the broad bean root. V. The lethal action of X-radiation. Brit. Journ. Radiol. 16, 125 (1943).

Griffith, H. D., und K. G. Zimmer, The time-intensity factor in relation to the genetic effects of radiation. Brit. Journ. Radiol. 8 (1935).

Grüneberg, H., Ein Beitrag zur Kenntnis der Röntgenmutationen des X-Chromosoms von Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 49 (1929).

des X-Chromosoms von Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 49 (1929). Grüneberg, H., Über die zeitliche Begrenzung genetischer Röntgenwirkungen bei Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 51 (1931).

Günther, P., und G. Cohn, Die Anregung von Gasreaktionen durch Ionen. Zsch. Physikal. Chemie B 26, 8 (1934).

Günther, P., und L. Holzapfel, Die Röntgenempfindlichkeit von flüssigem Wasser und Eis. Z. Physik. Chem. 44, 374 (1939).

Günther, P., und G. Leichter, Der Zerfall von Jodwasserstoff und die Bildung von Bromwasserstoff unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Z. Physik. Chem. 34, 443 (1936).

Günther, P., H. D. von der Horst und G. Cronheim, Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Chloroform und ähnliche Verbindungen. Zsch. Elektrochem. 34, 616 (1928). Günther, P., L. Lepin und K. Andreew, Der Zerfall des festen Bariumazids unter dem Einfuß von riumazids unter dem Einfuß von

dreew, Der Zerfall des festen Bariumazids unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Zsch. Elektrochem. 36, 219 (1930).
Günther, P., und H. Theobald, Der Zerfall von Azomethan unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen. Zsch.

Linnuis von Kontgenstrahlen. Zsch. Physik. Chem. B 40, 1 (1938). Günther, P., und H. Tittel, Die Bildung von Silber in der photographi-

schen Schicht unter dem Einfluß von Röntgenstrablen. Zsch. Elektrochem. 39, 646 (1933).

Guhl, A., Mutations produced by X-rays in the parasitic wasp Pteromalus puparum. C. R. Acad. Sci. USSR. 4 (1934).

Guilleminot, M. H., Effects des rayons X sur la cellule vegetale. Journ. Physiol. et Pathol. Genev. (1908).

I

Haldane, J. B. S., The species problem in the light of genetics. Nature 124 (1929). Hamshaw, T., Cosmic rays and the origin of species. Nature 137 (1936). Hanson, F. B., The effect of X-rays in producing return gene mutations in Drosophila. Science 67

Hanson, F. B., An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in Drosophila. Anat. Rec. 41 (1928).

Hanson, F. B., Further data on the influence of physiological differences on the induced mutation rate: anesthesia, starvation and sex.

Amer. Naturalist 69 (1935).

Hanson, F. B., and F. Heys, The effects of radium in producing lethal mutations in Drosophila. Science 68 (1928).

Hanson, F. B., and F. Heys, Duration of the effects of X-rays on male germ cells in Drosophila. Amer. Naturalist. 63 (1929).

Hanson, F. B., and F. Heys, An analysis of the effects of the different rays of radium in producing lethal mutations in Drosophila. Amer. Naturalist. 63, 201 (1929).

Hanson, F. B., and F. Heys, A possible relation between natural

Goodspeed, T. H., und P. Avery,

radiation, New York (1936).

Nature and significance of struc-

- radiation and gene mutation. Science 71 (1930).
- Hanson, F. B., and F. Heys, Radium and lethal mutations in Drosophila. Further evidence of the proportionality rule from a study of the effects of equivalent doses differently applied. Amer. Naturalist. 66 (1932).
 - Hanson, F. B., and F. Heys, Radiation and lethal mutations in Drosophila. Amer. Naturalist. 66 (1932).
 - Hanson, F. B., F. Heys a. E. Stanton, The effect of increasing X-ray voltages on the production of lethal mutations in Drosophila. Amer. Naturalist. 65, 134 (1931).
- Hanson, F. B., and E. Winkelmann.
 Visible mutations following radium radiation in Drosophila melano. gaster. Journ. Hered. 20 (1929).
- larland, S. C., The genetics of cotton, XVII. Journ. Genet. 84 (1937).
- Harris, B. B., The effects of aging of X-rayed males upon mutation frequency in Drosophila. Journ. Hered. 20.
- Harvey, E. B., and A. Hollaender, Parthenogenctic development of the eggs and egg fractions of Arbada punctulata caused by monochromatic ultra-violet radiation. Biol. Bull. 75, 258 (1938).
- Haskins, C. P., A determination of the magnitude of the cell "sensitive volume" associated with the white-eye mutation in X-rayed Drosophila. Proc. Nat. Acad. Sci. 21, 561 (1935).
- Haskins, C. P., The biological effects of low velocity cathode rays. Journ. Appl. Physics 9, 553 (1938).
- Haskins, C. P., and E. V. Enzmann, A determination of the magnitude of the cell sensitive volume with the white-eye mutation in X-rayed Dro-

- sophila. Proc. Nat. Acad. Sci. 22, 397 (1936).
- Haskins, C. P., and E. V. Enzmann, Note of a new and appearently usoful biological indicator of X-ray dosages. Radiology 28, 189 (1937).
- Haskins, C.P., and E.V. Enzmann, A determination of the magnitude of the cell sensitive volume associated with the white-eye mutation in X-rayed Drosophila. III. Proc. Nat. Acad. Soi. 24, 136 (1938).
 - Haskins, C. P., and C. N. Moore, X-ray and cathode ray tubes in the service of biology. Radiology 22, 330 (1834).
 - Haskins, C. P., and C. N. Moore, The inhibition of growth in pollen and mold under X-ray and cathod ray exposure. Radiology 23, 710 (1934).
 - Hedvall, J. A., Angew. Chemie 54, 405 (1941).
- 405 (1941).

 Helsenberg, W., Physikalische Prinziplen der Quantenmechanik. Leipzig (1984).
- Heisenberg, W., Wandlungen in den Grundlagen der Naturwissenschaften. Leipzig (1936).
 - Helfer, R. G., A comparison of X-ray induced and naturally occuring chromosomal variations in Drosophila pseudoobsoura. Genetics 26, 1
- Henri, V., Etude de la loi de la vitesse d'hémolyse des hématies de poulet par le sérum de chien. C. r. Soc. biol. 57, 37 (1905).
- Henshaw, P. S., Changes in susceptibility of Drosophila eggs to X-rays. II. Correlation of biological activity and radiosensitivity. Radiology 24, 438 (1935).
- Henshaw, P. S., The action of X-rays on nucleated and non-nucleated egg

- fragments. Amer. Journ. Cancer 33, 258 (1938).
- Henshaw, P. S., Further studies on the action of roentgenrays on the gametes of Arbacia punctulata. I. Delay in cell division caused by exposure of sperm to roentgenrays. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 899 (1940).
- Henshaw, P. S., Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of Arbacia punctulata. II. Modification of the mitotic time schedule in the eggs by exposure of the gametes to roentgen rays. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 907 (1940).
 - Henshaw, P. S., Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of Arbacia punctulata. III. Fixation of irradiation effect by fertilization in the eggs. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 913 (1940).
- Honshaw, P. S., Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of Arbacia punctulata. V. The influence of low temperature on recovery from roentgen-ray effects in the eggs. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 921 (1940).
- Henshaw, P. S., Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of Arbacia punctulata. VI. Production of multipolar cleavage in the eggs by exposure of the gametes to roentgen rays. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 923 (1940).
 - Henshaw, P. S., and J. Cohen, Further studies on the action of roentgen rays on the gametes of Arbacia punctulata. IV. Changes in radio-sensitivity during the first claevage cycle. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 917 (1940).
- Henshaw, P. S., and D. S. Francis, The biological measurement of depth

- dosage with 165 kV and 600 kV Roentgen rays. Amer. Journ. Roentgenol. 34, 789 (1935).
- Henshaw, P. S., and D. S. Francis, The influence of wave length on depth dose as measured by physical and biological means. Radiology 27, 293 (1936).
- Henshaw, P. S., and D. S. Francis, The biological measurement of gamma rays in equivalent roentgens. Radiology 27, 569 (1936).
 - Henshaw, P. S., and D. S. Francis, The biological measurement of radiation quantities. Amer. Journ. Roentgenol. 40, 906 (1938).
- Henshaw, P. S., and I. M. Colomb, Responses of Drosophila pupae to X-rays. Radiology 34, 721 (1940).
 - Henshaw, P. S., and C. T. Henshaw, Changes in susceptibility of Drosophila eggs to X-rays. I. A correlation of changes in radiosensitivity with stages in development. Radiology 21, 239 (1933).
- Henshaw, P. S., C.T. Henshaw and D. S. Francis, The relative effects produced by 200 kV Roentgenrays, 700 kV Roentgenrays und gamma rays. III. Comparison based on effects on Drosophila eggs on wheat seedlings. Amer. Journ. Roentgenol. 29, 326 (1933).
 - Henshaw, P. S., and H. Turkowitz, Some effects of Roentgen-rays on Saccharomyces cerevisiae. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 93 (1940).
 - Heptner, M., and Z. Demidova, Relation between the dosage of X-rays and mutations of single genes in Drosophila melanogaster. Biol. Žurn. 5 (1936).
- Herčík, F., Polonium und die Treffertheorie bei Bakterien. Strahlenther.

- Herčík, F., Zum Mechanismus der Alphastrahlenwirkung. Strahlenther. 49, 438 (1934).
 - Herčík, F., Temperatur und biologische Wirkung der Alphastrahlen. Strahlenther. 49, 703 (1934).
 - Herčík, F., Über den Einfluß der Alphastrahlen auf die Pflanzenzelle. Radiologica (Berlin) 1, 145 (1937).
- on spores and vegetative forms of strahlen verursachte progressive Ne-Herčík, F., Action of ultraviolet light Herčík, F., Uber eine durch Alpha-B. megatherium Sp. Journ. Gen. Physiol. 20, 589 (1937).
 - krose in der Pflanzenepidermis. Protoplasma 29, 172 (1937).
- Herčík, F., Über den Durchgang der Alphastrahlen durch lebendes webe. Radiologica (Berlin) 2,
- (1938). Herčík, F., Über die Exosmose von Giftstoffen aus Pflanzenzellen nach Alphabestrahlung. Radiologica (Berlin 3, 185 (1938)
 - Bestrahlung auf verschieden große Herčík, F., Die Wirkung der Alpha-Zellgruppen. Radiologica (Berlin) 8,
- Herčík, F., Uber morphologische Ve änderungen in Alliumzellen nach Alpha-Bestrahlung. Protoplasma 81. 228 (1938).
- Herčík, F., Über die Wirkung der a-Strahlen auf die Zelle mit besonderer Berücksichtigung der Kern-64, reaktion. Strahlenther.
 - Herčík, F., Die fluoreszenzmikroskopische Analyse der a-Strahlenwir-Zeman, Über die Verwendbarkeit der Alliumepidermes zu strahlenbiologischen Versuchen. Strahlen-Herčík, F., M. Klusáková und F. kung. Protoplasma 32, 527 (1939). 67, 251 (1940). ther.

- Herčík, F., und B. Machek, Über den Einfluß des Zeitfaktors bei Wirkung der α -Strahlung. ther. 67, 100 (1940).
- Hersh, A., Karrer and Loomis, An attempt to induce mutations in Drosophila by means of supersonic vibrations. Amer. Naturalist 64
- Hershey, A. D., and J. Bronfen-brenner, The influence of host resistance on virus infectivity as exemplified with bacteriophage. Journ. Gen. Physiol. 24, 703.
 - metrische und strahlenbiologische IV. Strahlenther. 75, 70 (1944). Heyroth, F. F., and J. R. Loof-Hess, B., und K. G. Zimmer, Dosi-Versuche mit schnellen Neutronen
 - bourow, The lethal action of radiant energy. Phys. Rev. 45, 126 (1984).
- roentgen rays and gamma rays of Hoed, D. den, The effects of hard radium, Radiology 25, 57 (1935).
- Hoed, D. den, und C. F. W. Spiers, Uber die Röntgenphotolyse des Hydroperoxyds, Zsch. Physik, Chem. A. 178, 412 (1985).
- Hoffmann, J. G., and M. C. Rein-hand, Some mathematical aspects of radiation dosage. Radiology 23. 738 (1934).
 - traviolet radiation as an activating The bactericidal effect of ultraviolet Hollaender, A., Monochromatic ulagent for the eggs of Arbacia puncradiation on Escherichia coli in liquid tulata. Biol. Bull. 75, 248 (1938) Hollaender, A., and W. D. Claus, suspensions. Journ. Gen. Physiol
- tic light. III. Resistance of the virus Irradiation of plant viruses and of micro-organisms with monochroma-Hollaender, A., and B. M. Duggar, 19, 753 (1936).

- Escherichia coli to radiation from 3000 to 2250 Å. Proc. Nat. Acad. tobacco mosaic Sci. 22, 19 (1936). typical
 - The effects of sublethal doses of tion on the growth properties of bacteria. Journ. Bacter. 36, 17 Hollaender, A., and B. M. Duggar, monochromatic ultraviolet radiabacteria. Journ. Bacter. 86,
- radiation on the spores of Tricho-phyton mentagrophytes. J. Cellular effect of monochromatic ultraviolet Hollaender, A., and C. W. Emmons, The action of ultraviolet radiation on dermatophytes. I. The fungicidal a. Comp. Physiolog. (1939).
 - Holtappel, Tafels van ex. ningen und Batavia (1938).
- Holthusen, H., Uber die Dessauersche Punktwärmehypothese. Strahlenther. 19, 285 (1925).
- Holthusen, H., Der Grundvorgang der biologischen Strahlenwirkung. Strahlenther. 25, 157 (1927).
 - Holthusen, H., Die allgemein-biologische Wirkung der Röntgenstrahlen. Verh. 2. intern. Kongr. Kampf Krebs 1, 352 (1936).
- gische Wirkung verschiedener Rönt-Holthusen, H., und R. Braun, Einfluß der Quantengröße auf die biologenstrahlenqualitäten. Strahlenther. 34 (1929).
- Einfluß der Quantengröße auf die biologische Wirkung verschiedener digungsbild von Ascaris megalocephala in Abhängigkeit von der Strahlenqualitäten. II. Das Schä-Holthusen, H., und C. Zweifel, Strahlenqualität. Strahlenther. 43,
- Holweck, F., Essai d'interprétation énergétique de l'action des rayons X de l'aluminium sur les microbes. C. R. Acad. Sci. 186 1312 11000 R. Acad. Sci. 186, 1318 (1928)

- Holweck, F., Production de rayons X monochromatiques de grande longueur d'onde. Action quantique su les microbes. C. R. Acad. Sci. 188, (1926)
- Holweck, F., Etude énergétique de l'action biologique de diverses radiations. C. R. Acad. Sci. 190, 527 (1930)
- Holweck, F., Mesure des dimensions élémentaires des virus par la méthode d'ultramicrométrie statistique. C. R. Acad. Sci. 207, 380 (1938).
 - Holweck, F., et A. Lacassagne, Etude de la radiosensibilité du Bacillus prodigiosus aux rayons X mous. C. R. Soc. Biol. 100, 1101 (1929).
 - Holweck, F., et A. Lacassagne, Sur le mécanisme de l'action cytocaustique des radiations. C. R. Soc. Biol. 103, 766 (1930).
- Holweck, F., et A. Lacassagne, Action sur les levures des rayons X mous (K du fer). C. R. Soc. Biol. 103, 60 (1930).
 - Holweck, F., et A. Lacassagne, Action des rayons alpha sur Polytoma uvella. Détermination des "cibles" correspondant aux principales lésions observées. C. R. Soc. Biol. 107, 812 (1931).
 - Holweck, F., et A. Lacassagne, cellules par les radiations. C. R. Soc. Essai d'interprétation quantique des diverses lésions produites dans les Biol. 107, 814 (1931).
 - man, Recherches sur le mode d'action des radiations sur les bacterio-Holweck, F., S. Luria et E. Wollphages. C. R. Acad. Sci. **210**, 639 (1940).
- produce mutations by the use electricity. Science 72 (1930). Horlacher, W. R., An attempt

Horlacher, W. R., and D. T. Killough, Radiation induced variations in cotton. Journ. Hered. 22 (1931).

Horlacher, W.R., and D.T.Killough, The production of mutations in American upland cotton by radiations. Proc. 6. Intern. Congr. Genet. 2 (1932).

Horlacher, W.R., and D.T.Killough, Progressive mutations induced in Gossypium by radiations. Amer. Naturalist 67 (1933).

Hotz, O., Versuche über die biologische Wirkung einer Röntgen-Flimmerbestrahlung auf die Eier von Drosophila melanogaster. Strahlenther. 66, 255 (1939).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The effect of radiation from radium emanation on solutions of trypsin. Journ. Gen. Physiol. 5, 647 (1923).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The effect of radiations from radium emanation on pepsin in solution. Journ. Gen. Physiol. 6, 1 (1923).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The influence of temperature upon the rate of radiochemical inactivation of solutions of pepsin by beta radiation. Journ. Gen. Physiol. 9, 315 (1926).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The influence of variation of the thickness of the absorbing layer of solutions of pepsin upon the rate of radiochemical inactivation of the enzyme. Journ. Gen. Physiol. 9, 309

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The effect of ultraviolet radiation on pepsin in solution. Journ. Gen. Physiol. 9, 217 (1926).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, The effect of radiations from radium emanation on solutions of

invertase. Journ. Gen. Physiol. 9, 211 (1926).

Hussey, R. G., and W. R. Thompson, Immediate and subsequent effects of X-ray irradiation upon respiration of Drosophila larvae. Journ. Gen. Physiol. 18, 669 (1935).

Hussey, R. G., W.R. Thompson and E. T. Calhoun, The influence of X-rays on the development of Drosophila larvae. Science 66, 65 [1927]
Hussey, R.G., W.R. Thompson, R.

Hussey, R.G., W.R. Thompson, R. Tennant, N. du Val Campbell, The effects of radiation on biological systems. I. Influence of high-frequency. X-ray radiation upon the duration of prepupal period of Drosophila. J. Gen. Physiol. 16, 207 (1932).

_

Imai, Y., Chlorophyll deficiencies in Oryza sativa induced by X-rays. Jap. Journ. Gen. 11 (1935). Ishino, M. The scattering and the

absorption of the gamma rays.

Phil. Mag., 88, 129 (1917). Iwaszkewicz, K. and J. Neyman, Counting of virulent bacteria and particles of virus. Acta Biol. Exper. [Warschau], 6, 101 (1931).

-

Jaffé, G., Zur Theorie der Ionisation in Kolomen, Ann. Physik 42, 303 (1913). Jaffé, G., Kolomenlonisation in Gasen bel erhöhtem Druck. Phys. Zsch. 80, 849 (1929). Johnston, C., a. A. M. Winchester, Drosophila melanogaster. Amer. Naturalist 68 (1934).

Joly, J., a. H. Dixon, Cosmic radiations and evolution. Nature 123

Studies on reverse mutations

Jordan, P., Quantenphysik und Biologie. Naturwiss. 32, 309 (1944).
Jordan, P., Über die Rolle atomphysikalischer Einzelprozesse im biologischen Geschehen. Radiologica (Berlin) 1, 21 (1937).

Jordan, P., Über die Elementarprozesse der biologischen Strahlenwirkung. Radiologica (Berlin) 2, 16 (1938).

Jordan, P., Über die Elementarprozesse der biologischen Strahlenwirkung, II. Radiologica (Berlin) 2, 166 (1938).

Jordan, P., Bemerkungen über Methoden, Aufgaben und Ergebnisse strahlenbiologischer Untersuchungen. Radiologica (Berlin) 3, 157 (1938).

Jordan, P., Zur Analyse der biologischen Wirkung von Strahlungsquanten. Zsch. Techn. Physik 19, 389 (1938).

Jordan, P., Über die physikalische Struktur organischer Riesenmole-küle. Naturwiss. 26, 693 (1938). Jordan, P., Über den Mechanismus der Chromosomenmutationen. Na-

turwiss. 26, 839 (1938).

Jordan, P., Zur Frage einer spezifischen Anziehung zwischen Genmolekülen. Physikal. Zsch. 39, 711 (1938).

Jordan, P., Über biologische Wir-

kungen ultravioletter Lichtquanten. Proc. Indian Acad. Sci. 8, 281 (1938). Jordan, P., Die Stellung der Quantenphysik zu aktuellen Problemen der Biologie. Arch. ges. Virusforschung 1, 1 (1939).

Jordan, P., Zur Quanten-Biologie. Biolog. Zbl. 59, 1 (1939). Jordan, P., Zum Problem der spezifischen Immunität. Fundam. Ra-

diol. (Berlin) 5, 43 (1939). Jordan, P., Heuristische Bemerkungen

zur Krebstheorie. Fundam. Radiol (Berlin) 4, 177 (1939).

Jordan, P., Strahlenbiologie der Bakterien. Protoplasma 32, 464 (1939).

Jordan, P., Uber die Spezifität von Antikörpern, Fermenten, Viren, Genen. Naturwiss. 29, 89 (1941). Jordan, P., Zukunftsaufgaben quan-

tenbiologischer Forschung. Physis (Stuttgart) 1, 64 (1942).

Jordan, P., K. G. Zimmer und N. W. Timoféeff-Ressovsky, Über einige physikalische Vorgänge bei der Auslösung von Genmutationen durch Strahlung, II. Zsch. Vererbungsl. im Druck 1944.

Jüngling, O., und H. Langendorff, Biologische Ausdosierung von Radiumpräparaten. Strahlenther. 48, 174 (1933).

×

Kahlstorf, A., Experimentelle Untersuchungen an Ascariseiern über die Wirkung der fraktionierten Röntgenbestrahlung. Strahlenther. 31, 199 (1928).

Kanellis, A., Zur Frage der Steigerung der Mutationsrate nach generationenlanger Vorbehandlung mit Follikelhormon und anschließender Röntgenbestrahlung bei Drosophila. Zsch. Abstammungsl. 81, 191 (1943).

Kanellis, A., und Gh. Radu, Über die Auslösung von Translokationen durch Röntgenbestrahlung weiblicher Gameten von Drosophila melanogaster. Naturwiss. Heft 33/34 (1943).

Kaplan, R., Zur Frage der physikochemischen Struktur des Chromosoms. Naturwiss. 28, 79 (1940).

Kaplan, R., Experimentelle und theoretische Untersuchungen über den Mechanismus der Keimungsschädi-

gung durch Röntgenstrahlen beim Pollen von Antirrhinum majus L. Biol. Zbl. **60**, 298 (1940).

- Kausche, G. A., Über einige Bezichungen zwischen Viruskonzentration und Infektionsesfekt bei Viren aus der X-Gruppe der Kartoffelmosaikviren. Biol. Zbl. 57, 402
- Kausche, G. A., und H. Stubbe, Über Aktivierungseffekte mit Röntgenstrahlen am Tabakmosaikvirus. Naturwiss. 26, 740 (1938).
- Kausche, G. A., und H. Stubbe, Über die Entstehung einer mit Röntgenstrahlen induzierten "Mutation" des Tabakmosaikvirus. Naturwiss. 27, 501 (1939).
- Kaufmann, B., and M. Demerec, Frequency of induced breaks on chromosomes of Drosophila melanogaster. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. (1937).
- Keller, C., und H. Lüers, Röntgenstrahlendosis und Mutationsrate bei Drosophila funebris. Biol. Zbl. 67, 288 (1937).
 - Kendall, A. J., and C. A. Colwell, The effect of Roentgenrays upon bacteriophage. Amer. Journ. Roentgenol. 43, 262 (1940).
- Kerkis, J., Does irradiation of the some produce mutations in the germcells? C. R. Acad. Sci. USSR. 1
- Khvostova, V., and A. Gavrilova, A new method for discovering of translocations. Biol. Zurn. 4, 915 (1935).
 - Khvostova, V., and A. Gavrilova, Relation between the number of translocations in Drosophila and the dosages of X-rays. Biol. Zurn. 7 (1938).
- Kingdon, K. H., P. A. Zahl, C. P. Haskins and H. E. Tanis, Jr.,

Some biological experiments with a condensor discharge type of x-ray tube. Radiology 31, 52 (1938). Kirssanow, B. A., Der Entstehungs-

mechanismus der Translokationen

- bei Drosophila. Biol. Žurn. 6 (1937).
 Kleeman, R. D., On the ionisation of various gases by α., β- and γ-rays.
 Proc. Roy. Soo. 79, 220 (1907).
- Knapp, E., Untersuchungen über die Wirkung von Röntgenstrahlen an dem Lebermoos Sphaerocarpus mit Hilfe der Tetradenanalyse. I. Zsch. Abstammungsl. 70, 309 (1935).
 - Knapp, E., Mutationsauslösung durch ultraviolettes Licht bei dem Lebermoos Sphaerocarpus Donnellii Aust. Zsch. Abstammungsl. 74, 54 (1937).
 - Knapp, E., und H. Schreiber, Die Beeinflussung der Lebensfähigkeit, der Formbildung und des Geschlechtes durch Röntgenstrahlen. Strahlenther. 55, 32 (1936).
- Knudson, L., Permanent changes of chloroplasts induced by X-rays in the gametophyte of polypodium aureum. Bot. Gaz. 101, 721 (1940). Koltzoff, N. K., Über experimentelle
- Mutationsauslösung. Žurn. eksper. Biol. 6 (1930). Koltzoff, N. K., Das Problem der progressiven Evolution. Biol. Žurn.
- progressiven Evolution. Biol. Žurn. 2 (1933). Koltzoff, N. K., Die Bolle des Gens in der Entwicklungsphysiologie.
- Biol. Zurn. 4 (1935). Koltzoff, N. K., Micellae and microbiology. Biol. Zurn. 6 (1937).
- Koltzoff, N. K., The structure of the chromosomes and their participation in cell-metabolism. Biol. Zurn. 7 (1938).
 - Kossikov, K. V., The influence of age and sex of the germ cells on the frequency of mutation in Drosophila

- simulans and melanogaster. Genetics 22 (1937).
- Kossikov, K. V., X-ray mutation in Drosophila simulans. Acad. Sci. USSR. Bull. Inst. Genet. 10 (1935). Kostoff, D., Virus and genic reactions
- USSK. Bull. Inst. Genet. 10 (1935).
 Kostoff, D., Virus and genic reactions
 in morphogenetic, physiogenetic and
 phylogenetic aspects. Phytopath.
 Zsch. 9 (1936).
 - Koževnikov, B. Th., Experimentally produced karyotypical isolation. Biol. Žurn. 5 (1936).
- Koyenuma, N., Biologische Treffertheorie und Mutationsorzeugung. Z. Physik 114, 669 (1939).
 - Koyenuma, N., Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. I. Zsch. Physik 117, 510 (1941).
- Koyenuma, N., Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung, II. Physik. Zsch. 42, 213 (1941).
- Koyenuma, N., Trefferwahrscheinlichkeit und Variabilität. Bemerkungen zur Arbeit v. H. v. Schelling in Naturwiss. 30, 306 (1942). Naturwiss. 1942, 732.
 - Koyenuma, N., Über die Verdoppelung des Zellkernes bzw. Gens und die gesamte Genzahl im Kern bzw. Chromosom. Zsch. Physik 119, 522 (1942).
- Koyenuma, N., Beiträge zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. Zsch. Physik 120, 185 (1943).
- Krajevoj, S., Experimental Production of Mutations in Pisum. I. Lingering chromosome modification produced by X-rays. C. R. Acad. Sci. USSR. (1935).
- Krajevoj, S., Experimental production of mutations in Pisum. II. Permanent semi-sterility caused by X-rays. C. R. Acad. Sci. USSR. (1935).
- Küstner, H., Die Absorption und Streuung der Röutgenstrahlen in

- Luft und Cellophan. Strahlenther 53, 605 (1935).
- Küstner, H., und K. Großkurth, Die Schwächung von Röntgenstrahlen beim Durchgang durch Materie. Strahlenther. 52, 115 (1935).
 - Küstner, H., und H. Trübestein, Die Analyse der Röntgenstrahlenschwächung in Photoabsorption und Comptonstreuung. Ann. der Physik V, 28, 385 (1937).

- Lacassagne, A., Action des rayons K de l'Aluminium sur quelques microbes. C. R. Acad. Sci. 186, 1316
- Lacassagne, A., Action des rayons X de grande longueur d'onde sur les microbes, Etablissement de statistiques précises de la mortalité des bactéries irradiées. C. R. Acad. Sci. 188, 200 (1929).
 - Lacassagne, A., Différence de l'action biologique provoquée dans les levures par diverses radiations. C. R. Acad. Sci. 190, 524 (1930).
- Lacassagne, A., Le problème des quanta en radiobiologie (point de vue biologique). Journ. de Radiol. 18, 553 (1934).
- Lacassagne, A., L'état actuel de la radiobiologie. Paris médical 1942,
- Lacassagne, A., et F. Holweck, Sur la radiosensibilité de la levure Saccharomyces ellipsoideus. C. R. Soc. Biol. 104, 1221 (1930).
- Lacassagne, A., et F. Holweck, Les qualités qu'offre Polytoma uvella pour l'étude de la radiosensibilité cellulaire. C. R. Soc. Biol. 107, 120
- Lachmann, E., und H. Stubbe, Über die biologische Wirkung der Grenzstrahlen, verglichen mit harten

- an Vicia Faba var. equina. Strahlen
- Lachmann, E., und H. Stubbe, Über die Bezichung von Röntgendosis zu Gennutationsrate bei verschiedenen Strahlenqualitäten. Strahlenther. 47,
- zeae to monochromatic ultraviolet light. J. cellul. a. comp. Physiol. 14, Landen, E. W., The spectral sensitivity of spores and sporidia of Ustilago 217 (1939).
- Landen, E. W., Quantum yield as a function of wave length for the inactivation of urease. Journ. Amer. Chem. Soc. 62, 2465 (1940).
- Langendorff, H., Strahlenbiologische strahlen. Wiss. Woche Frankfurt Versuche mit schnellen Kathodena. M. 2, 108 (1935).
 - suchungen an den Keimzellen des Langendorff, H., und M. Langendorff, Strahlenbiologische Unter-Seeigels. Strahlenther. 40, 97 (1931).
 - dorff, Die Erzielung eines spezi-Langendorff, H., und M. Langen. durch hohe Röntgendosen. Strahlenfischen Kathodenstrahleneffektes, ther. 41, 135 (1931)
- dorff, Strahlenbiologische Unter-Langendorff, H., und M. Langen. suchungen an befruchteten Seeigel eiern. Strahlenther. 42, 793 (1931)
- Reuß, Über die Wirkung von Rönt-Langendorff, H. und M., und A. genstrahlen verschiedener Wellenlänge auf biologische Objekte. II. Strahlenther. 46, 289 (1933).
- Langendorff, H. und M., und A. Reuß, Über die Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Wellenange auf biologische Objekte. IV. Strahlenther. 46, 655 (1933).
- Langendorff, H., und K. Sommermeyer, Strahlenwirkung auf Dro-

- sophilaeier. I. Fundamenta radiologica 4, 196 (1939)
- sophilaeier. II. Strahlenther. 67, 110 Langendorff, H., und K. Sommermeyer, Strahlenwirkung auf Dro-
 - Langendorff, H., und K. Sommermeyer, Strahlenwirkung auf Drosophilaeier. III. Strahlenthor. 67, 119 (1940).
- Langendorif, H., und K. Sommersophilaeier. IV, Strahlenther. 68, meyer, Strahlenwirkung auf Dro-
- Langendorff, H., und K. Sommersophilaeier. V. Strahlenther. 68, 656 meyer, Strahlenwirkung auf Dro-42 (1940).
- whkung in der biologischen Treffer-Langendorff, H., und K. Sommermeyer, Über den Zusammenhang zwischen Trefferzahl und Zeitfaktorbheorie. Naturwiss. 239 (1940).
- mical action of alpha particles from radon, on aqueous solutions. Journ. Lenning, F. C., and S. C. Lind, Che-Physic. Chem. 42, 1229 (1938).
- Laguitzki, I., The effect of X rays on oella quitivated in vitro. II. Recovery factor. Brit. Journ. Radiol. 16, 61 (1943).

Lea, D. E., The dependance of the

Journ. of Genetics 39, 181 (1940).

biological effect of radiation on intensity and wave length. As measured by the delayed lethal action on chic. embryos. Amer. Journ. RoentLea, D. E., The production and mea-

genol. 45, 605 (1941).

biological experiments. Amer. Journ.

Lea, D. E., and J. D. Catcheside, The mechanism of the induction by

Roentgenol. 45, 614 (1941).

surement of soft roentgen rays for

- Lasnitzki, I., The responce of cells in witro to variations in X ray dosage. Lasnitzki, I., and D. E. Lea, Varia-Brit. Journ. Radiol. 16, 137 (1943).
- Latarjet, R., La loi de réciprocité dans l'irradiation d'un bacteriophage avec tion with wave length of biological effect of radiation (measured by les rayons X. Ann. Inst. Pasteur 68, Inhibition of division of tissue). Brit. Journ. Radiol. 18, 149 (1940).
- Latarjet, R., Mécanismes de l'action des rayons ionisants sur l'oau. C. R. Acad. Sci. 214, 76 (1942)

parées des rayons X et ultraviolets Latarjet, R., et J. Loiseleur, Mo-Latarjet, R., Actions primaires comsur le bacille paradysentérique Y 6 R. Ann. Inst. Pasteur 69, 205 (1943).

40,

oţ

Journ.

- of X-rays, neutrons and radioactive Bretscher, The bactericidal action Coulson, The mechanism of the bactericidal action of radioactive R. B. Haines and E. radiations. Journ. Hyg. 41, 1 (1941). Lea, D. E., R. B. Haines and C. A. Lea, D. E., dalités de la fixation de l'oxygène en radiobiologie. C. R. Soc. Biol. 136, Laurens, H., The physiological effects
- Coulson, The action of radiations Lea, D. E., R. B. Haines and C. A. on bacteria. Proc. Roy. Soc. B 123, 1

Lawrence, J. H., and E. O. Law-rence, The biological action of

neutron rays. Proc. Nat. Acad. Sci.

Lea, D. E., The theory of ionisation

22, 124 (1936).

measurements in gases at high pressures. Proc. Cambr. Phil. Soc. 30, 80

Lawrence, E. O., The biological action of neutron rays. Radiology 29, 313

of radiant energy. New York 1933.

radiations. Proc. Roy. Soc. B 120, 47

- Lea, D. E., and M. H. Salaman, The inactivation of vaccinia virus by radiations. Brit. Journ. Exper. Path. 23, 27 (1942).
- Lea, D. E., and K. M. Smith, The diation. Parasitology 32, 405 (1941). inactivation of plant viruses by ra-

(1934). Lea, D. E., A theory of the action of

radiations on biological materials

capable of recovery. British Journ.

Lea, D. E., Radiation method for determining the number of genes in the X-chromosome of Drosophila.

Radiol. 11, 489 (1938).

- Lea, D. E., and K. M. Smith, The inactivation of plant viruses by radiation. II. Parasitology 34, 227
- Lehmann, F. E., Allgemein biologische Reaktionen auf Strahlenwirkung. Radiologica clin. (Basel) 10, 130 (1941)
- logy of chromosomes. Amer. Naturalist 65 (1931). Levitsky, G. A., Experimentally induced alterations of the morpho-
- Levitsky, G. A., The morphology of chromosomes. Bull. of Appl. Bot., Genet., Plant Breed 27 (1931).
 - Levitsky, G. A., and A. G. Arara-tian, Transformations of chromo-Bull. Appl. Bot., Genet., Plant somes under the influence of X-rays. Breed 27, (1931).
- Levitsky, G. A., J. Mardjanišvili and H. Sepeleva, Experimentally induced alterations of the morpho-

bactericidal action of ultra-violot

Lea, D. E., and R. B. Haines,

tion in Tradescantia. Journ. Generadiation of chromosome aberra-

logy of chromosomes. Amer. Naturalist 65 (1931).

G. A., and M. Sizova, On regularities in chromosome transformations induced by X-rays. R. Acad. Sci. USSR (1934). Levitsky,

Liechti, A., Über den Zeitfaktor der biologischen Strahlenwirkung. Strahlenther. 33, 1 (1929).

gischen Strahlenwirkung. I. Radio-Liechti, A., Mechanismus der biolologica clin. (Basel) 10, 104 (1941).

suche mit Drosophilapuppen. Strah-Liechti, A., W. Minder und J. H. Müller, Strahlenbiologische Verlenther. **63**, 689 (1938).

Liechti, A., und J. H. Müller, Über die Summationswirkung verschiedener Strahlenarten auf das biologische Objekt. I. Strahlenther. 57, 284 (1936).

Liechti, A., und R. Wilbrandt, Zur Frage der Einwirkung eines starken magnetischen Feldes auf die biololen und ultraviolettem Licht. Ragische Wirkung von Röntgenstrah diologica clin. (Basel) 9, 143 (1940)

strahlte Geschlechtszellen bei Drosophila melanogaster. Biol. Zurn. 6 Livingston, R., Sur l'interprétation Lobašov, M., und M. T. Pavlowetz, Der Einfluß der Temperatur auf bethéorique des reactions radiochimi ques par les amas moléculaires. Bull Soc. Chim. Belgique 45, 334 (1936)

vention de l'oxygéne dans les effets tentiométrique direct, de l'inter-Loiseleur, J., et R. Latarjet, Démonstration par enregistrement podes rayons X. C. R. Soc. Biol. 185, [534 (1941).

oxyde dans les solutions aqueuses de corps organiques soumises à corps organiques soumises à Loiseleur, J., R. Latarjet et C. Crovisier, Formation d'hydroper-

8 œ. l'action des rayons X. C. Bio 1. 136, 57 (1942).

Loofbourow, J.R., Borderland problems Physics 12, 267 (1930). Lorenz, K.P., and P. S. Henshaw, in biology and physics. Rev. Modern

Radiobiologic action and the killing effects of X-rays on achromobacter fisheri. Radiology 36, 471 [1941].

Lotka, A. J. Elements of physical biology. BaltImore [1925].

Love, W. H. On the significance of time factor in the determination of the quantitative biological reaction to a given dose of radiation. Brit. Journ. Radiol. 10, 38 [1937].

effects produced by equal radiation Love, W.H., On the relative biological doses from radium and from radon. Brit. Journ. Radiol. 11, 46 (1938).

Love, W.H., On the existence of a critical intensity. Brit. J. Radiol. 11, 638 [1938]

quantitative radiobiology. Radiology curves Efficiency 82,708 (1939) W.Y. Love,

Radiowellen? Dtsch. Med. Wschr. dutch E thanderungen Spers,

verzettelten Radiumbestrahlung auf Cuntz, A., Uber die Bedeutung des Eudorina elegans, Strahlenther, die. 62,33 (1936). Zeitfactors 132 (1931)

Luria, S. Actions des radiations sur le Bacteriun coli. C. R. Acad. Sci. Paris Luria, S., Radiobiolgie quartique. Paris 209,604(1939)

Luria, S. and F. M. Exner, Proc. Nat med. I, 305 [1940]

Lutkov, A. N. Chlorophyll mutations and other types of hereditary va-Acad. Sci. U.S.A. 27, 370 (1941).

nations in Hordeum induced by X-

rays. Bull. Appl. Bot. Genet., Plant Breed Ser. II, 7 (1937).

pollen. Bull. Appl. Bot. Genet., Lutkov, A. N., Reciprocal translocations and gene mutations in Pisum sativum induced by X-irradiation of Plant Breed Ser. II, 7 (1937).

violet., X., and cathode rays on the Luyet, B. J., The effects of ultraspores of Mucoraceae. Radiology 18, 1019 (1932).

strom, X-ray mutations in the Mac Arthur, J. W., and W. E. Lindtomato. Journ. Hered. 25 (1934). Mac Farlane, A. S., Chemistry of the plant viruses. Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. 14 (1939).

Mutation effects of ultra-violet light Mackenzie, K., and H. J. Muller, in Drosophila. Proc. roy. Soc. Lond. B 129, 491 (1940).

violet des milieux aqueux et organi-Mallet, L., Le rayonnement ultra-Archives d'Elektricité Médicale 37, ques soumis aux rayons gamma. 77 (1929).

Mallet, L., et M. Bouchard, Etude Dosimétrie radiobiologique à l'aide comparée de l'action des rayons X et gamma sur la cellule vivante. des œufs de Lucilia sericata. Journ. de Radiol. 19, 155 (1935).

Manil, P., et C. Dricot, Relation entre le nombre de lésions et la dans le cas de la mosaique du tabac concentration du virus infectant sur Nicotiana glutinosa. C. R. Soc. Biol. 126, 918 (1937).

Marchlewski, T., und B. Slizynski, Bull. de l'Acad. Polon. des Sci. et The effect of X-rays upon mutation frequency in Drosophila funebris. des Lettres. Ser. B (1931).

Marshak, A., The sensitive volume of the meiotic chromonemata of Gasteria as determined by irradiation with X-rays. Proc. Nat. Acad. Sci. 21, 227 (1935).

Marshak, A., The effect of X-rays on chromosomes in different stages of meiosis. Journ. Gen. Physiol. 19, 179 (1936).

Marshak, A., The effect of X-rays on chromosomes in mitosis. Proc. Nat. Acad. Sci. 23, 362 (1937).

Marshak, A., Alteration of chromosome sensitivity to X-rays with NH4OH. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 38, 705 (1938).

Marshak, A., Effects fast neutrons on chromosomes in mitosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 41, 176 (1939).

The absorption of X-rays by sperm Marshak, A., and V. L. Bollman, and erythrocytes and its relation to the susceptibility of tissues to X-rays. Amer. Journ. Cancer 26, 581

by determining the effect of radia-Marshak, A., and J. C. Hudson, Measurement of roentgenray-dosage tion on chromosomes. Radiology 29, 669 (1937).

The effect of P_H on inactivation of tobacco mosaic virus by X-rays. Marshak, A., and W. N. Takahashi, Proc. Nat. Acad. Sci. 28, 211 (1942).

Mather, K., and L. H. A. Stone, The effect of X-radiation upon somatic chromosomes. Journ. Genet. 28 (1933).

Maxwell, L. R., The mechanism of delayed killing of maize sceeds with X-radiation. Proc. Nat. Acad. Sci. 24, 377 (1938).

Maxwell, L. R., Delayed killing of perature. Journ. Wash. Acad. Sci. 29, 368 (1939). maize x-rayed at liquid-air tem-

- the Röntgen. Acta internat. union Mayneord, W. V., The significance of against cancer 2, 271 (1937).
- Mayneord, W. V., Total energy absorption in biological objects. Nature (London) 1940 I, 972.
- Medvedev, N. N., The production of gaster by the combined influence of mutations in Drosophila melano-X-rays and salts of heavy metals. C. R. Acad. Sci. USSR (1933).
 - gung bei Drosophila melanogaster Medvedev, N. N., Mutationserzeudurch kombinierte Wirkung von Röntgenstrahlen und Schwermetall. salzen. Acad. Sci. USSR. Bull. Inst. Genet. 10 (1935).
- effect of cold with irradiation in the Medvedev, N. N., The contributory production of mutations. C. R. Acad. Sci. USSR. 4 (1935).
- Mickey, G. H., The influence of low locations produced by X-rays in Drosophila melanogaster. Genetics temperature on frequencies of trans-21, 386 (1939).
 - gung. Radiologia clin. (Basel) 8, 188 Minder, W., Uber die Intensitäts Strahlenschadi abhängigkeit der (1939).
 - gischen Strahlenwirkung. Radiolo-Minder, W., Mechanismus der biolo gia clin. (Basel) 10, 121 (1941).
- Mori, The action of ionising rays on sea-urchin IV. The effect of alpharays upon unfertilized eggs. Gann Miwa, M., H. Yamashita and K. 83, 323 (1939).
- Möglich, F., und R. Rompe, Zur Theorie fester Isolatoren. Naturwiss. 29, 105 und 129 (1941).
- Möglich, F., und M. Schön, Zur Frage der Energiewanderung in Kristallen und Molekülkomplexen. Naturwiss. 26, 199 (1938).

- tungsmeohanismen im Treffbereich kungen zu physikalischen Modellvorstellungen über Energieausbreibei strahlenbiologischen Vorgängen. Möglich, F., R. Rompe und N. W. Timoféeff-Ressovsky, Bemer Naturwiss. 80, 409 (1942).
- Mohler, F. L., and L. S. Taylor, Ionization of liquid carbon disul-phide by X-rays, Journ. Res. Nat. Bur. of Stand, 18, 659 (1934).
 - Mohler, F. L., and S. L. Taylor, The ionisation of liquid carbon disulfide by roentgen rays. Amer. Journ. Roengenol. 84,84 (1935)
 - Mohler, F. L., and L.S. Taylor, A note Journ. effects Amer. Roengenol. 34, 89 (1935). bact erricid al Roentgen-rays. on the
- Moore, W. C. The effects of X-rays on fertility in Drosophila melanogaster develop ment. Biol. Bull. 62 [1932]. different Ħ treated
- in Drosophila melanogaster by X-ray Moore, W. C. The production of sterility treatment. Amer. Naturalist. [1934]
- Moore, W. C. A companison of the produced by X-ray treatment in Inactivation by ultraviolet radiation of visible mutations concentrations. Journ. Biol. Chem. different developmental stages Drosophila. Genetics 19 [1934]. of catalase. Studies on hydrogen different Morgulis, S. frequencies inactivation
- fertilized eggs and sperm, with some Mori, K., M. Miwa and H. Yamaservations on recovery phenomena in the effects of beta rays upon unstudies on the time factor problem. tion on sea-urchin III. Further obshita, The action of ionising radia-Gann 33, 316 (1939). 86,75 (1930).

- Mottram, J. C., The survival curves of cells under radiation. Journ. Cancer Res. 11, 130 (1927).
 - Muller, H. J., Mutation. Eugen. Genet. and the Famil 1 (1923)
- Muller, H. J., The effects of X-radiation on genes and chromosomes. Science 67 (1928).
 - Muller, H. J., The measurement of the gene mutation rate in Drosophila. Genetics 13 (1928).
- Muller, H. J., The problem of genetic modification. Verb. 5. internat. Kongr. Vererb. Berlin 1 (1928).
 - tations by X-rays. Proc. Nat. Acad. Muller, H. J., The production of mu-Sci. U.S.A. 14, 714 (1928).
- Muller, H. J., Further studies on the nature and causes of mutations. Proc. 6. internat. Congr. Genet. Ithaca 1 (1932).
 - Muller, H. J., Radiation genetics. 4. Intern. Radiologenkongr. 2 (1934).
- Muller, H. J., On the dimensions of chromosomes and genes in dipteran salivary glands. Amer. Naturalist 69
- Muller, H. J., The remaking of chro-Muller, H. J., An analysis of the process of structural change in chromosomes of Drosophila. Journ. Genet. mosomes. The Collect. Nat. 18 (1938). 40, 1 (1940).
- The rate of change of hereditary Muller, H. J., and E. Altenburg, factors in Drosophila. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 17 (1919).
 - The frequency of translocations pro-Muller, H. J., and E. Altenburg, duced by X-rays in Drosophila. Genetics 15 (1930).
- Muller, H. J., and S. M. Mott-Smith, quency of natural mutations. Proc. Evidence that natural radioactivity is inadiquate to explain the fre-

- U.S.A. 16, Nat. Acad. Sci.
- (1930). Muller, H. J., and A. A. Prokofjeva, Continuity and discontinuity of the hereditary material. C. R. Acad. Sci. USSR. 4 (1934).
 - Muller, H. J., and A. A. Prokof. jeva, The individual gene in relation to the chromomere and chromosome. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 21 (1935).
- der wäßrigen Lösungen. Ann. der Müller, J., Über den Massenschwächungskoeffizienten des Wassers und Physik V, 32, 625 (1938)
- Müller, J. H., Comparative effect of 200 kV X-rays and gamma rays on the pupae of Drosophila melanogaster. Amer. Journ. Cancer 32, 565
- Müller, J. H., Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von 200 kV Röntgen- und Gammastrahlen auf die Puppen von Drosophila melanogaster. Strahlenther. 64, 633

- dium on living matter. Ann. de Nadson, G. A., Influence of Radium neral problem of the action of Raon yeast in connection with the ge-Reentgenol. 1, (1920).
 - Nadson, G. A., et G. S. Philippov, xualité et la formation des mutantes chez les champignons inférieurs. C. R. Soc. Biol. Paris 93 (1925). Influence des rayons X sur la se-
- Nadson, G. A., et G. S. Philippov, De la formation de nouvelles races stables chez les champignous inférieurs sous l'influence des rayons X.
 - Nadson, G. A., et G. S. Philippov, De la formation de nouvelles races stables de microorganismes sous C. R. Acad. Sci. Paris 186 (1928).

C. R. Acad. Sci. USSR. A, Nr. 1 et 2 l'influence des rayons X. II et III.

Nagai, M., and G. L. Locher, Production of mutations by neutrons. Nature 140 (1937).

Nagai, M., and G. L. Locher, The production of mutations in Drosophila with neutron radiation. Genetics 23 (1938)

Naidu, R., Ionization in air and in gas mixtures approximating composition of tissues. Amer. Journ. Roent genol. 41, 992 (1939)

Navashin, M., A preliminary report on some chromosome alterations by X-rays in Crepis. Amer. Naturalist 65 (1931)

the mutational process in mature Neuhaus, M., The effect of X-rays on and immature sex cells of males of Drosophila melanogaster. Biol. Zurn. 8 (1934).

Neuhaus, M., On the mechanism of the formation of mosaics, due to the effect of X-rays in Drosophila me-Neuhaus, M., Zur Frage der Nachlanogaster. Zool. Žurn. 18 (1935).

wirkung der Röntgenstrahlen auf waves on the frequency of visible Neuhaus, M., and J. Schechtmann, The effect of the length of X-ray mutations in Drosophila melanoden Mutationsprozeß. Zsch. indukt. Abstamm. 70 (1935).

Newcombe, H. B., The action of X-rays on the cell II. Journ. Genet. gaster. Biol. Žurn. 4 (1935). 48, 237 (1942).

Noethling, W., und H. Stubbe. Untersuchungen über experimen telle Auslösung von Mutationen bei Antirrhium majus, V. Zsch. indukt Abstamm. 67 (1934).

Northrop, J. H., Crystalline Pepsin. VI. Inactivation by beta- and gam-

violet light. Journ. Gen. Physiol. 17, ma-rays from radium and by ultra-359 (1934)

Obreshkove, V., The quantitative wave-lengths. Physiologic. Zoöl. 7, biological effect of X-rays of different 330 (1934).

Offermann, C. A., The position effect Acad. Sci. USSR. Ser. VII, Nr. 1 and its bearing on genetics. Bull (1935).

the frequency of mutation. Science Oliver, C. P., The effect of varying the duration of X-ray treatment upon

Oliver, C. P., An analysis of the effect treatment upon the frequency of of varying the duration of X-ray mutations. Zsch. indukt. Abstamm. 61, 447 (1932).

tural radioactivity and the origin of Olson, A. R., and G. N. Lewis, Naspecies. Nature 121 (1928).

Oster, R. H., Results of irradiating tic ultra-violet-light. I. Journ. Gen. Physiol. 18, 71 (1935). Oster, R. H., Results of irradiating Saccharomyces with monochroma-

Oster, R. H., Results of irradiating tic ultra-violet-light. II. Journ. Gen. Saccharomyces with monochromatic ultra-violet-light. III. Journ. Gen. Physiol. 18, 251 (1935). Physiol. 18, 243 (1935).

Saccharomyces with monochroma-

Results of irradiating Saccharomyces Oster, R. H., and W. A. Arnold, with monochromatic ultra-violet-IV. Journ. Gen. Physiol. 18,

H. Quimby, The time-intensity factor in irra-G. I., and E. Pack,

diation. Amer. Journ. Roentgenol. 28, 650 (1932)

of rays. Journ. Cancer Res. 10, 319 quantitative biological effects of X-Packard, C., The measurement

cal effects of X-rays of different Packard, C., The quantitative biologiwavelengths. Journ. Cancer Res. 11, 1 (1927).

Packard, C., A biological measure of X-ray dosage. Journ. Cancer Res. 11, 282 (1927).

gamma and X-rays. Journ. Cancer quantitative biological effects Packard, C., A comparison of Res. 12, 60 (1928).

of

phila eggs. Journ. Cancer Res. 13 Packard, C., The relation of wavelength to the death rate of Droso-(1929)

Packard, C., The relation between cells. Journ. Cancer Res. 14, 359 division rate and radiosensitivity of (1930)

Packard, C., The biological effectiveness of high-voltage and lowvoltage X-rays. Amer. Journ. Cancer 16, 1257 (1932).

Packard, C., Drosophila eggs in ra-Journ. Roentgenol. 38, 317 (1935). dium dosimetry. Amer.

Packard, C., The relation between age and radiosensitivity of Droso-Packard, C., The biological Roentgen. phila eggs. Radiology 25, 223 (1935).

Packard, C., The biologic measurement of depth doses. Radiology 29, Radiology 27, 191 (1936). 12 (1937).

Packard, C., The effect of single and X-rays on the eggs of Drosophila. Amer. Journ. Cancer 30, 130 (1937). Packard, C., The biological measureintensity doses of high divided

ment of radiations. Amer. Journ's Roentgenol. 41, 441 (1939)

Packard, C., The biological measure-Packard, C., and C. C. Lauritsen, ment of high voltage radiations Radiology 34, 17 (1940).

The biological effect of high-voltage X-rays. Science (1931) 321

Pätau, K., und N. W. Timoféeff-Ressovsky, Statistische Prüfung für die Planung von Temperatur-versuchen. Zsch. indukt. Abstamm. der Unterschiede der Temperaturkoeffizienten hoher und normaler Mutationsraten mit einem Beispiel 81, 62 (1943).

Ressovsky, Die Genauigkeit der Pätau, K., und N. W. Timoféeff. Bestimmung spontaner und strahleninduzierter Mutationsraten nach der CIB-Kreuzungsmethode bei Drosophila. Zsch. indukt. Abstamm. 81

(1943). Painter, T. S., A cytological map of the X-chromosome of Drosophila melanogaster. Science 78 (1931).

Painter, T. S., Salivary chromosomes and the attack on the gene. Journ. Hered. 25 (1934).

The parallel cytology and genetics Painter, T. S., and H. J. Muller of induced translocations and deletions in Drosophila. Journ. Hered

Panshin, I. B., Experimental proof of nonunion of chromosome fragments at the formation of reciprocal translocations. C. R. Acad. Sci. USSR. 30 439 (1941).

Panshin, I. B., New evidence for the Acad. Sci. USSR. 11 (1935). position effect hypothesis.

P. P. Peyrou, Die Dosisabhängig-Panschin, I. B., A. N. Panschina, keit der röntgeninduzierten Chromosomenmutationen mit kleinen

Bruchabständen bei Drosophila melanogaster. Naturwiss. im Druck 1945).

- Papalaswili, G., The effect of a combined action of X-rays and low temperature on the frequency of translocations in Drosophila melanogaster. Biol. Zurn. 4 (1935).
 - Parker, R. F., Statistical studies of the nature of the infectious unit of vaccinia virus. Journ. exp. Med. 67, 725 (1938).
- Paterson, E., The time-intensity factor in X-ray irradiation. I. The influence of the overall time. Brit. Journ. Radiol. 17, 26 (1944).
 - Patterson, J. T., The effects of X-rays in producing mutations in the somatic cells of Drosophila melanogaster. Science 68 (1928).
- Patterson, J. T., The production of mutation in somatic cells of Drosophila melanogaster by means of X-rays. Journ. of exper. Zool. 58 (1929).
- Patterson, J. T., X-rays and somatic mutations. Journ. Hered. 20 (1929).
- Patterson, J. T., Continuous versus interrupted irradiation and the rate of mutations in Drosophila. Biol. Bull. 61 (1931).
- Patterson, J. T., Lethal mutations and deficiencies produced in the X-chromosome of Drosophila melanogaster by X-rays. Amer. Naturalist 65 (1932).
- Patterson, J. T., The mechanism of mosaic formation in Drosophila. Genetics 18 (1933).

 Patterson, J. T., and H. J. Muller,
 - atterson, J. T., and H. J. Muller, Are progressive mutations produced by X-rays? Genetics 15 (1930).
- Patterson, J. T., W. Stone, S. Bedichek and M. Suche, The production of translocations in Drosophila. Amer. Naturalist 68, 359

- Payne, J. Fr., Effect of X-rays on the dielectric constant of various liquids. Bull. Amer. Phys. Soc. 9, 4 (1934). Pearson, K., Tables of the incomplete
- Γ-function. London 1922.
 Petrová, J., Über den Vergleich der α-Strahlenempfindlichkeit von Kern und Plasma. Ber. Dtsch. Bot. Ges. 60, 148 (1942).
- Philasix, M., et F. Pasteur, Action des diverses radiations sur les venins, leurs antivenins naturels ou préparés, leurs mélanges neutres, sur le virus rabique et quelques substances exclusivement antivenineuses. Ann. des Sci. Natur. Zool. 19, 295 (1936).
- Philippov, G. S., Die Rassenbildung bei Torulopsis glutinis nach der Röntgenbestrahlung. Vestn. Röntgenol. 10 (1932).
 - Pickhan, A., Vorgleich der mutationsauslösenden Wirkung von gleichen Dosen Röntgen- und Gammastrahlen. Strahlenther. 52 (1935).
- Pickhan, A., N. W. Timoféeff-Ressovsky und K. G. Zimmer, Versuche an Drosophila melanogaster über die Beeindussung der mutationsauslösenden Wirkung von Röntgen. und Gammastrahlen durch Hoohfrequenzfeld (Kurzwellen) und Äthernarkose. Strahlenther. 56
- Polanyi, M., und E. Wigner, Uber die Interferenz von Eigenschwingungen als Ursache von Energieschwankungen und chemischen Umsetzungen. Z. Physikal. Chem. A 139, 439 (1928).
- Pontecorvo, G., The induction of chromosome losses in Drosophila sperm and their linear dependance on dosages of irradiation. Journ. Genet. 41, 195 (1941).

- Ponthus, P., et R. Latarjet, La théorie statistique dans l'irradiation ultraviolette des suspensions microbiennes. C. R. Soc. Biol. 135, 1390 (1941).
- Price, W. C., and I. W. Gowen, Quantitative studies of tobacco mosaic virus inactivation by ultraviolet-light. Phytopathology 27, 267 (1937).
- Prigge, R., Theorie und Methodik der Antigenmessung, Z. Hyg. 119, 186 (1937).
- Prokofieva-Belgovskaya, A. A., and V. V. Khvostova, Distribution of breaks of the X-chromosom of Drosophila melanogaster. C. R. Acad. Sci. USSR. 23, 270 (1939).
- Promptov, A. N., The effect of short ultraviolet rays on the appearance of hereditary variations in Drosophila melanogaster. Journ. Genet. 26 (1932).
 - Pugsley, A. T., T. H. Oddie and C. E. Eddy, The action of X-rays on certain bacteria. Proc. Roy. Soc. B 118, 276 (1935).

œ

Quimby, E. H., and H. R. Downes, A chemical method for the measurement of quantity of radiation. Radiology 14, 468 (1930).

2

- Rahn, O., The size of bacteria as the cause of the logarithmic order of death. Journ. Gen. Physiol. 13, 179 (1929).
 - Rahn, O., The non-logarithmic order of death of some bacteria. Journ. Gen. Physiol. 13, 395 (1929).
- Rahn, O., The order of death of organisms larger than bacteria. Journ. Gen. Physiol. 14, 315 (1931).

- Rajewsky, B., Weitere Untersuchungen an der Strahlenreaktion des Eiweißes. Strahlenther. 83, 362
- Rajewsky, B., Die Wirkungen der kurzwelligen Strahlen auf Eiweißkörper. Biochem. Zsch. 227, 272 (1930).
 - Rajewsky, B., Physikalische Darstellung des Schädigungsvorganges und ihre experimentelle Prüfung. Zehn Jahre Forschg. a. d. physikal. med. Grenzgebiet 202, Leipzig(1931).
 - Rajewsky, B., und H. Dänzer, Uber einige Wirkungen von Strahlen. VI. Zsch. Physik 89, 412 (1934).
 Rajewsky, R. W.d. W. W. Tim.
- Rajewsky, B. N., und N. W. Timo-feeff-Ressovsky, Höhenstrahlung und die Mutationsrate von Drosophila melanogaster. Zsch. Vererb. 77, 488 (1939).
 - Rapoport, J. A., Proof of chromosome fragmentation. C. R. Acad. Sci. USSR. 29, 612 (1940).
- Rashevsky, N., Some considerations on mathematical molecular biophysics. Bull. Math. Biophysics 2, 177 (1940).
 - (1940). Reboul, J., Le facteur de récupération. C. R. Acad. Sci. Paris 208, 17 (1939).
- Reboul, J., Theorie générale de l'action des rayons X sur les éléments biologiques. C. R. Acad. Sci. 208, 229 (1939).
 - Reboul, J., Action des rayons X sur les éléments biologiques: le facteur de récupération. C. R. Acad. Sci. 208, 541 (1939).
- Reboul, J., Sur une nouvelle forme de théorie de l'action biologique des rayons X. C. R. Acad. Sci. 209, 792 (1939)
- Redfield, A. C., and E. M. Bright, Haemolytic action of radium emanation. Amer. Journ. Physiol. 65, 312 (1923).

- Redfield, A. C., and E. M. Bright, The physiological action of ionizing radiations. Amer. Journ. Physiol. 68, 62 (1924).
- Regaud, O., et G. Dubreuil, Perturbations dans le dévelopment des ceufs fécondés par des spermatozoides rentgenisés chez le lapin. C. R. Soc. Biol. 64, Paris (1908).
 - C. K. Noc. Biol. 64, Paris (1908).
 Rentschler, H. C., and A. C. Giese,
 Injury and death resulting from
 microsecond flashes of ultraviolet
 light. Journ. cellul. a. comp. Physiol. 17, 395 (1941).
 - Rentschler, H. C., R. Nagy and G. Mouromseff, Bactericidal effect of ultraviolet radiation. Journ. Bacter. 41, 745 (1941).
- Reuss, A., Uber die Auslösung von Mutationen durch Bestrahlung erwachsener Drosophilamännchen mit ultraviolettem Licht. Zsch. Abstamm. 70, 523 (1935).
 - Rhoades, M. M., and McClintock, B., The cytogenetics of maize. Bot. Rev. 1 (1935).
- Rev. I (1935).

 Rick, Ch. M., On the nature of X-ray induced deletions in Tradescantia chromosomes. Genetics 25, 466 (1940).
- Richl, N., Uber die Zerstörung von Zinksulfidphosphoren durchα-Strablung. Ann. Physik (5), 11, 103
- Riehl, N., Aufbau und Wirkungsweise leuchtfähiger Zinksulfide und anderer Luminophore. Ann. Physik 29, 636 (1937).
 - Riehl, N., Fortschritte auf dem Gebiete der Lumineszenz fester Stoffe. Angew. Chem. 51, 301 (1938).

Riehl, N., New results with luminescent zinc sulphide and other limunous substances. Trans. Faraday

- Riehl, N., Die Energiewanderung in Kristallen und Molekülkomplexen. Naturwiss. 28, 601 (1940).
- Riehl, N., R. Rompe, N. W. Timo-féeff-Ressovsky und K. G. Zim-mer, Uber Energiewanderungsvorgänge und ihre Bedeutung für einige biologische Prozesse. Protoplasma 38, 105 (1943).
 - Riehl, N. und M. Sohön, Der Leuchtmechanismus von Kristallphosphoren. Zsch. Physik 114, 682 (1939).
- Riehl, N., N. W. Timoféeff-Ressovsky nnd K. G. Zimmer, Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf biologische Elementareinheiten. Naturwiss. 29, 625 (1941).
- Risse, O., Über die Röntgenphotolyse des Hydroperoxyds. Zsch. Physikal. Chem. A 140, 133 (1929).
- Risse, O., Einige Bemerkungen zum Mechanismus chemischer Röntgenreaktionen in wäßriger Lösung. Strahlenther. 34, 578 (1929).
- Roesler, H., and P. S. Henshaw, The influence of the time factor in the irradiation of Drosophila eggs. Amer Journ. Cancer 16, 631 (1932). Roffo, A. H. und L. M. Correa, Uber den Vorgang der Cholesterinzerstörung in vitro durch die Röntgenstrahlen. Strahlenther. 88, 537
- Roffo, A. H., und L. M. Correa, Uber die Zersetzung des Cholesterins durch die Röntgenstrahlen in vitro. Fortschr. Geb. Röntgenstr. 89, 882 (1929).
- Roffo, A. H., und L. M. Correa, Uber eine chemische Reaktion der Röntgenstrahlen. Strahlenther. 36, 528 (1930).
- Rokizky, P. Th., Künstliche Auslösung von Mutationen bei land-

- wirtschaftlichen Tieren. I. Biol. Zurn. 3 (1932).
- Rokizky, P. Th., Comparison of the rate of selection in the lines treated by X-rays with those not treated. Usp. Zootechn. Nauk. 2 (1936).
- Rokizky, P. Th., On the appearance of heritable variations with a narrow limited field of action under the influence of X-rays. Zool. Žurn. 15 (1936).
 - Rokizky, P. Th., G. Papalaswili und T. F. Chritowa, Künstliche Auslösung von Mutationen bei landwirtschaftlichen Tieren, III. Biol. Žurn. 3 (1934).
- Rokizky, P. Th., und J. Schechtmann, Künstliche Auslösung von Mutationen bei landwirtschaftlichen Tieren. IV. Biol. Zurn. 4 (1935).
 - Rosevaere, W. E., The X-ray photochemical reaction between potassium oxalate and mercuric chloride. Journ. Amer. Chem. Soc. 52, 2612
- Rothstein, K., The inactivation of trypsin by Roentgen-rays of different hardnesses. Amer. Journ. Roentgenol. 18, 528 (1927).
- Royer, M., et R. O. Prudhomme, Actions des radiations ultraviolettes sur les bactériophages. C. R. Soc. Biol. 185, 1126 (1941).
- Rozanova, M., Über die Reorganisation der Chromosomen und Genmutationen bei den Pflanzen unter dem Einfluß der X-Strahlen und des Radiums, Ž. Russ, Bot. Obšč. 14
- Rubinstein, D. L., Untersuchungen über Röntgensensibilisierung. Strahlenther. 84, 414 (1929).
- Rutherford, E., J. Chadwick and C. D. Ellis, Radiations from radioactive substances. Cambridge (1930).

- Ĭ
- Sacharoff, W., On the specificity of the action of factors causing mutation. Bull. Biol. Med. exper. 1 (1936).
 - Sacharoff, W., and V. A. Naumenko, On the specificity of action of the mutation factors. II. Cytogenetic analysis of lethals induced by chemical factors. Bull. Biol. Med. exper. 1 (1936).
- Saltykovsky, A. J., and V. S. Fedorov, Chlorophyll abnormalities in white mustard, (Synapis alba). Bull. Appl. Bot. Genet. Plant Breed., Ser. E, 9 (1936).
- Sapehin, A. A., Röntgenmutationen bei Weizen. Der Züchter 2 (1930). Sapehin, A. A., Röntgenmutationen
 - Sapenin, A. A., Pongennuauonen als Quellen neuer Sorten von Kulturpflanzen. Priroda 9 (1934). Sapehin, A. A., Röntgenmutationen beim harten Weizen. Bot. Žurn. 20
- Sapenni, A. A., Rongenmuationen beim harten Weizen. Bot. Žurn. 20 (1935). Sapehin, A. A., Röntgenmutationen
- Sapehin, A. A., Röntgenmutationen beim weichen Weizen. Bull. Appl. Bot. Genet. Plant Breed Ser. II, 9 (1936).
- Šapiro, N. J., Einfluß des Alters der Keimzellen auf die Entstehung von Translocation bei Drosophila melanogaster. Zurn. Eksper. Biologii 7, russ. (1931).
 - Šapiro, N. J., Einfluß der physiologischen Eigenschaften der Zellen auf den durch Röntgenstrahlen induzierten Mutationsprozeß. Biol. Zurn.
 - 2 (1933).
 Šapiro, N. J., Gibt es eine Germinal-selektion bei Drosophila? C. R. Acad. Sci. USSR. 9 (1936).
- Šapiro, N. J., New data to the study of the mutation process on different stages of spermatogenesis in Drosophila. Biol. Zurn. 6 (1937).
 - phila. Biol. Zurn. 6 (1937). Sapiro, N. J., and M. Neuhaus, Comparative analysis of the muta.

35, 135 (1939).

Soc.

- tion rates in females and males of Drosophila melanogaster. Biol. Žurn. 2 (1933).
- Šapiro, N. J., and R. Serebrovskaja, Relative mutability of the X-and second chromosomes of Drosophila melanogaster. C. R. Acad. Sci. USSR. 4 (1934).
- Šapiro, N. J., and J. M. Zolondz, Data concerning the influence of complete anesthesia of the irradiated object on the frequency of mutations induced by X-rays. Zool. Zurn. 14 (1935).
- Savschenko, P., Cytological investigation of the progeny of X-rayed Vicia sativa. Bull. Appl. Bot. Genet. Plant Breed. Ser. II, 8 (1935).
- Sax, K., Chromosome aberrations induced by X-rays. Genetics 28, 494 (1938).
- Sax, K., The time factor in X-ray production of chromosome aberrations. Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 25, 225 (1939).
- Sax, K., An analysis of X-ray induced chromosomal aberrations in Tradescantia. Journ. Genet. 25, 41 (1940).
- Sax, K., and E. V. Enzmann, The effect of temperature and X-ray-induced chromosome aberrations. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 25,
- Schechtmann, J., Der Mutationseffekt und die quantitativen Gesetzmäßigkeiten der Röntgenstrahlenwirkung. Zurn. Eksper. Biol. 6
 (1930).
 - Scheibe, G., Reversible Polymerisation als Ursache neuartiger Absorptionsbanden von Farbstoffen. Kolloid-Zsch. 82, 1 (1938).
- Scheibe, G., Energiefortleitung in Molekülen. Umschau 45, 161 (1941).

- Scheibe, G., und I. Kandler, Anisotropie organischer Farbstoffmolektle. Nebenvalenzbindung als Energieübertrager. Naturwiss. 26, 412 (1938).
- Scheibe, G., A. Schöntag und F. Katheder, Fluoreszenz und Energiefortleitung bei reversibel polymerisierten Farbstoffen. Naturwiss. 27, 499 (1939).
 - Schelling, H. von., Gedanken zum Weber-Fechnerschen Gesetz. Abh. Preuß. Akad. Wiss. Mathem.-naturw. Klasse Nr. 5 (1944).
- Schelling, H. von, Trefferwahrscheinlichkeit und Variabilität. Ein Versuch zur Deutung der Wirksamkeit von Antigenen. Naturwiss. 306 (1942).
- Schinz, H. R., und A. Zuppinger, Probleme der allgemeinen Strahlenbiologie (Untersuchungen an Ascaris). Klin. Wechr. 7, 1070 (1928).
- Sohramm, G., Über kristallisierte Virusarten. Der Biologe 7, 330 (1938).
- Sohramm, G. und H. Müller, Über die Bedeutung der Aminogruppen für die Vermehrungsfähigkeit des Tabakmosalkrius. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 274, 267 (1942).
 - Schreiber, H., Der photobiologische Wirkungsmechanismus der Röntgenstrahlen. Naturwiss. 536 (1934). Schreiber, H., Strahlenbiologische Untersuchungen besonders im ultravioletten Spektralbezirk an Saccharomyces turbidans Hansen. Strahlenther. 49, 541 (1934).
 - Schreiber, H., Über den Primärvorgang der biologischen Strahlenwirkung. Arch. Exper. Zellforschg. 22, 409 (1939).
- Schreiber, H., Zur Frage des biologischen Wirkungsmechanismus der Strahlung. Naturwiss. 669 (1941).

- Schubert, H., Quantitative Bakteriologie. III. Zbl. Bakteriol. I 150, 66 (1943)
- Schubort, H., Quantitative Bakteriologie. IV. Zbl. Bakteriol. I 151, 358 (1944).
- Schubert, H., Über bakterielle Ab.
 Schubert, Immun. Forschg, und exp.
 - Ther. 22, 69 (1939).
 Schultz, J., X-ray effects on Drosophila pseudoobscura. Genetics 18 (1933).
 - Scott, C. M., The biological action of homogenous and heterogenous Xrays. Proc. Roy. Soc. B 112, 365 (1933).
- (1933).
 Scott, C. M., Action of X-rays on the eggs of Calliphora. Proc. Roy. Soc. B 115, 100 (1934).
 - Scott, C. M., Some quantitative aspects of the biological action of X- and γ -rays. Spec. Rep. Ser. Med. Res. Counc. London (1937).
 - Seitz, W., Die Entstehung einer reduzierenden Substanz aus Pepton durch Röntgenbestrahlung. Zsch. Exper. Med. 101, 641 (1937).
- Seitz, W., Die reduzierende Wirkung von Röntgenlicht auf Redoxfarbstoffindikatoren. Strahlenther. 61, 140 (1938).
- Seitz, W., Die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf Dehydrasen. Radiologica (Berlin) 2, 4 (1938).
- Sell-Beleites, I., und A. Catsch, Mutationsauslösung durch ultraviolettes Licht. I. Dosisversuche mit filtriertem Ultraviolett. Zsch. Abstamm. 80 (1942).
- Serebrovsky, A. S., A general scheme for the origin of mutations. Amer. Naturalist 63 (1929).
- Serebrovsky, A. S., und N. P. Dubinin, Künstliche Erzeugung von Mutationen und das Problem des

- Gens. Uspechi Eksper. Biologii 8 russ. (1929).
- Serebrovsky, A. S., und N. P. Dubinin, X-ray experiments with Drosophila. Journ. Hered. 21 (1930).
- Serebrovsky, A. S., J. J. Agol, W. N. Slepkoff and W. E. Altschuler, Erzeugung von Mutationen durch Röntgenbestrahlung bei Drosophila melanogaster. Žurn. Eksper. Biologii 4 (1928).
- Biologii 4 (1928).
 Serebrovskaja, R. I., and N. J. Šapiro, The frequency of mutations induced by X-rays in the automes of mature and immature germ-cells of Drosophila melanogaster males, C. R. Acad. Sci. USSR, 2 (1935).
 - Sharp, D. G., The effects of UV light on bacteria suspended in air. Journ. Bacteriol. 39, 535 (1940).
 - Shishacow, A., The action of X-rays on ferrous-sulphate solutions. Phil.
- Mag. 14, 198 (1932).
 Sidorov, B. N., Zur Frage über den Einfluß der X-Strahlen auf den Mutationsprozeß in unreifen Spermien von Drosophila melanogaster. Žurn. Eksper. Biologii 7 (1931).
 - Sidorov, B. N., Einfluß der X-Strahlen auf die Mutationsrate verschiedener Gene im X-Chromosom von Drosophila melanogaster. Biol. Žurn.
- 8 (1934). Sidorov, B. N., The mutability of yellow, scute and achaete in the stocks scute 8 and yellow 3 P. Biol. Žurn. 5 (1936).
 - Sitko, P. O., Frequency of lethals in the X-chromosome due to the irradiation of spermatozoa in the males and in the spermathecae of the females of Drosophila melanogaster. C. R. Acad. Sci. USSR. 16 (1937).
 - C. K. Acad. Sc. USEK. 16 (1937). Sievert, R. M., Über die Wirkung der durchdringenden Umgebungstrah-

lung auf die Entwicklungsgeschwindigkeit von Drosophila melanogaster. Strahlenther. 56, 354 (1936). Sievert, R. M., Zur theoretisch-mathematischen Behandlung des Problems der biologischen Strahlenwirkung. Acta Radiol. 22, 237 (1941).

Sievert, R. M., and A. Forssberg, The time factor in the biological action of X-rays. Acta Radiol. (Stockholm) 12, 535 (1931).

Sievert, R. M., und Forssberg, The time facter in the biological action of Roentgen rays. Acta Radiol. (Stockholm) 17, 290 (1936).

Simon, S., Action comparée des rayons X et des rayons γ sur la stérilisation des femelles de Drosophila melanogaster. Le Cancer 7, 229 (1930).

Simon, S., Etude de l'action du radium sur certaines propriétés cytoplasmiques de l'œuf de pholade, Barnes Candida. Archives de Biol. 50, 95 (1939).

Smith, E. C., Effects of ultraviolet radiation and temperature on Fusarium. I and II. Bull. Torrey Botan. Club 62, 45 and 151 (1935).

Sizova, M. A., Chromosomenumbildungen unter Einfluß der Röntgenbestrahlung von physiologisch veränderten Zellen. C. R. Acad. Sci. USSR. 11 (1936).
Snell, G. D., The induction by irradiction.

nell, G. D., The induction by irradiation with neutrons of hereditary changes in mice. Proc. Nat. Acad. Sci. 25, 11 (1939).

Sommermeyer, K., Quantenvorgänge bei der biologischen Strahlenwirkung. Zsch. Physik 109, 332 (1938). Sommermeyer, K., Über die Primäreffekte der Strahlenwirkung auf Drosophilaeier. Zsch. Techn. Phy-

Sommermeyer, K., Uber die Treffertheorie und ihre Anwendung in der Theorie der Genmutation. Naturwiss. 26, 154 (1938).

Sommermeyer, K., Bemerkung zu der Arbeit von H. Schreiber "Über den Primärvorgang der biologischen Strahlenwirkung". Arch. Exper. Zellforschg. 28, 249 (1939).

Sommermeyer, K., Zur statistishen Analyse der Wikung harter Brahlen auf biologische Objekte. I. Strahlenther. 68, 645 [1940].

Sommermeyer, K., Zur statistishen Analyse der Wikung harter Brahlen auf biologische Objekte. II. Strahlenther. 69, 715 (1941).

Sommermeyer, K., Zur statistishen Analyse der Wikung harter Strahlen auf biologische Objekte. III. Strahlenther. 70, 184 [1941].

Sommermeyer, K., Zur statistishen Analyse der Wikung harter Strahlen auf biologische Objekte. IV. Strahlenther. 70, 522 (1941).

Sommerneyer, R. Bemerkung zur strahlenbiologischen Bestimmung der Genzahlen im X-Chromosom von Drosophila. Zsch. Abstamm. 79, 240 [1941].

Sommerneyer, K. Zur Auswertung des strahlenbiologischen Sattigungseffectes. Strahlenther.81,173 (1943).
Sommerneyer, K. und U.Dehlinger,
Betrage zur Discussioneines GenModells. Physik. Zchr. 40, 67

Spear, F. G., and L. G. Grimmett, Supplementary note on "the biological response to gamma-rays of radium as a function of the intensity

of radiation". Brit. Journ. Radiol. 8, 231 (1935).

Sprunt, D. H., and S. McDearman, J. Immunol. 38, 81 (1940).

Stadler, L. J., Genetic effects of X-rays in maize. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 14 (1928).

Stadler, L. J., Mutations in barley induced by X-rays and radium. Science 68 (1928).

Stadler, L. J., The rate of induced mutation in relation to dormancy temperature and dosage. Anat. Rec. 41 (1928).

41 (1928).
Stadler, L. J., The experimental modification of heredity in crop plants. I and II. Sci. Agricult. 11 (1931).

Stadler, L. J., On the genetic nature of induced mutations in plants. Proc. 6. Intern. Congr. Genet. 1 (1932).

Stadler, L. J., and G. F. Sprague, Genetic effects of ultraviolet radiation in maize. I. Unfiltered radiation Proc. Nat. Acad. Sci. 22, 572 (1936). — II. Filtered radiation. III. Effects of nearly monochromatic 2537 Å, and comparison of X-ray and ultraviolet-treatment. Proc.Nat. Acad. Sci. 22, 579 (1936).

Stadler, L. J., and G. F. Sprague, Contrasts of the genetic effects of ultraviolet radiation and X-rays. Science N.Y. 85 (1937).

Stadler, L. J., and F. M. Uber, Genetic effects of ultraviolet radia-

Genetic effects of ultraviolet radiation in maize. 4. Comparison of monochromatic radiation. Genetics 27, 84 (1942).

Stahel, E., Construction d'une chambre ionométrique à liquide de petites dimensions pour rayons X et y et son étalonnage pour des mésures

Stahel, E., Eine Mikroionisationskammer für Röntgen- und Radiumstrahlen. Strahlenther. 31, 582 (1929). Stancati, M. T., Production of dominant lethal genetic effects by X-radiation of sperm in Habrobracon. Science 76 (1932).

Stanley, W. M., The reproduction of virus proteins. Amer. Naturalist 72 (1938).

Stenström, W., Effect of Roentgenradiation on certain chemical compounds: (A) Tyrosine and Cystine, (B) Cholesterol, (C) Acetylene and Propan. Radiology 13, 437 (1928). Stenström, W., and A. Lohmann, Effect of Roentgen-radiation on so-

Effect of Roentgen-radiation on solutions of tyrosine and cystine. Journ. Biol. Chem. 79, 673 (1929). Stenström, W., and A. Lohmann, Colour change produced by Roentgen-rays in some aqueous solutions. Radiology 16, 322 (1931).

Stenström, W., and A. Lohmann, Effect of Roentgen-rays on solutions of tyrosine, phenol and tryptophane. Radiology 17, 432 (1931).

Stenström, W., and H. R. Street, Effect of X-rays on methylene blue and on trimethyl thionine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 32, 1498 (1935).

Stiles, W. S., Current problems of visual research. Nature 154, 290 (1944).

Strangeways, T. S. P., and H. E. H. Oakley, The immediate changes observed in tissue cells after exposure to soft X-rays while growing in vitro. Proc. Roy. Soc. B 95, 373 (1923).

Stubbe, H., Radium- und Röntgenstrahlen als mutationsauslösender Faktor, Strahlenther, 37 (1930).

énergétiques en valeurs absolues.

Brüssel (1929).

sik 19, 391 (1938).

- experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus. I. und Untersuchungen über Zsch. Abstamm. 56 (1930).
- Stubbe, H., Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus. III. Zsch. Abstamm. 60 (1932).
 - Stubbe, H., Untersuchungen über experimentelle Auslösung von Mutationen bei Antirrhinum majus. IV Zsch. Abstamm. 64 (1933).
- Stubbe, H., Die Bedeutung der Mutationen für die theoretische und angewandte Genetik. Naturwiss. 22
 - Stubbe, H., Neue Forschrungen zur experimentellen Erzeugung von Mutationen. Biol. Zol. 60, 113 (1940).
- Sturtevant, A.H. The effects of unequal crossingover at the Bar locus in Drosophila. Genetics 10 (1925).
- Sturtevant, A.H. A further study of at the Bar locus in Drosophila. Genetics 18 mutations so called
- Svedberg, T. and S. Brohult, Splitting of protein molecules by ultraviolet light and alpha-rays. Nature 143, 938 (1939).
- Swann, WF.G., and del Rosario, The mechanism of the process of cell destruction under bombardment alpha particle radiation. 210, 778 Journ. Franklin Inst. 1930). Я
 - rio, The effect of radioactive radiations upon Euglens. Journ. Franklin Swann, W. F. G., and C. del Ross. Inst. 211, 303 (1931).
- glena. Journ. Franklin Inst. 218, 549 (1932). Swann, W. F. G., and C. del Rosario, The effect of certain monochromatic ultraviolet radiations on Eu-

- Time factors in the ionization of carbon disulphide by X-rays. Journ. Res. Nat. Bur. Stand. 17,557 (1936)
- Taylor, C.V., J.O. Thornas and M.G. Brown, Lethal effects of the Xradiation of a sterile culture medium campylum. Physiologic Zool. 6, 467 (1933) Colpidium
- Tchakhotine, S. Floculation localisee des colloides dans la cellule par la micropuncture ultraviolette. C.R. Acad. Sci. 200, 2036 [1935]
- Terrill, H.M., Effect of the absorption on the relation between exposure and biological effect of radiation. Journ. Cancer Res. 11, 293 [1927].
 - Thoday, J.M., and D.E. Lea, The effects on the bradeata. A comparison between 43,189 (1942). Thompson, D.H. The side-chain theory of Tradescantia neutrons and X-rays. Journ. Genet. ionizing radiations chromosomes Я
 - of the structure of the gene. Genetics 16 (1931).
- The effect of ultraviolet light on the respiration of Drosophila larvæ and the duration of the prepupal period. Journ. Gen. Physiol. 18, 869 (1935). Thompson, W. R.,
- Thompron, W. R., and R. Hussey, The effect of ultra-violet radiation on amylase in solution. Journ. Gen. Physiol, 15, 9 (1931).
- sons probability summation. Bell Timofeeff-Ressovsky, H. A. The effect of X-rays upon the mutability of Inorndike, F., Applications of Pois-Drosophila funebris. Journ. Hered. System Tech. Journal. 5 £04 (1925)
- Timofeeff-Ressovsky, H. A. A reverse genovariation in Drosophila

Röntgenbestrahlung. Naturwiss. 18 Richtungen bei Drosophila melanogaster unter dem Einfluß der Timoféeff-Ressovsky, N. W., Das in verschiedenen Genovariieren (1930)

> Timoféeff-Ressovsky, N. W., Eine somatische Rückgenovariation bei

(1925) und Genetics 12 (1927).

Zurn. Eksper. Biol.

Drosophila melanogaster. Roux'

X-ray treatment produce a genetic after-effect? Zurn. Eksper. Biol. 6 Timoféeff-Ressovsky, N. W., Does and Journ. Herod. 21 (1930).

genovariationen eines bestimmten

Gens unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Žurn. Eksper. Biol.

matische Genovariationen und Rück-

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Arch. Entwmech. 113 (1928).

Frage über das Funktionieren der Timoféeff-Ressovsky, N. W., Zur Gene in den Keimzellen. Žurn.

Timoféeff-Ressovsky, N. W., The

6 (1928).

Eksper. Biol. 6 (1930). Timoféeff-Ressovsky, N. W., Einige Versuche an Drosophila melanogaster über die Art der Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Mutationsprozeß. Roux' Arch. Entwmech. 124 (1931)

melanogaster. Amer. Naturalist 63

Timoféeff-Ressovsky, N. W., So-

tic genovariations of a definite locus in different directions in Drosophila

effect of X-rays in producing soma-

tations of the gene in different direc-Timoféeff-Ressovsky, N. W., Mu-Internat. Congr. Genet. Ithaca 1, 308 (1932). tions. Proc. 6.

Richtungen unter dem Einfluß der

Röntgenbestrahlung. Trudy Oses.

stimmten Gens in verschiedenen

matische Genovariationen eines be-

mutationen und die Genmutabilität Röntgenmutationen in entgegen-Timoféeff-Ressovsky, N. W., Rückgesetzten Richtungen am forked. locus von Drosophila melanogaster. in verschiedenen Richtungen. III Sjesda po Genetike i Selekcii 2

genovariationen und die Genovaria-

bilität in verschiedenen Richtungen.

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Rück-

(1929)

Gene W, we und w bei Drosophila melanogaster unter dem Einfluß der

Röntgenbestrahlung. Roux' Arch.

Entwmech. 115 (1929).

I. Somatische Genovariationen der

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Rückmutationen und die Genmutabilität Röntgenmutationen in verschiedenen Richtungen am white-locus von Drosophila melanogaster. Zsch. Abin verschiedenen Richtungen. IV. Zsch. Abstamm. 64 (1933). stamm. 65 (1933)

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Der

Stand der Erzeugung von Geno-

variationen durch Röntgenbestrah-

lung. Journ. Psychol. u. Neur. 39

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Re-

verse genovariations and the genovariability in different directions. II. The production of reverse genovariations in Drosophila melanogaster by

X-ray treatment. Zurn. Eksper.

Biol. 6 und Journ. Hered. 21 (1930).

in verschiedenen Richtungen. V. Gibt es ein wiederholtes Auftreten identischer Allele innerhalb der white-Allelenreihe von Drosophila melanogaster. Zsch. Abstamm. 66 Timoféeff-Ressovsky, N. W., Rückmutationen und die Genmutabilität

- Timoféeff-Ressovsky, N. W.,
- Timoféeff-Ressovsky, N. W., Aus-51, 658 (1934).
- Timoféeff-Ressovsky, N. W., Uber Abstamm. 70 (1935).
- Timoféeff-Ressovsky, N. W., Qualitativer Vergleich der Mutabilität 71 (1936).
- tationsraten in reifen und unreifen Timoféeff-Ressovsky, N. W., Mu-Spermien von Drosophila melanogaster. Biol. Zbl. 57, 309 (1937).
 - structure du gène. Congrès du Palais de la Découverte, Paris (1937).

- schen Dosis und Art der Röntgenbestrablung und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. Strahlennige Versuche an Drosophila melanogaster über die Beziehung zwither. 49, 463 (1934).
- lösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei Drosophila melanogaster. Strahlenther.
 - lösung von Vitalitätsmutationen durch Röntgenbestrahlung bei Dro-Timoféeff-Ressovsky, N. W., Aussophila melanogaster. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen Biol. N. F. 1, 11
- melanogaster. I. Versuche innerhalb die Wirkung von Temperatur auf den Mutationsprozeß bei Drosophila normaler Temperaturgrenzen. Zsch.
- von Drosophila funebris und Drosophila melanogaster. Zsoh. Abstamm.
- Frage über einen "direkten" oder Timoféeff-Ressovsky, N. W., Zur indirekten" Einfluß der Bestrah. ung auf den Mutationsvorgang. Biol. Zbl. 57, 233 (1937).

I'm of eeff-Ressovsky, N. W., und

Drosophila, Biol. Zb1, 59 (1939).

Zimmer, Mutationsauslosung durch

Romgenbestrahkung

Timoféeff-Ressovsky, N. W., und K.

unter

Temperatur

verschiedener

K. G. Zimmer, Strahlengenetik. Strahlenther. 66, 684 (1939).

Timoféeff-Ressovsky, N. W., und

K. G. Zimmer, Uber Zeitpropor-

tionalität und Temperaturabhängig-

keit der spontanen Mutationsrate

von Drosophila. Z. Abstamm. 79,

Timoféeff-Ressovsky, N. W., und K. G. Zimmer, Strahlengenetik. Trillat, J. J., Recherches sur l'action

Strahlentherapie 74 (1944)

bactéricide des rayons X. Journ.

Chim. Physique 25, 484 (1928).

- Timoféeff-Ressovsky, N. W., Le mécanisme des mutations et la
- Timoféeff-Ressovsky, N. W., Mutabilità sperimentale in genetica. Milano (1938).

kelgewebe und Unterhautzellgewebe Trübestein, H., Die Absorption und genstrablen in Wasser und Triolein sowie in Blut, quergestreiftem Musdes Menschen. Strahlenther. 60, 330 Streuung monochromatischer Rönt-

limoféeff-Ressovsky, N. W., Die

Handb. Erbbiol. Mensch 1. Berlin

Erbanlagen

neuer

M. Delbrück, Strahlengenetische Timoféeff-Ressovsky, N. W., und

und die Mutabilität einzelner Gene bei Drosophila melanogaster. Zsch.

Versuche über sichtbare Mutationen

premutational processes exist in the gene? Biol. Tsubina, M. G., Do Zurn. 4 (1935).

K. G. Zimmer, Strahlengenetische Zeitfaktorversuche an Drosophila melanogaster. Strahlenther. 58, 134

Timoféeff-Ressovsky, N. W., und K. G.

Zimmer, Wellenlangenunabhangig-

Rongen- und bei Drosophila.

Se fg

Wirkung

mutationsauslosenden

कु वि

Timoféeff-Ressovaky, N. W., und

Abstamm. 71, 322 (1936).

- Uber, F. M., Quantitative interpretation of biological X-ray effects. Proc. Uber, F. M., A quantum yield for the inactivation of Tobacco mosaic virus Soc. Exper. Biol. Med. **33,** 508 (1936)
- Influence of death criteria on the X-ray survival curves of the fungus protein. Nature 147, 148 (1941). Uber, F. M., and D. R. Goddard, Neurospora. Journ. Gen. Physiol. 17, 577 (1933).

versuche zur Mutationsauslosung bei Drosophila. Naturwiss. 25, 362

Neutron enbestrablings-

Zimmer,

Timoféeff-Ressovsky, N. W., und K. G.

Strahlenther, 54 (1935).

Gammastrahlen

- Van Atta, E. W., Genetic and cytological studies on X-radiation induced dominant eye colors of Drosophila. Genetics 17 (1932)
- la synthése radiochemique de l'acide Vandamme, J., La décomposition et iodohydrique. Bull. Soc. Chim. Belgique 41, 597 (1932).
- een lichtprikkel bij het menselijk Velden, H. A. van der, Over het aantal lichtquanta dat nodig is voor tion du radium par les organismes Vernadsky, V. I., Sur la concentraoog. Physica 11, 179 (1944).
- Vernadsky, V. I., Sur la concentration du radium par les plantes. C. R. Acad. Sci. USSR. A. (1930). 2 (1929).

vivants. C. R. Acad. Sci. USSR. A

dov, Sur la composition chimique Vernadsky, V. I., et A. P. Vinogra-

- des lemna au point de vue des charactéristiques des espèces. C. R. Acad. Sci. USSR. A. (1931).
- biens. Résultats généraux sur l'œuf Vintemberger, P., Sur un procédé permettent d'étendre l'emploi de la technique des irradiations localisées, dans l'étude embryologique expérimentale de l'œuf des amphide grenouille rousse. C. R. Soc. Biol. 109, 208 (1932).
 - Vohwinkel, K. H., Radiobiologische zugleich ein Beitrag zur Dosimetrie Untersuchungen an Lens esculenta, des Radiums in der Dermatotherapic. Strahlenther. 43, 9 (1932).
 - Vries, H. de, Die Mutationstheorie 1 und 2. Leipzig (1901-1903).

- tions in Drosophila melanogaster by irradiation with alpha-rays. Gene-Ward, F. D., The production of muta tics 20, 230 (1935).
 - Weinstein, A., The production of mutations and rearrangements of Weiss, J., Radiochemistry of aqueous genes by X-rays. Science 67 (1928)
- Wels, P., Uber einige kolloidchemische und chemische Strahlenwirkungen und ihre biologische Bedeutung. solutions. Nature 153, 748 (1944). Strahlenther. 60, 355 (1937).
- Reaktionserscheinungen, besonders Werff, J. Th. van der, Die mathematische Theorie der biologischen nach Röntgenbestrahlung. Acta radiol. (Stockholm) 23, 603 (1942).
 - Wertz, E., Über die Abhängigkeit der Röntgenstrahlenwirkung vom Quellungszustand der Gewebe, nach Un-I. Strahlenther. **67**, 307 (1940). — II. Ebenda **67**, 536 (1940). — III. Ebenda **67**, 700 (1940). tersuchungen an Gerstenkörnern.

Ebenda 68, 136 (1940). V. Ebenda 68, 287 (1940).

materials. II. The death rate of Whelden, R. M., C. E. Buchwald, fungus bombarded in vacuum with Journ. Gen. Physiol. 23, 391 (1940). F. S. Cooper and C. P. Haskins. Electron bombardment of biologica cathode ray beams from 4-15 kV

Whiting, A., and C. Bostian, The effects of X-radiation of larvae in

Whiting, P. W., X-rays and parasitic Whiting, P. W., Recent X-ray muta-Habrobracon. Genetics 16 (1931) wasps. Journ. Hered. 20 (1929).

tions in Habrobracon. Proc. Penns. Wiebe, W., Die Grundvorgänge der bio-Acad. Sci. 96 (1935).

logischen Strahlenwirkung. Strahlenther. 67, 69 (1940).

Einige strahlengenetische Versuche mit sehr weichen Röntgenstrahlen Wilhelmy, E., K. G. Zimmer und N. W. Timoféeff-Ressovsky, an Drosophila melanogaster. Strahlenther. 57 (1936).

Soc. A 126, 289 (1930). Winterstein, O., Lichtwirkung auf Bakterien. Strahlonther. 39, 619 Investigation of the passage of fast Williams, E. J., and F. R. Terroux, 3-particles through gases. Proc. Roy.

(1931)

Wohl, K., Zur Theorie der Assimila-tion. V. Gesamtübersicht. Zsch. riophage C 16. Nature 145, 935 Wollman, E., F. Holweck, S. Luria, Effect of Radiations on Bacte-Physik. Chem. B 37, 209 (1936).

Wollman, E., et A. Lacassagne, Evaluation des dimensions des Bacteriophages au moyen des rayons X Ann. Inst. Pasteur 64, 4 (1940).

Woskressensky, N. M., Uber Vererbung der beschleunigenden Wir-

Genetike i Selekcii (1929). Woskressensky, N. M., Roentgenrays and the prozess of mutations. lanogaster. Trudy Osesg. Sjezda po kung der Röntgenbestrahlung auf die Entwicklung bei Drosophila me-

Wright, S., Physiological and evolutionary theories of dominance. Amer. Naturalist 68 (1934). Priroda 5 (1930).

Wright, E. V., and H. Kersten, The effect of soft X-ray irradiation on bacteriophages. Journ. Bacter. 34,

Wrinch, D. M., On the molecular chromosomes. Я 639 (1937). structure

Wyckoff, R. W. G. The killing of certain Protoplasma 25 (1936)

Wyckaff, R. W. G. The killing of colon bacilli by X-rays of different wave bacteria by X-rays. Journ. Exper. Med. 52, 435 (1930).

lengths. Journ. Exper. Med. 52, 769 1930)

Wyckoff, R. W. G. The killing of colon bacilli by ultraviolet light. Journ. Gen. Physiol. 15, 351 [1932].

Wyckoff, R. W. G. The irradiation of ray diffraction patterns of crystalline Wyckoff, R. W. G. and R. B. Corey, Xtobacco mosaic virus. Journ. Biol. micro-organisms. Acta Internat. Union against Cancer 4, 231 (1939) Chem. 116, 51 (1936)

ultra-violet rays on yeast. Radiology 17, 1171 (1931).
Wyckoff, R. W. G., and T. M. Ri-The effects of X-rays, cathode and Wyckoff, R. W. G., and B. J. Luyet,

vers, The effect of cathode rays upon certain bacteria. Journ. Exper. Med. 51, 921. (1930).

vers, Effects of cathode rays upon certain bacteria. Proc. Soc. Exper. Wyckoff, R. W. G., and T. M. Ri-Biol. Med. 27, 312 (1930).

fical induction of haploid durum wheats by pollination with X-rayed Yefeikin, A., and B. Vasiljev, Artipollen. Bull. Appl. Bot. Genet. Plant Breed, Ser. 2, 9 (1936).

Youden, W. J., Dilution curve of tobacco mosaic virus. Contr. Boyce Thompson Inst. 9, 49 (1937). Youden, W. J., H. P. Beale and J.

centration to the number of lesions D. Guthrie, Relation of virus conproduced. Contr. Boyce Thompson Inst. 7, 37 (1935).

Yunoki, S., Study on radiosensitivity of tissues. Jap. Journ. Obstetr. 20, 461 (1937)

Zahl, P. A., L. R. Koller and C. P. Haskins, The effects of ultraviolet radiation on spores of the fungus Aspergillus niger. Journ. Gen. Physiol. 22, 689 (1939).

Zimmer, K. G., Ein Beitrag zur Frage genstrahlendosis und der dadurch ausgelösten Mutationsrate. Strahnach der Beziehung zwischen Röntlenther. 51 (1934).

Leipzig (1936). Zimmer, K. G., Dosimetrische und Zimmer, K. G., Radiumdosimetrie.

strahlenbiologische Versuche mit schnellen Neutronen. I. Strahlenther. 63, 517 (1938)

Zimmer, K. G., Zur biophysikalischen Analyse des Vorgangs der Tötung von Drosophilaeiern durch Strahlung. Biol. Zbl. 60, 287 (1940). Zimmer, K. G., Über eine evtl. Be-

teiligung radiochemischer Reaktio-

der Treffertheorie der biologischen Strahlenwirkung. Biol., Zbl. 61, 208 nen in wäßrigen Lösurngen an biologischen Strahlenwirk; ungen. Fundam. radiol. (Berlin) 55, 168 (1940). Zimmer, K. G., Zur Ber ücksichtigung der biologischen Valriabilität bei (1941).

Zimmer, K. G., Ionisaticonsmessungen an schnellen Neutron en. Physikal. Zsch. 42, 360 (1941).

Zimmer, K. G., Zur threffertheoretitischen Analyse der Antigenwir-Zimmer, K. G., Zur Deuttung der Be-452 (1942). kung. Naturwiss. 30,

ziehung zwischen Konzentration von keit. Biol. Zbl. 63, 133 (1943). Zimmer, K. G., Statistische Ultra-Viruslösungen und Infektionhäufigmikrometrie mit Rönt gen., Alphaund Neutronenstrahlutag. Physikal. Zsch. 44, 233 (1943).

Zimmer, K. G., Über den Mechanismus der Wirkung ionisierender Strahlen auf Lösungen, Naturwiss. ionisierender im Druck (1944).

Zimmer, K. G., Über den Mechanis-mus der Wirkung ionisierender Strahlen auf Lösungen. I. Physikal. Zsch. 45, 265 (1944). Zimmer, K. G., und J. Bouman,

Uber den Mechanismus der Wirkung Zimmer, K. G., und E. C. Cron, Uber II. Physikal. Zsch. im Druck (1944). ionisierender Strahlen auf Lösungen

den Mechanismus der Wirkung ioni-N. W. Timoféeff-Ressovsky, Mutationsauslösung durch Beta-Strahlung des Radiums bei Drosophila melanogaster. Strahlenther, sierender Strahlen auf Lisungen. III. Zimmer, K. G., H. D. Griffith und Im Druck (1944).

Zimmer, K. G., und N. W. Timoféeff-Ressovsky, Auslösung von 59, 130 (1937).

Указатель обобщающих работ и книг

Mutationen bei Drosophila melanonationseinatmung. Strahlenther. 55 gaster durch α -Teilchen nach Ema-

féeff-Ressovsky, Note on the féff-Ressovsky, Dosimetrische und strahlenbiologische Versuche Zimmer, K. G., and N. W. Timo-Zimmer, K. G., und N. W. Timomit schnellen Neutronen. II. Strahlenther. 63, 528 (1938).

biological effects of densely ionizing radiation. Physic. Rev. 55, 411 (1939) Zimmer, K. G., und N. W. Timo. physikalische Vorgänge bei der Auslösung von Genmutationen durch Strahlung. Zsch. Vererbl. 80, 353 féeff-Ressovsky, Über (1942).

Zirkle, R. E., Some effects of alpha radiation upon plant cells. Journ. Cellul. Compar. Physiol. (1932).

Zirkle, R. E., Biological effectiveness ion concentration produced in their of alpha particles as a function of

paths. Amer. Journ. Cancer 23, 558

Zirkle, R. E., Modification of radiosensitivity by means of readily penetrating acids and bases. Amer-Journ. Roentgenol. 85 (1936).

Zirkle, R. E., Biological effects of alpha particles and their relation to the effects of neutrons. Occas. Publ. Amer. Ass. Adv. Sci. 4, 220 (1937). Zirkle, R. E., and P. C. Aebersold, Relative effectiveness of X-rays and

E. R. Dempster, The relative trons and X-rays upon different fast neutrons in retarding growth. Zirkle, R. E., P. C. Aebersold and biological effectiveness of fast neu-Proc. Nat. Acad. Sci. 22, 134 (1936) organisms. Amer. Journ. Cancer 29 556 (1937).

Breslawez, L., L'état contemporain

de la Röntgenbiologie des plantes.

Bull. Soc. Nat. Moscou 46 (1934).

Bertalanffy, L. von, Theoretische Biologie. Berlin (1942).

trons and Roentgen rays on closely Zirkle, R. E., and I. Lampe, Differelated tissues. Amer. Journ. Roentrences in the relative action of neugenol. 89, 613 (1938).

Zuppinger, A., Radiobiologische Untersuchungen an Ascariseiern. Strahlenther. 28, 639 (1928).

Th., Survey of the phenomena of the reconstruction of the chromosomal apparatus. Bull Genet., Plant Breed Ser. II, Nr. 6 (1934). Dobzhansky, Appl. Bot.,

Alexander, J., und C. B. Bridges,

Some physicochemical aspects of life, mutation and evolution. Coll

Dobzhansky, Th., L'effet de position Dobzhansky, Th., Induced chromosomal aberrations in animals. Biol effects of Radiation 2 (1936).

Astbury, W. T., Recent advances in Astbury, W. T., Fundamentals of

fibre structure. Oxford (1933). Chemistry N. J. 2, 9 (1928).

the X-ray study of protein-fibres.

J. Text. Inst. 27 (1936).

Bauer, H., Die Chromosomenmutationen. Zsch. Abstammungsl. 76, 309

et la theorie de l'hérédité. Paris 1936).

Dobzhansky, Th., Genetics and the continuity in the structure of the Dubinin, N. P., Continuity and disorigin of species. New York (1937). hereditary substance. Trudy Dinam Razvit. 10 (1935).

Dubinin, N. P., Experimental alteration of the number of chromosome pairs in Drosophila melanogaster Biol. Zurn. 5 (1936).

Catcheside, D. G., Biological effects of irradiation. Sci. J. of the Roy.

Fano, U., Zur Diskussion biologischer Strahlenwirkungen I und II. Manuskript (1938—1939).

Fisher, R. A., The genetic theory of natural selection. Oxford, Clapen don Press (1930).

bei

Chlop, M. L., Das Problem der experi-

Coll. of Soi. 6 (1936).

mentellen Mutationsauslösung

Pflanzen unter dem Einfluß der Röntgenbestrahlung. Bull. Appl.

Röntgenbestrahlung.

Bot., Genet., Plant Breed., Ser. A,

Nr. 18 (1936).

Appl.

Crowther, J. A., The biological action

of X-rays, a theoretical review.

Brit. Journ. Radiol. 11 (1938).

Glocker, R., Quantenphysik der bio-logischen Röntgenstrahlenwirkung. Zsch. Physik 77, 653 (1932).

Ergebn. techn. Röntgenkunde 4, 100 (1934). Günther, P., Reaktionsanregung durch Röntgenstrahlen und Ionen

74, 350 (1940). Demerec, M., Hereditary effects of X-ray radiation. Radiology 30, 212

(1938).

Delbrück, M., Radiation and hereditary mechanism. Amer. Naturalist Haldane, J. B. S., The cause of evolution. London (1932)

lagen und Praxis der Röntgenstrah-Holthusen, H., und R. Braun, Grund len-Dosierung. Leipzig (1933).

en radiobiologie. Radiophysiologie et Radiotherapie 3, 101 (1934). Holweck, F., Le problème de quanta

Jordan, P., Anschauliche Quantentheorie. Berlin (1936).

Jordan, P., Biologische Strahlenwirkung und Physik der Gene. Physi-kal. Zsch. 39, 345 (1938).

Organismen in ihrem gegenwärtigen Jordan, P., Die Verstärkertheorie der Stand. Naturwiss. 26, 537 (1938).

Genet., Plant Breed, Ser. II, Nr. 6 Kerkis, J., Experimental alteration of chromosomes as a method of genetic investigation. Bull. Appl. Bot.,

Physikal.-chem. Grundlage der Morphologie. Biol. Koltzoff, N. K.,

Zb. 48 (1928). Koltzoff, N. K., Physiologie du développement et génétique. Paris, Ed. Hermann (1935).

Lea, D. E., Determination of the sizes of viruses and genes by radiation methods. Nature 146, 137 (1940). Lacassagne, A., Le problème des quanta en radiobiologie. Radiophysiologie et Radiotherapie 3, 81 (1934)

lagen der Vererbung. Kiew, Staats-Levitsky, G. A., Stoffliche Grundverlag (1924).

Liesegang, R. E., Strahlentherapie in kolloidchemischer Betrachtung. Dresden (1934).

Lind, S. C., The chemical effects of alpha particles and electrons. Now York (1928).

Mayneord, W. V., The physical basis of the biological effects of high voltage radiations. Proc. Roy Soc A 146, 876 (1934).

Morgan, T. H., The physical basis of heredity. Philadelphia (1919). Morgan, T. H., The theory of the gene. Yale Univ. Press. New Haven Morgan, T. H., The scientific basis of evolution. New York (1932).

A. H. Sturtevant, The genetics of Drosophila. Bibliogr. Genetica 2 Morgan, T. H., C. B. Bridges and (1925).

Morgan, T. H., A. H. Sturtevant,

Rashevsky, N., Advances and appli-

of Science 1, 176 (1934).

cations of mathematical biology

Chikago (1940).

Frankfurt 2, 75 (1934). Rashevsky, N., Foundations of mathematical biophysics. Philosophy

Strahlentherapie. Wiss. Woche

Reiss, P., L'action biologique des rayons X et gamma. Paris (1935).

Riehl, N., Physik und technische Anwendungen der Lumineszenz. Berlin

H. J. Muller and C. B. Bridges, The mechanism of mendelian heredity. New York (1925).

Muller, H. J., The gene as the basis of life. Proc. 4. internat. Congr. Muller, H. J., Radiation and genetics. Plant Sci. Ithaca 1 (1929).

Muller, H. J., The effects of X-rays upon the hereditary material. The Science of Radiology, Springfield Amer. Naturalist 64, 220 (1930).

Muller, H. J., The biological effects of radiations with special reference to mutation. Réun. Int. Physique, Chemie et Biologie, Paris (1937).

Muller, H. J., The present status of the mutation theory. Current Sci. 4 Mund, W., L'action chimique des rayons alpha. Paris (1935).

Nikuradse, A., Das flüssige Dielektrikum. Berlin (1934).

Radiation genetics. Oliver, C. P., Radiation (Quart. Rev. Biol. 9 (1934)

Vererbgsw. 23, (Berlin) (1938). Sturtevant, A. H., Problèmes géné-Stubbe, H., Genmutation. Handbuch

> Packard, C., The biological effects of short radiations. Quarterly Rev.

Packard, C., Biologic effects of Roent-

Biol. 6, 253 (1931).

The Science of Radiology, 319,

Springfield, Ill. (1933).

gen-rays and radium. In Glasser:

Rajewsky, B., Theorie der Strahlenwirkung und ihre Bedeutung für die

tiques. Paris, Hermann (1936)

bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. Erg. d. Medizin. Strahlen-Timoféeff-Ressovsky, N. W., Die forschg. 5, 130 (1931).

Timoféeff-Ressovsky, N. W., The tions. Biol. Rev. Cambridge philos. perimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Leipzig und experimental production of muta-Timoféeff-Ressovsky, N. W., Ex-Soc. 9, 411 (1934).

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Le structure du gène. Paris (1939). mécanisme des mutations et Dresden (1937).

Timoféeff-Ressovsky, N. W., Eine biophysikalische Analyse des Mutationsvorganges. Nova Acta Leopoldina (Halle) 9, 60 (1940).

Timoféeff-Ressovsky, N. W., K. G. Zimmer und M. Delbrück, Über die Natur der Genmutationen und der Genstruktur. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen VI N.F. 1, 189

lagen der Photochemie. Ergebn. der Medizin. Strahlenforschg. 5, 71

Medizin. Strahlenforschg.

Risse, O., Die physikalischen Grund-

(1941).

Sapiro, N. L., Erzeugung von Muta-tionen durch Röntgenstrahlen. Uspe-

Schultz, J., Radiation and the study of mutations in animals. Biol. effects

chi Sovrem. Biol. 4 (1935).

breeding, crossbreeding and selection in evolution. Proc. 6. Intern. Wright, S., The roles of mutation in Congr. Genet. 1 (1932)

Stadler, L. J., Some genetic effects of X-rays in plants. Journ. Hered. 21

of Radiation V, 2 (1936).

Stanley, W. M., The biophysics and

biochemistry of viruses. Journ. appl.

Stubbe, H., Spontane und strahlen-

Physics 9 (1938).

induzierte Mutabilität. Leipzig

Zimmer, K. G., Strahlungen. "Wesen, Erzeugung und biologische Wirkungen". Leipzig (1937).

Zimmer, K. G., Ergebnisse und Grenzen der treffertheoretischen Deutung von strahlenbiologischen Dosis-Effektkurven. Biol. Zbl. 62, 72 (1943)