



# ВЕСТНИК

Института биологии Коми НЦ УрО РАН

- 1 июня** *Международный день защиты детей*
- 5 июня** *Всемирный день охраны окружающей среды*
- 12 июня** *День принятия декларации о государственном суверенитете Российской Федерации*
- 18 июня** *День Святой троицы*
- 22 июня** *День памяти Защитников Отечества*

2000  
№ 5 (31)

## ПРИНЦИПЫ ПОПАДАНИЯ И МИШЕНИ В РАДИОБИОЛОГИИ

д.б.н. А. Кудяшова

На развитие радиобиологии как научной дисциплины существенно влияло появление гипотез и представлений о природе радиобиологических эффектов ионизирующих излучений. Многие из них, не получив дальнейшего развития, имеют сегодня лишь историческое значение. Но некоторые, сформировавшись еще на заре количественной радиобиологии в 20-30 годах, оказались совершенными и плодотворными и сохранились до настоящего времени, претерпев некоторые доработки. Это было связано с бурным прогрессом ядерной физики, молекулярной биологии и генетики. В первую очередь к ним относятся представления о прямом и непрямом действии радиации и принципы попадания и мишени. Большой вклад в развитие этих принципов в радиобиологической науке внес известный русский ученый Н.В. Тимофеев-Ресовский. Под его руководством в 40-х годах на Южном Урале возникла школа радиационной генетики.

Рассмотрим основные положения принципов попадания и мишени, применяемые и сейчас в радиобиологии. В основе изменений, вызываемых ионизирующими излучениями в биологических системах, лежат два основных механизма:

— прямое действие, при котором молекула испытывает изменения непосредственно от излучения при прохождении через него фотона или заряженной частицы, а поражающее действие связано с актом возбуждения и ионизации атомов и макромолекул;

— непрямое или косвенное, когда молекула получает энергию,

приводящую к ее изменениям, вызванные продуктами радиолиза воды или растворенных веществ, а не энергией излучения поглощенной самими молекулами.

Первичный этап действия ионизирующих излучений на организм представляет собой цепь последовательных событий, происходящих в его клетках, среди которых можно выделить следующие стадии. На первой — физической стадии, длящейся  $10^{-15}$ – $10^{-13}$  с, происходит поглощение энергии излучения и взаимодействие ее с веществом. На второй — физико-химической стадии, завершающейся в течение первых  $10^{-13}$ – $10^{-10}$  с, возникают первичные свободные радикалы. На третьей — химической стадии, завершающейся в течение первых  $10^{-6}$ – $10^{-3}$  с после облучения, происходит взаимодействие ионов и радикалов, появляются вторичные свободные радикалы и перекиси, а также осуществляется взаимодействие всех этих продуктов с веществами и структурами клетки организма [2].

Ученые еще в 30-х годах столкнулись с таким парадоксом биологического действия ионизирующего излучения: несоответствие между ничтожным количеством поглощенной клеткой энергии излучения и вызываемым большим биологическим эффектом. При объяснении этого парадокса в количественной биологии были сформулированы принципы попадания и мишени.

Одним из первых шагов в развитии этих принципов было сделано Ф. Дессауэром (1922). Он подошел к рассмотрению проблемы биологического действия ионизирующей радиации, исходя

из физической природы излучения. Выдвинутая им гипотеза “точечного тепла” предполагала, что большой биологический эффект при относительно небольшой общей энергии объясняется тем, что она концентрируется в малых объемах, приводя их к микролокальному разогреву. Так как распределение “точечного тепла” является случайным, то конечный эффект в клетке будет зависеть от случайных попаданий дискретных порций энергии в жизненно важные микрообъемы внутри клетки — мишени. На основе проведенных количественных опытов, раскрывающих закономерности радиобиологических реакций, Ф. Дессауэр предположил, что они осуществляются в том случае, если в клетке произошло определенное число “попаданий” в мишень. Применение принципа попадания или гипотезы “точечного тепла” было доказано лишь в отношении первичных физических “пусковых” механизмов любых возникающих далее в облученном веществе цепей реакции. Однако эта гипотеза не учитывала те физико-химические реакции, происходящие в клетках в результате поглощения ничтожно малого количества энергии, в результате которых возникали глубокие биохимические процессы. В дальнейшем его ученики Блау и Альтенбургер (1922) путем математических расчетов вывели общую формулу, лежащую в основе расчета кривых “доза-эффект”, в которую входило число попаданий в определенный “чувствительный объем”, необходимое для одной единицы реакции, например, гибели одной клетки [1, 4].

В последующих работах, выполненных Дж. Кроузером, Д.Е. Ли, К.Г. Циммером, Н.В. Тимофеевым-Ресовским и другими исследователями, были предложены и успешно использованы для анализа радиобиологических эффектов принципы попадания и мишени. В общем виде количественный анализ, основанный на принципе попадания, состоит в том, что полученные в эксперименте кривые "доза-эффект" интерпретируют на основании следующих физических принципов:

— ионизирующие излучения переносят энергию в дискретном виде;

— акты взаимодействия (попадания) не зависят друг от друга и подчиняются пуассоновскому распределению;

— исследуемый эффект наступает, если число попаданий в некоторую чувствительную область, так называемую мишень, равно по крайней мере  $n$ .

Оказалось, что при воздействии излучений на биологические объекты не всякая передача энергии ионизирующей частицей приводит к лучевому повреждению. Живая клетка и ее органеллы оказались гетерогенными в отношении чувствительности к облучению. Воздействие излучений на одни участки объема клетки приводит к повреждению, такое же воздействие на другие участки не сказывается на той функции, по которой судят о повреждении. Радиационный эффект в клетке возникает по принципу "все или ничего" в зависимости попадания или непопадания ионизирующих частиц в уникальную структуру. Это утверждение, основанное на экспериментальных фактах, получило название принципа мишени, согласно которому объем живых клеток гетерогенен по своей радиочувствительности: в нем имеются определенные участки (мишени), попадание в которые и только в них приводит к поражению [3, 6, 8].

Радиационный эффект обусловлен одним или несколькими попаданиями ионизирующих частиц в клетку. В зависимости от того, сколько случаев попадания в мишень необходимо для поражения (один, два и т.д.), различают объекты одно-, двухударные и т.д. Отсюда по теории Пуассона легко получить кривые зависимости эффекта принципа дозы. Экспоненциальные кривые указывают на то,

что одного попадания в чувствительный объем клетки достаточно для проявления радиационного эффекта. В реальных условиях эксперимента такую зависимость наблюдали при облучении макромолекул, бактериальных спор, некоторых одноклеточных организмов.

На основании принципов попадания и мишени можно анализировать кривые "доза-эффект", полученные в эксперименте. В зависимости от вида объекта и характера излучения получают различные дозные кривые — от простых экспоненциальных до сигмоидальных с различной величиной "плеча". Наиболее строго принцип попаданий применим к анализу поражения одноударных объектов. В этом случае можно рассчитать размеры и число мишеней. Применение этих принципов позволило впервые определить размеры некоторых макромолекул, вирусов, бактерий, генов, получить сведения о строении и функциях этих объектов. Наиболее значительным результатом теории мишени было установление того факта, что инактивация многих ферментов и вирусов является одноударной реакцией, а размер чувствительного объема часто близок к объему всей молекулы.

По мнению известного радиобиолога и генетика Н.В. Тимофеева-Ресовского, действительно, принцип попадания не является теорией; это общее установление дискретной природы физических взаимодействий излучений с облученным веществом. Таким же общим принципом является принцип мишеней; в радиобиологии он отображает общее положение о крайней разнородности (с физической, химической и биологической точек зрения) облучаемого живого вещества (организм, ткани, клетки). Иначе говоря, принципы попадания и мишеней характеризуют основу первичных физических процессов, ведущих к возникновению радиационно-химических и радиобиологических реакций в облученных клетках [6, 7].

Интерпретация конкретных многоударных кривых с позиций теории мишени затруднительна. Пределы применимости принципов попадания и мишени не очень широки. Применение принципов попадания и мишеней наиболее эффективно в тех случаях, когда строятся гипотезы и теории меха-

низмов таких радиобиологических реакций, которые являются результатом изменений определенных, известных внутриклеточных структур (таких, например, как мутации, хромосомные аберрации, гены и т.п.), количественно учитываемых в виде дискретных единиц реакции. При этом аналитические возможности резко повышаются в тех случаях, когда в основе теоретических построений лежат сравниваемые среди опытов с применением различных типов излучения и разных режимов воздействия. В более сложных и комплексных конечных радиобиологических реакциях принципы попадания и мишеней могут и должны применяться лишь при количественной оценке первичных физических пусковых механизмов этих реакций в экспериментах с применением разных доз различных типов излучений и разных режимов облучения. Многие радиационные эффекты, обусловленные изменением химического состава клетки в результате радиолитического разложения ее компонентов или метаболическими процессами взаимодействия различных клеточных органелл, не подлежат интерпретации на основании этих принципов [5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бак З, Александер П. Основы радиобиологии. М., 1963. 450 с.
2. Гудков И.Н. Основы общей и сельскохозяйственной радиобиологии. Киев, 1991. 328 с.
3. Кудряшов Ю.Б., Беренфельд Б.С. Радиационная биофизика. М., 1979. 240 с.
4. Ли Д.Е. Действие радиации на живые клетки. М., 1963. 288 с.
5. Тимофеев-Ресовский Н.В. О принципах попадания и мишеней в радиобиологии // Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. М.: Наука, 1972. С.26-29.
6. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодина В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии. М., 1968. 228 с.
7. Тимофеев-Ресовский Н.В., Савич А.В., Шальнов М.И. Введение в молекулярную радиобиологию. М., 1981. 319 с.
8. Эйдус Л.Х. Физико-химические основы радиобиологических процессов и защиты от излучений. М., 1972. 240 с.