

ГЛАВА VI

ВОЗНИКНОВЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ХРОМОСОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОБЛУЧЕНИЯ¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Возникновение структурных изменений хромосом под влиянием облучения спермиев дрозофилы и пыльцы кукурузы было кратко описано в гл. V в связи с генетическими эффектами, появляющимися вместе с этими изменениями.

В настоящей главе, продолжая обсуждение этих результатов, мы опишем структурные изменения хромосом у других организмов.

У *Drosophila melanogaster* очень тщательно изученной генетически, структурные изменения хромосом можно обнаружить генетическими методами, основанными на учете изменений сцепления генов, которые происходят вслед за их перемещением в хромосомном наборе, а также другими многочисленными специальными приемами. Однако в последние годы для изучения хромосомных перестроек у дрозофилы все чаще применяют цитологический метод (изучение хромосом слюнных желез). Что же касается других, менее исследованных в генетическом отношении организмов, то для их изучения обычно используется цитологический метод². Для детального изучения структурных изменений необходимо пользоваться объектами, ядра которых имеют крупные и немногочисленные хромосомы, а между тем этим условиям удовлетворяет сравнительно небольшое число видов. Почти универсальное единообразие хромосомного механизма позволяет ожидать, что те общие выводы, которые получены при изучении хромосомных изменений, сравнительно небольшого числа, удобных для экспериментирования объектов, можно распространить и на другие организмы. Однако при этом необходима известная осторожность, ибо при исследовании ряда организмов были обнаружены различия в деталях механизма возникновения структурных изменений хромосом.

Хромосомы обычно удается наблюдать только во время деления клетки, поэтому структурные изменения изучают путем просмотра метафазы или анафазы на окрашенных препаратах. Облучение в течение этих фаз не вызывает немедленных разрывов хромосом, вероятно, из-за матрикса, состоящего из протенна и нуклеиновой кислоты³ и связывающего спирализованную хромосому так, что даже при разрыве хромосомной нити хромосома не распадается.

¹ Эта глава посвящена в основном изложению экспериментальных данных. Подробнее см. гл. VII.

² Указания о технике изготовления цитологических препаратов можно найти в книге Дарлингтона и Ла-Кура (1942).

³ В настоящее время роль нуклеиновых кислот в структуре хромосом рассматривается совсем по-другому. Кроме того, подвергается сомнению само существование матрикса.— Прим. ред.

Для получения структурных изменений необходимо проводить облучение на стадии покоя или ранней профазы¹.

Эксперимент обычно ставится таким образом: производят облучение, через несколько часов или дней после этого материал фиксируют и на фиксированных препаратах изучают метафазы и анафазы². В этом случае аберрации, наблюдаемые, например, в метафазе, вызваны облучением, которому подвергалась клетка на стадии, предшествующей метафазе в период между облучением и фиксацией. Если известна продолжительность отдельных стадий митотического цикла, то можно определить стадию, на которой производилось облучение. Некоторая неточность вносится, однако, тем, что облучение может увеличить продолжительность отдельных стадий (см. гл. VIII).

Этот метод был принят при изучении хромосомных аберраций в быстро делящихся клетках кончиков корешков проростков лука, бобов, томатов и других видов растений (Маршак, 1937; Маркварт, 1938; К. Сакс, 1941a). Кончики корешков удобны тем, что они небольшого размера, представляют собой доступный объект и что в растущих участках кончика корешка можно наблюдать большое количество клеток, находящихся в состоянии митоза.

Другой удобный метод исследования хромосомных аберраций на растительном материале состоит в облучении цветочных бутонов и изучении фигур деления в развивающейся пыльце. Можно изучать как мейотическое деление материнских клеток пыльцы (Маршак, 1935), так и первый (К. Сакс, 1940) или второй (Свенсон, 1940) гаплоидный митоз. При изучении второго гаплоидного митоза (метод Свенсона), происходящего у традесканции, пыльцу проращивают на стеклянной пластинке на мазке искусственной среды. Через 1—2 ч после начала прорастания пыльцы генеративное ядро входит в пыльцевую трубку диаметром 6 мк (Кэтчсайд и Ли, 1943). В результате хромосомы становятся доступными даже для слабо проникающих излучений, таких, как ультрафиолетовые (Свенсон, 1940, 1942, 1943) или мягкие рентгеновы лучи (Кэтчсайд и Ли, 1943). Пыльцевые трубки фиксируют, окрашивают через 24 ч после начала прорастания и просматривают хромосомы метафазы. Очень удобно прибавлять к искусственной среде, на которой проращивается пыльца, аценафтен или колхицин. Эти химикалии предотвращают образование веретена в делящейся клетке, так что хромосомы в пыльцевой трубке ложатся одна за другой и их удобно исследовать для определения разрывов.

Когда разрывы хромосом у дрозофилы изучают цитологически, то облучают самцов, скрещивают их с необлученными самками и производят сбор личинок из культур F_1 . Слюнные железы извлекают из взрослых личинок, окрашивают и, раздавив их, готовят препарат, а затем исследуют гигантские хромосомы (рис. 32, а и б). Поскольку между облучением спермия и фиксацией слюнных желез проходит много делений, очевидно, нежизнеспособные хромосомные изменения не могут улавливаться таким методом. Этот недостаток методики изучения хромосом слюнных желез в ряде случаев, однако, уравновешивается тем, что при помощи этого метода хромосомные изменения можно изучить очень детально.

В зрелом спермии хромосомы находятся в неактивном состоянии. Этим обуславливаются различия между опытами с дрозофилой и экспериментами, проведенными на клетках, находящихся в стадии интерфазы или профазы, но

¹ Облучение в течение метафазы или анафазы может привести к появлению аберраций, которые обнаруживаются при последующем делении. Если ооциты *Sciara* облучать в течение первой метафазы или анафазы мейоза, аберрации можно обнаружить в хромосомах слюнных желез личинок F_1 (Метц и Боземан, 1940; Рейнольдс, 1941; Боземан, 1943).

² На подходящем материале можно наблюдать разрывы хромосом и в профазе. В этом случае фиксация производится сразу после облучения. Так, Бишоп (1942) имел возможность показать наличие разрывов хроматид на стадии пахитены или диакинеза у *Orthoptera* через 3 мин после облучения. Но обычно наблюдения проводят на стадии метафазы или анафазы.

во всяком случае активно развивающихся. [Разрывы хромосом, вызванные облучением в спермиях дрозофилы, не приводят к их структурным перестройкам до тех пор, пока спермий не проникнет в яйцо. Но в развивающихся клетках такие перестройки происходят во время облучения или непосредственно после него. Среди животных имеется один представитель с крупными хромосома-

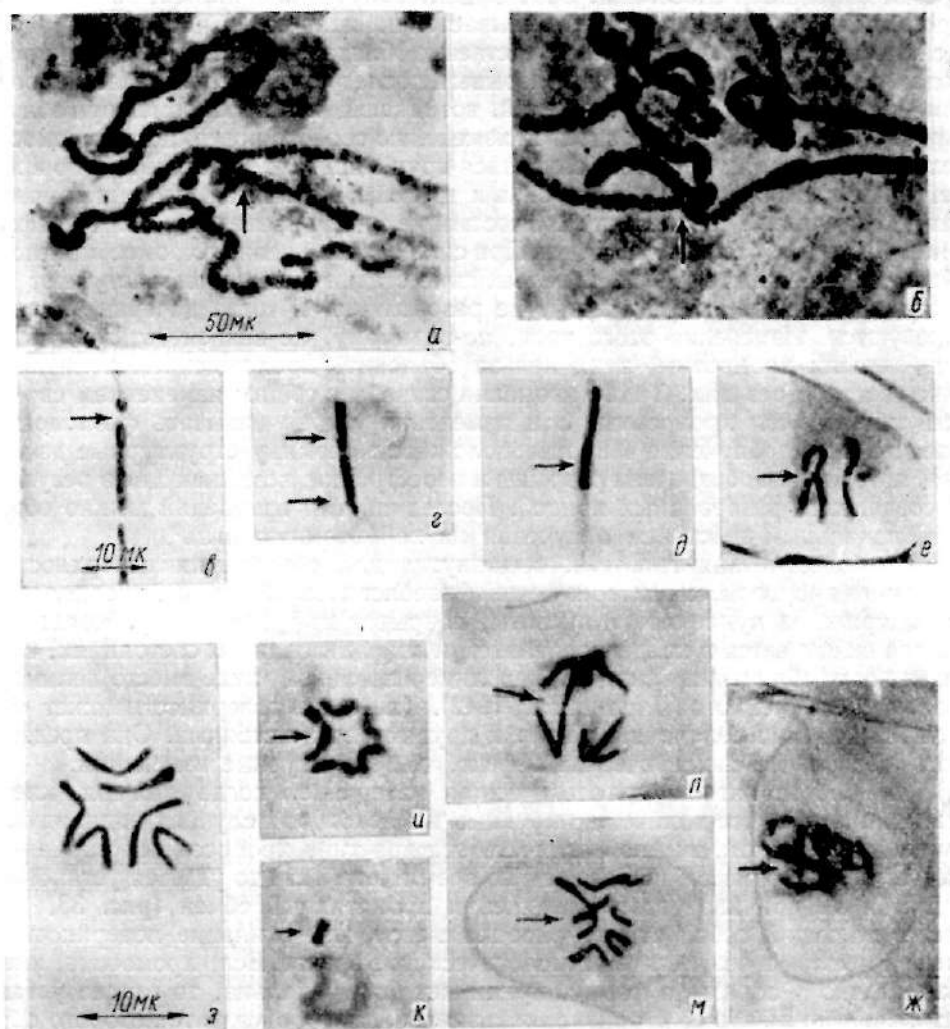


Рис. 32. Хромосомные структурные изменения:

а и б — хромосомы слюнных желез *Drosophila melanogaster*: (а — инверсия, б — обмен); в — д — хромосомы пыльцевой трубки традесканции (метафаза, обработано ацетатом) [в — изохроматидный разрыв; д — хроматидный разрыв (верхняя стрелка), изохроматидный разрыв (нижняя стрелка)]; е — м — митоз в пыльцевых зернах традесканции [е — обмен между плечами; хромосомы (профаза); ж — межхромосомный обмен хроматидами (профаза); з — нормальная метафаза, и, к — асимметричные межхромосомные обмены (одна и та же клетка при двух разных фокусах); л — мостик в анафазе, возникший в результате изохроматидного разрыва (микрофотографии Кэтчсайда)].

ми, удобный для изучения структурных изменений хромосом во время деления, наступающего вслед за облучением, — это кузнечик (Уайт, 1937; Карлсон, 1938а, б, 1941 а, б; Бишоп, 1942). На этом объекте изучался как митоз, так и мейоз в зародышевых клетках семенника или митоз в нейробластах эмбриона.

СТРУКТУРНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОМОСОМАХ¹

Хромосомные изменения, разбираемые в этой главе, представляют собой разрывы и структурные перестройки, возникающие в ядре в результате двух или больше разрывов хромосом с последующим соединением разорванных концов хромосом разными способами. Этот эффект облучения является, по-видимому, прямым в том смысле, что разрыв вызывается ионизирующей частицей, проходящей сквозь хромосому или в непосредственной близости от того места, где происходит разрыв. Но такого рода разрывы и последующая реорганизация хромосом — не единственный тип изменений, возникающих в хромосомах при облучении клеток. Другой тип сводится к изменению свойств поверхности хромосом, вследствие чего они начинают слипаться друг с другом. В результате во время метафазы хромосомы прилипают одна к другой в тех местах, где они случайно соприкоснулись, а сестринские хромосомы не совсем разъединяются в анафазе, и между ними образуются мостики. При сильных изменениях хромосомы иногда образуют в метафазе комков, и дальнейшие стадии деления не наступают или мостики во время анафазы могут не разорваться, и тогда дочерние ядра не образуются. Изменения этого типа, по-видимому, не зависят от локального повреждения хромосомы, и их нельзя объяснить прохождением ионизирующих частиц через них. Такие аномалии связаны с общим изменением свойств всей поверхности хромосомы. Эти изменения удобно называть физиологическим эффектом облучения в противоположность термину структурные изменения, которым мы обозначаем разрывы и перестройки, возникающие в результате соединения разорванных концов. Последний тип изменений можно объяснить локальным действием облучения на хромосомную нить².

Наиболее четкая гипотеза, выдвинутая для объяснения поверхностной клейкости хромосом, характеризующей физиологический эффект, предполагает, что матрикс из нуклеиновой кислоты, покрывающий хромосому, когда последняя оказывается в конденсированном и спирализованном состоянии, находится после облучения в жидком неполимеризованном виде вместо полимеризованного, неклеякого (Дарлингтон, 1942). Клейкость поверхности может быть вызвана, помимо облучения, также и другими воздействиями. Она представляет собой менее специфический эффект, чем структурные изменения.

На благоприятном цитологическом материале, когда каждая клетка содержит небольшое количество крупных и в некоторых случаях индивидуализируемых хромосом, можно различать эти два типа хромосомных аномалий³. Так, если две хромосомы соединены во время метафазы, то удастся установить, является ли причиной этого соединения хроматидный обмен (рис. 33, e3), представляющий собой структурное изменение, или слипание поверхностных слоев хромосом в результате физиологического эффекта. Если хромосома, имеющая обычно V-образную форму, принимает форму кольца, то можно установить, связано ли это со структурным изменением, в результате которого обра-

¹ На рис. 32 показаны фигуры деления со структурными изменениями хромосом (Кэтчсайд, 1938a), а на рис. 54 — фигуры деления, на которых видны физиологические изменения (Ласницкий, Маршак, Карлсон).

² В литературе употребляется термин «первичный эффект» облучения для обозначения явлений, которые мы объясняем физиологическим эффектом, и термин «вторичный эффект», для обозначения тех явлений, которые мы описываем как структурные изменения (Альберти и Политцер, 1923, 1924; Пекарек, 1927; Маркварт, 1938). Мы предпочли не употреблять этих терминов, так как при трактовке явления, связанного в основном с механизмом действия облучения, может возникнуть путаница, если обозначить как вторичный эффект то, что, вероятно, представляет собой прямое действие облучения на хромосомную нить, и как первичный эффект то, что, возможно, является менее прямым следствием облучения.

³ См. Маркварт (1938), митоз в пыльцевых зернах *Bellevia romana*; Карлсон (1941b), митоз в нейробластах *Chortophaga*; К. Сакс (1941a), митоз в кончиках корешка *Allium*; К. Сакс и Свенсон (1941), Коллер (1943), митоз в пыльцевых трубках и кончиках корешков у традесканции.

зовались кольцо и фрагмент (рис. 34,24), или просто концы хромосомы слились друг с другом в результате физиологического эффекта облучения.

Опытами на таком благоприятном материале было установлено, что физиологический эффект облучения, в результате которого возникает клейкость матрикса, проявляется в клетках, находящихся в момент облучения в процессе деления. Такие клетки продолжают делиться, причем отдельные стадии

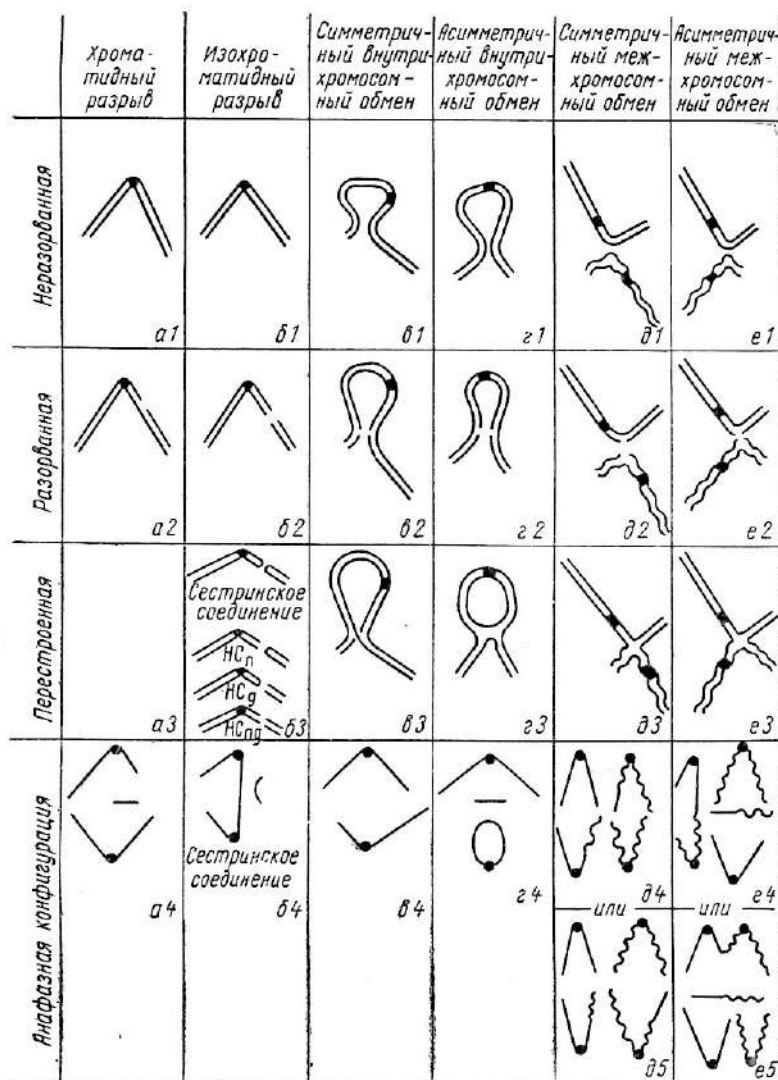


Рис. 33. Структурные изменения, возникающие в расщепленных хромосомах.

могут несколько затянуться. Эти клетки, особенно если они во время облучения находятся в стадии профазы, обнаруживают клейкость поверхности хромосом, типичную для физиологического эффекта и ведущую к образованию клубков в метафазе и мостиков в анафазе. При облучении в больших дозах чрезмерное слипание в клубки может помешать завершению митоза (см. гл. IX).

В клетках, которые ко времени облучения еще не начали делиться и находятся в конце интерфазы¹, процесс деления задерживается, и они вступают

¹ Или в начальных стадиях профазы (Карлсон, 1911а).

в митоз на несколько часов или дней позже. Продолжительность задержки зависит от характера облучаемого материала и от дозы (см. гл. VIII). К тому времени, когда эти клетки вступают в процесс деления, они уже оправляются от физиологического эффекта¹, который, по-видимому, является обратимым, так как хромосомы в метафазе и анафазе этих клеток не обнаруживают клей-

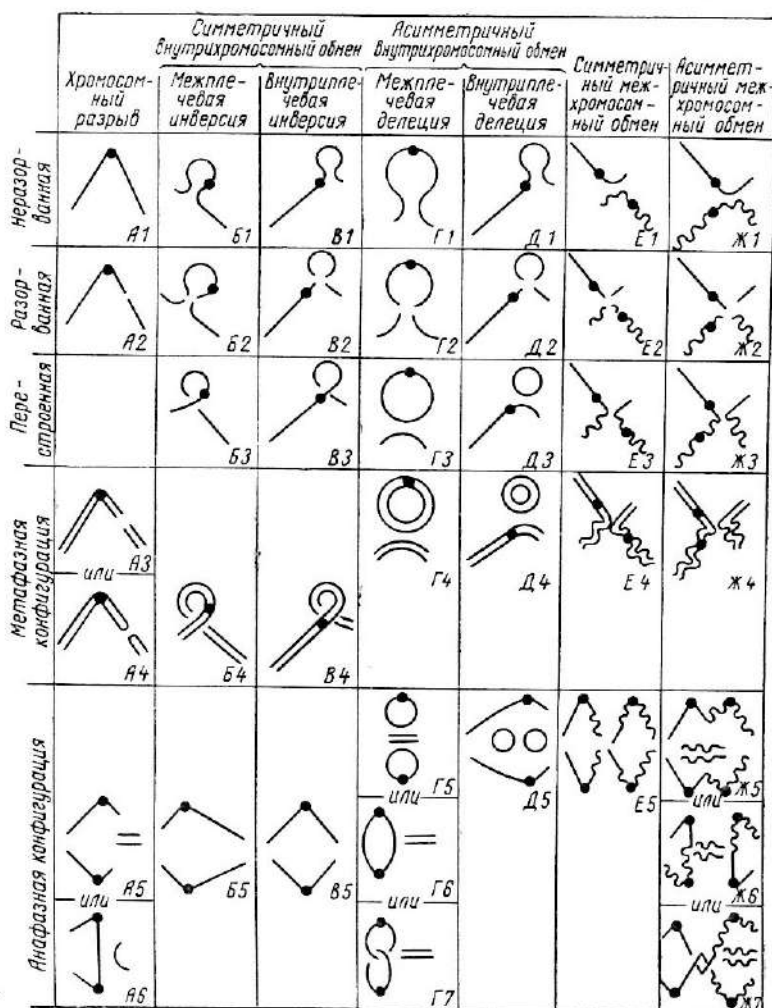


Рис. 34. Структурные изменения, возникающие в нерасщепленных хромосомах.

кости поверхности, характеризующей физиологический эффект. Однако в этих хромосомах можно наблюдать структурные изменения.

На основании этих фактов был сделан вывод (Маркварт, 1938), что в клетках, находящихся во время облучения на стадии деления, проявляется физиологический эффект, но отсутствуют структурные изменения. В клетках же, вступающих в процесс деления после окончания периода задержки митотической активности, следующего за облучением, происходят структурные изменения, но не проявляется физиологический эффект. Это обобщение основывается на ограниченном числе случаев, изученных на цитологически благоприятном

¹ Возможно, что при облучении некоторых животных тканей восстановление оказывается неполным (см. гл. IX).

материале, но которые, однако, не ограничиваются одним типом тканей или одним классом организмов.

При цитологическом исследовании на менее благоприятном материале, в котором клетки содержат много мелких, не поддающихся индивидуализации хромосом, невозможно провести границу между этими двумя типами хромосомных аномалий. Поэтому нет уверенности, что указанное обобщение можно распространить и на эти объекты.

То обстоятельство, что физиологический эффект (поверхностная клейкость хромосом) не проявляется в клетках, вступающих в процесс деления через несколько дней или часов после облучения, не требует особого объяснения, кроме того, что происходит восстановление нормального состояния хромосом после тех физиологических изменений, о которых идет речь. Тот факт, что в клетках, находящихся уже в процессе деления и прошедших к моменту облучения стадию средней профазы, не возникает структурных хромосомных aberrаций, можно объяснить следующим образом. Хотя ионизирующая частица, проходящая сквозь хромосомную нить, и способна вызвать разрыв, нуклеиновая кислота, покрывающая спирализованную хромосому, стремится удерживать вместе ее отдельные части и препятствует разделению надвое разорванной нити хромосомы. Если такое разделение и возникает, то взаимное отталкивание, которое, видимо, существует между хромосомами во время метафазы, предотвращает обмен, могущий произойти между разрывами, возникшими в разных хромосомах¹. Считается, что в спермиях дрозофилы хромосомы находятся в сильно конденсированном состоянии, сходном с их состоянием во время митоза. Относительно этих хромосом имеются определенные данные: при облучении спермия хромосомная нить может разорваться, но разорванные концы не могут соединиться, пока хромосома не перейдет в менее конденсированное состояние (Мёллер, 1940).

Иногда в клетках, исследуемых в период анафазы, обнаруживается фрагментация хромосом, хотя следовало бы ожидать только физиологического эффекта облучения. Многие исследователи (Маршак, 1937; Уайт, 1937; Маркварт, 1938; К. Сакс, 1941a; К. Сакс и Свенсон, 1941) предполагают, что эти фрагменты образуются в результате механического разрыва хромосом, отходящих в анафазе к противоположным полюсам, но слипшихся в результате физиологического эффекта. Однако нельзя отрицать возможность появления некоторого количества разрывов структурного типа в хромосомах, облученных на стадии поздней профазы, чтобы избежать задержки деления, которую испытывают клетки, не зашедшие так далеко в процессе митоза². В экспериментах, подобных проведенным Маршаком (Маршак, 1937, 1939b; Маршак и Гудсон, 1937), в которых корешки разных растений фиксировали вскоре после облучения и затем подсчитывали число анафаз с фрагментами или мостиками, вероятно, наблюдались изменения и физиологического, и структурного типов, а потому трудно дать истолкование этим опытам.

ТИПЫ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Основные типы структурных изменений хромосом, возникающих под влиянием ионизирующих излучений, изображены на рис. 33 и 34.

Во время метафазы или анафазы, когда наблюдаются aberrации, две сестринские хроматиды, образованные продольным расщеплением каждой хромосо-

¹ Облучение на стадиях метафазы и анафазы во время мейоза ведет у *Sciara* к возникновению структурных хромосомных изменений (Боземан, 1943). Но обмены между хромосомами редки по сравнению со структурными изменениями внутри хромосом (инверсии, нехватки, дупликации).

² Например, Д. Бишоп (1942) смог обнаружить разрывы во время диакинеза у *Chortophaga* через 3 мин после облучения. Хромосомы не были слипшимися, и возникновение этих разрывов нельзя объяснить как результат механического разрыва хромосом, стремящихся разъединиться, но слипшихся в результате физиологического эффекта.

мы, имеют вид отдельных нитей. Были большие разногласия относительно определения момента перед метафазой, когда происходит расщепление. Некоторые исследователи момент расщепления хромосом относили к весьма различным стадиям митоза, начиная от профазы предыдущего деления и кончая профазой данного деления. Опыты с рентгеновыми лучами сами по себе дают некоторые указания о времени расщепления хромосом (Матер и Стон, 1933; Райли, 1936; К. Сакс и Матер, 1939). Если все наблюдаемые в метафазе aberrации захватывают обе хроматиды, то это свидетельствует о том, что когда произошла структурная перестройка, хромосома была еще не расщеплена. Если в структурной перестройке принимает участие одна из хроматид, это значит, что в момент возникновения структурной перестройки хромосома была уже расщеплена на хроматиды. Доказательства, полученные на основании опытов по облучению, не вполне убедительны, но для классификации типов aberrаций нерасщепленной мы будем называть ту хромосому, которая ведет себя как нерасщепленная в опытах по облучению.

В табл. 46 приводятся данные, показывающие, как изменяется количество хроматидных и хромосомных aberrаций, возникающих на каждые 100 клеток, с изменением промежутка времени между облучением и фиксацией¹.

Таблица 46

Переход от хромосомных типов aberrаций к хроматидным с приближением метафазы

<i>Митоз в пыльцевых зернах традесканции*</i>						
Период до метафазы, ч	34	33	32	31	30	29
Число обменов на 100 клеток:						
хромосомных	12,0	9,9	9,9	11,1	8,1	5,1
хроматидных	0,0	0,6	0,0	3,9	4,2	3,3
Период до метафазы, ч	28	27	26	25	23	—
Число обменов на 100 клеток:						
хромосомных	9,9	3,9	0,0	0,0	0,0	—
хроматидных	2,1	5,1	6,6	10,8	17,7	—
<i>Митоз в нейробластах Chortophaga**</i>						
Период до метафазы, ч	72	48	36	24	12	—
Число обменов на 100 клеток:						
хромосомных	25	26	15	8	0	—
хроматидных	0	1	3	12	12	—

* К. Сакс (1941b) — 160 p. Числа, приводимые Саксом, увеличены в 3 раза, чтобы перейти от числа разрывов на 100 хромосом к количеству aberrаций на 100 клеток.

** Карлсон (1941b) — 125 p.

Из таблицы видно, что если облучение производится за 26 ч или за меньший срок до фиксации, то в метафазах пыльцевых зерен традесканции наблюдаются только хроматидные aberrации. Если облучение производится за 32 ч или еще больший срок до фиксации, то практически наблюдаются только хромосомные aberrации. Эти данные показывают, что в указанных опытах расщепление хромосом происходило в период между 26 и 32 ч до метафазы.

ХРОМОСОМНЫЕ РАЗРЫВЫ

Самый простой тип aberrаций, возникающих в нерасщепленной хромосоме — это *хромосомный разрыв*, или концевая нехватка (см. рис. 34, а). Терминальные делеции можно наблюдать в экспериментах, в которых клетка фиксируется в метафазе или анафазе деления, следующего за облучением. В анафазе хроматидные фрагменты, образовавшиеся в результате расщепления оторвав-

¹ Дополнительные данные для растительного материала приводятся Ньюкомбом (1942a).

шегося участка, отстают от центрических хромосом,двигающихся к полюсам. Отставание происходит из-за отсутствия центромера и обычно приводит к тому, что оба фрагмента не включаются в дочерние ядра¹. Вследствие этого ацентрические фрагменты не наблюдаются, если между облучением и фиксацией проходит много делений. В табл. 47 показано, как уменьшается число наблюдаемых фрагментов на одну клетку в делениях сперматогониев *Locusta migratoria* с увеличением периода между облучением и фиксацией (Уайт, 1935)². Период, указанный в таблице, достаточен для того, чтобы произошло около четырех последовательных делений.

Таблица 47

Количество фрагментов на клетку через различные периоды после облучения
(По данным Уайта, 1935)

Число дней между облучением и фиксацией	1,3	2,1	3	5	6	8	9	14
Среднее число фрагментов на клетку	2,48	1,94	1,86	1,30	0,93	1,00	0,55	0,05

Таким образом, становится понятным, почему в опытах с дрозофилой, когда облучают спермии, а просматривают хромосомы слюнных желез, ацентрических фрагментов не наблюдается.

Два новых конца, возникших в результате разрыва нерасщепленной хромосомы, обычно соединяются или друг с другом, восстанавливая исходную хромосому, или с другими разорванными концами, имеющимися в ядре, обуславливая разные типы структурных изменений. Терминальные делеции, наблюдаемые в метафазе, представляют собой, таким образом, лишь небольшую часть первоначально возникших терминальных делеций. Величину этой части можно вычислить, но только весьма косвенными методами. Она равна примерно $\frac{1}{20}$ при разрывах, возникающих в микроспорах традесканции (Ли и Кэтчсайд, 1942). Разорванные концы хромосом, которые возникли при облучении спермиев дрозофилы и еще не соединились ко времени расщепления хромосом, составляют приблизительно $\frac{1}{4}$ исходного числа возникших разрывов (см. гл. V). У традесканции сестринские хроматиды, образованные расщеплением разорванной хромосомы, не сливаются в месте разрыва, а остаются разделенными (К. Сакс и Матер, 1939), как это показано на рис. 34, а3 и а5. Однако у некоторых других объектов сестринские хроматиды сливаются в местах разрывов, образуя дицентрическую хроматиду и один ацентрический фрагмент (см. рис. 34, а4 и а6).

Дицентрическая хроматида образует в анафазе мостик, который позднее разрывается. Разрыв, по-видимому, часто происходит в месте слияния (Карлсон, 1938а), но это не обязательно, и при разрыве мостика, наблюдаемого в анафазе, могут возникать дупликации и нехватки. Если исходный разрыв произошел вблизи центромера, так что два центромера в дицентрической хроматиде ложатся рядом, то дицентрическая хромосома может задержаться в метафазной пластинке и потеряться совсем³.

Когда мостик, наблюдаемый в анафазе, разрывается, то в каждой дочерней клетке оказывается хромосома с оторванным концом. Возможно, что в таких случаях при расщеплении разорванной хромосомы опять происходит слия-

¹ Карлсон (1938b) на *Chortophaga* показал, что при делении, как правило, в каждую дочернюю клетку включается один хроматидный фрагмент. Но у традесканции (и у других объектов, например в кончиках корешка лука; Сакс, 1941а) хроматидные фрагменты обычно не включаются в клеточные ядра и образуют микроядра, которые впоследствии дегенирируют.

² Исчезновение фрагментов при последовательных делениях наблюдалось также и на другом материале, например в кончиках корешка лука (К. Сакс, 1941а).

³ Сравните с обсуждением этого вопроса в работе Понтекорво (1942).

ние сестринских хроматид, что ведет к образованию новых мостиков¹, и этот процесс повторяется до тех пор, пока он не приведет к утере хромосомы или гибели клетки.

Постепенное исчезновение анафазных мостиков при последовательных клеточных делениях (вероятно, в результате гибели клеток, несущих абберантные хромосомы) подтверждается данными, приведенными в табл. 48, которые показывают, как уменьшается количество ненормальных анафаз во время развития корешка лука, растущего из луковицы, облученной в период покоя и затем проросшей.

Таблица 48

Постепенное исчезновение ненормальных анафаз*
(корешки лука, К. Сакс, 1941а)

Длина корешка, см	1	2—3	6—8	10—13	20—25
Ненормальные анафазы, %	46	33	21	11	0
* Дигцентрические хроматиды, учитываемые в этом эксперименте, возникали не только в результате сестринского соединения хроматид разорванных хромосом, но и в результате асимметричного обмена между гомологичными хромосомами.					

Постепенное исчезновение ненормальных митотических фигур, возникающих после облучения, было подтверждено на фибробластах щипленка, растущих в культурах тканей (Ласницкий, 1943а).

ХРОМАТИДНЫЕ РАЗРЫВЫ

Облучение на стадии, когда хромосомы уже расщеплены, может привести к разрыву только одной из сестринских хроматид (см. рис. 32, *г*, *е* и 33, *а*). Такие разрывы называются *хроматидными*. Оторвавшийся фрагмент находится во время метафазы рядом с неразорванной сестринской хроматидой, вероятно, потому, что их удерживает вместе матрикс, обволакивающий обе хроматиды². Хроматидные разрывы иногда представляются в виде ахроматических перетяжек внутри хроматиды, и их нелегко подсчитывать. На некоторых объектах³ в хроматидах можно заметить перетяжки во время анафазы. Это могут быть полухроматидные разрывы, т. е. разрывы лишь в одной из двух нитей данной хроматиды, которую приходится считать в этот момент уже расщепленной на две нити в порядке подготовки к следующему делению клетки.

Так же как и для хромосомных разрывов, принимается, что хроматидные разрывы, наблюдаемые в метафазе, представляют собой лишь небольшую часть первоначально возникших разрывов, большинство которых либо просто воссоединяется, либо соединяется с другими разорванными концами, образуя более сложные структурные изменения.

ИЗОХРОМАТИДНЫЕ РАЗРЫВЫ

Кроме разрыва только одной хроматиды, наблюдаются случаи, когда обе хроматиды разрываются на одном уровне. Этот тип аббераций носит название *изохроматидных разрывов* (см. рис. 32, *в*, *г* и 33, *б*).

¹ Как это показала Мак-Клинток (1938) для клеточных делений гаметофита и эндосперма у кукурузы.

² Данные Свенсона (1942), наблюдавшего митоз в пыльцевой трубке традесканции.

³ Например, в митозе нейробластов *Chortophaga* (Карлсон, 1938а), в митозах пыльцевой трубки традесканции (Свенсон, 1943), в мейозе материнских клеток пыльцы у традесканции (Небель, 1937).

Предполагают, что такие разрывы возникают под влиянием одной ионизирующей частицы, которая разрывает обе хроматиды уже расщепившейся хромосомы. Наблюдаемые при этом на стадии метафазы конфигурации хромосом (см. рис. 33, б3) похожи на конфигурации, которые могут возникать во время метафазы, если в еще не расщепившейся хромосоме происходит терминальная делеция, а позднее — расщепление хромосомы (см. рис. 34, а3 и а4). В связи с этим встает вопрос, имеем ли мы право рассматривать изохроматидные разрывы как парные разрывы, возникшие на той стадии, когда хромосома уже расщеплена, и не происходят ли они в действительности в результате разрыва и последующего расщепления хромосомы, которая в момент облучения еще не была расщепившейся.

Существование изохроматидных разрывов как особой группы аберраций окончательно установлено на микроспорах традесканции. Известно, что обмен между фрагментами различных хромосом происходит в течение нескольких минут после образования разрывов. Это вытекает из характера зависимости между количеством обменов, происходящих при определенной дозе, и интенсивностью облучения. Поэтому, если возникающие при облучении микроспоры обмены являются хроматидными и затрагивающими только одну, а не обе сестринские хроматиды (см. рис. 33, д и е), то это показывает, что на данной стадии хромосомы уже расщеплены. Но изохроматидные разрывы возникают при облучении микроспор именно на этой стадии, а иногда в тех же самых клетках и в тех же хромосомах, в которых обнаруживаются и хроматидные обмены.

Вывод о том, что изохроматидные разрывы вызываются одной ионизирующей частицей, пересекающей и разрывающей обе сестринские хроматиды уже расщепленной хромосомы, подкрепляет также тот факт, что ультрафиолетовые лучи не вызывают изохроматидных разрывов, хотя и вызывают появление хроматидных разрывов¹.

В опытах с ультрафиолетовыми лучами поглощение квантов вдоль определенной линии не локализовано, так как оно локализуется вдоль пути ионизирующих частиц в опытах с рентгеновыми лучами. Поэтому при облучении ультрафиолетовыми лучами нельзя ожидать возникновения разрывов в обеих сестринских хроматидах на одном уровне (за исключением случайного совпадения независимо возникших разрывов).

Отношение числа изохроматидных разрывов к числу хроматидных разрывов, получаемое при определенной дозе рентгеновых лучей, изменяется в зависимости от того, на какой стадии профазы происходит облучение хромосом. Отношение будет выше, если облучение проводится на стадии ранней профазы, а не на стадии поздней профазы (табл. 49). В ранней профазе хроматиды тесно соединены. Поэтому вероятность, что ионизирующая частица, проходящая через одну хроматиду, пройдет также и через другую, весьма велика. Развиваясь далее, на стадии профазы хроматиды скручиваются в отдельные спирали, и расстояние между ними возрастает. При этом уменьшается вероятность того, что ионизирующая частица, проходящая через одну хроматидную нить, пересечет также и другую. В опытах с пыльцевыми трубками традесканции хромосомы оказывались расщепленными на две хроматиды спустя 2 ч после начала прорастания пыльцы (Свенсон, 1943).

Переход от стадии, на которой большая часть разрывов захватывает обе хроматиды, к такой, где изохроматидные разрывы гораздо реже хроматидных, совершается плавно, а не прерывисто, поэтому, очевидно, метод рентгеновых лучей не может дать убедительных доказательств нерасщепленности хромосомы. Всегда можно предположить, что хромосома расщеплена, но сестринские хроматиды все еще находятся так близко одна от другой, что ионизирующая частица, разрывающая одну из них, разрывает и другую. Однако мы уже ука-

¹ Это показал Свенсон (1940, 1942) на пыльцевых трубках традесканции и подтвердили Кэтчсайд и Ли (не опубликовано). Имеются также данные, полученные на пыльце кукурузы (см. гл. V).

зывали, что в опытах с рентгеновыми лучами можно получить убедительные доказательства расщепленности хромосомы.

Таким образом, если опыты с рентгеновыми лучами показывают, что хромосома расщеплена, на эти данные можно положиться, но данные подобных же опытов, свидетельствующие о том, что хромосома не расщеплена, нельзя считать окончательными.

Таблица 49

Отношение количества изохроматидных и хроматидных разрывов, возникающих на разных стадиях профазы

Традесканция, профазы деления пыльцевых зерен *								
Период до метафазы, ч	24	12	6					
Отношение изохроматидных разрывов к хроматидным	2,43	1,47	0,79					
Традесканция, профазы деления в пыльцевых трубках **								
Период после прорастания пыльцевого зерна, ч	0	1	2	3	4	5	6—15	
Отношение изохроматидных разрывов к хроматидным	2,50	0,68	0,41	0,24	0,21	0,18	0,14	

* К. Саке (1941 b).

** Свенсон (1943).

Типичный изохроматидный разрыв показан на рис. 33, б3. Обычно после разрыва сестринские хроматиды соединяются в месте разрыва (сестринское соединение СС). Однако иногда сестринское соединение не происходит, причем или на стороне от разрыва, ближайшей к центромеру (т. е. нет сестринского соединения проксимально НСп), или по другую сторону от разрыва (т. е. нет сестринского соединения дистально НСд), или наконец, по обе стороны (НСпд). Частота несоединений, по-видимому, зависит от типа облучения. Несоединение чаще наблюдается при воздействии α -частицами, чем рентгеновыми (табл. 50)¹.

Это, очевидно, объясняется (Кэтчсайд и Ли, 1943) тем, что излучение с большей плотностью ионизации (α -лучи) сильнее повреждает хромосому и вызывает разрывы, концы которых труднее поддаются соединению, чем при действии рентгеновых лучей с меньшей плотностью ионизации².

¹ Тудэй (1942) в опытах с рентгеновыми лучами и нейтронами, не учитывал частоту несоединения изохроматидных разрывов. Однако он утверждает, что они были редки. Можно предполагать, исходя из этого, что частота несоединений при облучении нейтронами ближе к их частоте при воздействии рентгеновыми лучами, чем к частотам, наблюдающимся при воздействии α -частицами.

² Облучение на стадии ранней профазы несколько задерживает течение митоза, и разные дозы и типы излучения могут задерживать его в разной степени, поэтому есть основания сомневаться в том, что все клетки находились на одной стадии профазы во время облучения, хотя они во всех случаях облучались за 24 ч до метафазы. Этим можно объяснить разницу в действии рентгеновых и α -лучей, если способность концов к соединению сильно зависит от точной стадии, на которой произошел разрыв хроматид.

Частота несоединений сестринских хроматид при изохроматидных разрывах у *Tradescantia* (облучение производилось при комнатной температуре, за исключением тех случаев, когда это специально оговорено)

Облучаемый материал	Тип излучения	Тип изохроматидных разрывов					Количество несоединившихся концов, %	Литература
		СС	НСп	НСд	НСпд	Всего		
Пыльцевые зерна	Рентгеновы лучи	—	—	—	—	—	6	[1]
	То же	240	28	23	17	308	13,8	[2]
	» » 1° С	1801	80	110	14	2005	5,4	[3]
	» » 20° С	1027	98	68	33	1226	9,5	—
	» » 30° С	302	33	21	6	362	9,1	—
Пыльцевые трубки	α -Частицы	71	32	27	286	416	75,8	[4]
	Рентгеновы лучи	45	1	2	2	50	7,0	[5]
	α -Частицы	18	2	3	7	30	31,7	[5]

1. Кэтчсайд и Ли (1943). Данные лишь по дистальным фрагментам; проксимальные несоединения не учитывались.

2. Котваль (не опубликовано).

3. Кэтчсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано).

4. Котваль и Грей (не опубликовано). Я очень благодарен авторам за то, что они дали мне возможность познакомиться с их предварительными результатами до опубликования работы.

5. Кэтчсайд и Ли (1943). Кроме того, добавлены неопубликованные данные.

ВНУТРИХРОСОМНЫЕ ОБМЕНЫ

Когда два разрыва возникают в одной хромосоме, то четыре разорванных конца (кроме восстановления первоначальной структуры) могут соединиться двумя способами: один способ — *симметричный обмен* — ведет к инверсии участка хромосомы между двумя разрывами (см. рис. 34, б и в), а другой — *асимметричный обмен* — ведет к утере участка хромосомы между местами разрывов (*интерстициальная делеция*) и к образованию кольца и фрагмента в виде палочки, причем один из них будет лишен центромера¹ (см. рис. 34, г и д). Когда кольцевая хромосома, полученная указанным путем, расщепляется, хроматиды могут или свободно разъединиться (см. рис. 34, г5), или сцепиться (г7), или образовать одно дицентрическое кольцо, вдвое большего размера (г6) (К. Сакс, 1940, 1941а) в зависимости от числа перекручиваний, которые произошли в хромосоме за время между моментом разрыва (г2) и соединением разорванных концов (г3). Дицентрическое кольцо, а также два сцепившихся кольца образуют мостики в анафазе.

После разрыва этих мостиков в каждом дочернем ядре, вероятно, происходит слияние двух разорванных концов и в каждом ядре вновь образуется кольцевая хромосома [судя по аналогии с поведением сцепленных и дицентрических колец в соматических делениях, характерных для линии кукурузы с кольцевой хромосомой (Мак-Клинтон, 1938, 1941b)]. Ацентрические кольца и фрагменты обычно теряются, так как они не включаются ни в одно из дочерних ядер; в конечном итоге это часто приводит к гибели клетки².

¹ Возможен случай (Мак-Клинтон, 1938), когда и кольцо, и палочка получают центромер. Это происходит, если один из разрывов, вызванных рентгеновыми лучами, разделит самый центромер на две функционирующие части. Подобные случаи, вероятно, очень редки.

² Выносливость разных организмов различна по отношению к гетерозиготным нехваткам.

Инверсия и делеция представляют собой альтернативные аберрации, возникающие в результате двух разрывов внутри хромосомы. Представляет известный интерес решить, одинаково ли вероятны обе альтернативы, но получить данные по этому поводу нелегко. На растительном материале, облученном до расщепления хромосом и исследуемом на стадии метафазы или анафазы, следующих за облучением, удастся обнаружить делеции, но инверсии неотличимы от неизмененных хромосом.

При изучении слюнных желез дрозофилы можно обнаружить инверсию, но делеции, за исключением самых маленьких, найти нельзя, так как они нежизнеспособны.

Однако имеются некоторые данные, показывающие, что инверсии и делеции одной и той же длины встречаются в X-хромосоме дрозофилы одинаково часто¹.

И у дрозофилы, и у традесканции часто возникают *маленькие интерстициальные делеции*, т. е. несимметричные обмены между разрывами, появляющимися в хромосоме близко один от другого. У дрозофилы их обычно обнаруживают генетическими методами². Размер их определяется путем изучения хромосом слюнных желез. У традесканции они обнаруживаются во время митоза в пыльцевых зернах, в виде маленьких телец (изодиаметрические фрагменты), которые принимаются за кольца и имеют обычно диаметр около 1 мк (Рик, 1940а, б; Джайлс, 1943).

ВНУТРИХРОМОСОМНЫЕ ОБМЕНЫ ХРОМАТИД

Соответствующие типы аберраций, происходящие в хромосоме после того, как она уже расщеплена, т. е. инверсии и делеции, захватывающие только одну хроматиду, показаны на рис. 32, е и 33, в, г. Чтобы избежать чрезмерного увеличения количества схем, показаны лишь *обмены между плечами*, а *обмены внутри плеча*, в которых оба разрыва происходят в одном плече хромосомы, не изображены хотя они и происходят. Также не показаны внутривхромосомные обмены между двумя разрывами, один из которых произошел в одной хроматиде, а другой — в сестринской. При просмотре хромосом метафазы не всегда можно решить, произошел ли внутривхромосомный обмен между разрывами, возникшими внутри одной и той же хроматиды, или между разрывами сестринских хроматид. Возможно, что и те и другие происходят приблизительно с одинаковой частотой.

Обмены внутри плеча можно подразделить на симметричные и асимметричные, хотя при этом возможны некоторые ошибки. При обмене между разрывами внутри одной и той же хроматиды асимметричные обмены представляют собой интерстициальные делеции (см. рис. 33, г), симметричные — инверсии (см. рис. 33, в).

Некоторые экспериментальные данные об относительной частоте симметричных и несимметричных обменов хроматид внутри плеча хромосомы приведены в табл. 51.

¹ По данным Фано (1941), цитирующего данные М. Бишопа, в этих опытах облучали нормальных самцов и скрещивали их с самками, имеющими сцепленные X-хромосомы. Зиготы, получившие X-хромосому от отца и сцепленные X-хромосомы от матери, обычно нежизнеспособны. Однако, если большой участок X-хромосомы отца под влиянием облучения исчезает, рождается жизнеспособная самка, отличающаяся от самок XX/Y по отсутствию проявления рецессивных признаков, по которым хромосомы XX гомозиготны и проявление которых оказывается подавленным нормальными аллеломорфами этих локусов, находящимися в оставшемся участке делезированной X-хромосомы. В этом случае можно вычислить частоту возникновения инверсий того же размера, наблюдаемых в хромосомах слюнных желез.

² Так, Демерец и Фано (1941) скрещивали облученных самцов и выбирали в F_1 самок, проявляющих признак *Notch* (вырезанные крылья). Многие из этих мух имели маленькие нехватки, включающие данный локус (диск 3С7), которые были цитологически изучены на личинках самок линии *Notch*.

Относительная частота симметричных и асимметричных
внутрихромосомных обменов между хроматидами
в метафазах пыльцевых зерен традесканции*

Температура, °C	Число внутрихромосомных обменов хроматид			Доля несиммет- ричных обменов
	симметрич- ных	несиммет- ричных	всего	
1	321	206	527	$0,39 \pm 0,02$
20	141	129	270	$0,48 \pm 0,03$
30	32	24	46	$0,43 \pm 0,07$

* Кэтчсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано). Была дана постоянная доза рентгеновых лучей, равная 150 p, но при разной интенсивности облучения.

МЕЖХРОМОСОМНЫЕ ОБМЕНЫ

Если разрывается каждая из двух нерасщепленных хромосом, то соединение четырех разорванных концов может привести или к возникновению двух центрических хромосом (*симметричный межхромосомный обмен*, называемый также *эуцентрическим обменом*; см. рис. 34, *е*), или к появлению дицентрической хромосомы и ацентрического фрагмента (*асимметричный межхромосомный обмен*, называемый также *дицентрическим* или *анаэцентрическим обменом*; см. рис. 32, *и*, *к* и рис. 34, *ж*). Поведение этих аберраций в анафазе показано на схемах.

Симметричный обмен не приводит к каким-либо механическим затруднениям, и в дочерних ядрах нехваток по каким-либо участкам хромосом не образуется. Симметричные межхромосомные обмены поэтому жизнеспособны, и их часто можно наблюдать в хромосомах слюнных желез. В митозе их не так легко отличить от неизмененных хромосом.

Асимметричные межхромосомные обмены приводят к образованию ацентрического фрагмента, который обычно не включается ни в одно из дочерних ядер. В анафазе дицентрические хроматиды, образованные расщеплением дицентрических хромосом, могут или идти к разным полюсам (см. рис. 34, *жб*), или образовывать перекрещивающийся мост (*жб*), или сцепиться (*ж7*). Эти различные типы аберраций наблюдаются в кончиках корешка лука (К. Сакс, 1941а) с относительной частотой 2 : 3 : 1, а в анафазах нейробластов кузнечика с частотой 9 : 5 : 1 (Карлсон, 1941с). Приведенные данные говорят о том, что аберрации типа, показанного на рис. 34, *ж5* и *жб*, встречаются примерно с одинаковой частотой, а аберрации типа, показанного на рис. 34, *ж7*, встречаются реже.

Симметричные и асимметричные межхромосомные обмены, затрагивающие только одну из хроматид, изображены на рис. 32, *жс*, *л* и 33, *д*, *е*.

Асимметричные межхромосомные обмены, касающиеся ли они целых хромосом или отдельных хроматид, вероятно, нежизнеспособны, поскольку они ведут к образованию ацентрических фрагментов. Помимо утери фрагмента, приводящей к нехватке, существование дицентрических хромосом, которые иногда образуют мостики, вызывает механические затруднения в процессе деления. Из-за этого количество клеток, несущих ацентрические фрагменты или дицентрические хромосомы, в процессе последовательных делений после облучения постепенно уменьшается (см. табл. 47 и 48).

Гибель клеток, наступающая в результате асимметричного обмена или сестринских соединений, следующих за разрывом хромосомы или изохроматидным разрывом, связана с нарушением генного баланса, возникающим вслед-

ствие утери затронутых хромосом (хотя для многих организмов этого было бы достаточно). Но иногда гибель клеток обусловлена механическими трудностями, связанными с возникновением мостиков в анафазе. В частности, у дрозофилы утеря хромосом при любом типе аберраций в большинстве случаев летальна. Это наблюдается даже в экспериментах, где благодаря использованию особых линий насекомых созданы такие условия, при которых организм мог бы остаться жизнеспособным даже при утрате одной или двух из своих хромосом (Понтекорво и Мёллер, 1941)¹.

Таблица 52

Относительная частота симметричных и асимметричных хроматидных обменов (облучение производилось рентгеновыми лучами при комнатной температуре, за исключением тех случаев, когда это специально оговорено)

Облучаемый материал	Изучавшееся деление	Число обменов		Литература
		симметричных	асимметричных	
Микроспоры тради- скассии	Митоз в пыльцевых зернах	26 182	66 402	[1] [2]
	{ 1°	956	798	[3]
	20°	508	472	—
	30°	149	154	—
Пыльцевые зерна тра- дескассии непроросшие	Митоз в пыльцевой трубке	49	46	[4]
		15	70	[5]
	проросшие	53	60	[5]
		12	9	[6]
Эмбрионы <i>Chortophaga</i>	Митоз в нейробластах	5	9	[7]

1. К. Саке и Матер (1939).
2. К. Саке (1940).
3. Кэтчсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано).

4. Ньюкомб (1942a).
5. Свенсон (1942).
6. Кэтчсайд и Ли (1943).
7. Карлсон (1941b).

Интересно сравнить частоту возникновения симметричных и асимметричных обменов. На нерасщепленных хромосомах это сделать трудно, поскольку в метафазе хромосомы с симметричными обменами часто неотличимы от неизменных хромосом, так что точные данные можно получить только об асимметричных обменах. В то же время на хромосомах слонных желез удается получить точные данные о симметричных обменах, но при этом нельзя учесть асимметричные, так как они нежизнеспособны. В хромосомах, которые к моменту возникновения обмена уже расщеплены и в которых поэтому в обмен вовлечена только одна хроматида каждой хромосомы, симметричные и асимметричные обмены можно учитывать отдельно. Данные, приведенные в табл. 52, показы-

¹ Облученных самцов дрозофилы дикого типа скрещивали с триплоидными самками, гомозиготными по гену *brown* во II хромосоме и *ebony* в III хромосоме. Утеря II и III хромосом в результате асимметричного обмена между ними могла не отразиться на жизнеспособности, если бы несущий ее спермий оплодотворил яйцо, содержащее II и III хромосомы, а полученное при этом потомство можно было бы узнать по проявлению признаков *brown* (коричневые глаза) и *ebony* (черное тело), которое в других случаях подавлялось действием отцовских хромосом. Но несмотря на это, особи, проявившие *brown* и *ebony*, появлялись в потомстве чрезвычайно редко. Отсюда следует, что такие утери почти всегда летальны.

вают приблизительно одинаковую частоту симметричных и асимметричных обменов. В некоторых случаях имеются статистически достоверные отклонения от этого равенства, однако все же сомнительно, достаточны ли эти отклонения, чтобы считать достоверными различия в частоте появления симметричных и асимметричных обменов. Обзор приведенных выше данных показал, что и при внутрихромосомных, и при межхромосомных обменах возникновение симметричных и асимметричных аберраций одинаково вероятно. Отсюда следует, что нет никаких оснований для утверждения о существовании в хромосомах полярности, подобной той, которая, например, предотвращала бы случайное соединение концов разломанного на куски стержневого магнита.

Таблица 53

Количество неполных хроматидных обменов у традесканции

Стадия деления	Вид облучения	Количество неполных обменов, %	Литература
Метафаза в пыльцевых зернах	γ-Лучи	6,5 (22 на 341)	[1]
	Рентгеновы лучи	5,7 (20 на 350)	[1]
	То же	5,8 (12 на 206)	[2]
	» » 1° С	12,5 (219 на 1754)	[3]
	» » 20° С	13,5 (132 на 980)	
	» » 30° С	16,5 (50 на 303)	
Метафаза в пыльцевой трубке	Нейтроны	6,5 (51 на 777)	[4]
	α-Частицы	23,6 (39 на 165)	[5]
	Рентгеновы лучи	7,4 (2 на 27)	[6]

1. Котваль (не опубликовано).
2. Кэтсайд, цитировано по данным Тудэя (1942).
3. Кэтсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано). Дана постоянная доза (150 p); причем интенсивность облучения изменяли от 5 до 300 p/мин. Значительных различий в количестве неполных обменов при разной интенсивности обнаружено не было, также не было найдено значительных различий при трех разных температурах.
4. Тудэй (1942).
5. Котваль и Грей (предварительные, неопубликованные данные). Не зависит от дозы.
6. Кэтсайд и Ли (1943).

Этот факт, как указывает Мёллер (1941), делает невероятным предположение, что разрыв и соединение происходят в местах полипептидных связей, поскольку эти связи поляризованы.

У традесканции некоторые обмены неполны, так как соединяются только два разорванных конца из четырех (табл. 53). Неполные обмены при облучении α-частицами происходят чаще, чем при облучении рентгеновыми лучами. Это, по-видимому, объясняется тем, что α-частица, обуславливающая большую плотность ионизации при пересечении хроматиды, повреждает ее сильнее, чем электрон или протон с меньшей плотностью ионизации, так что при облучении α-частицами вероятность соединения разорванных концов значительно меньше. Действительно, имеется общее сходство между этими двумя рядами данных, чего и следовало ожидать, поскольку сестринское соединение в месте изохроматидного разрыва представляет собой один из типов обмена.

Плотность ионизации ткани протонами, которые проходят через нее при облучении нейтронами, гораздо выше, чем средняя плотность ионизации электронами, проходящими через ткань, облучаемую рентгеновыми лучами. Исходя из этого, можно было ожидать, что количество неполных обменов и несоединений изохроматидных разрывов при облучении нейтронами будет промежуточным между количеством, полученным для рентгеновых и α-частиц. В действительности же эти данные приближаются к данным, характерным для

рентгеновых лучей. Однако на протяжении пути электрона плотность ионизации сильно варьирует, и имеются данные (Ли, Кэтчсайд, 1942), что эффективными для разрыва хромосом традесканции являются такие участки этого пути, на которых плотность ионизации не намного меньше, чем плотность ионизации, вызываемая протоном. То, что количество неполных обменов и несоединений изохроматидных разрывов приблизительно одинаково для рентгеновых лучей и нейтронов, можно рассматривать как подтверждение этого вывода.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА ВНУТРИХРОМОСОМНЫХ И МЕЖХРОМОСОМНЫХ ОБМЕНОВ

Обмены между двумя разрывами могут, очевидно, происходить только в том случае, если условия благоприятствуют контакту разорванных концов. В этой связи интересно сравнить, с какой частотой возникают обмены, если два разрыва расположены: в одном и том же плече хромосомы, в разных плечах одной хромосомы и в разных хромосомах.

Можно сравнить частоту разных обменов, полученную в экспериментах, с частотой, вычисленной на основе допущения о чисто случайном соединении между разрывами, когда предполагается, что хромосомы во время возникновения соединений соприкасаются достаточно тесно, чтобы вероятность обменов не зависела от расположения разрывов в одной и той же или в разных хромосомах.

Предположим, что в клетке имеется m хромосом с медиально расположенным центромером (т. е. каждая хромосома двуплечая) и t хромосом с терминально расположенным центромером (т. е. каждая хромосома одноплечая). Если разрывы в этом случае возникают во всех плечах с одинаковой частотой, то ожидаемая относительная частота трех типов обменов $A : B : V$ будет следующей (Ньюкомб, 1942а):

$$\frac{1}{(2m+t)} : \frac{2m}{(2m+t)^2} : \left(1 - \frac{4m+t}{(2m+t)^2}\right). \quad (\text{VI.1})$$

В табл. 54 собраны экспериментальные данные о количестве внутрихромосомных обменов между разрывами внутри одного плеча и сопоставлены с теоретически вычисленными данными¹.

В некоторых случаях приведенные в табл. 54 данные обнаруживают статистически достоверные отклонения от ожидаемых величин. Но если взять данные таблицы в целом, то получается впечатление, что предпочтительного образования внутрихромосомных перестроек между разрывами, возникшими в одном плече по сравнению с разрывами в разных плечах нет. Однако, принимая во внимание, что внутрихромосомные обмены, произошедшие в одном плече, легче не заметить, чем внутрихромосомные обмены между разными плечами, некоторое преимущественное возникновение внутрихромосомных обменов внутри одного плеча нельзя считать исключенным.

Кроме того, в число внутрихромосомных перестроек, возникших в пределах одного плеча, не включены *мелкие интерстициальные делеции*. Если их включить, то, по данным Рика (1940), доля (асимметричных) внутрихромосомных обменов, имеющих оба разрыва в одном плече, будет равна 0,84 (для микроспор традесканции).

¹ Если обмены происходят в хромосомах, еще не расщепленных во время облучения, то наблюдать оба типа обменов — симметричный (инверсии) и асимметричный (делеции) в одном и том же организме невозможно. Данные по дрозофиле основаны на учете одних инверсий, а по растительному материалу — на учете одних делеций. При внутрихромосомных обменах хроматид, возникающих в расщепленных хромосомах, где можно учитывать эти оба типа, данные относятся к общему числу обменов как симметричных, так и асимметричных.

В табл. 55 приведены данные, характеризующие долю обменов, в которых оба разрыва происходят в одной хромосоме¹.

Большая часть приведенных экспериментальных данных (10 опытов из 12) показывает, что доля обменов, при которых оба разрыва расположены в одной хромосоме, несколько выше, чем ожидается на основании предположения о случайном соединении разорванных концов.

Таблица 54

Доля внутрихромосомных обменов, при которых оба разрыва локализованы в одном и том же плече хромосомы (облучение производилось рентгеновыми лучами при комнатной температуре, за исключением специально оговоренных случаев)

Облучаемый материал	Объект изучения	Тип обмена	Число больших хромосом		Доля обменов, в которых оба разрыва расположены в одном плече		Литература
			<i>m</i>	<i>t</i>	экспериментальная	ожидаемая	
Дрозофила	Слюнные железы	Хромосомные	2	1	27 на 41 (0,66)	0,55	[1]
Микроспоры тюльпана	Деление пыльцевых зерен	То же	12	0	18 на 33 (0,55)	0,55	[2]
Пыльцевые зерна традесканции (непроросшие)	Деление в пыльцевой трубке	» »	6	0	74 на 121 (0,61)	0,50	[2]
Пыльцевые зерна традесканции (проросшие)	То же	Хроматидные	6	0	2 на 4 (0,33)	0,50	[3]
Микроспоры традесканции	» »	То же	6	0	—	—	[4]
				1°	240 на 527 (0,39)	0,50	
				20°	101 на 270 (0,37)	0,50	
				30°	26 на 56 (0,46)	0,50	

1. Кэтчсайд (1938a) облучал спермиев, несущих X-хромосому.
2. Ньюкомб (1942a).
3. Кэтчсайд и Ли (1943).
4. Кэтчсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано).

При облучении неоплодотворенных яиц *Sciara* (Боземан, 1943) или дрозофилы (Гласс, 1940) обмены между разорванными концами одной хромосомы преобладают над обменами между разорванными концами разных хромосом: число межхромосомных обменов очень мало по сравнению с числом внутрихромосомных обменов. Предполагают, что такое исключительное поведение связано с тем, что хромосомы неоплодотворенного яйца находятся в момент облучения в стадии мейоза.

¹ Наблюдения, проведенные на дрозофиле, ограничиваются учетом симметричных обменов. На растительном материале при облучении нерасщепленных хромосом учитывались только асимметричные обмены, а в некоторых экспериментах (см. примечания к табл. 55) не учитывались внутрихромосомные обмены внутри плеча.

На том растительном материале, где хромосомы во время облучения были уже расщеплены, учитывались все типы хроматидных обменов (внутрихромосомных и межхромосомных), однако следует помнить, что часть внутрихромосомных обменов внутри плеча осталась незамеченной.

Доля обменов между разрывами, расположенными в одной хромосоме
(облучение производилось рентгеновыми лучами при комнатной температуре, за исключением специально оговоренных случаев)

Облучаемый материал	Объект изучения	Тип обмена	Число крупных хромосом		Доля обменов между разрывами в одной и той же хромосоме		Литература
			m	t	экспериментальная	ожидаемая	
<i>Drosophila melanogaster</i> , спермин	Слюнные железы	Хромосомный	2	1	41 на 81 (0,506)	0,36	[1]
<i>Drosophila pseudoobscura</i> , спермин	То же	То же	1	3	143 на 361 (0,396)	0,20	[2]
Кончики корешка лука	Митоз в корешке лука	» »	16	0	0,1	0,032	[3]
Микроспоры тюльпана	Деление пыльцевого зерна	» »	12	0	33 на 191 (0,173)	0,083	[4]
Микроспоры традесканции	То же	» »	6	0	2408 на 10344 (0,233)	0,091	[5]
				3—12°	49 на 908 (0,274)	0,091	[6]
				28—36°	117 на 477 (0,245)	0,091	
				Нейтроны	106 на 337 (0,315)	0,091	[7]
Микроспоры традесканции	» »	Хроматидный	6	0	—	—	[8]
				1° C	527 на 2281 (0,23)	0,167	
				20° C	270 на 1250 (0,22)	0,167	
				30° C	56 на 359 (0,16)	0,167	
				Нейтроны	68 на 774 (0,088)	0,167	[9]
				α -Частицы	16 на 181 (0,088)	0,167	[10]
Пыльцевые зерна традесканции (непроросшие)	Деление в пыльцевой трубке	Хромосомный	6	0	121 на 336 (0,360)	0,167	[4]
Пыльцевые зерна традесканции (проросшие)	То же	Хроматидный	6	0	6 на 27 (0,222)	0,167	[11]

1. Кэтчсайд (1938a). Просматривались слюнные железы личинок самок.
2. Коллер и Ахмед (1942), в согласии с данными Хельфера (1940). Просматривались слюнные железы личинок самок. Внутрихромосомные обмены между плечами считали за межхромосомные, но это не может привести к заметным искажениям отношений, так как только одна из четырех крупных хромосом имеет медиально расположенный центромер.
3. К. Сакс (1941a). Учитывались центрические, кольцевые и дицентрические хромосомы.
4. Ньюкомб (1942a).
5. К. Сакс (1940). Учитывались кольцевые и дицентрические хромосомы. Доля внутрихромосомных обменов оказалась независимой от дозы.
6. К. Сакс и Энцман (1939, табл. 2 и 6). Учитывали кольцевые и дицентрические хромосомы.
7. Тудэй (1942). Учитывали кольцевые и дицентрические хромосомы. Доля внутрихромосомных обменов оказалась независимой от дозы.
8. Кэтчсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано). Доля внутрихромосомных обменов оказалась независимой от интенсивности.
9. Тудэй (1942).
10. Котваль и Грей (предварительно, неопубликованные данные).
11. Кэтчсайд и Ли (1943).

РАСПОЛОЖЕНИЕ РАЗРЫВОВ В ХРОСОМАХ

Интересно определить, возникают ли разрывы по длине хромосомы случайно или некоторые точки хромосом особенно подвержены разрывам. У *Drosophila melanogaster* расположение разрывов можно определить с большой точностью, изучая хромосомы слюнных желез. Но при этом следует учитывать лишь те разрывы, которые принимают участие в образовании жизнеспособных типов хромосомных перестроек (инверсии и симметричные обмены). В первую очередь следует рассмотреть вопрос о распределении разрывов между эухроматином и гетерохроматином. Участки хромосом, расположенные близ центромеров (*проксимальные гетерохроматиновые районы*) отличаются от остальной массы хромосом тем, что они генетически *инертны*, т. е. содержат мало генов (или по крайней мере мало таких генов, которые могут быть обнаружены по резкому альтернативному эффекту, производимому их разными аллеломорфами). Эти районы отличаются и цитологически, благодаря их иной окрашиваемости во время митоза и мейоза. Считают, что это связано с различным содержанием нуклеиновой кислоты или сдвигом ее цикла во времени. Гетерохроматиновые районы занимают значительную часть длины хромосом в митозе или мейозе (так, например, одну треть X-хромосомы), но лишь очень маленькую часть длины хромосом слюнных желез. Было обнаружено, что частота возникновения разрывов в эухроматиновых и гетерохроматиновых районах пропорциональна относительной длине этих районов в митотических хромосомах, но не их относительной длине в хромосомах слюнных желез. По данным Кауфмана (1939), около 28% всех разрывов в X-хромосоме возникает в проксимальном гетерохроматиновом районе¹, который занимает $\frac{1}{3}$ длины митотической хромосомы.

Частота разрывов пропорциональна длине митотической хромосомы, а не хромосомы слюнных желез. Этот вывод подтверждается тем, что число разрывов в Y-хромосоме, почти целиком гетерохроматиновой и очень короткой в ядрах слюнных желез, сравнимо с числом разрывов, возникающих в X-хромосоме и в четырех плечах аутосом².

Карта X-хромосомы из слюнных желез разделена на 120 приблизительно одинаковых отрезков, обозначенных буквами. Последние шесть отрезков представляют проксимальный гетерохроматин. Кауфман³ выяснил распределение 475 разрывов в остальных 114 участках, обозначенных буквами, и нашел, что оно довольно равномерно. Но в отдельных участках частота разрывов была необычайно высокой⁴. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эти участки содержат гетерохроматин. Мы приходим к заключению, что у дрозофилы разрывы расположены довольно равномерно по длине хромосомы, и если учитывать длину митотических хромосом, а не хромосом слюнных желез, то разрывы в эухроматиновых и гетерохроматиновых районах происходят примерно с одинаковой частотой.

У других организмов места разрывов так точно определить нельзя. В микроспорах традесканции было определено относительное число разрывов, возникших под воздействием рентгеновых лучей, в последовательных участках, представляющих собой каждый $\frac{1}{5}$ плеча хромосомы, начиная от проксималь-

¹ Наблюдавшаяся частота разрывов в гетерохроматине составляла 23%; указанная величина (28%) была получена после внесения поправки на инверсии, возникающие внутри гетерохроматинового района, которые не могут быть, однако, обнаружены.

² По данным Кауфмана и Демерца (1937); Бауэра, Демерца и Кауфмана (1938), X-и Y-хромосомы и четыре плеча аутосом 2L, 2R, 3L и 3R в митозе имеют сравнимую длину.

³ Кауфман (1939). Сходные данные получены для аутосом Бауэром, Демерцем и Кауфманом (1938) и Хельфером (1940) для *Drosophila pseudoobscura*.

⁴ Одновременно и независимо от Кауфмана необычайно высокая частота разрывов во внутренних гетерохроматических районах X-хромосомы дрозофилы была установлена Прокофьевой-Бельговской и Хвостовой (1939). — Прим. ред.

ного и кончая дистальным отрезком¹. Эти данные подтверждают некоторую тенденцию к увеличению числа разрывов на единицу длины вблизи центромера (расположенного в центре хромосомы), а не у свободного конца хромосомы. Однако, когда облучают пыльцевые трубки традесканции рентгеновыми или ультрафиолетовыми лучами, разрывы возникают чаще около свободных концов хромосом, а не около центромера (Свенсон, 1942). Различия в частоте разрывов в проксимальной и в дистальной частях плеча, обнаруженные как в микроспорах, так и в пыльцевых трубках, статистически достоверны, но невелики (не больше чем вдвое).

Опыты с микроспорами традесканции, в которых сравнивалась частота возникновения разрывов в обычных центрических хромосомах и в ацентрических фрагментах, показали, что в последних частота разрывов на единицу длины составляет лишь $\frac{1}{9}$ частоты разрывов в центрических хромосомах². Предполагаемое объяснение сводится к следующему: поскольку за движение хромосом во время деления в основном ответствен центромер, то в ацентрическом фрагменте натяжение будет меньше, чем в центрической хромосоме, а это делает более вероятным восстановление исходной структуры.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА РАЗНЫХ АБЕРРАЦИЙ

Подобно распределению разрывов внутри хромосом, изучалось распределение aberrаций по отдельным клеткам.

Если единичный разрыв возникает в хромосоме под прямым воздействием одной ионизирующей частицы и возникновение его не зависит от присутствия или отсутствия в клетке других разрывов, то, вероятно, относительная частота, с которой встречаются клетки, содержащие разное число таких aberrаций, распределяется по формуле Пуассона. Следовательно, если мы обозначим среднее число aberrаций на клетку буквой m , то долю клеток, содержащих r aberrаций, можно будет найти из формулы $e^{-m} \cdot m^r / r!$. Это предположение подтверждено экспериментально для хроматидных разрывов, вызванных нейтронами в микроспорах традесканции, а также для разрывов, вызванных в хромосомах нейробластов кузнечика. Данные, полученные в эксперименте, вместе с ожидаемыми на основании формулы Пуассона, представлены в табл. 56. Проверка методом χ^2 показывает удовлетворительное соответствие между данными, полученными в эксперименте, и ожидаемыми. Эти данные показывают также, что у традесканции частота появления в клетках разного числа изо-хроматидных разрывов, интерстициальных делеций и обменов примерно соответствует распределению Пуассона.

В тех опытах, когда облучали спермны дрозофилы, а исследовали ее слюнные железы, относительная частота, с которой обнаруживали разное число обменов, а также частота обменов разной степени сложности зависела от жизнеспособности aberrаций, поскольку до момента исследования доживают лишь жизнеспособные.

При попытках истолкования экспериментальных данных, полученных на дрозофиле, обычно допускают, что число разрывов, первично возникающих в отдельных спермиях, распределяется по формуле Пуассона, затем на основе некоторых допущений, связанных с условиями, влияющими на комбинацию первичных разрывов, вычисляют относительную частоту разных типов жизнеспособных aberrаций и путем сравнения с экспериментальными данными выясняют, насколько правильны сделанные допущения.

¹ К. Сакс и Матер (1939); см. также К. Сакс (1938). Последний указывает, что распределение одиночных разрывов такое же, как и разрывов, происходящих в обменах.

² По данным К. Сакса (1942), образование фрагментов вызывалось предварительным облучением рентгеновыми лучами хромосом до того, как они расщепились. Возникшие при этом aberrации были хромосомными структурными изменениями и их можно было отличить от хроматидных структурных изменений, возникших под влиянием второй дозы, которая была дана через три дня после того, как хромосомы уже расщепились.

Все жизнеспособные структурные изменения у дрозофилы представляют собой симметричные обмены разной степени сложности. Наиболее простым является обмен между двумя разрывами, который мы назовем типом 2. Единственный путь образования жизнеспособной комбинации в ядре с тремя разрывами — это циклический обмен (тип 3). При четырех разрывах может про-

Таблица 56

Число клеток, содержащих 0, 1, 2, 3 и более aberrаций

Объект	Тип aberrации	Число aberrаций на клетку					χ^2	Литература
		0	1	2	3	≥ 4		
Нейробласты <i>Chortophaga</i> (рентгеновы лучи, 62,5 p)	Хроматидные + изо-хроматидные разрывы	174 178,4	112 104,2	28 30,5	5 5,9	1 1,0	$\chi^2=1,0$ $n=3$ $P=0,8$	[1]
Микроспоры традесканции (нейтроны, 46,6 v-единицы)	Хроматидные разрывы	408 425	263 233,1	56 63,8	8 11,6	1 1,8	$\chi^2=6,9$ $n=3$ $P=0,08$	[2]
	Изохроматидные разрывы	483 480,4	204 205,0	38 43,7	10 6,2	1 0,7	$\chi^2=3,4$ $n=3$ $P=0,3$	[2]
	Хроматидные обмены	478 475	202 207,5	49 45,3	7 6,6	0 0,8	$\chi^2=1,4$ $n=3$ $P=0,7$	[2]
Микроспоры традесканции (рентгеновы лучи, 400 p)	Интерстициальные хромосомные делеции	614 619,6	219 209,6	33 35,5	3 4,3		$\chi^2=1,0$ $n=2$ $P=0,6$	[3]
	Асимметричные обмены хромосом	665 677	192 168,5	12 20,9	0 1,8		$\chi^2=6,2$ $n=2$ $P=0,05$	[3]

Примечание. Верхние ряды цифр показывают полученное в опыте число клеток с определенным числом aberrаций; нижние числа — ожидаемые по распределению Пуассона.

1. Карлсон (1941a).

2. Автор весьма признателен Тудэю за сообщение этих неопубликованных данных, которые были получены им по ходу опытов, описанных в работе 1942 г. (Тудэй, 1942).

3. Рик (1940).

зойти либо циклический обмен, захватывающий все четыре разрыва (тип 4), либо два отдельных обмена между двумя разрывами (тип 2 + 2). При шести разрывах можно наблюдать четыре разных случая (6; 4 + 2; 3 + 3; 2 + 2 + 2). Получены экспериментальные данные об относительной частоте этих различных типов в aberrантных ядрах (табл. 57)¹. Ожидаемые значения, приведенные в табл. 57 для сравнения с экспериментальными, вычислены на основании теории (Ли и Кэтчсайд, 1945a), изложенной в гл. V в связи с вопросом о доминантных летелях. Для доминантных летелей вычислено, что при облучении в дозе D количество спермиев, в которых первично возникло n разрывов, образовавших затем жизнеспособные комбинации хромосом, равно $e^{-x_D} (2xqD)^n \frac{n!}{(2n)!}$. Можно показать, что часть этих спермиев, равная $1/2 (n-2)!$, содержит обмены типа 2; часть, равная $1/3 (n-3)!$,

¹ Экспериментальные данные табл. 57 взяты из работы Фано, в которой анализируются результаты, полученные Бауэром, Демерецом и Кауфманом (1938) и Бауэром (1939a). Сходные данные имеются для *Drosophila pseudoobscura* (Коллер и Ахмед, 1942).

содержит обмены типа 3; часть, равная $\frac{1}{4} (n-4)!$, содержит обмены типа 4; часть, равная $\frac{1}{8} (n-4)!$, содержит обмены типа 2 + 2 и т. д.¹ Эти формулы основаны на допущениях, которые принимались в гл. V (на признании случайного обмена между разорванными концами и предположении, что все разрывы находятся в разных плечах хромосом). Вычисленные на этой основе ожидаемые данные удовлетворительно совпадают с экспериментально получен-

Таблица 57

Количество клеток, содержащих разные типы обменов хромосом (спермии дрозофилы, облученные рентгеновыми лучами)

Доза, р	Количество aberrаций, принадлежащих к разным типам обменов, %					Общее число клеток
	2	3	4	2+2	более сложные	
1000	80	13,3	6,7	—	—	15
	93,5	6,0	0,3	0,2	—	—
2000	73,4	12,5	—	12,5	1,6	64
	87,3	10,8	1,1	0,6	0,2	—
4000	59,6	11,8	4,2	14,6	9,8	144
	75,1	18,1	3,6	1,8	1,4	—

Примечание. Верхние ряды цифр — данные, полученные в экспериментах, нижние — вычисленные на основе допущения о случайном соединении разорванных концов.

ными для двух-, трех- или четырехразрывных циклических обменов. Серьезное несоответствие² заключается в том, что при более сильных дозах обнаружено больше сложных aberrаций и что aberrации, включающие четыре разрыва, обычно принадлежат к типу (2 + 2), тогда как на основании теоретических вычислений aberrации типа 4 должны встречаться в два раза чаще, чем aberrации типа (2 + 2). Причина этих несоответствий еще не расшифрована.

Среди жизнеспособных структурных изменений, возникших под влиянием облучения пыльцы кукурузы и обнаруженных в диакинезе материнских клеток пыльцы растений F_1 , было найдено одиннадцать aberrаций типа (2 + 2) и три, принадлежащих к типу 4. И в этом случае наблюдалось отклонение от ожидаемого отношения 1 : 2, подобное тому, какое было обнаружено в опытах с дрозофилой³.

МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Вероятность воссоединения разрыва, первично возникшего под действием облучения, может быть изменена влиянием других факторов, кроме положения разрыва в хромосоме и наличия или отсутствия в ней центромера. Если во время облучения бутон традесканции подвергают центрифугированию, то количество структурных изменений возрастает (табл. 58)⁴. Это объясняется,

¹ В общем виде часть жизнеспособных спермиев, которая содержит n первичных разрывов и дает aberrацию, включающую r разрывов и состоящую из α двух-, β трех- и γ четырехразрывных обменов можно определить по следующей формуле:

$$\frac{1}{(n-r)! \alpha! \beta! \gamma! \dots 2^\alpha \cdot 3^\beta \cdot 4^\gamma \dots}$$

² Как это было указано Фано (1941). См. также Кауфман (1941b, 1943); Фано (1943b).

³ Объединенные экспериментальные данные Стадлера и Спрэга (1937) и Кэтчсайда (1938b). См. табл. 2 в работе Кэтчсайда.

⁴ К. Сакс (1943). Однако центрифугирование само по себе не вызывает aberrаций. Данные Сакса были пересчитаны с количества разрывов на хромосому на количество aberrаций на клетку путем умножения на шесть в случае одноразрывных aberrаций и на три — в случае двуразрывных.

по-видимому, следующим образом: возрастающее под влиянием центрифугирования натяжение хромосомных нитей стремится разъединить концы вновь образовавшегося разрыва. Тем самым уменьшается вероятность восстановления исходной хромосомы. Можно указать также на опыты, сделанные на кончиках корешка лука (Брумфильд, 1943). Две партии корешков были облучены рентгеновыми лучами в дозе 300 р. Одна партия корешков была обработана колхицином, а другая нет. Количество хроматидных аберраций в партии, обработанной колхицином, было в три раза меньше, чем в необработанной, что обусловлено, по-видимому, замедляющим влиянием колхицина на движение профазных хромосом. В результате создаются условия, благоприятствующие восстановлению исходной структуры, а не возникновению реорганизаций.

Таблица 58

Возрастание числа структурных изменений хромосом под влиянием центрифугирования во время облучения

Внутри- и межхромосомные обмены, возникающие при облучении в дозе ~ 120 р в нерасщепленных хромосомах	
При центрифугировании	13,2%
Без центрифугирования	6,6%
Изохроматидные разрывы, возникающие при облучении в дозе ~ 150 р в расщепленных хромосомах	
При центрифугировании	45,6%
Без центрифугирования	27,6%
Внутри- и межхромосомные разрывы, возникающие при облучении в дозе ~ 150 р в расщепленных хромосомах	
При центрифугировании	36,3%
Без центрифугирования	26,7%

На количество разных типов аберраций, возникающих под влиянием определенной дозы облучения в микроспорах традесканции, влияет температура (рис. 35, а и б)¹. Во время облучения и примерно около 1 ч после него цветочные бутоны выдерживали при определенной температуре. В результате было установлено, что количество аберраций при высокой температуре значительно меньше, чем при низкой².

Если правильно представление, что такие модифицирующие факторы, как температура, влияют скорее на соединение разорванных концов, чем на появление первичных разрывов, то можно было бы уменьшить количество структурных изменений, повышая температуру в период процесса соединения фрагментов. Сакс и Энцман провели такие опыты. Результаты их показаны на рис. 35, в (К. Сакс и Энцман, 1939; доза 160 р). Бутоны облучали в течение 2 мин при температуре 3°, и затем половину бутонов выдерживали в течение

¹ Для рис. 35, а сгруппированы данные табл. 6—8 работы К. Сакса и Энцмана (1939). Доза 300—350 р. Для рис. 35, б данные взяты из работы Кэтсайда, Ли и Тудэя (не опубликовано). Доза 150 р.

Рик (1950), облучая нерасщепленные хромосомы при 3 и 33° С, подтвердил результаты Сакса и Энцмана для колец и дицентрических хромосом и, кроме того, показал, что сходный эффект наблюдается для интерстициальных делений.

² Это было установлено как для микроспор, облучавшихся за 24 ч до метафазы, когда хромосомы расщеплены, так и для микроспор, облученных за пять дней до метафазы, когда хромосомы не расщеплены (Фаберже, 1940 а). К. Сакс и Энцман провели опыт с облучением микроспор за 48 ч до метафазы в то время, когда начинается расщепление хромосом. Большинство структурных изменений было хромосомного типа, меньшая часть представляла собой обмены хроматид. В этом опыте при более высоких температурах число хроматидных изменений на микроспоре возрастало.

Противоречивые результаты этих опытов можно было бы объяснить тем, что действие повышенной температуры при облучении за 48 ч скорее было связано с увеличением количества расщепившихся хромосом, чем с увеличением числа аберраций в расщепленных хромосомах.

1 и при температуре 38°. Количество aberrаций в этой партии было меньше, чем в той, которую в течение часа после облучения выдерживали при температуре 3°, но не было таким низким, как в опытах, когда бутоны выдерживали при температуре 38° как во время облучения, так и в течение часа после него. Результаты этого опыта показывают, что некоторое количество соединений происходит уже в период облучения и продолжается еще некоторое время после него. Этот вывод вполне согласуется с результатами опытов, в которых

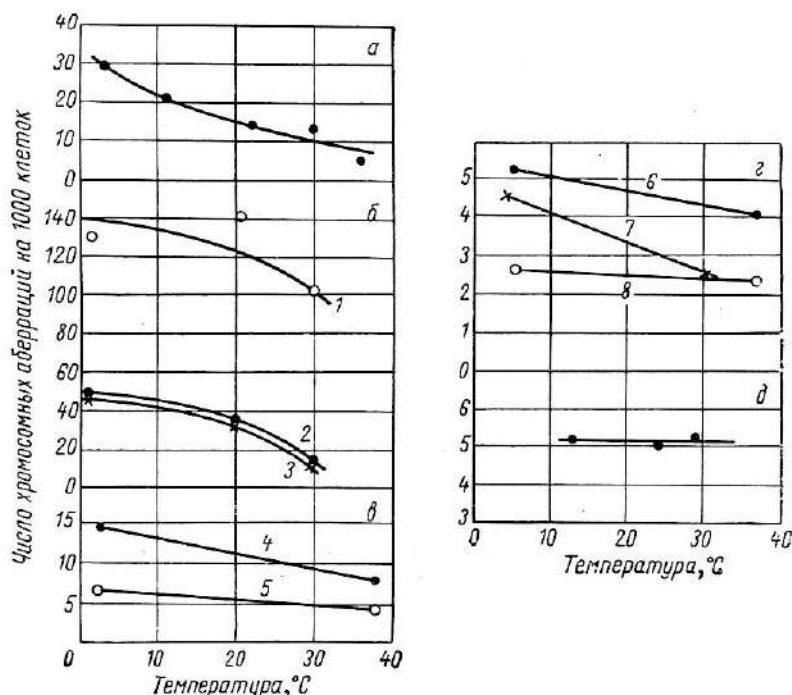


Рис. 35. Зависимость числа структурных изменений хромосом, возникающих под влиянием облучения, от температуры:

а — кольца и дицентрические фрагменты, возникающие из нерасцепленных хромосом; б — расцепленные хромосомы (1 — хроматидные разрывы; 2 — изо-хроматидные разрывы; 3 — хроматидные обмены); в — кольца и дицентрические фрагменты, возникшие из нерасцепленных хромосом (4 — облучение при 3°, затем выдерживание при 3 или 38°; 5 — облучение при 38°, затем выдерживание при 3 или 38°); г — симметричные обмены между II и III хромосомами, облученными при различной температуре (6 — хроматидные разрывы; 7 — изо-хроматидные разрывы; 8 — хроматидные обмены); д — симметричные обмены между II и III хромосомами (оплодотворение при различной температуре).

изменяли интенсивность облучения при постоянной дозе. Количество структурных изменений, возникающих при облучении спермиев дрозофилы при различной температуре, показано на рис. 35, ². Эти данные дают некоторые указания на то, что количество aberrаций с повышением температуры уменьшается, но результаты отдельных экспериментов плохо согласуются между собой и эффект этот нельзя считать окончательно установленным².

Считается (Мёллер), что образование новых комбинаций разрывов, возникающих при облучении спермиев дрозофилы, задерживается до момента оплодотворения яйца облученным спермием. В этом случае можно было ожи-

¹ Данные, характеризующиеся кривой 1, — это данные Мёллера и Понтекорво (сообщено Мёллером, 1940); данные, характеризующиеся кривой 2, — Микки (1938); кривой 3 — Махиджани. Доза 2000r (сообщено Мёллером, 1940).

² Мёллер (1940), считая более надежными данные, приведенные на кривых 1 и 3 на рис. 35, г, пришел к заключению, что количество aberrаций не зависит от температуры. (В настоящее время влияние температуры на процесс образования хромосомных aberrаций доказано совершенно точными опытами на многих объектах. — Прим. ред.)

дать, что температурный эффект, если он существует, выявится в форме зависимости количества полученных aberrаций от температуры во время оплодотворения. Однако данные на рис. 35, д (Мёллер и Понтекорво, по Мёллеру, 1940) такой зависимости не обнаруживают.

По данным опытов Кауфмана и Холлендера (приведены в работе Демереца, Кауфмана, Фано, Сеттон и Сансома, 1942), количество структурных изменений хромосом, возникающих под влиянием рентгеновых лучей, значительно снижается, если между двумя облучениями (каждое в дозе 2000 p) самцов дрозофилы облучают либо инфракрасными, либо ультрафиолетовыми лучами. Сами по себе инфракрасные или ультрафиолетовые лучи никакого эффекта не обуславливают. Эти результаты показывают, что некоторое воссоединение первичных разрывов, возникших под влиянием рентгеновых лучей, возможно и в спермии, и оно усиливается при воздействии ультрафиолетовыми или инфракрасными лучами. Если предполагаемое (см. рис. 35, e), но недоказанное уменьшение количества aberrаций при повышении температуры будет подтверждено, то вероятное объяснение этого будет заключаться в том, что количество воссоединенных первичных разрывов в спермиях при повышении температуры увеличивается.

Обработка семян лука до облучения слабым раствором аммиака, как наблюдал Маршак (1940), уменьшает количество аномалий, обнаруживаемых в анафазах через 3 ч после облучения. Однако не совсем ясно, какой вывод следует из этого наблюдения. Обработка аммиаком задерживает наступление профазы. Таким образом, клетки, находящиеся через 3 ч после облучения в стадии анафазы, были во время облучения в сериях; обработанных и необработанных аммиаком, на разных стадиях, и результаты наблюдений Маршака объясняются скорее именно этим обстоятельством, а не более глубоким эффектом. Во всяком случае, большая часть наблюдаемых при этом хромосомных aberrаций относится в основном, по-видимому, к физиологическим изменениям.

Количество хромосомных aberrаций, возникающих под действием облучения, зависит от состояния хромосом во время облучения. Влияние этого фактора лучше всего изучать на материале, на котором можно точно определить, в какой стадии находилась клетка во время облучения. В опытах Свенсона (1943), данные которого приведены в табл. 59, пылевые зерна традесканции

Таблица 59

Число хроматидных разрывов и хроматидных межхромосомных обменов в пылевых трубках традесканции, облученных через разные периоды после прорастания (Свенсон, 1943, 370 p)

Число разрывов на 100 клеток	Период после прорастания, ч										
	непроросшие	1	2	3	4	5	6	7	8	10	15
Хроматидных	2,0	25,6	28,3	30,4	38,0	34,0	18,0	4,6	1,9	1,4	0,8
Межхромосомных обменов	3,0	6,8	11,1	14,1	15,2	6,0	7,7	0,0	0,0	0,0	0,8

проращивали на искусственной среде и облучали через разные промежутки времени после прорастания, т. е. на разных стадиях профазы митоза пылевой трубки.

Максимальное количество aberrаций наблюдалось через 4 ч после прорастания, когда клетка находится в стадии средней профазы и хромосомы превращаются в спирали. При облучении непроросшего пылевого зерна, когда хромосомы находятся в стадии покоя, количество aberrаций незначительно. Эти результаты совпадают с результатами только что описанных экспериментов, в которых движение хромосом либо усиливалось центрифугированием,

либо уменьшалось, когда применяли колхицин или удаляли центромер, и на основании которых был сделан вывод, что движение хромосом во время облучения благоприятствует образованию стойких структурных изменений, но препятствует восстановлению исходного состояния.

Почти полное исчезновение аберраций через 15 ч после прорастания пыльцевой трубки, когда хромосомы находятся в состоянии полной конденсации, объясняется образованием вокруг каждой хромосомы матрикса, удерживающего вместе хромосому, несмотря на возникновение разрывов в хромосомных нитях. В опытах с ооцитами *Sciara* было установлено, что облучение в течение первой метафазы и анафазы мейоза вызывает обычно образование большего количества структурных изменений хромосом (обнаруживаемых не в данном делении, а при изучении хромосом слюнных желез личинок *F₁*), чем облучение в период профазы (Рейнольдс, 1941). Однако почти все наблюдающиеся аберрации относятся к внутрихромосомным; обменов между разрывами, возникшими в разных хромосомах, почти никогда не бывает (Боземан, 1943). Из этого следует, что, по-видимому, облучение в течение метафазы и анафазы вызывает появление разрывов, которые не могут быть цитологически обнаружены во время деления, происходящего в момент облучения, и которые вызывают меньше межхромосомных структурных изменений, чем разрывы, возникшие при облучении во время интерфазы или ранней профазы. Если в расщепленной хромосоме происходит соединение сестринских хроматид в месте разрыва, то разрывы, появившиеся в метафазе или анафазе, могут вызвать при последующем делении летальный эффект. Описаны опыты, проведенные на различном материале, в которых клетки облучали, фиксировали через различные промежутки времени, а затем исследовали метафазы и анафазы в целях выявления хромосомных изменений. Таким образом, эти опыты сводились с основным к определению чувствительности хромосом на разных стадиях делений, предшествующих метафазе. Истолкование их осложняется тем, что облучение задерживает самый процесс деления, поэтому даже если известна шкала времени клеточного цикла для необлученного материала, то все же может возникнуть сомнение относительно стадии, достигнутой к моменту облучения той клеткой, которая находилась в стадии метафазы через 24 ч после облучения. В соответствии с данными, приведенными в табл. 59, результаты этих опытов как будто говорят о том, что по мере прохождения профазы клетки становятся менее чувствительными¹. В период интерфазы, до расщепления хромосом, чувствительность клетки несколько ниже, чем в ранней профазе, так что наиболее высокая чувствительность наблюдается в профазе².

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОТ ИНТЕНСИВНОСТИ ОБЛУЧЕНИЯ

Изучение зависимости появления разных типов аберраций от интенсивности, дозы и типа облучения дало очень много для освещения вопроса о механизме возникновения структурных изменений под влиянием облучения.

¹ См., например, работу К. Сакса и Свенсона (1941) с микроспорами *Tradescantia*; Маркварта (1938) с микроспорами *Bellevallia*; Карлсона (1941a) с нейробластами *Chortophaga*.

² Маршак (1937, 1939b, 1942b) облучал опухоли крыс и мышей и кончики корешков ряда растений, а затем через различные промежутки времени учитывал количество ненормальных анафаз. Максимальный эффект он наблюдал в клетках, находившихся в состоянии анафазы через 3 ч после облучения. Ненормальности, обнаруживаемые в этих экспериментах через 3 ч, вероятно, представляли собой главным образом результат физиологического эффекта, возникшего в клетках, настолько далеко ушедших в процессе митоза, что они избежали временной задержки деления, наблюдающейся в клетках, находящихся в момент облучения на более ранней стадии. Если вместо «ненормальных» анафаз учитывали аберрации, явно принадлежащие к структурному типу, то наибольшее количество аберраций было обнаружено в клетках, облученных за 18 ч до метафазы (Маршак, 1939b, учитывал маленькие делеции в кончиках корешков бобов).

Часть исследователей изучала влияние продолжительности срока, в течение которого производится облучение в определенной дозе, на возникновение структурных изменений хромосом в микроспорах традесканции. Основные результаты представлены на рис. 36¹. Видно, что как при облучении рентгеновыми лучами, так и при облучении нейтронами количество возникающих

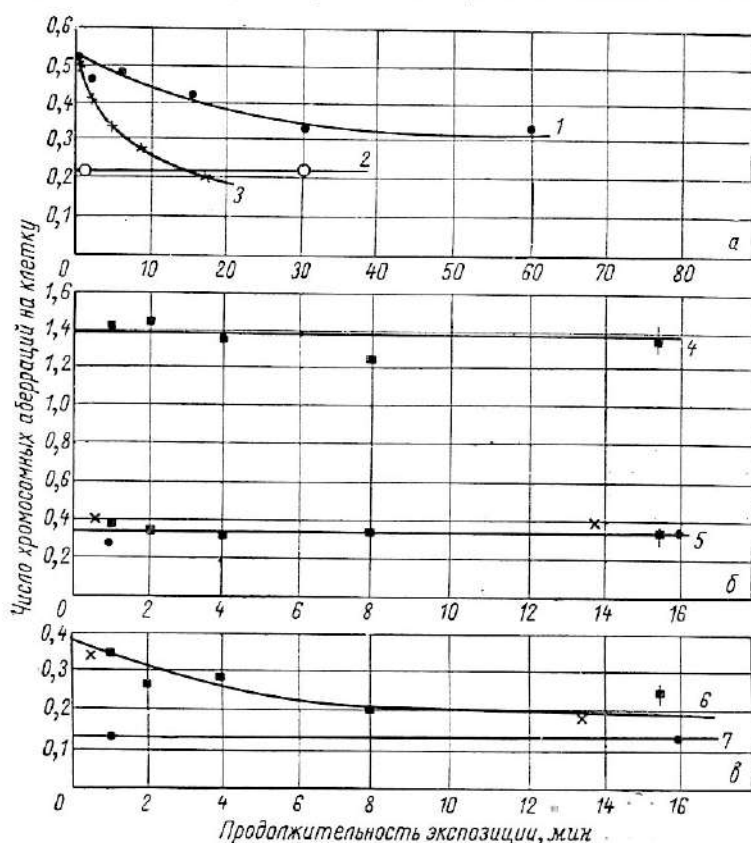


Рис. 36. Зависимость числа хромосомных aberrаций (на клетку), возникающих при постоянной дозе облучения в микроспорах традесканции, от продолжительности экспозиции:

а — хромосомные обмены: 1 — рентгеновы лучи, 300 p (Маринелли, Небель, Джайлс и Чарльз); 2 — рентгеновы лучи, 320 p (К.Сакс); 3 — нейтроны, 65 в. (Джайлс); б — хроматидные и изохроматидные разрывы: 4 — хроматидные разрывы, рентгеновы лучи, 150 p (Кэтчсайда, Ли и Тудэя); 5 — изохроматидные разрывы (● — данные Кэтчсайда, Ли и Тудэя, рентгеновы лучи, 150 p; × — данные Джайлса, рентгеновы лучи, 130 p; ■ — данные Джайлса, нейтроны 26 в-единиц); в — хроматидные обмены: 6 — хроматидные обмены (■ — данные Кэтчсайда, Ли и Тудэя, рентгеновы лучи, 150 p; × — данные Джайлса, рентгеновы лучи, 130 p); 7 — хроматидные обмены (● — данные Джайлса, нейтроны 26 в-единиц).

хроматидных и изохроматидных разрывов не зависит от интенсивности облучения. Этого результата нужно было ожидать, если предполагать, что возникновение этих aberrаций вызывается прохождением одной ионизирующей частицы сквозь одну или соответственно обе хроматиды расщепленной хромосомы.

Далее, количество как хроматидных, так и хромосомных обменов, возникающих при облучении в определенной дозе, уменьшается с увеличением пе-

¹ Данные взяты из работ К. Сакса (1939, 1904); Маринелли, Небеля, Джайлса и Чарльза (1942); Джайлса (1943); Кэтчсайда, Ли и Тудэя (не опубликовано). Результаты Джайлса и Кэтчсайда, Ли и Тудэя (см. рис. 36, кривые 4 и 5) хорошо согласуются между собой. Результаты К. Сакса, с одной стороны, и Маринелли, Небеля, Джайлса и Чарльза (см. рис. 36, кривые 1 и 2), с другой, количественно не совпадают, но и те и другие показывают снижение количества aberrаций с увеличением длительности облучения.

риода, в течение которого происходит облучение. Этот результат хорошо объясняется на основе представления, что два разрыва, участвующие в обмене, вызываются разными ионизирующими частицами (К. Сакс). Если процесс облучения растягивается на длительный срок, то разрыв, возникший в одной хромосоме, может восстановиться, прежде чем по соседству возникнет другой разрыв, в результате которого может произойти обмен. Прделаны также опыты, в которых облучение производили в определенной дозе сразу концентрированно или несколькими фракциями (К. Сакс, 1939, 1941b). При фракционированной дозе количество аберраций было меньше, чем в опытах, в которых интенсивность облучения варьировалась.

Таблица 60

Независимость количества структурных изменений хромосом, возникающих при облучении спермиев дрозофилы, от интенсивности облучения и фракционирования дозы

Излучение	Доза, <i>p</i>	Интенсивность излучения, <i>p/мин</i>	Число обменов между II и III хромосомами на 100 спермиев	Литература
Рентгеновы лучи . . .	2000	250	$2,9 \pm 0,3$	[1]
То же	2000	100	$3,8 \pm 0,5$	[1]
γ -Лучи	2000	0,8	$3,4 \pm 0,9$	[1]
»	2000	0,05	$4,2 \pm 1,0$	[1]
Рентгеновы лучи . . .	5000	167	$17,2 \pm 1,5$	[2]
То же	5000	12,5	$17,0 \pm 1,3$	[2]
Излучение	Доза,	Фракционирование дозы	Число разрывов на 100 спермиев	Литература
Рентгеновы лучи . . .	3000	Целиком	49,24	[3]
То же . . .	3000	Три фракции по 1000 <i>p</i> при интервалах в один день	52,17	[3]
»	4000	Целиком	83,72	[3]
»	4000	Четыре фракции по 1000 <i>p</i> при интервалах в один день	81,82	[3]
»	4000	Две фракции по 2000 <i>p</i> с интервалом в 16 дней	83,57	[3]

1. Меллер (1940).
2. Демпстер (1941 b).
3. Кауфман (1941 b).

В противоположность результатам с рентгеновыми лучами было обнаружено, что при воздействии нейтронами количество как хромосомных (см. рис. 36, кривая 2), так и хроматидных (см. рис. 36, кривая 7) разрывов не зависит от длительности периода, в течение которого дается данная доза (Джайлс, 1943)¹. Из этого следует, что в обменах, вызываемых нейтронами, оба разрыва возникают под воздействием одной ионизирующей частицы (Джайлс, 1940)².

Был поставлен ряд опытов для выяснения зависимости количества структурных изменений, возникающих в спермиях дрозофилы под воздействием определенной дозы рентгеновых или γ -лучей, от продолжительности времени облучения. В этих опытах облучали самцов или оплодотворенных самок. Структурные изменения учитывали либо цитологически, просматривая хромосомы слюнных желез личинок F_1 (Кауфман, 1941b), либо генетически, произ-

¹ Обнаружено также, что действие данной дозы не зависит от того, дается ли она вся сразу или двумя фракциями с промежутком между ними в 15 или 32 мин.

² Более полное обсуждение см. в гл. VII.

водя специальные скрещивания¹. Результаты приведены в табл. 60. Они показывают, что никакого эффекта как от уменьшения интенсивности дозы, так и от ее фракционирования не достигается. Как при первом, так и при втором методе учитывали лишь симметричные обмены, включающие два разрыва или больше.

Независимость количества aberrаций от интенсивности или фракционирования дозы, обнаруженная в этих опытах, противоречит результатам экспериментов на традесканции, в которых изучали двуразрывные обмены, образующиеся в результате воздействия рентгеновых лучей. Напрашиваются два возможных объяснения этого различия. Одно из них сводится к тому, что у дрозофилы оба разрыва, участвующие в обмене, даже при воздействии рентгеновых лучей, всегда вызываются одной ионизирующей частицей, а другое к тому, что в спермии разорванные концы не соединяются, поэтому количество разрывов накапливается до того времени, когда после оплодотворения наступает возможность соединения фрагментов. Первое объяснение требует, чтобы количество aberrаций было прямо пропорционально дозе и противоречит экспериментальным данным о том, что количество хромосомных aberrаций возрастает не пропорционально дозе в первой степени, а быстрее.

Из этих двух возможных объяснений обычно принимается второе (Мёллер, 1940). Оно подтверждается обнаруженными структурными изменениями, по-видимому, включающими обмен между отцовской хромосомой, разорванной при облучении спермией, и спонтанно разорвавшейся материнской хромосомой. Это говорит о том, что по крайней мере иногда соединение хромосом, разорванных при облучении спермией, задерживается до того времени, когда хромосомы спермий и яйца приходят в контакт при первом дроблении оплодотворенного яйца (Сидки, 1940; Хельфер, 1940)².

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ ОТ ДОЗЫ

Характер зависимости возрастания количества структурных изменений с увеличением дозы облучения изучался очень широко, и результаты этих исследований дали основу, на которой базируются теория механизма образования структурных изменений хромосом. Некоторые из важнейших полученных результатов показаны на рис. 37 и 38³.

На некоторых объектах можно наблюдать простые разрывы. Это могут быть или хромосомные разрывы, затрагивающие нерасщепленную хромосому, или хроматидные разрывы, затрагивающие только одну из сестринских хроматид расщепленной хромосомы, или изохроматидные разрывы, затрагивающие обе сестринские хроматиды расщепленной хромосомы приблизительно в одном и том же локусе. Как это видно из рис. 37, число aberrаций каждого из этих типов возрастает линейно с увеличением дозы рентгеновых лучей и нейтронов⁴. Таков и должен быть результат, если разрыв вызывается одной ионизи-

¹ Опыты Мёллера (1940) в сотрудничестве с Рай-Шодхури и Махиджани. См. также опыты Демпстера (1941b).

² Опыты, поставленные с целью получить обмены между отцовскими и материнскими хромосомами облучением яиц и спермиев до оплодотворения, дали отрицательные результаты (Гласс, 1940). Вероятно, соединение разорванных концов материнских хромосом не задерживается до момента оплодотворения.

³ Данные взяты из работ Бауэра, Демереца и Кауфмана (1938) с изменениями, внесенными на основании более поздних работ Кауфмана (1941b); Бауэра (1939), цитируется по Кауфману (1941b); К. Сакса (1940, 1941b); Рика (1940); Джайлса (1940, 1943); Карлсона (1941a); Тудэя (1942); Ньюкомба (1942b); Маринелли, Небеля, Джайлса и Чарльза (1942); Кэтчсайда, Ли и Тудэя (не опубликовано); Котваля (не опубликовано).

⁴ На рис. 37, б (изохроматидные разрывы, вызванные рентгеновыми лучами) нет точного совпадения между данными К. Сакса и других исследователей, но результаты каждого опыта описываются прямой линией. Вероятно, определения доз, данные К. Саксом, слишком высоки (К. Джайлс, 1943). Линейная зависимость (см. рис. 37, а и б) сомнительна (хроматидные разрывы, вызванные действием рентгеновых лучей и нейтронов). Хроматидные разрывы трудно наблюдать, и поэтому отклонение от линейной зависимости может

рующей частицей. Линейное возрастание количества разрывов с увеличением дозы было также обнаружено у традесканции при облучении α -частицами (Котваль и Грей, не опубликовано).

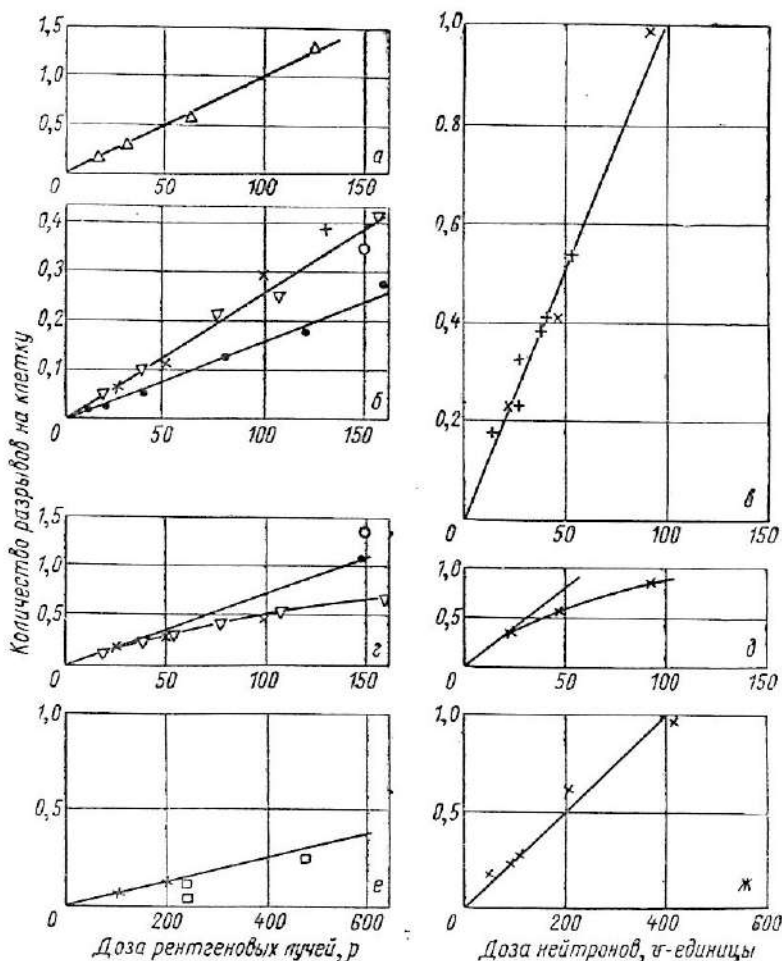


Рис. 37. Зависимость разрывов на одну клетку от дозы:

а — хроматидные и изохроматидные разрывы в нейробластах *Chortophaga*; б и в — изохроматидные разрывы в микроспорах традесканции; г и д — хроматидные разрывы в микроспорах традесканции; е и ж — хромосомные разрывы в микроспорах или в зрелой пыльце традесканции; • — данные Сауса; Δ — данные Карлсона; $\times$ — данные Тудэя; $\square$ — данные Ньюкомба; + — данные Джайлса; $\circ$ — данные Кэтчсайда; Ли и Тудэя; ∇ — данные Котваля.

* Более сложные типы структурных изменений связаны с обменом между двумя или большим количеством разрывов, и число этих aberrаций, возникающих под воздействием рентгеновых лучей, возрастает не пропорционально дозе в первой степени, а быстрее. Принимая количество первичных разрывов, вызванных действием рентгеновых лучей, прямо пропорциональным дозе (см. рис. 37), мы ожидаем, что количество структурных изменений, включающих

быть связано с ошибкой наблюдения (см. обсуждение в работе Ли и Кэтчсайда, 1942). Ньюкомб (1942b) нашел, что число разрывов хромосом, вызванное облучением микроспор традесканции, возрастает не пропорционально дозе в первой степени, а значительно быстрее. Этот результат, полученный при облучении в дозе 240—960 p, он объясняет, предполагая, что при высоких дозах уменьшается количество восстановленных первичных разрывов.

два или большее число независимо возникших разрывов, должно возрастать быстрее, чем доза в первой степени, во всяком случае, если доза такова, что среднее число разрывов на клетку меньше одного. Это ожидание оправды-

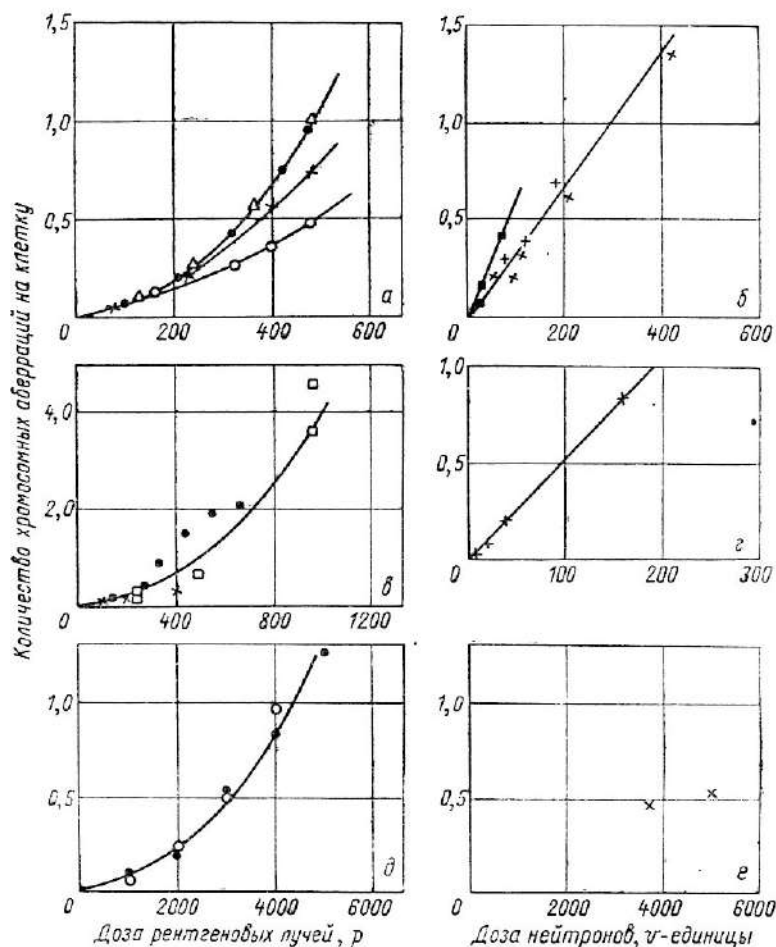


Рис. 38. Зависимость количества хромосомных aberrаций на одну клетку (традесканция) или количества разрывов на один спермий (дрозофила) от дозы:

а — хромосомные обмены в микроspорах традесканции (Сакс) [Δ — постоянное время 3 мин; $\bullet$ — постоянная интенсивность, 160 p/мин; $\times$ — постоянная интенсивность, 20 p/мин; $\circ$ — постоянная интенсивность, 2,7 p/мин]; б — хромосомные обмены в микроspорах традесканции [$\times$ — данные Тудэя (Li + дейтроны с энергией 11 Мэв), $+$ — данные Джайлса (Be + дейтроны с энергией 11 Мэв), $\blacksquare$ — данные Джайлса (Be + дейтроны с энергией 3 Мэв)]; в и г — мелкие интерстициальные делеции в микроspорах в зрелой пыльце традесканции [$\bullet$ — данные Маринелли, Небеля, Джайлса и Чарльза; $\square$ — данные Ньюкомба; $\times$ — данные Рика; $+$ — данные Джайлса (Be + дейтроны с энергией 11 Мэв)]; д и е — разрывы, связанные с обменами в спермиях дрозифилы ($\bullet$ — данные Бауэра, Демерца и Кауфмана; $\circ$ — данные Бауэра; $\times$ — данные Демерца, Кауфмана и Сеттона).

вается как экспериментами по облучению спермиев дрозифилы (см. рис. 38, д), так и по облучению микроspор традесканции (см. рис. 38, а)¹. Первые опыты с традесканцией были поставлены путем варьирования длительности облучения при постоянной интенсивности. Они показали, что количество хромосом-

¹ Данные, указанные на рис. 38, а, относятся к обменам между нерасщепленными хромосомами. Количество хроматидных обменов, полученных в результате облучения расщепленных хромосом, также возрастает быстрее, чем первая степень дозы (К. Сакс, 1940; Тудэй, 1942).

ных обменов возрастает пропорционально дозе в степени $3/2$ (К. Сакс, 1938). Однако надо напомнить, что у традесканции с увеличением срока облучения количество аберраций, возникающих под влиянием определенной дозы, уменьшается. Вследствие этого форма кривой, полученной путем варьирования длительности облучения при постоянной интенсивности, зависит от интенсивности облучения. Это видно на рис. 38, а, где кривые характеризуют опыты с последовательно уменьшающейся интенсивностью облучения. Одна из кривых, полученная при наиболее высокой интенсивности, показывает возрастание количества аберраций, практически пропорциональное квадрату дозы. Кривая, выражающая такую же пропорциональность квадрату дозы, получается и в тех случаях, когда доза изменяется путем изменения интенсивности облучения при постоянной длительности. На основании этого считают (К. Сакс, 1938), что в основном количество обменов, вызываемых рентгеновыми лучами у традесканции, возрастает пропорционально квадрату дозы, но что эта закономерность искажается происходящим одновременно восстановлением разрывов. Такого искажения не происходит, если облучение производят в течение очень короткого промежутка времени (восстановлением разрывов во время облучения можно пренебречь) или если облучение при всех дозах производится в течение одинаковых промежутков времени (таким образом, эффект восстановления при всех дозах уравнивается).

Как видно (для хромосомных обменов) из рис. 38, б¹, количество хромосомных и хроматидных обменов, возникающих у традесканции под воздействием нейтронов, возрастает прямо пропорционально дозе. Считают, что в опытах с нейтронами это связано с возникновением обоих участвующих в обменах разрывов под влиянием одной и той же ионизирующей частицы (Джайлс, 1940). Эта же гипотеза объясняет тот факт, что при воздействии нейтронов количество возникающих обменов не зависит от интенсивности облучения. Прямая пропорциональность между количеством возникающих хроматидных обменов и дозой (Котваль и Грей, не опубликовано) была установлена также и для воздействия α -частицами.

Интерстициальные делеции представляют особый тип обменов, изучавшийся у традесканции отдельно. Количество интерстициальных делеций в опытах с нейтронами пропорционально дозе, а в экспериментах с рентгеновыми лучами возрастает пропорционально дозе, взятой в степени, промежуточной между первой степенью и квадратом (см. рис. 38, в и г).

Для изучения количества аберраций, возникающих у дрозофилы при облучении спермиев, проделано очень много опытов. Наличие обменов устанавливалось или путем изучения хромосом слюнных желез у личинок F_1 , или в специальных скрещиваниях. И в том, и в другом случае изучали только жизнеспособные типы аберраций, включающие лишь структурные изменения, которые представляют собой обмены, захватывающие два или больше разрывов. Результаты, полученные цитологическим методом, изображены на рис. 38, д и е, а полученные генетическими методами — в табл. 61.

Во всех экспериментах с облучением рентгеновыми лучами спермиев дрозофилы количество крупных структурных изменений возрастает пропорционально дозе, взятой в степени, промежуточной между первой степенью и квадратом. Обычно принимают, что оно возрастает пропорционально дозе в степени $3/2$. Мёллер (1940) считает, что при более низких дозах увеличение пропорционально скорее квадрату дозы, но эти данные в настоящее время еще недостаточно убедительны.

При изучении мелких хромосомных перестроек, т. е. обменов, захватывающих разрывы, расположенные друг от друга на расстоянии порядка

¹ Джайлс (1943) считает различие в наклоне между кривыми на рис. 38, б реальным и объясняющимся тем, что нейтроны, применявшиеся в опыте, охарактеризованном на рис. 38, г, были несколько беднее энергией, чем применявшиеся в опыте, охарактеризованном кривой на рис. 38, д.

0,01 длины хромосомы или еще ближе, было обнаружено, что их количество возрастает пропорционально дозе в первой степени (см. табл. 61).

Таким образом, при таких перестройках оба разрыва обычно вызываются действием одной ионизирующей частицы.

Таблица 61

Структурные изменения хромосом дрозофилы, возникшие под действием рентгеновых лучей

Тип структурных изменений	Доза, p	Количество абераций на спермий	Показатель степени при дозе	Литература
Крупные структурные изменения				
Хромосомные обмены, включающие X-хромосому	1500	$0,0058 \pm 0,002$	1,88	[1]
	3000	$0,0214 \pm 0,005$	1,68	
	6000	$0,0735 \pm 0,01$		
Обмены между II и III хромосомами	380	$0,0021 \pm 0,0008$	1,80	[2]
	1500	$0,0252 \pm 0,003$		
	1000	$0,0116 \pm 0,001$	1,42	[3]
	4000	$0,0830 \pm 0,008$		
Хромосомные обмены, затрагивающие IV хромосому *	1000	$0,00043 \pm 0,00008$	1,44	[4]
	4000	$0,00318 \pm 0,0004$		[5]
	1000	$0,0007 \pm 0,0002$	1,03	
	2000	$0,0014 \pm 0,0003$	1,32	
	4000	$0,0036 \pm 0,0006$		
	6000	$0,0054 \pm 0,0010$	1,04	
Хромосомные обмены	1000	$0,017 \pm 0,003$	1,24	[5]
	2000	$0,041 \pm 0,005$		
	4000	$0,105 \pm 0,008$	1,37	
	6000	$0,200 \pm 0,016$	1,59	
Мелкие структурные изменения				
Мелкие перестройки в X-хромосоме **	1000	$0,00043 \pm 0,00007$	0,96	[6]
	4000	$0,00162 \pm 0,00022$		
	1000	$0,00087 \pm 0,00014$	0,93	[4]
	4000	$0,00317 \pm 0,0004$		

* В данной работе учитывались обмены, в которых ген IV хромосомы *cubitus interruptus* был перенесен к эухроматинному району любой хромосомы. Такие обмены снижают доминантность нормального аллеломорфа *c. i.*, и у мухи, гетерозиготной по нормальному и рецессивному аллеломорфу, проявляется рецессивный признак.

** В опыте пользовались X-хромосомой с большой инверсией (*sc⁸*), в которой ген *u⁺* перенесен к гетерохроматину. В этой хромосоме наблюдаемая частота мутирования гена *u⁺* гораздо выше, чем в обычной X-хромосоме, и этот процесс связан скорее с мелкими перестройками по соседству с этим геном (возможно, с делециями), чем с настоящими генными мутациями.

1. Тимофеев-Рессовский (1939).
2. Мёллер (1940).
3. Мёллер (1940), приводятся эксперименты Мёллера и Сидки.
4. Мёллер (1940), приводятся эксперименты Мёллера и Микки.
5. Хвостова и Гаврилова (1938).
6. Бельковский (1939).

Имеющиеся данные о зависимости между дозой и количеством крупных структурных изменений, возникающих под действием нейтронов, достаточны, чтобы определить характер кривой (см. рис. 38, e).

Иногда производили опыты, в которых материал подвергали облучению, через несколько часов или дней после этого его фиксировали, а затем просматривали и учитывали нормальные и ненормальные анафазы. Такой метод дает меньше возможности судить о характере действия радиации, чем более трудоемкий процесс подразделения хромосомных структурных изменений на разные типы. Однако он может оказаться единственно приемлемым, когда прихо-

дится иметь дело с клетками, содержащими большое количество мелких хромосом. Иногда этот метод целесообразно использовать и для изучения более доступного материала, если желательно быстро получить статистически значительное количество данных. В качестве примера интерпретации подобных

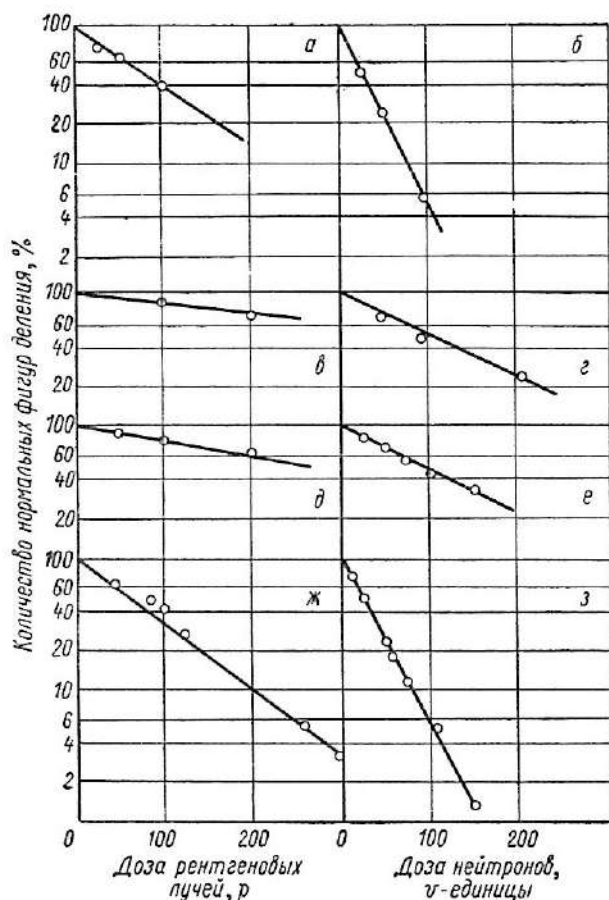


Рис. 39. Зависимость количества нормальных фигур деления от дозы:

а и б — деление в микроспорах традесканции [облучение за 24 ч до метафазы (Тудэй)]; в, г — деление в микроспорах традесканции [облучение за 5 дней до метафазы (Тудэй)]; д и е — митозы в клетках лимфомы мышей [облучение за 12 ч до анафазы (Маршак)]; ж, з — митоз в кончике корешка бобов [облучение за 3 ч до анафазы (Маршак и Маллок)].

количество нормальных фигур деления в зависимости от дозы, при изображении ее в логарифмической шкале будет выпуклой. Но поскольку aberrации, возрастающие пропорционально квадрату дозы, составляют меньшинство, выпуклость кривой еле заметна¹.

¹ На рис. 39, а и в приближение к прямой линии, вероятно, несколько больше, чем это наблюдается в типичных случаях. Можно предполагать, что в случае, изображенном на рис. 39, а (облучение за 24 ч до метафазы), вкралась некоторая ошибка, приведшая к преуменьшению количества хроматидных разрывов при высоких дозах.

В экспериментах, в которых микроспоры облучались за 5 дней до метафазы (см. рис. 39, в), (К. Сакс, Рик, Джайлс) наблюдали относительно более высокое количество aberrаций двуразрывного типа, чем Тудэй. Если бы на основе их данных составить кривые частоты нормальных фигур деления, подобные изображенным на рис. 39, то эти кривые, вероятно, сильнее отклонялись бы от прямой линии.

опытов, мы нанесли на график результаты, полученные путем таких экспериментов при облучении микроспор традесканции (Тудэй, 1942), которые облучали или на стадии, когда хромосомы были расщеплены (рис. 39, а и б), или когда они были не расщеплены (см. рис. 39, в и г). Точки, обозначающие количество нормальных фигур деления, нанесенные на логарифмическую шкалу, располагаются очень близко к прямой линии.

Количество всех типов структурных изменений, возникающих в хромосомах, у традесканции при облучении нейтронами, возрастает пропорционально дозе. Следовательно, при нанесении на логарифмическую шкалу количества нормальных фигур деления по отношению к дозе точки должны располагаться линейно (см. гл. III). Но при облучении рентгеновыми лучами, когда количество некоторых структурных изменений возрастает пропорционально первой степени дозы, а количество других пропорционально скорее квадрату дозы, приходится ожидать, что кривая, характеризующая ко-

На рис. 39, *д* и *е* показано количество нормальных анафаз в лимфоме мыши, зафиксированной через 4 ч после облучения (Маршак, 1942b). Фигуры деления считают ненормальными, если в них замечены отстающие (ацентрические) фрагменты или мостики (дицентрические хроматиды). Появление таких фрагментов и мостиков может быть вызвано асимметричным обменом между двумя хромосомами. На основании опытов с традесканцией следует ожидать, что частота этих aberrаций возрастает примерно пропорционально квадрату дозы. Но появление фрагментов и мостиков может быть вызвано также разрывом нерасщепленной хромосомы или изохроматидным разрывом расщепленной хромосомы, частота же этих последних aberrаций возрастает пропорционально первой степени дозы.

Кривая, изображенная на рис. 39, *д*, показывает, что здесь, как и в опытах с традесканцией (см. рис. 39, *а* и *в*), преобладают одноразрывные процессы.

Маршак проделал также ряд опытов на быстро делящихся тканях, в которых количество ненормальных анафаз определялось на материале, зафиксированном через 3 ч после облучения, т. е. в то время, когда временное снижение митотической активности, вызванное облучением, наиболее заметно. Результаты экспериментов этого типа (Маршак и Маллох, 1942) изображены на рис. 39, *ж* и *з*. Если ненормальности, наблюдаемые в анафазе через 3 ч после облучения, представляют смесь физиологических и структурных изменений хромосом, то результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что количество клеток, подверженных как первому, так и второму типу изменений, возрастает приблизительно прямо пропорционально дозе.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОЛН РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНЫ И РАЗНЫХ ТИПОВ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

Изучение относительной эффективности излучений, обуславливающих разную плотность ионизации, при вызывании структурных изменений хромосом — важный метод подхода к выявлению механизма этого процесса. Эффективность рентгеновых лучей и нейтронов сравнивалась на ряде объектов.

При измерении рентгеновых лучей в рентгенах, а дозы нейтронов — в μ -единицах¹, т. е. в единицах, выражающих примерно одинаковое рассеяние энергии в тканях, отношение количества aberrаций, возникающих при одинаковых дозах этих видов излучения, можно считать за отношение эффективности на одну ионизацию частиц (протонов), обуславливающих большую плотность ионизации в опытах с нейтронами, к эффективности частиц (электронов), вызывающих меньшую плотность ионизации в опытах с рентгеновыми лучами.

Проведены опыты по облучению спермиев дрозофилы рентгеновыми лучами и нейтронами для сравнения эффективности этих видов излучения при вызывании структурных изменений хромосом. Полученные результаты нельзя считать окончательными, так как эксперименты (см. рис. 38, *д* и *е*) свидетельствуют о том², что нейтроны несколько менее эффективны, тогда как другие данные (Демпстер, 1941a) говорят в пользу их большей эффективности.

На всех других исследованных объектах и для всех типов хромосомных aberrаций нейтроны оказались более эффективными, вызывая при одной и той же дозе большее количество aberrаций, чем рентгеновы лучи (см. рис. 37—39). Указать точное значение отношения эффективности можно лишь тогда, когда кривые зависимости количества aberrаций от дозы имеют для обоих типов облучения одну и ту же форму, в противном случае при разных дозах отношение будет варьировать. В табл. 62 приведены данные об отношении эффективностей в тех случаях, когда количество aberrаций возрастает в линейной зависимости от дозы под влиянием обоих типов облучения.

¹ Цитируя данные американских работ, в которых дозы нейтронов даны в л-единицах, мы переводим их в μ -единицы, считая, что 1 л-единица равна 2,5 μ -единицы.

² Опыты с рентгеновыми лучами Бауэра, Демерца и Кауфмана (1938); Бауэра (1939); Кауфмана (1941b); опыты с нейтронами Демерца, Кауфмана и Сеттона (1942).

Кроме данных об относительной эффективности рентгеновых лучей и нейтронов при получении определенных типов aberrаций, которые имеются только для традесканции, в таблицу включены также значения отношений, полученные Маршаком при учете ненормальных анафаз в тканях с быстро делящимися клетками.

Таблица 62

Относительная эффективность нейтронов и рентгеновых лучей

Материал	Тип aberrаций	Период между облучением и фиксацией, ч	Относительная эффективность	Литература
Микроспоры традесканции	Хроматидные разрывы	24	2,2	[1]
	Изохроматидные разрывы	24	3,6	[1]
Кончики корешков бобов	Хромосомные разрывы	120	4,1	[2]
	Ненормальные анафазы	12	4,3	[1]
Лимфома мыши	» »	12	6,0	[3]
Кончики корешков сеянцев	» »	12	3,5	[4]
		3	2,3	[4]
		3 (бобы, горох, помидоры)	2,6	[3]
			2,6	[5]
			2,6	[5]

Примечание. Если в графе, характеризующей относительную эффективность, указано число больше 1,0, это значит, что при воздействии нейтронов (1 н) происходит большее количество aberrаций, чем при воздействии рентгеновых лучей (1 р).

1. Тудэй (1942), обработано Ли и Кэтчсайдом (1942).
2. Джайлс (1943).
3. Маршак (1942а).
4. Маршак (1942б).
5. Маршак (1939).

Когда фиксация производится через 12 ч после облучения, ненормальные анафазы обусловлены структурными изменениями, вероятно, главным образом с хромосомными или изохроматидными разрывами. Полученные значения отношений эффективности сравнимы со значениями отношений для этих же типов aberrаций у традесканции. Там, где фиксация производится через 3 ч после облучения, аномалии, наблюдаемые в анафазе, представляют собой смесь физиологических и структурных изменений хромосом. Полученное при этом более низкое значение отношения эффективности нейтронов и рентгеновых лучей показывает, что различие в эффективности этих двух типов облучения при возникновении физиологического эффекта меньше, чем при структурных изменениях.

При облучении α -частицами микроспор традесканции количество хроматидных и изохроматидных разрывов больше, чем при облучении нейтронами, тогда как количество хроматидных обменов оказалось меньше при облучении α -частицами, чем при облучении нейтронами (Котваль и Грей, не опубликовано)¹. В гл. VII рассматривается возможное объяснение этих фактов.

Важное различие между действием α -частиц и других типов радиации заключается в том, что значительно большая часть разорванных концов, образовавшихся в хромосомах традесканции при облучении α -частицами, оказывается неспособной к соединению по сравнению с разорванными концами, полученными при облучении нейтронами и рентгеновыми лучами.

Мёллер и Рэй-Шодхури (сообщено Мёллером, 1940) сравнили эффективности рентгеновых и γ -лучей, вызывающих образование структурных изменений хромосом при облучении спермиев дрозофилы. Эффективность 1 р была одинаковой при облучении γ - и рентгеновыми лучами (напряжение 50 кВ).

¹ Соцветия погружали в раствор радона.

Котваль (не опубликовано) не обнаружил почти никакого различия в эффективности рентгеновых и γ -лучей при образовании хроматидных и изохроматидных разрывов, а также межхромосомных обменов в микроспорах традесканции (табл. 63).

Фаберже (1940b)¹ при облучении микроспор традесканции не наблюдал различия в количестве aberrаций, вызываемых воздействием рентгеновых лучей, имеющих эффективную длину волны 0,077 и 0,44 Å и возникающих

Таблица 63

Относительная эффективность лучей с различной длиной волны при возникновении разрывов

Аберрация	Длина волны, Å	Число разрывов на 100 клеток на 1 p
<i>Митозы в пылевой трубке традесканции*</i>		
Хроматидные разрывы	~0,15	0,58±0,04
	1,5	0,62±0,12
	4,1	1,00±0,11
	8,3	0,065±0,015
Изохроматидные разрывы	~0,15	0,099±0,018
	1,5	0,092±0,046
	4,1	0,158±0,040
	8,3	0,0034±0,0034
<i>Митозы в пылевых зернах традесканции**</i>		
Хроматидные разрывы	~0,15	0,50±0,015
	~0,015	0,47±0,013
Изохроматидные разрывы	~0,15	0,25±0,011
	~0,015	0,23±0,009

* Кэтсайд и Ли (1943). Вызывает сомнение, возникают ли вообще изохроматидные разрывы при облучении рентгеновыми лучами с длиной волны 8,3 Å. Значения, указанные в таблице, основаны на единственном изохроматидном разрыве, найденном в хромосомах, облученных лучами с этой длиной волны, возможно, это была спонтанная aberrация, возникновение которой не связано с облучением.

** Котваль (не опубликовано).

соответственно при 400 и 50 кэ. Однако (см. гл. I) в этом диапазоне волн возможно существенное изменение длины волны рентгеновых лучей без заметного изменения средней плотности ионизации электронами, проходящими через ткань, и поэтому большее значение приобретают опыты с более длинными волнами. При проращивании пылевых зерен на искусственной среде (метод Свенсона, 1940) и последующем облучении пылевых трубок можно работать с очень мягкими рентгеновыми лучами, имеющими большую длину волны. Количество хроматидных и изохроматидных разрывов, возникающих на 1 p при облучении рентгеновыми лучами с разной длиной волны, указано в табл. 63 (Кэтсайд и Ли, 1943). Из этих данных видно, что наибольшая эффективность достигается при длине волны около 4 Å и что волны с длиной 8,3 Å мало эффективны² (см. гл. VII).

¹ Учитывалось количество лишних хромосомных фрагментов в клетке.

² Рентгеновы лучи с такой длиной волны очень мягки. Низкая эффективность их связана с тем, что доза, получаемая хромосомой, гораздо ниже вычисленной (несмотря на то что при вычислении дозы учитывалась абсорбция). Но это противоречит тому, что столь же мягкие α -лучи оказались в той же серии опытов весьма эффективными.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АБЕРРАЦИЙ У ТРАДЕСКАНЦИИ

В табл. 64 мы свели коэффициенты возникновения разных типов аберраций, что должно послужить основой для теории возникновения структурных изменений хромосом у традесканции (см. гл. VII). В тех случаях, когда

Таблица 64

**Коэффициент и частота возникновения аберраций в микроспорах традесканции
на одну клетку в пересчете на 1 р**

Излучение	Хроматидные разрывы, $\times 10^{-2}$	Изохроматидные разрывы, $\times 10^{-2}$	Хроматидные обмены		Литература	
			$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-5}$		
Расщепленные хромосомы						
Рентгеновы лучи						
0,15 Å	$0,725 \pm 0,08$	$0,271 \pm 0,02$	—	$1,81 \pm 0,21$	[1]	
0,5 Å	$0,62 \pm 0,12$	$0,26 \pm 0,13$	—	—	[2]	
4,1 Å	$1,10 \pm 0,11$	$0,44 \pm 0,11$	—	—	[2]	
8,3 Å	$0,065 \pm 0,015$	$< 0,009$	—	—	[2]	
Нейтроны * (Li + D)	$1,58 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,03$	$0,907 \pm 0,03$	—	[1]	
α -Частицы	$1,96 \pm 0,09$	$2,10 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,05$	—	[3]	
Излучение	Хромосомные разрывы, $\times 10^{-2}$	Мелкие интерстициальные делеции		Асимметричные обмены **		Литература
		$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-5}$	$\times 10^{-2}$	$\times 10^{-5}$	
Нерасщепленные хромосомы						
Рентгеновы лучи						
0,15 Å	$0,06 \pm 0,01$	—	—	—	$0,52 \pm 0,08$	[1]
0,1—1 Å	—	—	$0,40 \pm$	—	—	[4]
Нейтроны * (Li + D)	$0,26 \pm 0,02$	—	—	$0,32 \pm 0,02$	—	[1]
(Be + D)	—	$0,49 \pm 0,03$	—	—	—	[5]

* Дозы нейтронов даны в ϕ -единицах.
 ** Учитывались только асимметричные обмены в нерасщепленных хромосомах. Если принять во внимание и симметричные обмены, то количество асимметричных обменов, приведенное в таблице, должно быть удвоено.

1. Тудэй (1942). Обработано Ли и Кэтчсайдом (1942).
 2. Кэтчсайд и Ли (1943). Опыты с мягкими рентгеновыми лучами были проведены на пыльцевых трубках, а полученные результаты пересчитаны на количество аберраций, возникающих в микроспорах.

Это можно было сделать потому, что при облучении рентгеновыми лучами средней жесткости и α -частицами количество возникших аберраций изучено как в пыльцевых трубках так и в микроспорах. Заметного различия в количестве аберраций данного типа, возникших в пыльцевой трубке и в микроспорах при обоих видах облучения, не наблюдалось. Количество хроматидных разрывов, возникших в пыльцевой трубке и в микроспорах, было одинаковым (различия лежат в пределах допустимой ошибки эксперимента). Количество изохроматидных разрывов в пыльцевой трубке явно меньше; отношение равно 0,36 (для рентгеновых лучей). Считается, что это различие связано с расстоянием между сестринскими хроматидами, которые в пыльцевой трубке через 3—3,5 ч после посева пыльцы находятся дальше друг от друга, чем в микроспорах за 24 ч до метафазы. Количество возникающих хроматидных обменов также меньше в пыльцевых трубках, чем в микроспорах; отношение равно 0,267 (при облучении рентгеновыми лучами). Считается, что в вытянутой пыльцевой трубке хромосомы расположены менее благоприятно для возникновения обмена, чем в круглой.

Количество изохроматидных разрывов при облучении рентгеновыми лучами с длиной волны 8,3 Å равно $< 0,009$ на клетку на 100 р. На 181 облученное ядро был получен один изохроматидный разрыв, что соответствует коэффициенту 0,009. Однако среди 445 необлученных ядер было обнаружено три изохроматидных разрыва, что соответствовало частоте их спонтанного возникновения 1 на 148 ядер. Поэтому один изохроматидный разрыв, обнаруженный среди 181 облученного ядра, может быть, возник спонтанно.

Из-за этого количество аберраций выражено величиной $< 0,009$.

3. Котваль и Грей (предварительные, неопубликованные данные).
 4. Указанная величина коэффициента выведена на основании данных рис. 35, а, который объединяет результаты Рика (1940); Ньюкомба (1942b); Маринелли, Небеля, Джайлса и Чарльза (1942).
 5. Джайлс (1943).

количество возникающих аберраций пропорционально дозе и не зависит от интенсивности (а это касается хроматидных, хромосомных и изохроматидных разрывов в опытах с рентгеновыми лучами и всех типов аберраций в опытах с нейтронами и α -частицами), приведенные в табл. 64 коэффициенты представляют собой найденные методом наименьших квадратов величины m в уравнении $y = mx$, дающие наилучшее соответствие с экспериментальными данными. Здесь y означает число аберраций на клетку, а x — дозу в рентгенах или r -единицах. Когда количество обменов, возникающих под воздействием определенной дозы рентгеновых лучей, уменьшается с увеличением срока облучения, количество аберраций сначала экстраполируется к нулевому времени экспозиции¹, а затем полученные экстраполяцией числа методом наименьших квадратов приводятся в соответствие с уравнением $y = kx^2$.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРОСОМ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМИ ЛУЧАМИ

Возникновение структурных изменений хромосом при облучении пыльцы кукурузы ультрафиолетовыми лучами уже обсуждалось в этой главе.

Ультрафиолетовые лучи, легко вызывая терминальные делеции (простые разрывы), очень редко являются причиной аберраций, включающих обмен между двумя разрывами, а именно интерстициальных делеций и межхромосомных обменов. Все эти редко обнаруживаемые обмены неполные. Делеции захватывают обычно лишь одну хроматиду и редко одновременно обе сестринские хроматиды. Другими словами, под влиянием ультрафиолетовых лучей возникают хроматидные разрывы, а изохроматидные или совсем не возникают, или возникают очень редко.

При облучении спермиев дрозофилы ультрафиолетовыми лучами (Мёллер и Макензи, 1939; Макензи и Мёллер, 1940; Демерец, Холлендер, Хулахан и Бишоп, 1942), обнаружено, что генные мутации вызываются легко, но крупные хромосомные перестройки (возникающие под влиянием рентгеновых лучей в результате рекомбинации разрывов, вызванных отдельными ионизирующими частицами) очень редки или даже вообще не возникают. Данные о появлении под влиянием ультрафиолетовых лучей мелких хромосомных перестроек, включающих обмены между разрывами, которые в опытах с рентгеновыми лучами возникают в результате действия одной ионизирующей частицы, пока еще противоречивы. Исследование хромосом слюнных желез показало, что часть леталей, вызванных ультрафиолетовыми лучами, представляют собой маленькие нехватки (Слизинский, 1942), тогда как в генетических экспериментах, поставленных с целью обнаружения определенного типа мелких перестроек, часто возникающих под влиянием рентгеновых лучей, такие перестройки после облучения ультрафиолетовыми лучами обнаружить не удалось².

Прямое наблюдение над хромосомными изменениями, возникшими под воздействием ультрафиолетовых лучей, в следующей за облучением метафазе проводилось Свенсеном (1940, 1942, 1943)³, который проращивал пыльцевые зерна традесканции на синтетической среде и облучал их через разные промежутки времени после прорастания. Единственными структурными изменениями, которые он наблюдал, были хроматидные разрывы, не считая очень редко встречающихся изохроматидных разрывов и обменов, частота которых не превосходит частоту спонтанных аберраций в необлученном материале. Эти наблюдения согласуются с результатами, полученными на кукурузе и дрозофиле: они показывают способность ультрафиолетовых лучей вызывать разрывы, но разрывы эти не участвуют в обменах.

¹ Эта экстраполяция производится по теоретической формуле (см. гл. VII), связывающей количество аберраций с продолжительностью экспозиции.

² Макензи и Мёллер (1940) пытались обнаружить мелкие перестройки, затрагивающие локус y^+ в хромосоме sc^8 .

³ Основные результаты были подтверждены Кэтсайдом и Ли (не опубликовано).

Количества разрывов, возникающих в пыльцевых трубках традесканции и в пыльцевых зернах кукурузы¹ под воздействием монохроматического света с длиной волны 2536 Å при разных дозах облучения, показаны на рис. 40. У традесканции количество разрывов пропорционально дозе. У кукурузы количество разрывов возрастает даже медленнее, чем первая степень дозы. Это отсут-

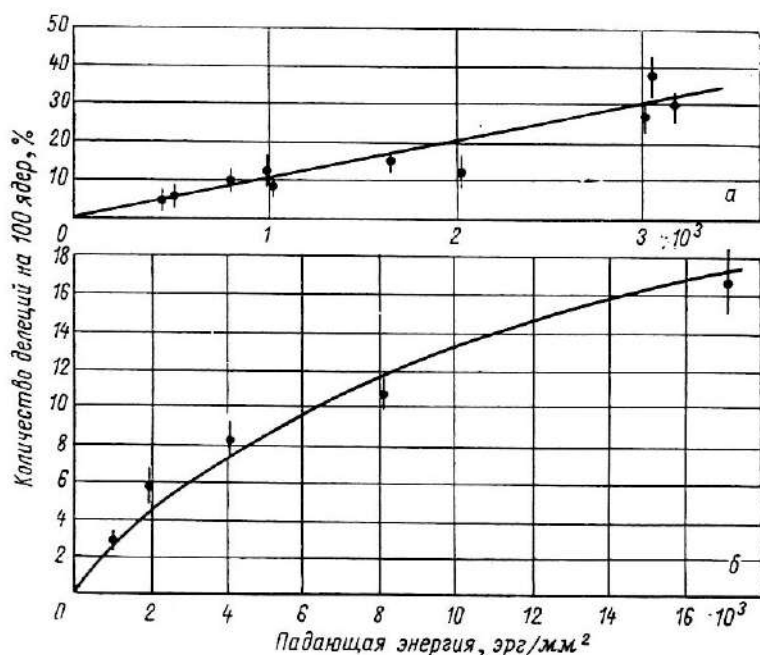


Рис. 40. Зависимость количества делений, возникающих под воздействием ультрафиолетовых лучей на каждые 100 ядер от падающей на них энергии (длина волн 2536 Å):

а — хроматидные разрывы в пыльцевых трубках традесканции (Свенсон);
б — нехватки, возникающие при облучении пыльцевых зерен кукурузы, обнаруживаемые в эндосперме.

ствие линейной зависимости объясняется неодинаковой абсорбцией ультрафиолетовых лучей по-разному ориентированными пыльцевыми зернами. Кривая, изображенная на рис. 40, б, вычислена теоретически Стадлером и Убером на основе допущения, что вероятность разрыва хромосомы прямо пропорциональна дозе, полученной ядром спермия с учетом поглощения испытываемого лучами до того, как они достигнут ядра спермия.

¹ Разрывы обнаруживали путем учета нехваток в эндосперме, как это описано в гл. V. Этот метод позволяет улавливать лишь нехватки, включающие три сигнальных гена, использованных в этом опыте. Таким образом, учитываются лишь некоторые, а не все разрывы в трех хромосомах из десяти. Опыты и вычисления сделаны Стадлером и Убером (1942).

ГЛАВА VII

ВНЕШНИЙ СТРУКТУРНЫЙ ХРОМОСОМ ¹

Процесс возникновения и развития структурных изменений в хромосомах является одним из основных в биологии. В настоящее время известно, что структурные изменения в хромосомах могут быть вызваны различными факторами, такими как химические вещества, физические воздействия и радиация. Эти изменения могут приводить к различным заболеваниям и мутациям.

ионизирующей частицы. Поэтому рассмотрение этой теории мы начнем с рассмотрения доводов, подкрепляющих это предположение.

Некоторые из способов проверки, предложенных в главах III—V при обсуждении представления о зависимости инактивации частицы вируса или мутации гена от единичной ионизации, будут применены и в данном случае. Предполагается, что если разрыв хромосомы вызывается одной ионизирующей частицей, то число разрывов, вызванных данным типом излучений, будет пропорционально дозе и независимо от интенсивности облучения и температуры. Однако обнаружить все первоначально вызванные разрывы не представляется возможным. Аберрации, обнаруживаемые в слюнных железах или методами скрещивания, у дрозофилы представляют собой не простые разрывы, а перестройки, связанные с двумя или большим числом разрывов. У традесканции, у которой наряду с более сложными перестройками происходят и простые разрывы, последние не представляют их общего числа. Это лишь остаток, сохранившийся после того, как многие первичные разрывы приняли участие в перестройках, а многие другие воссоединились¹. Поскольку, возможно, доля участвующих в перестройках или воссоединяющихся разрывов зависит от интенсивности облучения и температуры, применение предложенных выше способов проверки встречает затруднения. Например, у традесканции частота хроматидных разрывов уменьшается с повышением температуры (см. рис. 35, б, кривая 1). Это, по-видимому, следует объяснить исходя из представления, что повышение температуры способствует воссоединению. Имеются также некоторые указания на то, что повышение температуры (см. рис. 35, г) или облучение ультрафиолетовыми или инфракрасными лучами способствует воссоединениям в спермиях дрозофилы.

Таким образом, опыты по изменению частоты хромосомных аберраций в зависимости от температуры, вероятно, имеют больше отношения к процессу воссоединения, чем к первичному процессу возникновения разрывов.

Проверка зависимости или независимости частоты аберраций от интенсивности облучения может быть проведена на дрозофиле, поскольку у этого объекта перестройки осуществляются лишь после того, как происходит оплодотворение. Оказывается (см. табл. 60), что количество структурных изменений, возникающих при данной дозе, не зависит от интенсивности облучения и метода фракционирования дозы. Поэтому число разрывов, имеющих место в спермии непосредственно перед оплодотворением, не зависит от распределения заданной дозы во времени.

У традесканции перестройки происходят в течение облучения и непосредственно после него, и количество вызванных рентгеновыми лучами хромосомных и хроматидных обменов (т. е. аберраций, связанных с двумя независимо возникшими разрывами) заметно уменьшается с увеличением экспозиции (см. рис. 36, кривые 1, 2 и б), так как простые разрывы представляют собой остаток от общего числа первичных разрывов, часть которых приняла участие в обменах, а другая воссоединилась. Было бы неудивительно, если бы оказалось, что с увеличением экспозиции количество простых разрывов несколько *увеличивается*. Поскольку, однако, доля первичных разрывов, принимающих участие в обменах, невелика, это увеличение должно быть очень слабым.

В пределах точности эксперимента наблюдаемое количество простых разрывов не зависит от длительности экспозиции (см. рис. 36, кривая 4). Как для традесканции, так и для дрозофилы результаты опытов по влиянию интенсив-

¹ Воссоединением мы называем соединение двух полученных при разрыве концов, восстанавливающее исходную хромосому. Мы избегаем неясного термина «заживление», употребляемого одними исследователями в смысле воссоединения, а другими — в смысле изменения, полученного при разрыве конца, в результате которого он теряет способность к соединению с другим подобным концом.

ности облучения находятся в согласии с представлением о независимости первичных разрывов от интенсивности.

Предположение о пропорциональности дозе числа первичных разрывов на один спермий не может быть непосредственно проверено на дрозофиле, так как в этом случае простые разрывы цитологически обнаружить нельзя. Если, однако, принять, что доминантные летали в значительной степени обусловлены простыми разрывами, то пропорциональность количества доминантных леталей дозе при малых дозах (см. рис. 30) свидетельствует о пропорциональности количества первичных разрывов дозе.

В нейробластах *Chortlophaga* и микроспорах традесканции, где простые разрывы можно наблюдать цитологически, их количество пропорционально дозе (см. рис. 37). Таким образом, результаты опытов по определению зависимости частоты структурных изменений от дозы и интенсивности облучения находятся в соответствии с представлением о том, что первичные разрывы вызываются отдельными ионизирующими частицами. Однако процессы перестроек и воссоединения, происходящие между возникновением разрывов и их наблюдением, ведут к осложнениям, которые ослабляют убедительность этих экспериментов в качестве положительных доказательств зависимости простых разрывов от единичных ионизирующих частиц.

Для традесканции к этим аргументам можно добавить еще одно доказательство, которое, по нашему мнению, делает их убедительными. Это тот факт, что частота обменов, которая в опытах с рентгеновыми лучами возрастает быстрее первой степени дозы (см. рис. 38, *a* и *a'*) и зависит от интенсивности облучения (см. рис. 36, кривые 1, 2 и 6), в опытах с нейтронами возрастает прямо пропорционально дозе и не зависит от интенсивности облучения (см. рис. 36, кривые 3 и 7). При наиболее часто применяемых дозах в опытах с нейтронами микроспора обычно пронизывается приблизительно двумя десятками ионизирующих частиц (протонов), а в опытах с рентгеновыми лучами — несколькими сотнями ионизирующих частиц (электронов).

Защищаемая нами точка зрения состоит в том, что каждый разрыв вызывается какой-нибудь одной из этих частиц.

Альтернативная гипотеза заключается в том, что возникновение разрыва нельзя объяснить действием какой-либо определенной ионизирующей частицы; это суммарный результат действия ионизирующих частиц (вызванный, например, изменением химического состава ядерного сока).

На основании экспериментальных данных установлено, что число первичных разрывов в среднем пропорционально дозе, число же их в каждом отдельном ядре подчиняется пуассоновскому распределению (см. табл. 56). Этот вывод говорит в пользу первой гипотезы, но необязательно несовместим со второй. При этих условиях, исходя из любой из рассматриваемых гипотез, следует ожидать, что вероятность независимого возникновения двух разрывов на небольшом расстоянии друг от друга должна быть пропорциональна квадрату дозы. И действительно, обмены, связанные с двумя близкими разрывами, вызываются рентгеновыми лучами с частотой, приблизительно пропорциональной квадрату дозы. Этот результат, таким образом, совместим с любой из рассматриваемых гипотез механизма возникновения первичных разрывов. Однако при облучении нейтронами частота обменов пропорциональна дозе. Этот факт показывает, что в этом случае возникновение двух разрывов не независимо и объясняется лишь тем, что оба разрыва вызываются одной и той же ионизирующей частицей. Независимость разрывов, вызванных нейтронами, от интенсивности облучения приводит к тому же выводу. Следовательно, несмотря на прохождение через ядро нескольких ионизирующих частиц, возникновение определенных разрывов можно приписать действию определенных ионизирующих частиц. Единственное разумное объяснение этих фактов заключается в том, что разрыв вызывается прохождением ионизирующей частицы через точку разрыва или в непосредственной близости от нее.

РАССТОЯНИЕ В МОМЕНТ РАЗРЫВА МЕЖДУ РАЗОРВАННЫМИ КОНЦАМИ, ВСТУПАЮЩИМИ В ОБМЕН

В основе теории процесса структурных изменений у традесканции, развиваемой в этом и последующих разделах, лежат результаты опытов с нейтронами и рентгеновыми лучами. В большинстве опытов с рентгеновыми лучами использовалась монохроматическая радиация с длиной волны 0,1—1,0 Å. Ткань, облученная рентгеновыми лучами с длиной волн этого порядка, пронизывается электронами с различными энергиями (см. табл. 3), что затрудняет вычисления. Опыты по определению зависимости частоты структурных изменений хромосом у традесканции от длины волны показали, что при использовании волн различной длины в пределах от 1,5 до 0,08 Å эта частота изменяется незначительно (см. табл. 63). Поэтому для упрощения вычислений мы будем пользоваться физическими данными для монохроматических рентгеновых лучей с длиной волны 1,5 Å даже в тех случаях, когда в опытах использовались лучи с меньшей длиной волны. Преимущество длинноволновых излучений с точки зрения удобства вычислений заключается в том, что все электроны, вырывающиеся при этой длине волны в ткани, обладают одной и той же энергией (7,5 кэв). Их пробег (при плотности ткани, равной 1 г/см³) равен 1,5 мк. При облучении в дозе 1000 р в каждом кубическом микроне ткани вырывается 6,7 фотоэлектрона (см. табл. 18). Таким образом, в ядре микроспоры традесканции, имеющем диаметр 12 мк, облучение в дозе 50 р вырывает в среднем 303 фотоэлектрона.

Пробег протонов, пронизывающих ткань в опытах с нейтронами, в большинстве случаев превышает диаметр ядра традесканции, так что протоны, пролетающие через ядро, обычно возникают вне его. Средняя длина пути протона в ядре равна 8 мк (т. е. $\frac{2}{3}$ диаметра ядра) и при дозе 1 ν -единица общая длина пробега всех протонов в ядре равна 3,66 мк (при 1000 ν , Li + D нейтронов на 1 мк³ ткани, плотность которой равна единице, общий пробег протонов равен 4,05 мк; см. табл. 18). Следовательно, при облучении в дозе 50 ν -единиц ядро традесканции, имеющее диаметр 12 мк, пронизывается в среднем 23 протонами.

Число ионизирующих, частиц пронизывающих ядро в опытах с нейтронами, значительно меньше, чем в опытах с рентгеновыми лучами, поэтому обмены, вызванные нейтронами, оказываются главным образом *одноударными* (т. е. оба разрыва, участвующие в обмене, бывают вызваны одной и той же ионизирующей частицей), тогда как обмены, вызванные рентгеновыми лучами, в основном *двуударны* (т. е. два разрыва вызываются двумя разными ионизирующими частицами). Конечно, разница между этими случаями скорее количественная, чем качественная. Если бы можно было использовать значительно большие дозы нейтронов, то вызванные ими обмены были бы в основном двуударными, а при использовании значительно меньших доз рентгеновых лучей вызванные ими обмены были бы главным образом одноударными.

При обычно используемых дозах вызванные нейтронами обмены в основном одноударны. Этот факт означает, что обмены между двумя разрывами отнюдь не случайны. Если бы они были случайными, то при прохождении через ядро 23 протонов (при облучении в дозе 50 ν -единиц) вероятность вступления данного разрыва в обмен с другим разрывом, вызванным тем же протоном, была бы в 22 раза меньше вероятности вступления его в обмен с разрывом, вызванным другим протоном¹. Очевидно, практически обмены происходят лишь между разрывами, которые (в момент их возникновения) находятся близко друг к другу. Этому соображению можно придать количественную форму.

Предположим, что данный разрыв примет участие в обмене лишь в том случае, если второй разрыв произойдет от него на расстоянии, не большем h . Вероятность возникновения двуударного обмена при этом условии требует,

¹ Как здесь, так и в дальнейшем мы предполагаем, что облучение производится в такой промежуток времени, что разрывы, возникшие первыми, не успевают воссоединиться до возникновения остальных.

чтобы второй протон пролетел через сферу радиусом h , центром которой является данный разрыв. При облучении в дозе 50 μ -единиц вызванные нейтронами обмены обычно бывают недвуударными. Это означает, что второй протон через эту сферу не пролетает. Следовательно, поперечное сечение сферы радиусом h меньше $1/_{23}$ поперечного сечения ядра с радиусом 6 $\mu\text{к}$. Отсюда $h < 1,3 \mu\text{к}$.

Обратимся теперь к обменам, вызванным рентгеновыми лучами. При облучении в дозе 50 p обмены обычно двуударны. Это значит, что в пределах радиуса h вокруг данного разрыва пролетает более одного электрона. А поскольку при данной дозе в пределах ядра вырывается 303 электрона, то объем сферы радиусом h должен быть больше $1/_{303}$ объема ядра. Отсюда $h > 0,9 \mu\text{к}$.

Полученными, таким образом, верхним и нижним пределами h определяется лишь порядок этой величины, так как в основе ее вычисления лежит довольно грубая модель, постулирующая, что на расстоянии, большем h , обмен невозможен, тогда как в действительности, по мере увеличения расстояния между разрывами в момент их возникновения, вероятность обмена уменьшается постепенно. Мы можем, однако, сделать законный вывод, что расстояние между вступающими в обмен разрывами в момент их возникновения, как правило, бывает порядка 1 $\mu\text{к}$. Это значит, что обмены в ядре далеко не случайны.

Второй метод определения h основан на рассмотрении относительной частоты обменов между разрывами, происшедшими в одной и той же хромосоме, с одной стороны, и между разрывами в двух разных хромосомах — с другой. Если для осуществления обмена два разрыва произойдут очень близко один к другому, то, вероятно, оба вступающих в обмен разрыва произойдут в одной и той же хромосоме. Если же такая близость не обязательна, то следует ожидать больше обменов между разными хромосомами, чем в пределах одной, так как у традесканции имеется шесть хромосом. Отношение между разнохромосомными обменами и обменами в пределах одной хромосомы аналогично отношению между одно- и двуударными обменами. Два разрыва, принимающие участие во внутривхромосомном обмене, локализованы в одной и той же хромосоме. Два разрыва, принимающие участие в одноударном обмене, расположены на пути одной и той же ионизирующей частицы.

Предположим, что в ядре радиусом R общая длина (гаплоидной) хромосомной нити равна L . Тогда в пределах сферы радиусом h , центром которой является данный разрыв, длина хромосомной нити составит $L(h^3/R^3)$, не считая того отрезка нити, на котором произошел данный разрыв. Если $L(h^3/R^3)$ превышает $2h$, то второй разрыв, вступающий в обмен с данным, как правило, возникает на другом отрезке хромосомы и происходит крупная хромосомная перестройка. Если же $L(h^3/R^3)$ будет меньше $2h$, то более вероятно, что второй разрыв возникнет на том же отрезке хромосомы, на котором возник первый (отрезком хромосомы мы в данном случае называем ее участок длиной $2h$, находящийся в пределах сферы радиусом h). В этом случае происходит мелкая внутривхромосомная перестройка, т. е. маленькая инверсия (которая останется незамеченной) или маленькая интерстициальная нехватка (которая поддается обнаружению). Число мелких интерстициальных делеций в микроспорах традесканции, облученных на стадии, когда хромосомы не расщеплены, приблизительно равно числу крупных асимметричных обменов (см. табл. 64). Отсюда $2h$ и $L(h^3/R^3)$ приблизительно равны, а следовательно, $h = (2R^3/L)^{1/2}$. Принимая во внимание, что длина гаплоидной хромосомной нити $L = 486 \mu\text{к}$ (Х. Дж. Сакс и К. Сакс, 1935) и радиус ядра $R = 6 \mu\text{к}$, находим $h = 0,9 \mu\text{к}$. Расстояние между вступающими в обмен разрывами в момент их возникновения опять не превышает 1 $\mu\text{к}$.

Изучая размеры мелких интерстициальных нехваток, можно определить расстояние между вступающими в обмен разрывами в момент их возникновения.

По данным Рика (1940), чаще всего встречающиеся интерстициальные нехватки представляют собой сферы диаметром 1 $\mu\text{к}$. Этот результат согласуется

с выводом о том, что расстояние между разрывами в момент их возникновения бывает порядка 1 мк. Таким образом, обмены у традесканции происходят далеко не случайно, но в большинстве случаев между разрывами, находящимися друг от друга в момент их возникновения на расстоянии порядка 1 мк или меньше. Этот вывод вытекает из рассмотрения следующих трех независимых фактов:

1) при облучении в дозах 50 μ -единиц или соответственно 50 p обмены, вызываемые нейтронами, в основном одноударны, а вызываемые рентгеновыми лучами — двуударны;

2) мелкие интерстициальные нехватки и крупные асимметричные обмены приблизительно одинаково часты;

3) длина мелких интерстициальных нехваток чаще всего равна 1 мк.

Интересно, что эти на первый взгляд не связанные между собой факты зависят от величины h .

ДОЛЯ ВОССОЕДИНЯЮЩИХСЯ РАЗРЫВОВ У ТРАДЕСКАНЦИИ

Обычно предполагают (например, К. Сакс, 1938, 1940; Фаберже, 1940а), что лишь часть, и притом небольшая, первичных разрывов хромосом или хроматид в микроспорах традесканции сохраняется до момента фиксации, когда обнаруживаются простые разрывы или структурные перестройки. Разрабатывая теорию механизма возникновения хромосомных разрывов под влиянием облучения, необходимо уметь определить на основании частоты наблюдаемых аберраций число возникших первичных разрывов. Особенно важно знать, одинакова ли доля воссоединяющихся разрывов при различных излучениях, так как если эта доля неодинакова, то, определяя на основании наблюдений относительную эффективность разных типов излучений в отношении разрывов хромосом, необходимо вносить поправку на это обстоятельство. Поэтому данный раздел посвящается рассмотрению различных методов, при помощи которых можно определить долю воссоединяющихся разрывов и число первичных разрывов, возникающих на единицу дозы.

Первый метод (Кэтчсайд, Ли и Тудэй, не опубликовано). Предполагается, что: 1) часть обменов относится к категории неполных; 2) часть изохроматидных разрывов не сопровождается соединением сестринских нитей; 3) часть хроматидных разрывов не воссоединяется. Кроме того, предполагается, что на основании определенной в эксперименте частоты неполных и изохроматидных обменов можно определить частоту хроматидных разрывов. Все эти явления сводятся к несоединению разорванных концов. Это несоединение можно объяснить тем, что разорванные концы случайно оказались недостаточно близко друг к другу, и тем, что несоединение есть результат несоединимости одного или обоих разорванных концов, т. е. результатом того, что они отличаются от нормальных разорванных концов. Два соображения подтверждают вторую из этих возможностей. Во-первых, частота изохроматидных разрывов типа НСпд значительно больше произведения частоты типов НСп и НСд¹, что заставляет предполагать неслучайность несоединения разорванных концов и зависимость этого явления от действия какого-то фактора, который, влияя на один из разорванных концов хромосомы, одновременно влияет и на другой. Во-вторых, доля изохроматидных разрывов, не сопровождающихся соединением сестринских хроматид, и доля неполных обменов при облучении α -лучами бывают значительно больше, чем при облучении менее плотно ионизирующими излучениями (см. табл. 50 и 53). Следовательно, конец имеет большую вероятность не вступить в соединение, если разрыв вызван плотно ионизирующей частицей. Поэтому мы предполагаем, что несоединение пары разорванных концов, будь то при неполном обмене, изохроматидном или хроматидном разрыве, обусловлено неспособностью к соединению одного или обоих разорванных концов. В дальнейшем долю

¹ Обозначения см. в гл. VI, экспериментальные данные — в табл. 50.

изогенов. Первичных ароматических
 разрывов, обусловленных, имеем
 разрывы частоты. Относительно высока
 если рассмотреть частоту разрывов
 в виде разрывов частоты. Если
 в виде разрывов частоты. Если
 в виде разрывов частоты. Если

$$\frac{\text{полные обмены}}{\text{неполные обмены}} = \frac{H_{\text{сп}} + H_{\text{сд}}}{2SS + H_{\text{сп}} + H_{\text{сд}}} \cdot \frac{H_{\text{сп}} + H_{\text{сд}}}{H_{\text{сп}} + H_{\text{сд}} + H_{\text{спд}}}$$

состав. Первое из них — это
 изогенов. Первичных ароматических
 разрывов, обусловленных, имеем
 разрывы частоты. Относительно высока
 если рассмотреть частоту разрывов
 в виде разрывов частоты. Если

растанию частоты двуударных обменов пропорционально квадрату дозы. Если бы все способные к соединению разрывы принимали участие в обмене, то число обменов было бы пропорционально дозе. Поэтому при больших дозах число обменов будет возрастать медленнее квадрата дозы. Приведенные ниже приблизительные данные показывают, с одной стороны, закон пропорциональности квадрату дозы при малых дозах и, с другой, ожидаемый характер отклонения частоты обменов от этого закона при больших дозах.

Таблица 65

Связь между несоединяющимися изохроматидными разрывами и неполными обменами

Излучение	Деление	Изохроматидные разрывы						Обмены			Литература
		СС	НСп	НСд	НСлд	$\frac{НСп+НСд}{СС+НСп+НСд}$	$\frac{НСп+НСд+НСлд}{2СС+НСп+НСд+НСлд}$	полные	неполные	$\frac{\text{Неполные}}{\text{Общее число обменов}}$	
Рентгеновы лучи	Пыльце- вое зерно	1027	98	68	33	0,1391	0,0883	848	132	0,1347	[1]
То же »	То же Пыльце- вая трубка	240	28	23	17	0,1753	0,1241	330	20	0,057	[2]
		45	1	2	2	0,0625	0,0526	25	2	0,074	[3]
α -Частицы	Пыльце- вое зерно	71	32	27	286	0,454	0,708	126	39	0,236	[4]
То же	Пыльце- вая трубка	18	2	3	7	0,217	0,250	—	—	—	[3]

1. Кэтсайд, Ли и Тудэй (не опубликовано).
2. Котваль (не опубликовано).
3. Кэтсайд и Ли (1943).
4. Котваль и Грей (предварительные, неопубликованные данные).

Если число способных к соединению первичных разрывов, возникающих в ядре радиусом R при облучении в дозе D , равно $\xi D(1-f)$, то среднее число разрывов (не считая данного) в пределах сферы радиусом h , центром которой является данный разрыв¹, будет равно $\xi D(1-f)h^3/R^3$; причем данные, полученные в опыте, располагаются вокруг этой средней величины в соответствии с распределением Пуассона. Поэтому вероятность того, что в пределах этой сферы произойдет хотя бы один разрыв, равна $1 - e^{-\xi D(1-f)h^3/R^3}$. Это выражение можно разложить в ряд по возрастающим степеням показателя. В результате оно примет вид $\xi D(1-f)h^3/R^3 \{1 - \frac{1}{2}\xi D(1-f)h^3/R^3 + \dots\}$. Это выражение представляет собой вероятность того, что данный разрыв из общего числа $\xi D(1-f)$ способных к соединению разрывов, имеющихся в ядре, примет участие в обмене. Отсюда следует, что число (полных) обменов на одно ядро, равное половине числа концов, принимающих участие в обменах, будет равно

$$\frac{1}{2} (\xi D)^2 (1-f)^2 h^3/R^3 \left\{ 1 - \frac{1}{2} \xi D(1-f) h^3/R^3 \dots \right\}.$$

При слабых дозах всеми членами этого выражения, стоящими в скобках, за исключением единицы, можно пренебречь, и тогда число обменов на одну клетку

¹ Допуская, что разрывы равномерно распределены в ядре. Ввиду этого допущения данная формула не охватывает мелких интерстициальных нехваток, высокая частота которых зависит от повышенной вероятности прохождения второго разрыва в той же хромосоме.

будет равно kD , где $k = \frac{1}{2} \xi^2 (1-f)^2 h^3 / R^3$. При больших дозах вторым членом, стоящим в скобках, пренебречь нельзя, число обменов в этом случае будет равно

$$kD^2 \left\{ 1 - \frac{kD^2}{\xi D (1-f)} \right\}$$

или приблизительно

$$kD^2 \left\{ 1 - \frac{\text{Число обменов}}{\text{Общее число способных к соединению первичных разрывов}} \right\}. \quad (\text{VII.3})$$

К. Сакс (1940, табл. 2 и 1941b, табл. 5)¹ описал результаты опытов, основанных на изучении большого числа клеток, в которых определялось число обменов на стадии нерасщепленного хромосом в зависимости от дозы, причем длительность облучения была постоянной. Число обменов увеличивалось лишь чуть медленнее квадрата дозы, и разница была статистически недостоверной. Следовательно, на основании этих экспериментов нельзя определить ξ , однако они могут служить для установления верхнего предела² и нижнего предела f . На основании полученных данных (для рентгеновых лучей и нерасщепленного хромосом) $\xi > 0,014$ и $f < 0,05$.

Число двуударных обменов, как установил Ньюкомб (1942b, табл. 5)³, применив большие дозы, возрастает пропорционально степени дозы, промежуточной между первой и второй. При больших дозах величина f становится непостоянной, о чем свидетельствует тот факт, что число простых разрывов увеличивается быстрее первой степени дозы. По-видимому, при облучении рентгеновыми лучами в больших дозах доля разорванных концов, способных к соединению, уменьшается. Таким образом, хотя общее число первичных разрывов и пропорционально дозе, число первичных разрывов, способных к соединению, возрастает медленнее первой степени дозы. Этот эффект точно так же, как и тот факт, что при больших дозах число разрывов, принимающих участие в обменах, уже не составляет ничтожной доли общего числа первичных разрывов, может быть учтен, если несколько видоизменить изложенную выше теорию. Приняв $k' = \frac{1}{2} \xi^2 h^3 / R^3$, мы получим следующее приблизительное выражение для числа (полных) обменов, вызванных при облучении в дозе D :

$$k'D^2 \left\{ 1 - \frac{\text{Число обменов} + 2x \text{ число хромосомных разрывов при облучении в дозе } D}{\text{Число первичных разрывов при облучении в дозе } D} \right\}. \quad (\text{VII.4})$$

Если принять $\xi = 0,010$, то эта формула выражает характер зависимости числа обменов от дозы, достаточно хорошо согласующейся с характером зависимости, определенным Ньюкомбом при облучении в дозе 240, 480 и 960 р. Величина f для малых доз (при которых она постоянна), полученная путем использования этой величины ξ , и коэффициентов возникновения хромосомных аберраций, приведенных в табл. 64, равна 0,078.

Можно привести еще два метода определения ξ и f , до некоторой степени сходных с только что описанным, хотя применить их на практике оказалось

¹ Учитывали лишь асимметричные обмены (т. е. кольца и дицентрики). Общее число обменов получали путем удвоения числа асимметричных обменов.

² Метод заключался в подыскании методом наименьших квадратов величины ξ , которая удовлетворяла бы формуле (VII.3), и в определении степени соответствия при помощи метода χ^2 . Испытывая различные величины ξ , находим величину, определяющую значение χ^2 , соответствующую $P = 0,05$. Эта величина была принята за наименьшую величину, совместимую с данными К. Сакса.

³ Длительность облучения была постоянной и равнялась 12 мин. За число асимметричных обменов мы принимаем число центрических колец + число дицентрических хромосом + 2х число трицентриков + 3х число тетрацентриков. Эту сумму мы удваиваем, чтобы учесть необнаруженные симметричные обмены. Ацентрические кольца мы не включили в подсчеты, чтобы полученные результаты сравнивать с результатами К. Сакса и чтобы избежать включения аберраций, которые, с нашей точки зрения, представляют собой мелкие интерстициальные нехватки.

невозможным. Они основаны на том факте, что наблюдаемые хроматидные и хромосомные разрывы представляют собой известную часть первичных разрывов, остающуюся после того, как некоторые из них приняли участие в обменах. Поскольку частота вызванных рентгеновыми лучами обменов с изменением дозы возрастает быстрее ее первой степени, можно было бы ожидать, что число наблюдаемых разрывов хроматид и хромосом будет возрастать медленнее первой степени дозы. Чем больше число первичных разрывов по сравнению с числом разрывов, принимающих участие в обменах, тем меньше отличается зависимость числа разрывов от дозы от линейной функции. Анализ кривой зависимости от дозы дает возможность определить число первичных разрывов на 1 p . Имеющиеся в настоящее время в нашем распоряжении кривые зависимости от дозы (см. рис. 36, кривые 4 и 6) недостаточно точны, чтобы к ним можно было применить этот метод.

Поскольку с увеличением длительности экспозиции при облучении в одной и той же дозе число вызванных рентгеновыми лучами обменов уменьшается, следует ожидать, что число хроматидных и хромосомных разрывов с увеличением экспозиции при постоянной дозе будет немного возрастать. Полученные в эксперименте данные (см. рис. 36, кривая 4) не свидетельствуют об увеличении числа хроматидных разрывов с увеличением экспозиции при постоянной дозе. Они, однако, не исключают возможности увеличения числа разрывов до 10% при переходе от наименьшей (из примененных в опыте) экспозиции к наибольшей. Если провести соответствующие вычисления, то установленный для f предел оказывается меньше 0,75. Этот результат несомненно справедлив, но тем не менее мало что дает. Очевидно, этот метод нечувствителен, и для получения с его помощью достоверных результатов нужны очень точные данные.

Третий метод. Если пренебречь меньшими членами в выражении для числа вызванных рентгеновыми лучами двуударных обменов, то их число будет равно kD^2 , где $k = \frac{1}{2} \xi^2 (1-f)^2 h^3 / R^3$. Но радиус ядра R равен 6 $\mu\text{к}$, а h — расстояние, в пределах которого происходят обмены, как указывалось выше, равно 1 $\mu\text{к}$. Таким образом, исходя из экспериментально полученных значений коэффициентов возникновения обменов на одну клетку на 1 p , приведенных в табл. 64, можно определить ξ и, следовательно, f . Такой же метод можно применить к данным по одноударным обменам, вызванным нейтронами и α -лучами. Если d — длина пробега всех протонов (или α -частиц), пронизывающих ядро, на 1 p^1 , а $\xi(1-f)$ — число способных к соединению первичных разрывов на 1 p , то $\xi(1-f)/d$ будет числом способных к соединению первичных разрывов на 1 $\mu\text{к}$ пробега. Отсюда вероятность возникновения под влиянием той же ионизирующей частицы второго способного к соединению разрыва в пределах расстояния h будет равна $2h\xi(1-f)/d$. Таким образом, среднее число (полных) обменов на одно ядро при облучении в дозе D равно $\xi^2(1-f)^2 hD/d$. Приняв $h=1 \mu\text{к}$ и сопоставив эту формулу² с экспериментально полученными значениями коэффициента возникновения обменов, приведенными в табл. 64, можно определить ξ , а следовательно, и f .

Четвертый метод (Кэтсайд, Ли и Тудэй, не опубликовано). Большинство обменов между разными хромосомами, обнаруживаемых в ядре, облученном на стадии расщепленных хромосом, относится к категории хроматидных обменов, при которых одна из хроматид каждой хромосомы разрывается и обмен происходит между этими двумя разрывами. Некоторое число aberrаций можно охарактеризовать как результат обмена между изохроматидным и хроматидным разрывами. Оказалось, что при облучении рентгеновыми лучами c/i обмены происходят в 8,74 раза реже, чем обычные c/c обмены. Следовательно, на каж-

¹ В табл. 18 указана длина пробега на 1 $\mu\text{к}^3$. Умножение этих величин на объем ядра (905 $\mu\text{к}^3$) дает d .

² Если применять эту формулу или формулу для двуударных обменов к расщепленным хромосомам, то ξ следует заменить величиной ($\xi - 2c$), где c — коэффициент возникновения изохроматидных разрывов на клетку на 1 p . Основание для этой замены заключается в том, что изохроматидные разрывы не могут участвовать в обменах.

дый вызванный рентгеновыми лучами первичный изохроматидный разрыв приходится 17,48 первичных хроматидных разрывов. Однако число хроматидных разрывов, обнаруженных в фиксированных ядрах в данных опытах, было в 3,843 раза больше числа изохроматидных разрывов. Отсюда следует, что доля f сохранившихся первичных хроматидных разрывов составляет лишь $3,843/17,48=0,22$ доли z сохранившихся изохроматидных разрывов. Если принять $z=0,5$, то $f=0,11$.

Пятый метод. Если допустить, что для возникновения первичного хроматидного разрыва необходимо прохождение ионизирующей частицы через одну из хроматид, а для возникновения изохроматидного разрыва — прохождение ионизирующей частицы через обе хроматиды, то можно определить величины ξ и f , исходя из рассмотрения относительной частоты хроматидных и изохроматидных разрывов. Если рассматривать сестринские хроматиды как пару параллельных цилиндров, находящихся друг от друга (от оси до оси) на расстоянии s , то можно показать, что вероятность прохождения ионизирующей частицы через одну из сестринских хроматид, так же как и через другую, будет равна

$$g = \frac{2}{\pi} \left\{ \Phi - \frac{s}{2r} (1 - \cos \Phi) \right\},$$

где $\Phi=2r/s$. В зависимости от расстояния между хроматидами g принимает различные значения (табл. 66): от 0,363 для соприкасающихся хроматид до 0,053 для хроматид, свободное расстояние между которыми равно пяти диаметрам хроматиды.

Таблица 66

Геометрический фактор при изохроматидных разрывах

Расстояние между хроматидами в диаметрах	0	0,5	1,0	1,5	2	3	5
$2rs$	1,0	0,67	0,5	0,4	0,33	0,25	0,167
g	0,363	0,222	0,163	0,128	0,106	0,179	0,053

Мы не можем быть уверены в том, что ионизирующая частица, проходящая через хроматиду, обязательно разрывает ее. Обозначим буквой p вероятность (≤ 1), что это произойдет, буквой z — отношение числа наблюдаемых изохроматидных разрывов к числу первичных изохроматидных разрывов (остаток которых воссоединяется). Тогда отношение числа наблюдаемых изохроматидных разрывов к числу первичных хроматидных разрывов будет равно $\frac{1}{2} zpg$ (коэффициент $\frac{1}{2}$ вводится на том основании, что при изохроматидном разрыве рвутся две хроматиды). Принимая, как и ранее, $z=0,5$ и помня, что p не может быть больше единицы, а g — больше 0,363, приходим к выводу, что это отношение меньше 0,091.

Число изохроматидных разрывов на клетку на одну ϕ -единицу, полученное в опытах с нейтронами, равно $0,99 \cdot 10^{-2}$ (см. табл. 64). Следовательно, $\xi > 0,99 \cdot 10^2 : 0,091$, т. е. $\xi > 0,11$, откуда $f < 0,22$.

Мы не применяем этого метода к изохроматидным разрывам, вызванным α - и рентгеновыми лучами, из-за осложнений, которые будут обсуждаться ниже.

Значения величин ξ и f , определенные пятью методами, приведены в табл. 67. Для нерасщепленных хромосом эти значения слишком малочисленны и разноречивы, чтобы на их основании можно было сделать какие-либо количественные выводы. Однако не приходится сомневаться, что число первичных разрывов значительно превосходит число разрывов, видимых после фиксации.

Соответствие между величинами ξ , полученными разными методами, и данными о расщепленных хромосомах достаточно, чтобы считать, что средние значения ξ определены с известной степенью надежности.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Доля неспособных к соединению разрывов f , вызванных нейтронами и рентгеновыми лучами, одинакова, а вызванных α -лучами значительно выше.
2. Число первичных разрывов на единицу дозы ξ возрастает в порядке: рентгеновы лучи — α -лучи — нейтроны. Следовательно, эффективность на одну

Таблица 67

Число первичных разрывов на клетку на 1 p^* , ξ и доля первичных разрывов, неспособных к соединению f

Применяемый метод	Рентгеновы лучи		Нейтроны		α -Частицы	
	ξ	f	ξ	f	ξ	f
Расщепленные хромосомы						
Первый	0,086	0,094	0,206	0,094	0,083	0,67
Третий	0,098	0,081	0,213	0,090	0,114	0,33
Четвертый	0,075	0,110	—	—	—	—
Пятый	—	—	>0,11	<0,22	—	—
Принятые значения . .	0,09	0,09	0,21	0,09	0,10	0,5
Нерасщепленные хромосомы						
Второй						
данные К. Сакса	>0,014	<0,050	—	—	—	—
данные Ньюкомба	0,010	0,078	—	—	—	—
Третий	0,066	0,010	0,150	0,019	—	—

* На одну γ -единицу в случае нейтронов.

ионизацию возрастает с увеличением плотности ионизации от рентгеновых лучей к нейтронам, но падает при дальнейшем увеличении плотности ионизации с переходом от нейтронов к α -лучам. Значение этого факта обсуждается ниже.

Согласие результатов определения величин ξ и f разными методами служит косвенным подтверждением общей правильности основных постулатов теории.

Пятым методом определяется лишь верхний предел f и нижний ξ , поскольку à priori величинам g и p можно приписать лишь верхние пределы (см. табл. 65). Предел для ξ , определенный пятым методом, отличается от вероятных величин не более чем вдвое. Это показывает, что действительные величины g и p не более чем вдвое меньше этих верхних пределов. Иными словами, если сестринские хроматиды не соприкасаются за 24 ч до метафазы, то их разделяет расстояние не больше одного диаметра (при этом $g=0,163$), и если протон, проходящий через хроматиду, не обязательно вызывает разрыв, то вероятность того, что он его вызовет, будет не менее 1/2.

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛИЧЕСТВА АБЕРРАЦИЙ У ТРАДЕСКАНЦИИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭКСПОЗИЦИИ

Обсуждая вопрос об обменах, мы предполагали, что все первичные разрывы существуют в ядре одновременно. Это справедливо для тех случаев, когда доза задается в течение очень короткого периода. Если же доза растянута на более длительное время путем фракционирования или путем использования слабой интенсивности, многие разрывы успевают воссоединиться раньше, чем возникнут другие, с которыми они могли бы вступить в обмен. Благодаря этому количество обменов, вызванное при облучении рентгеновыми лучами в данной дозе, уменьшается с увеличением продолжительности экспозиции. Сделав определенные допущения относительно времени, в течение которого разрыв остается

свободным, мы можем вывести теоретическую формулу¹, характеризующую зависимость количества обменов от длительности экспозиции. Наоборот, путем приведения подобной формулы в соответствие с экспериментальными данными мы можем определить среднее время, в течение которого разрыв остается свободным до его воссоединения или вступления в обмен.

Поскольку громадное большинство первичных разрывов, вызванных в ядре рентгеновыми лучами, воссоединяется в целях упрощения, мы можем допустить без большой ошибки, что постепенное уменьшение числа свободных разрывов, происходящее после облучения, зависит исключительно от их воссоединения, и пренебречь тем фактом, что небольшую роль в этом уменьшении играют также обмены. Тогда, если в момент $t=0$ в ядре имеется n_0 разрывов, то по истечении времени t (при отсутствии дальнейшего облучения) число это станет равным $n_0 f(t)$, где $f(t)$ — убывающая функция t .

Вероятность вступления данного разрыва в обмен в течение какого-либо краткого промежутка времени пропорциональна числу других разрывов в пределах досягаемости (т. е. в пределах радиуса h). Среднее число разрывов в пределах этого радиуса представляет собой часть общего числа разрывов n , имеющихся в данный момент в ядре. Таким образом, число разрывов, перекombинирующихся в единицу времени, пропорционально n^2 и равно βn^2 . Это выражение аналогично уравнению бимолекулярной реакции в химии или уравнению рекомбинации положительных и отрицательных ионов в электричестве. Общее число возникающих обменов может быть выражено формулой

$$\int \beta n^2 dt = \beta n_0^2 \int \{f(t)\}^2 dt, \quad (\text{VII.5})$$

в которой интегрирование распространяется на период, в течение которого существуют разрывы в клетке.

Дальнейший анализ требует знания функции $f(t)$. Простейшее предположение заключается в том, что все разрывы после их возникновения остаются открытыми в течение постоянного времени τ , после чего разрывы воссоединяются по-старому, если только до этого они не приняли участие в обменах. Такое единообразие в поведении, однако, мало вероятно, и поэтому в основу вычислений мы положили допущение, что $n/n_0 = f(t) = e^{-t/\tau}$, т. е. $dn/dt = -n/\tau$. Это значит, что период между разрывом и воссоединением в среднем равен τ , фактические же периоды существования свободных разрывов распределены асимметрично вокруг этого среднего. Выбор данной функции находит себе известное оправдание в упомянутой выше аналогии с химической реакцией. Если соединение концов, возникших в результате разных разрывов, аналогично реакции второго порядка, то соединение концов, возникших в результате одного разрыва, можно рассматривать как реакцию первого порядка, характеризующуюся уравнением избранного нами типа.

Предположим, что при облучении клетки с интенсивностью I р/мин темп возникновения первичных разрывов² будет равен ξI .

Принимая во внимание темп воссоединения, получаем

$$\frac{dn}{dt} = \xi I - \frac{n}{\tau}, \quad (\text{VII.6a})$$

откуда

$$n = \xi I \tau (1 - e^{-t/\tau}).$$

Предположим, что по истечении времени $t=T$ облучение прекращается, тогда n будет уменьшаться согласно уравнению

$$n = \xi I \tau (1 - e^{T/\tau}) e^{-(t-T)/\tau}. \quad (\text{VII.6б})$$

¹ Формула выведена Ли и Кэтсайдом (1942). Другой метод расчетов предложили Маринелли, Небель, Джайлс и Чарльз (1942).

² Строго говоря, придерживаясь нашего определения, мы должны были бы на протяжении всего этого раздела вместо ξ писать $\xi(1-f)$. Однако игнорирование коэффициента $(1-f)$ не отражается на функции.

Подставляя эти значения n в уравнение (VII.5) и интегрируя его, определяем общее число обменов, которое равно

$$\int \beta n^2 dt = \frac{1}{2} \xi^2 \beta \tau (IT)^2 G,$$

где

$$G = 2(\tau/T)^2 \{T/\tau - 1 + e^{-T/\tau}\}. \quad (\text{VII.7})$$

Таким образом, число обменов, происходящих в клетке под влиянием облучения в дозе $D=IT$, пропорционально произведению квадрата дозы на значение функции G

$$(\text{Доза})^2 \cdot G. \quad (\text{VII.8})$$

Значения функции G приведены в табл. 68. Из таблицы видно, что при $T=0$ $G=1$, при увеличении T уменьшается G . Если изменить дозу путем изменения интенсивности облучения при постоянной экспозиции, то согласно этой теории

Таблица 68

Значения функции G в теории зависимости числа обменов от экспозиции и интенсивности облучения
(например, $G=0,438$, когда продолжительность экспозиции T такова, что $T/\tau=3,2$)

T, τ	T/τ									
	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	1,000	0,967	0,937	0,907	0,879	0,852	0,827	0,802	0,779	0,757
1	0,736	0,715	0,696	0,678	0,660	0,643	0,626	0,611	0,596	0,581
2	0,568	0,554	0,542	0,529	0,518	0,506	0,495	0,485	0,475	0,465
3	0,456	0,446	0,438	0,429	0,421	0,413	0,405	0,398	0,391	0,384
4	0,377	0,371	0,365	0,358	0,353	0,347	0,341	0,336	0,331	0,325
5	0,321	0,316	0,311	0,307	0,302	0,298	0,294	0,290	0,286	0,282
6	0,278	0,274	0,271	0,267	0,264	0,260	0,257	0,254	0,251	0,248
7	0,245	0,242	0,239	0,236	0,234	0,231	0,229	0,226	0,224	0,221
8	0,219	0,216	0,214	0,212	0,210	0,208	0,206	0,203	0,201	0,199
9	0,198	0,196	0,194	0,192	0,190	0,188	0,187	0,185	0,183	0,182
	0,0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8
10	0,180	0,177	0,174	0,171	0,168	0,165	0,163	0,160	0,158	0,155
12	0,153	0,150	0,148	0,146	0,144	0,142	0,140	0,138	0,136	0,134
14	0,133	0,131	0,129	0,128	0,126	0,124	0,123	0,121	0,120	0,119
16	0,117	0,116	0,115	0,113	0,112	0,111	0,110	0,108	0,107	0,106
18	0,105	0,104	0,103	0,102	0,101	0,100	0,0987	0,0978	0,0968	0,0959
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
20	0,0950	0,0907	0,0868	0,0832	0,0799	0,0768	0,0740	0,0713	0,0689	0,0666
30	0,0644	0,0624	0,0605	0,0588	0,0577	0,0555	0,0540	0,0526	0,0512	0,0500

и в соответствии с экспериментальными данными К. Сакса число возникающих обменов будет пропорционально квадрату дозы. Если при постоянной дозе изменять интенсивность облучения, то число обменов будет прямо пропорционально G . Иными словами, кривая, характеризующая число обменов в зависимости от продолжительности облучения, будет тождественна с графическим изображением функции G . Это обстоятельство дает простейший метод определения τ путем сопоставления с экспериментом.

В опытах К. Сакса (1939, 1940)¹, проведенных при комнатной температуре как для хроматидных, так и для хромосомных разрывов, $\tau=4$ мин. Из рис. 41, а видно, что теоретическая кривая, характеризующая хромосомные обмены, согласуется с данными Сакса (1940, рис. 4), полученными при постоянной дозе 320 p, растянутой на разные промежутки времени путем изменения интенсивности облучения. Соответствие получается удовлетворительным. Повторение этих опытов в разных лабораториях дало различные экспериментальные кривые и соответственно разные значения τ (см. рис. 36, кривые 1 и 2). По-видимому, τ зависит также от температуры (К. Сакс и Эндман, 1939; Кэтчсайд, Ли и Тудэй, не опубликовано).

Данные Сакса по хроматидным обменам основаны на опытах несколько иного типа, в которых облучение производилось при постоянной интенсивности, но доза разбивалась на три 2-минутные экспозиции с промежутками между ними различной продолжительности. В разных опытах эти промежутки были равны 0,3; 9 и 27 мин. Приложение теории к опытам этого типа не представляет затруднений, но несколько утомительно. Первая стадия заключается в вычислении числа свободных разрывов, имеющихся в каждый данный момент. В течение фракции дозы и продолжительности экспозиции T_1 число разрывов увеличивается по уравнению (VII.6a), в течение промежутка T_2 между облучениями оно уменьшается в соответствии с уравнением (VII.6б). Таким образом, по истечении времени T_1+T_2 число свободных разрывов будет равно

$$n_2 = \xi I \tau (1 - e^{-T_1/\tau}) e^{-T_2/\tau}.$$

В течение следующей фракции дозы T_3 число разрывов опять возрастает по дифференциальному уравнению $dn/dt = \xi I - n/\tau$ при начальной величине n_2 . Решение этого дифференциального уравнения имеет вид

$$n = \xi I \tau (1 - e^{-t/\tau}) + n_2 e^{-t/\tau}.$$

Таким образом, в конце промежутка T_4 между облучениями число свободных разрывов будет равно

$$n_4 = \xi I \tau (1 - e^{-T_3/\tau}) e^{-T_4/\tau} + n_2 e^{-(T_3+T_4)/\tau}$$

и т. д. Вычисление $\int \beta n^2 dt$ приводит, в конце концов, к определению числа обменов. Рис. 42, б иллюстрирует соответствие теории экспериментальным данным

¹ Чтобы привести показатели шкалы ординат к числу обменов на одну клетку, мы помножили их на 0,03 и включили вычисленные средние ошибки, приняв среднее квадратическое отклонение величины, основанной на изучении n разрывов, за $1/\sqrt{n}$.

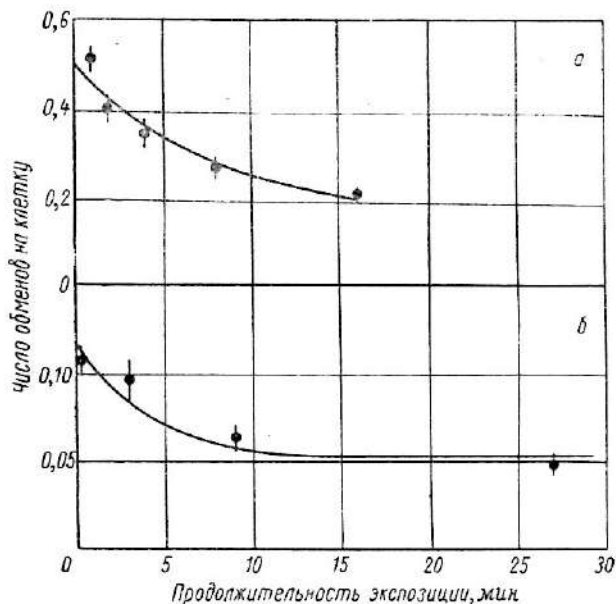


Рис. 41. Уменьшение числа обменов, вызванных одной и той же дозой рентгеновых лучей в микроспорах традесканции с увеличением длительности экспозиции: а — хромосомные обмены (непрерывное облучение в течение указанного времени в дозе 320 p); б — хроматидные обмены (доза 150 p, разбитая на три двухминутные фракции с промежутками между ними 0,3; 9 и 27 мин). Кривые вычислены теоретически, точки — данные опытов К. Сакса.

при условии, что, как и при обработке данных по хромосомным обменам, t принято равным 4 мин. В результатах, полученных Саксом, нет указаний на существование различий в темпах воссоединения разрывов расщепленных и нерасщепленных хромосом.

Если изменять дозу путем изменения экспозиции при постоянной интенсивности облучения, то с увеличением дозы уменьшается G , и уравнение (VII.8) показывает, что количество разрывов возрастает медленнее квадрата дозы. К. Сакс (1938) определял¹, что число хромосомных обменов, полученных

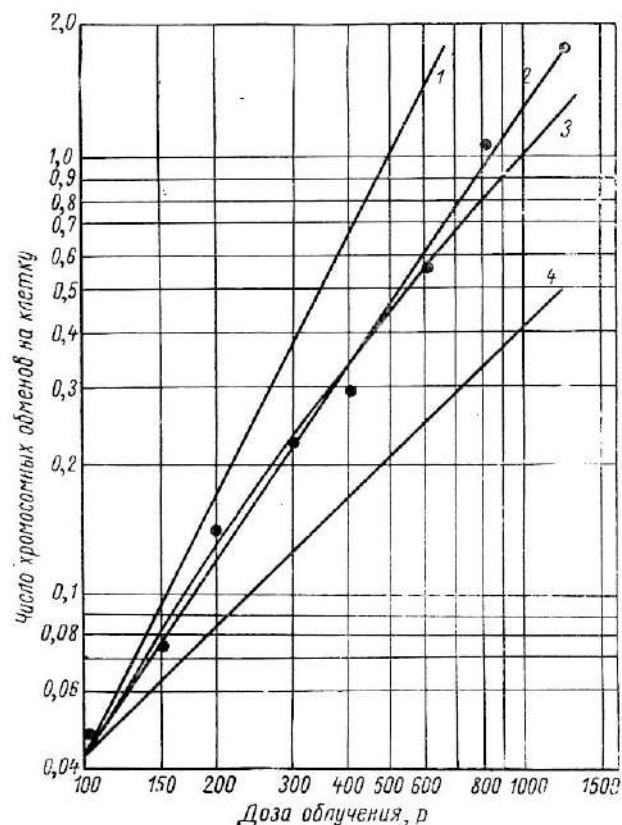


Рис. 42. Зависимость числа хромосомных обменов у традесканции от дозы при постоянной интенсивности 25 р/мин (рентгеновы лучи). Точки — экспериментальные данные К. Сакса:

1 — квадрат дозы; 2 — доза в степени 1,5; 3 — произведение квадрата дозы на величину G ; 4 — доза в первой степени.

при облучении с постоянной интенсивностью (25 р/мин), возрастает пропорционально дозе в степени 1,5. Полученные им результаты показаны на рис. 42 (доза и число обменов нанесены в логарифмическом масштабе). При этом способе изображения частота, пропорциональная какой-либо степени дозы, характеризуется прямой линией. Экспериментальные точки лежат между кривой 1, которая соответствует пропорциональности квадрату дозы, и кривой 4, соответствующей пропорциональности дозы первой степени, располагаясь близко к кривой 2, которая соответствует пропорциональности дозы в степени 1,5. Кривая 3 представляет произведение квадрата дозы на величину G , где G вычислялось при $t=4$ мин в соответствии с экспериментальными данными Сакса о зависимости числа разрывов от продолжительности экспозиции при постоянной дозе (см. рис. 41, а). Эта кривая удовлетворительно представляет экспериментальные

данные, если не считать некоторого отклонения при больших дозах (соответствующих экспозициям, превышающим 30 мин).

Показателю степени 1,5 не следует придавать особого теоретического значения на том основании, что кривая пропорциональности дозе в степени 1,5 хорошо согласуется с данными эксперимента. Если бы те же дозы были даны при меньшей интенсивности облучения, мы получили бы меньший показатель степени. А если бы облучение производилось при более высокой интенсивности, то мы получили бы и больший показатель степени, который при достаточно большой интенсивности приближался бы к двум. Экспериментальные кривые, показанные на рис. 38, а, характеризуют влияние интенсивности облучения на форму кривой зависимости от дозы.

¹ Сакс учитывал центрические кольца и дицентрические хромосомы.

С помощью функции G можно определить характер зависимости числа разрывов от дозы и интенсивности в опытах, в которых экспозиция не превышает 30 мин. В опытах, в которых экспозиции были более длительными, теоретическая кривая при наибольших экспозициях лежит ниже экспериментальной. Рис. 42 иллюстрирует это явление на примере опыта по определению зависимости числа обменов от экспозиции при постоянной интенсивности. Такое явление также наблюдалось в опытах по определению зависимости числа обменов от продолжительности экспозиции при постоянной дозе (Кэтчсайд, Ли и Тудэй, не опубликовано). Его можно объяснить либо тем, что число разрывов в ядре уменьшается более постепенно, чем это предполагает формула $-dn/dt = n/\tau$, либо тем, что ощутимая доля вызванных рентгеновыми лучами обменов относится к категории одноударных и число этих обменов, конечно, не зависит от продолжительности экспозиции. Этот вопрос остается пока невыясненным.

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ

При помощи методов, описанных выше, можно было на основании экспериментально полученных данных о частоте аберраций определять число первичных хроматидных разрывов ξ на клетку на 1 р (или на 1 v -единицу), вызываемых рентгеновыми лучами, нейтронами и α -лучами в микроспорах традесканции, облученных на стадии расщепленного хромосом (т. е. за 24 ч до метафазы первого гаплоидного митоза). Средние величины ξ приведены в табл. 69. Кроме

Таблица 69

Число первичных разрывов хроматид на клетку на 1 р (ξ)
у традесканции*

Излучение	ξ
Рентгеновы лучи (0,15 или 1,5 Å)	0,09
» » (4,15 Å)	0,17
» » (8,3 Å)	0,010
Нейтроны (Li+дейтроны 0,9 Мэв)	0,21
α -Частица (Rn+RaA+RaC')	0,10

* На одну v -единицу в случае нейтронов.

того, в ней указаны значения ξ для мягких рентгеновых лучей с длиной волны 1,5; 4,1 и 8,3 Å, полученные на основании допущения, что при различной длине волны они пропорциональны соответствующей частоте хроматидных разрывов на 1 р, указанной в табл. 63. Как известно (см. табл. 67), доли способных к соединению разрывов заметно не различаются при облучении рентгеновыми лучами со средней длиной волны, с одной стороны, и нейтронами — с другой, поэтому представляется вероятным, что они одинаковы и для рентгеновых лучей с различной длиной волны и что мы приняли правильный способ определения ξ для мягких рентгеновых лучей. Выше было высказано предположение, что разрыв хроматиды вызывается одной ионизирующей частицей. Теперь можно ответить на вопрос, вызывается разрыв одной или многими ионизациями. Критерии зависимости эффекта радиации от единичных ионизаций подробно рассматривались в гл. III. Одно из свидетельств в пользу такого предположения заключается в понижении эффективности различных излучений, т. е. числа разрывов на единицу дозы (в данном случае ξ), по мере увеличения плотности ионизации, т. е. от рентгеновых лучей к нейтронам и далее к α -лучам. Данные табл. 69, однако, показывают, что нейтроны не менее, а более эффективны, чем рентгено-

вы лучи. Отсюда следует, что единичная ионизация неспособна вызвать разрыв и что для этого необходимо много ионизаций. Точнее, если в опытах с нейтронами более плотно ионизирующие частицы (протоны) на 1 мк пробега вызывают в n раз больше ионизаций, чем менее плотно ионизирующие частицы (электроны) в опытах с рентгеновыми лучами, то большая эффективность нейтронов на одну ионизацию показывает, что вероятность разрыва при прохождении протона более чем в n раз превышает соответствующую вероятность при прохождении электрона. Если мы построим теоретические кривые зависимости вероятности разрыва хромосомы ионизирующей частицей от плотности вызываемой ею ионизации, то этот процесс скорее будет характеризовать кривая 2, чем кривая 3 или 4 (рис. 43). Существенной особенностью этой кривой, связанной с большей эффективностью нейтронов на одну ионизацию, является наличие у нее круто поднимающейся части, на протяжении которой вероятность разрыва возрастает быстрее первой степени плотности ионизации. Крайней формой кривой 2

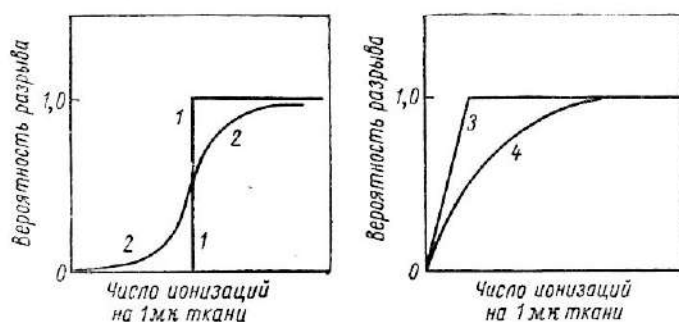


Рис. 43. Гипотетическая связь между плотностью ионизации, вызываемой частицей, и вероятностью возникновения разрыва при пересечении хроматиды этой частицей.

будет изломанная под прямым углом кривая 1. Хотя она и менее вероятна, чем плавная кривая 2, мы принимаем ее в некоторых вычислениях, так как это их упрощает. Допустимое в этом случае упрощение не столь абсурдно, каким оно могло быть, если бы истинная кривая имела форму кривой 4.

Альфа-лучи, ионизирующие с еще большей плотностью, чем протоны, вызывают меньше первичных разрывов на одну ионизацию (см. табл. 69). Отсюда следует, что точка, соответствующая плотности ионизации, вызываемой α -лучами, лежит в той части кривой 2, где вероятность разрыва возрастает медленнее первой степени дозы. Она, следовательно, находится за перегибом кривой, и, очевидно, вероятность разрыва хроматиды при прохождении через нее α -частицы близка к единице.

Мы можем получить дальнейшие свидетельства в пользу того же предположения, приняв во внимание размеры хроматид. Длина гаплоидной хромосомной нити традесканции равна 486 мк, а диаметр нити считается равным 0,1 мк (Х. Дж. Сакс и К. Сакс, 1935; К. Сакс, 1938)¹. Следовательно, объем всех 12 хроматид ядра на стадии профазы равен 7,63 мк³. Поскольку общая длина пробега α -частицы на 1 р в 1 мк³ равна $0,56 \cdot 10^{-3}$ мк (см. табл. 18), общая длина пробега α -частицы в пределах хроматидной нити равна $4,3 \cdot 10^{-3}$ мк на 1 р, а число пересечений α -частицы с хроматидной нитью 0,043 на 1 р³. Если принять во внима-

¹ Эти размеры наблюдаются на стадии пахинеи, на которой хромосомы сильно растянуты.

² Если прямая линия случайно пересекает длинный цилиндр, то средняя длина отрезка прямой линии, лежащего в пределах цилиндра, равна диаметру цилиндра, т. е. для хроматидной нити она равна 0,1 мк.

ние и δ -лучи (см. табл. 18), то общее число пересечений α - и δ -лучей с хроматидной нитью будет равно 0,113 на 1 p .

Число первичных разрывов хроматид на 1 p , равное 0,10, совместимо с представлением о том, что вероятность разрыва хроматиды α -частицей, пересекающей ее, равна приблизительно единице.

Произведя подобные вычисления для нейтронов (физические данные см. в табл. 18), мы находим, что среднее число пересечений хроматид одними протонами на 1 ν -единицу равно 0,31. Если же учесть и δ -лучи, то оно будет равно 0,40. Сравнивая эту величину с величиной ξ (см. табл. 69), т. е. с числом первичных разрывов хроматид на 1 ν -единицу, мы замечаем, что она равна 0,21. Поэтому вероятность разрыва хроматиды протоном несколько меньше единицы. Протоны, пронизывающие ткань в этих экспериментах, фактически обладают весьма различной энергией и, следовательно, вызывают ионизацию различной плотности. По-видимому, вероятность разрыва хроматиды менее энергичными, т. е. вызывающими более плотную ионизацию, протонами при их прохождении через нее практически равна единице, тогда как вероятность ее разрыва более энергичными, т. е. менее плотно ионизирующими, протонами значительно меньше.

Этот вывод подсказан опытами Джайлса (см. рис. 38, б), в которых уменьшение средней энергии нейтронов, т. е. увеличение плотности ионизации, приводило к некоторому увеличению числа аберраций на одну ионизацию.

По этим причинам представляется вероятным, что восходящая часть кривой 2 на рис. 43 приблизительно соответствует плотности ионизации, вызываемой протонами в опытах с нейтронами.

Теперь мы попытаемся объяснить изменение числа первичных разрывов на 1 p в опытах с рентгеновыми лучами в зависимости от длины волны последних. При равных дозах рентгеновых лучей и нейтронов в опытах с рентгеновыми лучами ионизирующими частицами пронизывается гораздо больше хроматид, чем в опытах с нейтронами (это можно заметить, сравнивая данные об общей длине пробега ионизирующих частиц в ткани, приведенные в табл. 18). И тем не менее рентгеновы лучи вызывают меньше разрывов. Таким образом, вероятность разрыва хроматиды в результате прохождения через нее электрона довольно низка, что объясняется значительно меньшей плотностью ионизации на пути пробега электрона по сравнению с плотностью ионизации на пути пробега протона. Число ионизаций, вызываемых электроном на 1 μk пробега, быстро увеличивается к его концу и на протяжении последних нескольких десятых микрона становится одного порядка с числом ионизаций на пути протона, обладающего энергией в несколько мегаэлектронвольт. Если в этой части пробега электрон пересечет хроматиду, вероятность ее разрыва должна быть достаточно высока. Однако плотность ионизации в начале пробега электрона, например, обладающего энергией 20 $k\text{эв}$, в несколько десятков раз меньше, чем на последнем этапе пробега, равном 0,1 μk . Если принять во внимание, с какой скоростью по мере уменьшения плотности ионизации уменьшается вероятность разрыва хроматиды ионизирующей частицей (см. кривую 2 на рис. 43), то станет очевидным, что вероятность разрыва хроматиды при пересечении ее электроном, находящимся в начальной части пути, очень мала. Таким образом, электрон практически не способен вызвать разрыв, если только плотно ионизирующий «хвост» его пробега не пересечет хроматиду. В последнем случае вероятность разрыва может быть достаточно высокой.

Этот взгляд подкрепляют следующие соображения.

Энергия мягких рентгеновых лучей с длиной волны $\lambda = 1,5$ и $4,15 \text{ \AA}$ рассеивается в результате вырывания фотоэлектронов с энергией 7,5 и 2,5 $k\text{эв}$ соответственно. При равной энергии рентгеновых лучей число фотоэлектронов, вырываемых при облучении лучами с длиной волн 1,5 и $4,15 \text{ \AA}$, находится в отношении 1 : 3 (см. табл. 18). Отношение же чисел первичных хроматидных разрывов на 1 p равно 1 : 1,9 (см. табл. 69). Отсюда следует, что отношение эффективностей лучей с такой длиной волн на 1 p равно 1,56 : 1. Отрезок пути фото-

электрона, обладающего энергией 7,5 кэв и имеющего длину пробега, равную $1,5 \text{ мк}^1$, на протяжении которого он отдает последние 2,5 кэв своей энергии, конечно, неотличим от всего пробега фотоэлектрона с энергией 2,5 кэв (пробег его равен $0,23 \text{ мк}$). Следовательно, вероятность разрыва хроматиды электроном с энергией 7,5 кэв на протяжении первых $1,27 \text{ мк}$ пробега почти вдвое меньше вероятности разрыва на протяжении последних $0,23 \text{ мк}$ пробега. Таким образом, представление об эффективности электрона в конце пробега, на протяжении остальной части практически неэффективного, подкрепляется экспериментальным определением относительной эффективности рентгеновых лучей с длиной волн 1,5 и 4,1 Å.

Для проведения вычислений примем упрощенную модель, допустив, что вероятность разрыва хроматиды при пересечении ее электроном, вызывающим

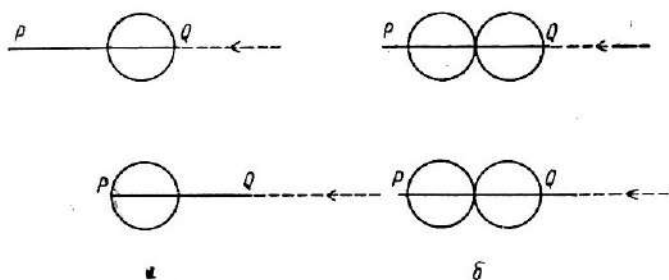


Рис. 44. Прохождение электрона через хроматиду (а) или через сестринские хроматиды (б).

большую плотность ионизаций в конце пробега, равна единице, а при пересечении ее электроном в начале пробега — равна нулю. Отсюда можно вычислить длину l конечной части пробега и предсказать характер изменения эффективности излучений в зависимости от длины волны.

На рис. 44 показана схема прохождения электрона через хроматидную нить. Эффективный «хвост» пробега электрона представлен отрезком PQ , остальная же, неэффективная часть — прерывистой линией. Чтобы отрезок пути PQ пересек хроматиду и остался параллельным направлению, в котором он начерчен, надо, чтобы точка P находилась где-то в пределах объема, равного $A(l-2r)$, где l — длина PQ , A — площадь сечения хроматиды, обращенного к электрону, и $2r$ — средняя длина пробега электрона в хроматиде радиусом r . Площадь сечения хроматиды, обращенная к электрону, путь которого перпендикулярен ее оси, равна произведению *длины* хроматиды на ее *диаметр*. Однако если учесть, что направление пробега электрона может составлять любой угол с осью хроматиды, то это произведение следует разделить на $\frac{1}{4} \pi$. На этом основании общая площадь сечения всех 12 хроматид (гаплоидная длина которых равна 486 мк , а диаметр $0,1 \text{ мк}$) составит $A=76,3 \text{ мк}$. Таким образом, если рентгеновы лучи образуют n свободных электронов на 1 мк^3 на 1 р , ожидаемое число первичных разрывов хроматид на 1 р будет равно

$$\xi = nA(l-2r), \quad (\text{VII.9})$$

где

$$A = 76,3 \text{ мк}^2 \text{ и } 2r = 0,1 \text{ мк}.$$

В этой формуле l — длина конечной, наиболее эффективной части пробега электрона или длина всего пробега, если последний столь короток, что не имеет неэффективной части. Для рентгеновых лучей с длиной волны $4,15 \text{ Å}$ $n=0,0201$ электрона на 1 мк^3 на 1 р (см. табл. 18) и $\xi=0,17$ (см. табл. 69). Подставляя эти значения в уравнение (VII.9), получаем $l=0,211 \text{ мк}$.

¹ Длину пробега см. в табл. 10.

Фотоэлектроны, вырываемые рентгеновыми лучами с этой длиной волны, обладают энергией 2,5 кэв, и длина их пробега равна 0,23 мк. Приблизительное равенство этой величины и определенной нами величины l заставляет предполагать, что фотоэлектрон с этой энергией эффективен на протяжении всего пробега. Длина конечной, наиболее эффективной части пробега более энергичных фотоэлектронов должна поэтому быть не менее 0,2 мк.

Длину конечной, наиболее интенсивно ионизирующей части пробега можно определить и для более жестких рентгеновых лучей. Для рентгеновых лучей с длиной волны 1,54 Å $n=0,0067$ электрона на 1 мк³ на 1 р (см. табл. 18) и $\xi=-0,09$ (см. табл. 69). Подставляя эти значения в уравнение (VII.9), находим,

что длина l эффективной конечной части пробега электрона равна 0,28 мк и отдаваемая этим электроном энергия (см. табл. 10) равна 2,8 кэв. Теперь, пользуясь уравнением (VII.9), можно построить теоретическую кривую, которая будет характеризовать изменение ξ в зависимости от длины волны в области мягких рентгеновых лучей¹. Эта вычисленная кривая показана на рис. 45. Изложенная теория в общем хорошо согласуется с экспериментальными данными.

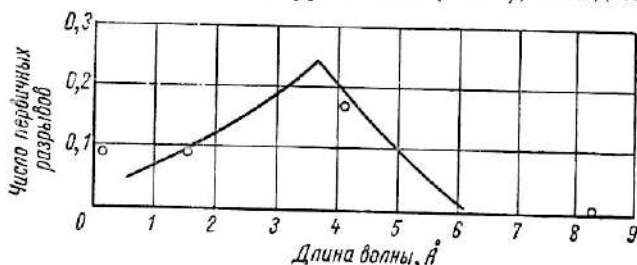


Рис. 45. Зависимость числа первичных разрывов хроматид на 1 р (ξ) от длины волны мягких рентгеновых лучей. Кривая вычислена теоретически, точки основаны на экспериментальных данных.

Приняв $l=0,28$ мк и пользуясь данными табл. 10, можно установить, что энергия, отдаваемая в хроматиде, имеющей диаметр 0,1 мк, электроном, пересекающим ее той частью своего пробега, в которой он вызывает меньшую плотность ионизации, равна примерно 0,6 кэв, что соответствует 15—20 ионизациям. Таково, следовательно, минимальное количество энергии, рассеяние которой в хроматиде достаточно для того, чтобы вероятность разрыва приблизилась к единице.

Следующее из теоретической кривой непрерывное быстрое уменьшение числа первичных разрывов на 1 р с уменьшением длины волны не оправдывается в опытах с длиной волны, меньшей 1,5 Å². Этому факту можно дать два объяснения. Во-первых, на пути электронов с высокой энергией, вырываемых в ткани под влиянием коротковолновых рентгеновых лучей, возникают вторичные электроны (δ-электроны), которые ответвляются от линии главного пробега. Те из δ-электронов, длина пробега которых превосходит 0,1 мк, могут также вызвать разрывы в добавление к разрывам, вызываемым основными электронами к концу их пробега.

Поэтому с уменьшением длины волны число разрывов на 1 р стремится не к нулю, а к некоторому пределу³. Однако вычисления, основанные на распределении энергий δ-электронов (см. табл. 16), показывают, что разрывов, вызываемых δ-электронами, недостаточно для получения экспериментально установленной величины в 0,09 первичных разрывов на 1 р при длине волны 0,15 Å (см. табл. 69). Поэтому приходится предполагать действие еще и другого

Поэтому с уменьшением длины волны число разрывов на 1 р стремится не к нулю, а к некоторому пределу³. Однако вычисления, основанные на распределении энергий δ-электронов (см. табл. 16), показывают, что разрывов, вызываемых δ-электронами, недостаточно для получения экспериментально установленной величины в 0,09 первичных разрывов на 1 р при длине волны 0,15 Å (см. табл. 69). Поэтому приходится предполагать действие еще и другого

¹ Величина n получена путем интерполяции данных табл. 18. Длина $l = 0,28$ мк или длине пробега фотоэлектрона, если он короче. Для длины волны λ мы принимаем, что энергия фотоэлектрона равна $1,24/\lambda - 0,05$ кэв, и находим соответствующую длину пробега в табл. 10.

² Небольшое уменьшение количества разрывов с уменьшением длины волны все же было найдено. Так, рентгеновы лучи с $\lambda = 0,15$ Å вызывают немного меньше разрывов, чем рентгеновы лучи с $\lambda = 1,5$ Å, а γ-лучи вызывают несколько меньше разрывов, чем рентгеновы лучи с $\lambda = 0,15$ Å (см. табл. 63). Однако это уменьшение более медленное, чем изображенное на рис. 45.

³ Ср. вычисления Фано (1943b).

фактора, который заключается, может быть, в следующем. В основе данных, представленных теоретической кривой (см. рис. 45), лежит довольно грубая модель, согласно которой часть пробега электрона, обуславливающая не столь плотную ионизацию, как его конечная часть, совершенно не вызывает разрывов. Согласованность вычисленных данных, характеризующихся кривой, с экспериментальными данными для разной длины волн, вплоть до $1,5 \text{ \AA}$ (что соответствует фотоэлектронам с энергией $7,5 \text{ кэВ}$), показывает, что вероятность разрыва хроматиды первыми $4,7 \text{ кэВ}$ из $7,5 \text{ кэВ}$ энергии, отдаваемой электроном на его пути, действительно ничтожна по сравнению с вероятностью того, что разрыв будет вызван конечной частью пробега электрона, т. е. когда электрон отдаст последние $2,8 \text{ кэВ}$ энергии.

Однако было бы крайностью предположить, что, например, для электрона, обладающего энергией 50 кэВ , остается в силе допущение, согласно которому вероятность возникновения разрыва при отдаче электроном первых $4,7 \text{ кэВ}$ энергии совершенно ничтожна по сравнению с вероятностью разрыва в то время, когда он отдает последние $2,8 \text{ кэВ}$ энергии. Следовательно, применение уравнения (VII.9) должно быть ограничено областью мягких рентгеновых лучей (т. е. длиной волн, превышающей $1 \text{ \AA}$). Количественной теории, которая была бы приложима и к более жестким лучам, пока еще нет. Для разработки такой теории, вероятно, нужно будет сделать ряд допущений относительно формы кривой зависимости вероятности разрыва от плотности ионизации, вызываемой ионизирующей частицей, при малой плотности ионизации (см. рис. 43, кривая 2). Для мягких рентгеновых лучей разработана теория без подобных допущений, потому что для этой длины волн использование изломанной под прямым углом кривой 1 (см. рис. 43) дает удовлетворительные результаты.

ИЗОХРОМАТИДНЫЕ РАЗРЫВЫ

Величины ξ были определены главным образом на основании полученных в эксперименте данных о количестве хроматидных разрывов на 1ρ , тогда как данные о других типах аберраций играли в расчетах величин ξ лишь вспомогательную роль. Таким образом, соответствие теоретических данных эксперимен-

Таблица 70

Число изохроматидных разрывов на клетку на 1ρ
(или на 1 σ -единицу)

Излучение	Число изохроматидных разрывов на клетку на 1ρ (c)	Число первичных изохроматидных разрывов на клетку на 1ρ (ξ)	Отношение c/ξ
Рентгеновы лучи:			
0,15 или $1,5 \text{ \AA}$	0,0027	0,09	0,030
4,15 $\text{\AA}$	0,0044	0,17	0,026
83 $\text{\AA}$	<0,00009	0,010	<0,009
Нейтроны ($\text{Li} + \text{D}$)	0,0099	0,21	0,047
α -Частицы ($\text{Rn} + \text{RaA} +$ $+ \text{RaC}'$)	0,0210	0,10	0,21

тальным на рис. 45 и связь между величинами ξ для нейтронов и α -частиц, с одной стороны, и числом ионизирующих частиц, пересекающих хроматиды, — с другой, служат проверкой способности теории объяснить полученные в эксперименте данные относительно числа хроматидных разрывов. Теперь переходим к рассмотрению изохроматидных разрывов.

В табл. 70 приведены данные о количестве изохроматидных разрывов на клетку на 1ρ (c) в микроспорах традесканции. Отношение c/ξ в 2 раз больше

отношения числа первичных изохроматидных разрывов к числу первичных хроматидных разрывов¹ и служит, таким образом, показателем относительной частоты возникновения первичных изохроматидных и хроматидных разрывов. Рассмотрим, как объясняются наблюдаемые различия величины c/ξ при разных излучениях.

Согласно данным, приведенным выше и относящимся к изохроматидным разрывам, вызванным нейтронами, $c/\xi = \frac{1}{2} zpg$, где p — вероятность разрыва хроматиды пересекающей ее ионизирующей частицей и g — геометрический фактор, зависящий от расстояния между хроматидами. Таким образом, можно вывести формулу, показывающую число изохроматидных разрывов на клетку на 1 p , которая будет иметь следующий вид:

$$c = \frac{1}{2} zpgnA(l-4r). \quad (\text{VII.10})$$

Сравнение уравнения (VII.10) с уравнением $\xi = nA(l-2r)$ показывает, что для рентгеновых лучей

$$\frac{c}{\xi} = \frac{1}{2} zpg \frac{l-4r}{l-2r}.$$

Эта величина в $(l-4r)/(l-2r)$ раз меньше величины c/ξ для нейтронов. Множитель $(l-2r)$ в уравнении (VII.9) заменен множителем $(l-4r)$ в уравнении (VII.10) на основании предположения, что для того, чтобы вызвать изохроматидный разрыв, нужно, чтобы электрон прошел не через одну, а через две хроматиды (см. рис. 44). Диаметр хроматиды $2r = 0,1$ мк, для рентгеновых лучей с длиной волны меньше $3,8 \text{ \AA}$ $l = 0,28$ мк (длина эффективной конечной части пробега). Таким образом, множитель $(l-4r)/(l-2r) = 0,44$. Согласно данным табл. 70, экспериментально установленное отношение c/ξ для рентгеновых лучей с длиной волны, меньшей $3,8 \text{ \AA}$, и для нейтронов равно 0,64.

Для рентгеновых лучей с длиной волны, превышающей $3,8 \text{ \AA}$, пробег вырываемых электронов не превышает $0,28$ мк и длина l равна длине пробега фотоэлектрона. Таким образом, с увеличением длины волны (и соответствующим укорочением пробега фотоэлектрона) более $3,8 \text{ \AA}$ произведение $(l-0,2)(l-0,1)$ уменьшается в конце концов до нуля. Этот вывод находится в принципиальном согласии с характером изменения величин c/ξ в табл. 70.

Отношение c/ξ , а следовательно, и величина $\frac{1}{2} zpg$ для α -частиц значительно выше, чем для нейтронов. Это зависит от трех причин.

1. Доля изохроматидных разрывов, при которых разорванные концы хроматид не способны к соединению, для α -частиц более высока. Для таких изохроматидных разрывов $z=1$, тогда как для изохроматидных разрывов со способными к соединению концами эта величина, вероятно, меньше единицы.

2. В опытах с нейтронами для протонов p с более высокой энергией, вероятно, меньше единицы. Поэтому для α -частиц p будет выше, чем для протонов.

3. От пробега α -частицы ответвляются многочисленные короткие пробеги δ -электронов. Иногда может случиться, что хотя α -частица пересекает лишь одну из сестринских хроматид, вторая хроматида тем не менее оказывается тоже разорванной, так как ее пересекает δ -электрон, ответвляющийся от пробега α -частицы. Некоторое указание на возможную величину этого эффекта дает тот факт (см. табл. 17), что число δ -электронов, испускаемых на протяжении отрезка пути α -частицы, равного диаметру хроматиды ($0,1$ мк), и имеющих пробег, превышающий диаметр хроматиды (т. е. обладающих энергией больше $1,5 \text{ кэВ}$), равно приблизительно 0,3. Добавление величины такого порядка к g в формуле $c/\xi = \frac{1}{2} zpg$ приводит к значительному увеличению отношения c/ξ , поскольку величина g равна $0,18-0,363$.

¹ Так как z есть отношение числа наблюдаемых изохроматидных разрывов к числу первичных.

Таким образом, изложенная теория качественно объясняет экспериментально установленный факт увеличения отношения числа первичных изохроматидных разрывов к числу первичных хроматидных разрывов при переходе от мягких рентгеновых лучей к жестким и далее к нейтронам и α -частицам.

КРАТКИЕ ВЫВОДЫ

При облучении микроспор традесканции (на стадии расщепленных хромосом) рентгеновыми лучами, нейтронами или радиоактивными излучениями число первичных разрывов хроматид значительно превосходит общее число разрывов, наблюдаемых после фиксации. Большинство разрывов, просуществовав несколько минут открытыми, воссоединяется в старой комбинации. Обмен между разорванными концами возможен, пока разрывы остаются открытыми. Если доза облучения задается в течение короткого промежутка времени, так что все первичные разрывы в ядре оказываются открытыми, то частота вызванных рентгеновыми лучами обменов бывает пропорциональна квадрату дозы. Если доза растянута на более продолжительное время, то возможно воссоединение ранее вызванных разрывов до появления новых, и при этих условиях число вызванных рентгеновыми лучами обменов оказывается сниженным.

Чтобы вероятность обмена между двумя разрывами была сколько-нибудь заметной, они должны происходить на расстоянии, не превышающем 1 μ к.

В опытах с α -частицами и нейтронами, когда при наиболее употребительных дозах ядро пересекается сравнительно небольшим числом ионизирующих частиц, большинство обменов оказывается обменами между разрывами, вызванными одновременно одной и той же ионизирующей частицей. Поэтому число этих обменов (в отличие от двуударных обменов, вызванных рентгеновыми лучами) пропорционально первой степени дозы и независимо от интенсивности облучения.

Если ионизирующая частица, разрывающая одну хроматиду, разрывает также и сестринскую хроматиду приблизительно в том же локусе, обычно возникает изохроматидный разрыв.

Часть разорванных концов, образующихся в результате первичных разрывов, оказывается неспособной к соединению. Поэтому часть обменов оказывается неполной, часть изохроматидных разрывов не сопровождается соединением сестринских хроматид и часть разрывов, не принимающих участия в обменах или изохроматидных соединениях, вместо того чтобы воссоединиться, остается в форме видимых хроматидных разрывов. Доли неспособных к соединению разрывов, вызванных рентгеновыми лучами и нейтронами, одинаковы, а вызванных α -частицами выше.

Число первичных хроматидных разрывов на клетку на 1 ρ можно определить на основании наблюдаемой в опыте частоты aberrаций, если учесть число воссоединяющихся хроматидных разрывов. Это число при разных излучениях оказывается различным. Связь между числом первичных разрывов на клетку и числом и длиной пробега ионизирующих частиц, пересекающих ядро, позволяет сделать следующий вывод. Вероятность разрыва хроматиды пересекающим ее протоном, обладающим не слишком большой энергией, или α -частицей почти равна единице. Электрон же имеет достаточную вероятность вызвать разрыв лишь в том случае, если он пересекает хроматиду в конце пробега, когда плотность ионизации наиболее высока. Длина этой конечной части пробега электрона равна 0,3 μ к, а минимальное число ионизаций в пределах хроматидной нити диаметром 0,1 μ к, необходимое для того, чтобы вероятность разрыва приблизилась к единице, равно 15—20. Этим можно объяснить различную эффективность излучений с различной длиной волн и разных типов. Рентгеновы лучи с длиной волн около 4 $\text{\AA}$ оказываются более эффективными при расчете на 1 ρ , чем лучи с большей или меньшей длиной волн. Нейтроны эффективнее наиболее эффективных рентгеновых лучей, тогда как α -частицы менее эффективны.

Экспериментальные данные по другим объектам недостаточны для проведения такого же анализа, какой проведен на традесканции. Согласно опытам, результаты которых приведены в табл. 62, нейтроны эффективнее рентгеновых лучей в отношении вызывания структурных изменений хромосом в корешках бобов и в клетках опухолей мыши. Если эти данные подтвердятся, они будут свидетельствовать о том, что у этих объектов, как и у традесканции, для разрыва требуется не одна, а несколько ионизаций. Для проверки приложимости к этим объектам других выводов из опытов, проведенных на традесканции, необходимо получить дополнительные данные о зависимости эффекта от плотности ионизации (например, в опытах с α -частицами или мягкими рентгеновыми лучами) и данные о зависимости числа аберраций от интенсивности облучения. Очень желательно отдельно учитывать хроматидные, изохроматидные разрывы и обмены и определять зависимость числа каждого из этих типов аберраций от дозы и интенсивности облучения. Гораздо меньше дают наблюдения, в которых учитываются просто одни ненормальные анафазы.

ГЛАВА VIII

ЗАДЕРЖКА ДЕЛЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

Временное подавление деления наблюдается на самых разнообразных клетках, и это, по-видимому, является общим эффектом облучения. Продолжительность задержки возрастает с увеличением дозы, и, таким образом, этот эффект облучения отличается от рассмотренных выше тем, что представляет собой нарастающее действие, а не действие типа «все или ничего». Поэтому в качестве оценки действия данной дозы обычно удобнее пользоваться не данными о количестве клеток, деление которых задержано, а данными, характеризующими среднюю задержку, вызванную в группе клеток.

Для возникновения ранее рассмотренных эффектов радиации (например, мутаций или разрывов хромосом) необходимо было, чтобы в очень ограниченном районе возникла единичная ионизация или известная концентрация ионизаций. В результате эффект всегда сводился к действию одной ионизирующей частицы¹, ибо вероятность прохождения нескольких ионизирующих частиц через одно и то же место очень мала. Район, в пределах которого должна произойти ионизация, необходимая для задержки деления, по-видимому, не столь ограничен, и для ощутимой задержки необходимо несколько ионизаций. Поэтому при облучении рентгеновыми лучами этот эффект представляет собой результат действия многих ионизирующих частиц.

Таким образом, неслучайное пространственное распределение ионизаций в облученной ткани и вычисления, основанные на «теории мишени», играющие большую роль в объяснении эффектов радиации, рассмотренных в предыдущих главах, в данном случае имеют значительно меньшее значение.

Задержка деления, а не его полное подавление, означает, что в этом случае мы встречаемся с таким действием радиации, от которого клетка оправляется. Поэтому всякое объяснение результатов опытов по задержке делений должно предусматривать какой-то механизм восстановления.

Представляется вероятным, что причина подавления деления в результате облучения сводится к какому-то химическому изменению в клетке, однако пока неясно, заключается ли оно в разрушении какого-либо вещества, необходимого для деления, или в образовании вещества, подавляющего деление. Возврат к нормальному состоянию, позволяющий клетке снова вступить в деление, по-видимому, связан с восстановлением вещества, разрушенного облучением (первая точка зрения), или с удалением вещества, подавляющего деление (вторая точка зрения).

Таким образом, в каждый данный момент состояние клетки частично определяется величиной полученной ею дозы и частично тем, насколько далеко за-

¹ Правда, хромосомные обмены, индуцированные рентгеновыми лучами, вызываются двумя ионизирующими частицами, но это просто потому, что каждый обмен связан с двумя разрывами. Первичный эффект облучения (разрыв хромосомы) является результатом действия одной ионизирующей частицы.

шел процесс восстановления. Если бы мы знали, в чем состоит предполагаемое нами химическое изменение, мы, несомненно, могли бы характеризовать состояние клетки концентрацией соответствующего химического вещества. Конечно, желательно было бы исследовать протекающие при этом химические реакции¹. Однако необходимых сведений у нас еще нет, поэтому мы можем формально интерпретировать полученные результаты, используя представление о *кумулятивной дозе*.

Кумулятивная доза есть показатель состояния клетки с учетом полученной ею дозы облучения и протекающего процесса восстановления. Для наших целей ее можно определить как дозу облучения в рентгенах, которая, если бы она была сообщена клетке, мгновенно привела бы ее в то же состояние (в отношении химического изменения, ответственного за задержку деления), в котором клетка находится в данный момент. Представление о кумулятивной дозе использовали многие исследователи (Гофман и Рейнгард, 1934; Куимби и Маккомб, 1937; Ли, 1938а, б) при разработке теорий тех действий излучения, которые допускают восстановление и в отношении которых ответственные за эффект химические изменения пока неизвестны. Если окажется, что химическое изменение заключается в выработке под влиянием облучения какого-то вещества, подавляющего деление, то кумулятивная доза будет пропорциональна концентрации этого вещества. Если же ответственное за эффект изменение заключается в разрушении какого-то компонента клетки, а возврат к норме — в его восстановлении, то кумулятивная доза будет пропорциональна недостатку этого компонента в клетке в данный момент.

Различные стороны задержки деления изучались на самых разнообразных объектах (бактериях, яйцах беспозвоночных и на быстроделющихся клетках различных тканей растений и животных). В этой главе мы приводим результаты некоторых из этих исследований.

Следует иметь в виду, что задержка деления — не единственный эффект, вызываемый в клетке облучением. Если ощутимая задержка деления вызывается дозами, не убивающими клетки, тогда эта задержка может быть изучена. Если же доза, необходимая для того, чтобы вызвать ощутимую задержку, убивает значительную часть клеток, облученных до деления, то изучение задержки деления оказывается невозможным. Нужно, далее, помнить, что термин «восстановление» употребляется здесь лишь в смысле исчезновения того изменения, которое ответственно за подавление деления, и не подразумевает «возвращения клетки к норме» во всех отношениях. В ней могут, например, произойти структурные изменения хромосом или другие изменения, которые в конце концов приведут ее к гибели. По-видимому, задержка деления представляет собой явление, настолько отличное от летального действия радиации, что его действительно следует рассматривать отдельно².

ЗАДЕРЖКА ПЕРВОГО ДЕЛЕНИЯ ПРИ ДРОБЛЕНИИ ЯИЦ МОРСКОГО ЕЖА

Ряд работ по задержке первого деления дробящегося яйца *Arbacia* под влиянием рентгеновых лучей провели П. С. Геншоу (1932); П. С. Геншоу, К. Т. Геншоу и Д. К. Фрэнсис (1933); П. С. Геншоу и Д. С. Фрэнсис (1936); П. С. Геншоу (1938, 1940); П. С. Геншоу и И. Козн (1940)³. Методика опытов заключается в следующем. Отдельно готовят суспензии спермы и яиц. После смешения суспензий в каждое яйцо проникает спермий, мужской и жен-

¹ Было высказано предположение (Митчелл, 1942), что задержка деления вызывается нарушением цикла нуклеиновой кислоты, выражающимся в приостановке превращения рибонуклеиновой кислоты в дезоксирибонуклеиновую. В пользу этой точки зрения говорит наблюдавшееся после облучения накопление рибонуклеотидов в цитоплазме.

² Этот вопрос обсуждается в гл. IX.

³ Интерпретация результатов этих экспериментов с точки зрения представления о кумулятивной дозе изложена по Ли (1938 б).

ский пронуклеусы сливаются, диплоидное ядро делится митотически и на яйце появляется борозда дробления. Момент первого дробления можно установить путем микроскопического исследования живых клеток. Для всех яиц данной порции он наступает приблизительно одновременно. Скорость наступления дробления измеряется временем, протекающим от момента смещения яиц и спермы до появления борозды дробления у 50% яиц. Этот промежуток времени можно определить с точностью приблизительно до 1 мин и при 25° он равен примерно 45 мин. Если яйца или спермии или и те и другие до оплодотворения подвергаются облучению или если уже после оплодотворения облучается зигота, время, протекающее от оплодотворения до начала дробления, увеличивается.

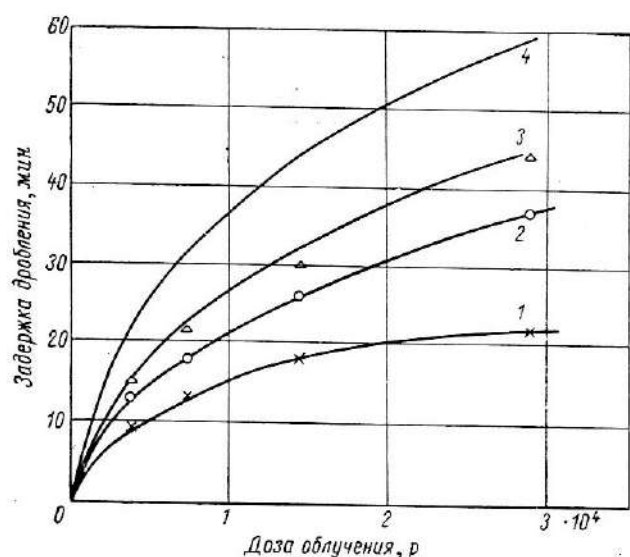


Рис. 46. Задержка дробления у *Arbacia*, вызванная рентгеновыми лучами (Геншоу и Фрэнсис). 1 — при облучении яиц; 2 — при облучении спермиев; 3 — при облучении и яиц, и спермиев; 4 — теоретически ожидаемая суммарная задержка.

Разница между соответствующими промежутками времени в опыте и в контроле называется задержкой дробления. Задержка дробления, вызванная облучением спермиев в данной дозе, не зависит от концентрации спермиев и жидкости, в которой они взвешены. Это показывает, что эффект зависит от прямого действия радиации на гамету, а не от облучения жидкости, в которой они взвешены (Эванс, Слоутер, Литтл и Фэйл, 1942)¹.

В опытах Геншоу определял задержку дробления при разных условиях облучения. Задержка дробления может быть вызвана облучением как яиц, так и спермы и для данной дозы остается приблизительно одинаковой независимо от

того, какие гаметы облучаются². Если принять во внимание, что яйцо содержит гораздо больше цитоплазматического материала, то эти наблюдения заставляют предполагать, что причиной задержки дробления является действие излучения не на цитоплазму, а на ядро. Это убедительно доказывают опыты с половинками яиц (П. С. Геншоу, 1938). При центрифугировании на большой скорости яйца распадаются на две части, одна из которых содержит целое ядро, а другая нет (безъядерная часть). После оплодотворения обе эти части дробятся, хотя дробление безъядерной части задерживается. Облучение до оплодотворения части яйца, содержащей ядро, вызывает такую же задержку, как и облучение яйца в целом, облучение же безъядерной части никакой задержки не вызывает³.

¹ Эти авторы нашли, что некоторые другие действия излучения на сперму относятся к непрямым эффектам.

² Более ранние опыты П. С. Геншоу (П. С. Геншоу и Фрэнсис, 1936), а также эксперименты Мэвора и Фореста (1924) заставляли предполагать, что облучение спермиев вызывает более сильный эффект, чем облучение яиц. Впоследствии Геншоу (1940) показал, что это кажущееся различие в чувствительности обусловлено частичным восстановлением, происходящим в яйцах до оплодотворения. Если промежуток времени между началом облучения и оплодотворением достаточно мал, разница в чувствительности яиц и спермиев оказывается небольшой, причем чувствительность яйца в этом случае немного выше.

³ См. эксперименты Б. Л. Астаурова («Ж. общ. биологии», 8, 421, 1947) по рентгенизации яиц тутового шелкопряда. — Прим. ред.

Результаты этих опытов (П. С. Геншоу и Фрэнсис, 1936), свидетельствуют в пользу представления о кумулятивной дозе (рис. 46).

Яйца, спермии или и те и другие до оплодотворения облучали рентгеновыми лучами в различных дозах, причем продолжительность облучения была постоянной (40 мин). Задержка дробления, наблюдаемая в результате облучения и яиц, и спермиев (кривая 3) превосходит задержку, наблюдаемую при облучении только яиц (кривая 1) или только спермиев (кривая 2), однако оказывается меньше их суммы. Задержка, таким образом, неаддитивна. Однако следует ожидать аддитивности не задержки, а кумулятивных доз. Ближайшее рассмотрение кривых 1 и 2 показывает, что доза в x р, сообщенная яйцам, производит тот же эффект, что и доза в $0,5 x$, сообщенная спермиям¹. Поэтому, основываясь на представлении о кумулятивной дозе, мы должны ожидать, что задержка, вызванная облучением и яиц, и спермы в дозе x р, должна быть равна задержке, вызываемой при облучении одних спермиев в дозе $3x/2$ р. Можно видеть, что кривая 3, вычисленная из данных, описываемых кривыми 1 и 2, удовлетворительно согласуется с наблюдениями.

Наблюдения Геншоу (1940) на фиксированном материале показали, что вызванная облучением задержка делений обусловлена главным образом затягиванием профазы. Стадии, предшествующие профазе (оплодотворение, сближе-

ние мужского и женского пронуклеусов и их слияние), не замедлены, тогда как более поздние стадии деления (метафаза, анафаза и телофаза), хотя и замедлены, но в значительно меньшей степени, чем профазы². Поэтому мы предполагаем, что действие облучения сводится к затруднению конденсации хромосом в профазе и что завершение профазы означает завершение процесса восстановления. Экспериментальные данные, показанные на рис. 47 (П. С. Геншоу и Коэн, 1940), находятся в согласии с этим предположением. В экспериментах оплодотворенные яйца облучали рентгеновыми лучами в различные моменты, начиная от 0 до 35 мин после оплодотворения, так что облучению подвергались яйца, находившиеся на разных стадиях развития, вплоть до конца профазы. Можно заметить, что данная доза производит максимальный эффект, если облучение производится через 10—15 мин после оплодотворения, т. е. когда слияние пронуклеусов уже произошло, и непосредственно перед видимым началом про-

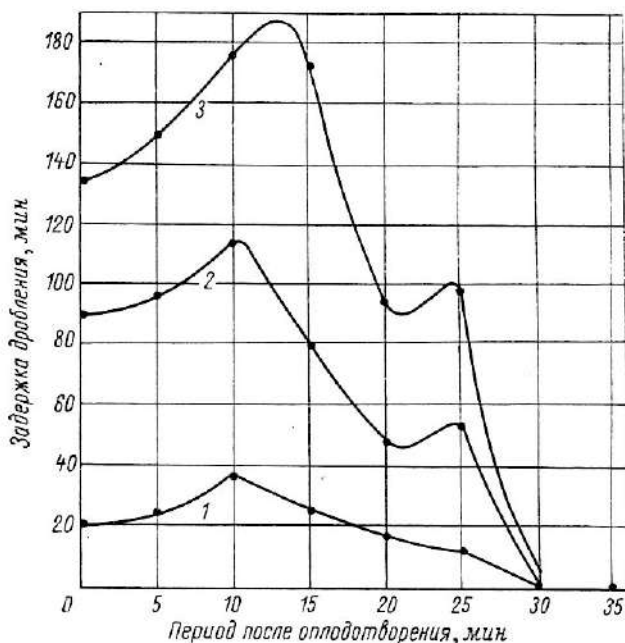


Рис. 47. Задержка дробления при облучении оплодотворенных яиц *Arbacia* через различные промежутки времени после оплодотворения (Геншоу и Коэн):

1 — одноминутная; 2 — двухминутная; 3 — четырехминутная экспозиция при интенсивности облучения 7800 р/мин.

¹ Продолжительность экспозиции в 40 мин была достаточной для того, чтобы в облученных яйцах произошло заметное восстановление. В сперме процесс восстановления не протекает.

² Мы включаем в раннюю профазу стадию, которую Фрай (1936) называет четвертой стадией.

фазы. Эффект уменьшается, если облучение производится после начала профазы, и становится ничтожным, если оно производится после окончания профазы.

На рис. 48 кривая 1 (П. С. Геншоу, 1940) показывает увеличение задержки дробления в зависимости от дозы при облучении спермиев до оплодотворения. При нанесении дозы в логарифмической шкале получается прямая линия, подобная кривой 2, причем в данном случае при каждом удвоении дозы задержка дробления увеличивается на 25 мин¹. Исходя из нашего представления (продолжительность задержки соответствует времени, необходимому для возвращения к нормальному состоянию), мы делаем вывод, что при отсутствии дальнейшего облучения кумулятивная доза снижается наполовину за 25 мин.

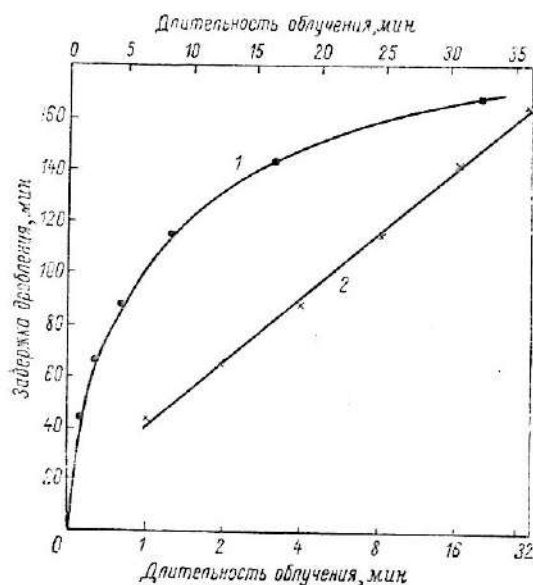


Рис. 48. Зависимость задержки дробления у *Arbacia* от дозы облучения спермиев (интенсивность облучения 7800 р/мин, Геншоу).

успевает несколько снизиться. Вследствие этого определенная доза облучения, произведенного непосредственно после оплодотворения, вызывает меньший эффект, чем такая же доза, сообщенная на несколько минут позже. Наклон кривых на рис. 47 для первых 10 мин согласуется с уже полученными нами данными о скорости восстановления (2,8% в 1 мин).

Снижение кумулятивной дозы можно проследить на протяжении более длинных промежутков времени в опытах (П. С. Геншоу, 1932; П. С. Геншоу, К. Т. Геншоу и Фрэнсис, 1933), в которых неоплодотворенные яйца облучали и затем до оплодотворения помещали на разные сроки в морскую воду. Было обнаружено, что при этих условиях задержка дробления уменьшается с удлинением периода покоя. С помощью экспериментальной кривой, характеризующей зависимость задержки дробления от дозы облучения неоплодотворенных яиц, на основании данных о зависимости задержки дробления от продолжительности периода покоя можно построить кривые зависимости кумулятивной дозы от продолжительности периода покоя². Если кумулятивную дозу нанести в логарифмической шкале, то получим прямую линию. Это показано на рис. 49, б на котором четыре прямые линии соответствуют четырем разным дозам. Таким

¹ По данным, описываемым кривой 2 (см. рис. 46), полученным на несколько лет раньше, при каждом удвоении дозы задержка возрастает приблизительно на 10 мин.

² Подробнее см. в работе Ли (1938 б).

образом, кумулятивная доза снижается в соответствии с формулой $e^{-t/\tau}$. По наклону линий на рис. 49, б можно установить, что при 20—25° $\tau=104$ мин и независит от дозы.

Таблица 71

Связь между скоростью восстановления и скоростью потребления кислорода

Материал	Температура, °C	τ , мин	Скорость снижения кумулятивной дозы, %/мин	Относительная скорость потребления кислорода
Оплодотворенные яйца . . .	20—25	36	2,8	3—5
Неоплодотворенные яйца . .	20—25	104	1,0	1,0
Неоплодотворенные яйца . .	0	360	0,3	0,2
Спермии	20—25	Очень большой	0,0	0,01

Геншоу (1940) установил, что если неоплодотворенные яйца после облучения выдерживать при 0°, то восстановление происходит медленнее, чем при комнатной температуре. Если таким же способом, как это сделано выше, задержку деления выразить в единицах кумулятивной дозы, мы получим прямую, изображенную на рис. 49, а. Ее наклон соответствует $\tau=360$ мин.

По-видимому, существует связь между величинами τ для оплодотворенных яиц при 20—25°, неоплодотворенных яиц при 20—25° и неоплодотворенных яиц при 0°, с одной стороны, и интенсивностью их метаболизма, измеряемой скоростью потребления кислорода, с другой¹. Снижение кумулятивной дозы в минуту ($100/\tau$) приблизительно пропорционально скорости потребления кислорода (табл. 71).

При облучении спермы Геншоу установил, что период покоя между облучением и оплодотворением не влияет на величину задержки дробления. Следовательно, существует связь между скоростью восстановления и скоростью потребления кислорода спермиями, так как известно, что скорость потребления кислорода спермиев ничтожна по сравнению со скоростью его потребления яйцом.

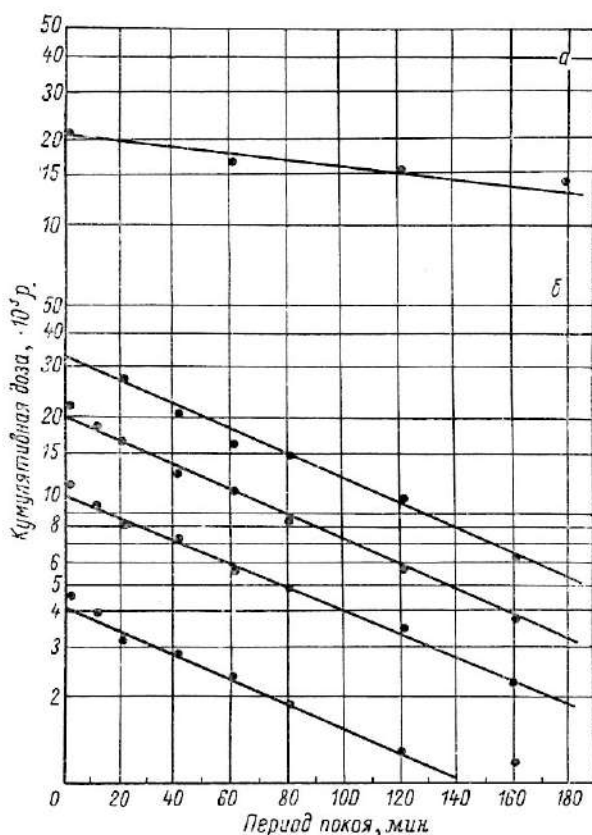


Рис. 49. Снижение кумулятивной дозы в неоплодотворенных яйцах *Arbacia* при 0° (а) и при 20—25° (б).

¹ Экспериментальные данные о скорости потребления кислорода см. в работах Лёба (1910); Лёба и Уэстенеяса (1911); Нидхэма (1931); Танга (1931) и Уитэкера (1933).

Факт отсутствия восстановления в спермиях, оставленных после облучения в морской воде, делает невероятным предположение, что возврат к норме у неоплодотворенных яиц, оставленных после облучения в морской воде, зависит от диффузии из яйца веществ, подавляющих деление. Связь между скоростью восстановления и потреблением кислорода подтверждает, что действие облучения заключается в разрушении какого-то ядерного компонента, необходимого для конденсации хромосом, и что возврат к норме состоит в восстановлении этого компонента в результате метаболической активности клетки.

Заключать на основании данных табл. 71, что процесс восстановления непосредственно требует кислорода, было бы неправильно. Скорость потребления кислорода, вероятно, служит показателем общего уровня метаболической активности, и для яиц *Arbacia*, находящихся в разных состояниях, видимо, варьирует в основном так же, как и реакция, которая ответственна за восстановление. Совершенно не обязательно, чтобы у разных организмов скорость восстановления была пропорциональна скорости потребления кислорода. В неоплодотворенных яйцах моллюска *Cumingia*, дробление которых было задержано облучением, восстановление не обнаружено П. С. Геншоу, К. Т. Геншоу и Фрэнсис (1933), хотя кислорода они потребляли несколько больше (Уитэкер, 1931), чем неоплодотворенные яйца *Arbacia*.

У *Arbacia* возврат к норме происходит в том случае, когда между облучением неоплодотворенных яиц и оплодотворением имеет место период покоя. Можно предполагать, что процесс восстановления протекает также и во время облучения, если последнее продолжается долго, поэтому эффект данной дозы должен быть меньшим при малой интенсивности облучения и большим при более высокой интенсивности облучения. Справедливость этого заключения была доказана П. С. Геншоу, К. Т. Геншоу и Фрэнсисом (1933)¹. Эти соображения можно легко облечь в количественную форму.

Если кумулятивная доза в момент t равна D , то скорость ее снижения вследствие процесса восстановления равна D/τ , а скорость возрастания кумулятивной дозы в результате облучения равна I (где I — интенсивность облучения, $p/\text{мин}$). Таким образом,

$$\frac{dD}{dt} = I - D/\tau. \quad (\text{VIII.1})$$

Интегрируя это выражение, получаем

$$D = I\tau(1 - e^{-t/\tau}). \quad (\text{VIII.2})$$

Две порции яиц были облучены и получили равные дозы (одна в течение 30 мин, другая в течение 50 мин), причем интенсивности облучения относились как 5 : 1. Яйца были оплодотворены тотчас же после облучения, и задержка дробления оказалась соответственно равной 21 и 12 мин. Согласно уравнению (VIII.2), отношение кумулятивных доз в момент оплодотворения должно быть

$$\frac{5(1 - e^{-30/104})}{1(1 - e^{-150/104})} = 1,64 : 1,$$

так как для неоплодотворенных яиц при комнатной температуре $\tau = 104$ мин. Поскольку доза, использованная в этом опыте, не указана, вычислим ее, исходя из того, что 30-минутная экспозиция вызывает задержку дробления, равную 21 мин. Отсюда определим задержку, ожидаемую при 150-минутной экспозиции, которая будет равна 14 мин. Это хорошо согласуется с наблюдавшейся в опыте задержкой дробления, равной 12 мин.

¹ Однако у *Cumingia*, у которой при наличии периода покоя между облучением и оплодотворением восстановление не происходит, задержка дробления, вызванная действием облучения в данной дозе, оказалась не зависящей от интенсивности облучения.

Таким образом, зависимость эффекта данной дозы от времени, в течение которого она была растянута, видимо, можно объяснить в основном тем же процессом восстановления, который в конечном счете приводит к завершению деления клетки.

СТАДИЯ МИТОЗА, НА КОТОРОЙ ПРОИСХОДИТ ЗАДЕРЖКА ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ

При задержке деления под влиянием облучения интересно определить, на какой стадии или стадиях митотического цикла происходит задержка, а также на какой стадии следует подвергать клетки облучению, чтобы вызвать наибольшую задержку. Ответ на эти вопросы легче всего получить на объектах, все клетки которых развиваются синхронно, что дает возможность облучать клетки, находящиеся на одной стадии. После того как на избранной стадии произведено облучение, через определенные промежутки времени образцы фиксируют и определяют достигнутые ими стадии развития. Сравнение с контролем дает возможность определить задержку, наблюдаемую на каждой из стадий. Геншоу (1940) провел такие опыты для того, чтобы выяснить, на какой стадии задерживается деление дробящегося яйца *Arbacia*.

Однако у многих объектов разные клетки одновременно находятся на самых разнообразных стадиях митоза и интерфазы, так что выбрать одну определенную стадию для облучения невозможно. Результаты опытов, заключающихся в фиксации подобного материала через различные промежутки времени после облучения и в определении числа клеток, находящихся на разных стадиях, труднее поддаются истолкованию. Такое истолкование облегчается, если на выбранном материале удастся проследить течение митоза в живых клетках. Тогда можно выбрать одну клетку, облучить ее в момент нахождения на определенной стадии и изучить ее последующее поведение. Подобное изучение живых клеток проводилось в качестве дополнения к изучению фиксированных препаратов на культурах эмбриональных тканей цыпленка (Канти и Дональдсон, 1926) и эмбрионов кузнечика (Карлсон, 1941b)¹. В последнем случае было установлено, что наибольшую задержку вызывает облучение на стадии профазы в момент, когда хромосомы уже дискретны, но ядерная оболочка еще сохраняется. Облучение на этой критической стадии в дозе 10—20 *p* останавливает развитие клетки на несколько часов. Клетки, облученные на более ранней стадии профазы, также задерживаются в середине профазы, но на более короткое время, так что они могут достичь метафазы даже раньше, чем клетки, облученные на критической стадии, хотя в момент облучения они и отставали в своем развитии от последних. Большая доза облучения (250 *p*) задерживает клетки на стадии не средней, а ранней профазы (когда хромосомные нити еще едва заметны); клетки, продвинувшиеся несколько дальше в развитии, но еще не прошедшие критической стадии, по-видимому, возвращаются в этом случае на стадию ранней профазы, на которой и остаются несколько часов, прежде чем возобновить митотический процесс.

Облучение после исчезновения ядерной оболочки не вызывает задержку деления. Облучение на стадии, промежуточной между критической и исчезновением ядерной оболочки, вызывает небольшую задержку, которая тем короче, чем дальше отошла клетка от критической стадии.

Эти выводы в общем согласуются с уже упомянутыми выводами, полученными Геншоу на яйцах *Arbacia*, а также с наблюдениями на других объектах. Основной из этих выводов заключается в том, что умеренные дозы облучения на стадии поздней профазы или на еще более поздней стадии вызывают небольшую задержку. Где-то в профазе или незадолго до видимого начала профазы имеется стадия, облучение на которой вызывает максимальную задержку. Это хорошо видно на рис. 47. Облучение на критической стадии или непосред-

¹ Эти исследователи изучали нейробласты.

ственно перед ее наступлением приводит к остановке митотического процесса в клетке. Продолжительность задержки зависит от кумулятивной дозы в этот момент. Если облучение произведено несколько раньше, кумулятивная доза к моменту наступления критической стадии успевает снизиться, и, следовательно, эффект оказывается меньшим, чем если бы та же доза была сообщена клетке в момент, более близкий к критической стадии. По данным Карлсона, эта критическая стадия, во время которой эффект данной дозы оказывается максимальным и около которой останавливается митотический процесс при задержке деления клеток, приходится на профазу. На основании опытов на другом материале (Спир, 1935) критическую стадию относили к поздней интерфазе (т. е. к стадии, непосредственно предшествующей профазе). Это различие, вероятно, несущественно и лишь отражает различие между разными объектами в отношении легкости, с какой можно отличить раннюю профазу от стадии покоя. Так, на нейробластах кузнечика Карлсон (1941b) показал, что стадия, описываемая как профаза, продолжается вдвое дольше метафазы, телофазы и анафазы вместе взятых и фактически занимает половину всего промежутка времени между телофазой одного деления и метафазой следующего. В тканях же млекопитающих (Тэнсли, Спир и Глюксман, 1937)¹ и цыпленка (Юул и Кемп, 1933; Ласницкий, 1940) продолжительность стадии, описываемой как профаза, равна примерно $\frac{1}{3}$ продолжительности метафазы, анафазы и телофазы вместе взятых.

Следовательно, эксперименты Карлсона согласуются с выводом более ранних исследований² о том, что дозы до нескольких сотен рентгенов временно задерживают начало митоза в клетке, но не препятствуют завершению деления клетками, уже находящимися в состоянии митоза.

ТКАНИ С БЫСТРО ДЕЛЯЩИМИСЯ КЛЕТКАМИ

Характер изменения числа митозов в ткани с быстро делящимися клетками на протяжении нескольких часов, следующих за облучением, показан на рис. 50, б, на котором изображены данные опытов по облучению культуры ткани цыпленка γ -лучами в течение 1,5; 2,5; 9 и 30 мин, при интенсивности 25 р/мин (Канти и Спир, 1929). Облученный материал фиксировали через различные промежутки времени после облучения. При малых дозах (см. кривую для 2,5-минутной экспозиции) задержка митоза на стадии, непосредственно предшествующей профазе, приводит к первоначальному уменьшению числа митозов. Когда митотическая активность восстанавливается, к делению приступают клетки двух классов. К одному классу относят клетки, бывшие в момент облучения настолько далеко от стадии деления, что к моменту достижения стадии, на которой задерживается процесс митоза, они уже успевают оправиться от действия полученной дозы. Эти клетки делятся, таким образом, вовремя. К другому классу относят клетки, которые в момент облучения находились на стадии ранней профазы и дальнейшее развитие которых было на несколько часов задержано. Когда эти клетки оправляются (т. е. когда кумулятивная доза сходит на нет), они медленно проходят через стадию профазы (Карлсон, 1941b).

Так как эти два класса клеток вступают в митоз одновременно, митотическая активность их в этот период бывает выше, чем в необлученном материале. Поскольку клетки второго класса, оправляющиеся от воздействия, на стадии профазы находятся ненормально долго, то количество таких клеток по отношению к клеткам других стадий оказывается выше, чем в норме³.

¹ На сетчатке крысы.

² Альберти и Политцер (1923, 1924) изучали это явление на эпителии роговицы личинок амфибий; Стренджуэйс и Оклей (1923); Стренджуэйс и Хопвуд (1926)—на культурах тканей цыпленка; Моттрам, Г. М. Скотт и Русс (1926)—на крысиной саркоме Иенсена.

³ Это показано на кончиках корешков бобов Пекареком (1927); на тканях крысы—Мэнслом, Спиром и Глюксманом (1937); на тканях головастика—Спиром и Глюксманом (1938); на культурах тканей цыпленка—Ласницким (1940).

Более сильные дозы облучения вызывают гибель многих клеток, начинающих деление, и такие клетки учитывают не как делящиеся, а как дегенирирующие. Поэтому в период восстановления после облучения более сильными дозами число митозов оказывается не выше, чем в необлученном материале.

Если известна связь между задержкой деления и дозой, можно построить теоретические кривые, подобные изображенным на рис. 50. Эта связь по существу идентична связи между оставшейся еще к данному моменту кумулятивной

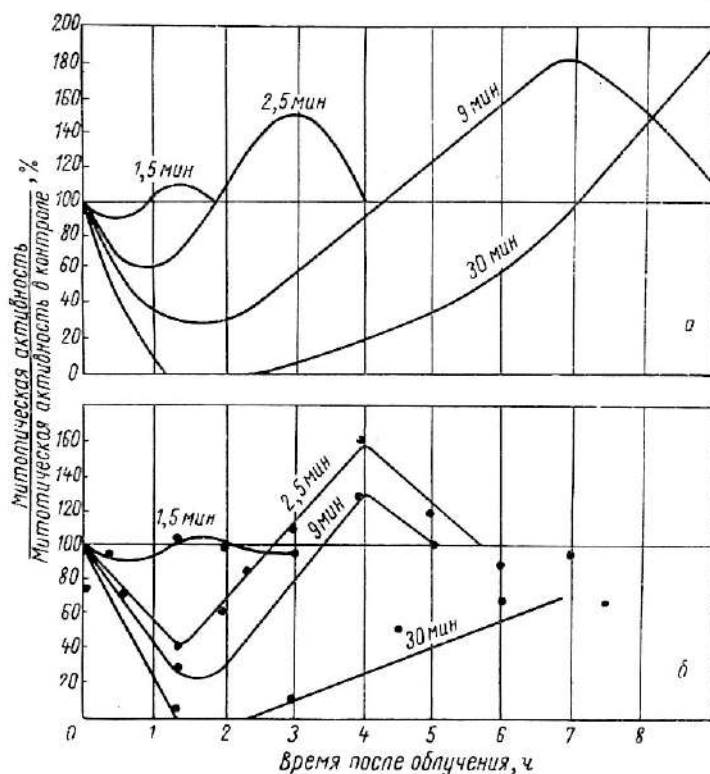


Рис. 50. Митотическая активность через различные промежутки времени после облучения:

а — вычисленные данные; б — данные экспериментов Канти и Спир (облучение культуры тканей цыпленка γ -лучами).

дозой и временем, прошедшим с момента облучения. Скорость же падения кумулятивной дозы можно определить на основании опытов по определению зависимости эффекта данной дозы от интенсивности облучения.

Канти и Спир (1927) облучали культуры тканей цыпленка и подсчитывали число делящихся клеток через 80 мин после облучения. Используя облучение различной интенсивности, они определяли дозу, необходимую для снижения митотической активности наполовину по сравнению с необлученным материалом, и получили данные, показанные на рис. 51. При низкой интенсивности облучения доза, необходимая для получения определенного эффекта, оказывается в несколько раз больше, чем при высокой интенсивности.

Предположим, что для снижения митотической активности на 50% через 80 мин после облучения необходимо, чтобы кумулятивная доза в конце облучения была равной D_0 . Тогда на основании уравнения (VIII.2)

$$D_0 = I\tau(1 - e^{-t/\tau}),$$

где t — продолжительность облучения с интенсивностью I , необходимой для того, чтобы кумулятивная доза в конце облучения равнялась D_0 . Отсюда доза,

необходимая для получения наблюдаемого эффекта при интенсивности облучения, равной I , будет It . Таким образом,

$$It = D_0 \frac{(t/\tau)}{(1 - e^{-t/\tau})} \quad (\text{VIII.3})$$

На рис. 51 показано, что теоретическая кривая, построенная на основании этого уравнения, при $\tau = 217$ мин, удовлетворительно согласуется с экспериментальной (Ли, 1938а).

Данные о характере зависимости митотической активности от дозы через 80 мин после облучения (при высокой интенсивности облучения) можно почерпнуть из опытов Спир и Гриммета (1933). На основании этих данных были

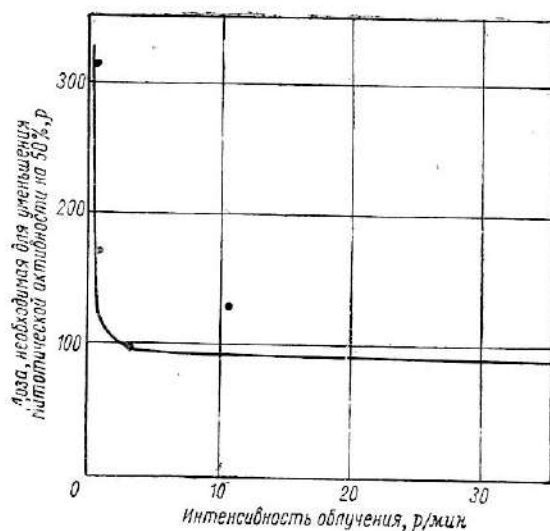


Рис. 51.⁷ Зависимость дозы, необходимой для получения определенной задержки деления, от интенсивности облучения. Кривая — теоретические данные; точки — данные опытов Канти и Спир.

построены кривые (см. рис. 50, a^1), отражающие изменения митотической активности на протяжении 8 ч после облучения. Общее соответствие между вычисленными и экспериментальными данными показывает, что, как и для яиц *Arbacia*, возврат к нормальному состоянию во время облучения, приводящий к ослаблению эффекта данной дозы, когда она растягивается на продолжительное время, представляет собой по существу тот же процесс, что и возврат к нормальному состоянию после облучения, дающий возможность восстановить митотическую активность.

Волна митотической активности на соответствующих участках экспериментальных кривых (см. рис. 50) оказывается ниже, чем на теоретических кривых. Это объясняется тем, что в эксперименте не учтены клетки, дегенерирующие при вступлении в деление.

Зависимость задержки митоза от дозы изучалась на многих тканях, и некоторые из полученных данных² представлены на рис. 52. Точную величину

¹ Вычисление и сравнение теоретических и экспериментальных данных для случаев, когда второе облучение производится через 80 или 160 мин после первого, см. в работе Ли (1938 в).

² Данные Альберти и Политцера (1924) — на роговице тритона; Канти и Спир (1929) и Ласницкого (1943а) — на культурах тканей цыпленка; Тэнсли, Спир и Глюксмана (1937) — на сетчатке крысы; Карлсона (1938а) — на нейробластах кузнечика.

задержки деления в тканях с быстро делящимися клетками определить невозможно, так как клетки облучаются на разных стадиях и деление их задержи-

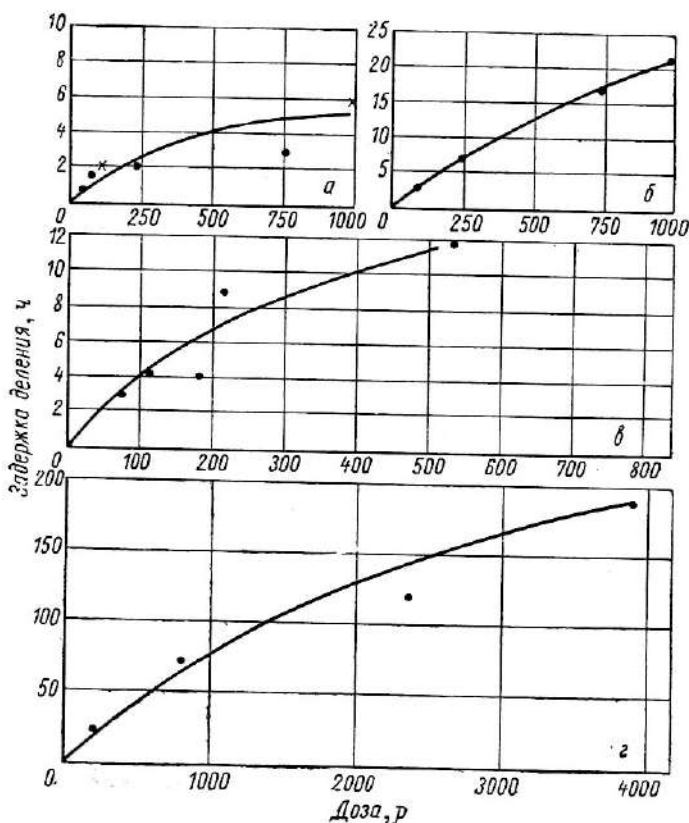


Рис. 52. Зависимость задержки деления от дозы:
а — культуры ткани цыпленка (● — данные Канти и Спир, × — данные Ласницкого); б — нейробласты *Chortophaga* (Карлсон); в — сетчатка крысы (Тэйсли, Спир и Глюксман); г — рогамица *Triton* (Альберти и Политцер).

вается в разной степени. При построении кривых на рис. 52 длительность задержки принималась равной длине периода между облучением и началом подъема митотической активности, который следует за периодом ее снижения.

УВЕЛИЧЕНИЕ РАЗМЕРА КЛЕТОК

Увеличение размера клеток или ядер в результате облучения наблюдается, например, у бактерий (Спенсер, 1935; Ли, Хэйнс и Коулсон, 1937), простейших (Моттрам, 1926, Робертсон, 1932), дрожжей (Хольбек и Лакасань, 1930; Виков и Люйе, 1931), у спор грибов (Люйе, 1932), у водорослей (Люйе, 1934), в клетках кончика корешков бобов (Пекарек, 1927; Моттрам, 1933а), в клетках опухолей мыши (Моттрам, 1927; Лудфорд, 1932) и человека (Глюксман, 1941). В некоторых случаях, хотя, вероятно, не во всех, этот эффект не требует иного объяснения, кроме уже известного подавления деления. Если клетки не могут делиться, но продолжают расти с нормальной скоростью, то вместо увеличения их числа происходит увеличение их размеров. Этот эффект легче всего исследовать на бактериях. При быстром темпе деления этих организмов деление можно задержать на период, в течение которого каждая клетка, если бы не было облучения, разделилась бы несколько раз. На рис. 53 показано влияние облучения на растущую культуру *Bacterium coli* (Ли, Хэйнс и Коулсон, 1937).

В отсутствие облучения число клеток в культуре возрастает как экспоненциальная функция времени, так что нанесение на график логарифма числа клеток в зависимости от времени дает прямую линию. Поскольку средняя величина клеток остается приблизительно постоянной и поскольку практически все клетки жизнеспособны, то при нанесении (в логарифмической шкале) общего числа клеток, числа живых клеток или общей длины всех организмов в культуре заметных различий в наклоне кривых не наблюдается. Иллюстрацией может служить кривая 3, наклон которой соответствует десятикратному увеличению числа клеток приблизительно за 4,5 ч. Если растущую культуру поместить над источником радиоактивных излучений (непрерывное γ -излучение с интенсивностью 35 р/мин), деление прекращается и общее число клеток остается практически постоянным (кривая 1). Число живых клеток (кривая 2)

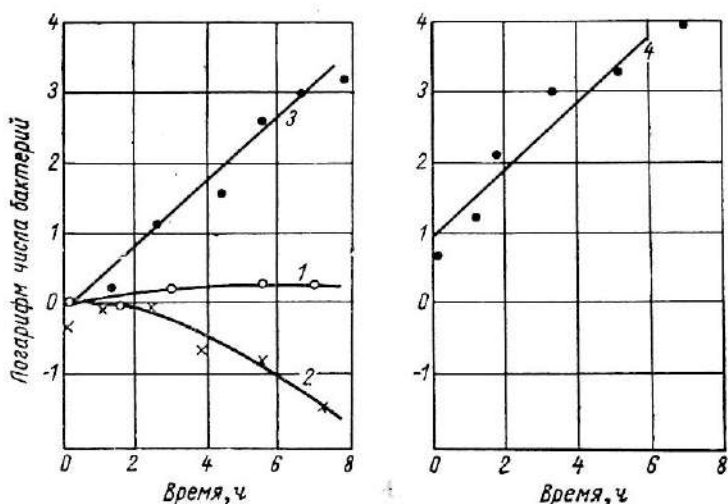


Рис. 53. Подавление делений у *Bacterium coli* (Ли, Хейнс и Коулсон):

1 — общее число клеток в облученной культуре; 2 — число живых клеток в облученной культуре; 3 — общая длина клеток в необлученной культуре; 4 — длина клеток в облученной культуре (γ -лучи, 35 р/мин).

уменьшается, потому что, кроме подавления деления всех организмов, облучение вызывает гибель некоторых из них. В то же время длина клеток очень сильно увеличивается (рис. 54, а и б). Измерение общей длины всех клеток в культуре дало бы преуменьшенное представление о скорости роста, так как при этом были бы учтены как растущие клетки, так и мертвые. Поэтому мы приводим кривую 4 (см. рис. 53), показывающую характер увеличения длины наиболее длинной бактерии при облучении. Наклон этой кривой практически такой же, как и наклон кривой 3, т. е. скорость увеличения длины неделящихся клеток в облученной культуре такая же, как и скорость увеличения общей длины всех клеток в необлученной культуре. Таким образом, скорость роста (скорость увеличения объема) необлученных и облученных (живых) клеток одинакова, но в первом случае клетки делятся и размеры их остаются приблизительно постоянными, а число увеличивается, в то время как во втором случае деление клеток подавлено, вследствие чего размеры отдельных клеток увеличиваются, а число их остается неизменным.

На рис. 55 представлены результаты облучения кончиков корешков бобов (Пекарек, 1927). Нормально в зоне деления в кончиках корешков в каждый данный момент около 10% клеток находится в стадии митоза и средний диаметр ядра равен примерно 8,5 мк. Как показано на рис. 55 (кривая 2), облучение в дозе около 1600 р приводит к сильному снижению митотической активности клеток. В то же время средний диаметр ядра увеличивается, достигая через

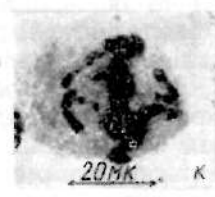
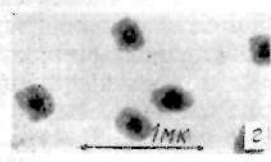
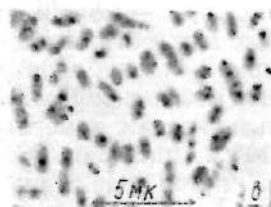


Рис. 54. *Bacterium coli* нормальная (а), удлиненная (б), внутренняя структура (в); внутренняя структура вируса оспы (г); ненормальное деление клеток ткани цыпленка (д—е), кузнечика (к) и лука (л).

100 и примерно 11,5 мк. Соответствующее увеличение объема ядра также показано на рис. 55 (кривая 1). Удвоение объема ядра, наблюдаемое приблизительно

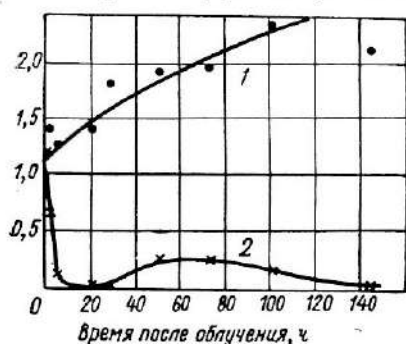


Рис. 55. Подавление делений в кончиках корешков бобов (Пекарек): 1 — объем ядра, отнесенный к объему ядра в контроле; 2 — митотическая активность, отнесенная к митотической активности в контроле.

лишь на 10%. Для установления такого увеличения потребовались бы тщательные измерения большого количества клеток.

через каждые три дня, совместно с представлением о том, что под влиянием облучения скорость роста не изменяется, но вместо увеличения числа клеток увеличатся их размеры.

Нельзя ожидать, чтобы вызванное облучением увеличение размеров клеток или ядер в тканях растений и животных было столь же резким, как и увеличение размеров бактерий, показанное на рис. 54, а и б. Продолжительность задержки деления часто бывает в несколько раз меньше продолжительности периода между двумя митозами. Так, если период между двумя митозами равен трем дням, а задержка длится лишь один день, следует ожидать увеличения объема ядра на 30%, что соответствует увеличению его диаметра

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗНЫХ ИЗЛУЧЕНИЙ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ЗАДЕРЖКУ ДЕЛЕНИЯ

Вероятно, наиболее удобным материалом для сравнения относительной эффективности разных излучений, вызывающих задержку деления, были бы яйца морских беспозвоночных, но в опытах по облучению этих объектов применяли только рентгеновые лучи и лишь в нескольких случаях — другие виды излучения на быстро делящихся клетках растительных и животных тканей.

Опыты с быстро делящимися клетками тканей можно провести, пользуясь двумя методами. Один из них заключается в облучении ткани и определении через известные промежутки времени митотической активности с измерением продолжительности задержки в зависимости от дозы (см. рис. 52). В этом случае относительную эффективность можно установить путем сравнения доз, необходимых для того, чтобы вызвать одинаковые задержки.

Второй метод заключается в подсчете митозов через определенное время после облучения, желательно в момент, когда митотическая активность минимальна (а это происходит после облучения, через период, несколько превышающий длительность митоза). Относительная эффективность разных излучений, сказывающаяся в задержке деления, определяется в этом случае на основании измерения доз, необходимых для одинакового уменьшения числа митозов.

В настоящее время среди немногих опытов следует выделить эксперименты, проведенные на кончиках корешков бобов (Грей, Моттtram, Рид и Спир, 1940; Грей, Моттtram и Рид, не опубликовано¹) вторым методом (рис. 56). На этом рисунке число митозов через 3 ч после облучения выражено в долях от числа митозов в необлученном контроле и отложено в логарифмической шкале как функция дозы. При таком способе графического изображения точки ложатся приблизительно по прямым линиям, и поэтому можно принять, что относительная эффективность выражается отношением наклонов этих прямых. Эффективность трех излучений (нейтронов, γ -лучей и α -частиц) при одинаковой ионизации в ткани находится примерно в отношении 4 : 2 : 1.

Авторы объясняют эти результаты тем, что для подавления деления требуется определенное число ионизаций и что эти ионизации должны произойти

¹ Автор благодарит доктора Грея за сообщение результатов этих опытов и их истолкование до появления работы в печати.

не в любой точке ядра, а в пределах меньшего объема диаметром приблизительно 3 мк^1 . Предполагается, что α -частица, пролетающая через этот объем, вызывает в несколько раз больше ионизаций, чем необходимо для подавления деления (несколько тысяч ионизаций). Таким образом, при расчете на одну ионизацию α -частицы оказываются не столь эффективными, как менее плотно ионизирующие излучения, по той же причине, по какой они менее эффективны в отношении разрывов хромосом и инактивации вирусов: излишние ионизации учитывают при измерении дозы, но они не увеличивают количества затронутых клеток.

Исходя из этих соображений, можно было бы ожидать, что нейтроны, вызывающие ионизацию большей плотности, чем γ -лучи (хотя и меньшей, чем α -частицы), будут менее эффективны или во всяком случае не более эффективны, чем γ -лучи. Авторы остроумно объяснили большую эффективность нейтронов но это объяснение связано с некоторыми допущениями, которые кажутся мало вероятными.

Другим объяснением меньшей эффективности α -частиц по сравнению с менее плотно ионизирующими излучениями было бы предположение, что вызываемое ими изменение в ядре, ведущее к подавлению деления, представляет собой химическую реакцию с участием активированной воды. Тогда меньшая эффективность α -частиц объяснялась бы так же, как в гл. II объясняется их малая эффективность в отношении

разложения белков в водных растворах, а именно тем, что вследствие высокой концентрации активных радикалов вдоль пути пробега α -частицы некоторые радикалы перекомбинируются и исчезают не успев вступить в реакцию с растворенным веществом. Однако этот механизм не объяснял бы большей эффективности нейтронов по сравнению с γ -лучами в расчете на одну ионизацию.

Таким образом, относительную эффективность различных излучений при подавлении деления нельзя считать выясненной до конца. Необходимо провести эксперименты, пользуясь первым методом, заключающимся в определении доз для различных излучений, при которых промежуток времени между первичным уменьшением числа митозов и последующим возрастанием их числа будет одинаковым. Такие опыты дали бы возможность решить, который из двух альтернативных механизмов, предложенных для объяснения меньшей

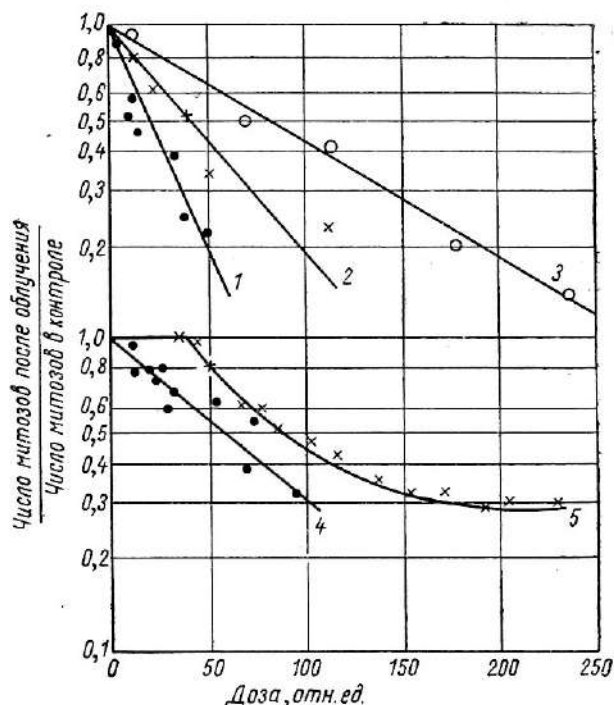


Рис. 56. Зависимость уменьшения числа митозов от дозы (Грэй, Моттрам, Рид и Спир):

1 и 4 — нейтроны, 2 — γ -лучи; 3 — α -частицы (кончики корешков бобов, фиксированные через 3 ч после облучения); 5 — γ -лучи (культура ткани цыпленка, фиксированная через 80 мин после облучения).

¹ Приблизительно такой размер имеет ядрышко. Если причина задержки деления заключается в нарушении цикла нуклеиновой кислоты, то не исключена возможность, что ядрышко имеет к этому отношение, так как на стадии покоя оно служит резервуаром рибонуклеиновой кислоты. См. также Моттрам (1932).

эффективности α -частиц по сравнению с γ -лучами, осуществляется в действительности¹.

Не следует придавать особого значения приблизительно экспоненциальной форме кривой 2 для γ -лучей на рис. 56.

Клетки, задержка деления которых приводит к уменьшению числа митозов, наблюдаемому при фиксации через 3 ч после облучения, являются теми же самыми клетками, которые должны были начать деление в период между 0 и 3 ч после облучения². Следовательно, минимальные задержки, необходимые для того, чтобы в момент фиксации эти клетки не находились в состоянии деления, равны 3—0 ч. Принимая во внимание эту неоднородность стадий, на которых находятся клетки, и неодинаковую длительность задержек, которую нужно вызвать в них, не приходится удивляться, что число клеток, делящихся в момент фиксации, постепенно уменьшается с увеличением дозы.

Эффективность нейтронов (в расчете на одну ионизацию) в отношении снижения числа митозов вскоре после облучения оказывается выше эффективности γ -лучей и для культур тканей цыпленка (рис. 56, кривые 4 и 5) (Грей, Моттрам, Рид и Спир, 1940)³. В этих опытах кривая 4 для нейтронов оказывалась экспоненциальной, кривая же 5 для γ -лучей отличается от экспоненциальной наличием горизонтальной начальной части. Это различие авторы (Спир, Грей и Рид, 1938; Грей, Моттрам, Рид и Спир, 1940) объясняют тем, что в опытах с нейтронами задержка вызывается одной ионизирующей частицей, тогда как в опытах с γ -лучами их требуется много.

¹ На это указал Грей. Если низкая эффективность α -частиц в отношении подавления митотической активности через 3 ч после облучения зависит от того, что α -частица вызывает больше ионизаций в чувствительном объеме, чем необходимо, то при сравнении доз, необходимых для подавления деления на одинаковое время (больше чем на 3 ч), α -лучи окажутся не менее эффективными, чем γ -лучи. Если низкая эффективность α -частиц объясняется так же, как и низкая эффективность ионизации в некоторых химических реакциях, то их эффективность останется низкой при любом способе ее определения.

² Принимая, что продолжительность митоза в кончиках корней бобов равна приблизительно 3 ч.

³ Кривая для γ -лучей взята из работы Спира и Гриммета (1933).

ГЛАВА IX

ЛЕТАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Летальные эффекты радиации изучались очень многими исследователями на самых разнообразных объектах, чему способствовала легкость проведения опытов, в которых критерием эффекта служит смерть организма или клетки, и практическая важность летального действия излучений на клетки при лечении рака.

В этой главе мы ограничимся рассмотрением гибели одноклеточных организмов или отдельных клеток многоклеточных. Наше внимание будет сосредоточено главным образом на летальных эффектах, которые можно понять в свете действия механизмов, описанных в предыдущих главах. Гибель многоклеточных организмов в отличие от гибели их отдельных клеток мы обсуждать не будем, точно так же как не будем обсуждать и гибель отдельных клеток, если она является результатом изменений, вызванных радиацией, в окружающих тканях или жидкостях, а не следствием рассеяния энергии излучения в самой клетке.

СМЕРТЬ, НАСТУПАЮЩАЯ ПРИ ДЕЛЕНИИ

В экспериментах с многими объектами было показано, что если в результате облучения клетка гибнет, то ее смерть наступает не сразу, а при последующем делении клетки или вслед за ним. Чтобы убить клетку сразу, необходима значительно большая доза, чем для того, чтобы вызвать ее гибель при последующем делении или после него. Так, облучение рентгеновыми лучами в дозе 10 000 *p* дрожжевой клетки не вызывает ее немедленной гибели. Облученная клетка делится еще раз, но дочерние клетки обычно уже бывают неспособны к продолжению деления и в конце концов погибают. Требуется гораздо большая доза, чтобы убить клетку вне зависимости от деления. Облучение в дозе 30 000 *p* ведет к немедленной гибели лишь 50% клеток (Хольбек и Лакасань, 1930; см. также Виков и Люэ, 1931).

Чтобы убить сколько-нибудь заметное количество покоящихся клеток культуры тканей цыпленка до того, как они начнут делиться, необходимо облучение в дозе 2500 *p* и выше, тогда как уже облучение в дозе 100 *p* оказывается достаточным, чтобы вызвать гибель значительной части тех клеток, которые приступают к делению в часы, следующие за облучением (Ласницкий, 1943а, б).

На рис. 57 показано прорастание пыльцы традесканции после облучения пыльников в дозе 800 *p*, проведенного за различное число дней до раскрытия пыльников (Ньюкомб, 1942 а)¹. Если облучение производится за один—пять дней до раскрытия пыльников, количество прорастающей пыльцы оказывается столь же высоким, как и без облучения. Если же облучение в такой же дозе производится за шесть или более дней до раскрытия пыльников, прорастет

¹ См. также опыты Поддубной-Ариольди (1939) и Коллера (1943).

лишь 3% пыльцевых зерен. Этот скачок объясняется тем, что примерно за шесть дней до раскрытия пыльников происходит митоз в пыльцевых зернах. Очевидно, облучение оказывается летальным, если между моментом облучения и прорастанием пыльцевого зерна происходит митоз, если же последнего нет, облучение не ведет к гибели.

Если изменение, ведущее к гибели клетки при делении, таково, что клетка может от него оправиться, то летальный эффект данной дозы можно ослабить, увеличив каким-то образом промежуток времени между облучением и следующим делением. Так, если яйца паразитического червя *Ascaris* после облучения в дозе 5000 *p* развиваются при температуре 25°, лишь 1—2% их дают нормальные зародыши. Если же после облучения яйца выдерживать в течение семи

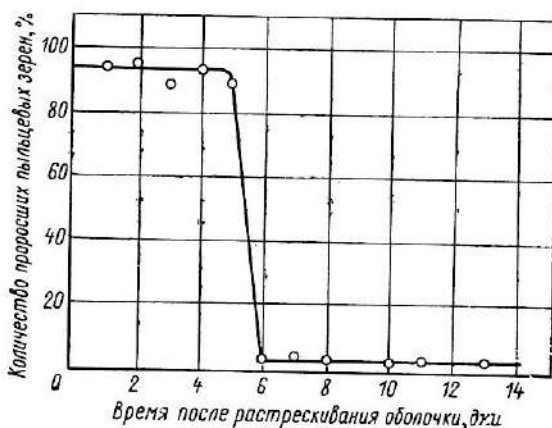


Рис. 57. Прорастание пыльцы, облученной на разных стадиях в дозе 800 *p* (Ньюкомб).

недель при 5° и задержать таким образом на этот срок клеточное деление, а затем перенести яйца в условия с температурой 25°, то нормальные зародыши разовьются из 40% яиц (Кук, 1939).

Как показали Спир и его сотрудники (Тэнсли, Спир и Глюксман, 1937 — на развивающейся ткани глаза крысы¹; Спир и Глюксман, 1938, 1941, Глюксман и Спир, 1939 — на ткани глаза и мозга головастика; Ласницкий, 1940 и 1943а — на культуре ткани цыпленка), клетки, облученные в малых дозах на стадии покоя, гибнут при делении (рис. 58).

После облучения митотическая активность снижается и при более сильных дозах она может в течение нескольких часов оставаться практически нулевой (см. рис. 58, *д* и *е*). Возвращение к митотической активности совпадает с появлением в ткани дегенерирующих клеток, и это является сильным аргументом в пользу того, что процесс дегенерации начинается вместе с началом деления. При меньших дозах (см. рис. 58, *а* и *б*) лишь меньшинство приступающих к делению клеток дегенерирует. При более сильных дозах (см. рис. 58, *д* и *е*), по-видимому, большинство клеток, приступающих к делению, гибнет на ранних стадиях митоза, и они учитываются как дегенерирующие клетки.

¹ На участке облученного глаза в зоне размножения клеток подсчитывалось число клеток, находившихся в разных фазах митоза, и сравнивалось с соответствующим числом на участке глаза необлученной крысы из того же помета. В облученном глазу определялось также число дегенерировавших клеток на 100 (недифференцированных) клеток. На рис. 58 мы приняли в качестве критерия митотической активности сумму чисел клеток, находившихся в метафазе, анафазе и телофазе. Для данного случая лучше не учитывать профазы, так как в облученной ткани длительность профазы, вероятно, значительно больше, чем в необлученной, а потому число клеток, находящихся в профазе, не может служить надежным показателем темпа деления.

Вывод о том, что дегенерирующие клетки гибнут при делении, находит подтверждение в экспериментах над головастиками лягушек, у которых митотическую активность можно контролировать путем изменения температуры или условий питания (Глюксман и Спир, 1939)¹. Нормально дегенерирующие клетки появляются через несколько часов после облучения. Если тотчас же после

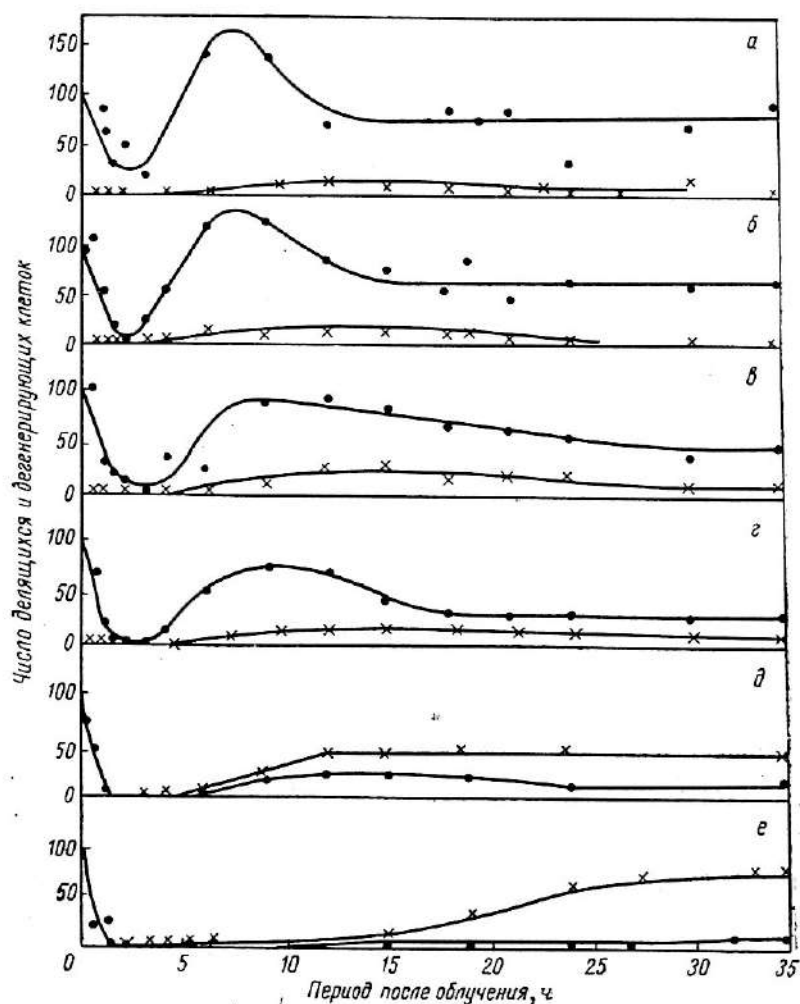


Рис. 58. Число делящихся и дегенерирующих клеток через разные промежутки времени после облучения (глаз крысы, Тэнсли, Спир, Глюксман):

а — 2 мин; б — 4 мин; в — 6 мин; г — 10 мин; д — 12 мин; е — 30-минутная экспозиция при интенсивности облучения 18 р/мин (γ-лучи); ● — отношение числа митозов после облучения к числу митозов в контроле (%); × — количество дегенерирующих клеток.

облучения, производимого при комнатной температуре, головастиков подвергнуть действию холода (у необлученных головастиков это приводит к снижению темпа вступления клеток в деление), то дегенерирующие клетки не появляются. И наоборот, в опытах, в которых головастиков облучали в период снижения митотической активности, вызванного охлаждением, дегенерирующие клетки не появлялись, пока в результате повышения температуры до комнатной митотическая активность не восстанавливалась.

¹ Подсчитывались делящиеся и дегенерирующие клетки в глазу и в мозге.

ПРИЧИНА ГИБЕЛИ КЛЕТОК ПРИ ДЕЛЕНИИ

У многих объектов облучение вызывает задержку деления, и часть клеток, приступающих к делению после этой задержки, гибнет. Этот факт наводит на мысль, что задержка деления и гибель клеток при делении, возможно, представляют собой по существу сходные явления, различающиеся скорее количественно, чем качественно. Согласно этому предположению умеренное повреждение клетки вызывает некоторую задержку деления или затягивание его ранних стадий, тогда как более сильное повреждение, вызванное облучением в более сильных дозах, ведет к большей задержке деления и к гибели клетки при делении. Такое толкование не является, однако, обязательным и, по-видимому, в ряде случаев задержка деления и гибель клеток при возобновлении деления представляют собой независимые явления. Общий метод проверки независимости или связанности этих явлений заключается в том или ином изменении условий опыта, например типа излучения, его интенсивности, температуры, с тем, чтобы установить, носят изменения этих двух эффектов сходный или различный характер.

Как было установлено (П. С. Геншоу, К. Т. Геншоу и Фрэнсис, 1933), при облучении и последующем оплодотворении яиц некоторых видов морских беспозвоночных (например, морского ежа *Arbacia* и моллюска *Cumingia*) умеренные дозы вызывают увеличение промежутка времени между оплодотворением и первым делением дробления оплодотворенного яйца, тогда как облучение в более сильных дозах совершенно подавляет дробление. Эти результаты согласуются с представлением о том, что подавление деления и летальное действие различаются количественно, а не качественно. Однако у морских червей *Chaetopterus* и *Nereis* облучение, в наибольшей дозе не подавляющее полностью дробление всех яиц, вызывает лишь слабую задержку дробления выживших яиц или не вызывает ее совсем.

Если облучить спермии *Arbacia* и затем смешать их с неоплодотворенными яйцами, то облучение в умеренных дозах приведет к увеличению промежутка времени между оплодотворением и первым делением дробления оплодотворенного яйца, тогда как облучение в более сильных дозах совершенно подавит дробление. Эти два эффекта вызываются, однако, совершенно различными путями. Задержка деления обусловлена тем, что энергия излучения рассеивается в самом спермие, и в этом случае эффект данной дозы независим от концентрации спермиев в суспензии и от жидкости, в которой они взвешены. С другой стороны, неспособность спермиев к оплодотворению есть результат непрямого действия облучения, зависящий от какого-то изменения жидкости, в которой находятся спермии, что доказывается увеличением эффекта данной дозы по мере разбавления суспензии (Эванс, Слоутер, Литтл и Файл, 1942)¹.

Как уже упоминалось, яйца паразитического червя *Arcaris* оправляются от летального эффекта радиации, если после облучения их продолжительное время содержать при 5°. Однако, несмотря на хранение при низкой температуре, они не оправляются от другого, также вызванного облучением изменения, которое обуславливает задержку дробления. При переносе яиц после продолжительного хранения при 5° в температуру 25° вызванная облучением задержка дробления не уменьшается (Кук, 1939).

Относительная эффективность γ -лучей, нейтронов и α -частиц в отношении задержки делений в быстро делящихся клетках была изучена на клетках кончиков корешков бобов (Грей, Моттрам, Рид и Спир, 1940; Грей, Моттрам и Рид, не опубликовано). Эффективность этих видов излучения сравнивалась с их эффективностью при действии на рост корешков бобов. Остановка их роста при облучении связана по-видимому, с гибелью клеток в зоне размножения кончика корешка (Грей и Рид, 1942a, b, c, d; Грей, Рид и Пойнтер, 1943).

¹ Разбавленные суспензии можно защитить добавлением белков. Вероятно, в этом случае, как и при инактивации вирусов в разбавленных суспензиях, происходит реакция с активированной водой.

В табл. 72 приведены относительные дозы этих трех излучений, необходимые для того, чтобы митотическая активность через 3 ч после облучения снизилась в одинаковое число раз по сравнению с нормой. Там же указаны относительные дозы, необходимые для прекращения роста 50% кончиков корешков.

Таблица 72

Относительные дозы γ -лучей, нейтронов и α -частиц, вызывающие одинаковый эффект в кончиках корешков бобов

Эффект	γ -Лучи	Нейтрон-ы	α -Частич-цы
Задержка деления	1,0	0,5	2,0
Летальный	1,0	0,12	0,11

Можно заметить, что относительная эффективность трех видов излучения будет различной в зависимости от выбора критерия эффекта, что, конечно, свидетельствует о различии в механизмах, вызывающих задержку деления и летальный эффект.

Эти примеры указывают на рискованность предположения о том, что одно и то же изменение ответственно и за задержку деления, и за гибель клеток, приступающих к делению после истечения срока задержки, хотя в отношении некоторых объектов это представление и может быть, конечно, справедливым.

Для объяснения того факта, что во многих случаях смерть клетки наступает во время или после деления, мы должны обратиться к такому действию излучения, которое было бы летальным в момент деления или после него, но не вызвало бы гибели клетки до деления. Этим условиям, по-видимому, удовлетворяют генетические изменения или изменения хромосом, и потому мы переходим к рассмотрению этих типов летального действия излучений.

ЛЕТАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ

Инактивация вирусов. Инактивация вирусов, уже рассмотренная в гл. IV, представляет собой простейший пример летального действия. Напомним, что в случае мелких кристаллизующихся (макромолекулярных) вирусов достаточно одной ионизации в любой точке частицы вируса, чтобы вызвать его инактивацию. Видимо, также достаточно одной ионизации для инактивации частицы более крупных вирусов, но ионизация эта должна произойти не в любой точке частицы, а в ее чувствительной к радиации области, составляющей лишь часть общего объема частицы вируса. В гл. IV были приведены аргументы в пользу представления, что эта чувствительная к радиации область соответствует генетически существенной части вируса и что более крупные вирусы, как и клетки высших организмов, дифференцированы на генетическую и негенетическую части, тогда как у макромолекулярных вирусов подобной дифференциации предполагать не приходится.

На основании опытов облучения можно определить размеры чувствительной к радиации части. Как было объяснено в гл. III, измерение дозы инактивации α -частицами дает возможность определить поперечное сечение чувствительной части вируса. Доза инактивации вируса вакцины при облучении α -частицами, обладающими энергией примерно 5 Мэв, равна $2,11 \cdot 10^5$ р (Ли и Саламан, 1942)¹. Если при действии α -частиц этой энергии доза равна 1000 р, то каждый квадратный микрон облученной ткани пересекается 0,71 α -частицы (см. табл. 18). Таким образом, при облучении в дозе $2,11 \cdot 10^5$ р в среднем одна

¹ Кривая инактивации показана на рис. 16, б.

α -частица пересечет $\frac{1}{211 \cdot 0,71} = 0,0067 \text{ мк}^2$. Такова, следовательно, площадь сечения чувствительной части вируса вакцины, обращенная к α -частице. Она меньше площади поперечного сечения всего вируса, равной примерно $0,23 \cdot 0,17 = 0,04 \text{ мк}^2$. Однако на электронных микрофотографиях этого вируса (см. рис. 54, г) обнаружена его внутренняя структура (Грин, Андерсон и Смадел, 1942)¹, показано наличие центрального тела (возможно, и меньших добавочных телец), имеющего в различных частях вируса диаметр от 0,08 до 0,12 мк, что соответствует площади от 0,005 до 0,011 мк². Эти данные хорошо согласуются с величиной 0,0067 мк², вычисленной на основании результатов инактивации α -частицами.

Можно высказать достаточно правдоподобное предположение о том, что чувствительная к радиации часть вируса, о существовании которой говорят опыты по облучению, соответствует внутренней структуре (или структурам), наблюдаемой с помощью электронного микроскопа, и допустить, что генетический аппарат вируса заключен в этой структуре. Следующее предположение состояло бы в том, что единичная ионизация в любой точке этой структуры, имеющей диаметр 0,1 мк, вызывает инактивацию вируса. Однако это, по-видимому, не так, ибо если мы вычислим размеры, предполагая наличие только одной мишени, имеющей сферическую форму, и опираясь на предположение, что ионизация в любой точке мишени ведет к инактивации вируса, то мы получим для γ -лучей величину 31 ммк, для рентгеновых лучей — 41 ммк, для α -частиц — 70 ммк (см. табл. 36). Как было указано в гл. III, систематическое увеличение вычисленного диаметра мишени с повышением плотности ионизации, вызываемой радиацией, свидетельствует о том, что мы имеем дело не с одной сферической мишенью, а либо с мишенью, форма которой очень далека от сферической, либо с множеством сферических мишеней, ионизация в пределах каждой из которых ведет к инактивации вируса.

Эта последняя модель (множественной мишени) становится вероятной, если рассматривать инактивацию частицы вируса вакцины как летальную мутацию, вызванную ионизацией в любом из большого числа генов. Поскольку о генетическом аппарате вирусов нам пока ничего неизвестно, объяснение это будет спекулятивным. Мы, однако, примем его с тем, чтобы показать, что оно позволяет объяснить характер изменения доз инактивации разных излучений в зависимости от плотности вызываемой ими ионизации. Можно также определить размеры и число генов вируса вакцины тем же путем, каким на основании изучения вызванных облучением летальных мутаций мы определяли размеры и число генов у дрозофилы.

Вычисления производятся следующим образом. Экспериментально установлено, что дозы инактивации α -частицами и γ -лучами соответственно равны $2,11 \cdot 10^5$ и $80 \cdot 10^5$ и находятся в отношении 2,64 : 1. Интерполируя данные, представленные на рис. 10 кривыми для α -частиц с энергией 3 и 6 Мэв, находим, что это отношение соответствует диаметру мишени 2 μ и плотности ρ , удовлетворяющим уравнению $2 r/\rho = 8 \text{ ммк}$. Принимая плотность равной 1,35 (это приблизительно соответствует плотности сухого белка), находим, что диаметр мишени равен 6 ммк.

Дозы инактивации для трех излучений, ожидаемые при наличии одной сферической мишени диаметром 6 ммк, можно определить, пользуясь рис. 8, а. Они оказываются в 100—120 раз больше доз инактивации, найденных в эксперименте. Следовательно, в частице вируса имеется около 110 мишеней, ионизация в любой из которых приводит к инактивации вируса (так как при наличии N мишеней доза инактивации равна $1/N$ дозы инактивации при одной мишени). Таким образом, вирус вакцины имеет 110 генов, диаметр каждого из которых (или, точнее, диаметр мишени) равен 6 ммк. Теоретические дозы инактивации

¹ Сходная внутренняя структура видна на электронных микрофотографиях, полученных Саламаном и Престоном (не опубликовано).

для трех разных видов излучения, вычисленные на основании этого предположения¹, приведены в табл. 73. Они хорошо согласуются с экспериментально установленными данными о дозах инактивации.

Таблица 73

Дозы инактивации вируса вакцины

Данные	Доза излучения, $\times 10^5$ p		
	γ -Лучи	Рентгеновы лучи (1,5 Å)	α -Частицы (5 Мэв)
Экспериментальные	0,80	1,04	2,11
Вычисленные	0,76	1,14	2,18

Установлению числа генов не следует придавать слишком большое значение, так как точность его очень сильно зависит от любых ошибок в экспериментальном определении доз инактивации или в физических данных и методах вычисления. Можно, однако, смело утверждать, что если мы правы, рассматривая инактивацию вируса вакцины как следствие летальных мутаций генов, то число генов у этого вируса, несомненно, больше одного, хотя и гораздо меньше, чем у организма вроде дрозофилы, у которого их предполагается несколько тысяч.

ГИБЕЛЬ БАКТЕРИЙ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ

Теперь уместно рассмотреть бактерицидное действие излучений, поскольку и его можно объяснить как результат летальных мутаций².

Бактерицидное действие рентгеновых лучей, нейтронов, радиоактивных излучений и ультрафиолетового света изучали многие исследователи².

В общем метод изучения заключается в облучении бактерии либо в сухом состоянии, либо в водной суспензии, либо на поверхности питательной агаровой среды. В последнем случае все наблюдения сводятся просто к инкубации среды в течение нескольких часов, пока колонии не достигнут размеров, при которых их можно подсчитать невооруженным глазом или при малом увеличении, и к сравнению числа колоний на облученной поверхности с числом колоний на равновеликой необлученной поверхности. Если бактерии облучаются в отсутствие питательной среды, то после облучения они в соответствующем разбавлении засеваются на чашки с питательной агаровой средой и выдерживаются

¹ График на рис. 8 показывает, что инактивирующая доза γ -лучей, ожидаемая при наличии одной мишени диаметром 6 микрон, равна $0,84 \cdot 10^7$ p. При наличии 110 мишеней ожидаемая доза инактивации равна $0,84 \cdot 10^7 / 110 = 0,76 \cdot 10^5$ p. Подобно вычисляются данные и для других излучений. Для α -частиц с энергией 5 Мэв необходимо интерполировать данные для 3 и 6 Мэв. Приведенные здесь число и размеры генов несколько отличаются от их числа и размеров, определенных Ли и Саламаном (1942), исходя из тех же экспериментальных доз инактивации, потому что в основе их определений лежали менее точные физические данные и методы вычислений.

² Рентгеновы лучи (Лакасань и Хольбек, 1928, 1929a,b; Виков, 1930a,b; Эллингс и Грунт, 1930; Клаус, 1933; Левин и Ломинский, 1935; Пугслей, Одди и Эдди, 1935; Лурна 1939; Циркле, 1940; Лоренц и П. С. Геншоу, 1941; Ли, Хэйнс и Бретшер, 1941); альфа-частицы (Чемберс и Русс, 1912; Герчик, 1933; 1934a,b; Брюно и Мунд, 1935; Ли, Хэйнс и Коулсон, 1936; Лурна 1939; Бонэ-Мори и Оливье, 1939; Циркле, 1940); катодные и бета-лучи (Чемберс и Русс, 1912; Виков и Риверс, 1930; Кнорр и Руфф, 1934; Бэкер, 1935; Спенсер, 1935; Ли, Хэйнс и Коулсон, 1936); гамма-лучи (Спенсер, 1935; Дозуа, Уорд и Хэстель, 1936; Ли, Хэйнс и Коулсон, 1937); нейтроны (Ли, Хэйнс и Бретшер, 1941; Спир, 1944); ультрафиолетовые лучи (Кобленц и Фултон, 1924; Бэкер и Нанавутти, 1929; Гейтс, 1929a, b, 1939; Эрисман и Нэтлинг, 1932; Виков, 1932; Душкин и Бэхем, 1933; Дуггар и Холлендер, 1934 a, b; Дрейер и Кампбелл-Рентон, 1936; Холлендер и Клаус, 1936; Герчик, 1936; Коллер, 1939; Ли и Хэйнс, 1940; Уэллс, 1940; Рентшлер, Наги и Муромцев, 1941).

ваются до тех пор, пока колонии не станут видны простым глазом. Таким образом, критерием гибели в этих экспериментах служит неспособность бактерии дать начало колонии, видимой простым глазом или при малом увеличении. Обычным методом выражения результатов опыта служит построение кривой

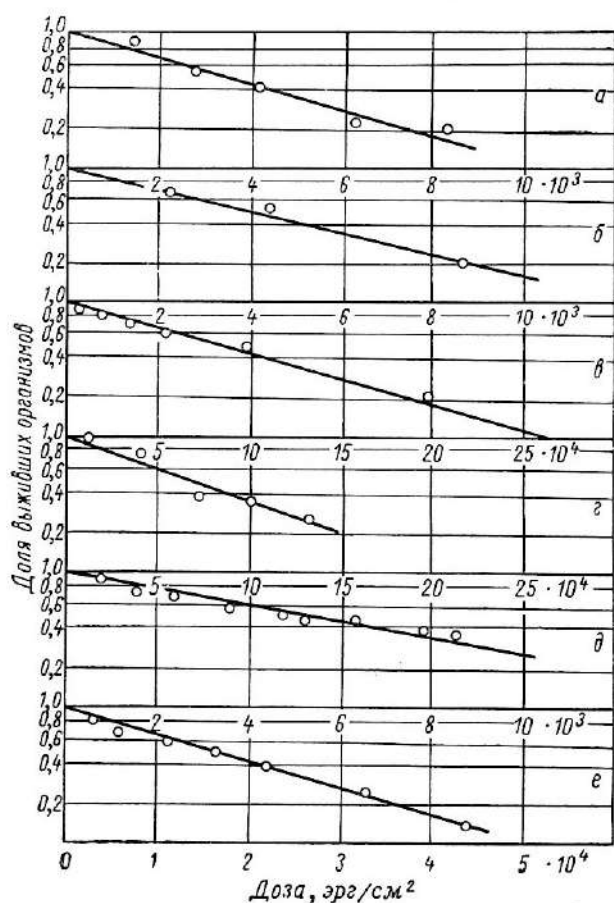


Рис. 59. Экспоненциальные кривые выживания облученных бактерий:

а — рентгеновы лучи (1,5 Å), *S. artryke* (Виков); б — α-частицы *Bacterium coli* (Пиркле); в — β-частицы, споры *B. megatherium* (Ли, Хейнс и Коулсон); г — β-лучи, споры *B. megatherium* (Ли, Хейнс и Коулсон); д — нейтроны, *Bacterium coli* (Ли, Хейнс и Бретшер); е — ультрафиолетовые лучи (2803 Å), *B. megatherium* (Герчик).

При этих условиях доза облучения, лишаящая половину организмов способности образовывать колонии, не снизит числа наблюдаемых колоний вдвое, так как группа организмов, половина которых будет убита, все же даст начало видимой колонии. Для избежания подобных затруднений водные суспензии приблизительно в течение получаса перед использованием следует встряхивать, а с организмами, которые подобно стафилококкам образуют комки, лучше не работать.

Большинство исследователей, изучавших бактерицидное действие излучений, получили экспоненциальные кривые выживания, показывающие, что доля организмов, убиваемых определенной частью дозы, остается постоянной на

выживания, показывающей зависимость доли организмов, способных давать колонии, от дозы.

Было установлено, что доля организмов, убиваемых в водной суспензии при облучении в данной дозе, не зависит от их концентрации в суспензии (Ли и Хейнс, не опубликовано)¹. Это показывает, что причиной смерти бактерии является рассеяние энергии излучения в самой бактерии, а не косвенное действие, обусловленное рассеянием энергии в воде.

Метод облучения бактерий на питательном агаре требует некоторой осторожности, так как большие дозы радиации вызывают образование в питательной среде ядов, которые убивают находящиеся там бактерии (в опытах с рентгеновыми лучами — Пугслей, Одди и Эдди, 1935; в опытах с ультрафиолетовыми лучами — Кобленц и Фултон, 1924).

В количественных экспериментах необходимо принимать меры к тому, чтобы перед засевом чашек организмы в суспензии были распределены равномерно. Если организмы образуют сгустки то каждая колония будет возникать не из одного организма, а из целой группы.

¹ Водные суспензии *Bacterium coli* облучали γ-лучами, причем концентрации организмов изменяли от 10^4 до 10^9 на 1 мл.

протяжении всего облучения. Когда доля выживающих бактерий откладывается на логарифмической шкале как функции дозы, получается прямая линия¹. Экспоненциальные кривые выживания, построенные таким образом и полученные в опытах с различными организмами и разными видами излучения, показаны на рис. 59.

Некоторые исследователи получали кривые выживания, систематически отклонявшиеся от экспоненциальных. Отклонение заключается в том, что при малых дозах доля организмов, убиваемых данными приращениями дозы, оказывается меньше, чем при больших дозах, благодаря чему получается сигмоидная кривая. Типичная сигмоидная кривая выживания, построенная в арифметической и соответственно в логарифмической шкалах, изображена на рис. 60 (кривые 3 и 4). На этом же рисунке показаны экспоненциальные кривые выживания 1 и 2.

Представляется вероятным, что экспоненциальная форма кривой выживания типична, сигмоидная же кривая обусловлена действием какого-то фактора, нарушающего нормальную картину. Одним из таких факторов может быть слипание организмов. Если доля организмов, выживающих после облучения в данной дозе, выражается экспоненциальной функцией e^{-x} , где значение x пропорционально дозе, то вероятность гибели в результате действия этой дозы отдельного организма будет $1 - e^{-x}$. Если организмы засеяны группами по n особей, вероятность того, что все n особей в группе будут убиты, равна $(1 - e^{-x})^n$. Отсюда доля групп, которые после облучения в дозе, пропорциональной x , образует колонии, будет равна $1 - (1 - e^{-x})^n$. Эта функция выражается не экспоненциальной, а сигмоидной кривой. Кривые 3 и 4 на рис. 60 вычислены с помощью этой формулы при $n = 4$ и служат примером кривых выживания, ожидаемых в том случае, если организмы составляют группы по четыре. Кривые 1 и 2 на рис. 60 — это кривые выживания, соответствующие формуле e^{-x} , т. е. такие, каких следует ожидать для тех же организмов, если они не слиплись. Вероятно, этим и следует объяснить получение сигмоидных кривых при работе с организмами вроде стафилококков, которые обнаруживают сильную тенденцию к слипанию².

Другим нарушающим фактором, приводящим к получению сигмоидных кривых выживания, может быть образование ядовитых веществ в результате облучения питательной среды, на поверхности которой находятся облучаемые организмы. При облучении в малых дозах концентрация этих ядов будет недостаточной для того, чтобы вызвать гибель бактерий, и наблюдаемая смертность будет зависеть лишь от прямого действия радиации на бактерии. При облуче-

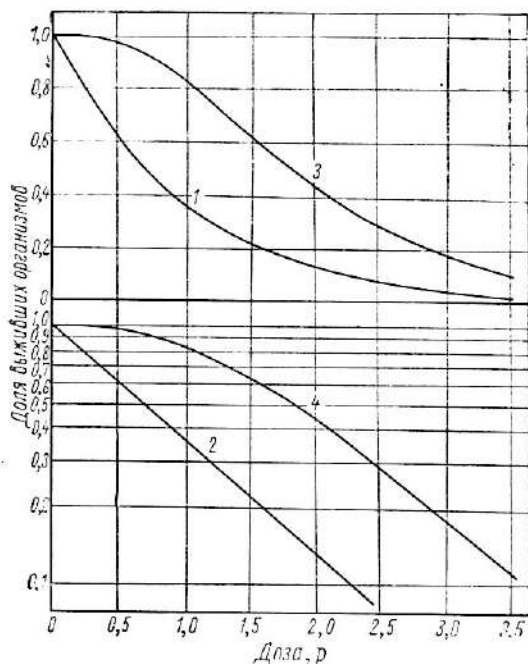


Рис. 60. Теоретические кривые выживания: 1 и 2 — экспоненциальные кривые выживания, соответствующие функции e^{-x} ; 3 и 4 — сигмоидные кривые выживания, соответствующие функции $1 - (1 - e^{-x})^4$.

¹ Более подробное обсуждение методов построения кривых выживания и значения экспоненциального характера выживания см. в гл. III.

² Гейтс получил сигмоидные кривые выживания у *Staphylococcus aureus* при облучении ультрафиолетовыми лучами.

нии в более сильных дозах концентрация ядовитых веществ может стать достаточно высокой, чтобы вызвать заметную гибель бактерий, и тогда общая смертность будет выше, чем смертность, обусловленная одним прямым действием облучения¹.

Наиболее удобный способ выражения результатов опыта, в котором получена экспоненциальная кривая выживания, заключается в определении дозы, снижающей процент выживающих организмов до $e^{-1} = 37\%$. Эту дозу, которую в опытах по инактивации энзимов и вирусов мы называли дозой инактивации, в опытах с бактериями удобнее обозначать как *среднюю летальную дозу* (с. л. д.).

Таблица 74
Независимость средней летальной дозы (с.л.д.) от интенсивности облучения

Излучение	Организм	Интенсивность облучения, р/мин	С.л.д.	Литература
α -Частицы	Споры <i>B. mesentericus</i>	$9,84 \cdot 10^3$ $6,12 \cdot 10^4$ $6,24 \cdot 10^3$	$2,3 \cdot 10^4$ $2,6 \cdot 10^4$ $1,5 \cdot 10^5$	[1]
Рентгеновы лучи (8 Å)	Споры <i>B. mesentericus</i>	$6,02 \cdot 10^4$ $4,70 \cdot 10^5$ 65	$1,2 \cdot 10^5$ $1,7 \cdot 10^5$ $5,6 \cdot 10^3$	[2]
Рентгеновы лучи (0,15 Å)	—	209 <i>эрг/см²·сек</i>	$5,7 \cdot 10^3$ $7,5 \cdot 10^3$	[3]
Ультрафиолетовые лучи (2536 Å)	<i>Bact. coli</i>	$1,2 \cdot 10^2$ $3,1 \cdot 10^3$ $6,4 \cdot 10^4$	$8,5 \cdot 10^3$ $8,5 \cdot 10^3$	

1. Ли, Хэйнс и Бретшер (1941).
2. Ли и Хэйнс (не опубликовано).
3. Ли и Хэйнс (1940). В этих экспериментах продолжительность экспозиции, необходимой для сообщения средней летальной дозы, изменялась от 0,1 сек до 1 мин. Рентшлер, Наги и Муромцев (1941) показали, что средняя летальная доза остается такой же и в том случае, если она сообщается за время порядка 10-6 сек.

В табл. 74 представлены результаты опытов, показывающих, что в пределах ошибки эксперимента доза инактивации остается одной и той же, независимо от того, производится ли облучение в течение продолжительного времени при малой интенсивности или в течение короткого промежутка времени при большой интенсивности (см. приложение II).

Установлено также, что действие данной дозы не зависит от температуры, при которой находятся бактерии во время облучения. В табл. 75 (Ли, Хэйнс

Таблица 75
Независимость действия облучения в данной дозе от температуры

Температура, °С	Выживающая часть спор бактерий	Температура, °С	Выживающая часть спор бактерий
+50	$0,51 \pm 0,06$	0	$0,56 \pm 0,03$
+20	$0,52 \pm 0,03$	-20	$0,56 \pm 0,03$

¹ Этим, вероятно, и объясняется явно сигмовидный характер кривой выживания, полученной Лакасань и Хольвеком (1929а) при облучении рентгеновыми лучами ($\lambda = 8,2 \text{ Å}$) *Pyocyanique* S. Ли, Хэйнс и Коулсон (не опубликовано), облучив тот же организм рентгеновыми лучами с той же длиной волны, получили экспоненциальную кривую выживания, причем доля организмов, выживающих после воздействия в данной дозе, была в их опытах выше, особенно при сильных дозах, чем в опытах Лакасань и Хольвека.

и Коулсон, 1936) указаны доли общего числа спор *B. mesentericus*, выдерживающие одну и ту же дозу α -частиц, равную $2 \cdot 10^4$ p при разных температурах. Была также показана независимость средней летальной дозы от температуры при облучении β -лучами спор *B. mesentericus* при 41, 20 и -20° (Ли, Хэйнс и Коулсон, 1936), при облучении γ -лучами *Bact. coli* при 0 и 37° (Ли, Хэйнс и Коулсон, 1937), при облучении α -частицами *B. prodigiosus* при температурах от 2,5 до 36° (Герчик, 1934 в) и при облучении ультрафиолетовыми лучами *Bact. coli* при 5 и 37° (Рентшлер, Наги и Муромцев, 1941).

Для сравнения эффективности различных излучений в отношении бактерицидного действия было произведено лишь небольшое число исследований. Было бы в высшей степени желательно, чтобы эксперименты с различными излучениями проводились одной группой исследователей при возможно более одинаковых условиях. При сопоставлении результатов опытов с разными излучениями, полученных в разных лабораториях, можно легко прийти к неверным выводам, даже если исследования проводили с номинально тождественными организмами.

Лакасень и Хольбек (1929 а), облучая *Pyosanguis* S. мягкими рентгеновыми лучами с $\lambda = 4$ и 8 Å, получили в первом случае

экспоненциальную кривую выживания, во втором же — сигмоидную. По их мнению, экспоненциальная кривая показывает, что одного кванта излучения с $\lambda = 4$ Å достаточно, чтобы убить данный организм. Основываясь на многоударной теории мишени (ср. гл. III), сигмоидную кривую они принимают за доказательство необходимости четырех квантов более мягкой радиации для получения того же эффекта. Однако другие исследователи, облучавшие тот же организм рентгеновыми лучами той же длины волны, не получили сигмоидной кривой, так что это объяснение, вероятно, неправильно.

Виков (1930 в), облучив *Bact. coli* мягкими рентгеновыми лучами с разной длиной волны, получил кривые выживания, показанные на рис. 61. Средние летальные дозы, определенные по этим кривым¹, приведены в табл. 76. Они в общем увеличиваются по мере увеличения длины волны излучения, т. е. по мере увеличения плотности ионизации, вызываемой фотоэлектроном, который отдает свою энергию внутри тела бактерии. В табл. 76 приведены также результаты, полученные другими исследователями, изучавшими относительную эффективность бактерицидного действия разных излучений на *Bact. coli*. Хотя результаты трех серий исследований и не совпадают численно, тем не

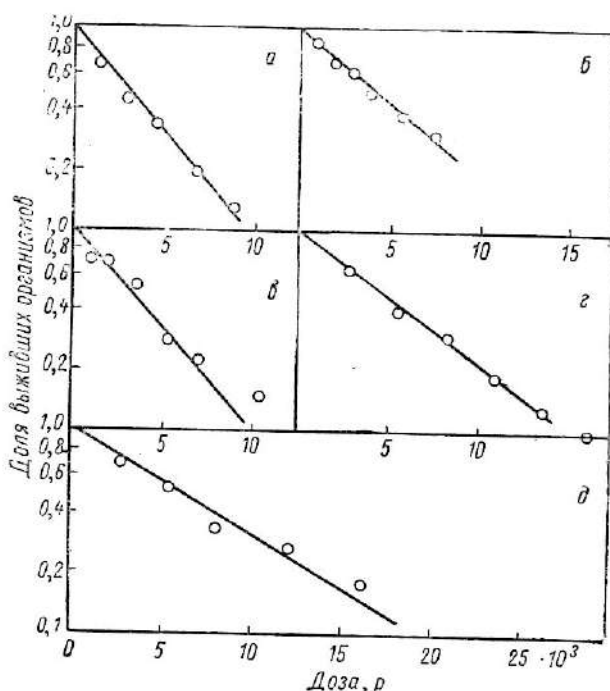


Рис. 61. Выживание *Bacterium coli* под влиянием мягких рентгеновых лучей:
а — 0,6 Å; б — 0,7 Å; в — 1,5 Å; г — 2,3 Å; д — 4,0 Å.

¹ За исключением средней летальной дозы для $\lambda = 0,71$ Å. В этом случае доза, приведенная в таблице, представляет собой среднее из двух опытов, один из которых изображен на рис. 57.

иях средняя летальная доза увеличивается по мере возрастания плотности ионизации.

Сходное увеличение летальной дозы с увеличением плотности ионизации было установлено для образцов биологических форм бактерий.

Таблица 76

Средние дозы для различных видов излучения (дозы $\times 10^3$ p или $\times 10^3$ в-ед)

		Длина волны рентгеновских лучей, Å	
Рентгеновские лучи	0,56	4,0	1,5
доза 2,3	4,2	8,4	4,3
доза 6,7	3,9		
(~5 Мэв) Рентгеновские лучи (0,3 Å)	3,9		
доза 3,7	6,4		[2]
1,5 Å β-лучи	8,3		
Рентгеновские лучи	47,5		
доза 6,5	7,1	24	6,0

бактерии вызывается единичной ионизацией, критерием гибели всегда была неспособность облученной бактерии дать начало колонии, видимой невооруженным глазом или при малом увеличении. Немногие микроскопические исследования поведения отдельных облученных бактерий показали, что бактерия, получившая дозу, достаточную для того, чтобы сделать ее неспособной дать колонию, не претерпевает быстрой дезинтеграции, как это бывает, например, при обработке бактерий сильными дезинфицирующими средствами. Подвижная бактерия сохраняет свою подвижность (Брюно и Мунд, 1935), и хотя «убитая» облучением бактерия не дает начала видимой колонии, помещенная на питательную среду, она может один или два раза разделиться (Лурна, 1939; Робинсу и Ли, не опубликовано) (см. также приложение II). Эти результаты заставляют предполагать, что, как это часто бывает с клетками высших организмов, смерть облученной бактерии наступает во время деления или вслед за ним. Вполне возможно, причиной этого оказывается действие облучения на генетический аппарат бактерии. Мы продолжим обсуждение этого вопроса, предполагая, что рассматриваемый эффект объясняется летальными мутациями генов. Поскольку о генетическом аппарате бактерий практически ничего неизвестно, эту точку зрения нужно считать предварительной. Мы, однако, принимаем ее, поскольку предположение о летальных мутациях генов позволяет дать стройное объяснение результатов опытов по облучению бактерий.

Как показано в табл. 76, доза инактивации *Bact. coli* α -частицами с энергией примерно 5 Мэв равна $2,4 \cdot 10^4$ р. При дозе α -частиц этой же энергии, равной 1000 р, каждый 1 мк^2 облученной ткани пересекает $0,71 \alpha$ -частицы (табл. 18). Таким образом, при дозе $2,4 \cdot 10^4$ р на каждые $1 / (24 \cdot 0,71) = 0,06 \text{ мк}^2$ приходится в среднем одна α -частица. Внутренние структуры были обнаружены при помощи соответствующих методов. На рис. 54, в представлена 18-часовая культура *Bact. coli* (Робинсу), подобная использованной в опытах с облучением. На рисунке ясно видны внутренние структуры бактерий, диаметр которых равен $0,3 \text{ мк}$, что соответствует площади $0,07 \text{ мк}^2$. Ввиду такого совпадения площадей можно предположить, что для возникновения летальной мутации α -частица должна пройти через эту структуру. На основании микроскопических наблюдений эти внутренние структуры принимают за хромосомы (Бадян, 1933; Робинсу, 1942, 1944).

Дальнейшие вычисления производятся совершенно так же, как и для вируса вакцины. Следовательно, предположение о достаточности для возникновения летальной мутации появления пары ионов в любой точке тела, имеющего диаметр $0,3 \text{ мк}$, неудовлетворительно, ибо, допустив наличие одной сферической мишени, ионизация в любой точке которой приводит к возникновению летальной мутации, мы получим диаметр мишени, увеличивающийся с возрастанием плотности ионизации от $0,08 \text{ мк}$ в опытах с γ -лучами до $0,2 \text{ мк}$ в опытах с α -частицами. Можно, однако, составить себе представление об этом явлении, которое согласуется с экспериментальными данными, если предположить существование многих генов, ионизация в пределах любого из которых вызывает летальную мутацию. Продолжая вычисления, как и для вируса вакцины, мы находим, что предположение о наличии у бактерии 250 генов, имеющих средний диаметр 12 мк , удовлетворительно согласуется с экспериментальными данными. Сопоставление найденных в эксперименте средних летальных доз с дозами, вычисленными исходя из этого предположения¹, приведено в табл. 77.

Изучение гибели бактерий под влиянием монохроматического ультрафиолетового света показало, что кривые выживания экспоненциальны и эффект данной дозы не зависит от интенсивности облучения (см. например, Виков, 1932; Ли и Хэйнс, 1940). Такие результаты заставляют предполагать, как и для ионизирующих излучений, что эффект вызывается в результате действия

¹ Ли, Хэйнс и Бретшер (1941), анализируя те же экспериментальные данные, получили несколько иные величины для числа и размеров генов, так как пользовались менее точными физическими данными и методами вычисления.

единичного акта, а это при облучении ультрафиолетовыми лучами соответствует поглощению отдельных квантов. В этом случае, однако, нельзя применить третий метод проверки, соответствующий выяснению влияния плотности ионизации при облучении ионизирующими излучениями. Следовательно, представление о зависимости летального действия ультрафиолетовых лучей от поглощения отдельных квантов (в определенном районе клетки) обосновано не так надежно, как представление о зависимости летального действия ионизирующих излучений от возникновения единичных ионизаций.

Таблица 77

Средние летальные дозы, $\times 10^3$ р или 10^3 в-единиц

Средние летальные дозы	β -Лучи	γ -Лучи	Рентгеновы лучи с длиной волны, А			Нейтрон-ы	α -Части-цы
			0,15	1,5	8,3		
Экспериментальные	4	5,2	6,0	6,5	7,5	7,1	24
Вычисленные	4,4	4,4	5,7	7,8	17,6	8,8	23

В экспериментах количественного характера падающая энергия, необходимая для снижения количества выживающих бактерий до определенного уровня, за который удобнее всего принять 37%, обычно определяется в эргах на квадратный сантиметр. Зная коэффициент адсорбции для протоплазмы бактерии (Гейтс, 1930) можно определить среднюю летальную дозу в эргах на грамм. Дозы ионизирующих излучений, измеренные в рентгенах, можно выразить в эргах на грамм, пользуясь данными табл. 2. Этим путем было установлено (подробности см. в работе Ли и Хэйinsa, 1940), что внутри бактерии, убитой ультрафиолетовыми лучами, рассеивается примерно в 100 раз больше энергии (в эргах), чем в бактерии, убитой рентгеновыми лучами. Если летальный эффект представляет собой мутацию гена, то квантовый выход (т. е. вероятность возникновения летальной мутации в результате поглощения геном кванта) оказывается гораздо меньшим, чем ионный выход. К сходному выводу мы пришли при рассмотрении инактивации вирусов.

ЛЕТАЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРОСОМ

Отдельные указания на летальность некоторых типов структурных изменений хромосом делались в главах V и VI. Основные типы, по-видимому, связанные летальным действием, — это простые разрывы (см. рис. 33, а, б и 34, а) и асимметричные обмены (см. рис. 33, г и е, 34, г — ж). Все эти структурные изменения приводят к возникновению ацентрических фрагментов, которые рано или поздно теряются при делении, поскольку у них нет центромера, обеспечивающего в норме их включение в дочернее ядро. Разные организмы обладают различной выносливостью по отношению к возникающим вследствие этого генетическим нехваткам. У *Drosophila melanogaster* потеря всего лишь 5% X-хромосомы вызывает доминантный летальный эффект, тогда как у кукурузы потеря даже целой хромосомы может оказаться нелетальной.

Большинство структурных изменений ведет также к возникновению дицентрических хромосом и хроматид. Дицентрики, вероятно, часто вызывают летальный эффект независимо от их связи с ацентрическими фрагментами. Этот эффект можно частично объяснить нарушением генного баланса в результате неравных разрывов дицентрических хромосом, образующих мостики в анафазе, и частично механическими затруднениями, которые испытывает делящаяся клетка, когда в анафазе ее деления образуются мостики (см. гл. V). Не у всех объектов, однако, образование мостиков летально, так как мостик может разорваться.

И тогда, если нарушение генного баланса не очень велико, дочерние клетки способны выжить¹.

Невоссоединяющиеся простые разрывы и асимметричные обмены (кроме мелких интерстициальных нехваток, ведущих себя не как доминантные, а как рецессивные летали) у дрозофилы, несомненно, летальны, так как они никогда не обнаруживаются в хромосомах клеток слюнных желез. У растений, которые более выносливы к нарушениям генного баланса, часть подобных аберраций может быть нелетальна, хотя большинство, вероятно, летально. Симметричные обмены у всех исследованных организмов нелетальны, но они приводят к частичной стерильности.

Летальные типы структурных изменений хромосом ведут к гибели клетки во время или после ее деления. Как уже упоминалось, именно в этот момент и гибнут клетки, пораженные умеренными дозами радиации. Поэтому, очевидно, гибель части клеток при делении или после него должна в какой-то мере объясняться летальными изменениями структуры хромосом. Попытаться дать ответ на этот вопрос можно лишь применительно к немногим объектам, в частности к спермиям дрозофилы и микроспорам традесканции, в которых структурные изменения хромосом были изучены достаточно подробно.

ДРОЗОФИЛА (*DROSOPHILA MELANOGASTER*)

Изменения в спермиях дрозофилы, приводящие к тому, что яйцо, оплодотворенное облученным спермием, не развивается во взрослую муху, были детально рассмотрены в гл. V.

Мы пришли тогда к выводу, что летальный эффект можно полностью объяснить возникновением определенных типов структурных изменений хромосом, однако его нельзя считать вполне убедительным, поскольку у дрозофилы изучались лишь нелетальные типы структурных изменений хромосом. В частности, количество разорванных концов, не перекомбинирующихся друг с другом, а вступающих в сестринские соединения, определялось на основании данных по возникновению доминантных леталей и искажению нормального отношения численности полов, так как путем изучения хромосом клеток слюнных желез его определить нельзя. Вероятно, доминантный летальный эффект, возникающий в результате облучения спермиев дрозофилы, можно полностью объяснить структурными изменениями хромосом, но в настоящее время мы имеем лишь косвенные доказательства этого.

Если яйца дрозофилы облучают перед оплодотворением, то до стадии взрослой мухи не развивается большее количество зигот, чем при облучении спермии в этой же дозе (Зонненблик, 1940). И в то же время в результате облучения неоплодотворенных яиц происходит гораздо меньше обменов между хромосомами, чем при облучении спермиев в той же дозе (Гласс, 1940).

Мёллер (1938) полагает, что если доминантный летальный эффект облучения спермиев дрозофилы и можно отнести полностью за счет структурных изменений хромосом, то доминантный летальный эффект облучения неоплодотворенных яиц должен частично зависеть от какой-то другой причины (например, от действия радиации на цитоплазму). Это заключение, которое на первый взгляд представляется очевидным выводом из имеющихся фактов, не вытекает, однако, из них, если структурные изменения хромосом и доминантные летали рассматривать с точки зрения, изложенной в гл. I. В формулу, выражающую число структурных изменений хромосом и доминантных леталей, входят две

¹ Если триплоидная зигота, из которой развивается ткань эндосперма кукурузы, содержит разорванную хромосому, то в точке разрыва происходит соединение сестринских хроматид и в анафазе образуется мостик. Этот мостик разрывается, и в каждой дочерней клетке в точках разрыва возникают соединения сестринских хромосом, приводящие к образованию мостиков в следующем делении. Таким образом, процесс образования мостиков, их разрыва и соединения сестринских хроматид продолжается в последовательных поколениях клеток эндосперма (Мак-Клинток, 1941а).

константы: α и q . Первая — это число первичных разрывов, возникающих на ядро на 1000 p . Она, по-видимому, определяется главным образом длиной хромосомной нити и потому, вероятно, одинакова и в яйцах, и в спермиях. Вторая константа — это вероятность соединения разорванного конца с другим таким же концом, в противоположность сохранению его свободным до момента расщепления хромосомы, когда происходит соединение сестринских хроматид. Величина q должна определяться такими фактами, как время расщепления и свобода движений хромосом, и может быть весьма различной в ядрах яиц и в ядрах спермиев.

Если α в ядрах яиц и спермиев одинаково, то установленный в опытах факт возникновения меньшего числа хромосомных перестроек в яйцах, чем в спермиях, при облучении в данной дозе D будет означать, что величина q для яиц гораздо меньше, чем для спермиев, для которых она равна 0,76¹.

Доля оплодотворенных яиц, развивающихся до стадии взрослой мухи после облучения одной из гамет в дозе D , равна $e^{-\alpha D} S_2^2$ (см. уравнение V.2), $e^{-\alpha D}$ зависит от α , но не от q и меньше единицы. Величина S_2 , зависящая как от q , так и от α , становится равной единице при $q = 0$ и больше единицы, если q больше нуля. В эксперименте доля оплодотворенных облученных яиц, из которых вылупляются личинки, уменьшается приблизительно экспоненциально с увеличением дозы (Зонненблик, 1940). Очевидно, что величина q для яиц, которая, как мы видели, меньше, чем q для спермиев, настолько близка к нулю, что S_2 практически равно единице².

Таким образом, если облучается неоплодотворенное яйцо, то доля оплодотворенных яиц, развивающихся до стадии взрослой мухи, равна $e^{-\alpha D}$. Эта величина меньше соответствующей величины, получаемой при облучении спермиев, так как при этом выпадает член S_2 .

Облекая эти соображения в количественную форму, можно легко показать, что доза, вызывающая 50% доминантных леталей при облучении спермиев, обуславливает 86% доминантных леталей при облучении оплодотворенных яиц³. Этот вывод можно сопоставить с экспериментальными данными Зонненблика, установившего, что доза, вызывающая при облучении спермиев 40% доминантных леталей, при облучении неоплодотворенных яиц дала 82% доминантных леталей, тогда как доза, которая при облучении спермиев вызывала 56% доминантных леталей, при облучении яиц дала 94%.

Таким образом, возникновение доминантных леталей как в спермиях, так и в неоплодотворенных яйцах можно объяснить появлением летальных типов структурных изменений хромосом.

Некоторые исследователи (Пакард, 1926b и более поздние работы; П. С. Геншоу и К. Т. Геншоу, 1933 и последующие работы) изучали летальное действие рентгеновых лучей на оплодотворенные яйца дрозофилы. Обычная методика подобных исследований сводится к помещению мух на питательную среду, на которую они откладывают яйца, и к облучению яиц через разные промежутки времени после откладки, причем время изменяют в разных экспериментах от нескольких минут до нескольких часов. Доля яиц, из которых вылупляются личинки, наносится на график как функция дозы, причем полу-

¹ Точнее, по теории, развитой в гл. V, доля жизнеспособных гамет, содержащих хромосомные изменения, равна $1 - S_1/S_2$. Как видно из табл. 42, эта величина возрастает с увеличением $\alpha q D$. Если α и D одинаковы для яиц и спермиев, то вероятность q для яиц должна быть меньше.

² Предположение, что q близко к нулю, равносильно предположению, что почти все первичные разрывы, вместо того чтобы воссоединяться или вступать в обмены с другими разрывами, приводят к соединению сестринских хроматид.

³ Если для спермиев $q = 0,76$, то 50% их выживает при дозе, при которой $\alpha D = 1,95$, откуда $\alpha q D = 1,48$. При этих величинах αD и $\alpha q D$ $e^{-\alpha D} = 0,142$ и $S_2 = 3,5$ (интерполируя данные табл. 42 для получения S_2). Для неоплодотворенных яиц, облученных в той же дозе, мы, как и для спермиев, принимаем $\alpha D = 1,95$. Если $q \sim 0$, $S_2 = 1$. Таким образом, доля выживающих яиц равна $e^{-\alpha D} = 0,142$, что соответствует возникновению 86% доминантных леталей.

чается сигмоидная кривая выживания, по которой определяют дозу, снижающую количество выживающих яиц на 50%. Чувствительность яиц к облучению изменяется в зависимости от стадии их развития, причем 50%-ная доза оказывается наименьшей и равной 160 p через 90—120 мин после откладки яиц (Паккард, 1935). 50%-ная доза для порции яиц, облученных не позже чем через 30 мин после откладки, т. е. когда в них должно было произойти не более одного или двух ядерных делений, оказалась равной 290 p.

Прямых цитологических наблюдений для выяснения зависимости летального эффекта от структурных изменений хромосом проведено не было. Поэтому самое большое, что в настоящее время можно сделать, это попытаться определить вероятный процент ядер, содержащих летальные структурные изменения хромосом на основании данных по спермиям и неоплодотворенным яйцам. Число первичных разрывов на 1000 p в диплоидном ядре α будет вдвое больше, чем в гаплоидной гамете, т. е. в диплоидном ядре $\alpha = 1,5$. Данных для определения величины q у нас нет. Если предположить, что q мало, как это, по-видимому, и есть в неоплодотворенном яйце, то доля облученных диплоидных ядер, выживающих после облучения в дозе D , будет равна $e^{-\alpha D}$. При облучении в дозе 290 p $\alpha D = 0,29 \cdot 1,5 = 0,435$ и $e^{-\alpha D} = 0,65$. Следовательно, при облучении в дозе 290 p, которая, как показано экспериментально, убивает половину яиц, облученных на ранней стадии развития, летальные изменения структуры хромосом возникают приблизительно в одной трети ядер дробящегося яйца. Эти вычисления заставляют предполагать, что летальные изменения структуры хромосом могут играть существенную роль в гибели яиц дрозофилы на ранней стадии развития.

Подводя итог рассмотрению данных по дрозофиле, можно сказать, что имеются разные доводы для объяснения того, что неспособность к развитию яиц при облучении спермиев или яиц до оплодотворения или при облучении яиц вскоре после оплодотворения зависит главным образом от возникновения летальных структурных изменений хромосом. Однако в настоящее время эти доводы являются лишь косвенными.

ТРАДЕСКАНЦИЯ

Структурные изменения хромосом традесканции, наблюдаемые в метафазе первого митоза гаплоидного ядра (деление пыльцевого зерна) и возникающие в результате облучения микроспор перед этим делением, были подробно изучены. Изучалось также и последующее поведение пыльцевого зерна (Коллер, 1943).

При митозе в пыльцевом зерне (в необлученном материале) делится лишь ядро, но не клетка, так что оба дочерних ядра остаются в той же клетке. Из этих двух ядер одно, *генеративное*, ядро после прорастания пыльцевого зерна делится вновь, образуя *ядра спермиев*, принимающие участие в оплодотворении. Второе, *вегетативное*, ядро после оплодотворения не играет никакой роли.

На протяжении недели, следующей за митозом в пыльцевом зерне, эти два ядра становятся отличимыми друг от друга, причем генеративное ядро превращается в длинное серповидное тело.

К концу этого времени, когда зрелое пыльцевое зерно попадает на рыльце пестика растения или на поверхность искусственной среды, нанесенной на предметное стекло, оно прорастает. *Пыльцевая трубка* вырастает из пыльцевого зерна, продолговатое генеративное ядро входит в пыльцевую трубку и там претерпевает второе деление (второй гаплоидный митоз).

Если до митоза в пыльцевом зерне микроспора подвергается облучению, то после этого деления, кроме генеративного и вегетативного ядер, можно обнаружить еще дополнительные мелкие ядра (*микронуклеусы*). Последние представляют собой ацентрические фрагменты хромосом, которые во время митоза в пыльцевом зерне не вошли ни в одно из дочерних ядер.

Микроспора, облученная в дозе нескольких сотен рентген на стадии ранней профазы деления пыльцевого зерна или на стадии предшествующей интерфазы, заканчивает свое деление. Дальнейшее деление некоторых клеток протекает нормально, в других же генеративное ядро может не дифференцироваться, пыльцевое зерно не прорастет и погибнет, не выполнив своей функции оплодотворения.

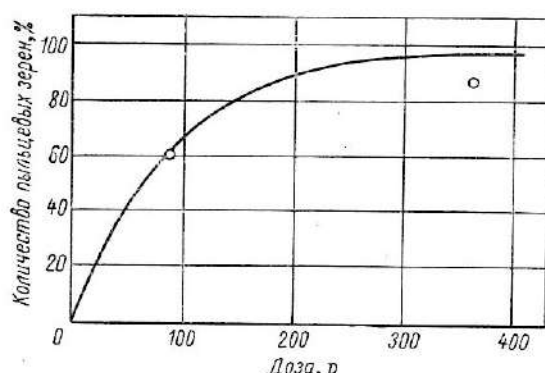


Рис. 62. Связь между структурными изменениями хромосом и летальным эффектом в пыльцевых зернах традесканции.

цевой трубки, имеются микронуклеусы, тогда как в большинстве зерен, развивающихся нормально, микронуклеусов нет.

Эти наблюдения над традесканцией служат серьезным доводом в пользу представления о том, что структурные изменения хромосом, приводящие к образованию ацентрических фрагментов, не попадающих ни в одно из дочерних ядер, часто бывают летальны.

Таблица 78

Связь между наличием микронуклеусов и неспособностью пыльцевого зерна к развитию после облучения*

Состояние пыльцевого зерна и пылевой трубки	Микронуклеусы имеются	Микронуклеусов нет
Дифференциация пыльцевого зерна:		
нормальная	60	165
подавленная	217	15
Пылевая трубка:		
нормальная	34	92
отсутствует	330	100

* П. С. Коллер (1943). Облучение в дозе 360 р за 8 дней до раскрытия пыльников (количество изученных пыльниковых зерен и пылевых трубок указано в абсолютных числах).

Связь между структурными изменениями хромосом и летальным эффектом показана также на рис. 62. Кривая характеризует количество метафаз, в которых наблюдаются летальные типы структурных изменений хромосом (т. е. хроматидные разрывы, изохроматидные разрывы и асимметричные обмены) при разных дозах облучения, которому пыльцевые зерна были подвергнуты за 24 ч до начала метафазы¹. Точки на рис. 62 показывают количество пылевых

¹ Авторы учитывали aberrации не по этим категориям. Кривая была построена с помощью коэффициентов частоты возникновения aberrаций, приведенных в табл. 64. Числа хроматидных и изохроматидных разрывов на клетку при дозе D р равны соответственно $0,725 \cdot 10^{-2}$ и $0,271 \cdot 10^{-2}$. Число хроматидных обменов при дозе D равно $1,81 \cdot 10^{-2}$.

зерен, не прорастающих после облучения их в дозах 90 и 360 p и примерно на той же стадии (Коллер, 1943)¹.

Между точками и кривой имеется достаточно хорошее согласие, показывающее, что неспособность пыльцевых зерен к прорастанию можно объяснить возникновением структурных изменений хромосом. Некоторое несовпадение при больших дозах этих данных заставляет предполагать, что некоторые из «летальных» типов структурных изменений хромосом не мешают пыльцевому зерну прорасти. Возможно, это связано с наличием мелких нехваток или, может быть, с летальностью лишь половины всех хроматидных разрывов, а именно, лишь тех из них, которые ведут к появлению нехваток в вегетативном ядре. (Если вслед за Коллером предположить, что не генеративное, а вегетативное ядро определяет реакцию между рыльцем или искусственной средой, с одной стороны, и пыльцевым зерном, с другой, и побуждает пыльцевое зерно к прорастанию).

КОРЕШКИ БОБОВ

Подробно изучалась гибель корешков бобов, наступающая после облучения зоны, находящейся у кончика корня, в которой происходит быстрое деление клеток (Моттрам, 1933 a, b, 1935 a, b; Грей и Рид, 1942 a, b, c, d; Грей, Рид и Пойнтер, 1943).

В необлученном кончике корешка половина дочерних клеток, образующихся в зоне деления, остается в этом районе и продолжает дальше делиться. Остальные клетки больше не делятся, но растут в длину. Именно постоянное образование этих удлинненных клеток в корешке позади зоны деления и вызывает его удлинение.

Облучение кончика корня приводит к замедлению его роста в длину. Это обусловливается гибелью некоторых клеток в зоне деления. Как и при облучении других быстро делящихся клеток в умеренных дозах, гибель клеток в данном случае наступает в момент деления. После облучения в небольших дозах нормальный темп удлинения корешка в конце концов восстанавливается. Этот процесс показывает, что достаточное число клеток в районе деления переносит облучение, размножаясь, восстанавливает нормальную численность клеток в этой зоне. После облучения в более сильных дозах рост корешка не восстанавливается и он отмирает, что, по-видимому, указывает на гибель почти всех клеток в зоне деления.

Имеется ряд косвенных данных, заставляющих предполагать, что гибель корешков бобов под влиянием облучения в основном связана с возникновением летальных типов структурных изменений хромосом. Было установлено, что дозы γ -рентгеновских лучей, нейтронов и α -частиц, необходимые для того, чтобы убить 50% облученных корешков бобов, равны соответственно 651, 435, 75 и 72 единицам энергии и отношение эффективностей этих четырех излучений при равной степени ионизации в ткани равно 1,0 : 1,5 : 8,7 : 9,0 (Грей, Рид и Пойнтер, 1943). Таким образом, эффективности располагаются в той же последовательности, как и при летальных типах структурных изменений хромосом в микроспорах традесканции, где отношение эффективностей было 1,0 : 1,1 : 2,8 : 3,8². Одинаковая последовательность эффективностей заставляет пред-

[для фактора g см. уравнение (7.8)] и половина из них асимметрична. Таким образом, среднее число летальных aberrаций на клетку, вызываемых облучением в дозе D , будет $m = 0,996 \cdot 10^{-2} + 0,905 \cdot 10^{-5} D^2 g$. При этом значении m доля клеток, содержащих одну или больше летальных aberrаций, равна $1 - e^{-m}$.

¹ Использованы данные Коллера, полученные в результате облучения, произведенного за 9 дней до раскрытия пыльников. Количество непрорастающих пыльцевых зерен несколько выше, если облучение производится за 10 дней до раскрытия пыльников, и несколько ниже, если оно производится за 8 дней до этого.

² Как и выше, мы принимаем, что число летальных структурных изменений хромосом при дозе 100 p равно сумме чисел хроматидных разрывов, изохроматидных разрывов и половины числа хроматидных обменов. Соответствующие данные для рентгеновых лучей, нейтронов и α -частиц взяты из табл. 64, а относительные числа для рентгеновых и γ -лучей — из табл. 63.

полагать, что механизм явлений в обоих случаях может быть одним и тем же; численные же различия следует объяснять разными размерами хромосом.

Понижение температуры, как установлено, увеличивает количество корешков бобов, убитых при облучении в данной дозе (Моттрам, 1935 b). У традесканции число клеток, содержащих структурные изменения хромосом, увеличивается при понижении температуры (см. рис. 35, а, в). Отмечалось также, что при облучении корешков бобов эффект данной дозы уменьшается при ее фракционировании. Характер этого уменьшения согласуется с предположением, что снижение эффекта обусловлено возникновением меньшего числа хромосомных обменов в тех опытах, в которых между отдельными фракциями облучения существуют длинные периоды покоя, поскольку при этом все концы, возникающие в результате разрывов, вызванных первой фракцией дозы, воссоединяются к моменту, когда дается вторая фракция дозы (Грей, 1944 b).

Маршак (1942 а)¹ определил процент анафаз в кончиках корней бобов, содержащих через различные сроки после облучения (от 3 до 24 ч) хромосомные фрагменты или мосты. Ненормальные анафазы, наблюдаемые через 3 ч после облучения, вероятно, вызваны главным образом физиологическими изменениями хромосом, ненормальные же анафазы, наблюдаемые через большие промежутки времени, вероятно, являются следствием возникновения структурных изменений хромосом². Отношение эффективностей рентгеновых лучей и нейтронов, определенное по наблюдениям в эти более поздние сроки, изменялось от 1 : 3,2 до 1 : 6,7, что совпадает с отношением 1 : 5,8, установленным на основании изучения летального эффекта при облучении корешков бобов.

Маршак установил, что количество анафаз, в которых обнаруживаются фрагменты или мостики, можно выразить формулой $1 - e^{-kD}$, где D — доза рентгеновых лучей в рентгенах, а k принимает значения от 0,011 через 3 ч после облучения до 0,0022 через 24 ч после облучения. С помощью этой формулы можно вычислить, что при дозе в 435 п, которая в опытах Грея и Рида приводила к гибели 50% корешков бобов, количество анафаз с мостиками или фрагментами должно изменяться от 99% через 3 ч после облучения до 62% через 24 ч после облучения. Если дочерние клетки, возникающие в результате делений с такими ненормальными анафазами, обычно погибают, то процент анафаз с мостиками и фрагментами оказывается достаточно высоким, чтобы объяснить гибель корешка.

ЛЕТАЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ХРОМОСОМАХ

Как было уже упомянуто в гл. VI, если в клетках процесс деления к моменту облучения уже настолько продвинулся, что (в отличие от клеток на более ранних стадиях) они не испытывают задержки деления, то облучение может привести к появлению в метафазе и анафазе картин, указывающих на клейкость поверхности хромосом. При этом в метафазе хромосомы слипаются, а разъединение сестринских хроматид в анафазе оказывается затрудненным.

Такие нарушения в делении ядра, полученные в клетках ткани цыпленка (Ласницкий, 1943 b)³, в нейробластах кузнечика (Карлсон, 1941 b)⁴ и в клетках

¹ Интерпретируя его результаты, полученные в опытах с нейтронами, мы, как всегда, приняли, что 1п-единица равна 2,5v-единицы.

² Термины «физиологические» и «структурные» изменения употребляются в том же смысле, что и в гл. VI.

³ Культуру тканей цыпленка облучали в течение 25 мин при интенсивности 100 р/мин и фиксировали немедленно после экспозиции (см. также Юул и Кемп, 1933).

⁴ Нейробласты *Chortophaga* облучали в течение 40 мин при интенсивности 200 р/мин и фиксировали через 15 мин после экспозиции.

кончика корня лука (Маршак и Гудсон, 1937)¹, изображены на рис. 54, д—л. Сходные картины наблюдали и в других тканях².

В более тяжелых случаях мостики, образующиеся в анафазе, оказываются слишком прочными, и тогда деление не заканчивается. В других случаях, если деление и заканчивается, то дочерние клетки могут оказаться генетически несбалансированными из-за разрывов анафазных мостиков. Таким образом, физиологический эффект, вероятно, часто ведет к летальным последствиям.

Картины, заставляющие предполагать клейкость поверхности хромосом, обычно наблюдаются вскоре после облучения в метафазах и анафазах клеток, деление которых к моменту облучения продвинулось уже настолько далеко, что облучение не может вызвать его временную задержку. Ненормальные анафазы наблюдаются также в клетках, делящихся через несколько часов после окончания периода подавления деления. Эти ненормальные анафазы, по-видимому, являются результатом не физиологических, а структурных изменений хромосом³, хотя различить эти два типа ненормальных анафаз можно лишь на материале, поддающемся цитологическому изучению. В свете данных, приведенных в предыдущих разделах, представляется вероятным, что клетки с ненормальными хромосомными конфигурациями в конце концов гибнут и при подсчете попадают в число дегенерировавших клеток.

По наблюдениям Тэнсли, Спира и Глюксмана (1938) и Ласницкого (1940), в тканях животных гибель многих клеток, наступающая при их попытке разделиться после окончания периода временной задержки, происходит на ранней стадии развития, эти клетки учитывают как дегенерирующие и они не попадают в подсчет метафаз или анафаз. Подобные случаи, вероятно, нельзя объяснить структурными изменениями хромосом, так как нарушение генного баланса или механические затруднения в анафазе, которые принимают за причину летального эффекта структурных изменений хромосом, не могут оказывать действия до разделения хромосомы. Такие случаи пока еще не находят себе объяснения.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ЧАСТИЧНАЯ СТЕРИЛЬНОСТЬ

Структурные изменения хромосом, не ведущие к возникновению ацентрических фрагментов или дицентрических хромосом, не летальны для несущей их клетки. В этих случаях при делении не бывает отстающих фрагментов или мостиков и каждая клетка содержит полный набор генов.

Если в результате облучения взрослого организма в одной из его гамет происходит симметричный обмен между двумя хромосомами, то особь F_1 , возникшая от слияния этой гаметы с нормальным яйцом или спермием, будет фенотипически нормальной, но частично стерильной. Объяснение этого явления становится ясным при рассмотрении рис. 63, где показан неполный набор хромосом разных гамет и зигот, а лишь те две хромосомы, между которыми произошел обмен.

Гаплоидные гаметы, одна с обменом, другая нормальная, изображены вверху. В середине показано строение (диплоидной) клетки особи F_1 . В мейотической профазе нормально происходит попарная конъюгация гомологичных хромосом, происшедших соответственно от отца и матери. Если произошел обмен, то для конъюгации гомологичных участков хромосом необходимо соединение не двух хромосом, а четырех, как это и изображено во втором ряду рис. 63. В анафазе первого мейотического деления четыре хромосомы расходятся, причем к каждому полюсу отходят две из них. Если две хромосомы (см. рис. 63),

¹ Кончики корешков лука облучали в дозе 50 p и фиксировали через 3 ч после облучения.

² Например, в тканях амфибий (Альберти и Политцер, 1942), сперматоцитах кузнечика (Уайт, 1937), микроспорах растений (Марквардт, 1938; Коллер, 1943), кончиках корней растений (Пекарек, 1927; Марквардт, 1938; Сакс К., 1941a).

³ По данным Марквардта (1938) изучавшего *Bellevalia romana*, Карлсона (1941b), изучавшего нейтробласты кузнечика, К. Сакса, (1941a), изучавшего кончики корней лука.

расположенные по диагонали по отношению друг к другу, отходят к одному полюсу, то образуются два ядра, несущие каждое полный набор генов. Если же эти хромосомы отходят к разным полюсам, то образуются ядра, у которых одного участка хромосомы недостает, тогда как другой участок представлен дважды.

Эти ядра прореживают второе мейотическое деление, и образующиеся в результате гаплоидные ядра представляют собой у растений ядра микроили макроспор, а у животных — ядра гамет. Возможные типы гаплоидных ядер изображены на рис. 63 внизу. Те из них, которые содержат нехватку и дупликацию,

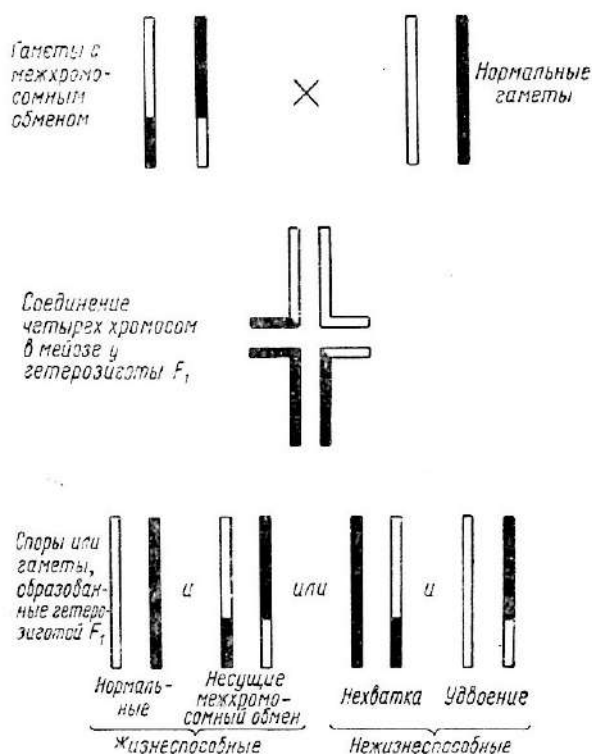


Рис. 63. Наследственная частичная стерильность, вызванная симметричным междо-хромосомным обменом.

и из них выращивали растения F_1 . Отбирали те из них, которые кажутся фенотипически нормальными², и их пыльцу исследовали. Некоторые пылевые зерна явно ненормальны, они не прорастают и не способны к оплодотворению. Нарушение генетического баланса приводит к гибели растения, по-видимому, при делении микроспор.

У животных, у которых после мейоза нет гаплоидного митоза, и сами продукты мейоза уже представляют собой гаметы, нехватки и дупликации в спермине не лишают его способности к оплодотворению. Однако зигота не дает нормального зародыша, и смерть наступает на той или иной стадии в зависимости от степени нарушения генного баланса.

¹ Зависимость частичной стерильности от обменов между хромосомами подтверждается наблюдениями над кольцами из четырех хромосом в диакинезе в материнских клетках пыльцы.

² В опытах этого рода в результате простых разрывов в некоторых из облученных пылевых зерен получается известное количество чахлах растений. Растения F_1 , полученные от такой пыльцы, гетерозиготны по нехватке. Если они зацветают, то бывают частично стерильны, так как половина спор содержит нехватку. Такая частичная стерильность не передается следующим поколениям.

не могут дать начало жизнеспособным особям F_2 . Таким образом, особи F_1 частично стерильны. Из гамет или спор, содержащих полный набор генов и потому жизнеспособных, половина вполне нормальна, вторая же половина содержит хромосомы с обменами и потому дает начало особям второго поколения, которые фенотипически хотя и нормальны, но подобно особям F_1 частично стерильны.

Таким образом, организм F_1 частично стерил и из его потомков лишь половина нормальна, вторая же половина тоже частично стерильна. Таким же путем частичная стерильность передается и в последующих поколениях.

Частичная стерильность, вызываемая облучением, была довольно подробно исследована у кукурузы (Стадлер, 1930b, 1931)¹. Растение кукурузы опыляли пылью, получившей дозу в несколько сотен рентген, семена собирали

Частичную стерильность исследовали также у мыши (Снэлл, 1935, 1941; Снэлл и Эмс, 1939)¹. Самца или самку облучали в дозе нескольких сотен рентген, и потомки F_1 скрещивали с нормальными животными. Некоторые из этих самок F_1 при скрещивании с нормальными самцами постоянно давали малочисленные пометы. Точно так же и от некоторых самцов F_1 , при скрещивании их с нормальными самками получали малочисленные пометы.

Исследование показывает, что причиной малочисленности помётов является смерть некоторых зародышей в матке. Половина живых мышей из этих малочисленных помётов вполне нормальна, половина же, хотя внешне и нормальна, при скрещивании с нормальными мышами даёт такие же малочисленные пометы.

ПРИЛОЖЕНИЕ ТЕОРИИ К БЫСТРОРАСТУЩИМ ЖИВОТНЫМ ТКАНЯМ

Вероятно, не будет ошибкой сказать, что если любую клетку на любой стадии развития облучить в достаточно большой дозе, она будет немедленно убита. Такие эффекты, вызываемые дозами облучения, производящими значительные химические изменения во всех частях клетки, не имеют большого теоретического интереса или практического значения. Гораздо большее значение имеет тот факт, что, как было установлено на примере самых разнообразных клеток, облучение в умеренных дозах порядка нескольких сотен или нескольких тысяч рентген, которые должны вызывать сравнительно небольшие химические изменения в клетке в целом, могут вызвать ее гибель, но не сразу, а при делении ядра или вслед за ним. Такое поведение клеток заставляет предполагать, что их гибель при облучении в умеренных дозах может зависеть от влияния излучения на гены или хромосомы.

Количество погибающих бактерий и крупных вирусов (вакцина) вегетативных форм зависит от условий облучения (дозы, интенсивности, температуры и плотности ионизации), как и количество облученных спермиев дрозофилы, в которых возникают мутации. Поэтому мы истолковали гибель бактерий и крупных вирусов как результат возникновения летальных мутаций генов. Это объяснение носит предварительный характер, так как в настоящее время о генетике бактерий и вирусов практически ничего неизвестно. Однако такое объяснение кажется правдоподобным, так как с его помощью можно не только понять результаты опытов облучения, но и определить на основании этих результатов число генов в клетке, причем у бактерий оно оказывается меньше, чем у дрозофилы, а у вируса вакцины меньше, чем у бактерий. Если представление о летальном действии как о летальной мутации распространить и на мелкие кристаллизующиеся вирусы, то на основании опытов по облучению их нужно будет считать отдельными «голыми» генами. Таким образом, число генов в клетке, необходимое для того, чтобы объяснить летальное действие облучения летальными мутациями, увеличивается от вирусов к бактериям и от бактерий к дрозофиле, как и следовало ожидать, исходя из общих соображений.

У нас нет оснований предполагать, что гибель других организмов, кроме бактерий и вирусов, в сколько-нибудь значительной мере обусловлена генными мутациями. У дрозофилы рецессивные летальные мутации генов возникают под влиянием облучения в яйцах, в спермиях и, вероятно, в диплоидных клетках. Однако благодаря присутствию в этой же клетке нормального аллеломорфа рецессивные летальные мутации в диплоидных клетках не будут летальны, если только они не произошли в X-хромосоме самца.

В экспериментах с теми организмами, у которых наряду с летальным действием изучались и структурные изменения хромосом (в яйцах и спермиях дрозофилы, в пыльце традесканции и в кончиках корешков бобов), были полу-

¹ Зависимость частичной стерильности от хромосомных обменов была подтверждена цитологически Коллером и Ауэрбах (1941), наблюдавшими в сперматогенезе кольцо или цепь из четырех хромосом.

чены, хотя и косвенные, данные в пользу предположения, что главная причина летального эффекта заключается в возникновении структурных хромосомных изменений тех типов, которые ведут к образованию мостиков при делении или к нарушению геномного баланса после деления.

Гибель под влиянием облучения быстро делящихся клеток животных тканей имеет практический интерес в связи с применением излучений для лечения рака. К сожалению, клетки тканей человека и обычных лабораторных животных содержат много мелких хромосом и на этих клетках нет возможности провести такой детальный анализ изменений, вызываемых в хромосомах облучением, какой возможен на объектах, более удобных с цитологической точки зрения. Однако, принимая во внимание сходство в поведении хромосом весьма различных видов организмов при нормальных условиях, есть все основания ожидать известного сходства и в их поведении после облучения. Поэтому кажется законным использовать результаты, полученные на дрозофиле и традесканции, в качестве руководства при интерпретации экспериментальных данных, полученных при исследовании быстро делящихся клеток в тканях животных.

Прежде всего, имеется достаточно доказательств, что клетки, дегенерирующие после облучения таких тканей в умеренных дозах, начинают дегенерировать только после деления. Эти данные находятся в согласии с представлением, что причина дегенерации заключается в каком-то изменении в хромосомах. Выше были рассмотрены два типа изменений хромосом: структурные и физиологические¹. На быстро делящихся клетках тканей животных структурные изменения, если и можно различить, то лишь в анафазе (благодаря возникновению мостиков и фрагментов)² или после деления (по присутствию микронуклеусов).

Структурные изменения хромосом могут возникать на любой стадии жизненного цикла клетки, но они приводят к дегенерации клетки лишь после деления. Поэтому следует ожидать, что при облучении ткани с быстро делящимися клетками дегенерирующие клетки начнут появляться вместе с восстановлением митотической активности после временного ее подавления. Они будут появляться в течение времени, по крайней мере равного интермитотическому периоду, так как каждая порция клеток, приступающих к делению, будет давать свою долю клеток с летальными типами хромосомных изменений. Именно подобная картина и наблюдается в действительности (см. рис. 58).

Второй тип изменений, возникающих в хромосомах под влиянием облучения (физиологический эффект), состоит в появлении поверхностной клейкости, которая, вероятно, объясняется отложением на поверхности хромосом нуклеиновой кислоты в жидком, деполимеризованном состоянии (Дарлингтон, 1942). Физиологический эффект, как правило, наблюдается в клетках, находящихся в момент облучения уже в процессе деления, и приводит к скучиванию хромосом в метафазе и образованию мостиков в анафазе. Различные степени этого эффекта показаны на рис. 54. Физиологический эффект, вероятно, является причиной появления ненормальных фигур деления в быстро делящихся клетках тканей животных в первые часы после облучения, до того как произойдет восстановление митотической активности (см., например, Ласницкий, 1943а).

Если к моменту восстановления митотической активности физиологический эффект полностью сходит на нет, то дегенерацию клеток, наблюдаемую после восстановления митотической активности, нельзя отнести за счет этого эффекта. В этом случае физиологический эффект может играть лишь второстепенную роль как фактор, вызывающий гибель быстро делящихся клеток тканей (по крайней мере после однократного облучения), так как даже если все клетки, находящиеся во время облучения в процессе деления, будут повреждены, число таких клеток составит лишь небольшую долю общего числа клеток в ткани. Нужно, однако, помнить, что вывод об отсутствии физиологического эффекта

¹ Эти термины всюду употребляются в том же смысле, что и в гл. VI.

² Так, Маршак (1942) нашел, что в течение 24 ч после облучения лимфомы мыши рентгеновыми лучами (доза 600 р) по крайней мере в 50% клеток в анафазе появлялись мостики и фрагменты.

у хромосом клеток, приступающих к делению после восстановления митотической активности, был сделан на основании изучения клеток с большей продолжительностью жизни и может оказаться неприложимым к быстро делящимся клеткам тканей животных.

Из-за трудности прямых цитологических наблюдений можно надеяться получить данные о том, играют ли структурные изменения хромосом большую или малую роль в гибели быстро делящихся клеток в тканях животных другим путем. Для этой цели необходимо изучить характер изменений количества поврежденных клеток в зависимости от дозы, интенсивности облучения и типа радиации, а затем сопоставить полученные таким образом данные с уже известными фактами о структурных изменениях хромосом.

ПРИЛОЖЕНИЕ I

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВЫЧИСЛЕНИЯ¹

Соотношение между значением дозы в воздухе и потерей энергии в ткани²

Рентгеновы и γ -лучи. Рентген — это единица, основанная на измерении ионизации, возникающей под действием излучения в воздухе. Переход от дозы, выраженной в рентгенах, к величине энергии, рассеянной в ткани, можно выполнить без всякого труда, если известно отношение количеств энергии, рассеиваемых на единицу объема ткани и воздуха.

Для рентгеновых и γ -лучей это отношение эквивалентно отношению значений $\tau + \sigma_a$, где τ — фотоэлектрический коэффициент поглощения, а σ_a — часть комптоновского коэффициента рассеяния, соответствующая доле энергии, передаваемой электронам отдачи. Величину σ_s (часть коэффициента рассеяния, соответствующая энергии рассеянного излучения) учитывать не следует, так как излучение, рассеянное в малом объеме облучаемого воздуха или ткани, обычно не влияет на ионизацию в этом малом объеме. Когда облучают большой объем ткани, излучение, рассеянное от окружающих тканей, будет, конечно, создавать в данной клетке добавочную ионизацию, однако если ионизацию измерить в полости, окруженной тканью или близким к ней по составу веществом, рассеянное излучение учитывается при определении дозы в рентгенах и, следовательно, правильнее будет пользоваться коэффициентом $\tau + \sigma_a$, а не $\tau + \sigma_0 + \sigma_s$.

Отметим, что τ — это полный фотоэлектрический коэффициент поглощения без вычета его части, соответствующей энергии возбуждаемого характеристического излучения поглощающих атомов, так как характеристическое излучение легких элементов, как правило, полностью поглощается в той же клетке, в пределах которой оно возникает.

Коэффициент рассеяния (поглощения) на электрон σ_a не зависит от состава рассеивающей среды и определяется хорошо известной формулой Клейна—Нишины (1929)³:

$$\sigma_a = \frac{2\pi e^4}{m^2 c^4} \left[\frac{2(1+\alpha)^2}{\alpha^2(1+2\alpha)} - \frac{1+3\alpha}{(1+2\alpha)^2} + \frac{(1+2\alpha)(1+2\alpha-2\alpha^2)}{\alpha^2(1+2\alpha)^2} - \frac{4\alpha^2}{3(1+2\alpha)^3} - \left(\frac{1+\alpha}{\alpha^3} - \frac{1}{2\alpha} - \frac{1}{2\alpha^3} \right) \ln(1+2\alpha) \right], \quad (\text{П.1})$$

где

$$\alpha = \frac{h\nu}{mc^2}, \quad e = 4,8028 \cdot 10^{-10} \text{ СГСЭ}, \quad m = 9,1083 \cdot 10^{-28} \text{ г},$$

$$c = 2,99766 \cdot 10^{10} \text{ см/сек}; \quad h = 6,625 \cdot 10^{-27} \text{ эрг/сек}.$$

Для малых значений α величина σ_a может быть представлена в следующем виде

$$\sigma_a = \frac{8\pi e^4}{3m^2 c^4} \left[\alpha - 4,2\alpha^2 + 14,7\alpha^3 - 46 \frac{6}{35} \alpha^4 + \dots \right].$$

Значения σ_a для излучений с различной длиной волны приведены в табл. П.1. Умножая σ_a на число электронов в 1 г данной ткани, мы можем получить значение $\frac{\sigma_a}{Q}$, коэффициента рассеяния (поглощения) на 1 г ткани. Число электронов в 1 г ткани легко вычис-

¹ Результаты вычислений использованы в данной работе.

² Табл. 2 и 3 основаны на вычислениях, рассмотренных в этом разделе.

³ Отметим, что формула Клейна и Нишины в некоторых работах указана неверно [например, Резерфорд, Чедвик и Эллис (1930); Кирхнер (1930); Ризетти (1937)].

лить на основании химического состава ткани, пользуясь данными табл. П.1, в которой указано число электронов на 1 г различных элементов, входящих в состав тканей.

Фотоэлектрический коэффициент поглощения τ можно получить, вычитая значение коэффициента рассеяния¹ σ , вычисленного теоретически (Клейн—Нишина) из коэффи-

Таблица П.1

Коэффициенты Клейна—Нишины

Излучение			Коэффициенты*, $\times 10^{25}$			Коэффициент фотоэлектрического поглощения в воде τ/ρ
α	$\lambda, \text{\AA}$	$n \nu, \text{кэв}$	$e\sigma$	$e\sigma_a$	$e\sigma_s$	
0,01	2,4265	5,108	6,524	0,0638	6,460	37,33
0,02	1,2132	10,22	6,401	0,1226	6,278	4,508
0,03	0,8088	15,32	6,284	0,1769	6,107	1,309
0,04	0,6066	20,43	6,172	0,2269	5,945	0,5442
0,05	0,4853	25,54	6,066	0,2731	5,793	0,2755
0,06	0,4044	30,65	5,962	0,3156	5,647	0,1581
0,07	0,3466	35,76	5,862	0,3517	5,511	0,09874
0,08	0,3033	40,87	5,773	0,3936	5,380	0,06570
0,09	0,2696	45,98	5,684	0,4276	5,256	0,04590
0,10	0,2426	51,08	5,599	0,4605	5,138	0,03328
0,11	0,2206	56,19	5,516	0,4896	5,026	0,02488
0,12	0,2022	61,30	5,437	0,5176	4,919	0,01908
0,15	0,1618	76,62	5,218	0,5914	4,627	0,00966
0,18	0,1348	91,95	5,023	0,6497	4,373	0,00553
0,21	0,1155	107,3	4,847	0,7031	4,144	0,00346
0,24	0,1011	122,6	4,687	0,7455	3,942	0,00230
0,27	0,0899	137,9	4,542	0,7812	3,761	0,00161
0,30	0,0809	153,2	4,409	0,8118	3,598	0,00117
0,33	0,0735	168,6	4,287	0,8375	3,450	0,00087
0,36	0,0674	183,9	4,175	0,8601	3,315	0,00067
0,39	0,0622	199,2	4,070	0,8793	3,191	0,00052
0,42	0,0578	214,6	3,973	0,8953	3,078	0,00042
0,45	0,0539	229,9	3,883	0,9091	2,974	0,00034
0,48	0,0506	245,2	3,798	0,9217	2,877	0,00028
0,6	0,04044	305,5	3,507	0,9562	2,551	0,00014
0,8	0,03033	408,7	3,140	0,9820	2,158	0,00006
1,0	0,02426	510,8	2,866	0,9873	1,879	0,00003
1,2	0,02022	613,0	2,650	0,9823	1,668	0,00002
1,4	0,01733	715,2	2,474	0,9711	1,503	0,00001
1,6	0,01517	817,3	2,326	0,9580	1,368	0,00001
1,8	0,01348	919,5	2,200	0,9424	1,258	0,00000
2,0	0,01213	1022	2,090	0,9260	1,164	0,00000

* Для получения коэффициентов на 1 г воды приведенные коэффициенты следует умножить на $3,343 \cdot 10^{23}$, т. е. умножить приведенные здесь числовые значения на 0,03343.

циента поглощения $\mu = \tau + \sigma$, экспериментально определенного для данного элемента. Коэффициент рассеяния на один электрон равен

$$e\sigma = \frac{2\pi e^4}{m^2 c^4} \left[\frac{2(1+\alpha)^2}{\alpha^2(1+2\alpha)} - \frac{1+\alpha}{\alpha^3} \ln(1+2\alpha) + \frac{1}{2\alpha} \lg(1+2\alpha) - \frac{1+3\alpha}{(1+2\alpha)^2} \right], \quad (\text{П.2})$$

или для малых значений

$$e\sigma = \frac{8\pi e^4}{3m^2 c^4} \left[1 - 2\alpha + 5,2\alpha^2 - 13,3\alpha^3 + 32 \frac{24}{35} \alpha^4 \dots \right].$$

¹ Для длины волн, превышающей 0,2 $\text{\AA}$, экспериментально наблюдаемое рассеяние превышает рассеяние, предсказываемое формулами Клейна—Нишины, что связано с появлением когерентного рассеяния. Однако для достаточно большой длины волн, для которых указанная разница становится существенной, коэффициент рассеяния настолько меньше коэффициента фотоэлектрического поглощения, что ошибка в определении последнего при вычислении по формуле Клейна—Нишины становится совершенно незначительной.

Значения σ приведены в табл. П.1. Удобная сводка экспериментально определенных значений величины $\frac{\mu}{Q}$ для различной длины волн сделана Алленом (см. Комpton и Ал-лисон, 1935).

Установлено, что значения $\frac{\tau}{Q}$, полученные путем вычитания теоретически определенных коэффициентов $\frac{\sigma}{Q}$ из вычисленных Алленом значений $\frac{\mu}{Q}$, если их преобразовать к виду τ_{at} (коэффициент поглощения на один атом), можно представить формулой обычного типа $\tau_{at} \sim Z^n \lambda^n$.

$$\tau_{at} = 1,48 \cdot 10^{-26} Z^{4,1} \lambda^n,$$

где

$n = 3,05$ для элементов C, N, O;

$n = 2,85$ для элементов Na, Fe.

Следовательно, фотоэлектрический коэффициент на 1 г равен

$$\frac{\tau}{Q} = 0,0089 \left(\frac{Z^{4,1}}{A} \right) \lambda^n, \quad (\text{П.3})$$

где Z и A — атомный номер и атомный вес элемента; значения n указаны выше¹. Длина волны выражена в ангстремах.

Значения $0,0089 \frac{Z^{4,1}}{A}$ для легких элементов приведены в табл. П.2. Пользуясь дан-

Таблица П.2

Коэффициенты фотоэлектрического поглощения

Элемент	Z	A	Число элек- тронов на 1 г, $\times 10^{-23}$	Фотоэлектри- ческий коэффи- циент $0,0089 \cdot Z^{4,1}/A$	Степень λ в фор- муле для коэф- фициента
H	1	1,008	5,975	0,009	} 3,05
C	6	12,01	3,009	1,150	
N	7	14,01	3,010	1,854	
O	8	16,00	3,012	2,809	
Na	11	23,00	2,881	7,200	} 2,85
Mg	12	24,32	2,972	9,74	
Al	13	26,97	2,903	12,20	
Si	14	28,06	3,005	15,88	
P	15	31,02	2,912	19,06	
S	16	32,06	3,006	24,04	
Cl	17	35,46	2,888	27,86	
Ar	18	39,94	2,714	31,29	
K	19	39,10	2,927	39,8	
Ca	20	40,08	3,005	48,1	
Fe	26	55,84	2,804	101,0	
Воздух	—	—	3,007	$\tau/Q = 2,05\lambda^{3,05} + 0,41\lambda^{2,85}$	
H ₂ O	—	—	3,343	$\tau/Q = 2,50\lambda^{3,05}$	
Белок вирусов	—	—	3,216	$\tau/Q = 1,56\lambda^{3,05} + 0,67\lambda^{2,85}$	
Влажная ткань	—	—	3,307	$\tau/Q = 2,25\lambda^{3,05} + 0,27\lambda^{2,85}$	

ными этой таблицы, можно легко вычислить коэффициент поглощения ткани, если известен ее химический состав. Значения $0,0089 Z^{4,1}/A$ для воздуха, воды, белка вирусов и влажной ткани также приведены в табл. П.2. Можно сравнить эти данные с эмпирическими данными Кюстнера (Кюстнер и Трубештейн, 1937) и Мюллера (1938). Для воздуха $\frac{\tau}{Q} = 2,33 \lambda^{2,13}$,

для воды $\frac{\tau}{Q} = 2,54 \lambda^{3,22}$. Эти формулы основаны на действительных измерениях поглощения в двух указанных веществах. Учет рассеяния проведен полуэмпирическим способом, что, по-видимому, дает менее удовлетворительные результаты, чем учет по формуле Клейна—Нишины, особенно в тех случаях, когда последняя все равно должна быть применена для вывода величины $\tau + \sigma_a$ из значения τ .

¹ Викторин (1943) дал более сложную формулу, охватывающую все элементы.

Кюстнер и Трубштейн (1937) дали эмпирические формулы для различных тканей, основанные на измерениях поглощения в этих тканях. Мы предпочитаем, однако, вычислять $\tau + \sigma_a$, исходя из химического состава тканей и коэффициентов τ для отдельных химических элементов. Таким путем можно получить более согласованные данные, менее зависящие от экспериментальных ошибок отдельных определений.

Принимаемое в этом методе допущение, что фотоэлектрическое поглощение не зависит от расположения атомов в химическом соединении, в которое входят атомы, не является, по-видимому, ошибочным, так как фотоэлектрическое поглощение происходит главным образом во внутренних электронных оболочках атомов.

Формула (П.3) верна только в коротковолновой части K -области поглощения. Для более длинных волн, т. е. для $\lambda > 1 \text{ \AA}$, эмпирических формул мы также не применяем, предпочитая пользоваться значениями $\frac{\mu}{\rho}$, определенными Алленом. Вычитая из них

$$\text{значения } \frac{\sigma_s}{\rho}, \text{ получаем } \frac{\mu}{\rho} - \frac{\sigma_s}{\rho} = \frac{\tau}{\rho} + \frac{\sigma_a}{\rho}.$$

Отношение тормозящих способностей ткани и воздуха для какой-либо определенной длины волны зависит от химического состава ткани. Если последний известен, данные, приведенные в табл. П.1 и П.2, позволяют вычислить это отношение. Такие вычисления были выполнены для двух различных по составу тканей и воды для нескольких волн с различной длиной, результаты этих вычислений были использованы нами при составлении табл. 2.

Альфа-частицы, протоны и электроны. Если тонкий слой ткани облучается пучком α -частиц, протонов или электронов, отношение значений поглощаемой энергии для ткани и воздуха будет совпадать с отношением тормозящих способностей для этих двух веществ, которые можно вычислить при помощи формул, выведенных Бете.

Нейтроны. Единица дозы нейтронов 1 $\bar{u}$ -единица (см. табл. 2) основывается на измерении ионизации в малой, содержащей воздух полости, облучаемой в воде. Ионизация в такой полости, определенная количеством образовавшихся пар ионов, может быть также охарактеризована энергией, поглощенной в воздухе, если принять, что для образования одной пары ионов необходимо 35 эв. Почти все ионизации в воздухе, а также и рассеяние энергии в воде осуществляются протонами, выбитыми нейтронами из молекул воды. Величину потери энергии в воде можно определить путем умножения этой энергии, рассеянной в воздухе, на отношение задерживающих способностей воды и воздуха для протонов соответствующей энергии. Таким образом, мы получаем приведенные в табл. 2 значения энергии, рассеянной в воде, соответствующие 1 $\bar{u}$ единице-нейтрона.

Вычисленные отношения энергии, рассеянной в ткани известного состава, к энергии, рассеянной в воде, основано на том, что энергия отдачи атомов с атомным весом A для нейтронов данной энергии пропорциональна $\frac{A}{(1+A)^2}$, тогда как число атомов отдачи

на единицу объема при данной дозе нейтронов пропорционально $\frac{\rho\sigma}{A}$, где ρ — относительное весовое содержание рассматриваемого элемента в ткани, а σ — эффективное сечение атома этого элемента для рассеяния нейтронов. Поэтому достаточно вычислить $\sum \frac{\rho\sigma}{(1+A)^2}$ для всех химических элементов, входящих в состав ткани, и сравнить полученный результат с соответствующей цифрой для H_2O . Отметим, что наряду с явлением отдачи для атомов азота происходят и ядерные реакции, приводящие к появлению α -частиц или протонов. Эти процессы также необходимо принимать во внимание (Грей и Рид, 1939). В наших вычислениях были использованы значения эффективных сечений для рассеяния нейтронов, представленные Кикучи и Аоки (1938), и значения эффективных сечений для ядерных реакций Болдингера и Хабера (1939 а, б).

Пространственное распределение ионизации в облучаемой ткани¹

Существуют теоретические формулы, позволяющие вычислять величины, приведенные в табл. 10—18. Удобная сводка таких формул дана Бете (1939). Имеются также некоторые экспериментальные данные, в основном для воздуха и других газов.

Чтобы заполнить пробелы, имеющиеся в экспериментальных данных, нередко противоречивых, мы неизбежно должны обращаться к теории, поэтому представляется более целесообразным вычислять необходимые данные, значительно лучше согласующиеся друг с другом, основываясь полностью на теории, развитой в настоящей книге. Вычисленные значения потерь энергии и числа первичных ионизаций, создаваемых электронами в газах, согласуются с экспериментальными данными в пределах точности опытов, к сожалению, не очень высокой.

¹ В этом разделе рассматриваются методы вычисления данных, приведенных в табл. 10—18.

Для α -частиц значения потери энергии в различных средах определены экспериментально довольно точно. Поэтому эти экспериментальные данные заслуживают предпочтения перед теоретическими вычисленными (ср. Ливингстон и Бете, 1937). Экспериментальные данные об образовании δ -электронов довольно скудны. Исследования Хорнбека и Хоуэлла (1941) и Шерена и Пардо (1942) показывают, что теория дает верные результаты для образования быстрых δ -электронов быстрыми первичными электронами. Экспериментальные данные Альпера (1932) хорошо согласуются с теорией для быстрых α -частиц, но медленные α -частицы дают выход δ -электронов меньше теоретического. Экспериментальные трудности при измерении пробегов δ -электронов с энергиями в несколько сотен электронвольт должны быть очень велики, и мы предпочитаем основываться на теоретических вычислениях.

Принципиальная трудность, возникающая при использовании формул Бете, заключается в том, что они выведены для водородоподобных атомов, и при приложении этих формул к рассмотрению более сложных атомов и молекул их необходимо модифицировать. Необходимо также определить значение E (эффективного среднего ионизационного потенциала атома или молекулы). Обычно значение E для каждого элемента выбирается так, чтобы получить согласие между теоретически вычисленными и экспериментально определенными данными о тормозных способностях различных элементов для α -частиц.

Манно (1934) представил таблицы, включающие значение E для водорода (16 эв), для воздуха (86 эв) и для кислорода (100 эв), основанные на измерениях пробега α -частиц в этих газах. Интерполируя эти значения E для водорода и кислорода, он получил значение $E=45$ эв для H_2O , которое и было принято нами в первоначальных вычислениях потери энергии в тканях. По-видимому, Манно получил $\bar{E}=45$ эв для H_2O , рассматривая $Z=(2+8)/3=3,33$ как «средний взвешенный атомный номер» атомов, входящих в состав H_2O , что, однако, нельзя считать достаточно обоснованным. Грей (1944а) в последнем обзоре приводит доказательства, указывающие, что для α -частиц зависимость между тормозными способностями молекул и составляющих их атомов соответствует закону аддитивности Брэгга с точностью до 1–2%.

Если мы примем закон аддитивности Брэгга, становится очевидным, что эффективное значение $\bar{E}$ для воды должно быть определено как взвешенное среднее геометрическое значений E для водорода (16 эв) и кислорода (100 эв), т. е. $(16^2+100^2)^{0,1}=69$ эв.

К сожалению, прямые измерения пробегов α -частиц в воде (Мишль, 1944; Филипп, 1923) свидетельствуют о принципиальном разногласии с законом аддитивности. В этих экспериментах для пробега α -частиц полония было получено значение 32 мк и для α -частиц RaC' 60 мк, что значительно ниже значений, указанных в табл. 12, выведенных из определенных с большой точностью средних пробегов в воздухе при помощи теоретически вычисленного отношения тормозных способностей воздуха и воды. Это отношение вычислено на основании значения E для воды, равного 69 эв.

Экспериментально определенные значения пробегов значительно лучше согласуются со значением $E=45$ эв. Несмотря на это, мы должны принять вывод Грея (1944а), что имеющиеся данные свидетельствуют в пользу закона аддитивности. Мы поэтому пересчитали тормозные способности воздуха при значении $E=69$ эв, и все значения тормозных способностей и пробегов для α -частиц, протонов и электронов, приведенные в гл. I, даны исходя из этого значения $\bar{E}$.

Мы не думаем, однако, что есть необходимость в пересчете некоторых данных последующих таблиц, а также табл. 15 и П.3–П.5, основанных на зависимости длины пробега от энергии электронов, полученных при значении $\bar{E}=45$ эв вместо $\bar{E}=69$ эв, которые в настоящее время мы считаем более точными. Разница в результатах, если учесть эту поправку, невелика, так как $\bar{E}$ оказывает меньшее влияние на величину задерживающей способности для электронов, чем для α -частиц. Кроме того, мы не уверены, что значения E , выведенные из экспериментов по определению тормозной способности α -частиц, дадут более точные результаты, если их использовать при вычислении тормозной способности электронов.

При вычислении тормозной способности можно считать эффективными все внеядерные электроны (10 для молекулы воды). При вычислении первичной удельной ионизации доля, вносимая двумя наиболее глубокими электронами, не учитывается; для эффективного потенциала ионизации остающихся 8 электронов принимается значение 18 эв. Аналогично при вычислении распределения по энергиям δ -электронов рассматриваются только 8 внешних электронов. Дельта-электроны с энергиями меньше 100 эв не рассматриваются: вычисление числа таких δ -электронов более затруднительно, чем для δ -электронов с большей энергией. Кроме того, с нашей точки зрения δ -электроны, имеющие такой короткий пробег, следует рассматривать как скопления ионов.

Методы вычисления теории мишени¹

Функция F (фактор наложения). Ионизирующая частица образует на своем пути скопления ионов на расстоянии друг от друга, равном в среднем $1/Z$.

¹ Этот раздел дополняет гл. III.

Присоединенные объемы на один электрон

Таблица П.3

Энергия электронов, кэВ	Диаметр мишени 2 гρ, ммк				
	4	10	20	40	80
0,1	0,956	0,3867	0,1933	0,0965	0,0482
0,2	1,934	0,7961	0,3988	0,1993	0,0997
0,3	2,994	1,277	0,6435	0,3222	0,1611
0,4	4,129	1,832	0,9315	0,4678	0,2340
0,5	5,318	2,464	1,261	0,6350	0,3180
0,6	6,546	3,142	1,634	0,8236	0,4111
0,7	7,804	3,871	2,040	1,033	0,5167
0,8	9,084	4,643	2,480	1,262	0,6325
0,9	10,38	5,472	2,954	1,511	0,7583
1,0	11,69	6,314	3,456	1,778	0,8939
1,2	14,46	8,104	4,543	2,361	1,191
1,4	17,25	9,996	5,728	3,012	1,525
1,6	20,06	11,95	7,000	3,726	1,894
1,8	22,88	13,97	8,348	4,499	2,298
2,0	25,71	16,04	9,762	5,342	2,734
2,5	32,96	21,42	13,55с	7,622	3,952
3,0	40,22	26,99	17,62	10,18	5,355
3,5	47,47	32,69	21,92	12,99	6,932
4	54,70	38,48	26,39	16,00	8,672
5	69,48	50,42	35,81	22,56	12,57
6	84,17	62,53	45,64	29,69	16,99
7	98,77	74,74	55,76	37,27	21,88
8	113,3	87,01	66,10	45,22	27,17
9	128,0	99,53	76,71	53,50	32,81
10	143,0	112,3	87,67	62,15	38,82
11	157,6	124,9	98,46	70,81	44,95
12	172,2	137,5	109,4	79,70	51,38
13	186,8	150,1	120,4	88,75	58,02
14	201,2	162,6	131,4	97,87	64,81
15	215,5	175,1	142,5	107,1	71,78
20	288,0	238,6	199,0	155,1	108,9
25	359,6	301,7	255,9	204,6	148,8
30	430,5	364,6	313,0	255,0	190,5
40	573,8	492,2	429,6	359,0	278,6
50	716,5	619,8	547,1	465,4	370,7
60	855,9	744,9	662,7	570,7	463,6
70	998,1	872,6	781,0	678,8	559,3
80	1139	999,5	898,9	785,8	656,0
90	1280	1126	1016	894,0	753,3
100	1419	1252	1134	1002	851,1
110	1562	1380	1254	1113	951,9
120	1700	1505	1370	1221	1051
150	2122	1886	1725	1551	1352
180	2539	2263	2077	1880	1655
210	2953	2638	2427	2207	1957
240	3367	3012	2778	2535	2261
300	4201	3768	3486	3198	2876
360	5028	4518	4189	3857	3489
420	5846	5263	4887	4513	4101
480	6674	6012	5589	5173	4717

Примечание. При плотности ткани ρ, не равной 1 г/см³, приведенные значения диаметра мишени следует рассматривать не как 2 г, а как 2 гρ. Присоединенные объемы выражены в единицах $\frac{4}{3}\pi\tau$.

Таблица П.4

Присоединенные объемы для α -частиц (на 1 мк пробега и 1 кэв
рассеянной энергии)

Энергия α -частиц, Мэв	Источник	Диаметр мишени 2 г Q, ммк				
		4	10	20	40	80
1	Первичные ионы	373,3	149,9	74,99	37,50	18,76
	δ -Электроны	682,2	169,7	53,24	15,08	3,98
	Всего:					
	на 1 мк пробега	1055,5	319,6	128,2	52,58	22,73
	на 1 кэв	3,999	1,211	0,4858	0,1992	0,0861
2	Первичные ионы	369,4	149,6	74,95	37,50	18,75
	δ -Электроны	641,3	210,9	82,69	28,91	9,16
	Всего:					
	на 1 мк пробега	1010,7	360,6	157,6	66,41	27,91
	на 1 кэв	5,740	2,048	0,8952	0,3771	0,1585
3	Первичные ионы	363,6	149,3	74,91	37,49	18,75
	δ -Электроны	512,5	211,9	90,44	32,61	11,32
	Всего:					
	на 1 мк пробега	876,1	361,2	165,3	70,10	30,07
	на 1 кэв	6,509	2,683	1,228	0,5208	0,2234
4	Первичные ионы	356,6	148,8	74,85	37,48	18,75
	δ -Электроны	431,4	200,0	91,03	38,85	15,27
	Всего:					
	на 1 мк пробега	788,0	348,8	165,9	76,33	34,02
	на 1 кэв	7,156	3,168	1,506	0,6932	0,3089
5	Первичные ионы	348,3	148,2	74,78	37,47	18,75
	δ -Электроны	375,0	187,8	88,64	39,83	16,52
	Всего:					
	на 1 мк пробега	723,3	336,0	163,4	77,31	35,27
	на 1 кэв	7,713	3,583	1,743	0,8244	0,3761
6	Первичные ионы	339,3	147,6	74,70	37,46	18,75
	δ -Электроны	333,4	170,5	86,17	39,73	18,34
	Всего:					
	на 1 мк пробега	672,8	318,1	160,9	77,19	37,09
	на 1 кэв	8,203	3,878	1,961	0,9412	0,4522
7	Первичные ионы	330,1	146,8	74,61	37,46	18,74
	δ -Электроны	301,1	156,7	83,18	39,64	17,51
	Всего:					
	на 1 мк пробега	631,2	303,5	157,8	77,10	36,26
	на 1 кэв	8,635	4,152	2,159	1,055	0,4960
8	Первичные ионы	320,7	145,9	74,48	37,43	18,75
	δ -Электроны	275,4	145,6	81,80	38,82	17,71
	Всего:					
	на 1 мк пробега	596,1	291,5	156,3	76,25	36,45
	на 1 кэв	9,019	4,411	2,365	1,154	0,5516

Примечание. При плотности ткани Q , не равной 1 г/см³, приведенные значения диаметра мишени следует рассматривать не как 2 г, а как 2 гQ. Значения присоединенных объемов на 1 мк пробега α -частицы, т. е. первые три величины из каждой группы по четыре следует умножить на Q . Присоединенные объемы выражены в единицах $\frac{4}{3} \pi r^3$.

Таблица П.5

Присоединенные объемы для протонов (на 1 мк пробега и 1 кэв
рассеянной энергии)

Энергия протона, Мэв	Источник	Диаметр мишени 2 г, мм				
		4	10	20	40	80
1	Первичные ионы	235,3	132,8	72,64	37,20	18,71
	δ-Электроны	108,3	52,8	28,33	14,56	7,33
	Всего:					
	на 1 мк пробега	343,6	185,6	101,0	51,76	26,04
2	на 1 кэв	12,41	6,704	3,646	1,869	0,9404
	Первичные ионы	160,2	109,4	67,59	36,51	18,63
	δ-Электроны	69,1	36,5	20,82	11,17	5,72
	Всего:					
3	на 1 мк пробега	229,4	145,9	88,41	47,67	24,35
	на 1 кэв	13,78	8,761	5,310	2,863	1,463
	Первичные ионы	122,2	91,65	61,88	35,50	18,50
	δ-Электроны	52,1	28,77	17,06	9,47	4,96
4	Всего:					
	на 1 мк пробега	174,3	120,4	78,94	44,98	23,46
	на 1 кэв	14,29	9,870	6,470	3,686	1,922
	Первичные ионы	99,29	78,73	56,55	34,29	18,33
6	δ-Электроны	42,39	24,08	14,68	8,38	4,48
	Всего:					
	на 1 мк пробега	141,7	102,8	71,23	42,67	22,81
	на 1 кэв	14,54	10,55	7,312	4,380	2,342
8	Первичные ионы	72,87	61,56	47,83	31,67	17,89
	δ-Электроны	31,36	18,50	11,73	6,97	3,86
	Всего:					
	на 1 мк пробега	104,2	80,06	59,56	38,64	21,75
10	на 1 кэв	14,77	11,34	8,439	5,474	3,081
	Первичные ионы	57,95	50,73	41,34	29,15	17,36
	δ-Электроны	25,18	15,22	9,88	6,05	3,45
	Всего:					
10	на 1 мк пробега	83,13	65,95	51,22	35,20	20,80
	на 1 кэв	14,85	11,78	9,148	6,286	3,716
	Первичные ионы	48,33	43,26	36,41	26,88	16,77
	δ-Электроны	21,18	13,03	8,61	5,52	3,15
	Всего:					
	на 1 мк пробега	69,51	56,30	45,02	32,40	19,92
	на 1 кэв	14,88	12,05	9,637	6,936	4,263

Примечание. При плотности ткани ρ , не равной 1 г/см³, приведенные значения диаметра мишени следует рассматривать не как 2 г, а как 2 г ρ . Значения присоединенных объемов на 1 мк пробега протона, т. е. первые три величины из каждой группы по четыре, следует умножить на ρ . Присоединенные объемы выражены в единицах $\frac{4}{3}\pi r^3$.

Предполагается, что мы регистрируем эффективное попадание в том случае, когда при прохождении через мишень, принимаемую за сферу радиусом r , ионизирующая частица образует в пределах этой мишени одно или несколько скоплений ионов (т. е. первичных ионизаций). Требуется вычислить вероятность попадания в определенную мишень при облучении в дозе, соответствующей возникновению n скоплений ионов на единицу объема. В пределах сферы радиусом r при этой дозе возникает в среднем $n \frac{4}{3} \pi r^3$ скоплений ионов. Поскольку средняя длина пробега ионизирующей частицы в такой сфере равна $4r/3$, а среднее расстояние между последовательными скоплениями ионов равно L , то при прохождении каждой ионизирующей частицы через сферу она вызовет образова-

ние в среднем $\frac{4}{3} r/L$ скопленных ионов. Следовательно, сферу пересекает

$$n \frac{4}{3} \pi r^3 / \left(\frac{4}{3} r/L \right) = n L \pi r^2 \quad (\text{П.4})$$

ионизирующих частиц. Из них $n L 2 \pi y dy$ частиц пересекает сферу на расстоянии от y до $y+dy$ от ее центра и длина пути таких частиц в пределах сферы будет равна $2x = 2(r^2 - y^2)^{1/2}$ (рис. П.1).

На протяжении этого пути среднее число скопленных ионов будет равно $2x/L$, а так как скопления ионов возникают не на равных расстояниях друг от друга, а в соответствии с законом среднего свободного пути, то вероятность возникновения хотя бы одного скопления будет $(1 - e^{-2x/L})$. Следовательно, вероятность попадания равна

$$n L \int_0^r (1 - e^{-\frac{2x}{L}}) 2 \pi y dy = 2 \pi n L \int_0^r (1 - e^{-\frac{2x}{L}}) x dx,$$

и так как $x^2 + y^2 = r^2$, это выражение после интегрирования примет вид

$$\pi r^2 n L \{ 1 - 2 (1 - e^{-\xi}) / \xi^2 + 2 e^{-\xi} / \xi \},$$

где

$$\xi = \frac{2r}{L},$$

или

$$\frac{4}{3} \pi r^3 n / F,$$

где

$$F = (2\xi/3) \{ 1 - 2 (1 - e^{-\xi}) / \xi^2 + 2 e^{-\xi} / \xi \}. \quad (\text{П.5})$$

Если доза соответствует возникновению в среднем одного скопления ионов на объем, равный $\frac{4}{3} \pi r^3$, то среднее число попаданий на одну мишень будет равно $1/F$. Как показано на рис. П.2, для излучений с малой плотностью ионизации ($L \gg 2r$) эта величина равна единице, и уменьшается она с повышением числа ионизаций на микроны пробега.

Этот результат подтверждает справедливость формулы (П.2). В табл. 26 приведены значения F как функции от ξ .

Если доза соответствует прохождению в среднем одной ионизирующей ча-

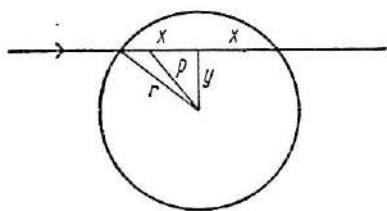


Рис. П.1. К вычислению теории мишени.

стицы через каждую мишень, то можно легко показать, что среднее число попаданий на мишень будет равно

$$1 - 2 (1 - e^{-\xi}) / \xi^2 + 2 e^{-\xi} / \xi = 2\xi/3F. \quad (\text{П.6})$$

Для частиц с большой плотностью ионизации ($L \ll 2r$) эта величина стремится к единице, так как при прохождении такой частицы через мишень она всегда вызовет в последней ионизацию, но для частиц с меньшей плотностью ионизации величина эта меньше единицы. На рис. П.2 эта величина представлена кривой 2.

Рис. П.2 показывает, что при данном числе ионизирующих частиц, пересекающих единицу поверхности, частицы с большей плотностью ионизации эффективнее частиц с меньшей плотностью ионизации, тогда как эффективность на одну ионизацию при этом типе действия больше для частиц с меньшей плотностью ионизации.

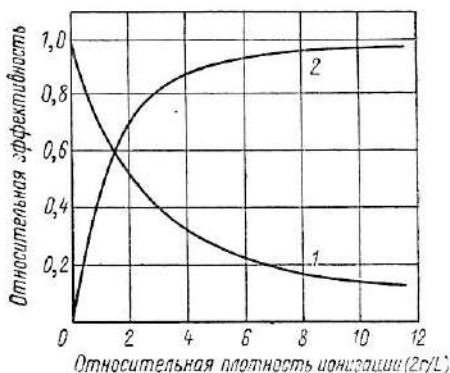


Рис. П.2. Относительная эффективность ионизирующих частиц, вызывающих ионизацию различной плотности при одинаковом числе сгущений ионов на единицу объема (1) и одинаковом числе ионизирующих частиц на единицу площади (2).

Мишень, не имеющая четких границ. Допустим, что скопление ионов, возникшее на расстоянии q от центра мишени, имеет вероятность e^{-q^2/b^2} оказаться эффективным «попаданием». Тогда ионизирующая частица, пересекающая мишень на расстоянии y от ее центра (см. рис. П.1), вызовет возникновение $\frac{dx}{L}$ скоплений ионов на каждый отрезок пути, равный dx . А всего будет, следовательно, в среднем

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-q^2/b^2} dx/L$$

эффективных попаданий в мишень. Значение Z этого интеграла равно

$$Z = (e^{-y^2/b^2}/L) \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-x^2/b^2} dx = \left(b \sqrt{\frac{\pi}{L}} \right) e^{-y^2/b^2}. \quad (\text{П.7})$$

При таком среднем числе эффективных попаданий вероятность по крайней мере одного попадания будет $(1 - e^{-Z})$. При дозе облучения, соответствующей возникновению n скоплений ионов на единицу объема, число ионизирующих частиц, проходящих на расстоянии от y до $y + dy$ от центра мишени, будет равно (как показано выше) $nL2\pi y dy$, и, следовательно, среднее число частиц на одну мишень, обуславливающих попадания, при этой дозе будет равно

$$nL \int_0^{\infty} (1 - e^{-Z}) 2\pi y dy = nL\pi b^2 \{0,5772 + \lg z_0 + Ei(z_0)\}, \quad (\text{П.8})$$

где $z_0 = b \sqrt{\pi/L}$ и $Ei(z_0) \equiv \int_{z_0}^{\infty} e^{-z} \frac{dz}{z}$ — экспоненциальный интеграл.

Для ионизирующих частиц, вызывающих малую плотность ионизации ($L \gg b$), выражение (П.8) стремится к значению $nL\pi b^2 z_0 = n\pi^{3/2} b^3$, которое можно написать в форме $n \frac{4}{3} \pi (1,10b)^3$. Сравнивая эту формулу с обычной формулой $n \frac{4}{3} \pi r^3$ для среднего числа скоплений ионов, возникающих в пределах мишени определенного радиуса r под влиянием излучения (например, γ -лучей), вызывающего редкие скопления ионов, замечаем, что при таком излучении наша мишень без четких границ будет представляться как мишень с кажущейся величиной радиуса $R = 1,10 b$.

Предположим, что мы используем с большой плотностью ионизации. Тогда, для мишени с четкими границами каждая ионизирующая частица, проходящая через мишень, должна привести к эффективному попаданию. Если мы, исходя из этого, вычислим кажущийся радиус R , то на основании уравнения (П.8) получим

$$\pi R^2 = \pi b^2 \{0,5772 + \lg z_0 + Ei(z_0)\},$$

откуда

$$R = \frac{r}{1,1} \{0,5772 + \lg (0,8 \cdot 2r/L) + Ei(0,8 \cdot 2r/L)\}^{1/2}, \quad (\text{П.9})$$

так как

$$b = \frac{r}{1,1} \quad \text{и} \quad z_0 = b \sqrt{\frac{\pi}{L}} = r \sqrt{\frac{\pi}{1,1L}} = 0,8 \cdot \frac{2r}{L}.$$

Радиусы окружностей D и E на рис. 12 были вычислены для значений величины $2r/L$ в уравнении (П.9), равных соответственно 5 и 25.

Вычисление присоединенного объема¹. Предполагается, что вторичные электроны с энергией менее 100 эв, вызывают образование настолько компактных скоплений ионов, что они ведут себя как единичные ионизации и их присоединенный объем не превышает присоединенного объема единичных первичных ионизаций. Вторичные электроны с энергией, превышающей 100 эв, рассматриваются как δ -электроны. Вокруг каждой из n ионизаций на пути пробега δ -электрона описывается, как на рис. 7, сфера и вычисляется присоединенный объем, который равен $n \frac{4}{3} \pi r^3/F$, где F — обычный фактор наложения (см. табл. 26), вычисленный на основании отношения ξ диаметра мишени $2r$ к среднему расстоянию L между первичными ионизациями на пути δ -электрона. Это присоединенный объем δ -электрона, дополнительный по отношению к присоединенному объему первичной ионизации, в результате которой возник δ -электрон.

Этот последний объем не учитывается, так как он уже учтен при вычислении присоединенного объема первичной ионизирующей частицы.

¹ В основе рис. 8 и 9 лежат вычисления, приведенные в этом разделе.

При более грубых вычислениях по третьему методу, когда различие между δ -электроном и скоплением ионов не принимается во внимание, величина $n \frac{4}{3} \pi r^3 / F$ не учитывается.

Вычисление присоединенного объема для электронов с любой энергией. Техника вычисления станет яснее, если мы приведем несколько примеров.

Посмотрим, как вычислить присоединенный объем первичного электрона с любой энергией, полностью поглощенной в ткани, для мишени диаметром, скажем, 10 мкм и плотности, равной плотности воды. Начнем с рассмотрения той части пробега электрона, где он теряет последнюю энергию, равную 1 кэв. Разбив 1 кэв на интервалы 0—0,1; 0,1—0,2; 0,2—0,3 кэв и произведя соответствующие вычисления, пользуясь данными табл. 10, мы получим длину пробегов, соответствующих этим интервалам энергии, и далее, воспользуясь данными табл. 11, найдем число первичных ионизаций, образованных в каждом интервале. Например, между 0,4 и 0,3 кэв первичный электрон пробегает 0,0045 мкм и производит 584 первичных ионизации на 1 мкм. Таким образом, он вызывает образование $0,0045 \cdot 584 = 2,63$ первичных ионов, для которых значение ξ равно $0,01 \cdot 584 = 5,84$, так как $2r = 0,1$ мкм и $1/L = 584$ на 1 мкм. В табл. 26 мы находим соответствующую величину $F = 4,131$. Таким образом, присоединенный объем для интервала между 0,4—0,3 кэв равен $\frac{4}{3} \pi r^3 \left(\frac{2,63}{4,131} \right)$. Принимая везде за единицу объем, равный $\frac{4}{3} \pi r^3$, получаем 0,637.

Суммируя девять величин, полученных таким образом для других интервалов, мы находим, что присоединенный объем первичного электрона в интервале от 0 до 1 кэв равен 5,851, и аналогичным образом находим присоединенные объемы для интервалов от 0,9; 0,8; 0,7; ...; 0,1 кэв и до 0.

Теперь мы должны принять во внимание δ -электроны. Вместо того чтобы производить вычисления отдельно для каждого интервала, мы считаем достаточным определить число δ -электронов, образуемых на единицу пути первичного электрона с энергией 0,5 кэв и помножить это число на 0,05344 мкм, т. е. на длину пробега первичного электрона, соответствующую интервалу энергии от 1 до 0 кэв. По табл. 16 мы находим, что на 1 мкм пробега первичный электрон с энергией 0,5 кэв вызывает образование 9,12 δ -электронов с энергией от 0,1 до 0,15 кэв и 7,38 δ -электронов с энергией от 0,15 до 0,25 кэв, не вызывая δ -электронов, обладающих большей энергией. Таким образом, действительное число δ -электронов с энергией от 0,1 до 0,15 кэв (средняя энергия — 0,125 кэв) равно 0,488 и с энергией от 0,15 до 0,25 кэв (средняя энергия — 0,2 кэв) равно 0,394. Присоединенные объемы для электронов с энергией 0,125 и 0,2 кэв можно найти путем интерполяции по составленной нами таблице присоединенных объемов. Они равны соответственно 0,453 и 0,738. Таким образом, к присоединенному объему, равному 5,851, δ -электрон добавляет $0,453 \cdot 0,488 + 0,738 \cdot 0,394 = 0,512$. Это составляет прибавку к присоединенному объему электрона с энергией 1 кэв в 8,74%. Считая это значение достаточно постоянным, мы вносим поправку в таблицу присоединенных объемов для электронов с малой энергией.

Далее рассмотрим пробег первичного электрона при изменении его энергии от 2 до 1 кэв. Этот интервал энергии разобьем на следующие подынтервалы: 1,0—1,2; 1,2—1,4; ...; 1,8—2,0 кэв и вычислим присоединенный объем первичных ионов описанным выше способом. По табл. 16 находим число δ -электронов, образуемых первичным электроном с энергией 1,5 кэв, располагая в таблицу числа δ -электронов с энергиями 0,1—0,15; 0,15—0,25; 0,25—0,35 кэв до максимальной энергии δ -электронов, равной 0,75 кэв. Центрами этих интервалов будет 0,125; 0,2; 0,3; ...; 0,7 кэв, и, таким образом, мы находим присоединенный объем для электрона с любой энергией вплоть до 1 кэв.

Итак, мы можем определить присоединенный объем для всех δ -электронов. Оказывается, что к присоединенному объему первичного электрона с энергией от 2 до 1 кэв за счет δ -электронов добавляется 9,3% указанного объема, и мы допускаем, что та же поправка остается в силе и для интервалов 1,8—1; 1,6—1 кэв и т. д. Следовательно, мы определяем присоединенный объем, включая и прибавку за счет δ -электронов, для электронов с любой энергией до 2 кэв включительно.

Устанавливая далее интервалы 2—4, 4—8, 8—16 кэв, мы составляем в конце концов таблицы присоединенных объемов для электронов с любой энергией. Такие вычисления были проделаны до 480 кэв для мишеней диаметром 4, 10, 20 и 40 и 80 мкм (см. табл. П.3).

Можно заметить, что при этом методе вычисления мы автоматически учитываем (на всех стадиях, кроме первой) δ -электроны, вызванные δ -электронами.

Альфа-частицы и протоны. Мы обращаемся к табл. П.3 в тех случаях, когда первичными частицами являются электроны, т. е. когда имеем дело с рентгеновыми, β - или γ -лучами. Начальной частью этой таблицы можно пользоваться для учета δ -электронов также и в тех случаях, когда первичными частицами являются α -частицы или протоны. В этих случаях мы находим в табл. 17 число δ -электронов, имеющей энергию 0,1—0,15; 0,15—0,25; 0,25—0,35 кэв, умножаем каждое найденное число на присоединенный объем электрона с соответствующей энергией, приведенный в табл. П.3, и таким образом определяем величину, приносимую δ -электронами. Ее нужно прибавить к присоединенному объему для первичных ионизаций, который равен $1/LF$ на 1 мкм пробега, где $1/L$ — число первичных ионизаций на 1 мкм и F — фактор наложения, вычисляемый как обычно. Таким путем мы составили табл. П.4 и П.5, в которых указан присоединенный объем на 1 мкм пробега или на потерю энергии 1 кэв δ -электронами или протонами с указанной энергией.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ДОПОЛНЕНИЯ К ТЕКСТУ¹

Мутации

Влияние температуры. Стадлер (1930a) показал, что частота видимых мутаций, вызываемых облучением семян ячменя, одинакова на единицу дозы при температурах 10, 20, 30, 40 и 50° С. Опыты других исследователей, в которых учитывали частоту сцепленных с полом рецессивных леталей у дрозофилы, дали противоречивые результаты. Данные опытов, приведенные в табл. 40², не свидетельствуют об изменении частоты мутаций при изменении температуры в пределах 30°. Позже Кинг (1947)³ определил частоту сцепленных с полом леталей, вызываемых облучением в дозах от 600 до 3600 *p* при комнатной температуре (около 25° С) и температуре 0,5° С. Полученные им данные можно выразить обычной формулой $1 - e^{-mD}$, где значения *m* равны (на 1000 *p*) при 0,5° 7,40 ± 0,70 леталей на 100 спермиев и при ~25° 3,43 ± 0,29 леталей на 100 спермиев.

Таким образом, данные Кинга показывают значительное увеличение частоты мутирования при низкой температуре. В опытах Медведева (1935, 1938) частота мутаций также была значительно выше при 0 и 19° С, чем при температуре около 20 и 37° С соответственно.

Частота мутаций в различных клетках. Весьма интересно знать, является ли вероятность данного мутационного процесса, индуцируемого при данной дозе излучения, постоянной величиной или же она различна в разных клетках. Имеются данные (Тимофеев-Рессовский, 1937 б), что мутации реже возникают в незрелых клетках сперматогенного ряда (по-видимому, в сперматогониях), чем в зрелых сперматозоидах. Соответствующие отношения равны: для сцепленных с полом леталей 0,18 : 1, для сцепленных с полом видимых мутаций 0,67 : 1 и для леталей во второй хромосоме 0,58 : 1.

Различие между зрелой и незрелой спермой, более сильно выраженное для сцепленных с полом леталей, чем для леталей во второй хромосоме, является, вероятно, следствием того, что сперматогонии гомозиготны по сцепленным с полом леталям, и гетерозиготны по леталям второй хромосомы. Это обстоятельство дает основание считать, что низкая частота сцепленных с полом леталей, наблюдаемая при облучении незрелой спермы, является главным образом результатом герминального отбора, т. е. гибели сперматогоний, содержащих летали⁴.

Частота видимых мутаций, индуцированных при облучении в данной дозе проростков ячменя, в четыре раза выше, чем при облучении семян, находящихся в покое (Стадлер, 1936b).

Доминантные летали. То, что доминантные летали действительно являются следствием повреждения хромосом, а не цитоплазмы, наиболее убедительно показано на наезднике *Habrobracon* (Уайтинг, 1946). Из оплодотворенных яиц наездника развиваются диплоидные самки, а из неоплодотворенных — гаплоидные (гигиогенетические) самцы. Спермий, который не проникает в яйцо, является, конечно, неспособным к оплодотворению. Неоплодотворенное яйцо, облученное в дозе нескольких тысяч рентген, неспособно завершить развитие, независимо от того, было оно оплодотворено после облучения или нет. Но яйцо, облученное до оплодотворения в значительно более высокой дозе (порядка $3 \cdot 10^4 p$) и затем оплодотворенное необлученной спермой, способно развиваться в гаплоидного (андрогенетического) самца, в котором хромосомы яйца не играют никакой роли. Очевидно, что доза $3 \cdot 10^4 p$ не подавляет способности цитоплазмы яйца к развитию при наличии необлученного ядра спермия.

Этот опыт показывает, что доминантный летальный эффект, полученный при облучении яйца в меньших дозах, является следствием поражения ядра яйцеклетки. Из опытов с *Habrobracon* видно также, что повреждение хромосомы приводит к гибели клетки. Если ядро яйцеклетки или спермия действием облучения в умеренной дозе было повреждено до оплодотворения, то оплодотворенное яйцо не способно закончить развитие, тогда как яйцо, в котором материнские или отцовские хромосомы вообще отсутствуют или же их действие полностью подавлено в результате облучения в очень высоких дозах, развивается в гаплоидный организм.

Структурные повреждения хромосом

Локализация разрывов. Сравнение распределения экспериментально полученных разрывов с ожидаемым на основании гипотезы, что вероятность разрыва в данном сегменте пропорциональна числу дисков в нем, указывает на значительную разницу между

¹ В основном дополнения к тексту сделаны автором.

² Тимофеев-Рессовский и Циммер (1939), Макиджанн (1944), Мёллер (1940) также не обнаружили различий в частоте мутаций при температурах 5 и 37° С.

³ Автор отмечает, что наличие льда, окружающего сосуд с мухами, увеличивало дозу на 5,6%. Это увеличение дозы не учитывалось при вычислении частоты мутаций.

⁴ Известно, что большинство связанных с полом леталей в гомозиготном состоянии приводит к гибели отдельные клетки, а не целый организм (Демерек, 1936).

теоретически ожидаемой и экспериментально полученной величинами. Это различие выражается не в наличии какого-либо градиента частоты разрывов от одного конца хромосомы до другого, а в существовании ряда участков, в которых действительное число разрывов на диск в три-четыре раза превышает среднее. Считается, что эти сегменты содержат гетерохроматин, так как в клетках слюнных желез конъюгация хромосом происходит в этих участках, а также между ними и проксимальным гетерохроматином¹.

Отношение частот различных типов хромосомных aberrаций. Вместо того, чтобы раздельно изучать распределение хроматидных R и изохроматидных S разрывов, а также межхромосомных обменов I , как это было сделано в табл. 56, можно определить пропорцию клеток, содержащих совместно все эти aberrации. Если указанные три типа aberrаций распределяются независимо по распределениям Пуассона с соответствующими средними значениями m_1 , m_2 и m_3 , то ожидаемое соотношение будет таким

$$(e^{-m_1} \cdot m_1^r / r!) (e^{-m_2} \cdot m_2^s / s!) (e^{-m_3} \cdot m_3^t / t!)$$

Результаты опытов (Кэтсайд, Ли и Тудэй, 1946а), проведенных на микроспорах традесканции, согласуются с гипотезой о независимом распределении этих трех типов aberrаций в распределениях Пуассона.

Модифицирующие факторы. В то время как облучение самцов дрозофилы одними инфракрасными лучами не вызывает структурных изменений хромосом, предварительное воздействие инфракрасного света с последующим облучением рентгеновыми лучами увеличивает частоту хромосомных перестроек (Кауфман, Холлендер, Гей, 1946)². Так, 24-часовое облучение инфракрасными лучами с длиной волны 8000—20 000 Å и последующее облучение рентгеновыми лучами в дозе 4000 p увеличивает количество спермиев, несущих структурные изменения хромосом от 31 ± 4 до $47 \pm 4\%$. Это увеличение эквивалентно повышению дозы рентгеновых лучей до 5000—6000 p . Частота доминантных леталей или связанных с полом рецессивных леталей при этом заметно не изменяется (Кауфман, Гей, 1947).

Воздействие инфракрасными лучами после облучения рентгеновыми, по-видимому, также увеличивает частоту структурных изменений хромосом³. Исследовалось также влияние предварительного или последующего освещения ультрафиолетом на частоту хромосомных перестроек, образующихся под действием рентгеновых лучей. Кауфман и Холлендер (1946) облучали самцов дрозофилы рентгеновыми лучами в дозе 4000 p , а затем подвергали их действию ультрафиолетовых лучей с длиной волны 2536 Å. При этом поверхностная доза ультрафиолета равнялась $1,8 \cdot 10^5$ эрг/см². Исследовали структурные изменения хромосом слюнных желез у личинок первого поколения. Хромосомные перестройки возникли в $23,2 \pm 2,5\%$ спермиев, тогда как при той же дозе рентгеновых лучей, но без воздействия ультрафиолетом они возникали с частотой 30%. Ультрафиолетовый свет, который сам по себе не вызывает больших структурных изменений хромосом, по-видимому, уменьшает частоту вызванных рентгеновыми лучами разрывов, приводящих к образованию жизнеспособных перестроек хромосом. Среди таких индуцированных рентгеновыми лучами разрывов, которые ведут себя как доминантные летали, соответствующие изменения не обнаруживаются. Свенсон (1944) также установил, что частота межхроматидных обменов, возникающих в пылевых трубках традесканции под воздействием рентгеновых лучей, уменьшается под действием ультрафиолетового света, который сам не индуцирует обменов. В табл. П.6 приведены данные о действии ультрафиолетового света с длиной волны 2536 Å на частоту межхроматидных обменов, возникающих при облучении рентгеновыми лучами в дозе 247 p . Облучение в каждом случае производилось через 2 ч после прорастания пыльцы. Эти результаты показывают, что освещение ультрафиолетом до облучения рентгеновыми лучами или вскоре после облучения резко снижается количество разрывов, связанных с межхроматидными обменами. Отсутствие эффекта в тех случаях, когда освещение ультрафиолетом производилось через 0,5 ч и более после облучения рентгеновыми лучами, свидетельствует о том, что обмены в пылевых трубках (так же как и в микроскопах) завершаются в пределах этого промежутка времени. Частота изохроматидных разрывов при предшествующем или последующем воздействии ультрафиолета изменяется незначительно. Частота хроматидных разрывов уменьшается несмотря на то, что ультрафиолетовый свет способен вызывать хроматидные разрывы.

¹ Дополнительные данные см. у Кауфмана (1944) и Слизицкого (1945).

² Разрывы подсчитывались в хромосомах слюнных желез у личинок первого поколения. Облучение инфракрасными лучами повышало температуру мух примерно на 7°.

³ Опыты по определению влияния последующего воздействия инфракрасного света на частоту хромосомных перестроек, вызванных рентгеновыми лучами, осложняются тем, что инфракрасные лучи ускоряют созревание незрелой спермы. Незрелая сперма менее чувствительна к рентгеновым лучам, чем зрелая, поэтому продолжительное воздействие инфракрасных лучей на самцов дрозофилы после облучения их рентгеновыми лучами и перед спариванием должно уменьшать частоту хромосомных перестроек. Однако, если самок, скрещенных с самцами, облученными рентгеновыми лучами, подвергнуть действию инфракрасного света в период откладки яиц, то личинки F_1 будут чаще нести структурные хромосомные изменения, чем без воздействия инфракрасных лучей ($37,5 \pm 3\%$ против $29,5 \pm 2,5\%$ после действия облучения в дозе 400 p).

Следовательно, ультрафиолетовый свет увеличивает вероятность восстановления разрывов, вызванных действием рентгеновых лучей, и при наличии двух разрывов уменьшает вероятность обменов, за исключением того случая, когда оба разрыва произошли в одном и том же локусе сестринских хроматид. Свенсон считает, что ультрафиолетовый свет укрепляет дезоксирибонуклеиновый матрикс хромосомы, препятствуя таким образом возникновению обменов между разрывами в различных хромосомах и расхождению двух разорванных концов хромосомы при образовании постоянного разрыва.

Таблица П.6

Влияние ультрафиолетового света на частоту хроматидных обменов, образующихся при облучении рентгеновыми лучами пылевых трубочек традесканции в дозе 247 p

Время воздействия ультрафиолетовых лучей по отношению к облучению рентгеновыми лучами	Частота хроматидных обменов на 100 клеток, %
Без ультрафиолета	0,94
За 1 ч до рентгеновского облучения . .	0,08
Непосредственно перед рентгеновским облучением	0,22
Непосредственно после рентгеновского облучения	0,00
Через 0,5 ч после рентгеновского облучения	0,72
Через 1 ч после рентгеновского облучения	1,16
	} в среднем 0,94

Радиочувствительность различных стадий мейоза. Если облученных самцов дрозофилы последовательно скрещивать с разными группами необлученных самок, то их потомство развивается от оплодотворения спермой, которая при первом скрещивании была зрелой. В момент облучения при последующих скрещиваниях используется сперма, находившаяся в момент облучения на более ранних стадиях сперматогенеза.

Частота хромосомных обменов, наблюдаемых в последовательных группах скрещиваний, неуклонно снижается¹, указывая на то, что более ранние стадии сперматогенеза менее радиочувствительны к образованию обменов, чем зрелая сперма.

Уайтинг (1945) сравнивал радиочувствительность к рентгеновым лучам ооцитов *Habrobracon*, облученных на стадиях метафазы первого мейотического деления и диплотены (профаза первого мейотического деления). Летальные типы структурных перестроек хромосом ведут к гибели зародыша на стадии морулы, и их можно также обнаружить по мостам и фрагментам в анафазах первого и второго мейотического деления, а также в анафазах делений дробления.

Стадия метафазы первого мейотического деления оказалась во много раз более радиочувствительной, чем диплотовая стадия. Летальный эффект является следствием соединения сестринских хроматид после изохроматидных разрывов, происходивших только между центромерой и проксимальной хиазмой. На это указывал тот факт, что мостики были видны только в анафазе второго мейотического деления и не наблюдались в анафазе первого деления. Этот участок хромосомы испытывает натяжение, так как хиазмы препятствуют разделению центромеров, и высокая радиочувствительность объясняется отсутствием воссоединения первичных разрывов. Стадия диплотены менее радиочувствительна. Соединение сестринских хроматид после изохроматидных разрывов происходит как между хиазмами, так и между центромерой и проксимальной хиазмой, на что указывает появление мостиков как в первой, так и во второй анафазе.

Облучение в больших дозах вызывает обмены между различными хромосомами. Частота этих обменов уменьшается при фракционировании дозы, свидетельствуя о воссоединении большей части первичных разрывов. Более низкая радиочувствительность диплотовой стадии является, вероятно, следствием меньшей натянутости хроматид, допускающей воссоединение большей части первичных разрывов.

Заслуживает внимания тот факт, что радиочувствительность спермы *Habrobracon* (Гейденталь, 1945) ближе к радиочувствительности ооцитов в первой метафазе, чем в диплотене. Это наблюдение подтверждает мнение (Мёллер, 1941), что в спермиях воссоединения разрывов не происходит и что состояние хромосом в спермиях сравнимо с состоянием хромосом в ооцитах на стадии метафазы.

¹ В опытах Кэтчсайда и Реду (1943) после облучения в дозе 4000 p частота хромосомных обменов снижалась от 12 до 0%. Облученных самцов скрещивали с самками, гомозиготными по гену *cinnibar* во второй хромосоме и по гену *spineless* в третьей хромосоме. Для исследования сцепления между этими генами использовались самцы F_1 .

Дозовые зависимости. Частота обменов, образующихся при облучении нейтронами, пропорциональна дозе и не зависит от мощности излучения, тогда как частота обменов при облучении рентгеновыми лучами большой мощности пропорциональна квадрату дозы и снижается при уменьшении мощности дозы. Исходя из теоретических соображений, считают, что это различие имеет скорее количественный, чем качественный характер. Другими словами, считают, что число обменов в обоих случаях складывается из двух компонентов: одноударный компонент пропорционален дозе и независим от ее мощности, а двуударный пропорционален квадрату дозы и зависит от мощности дозы. Оказалось возможным выявить одноударный компонент в опытах с облучением рентгеновыми лучами. Частота обменов на клетку y , образуемых при облучении в дозе x , выражается формулой $y = \alpha x + \beta x^2$.

Значения величин α и β , вычисленные на основе опытных данных (Кэтчсайд, Ли и Тудэй, 1946 b), приведены в табл. П.7. В этих опытах четыре разные дозы 25, 50, 100 и

Таблица П.7

Анализ соотношения одно- и двуударных компонентов среди межхроматидных обменов, индуцированных рентгеновыми лучами

($y = \alpha x + \beta x^2$ есть число межхроматидных обменов на ядро, образующихся при облучении в дозе x p)

Продолжительность облучения, мин	$\alpha, \times 10^4 p$	$\beta, \times 10^6 p$
251	$2,66 \pm 0,91$	$3,89 \pm 0,92$
1,2	$1,85 \pm 1,04$	$13,06 \pm 1,19$

150 p в первой серии давали в течение 251 мин, а во второй серии опытов — в течение 1,2 мин. Можно заметить, что одноударный компонент α незначительно изменяется с изменением времени облучения, тогда как двуударный компонент уменьшается при удлинении экспозиции. Изохроматидный разрыв является результатом двух разрывов. Хотя оба эти разрыва под действием всех видов ионизирующих излучений, по-видимому, образуются в результате прохождения одной ионизирующей частицы, пересекающей обе сестринские хроматиды разделившейся хромосомы, все же нет оснований сомневаться в том, что разрывы сестринских хроматид примерно в том же самом локусе при прохождении двух независимых частиц также приведут к образованию изохроматидного разрыва. Таким образом, мы должны ожидать, что число наблюдаемых изохроматидных разрывов складывается из двух компонентов: одноударного компонента, пропорционального дозе и независимого от мощности и двуударного компонента, пропорционального квадрату дозы и уменьшающегося с удлинением времени облучения при неизменной дозе.

Из данных, представленных на рис. 37, в, наиболее полными являются данные Сакса, которые можно выразить прямой линией (анализ X^2 дает $P=0,07$). Однако более точно эти данные можно выразить формулой $y = \alpha x + \beta x^2$ (анализ X^2 дает $P=0,6$, несмотря на утрату одной степени свободы).

Относительная эффективность различных типов радиации. Сравнивая частоту обменов, Котвэл (не опубликовано) установил, что γ -лучи менее эффективны, чем рентгеновы. По его данным, отношение числа обменов, возникающих под действием этих двух видов излучений, равно $0,80 \pm 0,07$, тогда как Кэтчсайд и сотр. (1946 b) нашли, что отношение эффективности γ - и рентгеновых лучей равно $0,77 \pm 0,05$. Очевидно, любое различие в эффективности между γ - и рентгеновыми лучами незначительно, причем γ -лучи оказываются менее эффективными.

Различия в относительной частоте разных типов хромосомных aberrаций, вызываемых рентгеновыми и ультрафиолетовыми лучами, можно предварительно объяснить следующим образом. Во-первых, нетрудно объяснить, что изохроматидные разрывы не образуются под действием ультрафиолетового света. Изохроматидные разрывы, образующиеся в опытах с действием ионизирующей радиации, являются следствием прохождения одиночной ионизирующей частицы через обе хроматиды. Абсорбция квантов ультрафиолета вдоль трека подобным образом не локализуется, поэтому мы не должны ожидать образования изохроматидных разрывов в опытах с облучением ультрафиолетом. Труднее понять причину того, почему под действием ультрафиолетового света обмены между разрывами в различных хромосомах не происходят, а хроматидные разрывы образуются легко.

Для объяснения этого факта на первый взгляд требуется допустить, что разрывы, вызванные ультрафиолетом и рентгеновыми лучами, различаются по своей природе. Однако мы уже видели, что освещение ультрафиолетом до или после облучения рентгеновыми лучами снижает число тех вызванных облучением разрывов, которые принимают

Таблица П.8

Независимость средней летальной дозы от мощности излучения

Виды излучения	Организм	Мощность, $p, \text{мин}$	Средняя летальная доза, p	Литература
Рентгеновы лучи (0,71 Å) (0,71 Å) (1,54 Å)	Бактериофаг С-16	57 500	46,8·10 ³	[1]
		1 730	47,3	
		114	46,9	
	Дрожжи	40 000	5,1·10 ³	[2]
		2 180	5,3	
		83,4	5,2	
		157 000	10,1·10 ³	[2]
		4 600	10,0	
		135	10,3	
Ультрафиолетовый свет (2536 Å)		($\text{эрг/см}^2 \cdot \text{сек}^{-1}$)	(эрг/см^2)	[2]
		45 000	245	[2]
		8 300	242	
		4 800	241	
		830	245	
		260	264	
		83	260	
		71	260	
		8	258	
	Дрожжи	140 000	752	
		14 800	796	
		2 800	780	
		805	770	
		280	778	
		224	775	
		28	776	

1. Латарже (1942).

2. Латарже (1944).

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Aebersold P. C. and Lawrence J. H. (1942). Physiological effects neutrons. *Ann. Physic.*, 4, 25.
- Alberti W., Politzer G. (1923). Influence of X-rays on cell division. Part I. *Arch. Mikrobiol. Anat.*, 100, 83.
- Alberti W., Politzer G. (1924). Influence of X-rays on cell division. Part II. *Arch. Mikrobiol. Anat.*, 103, 284.
- Allsopp C. B. (1944). Radiochemistry, a review of recent progress. *Trans. Faraday Soc.*, 40, 79.
- Alper T. (1932). Production of σ -rays by α -particles. *Z. Phys.*, 76, 172.
- Altenburg E. (1934). Production of mutations by ultra-violet light. *Amer. Naturalist*, 68, 491.
- Altenburg E. (1936). Mutations by the polar cap method. of treatment. *Biol. Z.*, 5, 27.
- Anderson R. S., Harrison B. (1943). Effect of X-rays on ascorbic acid. *J. Gen. Physiol.*, 27, 69.
- Atwood K., Rollefson G. K. (1941). Efficiency of the primary photochemical process in solution. *J. Chem. Phys.*, 9, 506.
- Bäckström H. L. J. (1940). Filters for ultra-violet light. *Acta Radiol.*, Stockh., 11, 327.
- Badian J. (1933). The chromatin and development cycle of bacteria. *Arch. Mikrobiol.*, 4, 409.
- Baker S. L. (1935). Action of β -rays on bacteria and viruses. *Brit. J. Exptl Pathol.*, 16, 148.
- Baker S. L. and Nanavutty S. H. (1929). Action of ultra-violet light on bacteria and bacteriophage. *Brit. J. Exptl Pathol.*, 10, 45.
- Baldinger E., Huber P. (1939a). Disintegration of nitrogen by fast neutrons. *Nature, Lond.*, 143, 894.
- Baldinger E., Huber P. (1939b). Disintegration of nitrogen by fast neutrons. *Helv. phys. acta*, 12, 330.
- Bauer H. (1939a). Production by X-rays of chromosome mutations in *Drosophila*. *Chromosoma*, 1, 343.
- Bauer H. (1939b). X-ray-induced chromosome mutations in ring-X chromosomes of *Drosophila*. *Naturwissenschaften*, 27, 821.
- Bauer H., Demerec M., Kaufmann B. P. (1938) X-ray-induced chromosomal alterations in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 23, 610.
- Bawden F. C. (1943). Plant Viruses and Virus Diseases. Waltham, Massachusetts.
- Bawden F. C., Pirie N. W. (1938). Chemical, physical and serological properties of plant viruses. *Tabul. biol.*, Berl., 16, 355.
- Бельковский М. Л. (1939). Зависимость частоты мелких перестроек хромосом у *Drosophila melanogaster* от дозы рентгеновских лучей. «Изв. АН СССР. Сер. биол.», стр. 159.
- Benford F. (1936). Monochromator for ultra-violet light. *J. Opt. Soc. America*, 26, 99.
- Bethe H. (1933). Quantum mechanics of one- and two-electron problems. *Handb. Phys.*, 24 (i), 273.
- Bishop D. W. (1942). Cytological demonstration of chromosome breaks soon after X-irradiation. *Genetics*, 27, 132.
- Bonét-Maury P., Olivier H. R. (1939). Utilization of the biological effect of radiation in the study of immunity. *Acta Sci. Ind.*, No. 725, p. 492.
- Bonner T. W. (1941). Neutron energy from D+D reaction. *Phys. Rev.*, 59, 237.
- Bonner T. W., Brubaker W. M. (1935). Neutron energy from Li+D disintegration. *Phys. Rev.*, 48, 742.
- Bonner T. W., Brubaker W. M. (1936). Neutron energy from disintegration of Be, B and C by deuterons. *Phys. Rev.*, 50, 308.
- Bowen E. J. (1942). The Chemical Aspects of Light. Oxford.
- Bozeman M. L. (1943). Effects of irradiation on cocytes of *Sciara*. *Genetics*, 28, 71.
- Brattain K. G. (1938). Decomposition and synthesis of Hl. by α -particles. *J. Phys. Chem.*, 42, 617.

- Broda E. (1943). Chemical action of X-rays on a non-aqueous solution. *Nature*, Lond., 151, 448, 530.
- Brumfield R. T. (1943). Effect of colchicine pretreatment on the frequency of chromosomal aberrations induced by X-irradiation. *Proc. Nat. Acad. Sci., U. S. A.*, 29, 190.
- Bruynoghe R., Mund W. (1935). Effect of radon on bacterial motility. *C. r. Soc. biol., Paris*, 92, 211.
- Busse W. F., Daniels F. (1928). Chemical effects of cathode rays on oxygen, air, nitric oxide and carbon dioxide. *J. Amer. Chem. Soc.*, 50, 3271.
- Cannon C. V., Rice O. K. (1942). A monochromator using a large water prism. *Rev. Sci. Instrum.*, 13, 513.
- Canti R. G., Donaldson M. (1926). Effect of γ -rays on mitosis. *Proc. Roy. Soc. B*, 100, 413.
- Canti R. G., Spear F. G. (1927). Effect of γ -rays on mitosis in vitro. *Proc. Roy. Soc. B*, 102, 92.
- Canti R. G., Spear F. G. (1929). Effect of γ -rays on mitosis in vitro. *Proc. Roy. Soc. B*, 105, 93.
- Carlson J. G. (1938a). Effects of X-rays on the neuroblast chromosomes of the grasshopper. *Genetics*, 23, 596.
- Carlson J. G. (1938b). Mitotic behaviour of induced fragments lacking spindle attachments. *Proc. Nat. Acad. Sci., Wash.*, 24, 500.
- Carlson J. G. (1941a). X-ray-induced single breaks in neuroblast chromosomes of the grasshopper. *Proc. Nat. Acad. Sci., Wash.*, 27, 42.
- Carlson J. G. (1941b). Effects of X-radiation on grasshopper chromosomes. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 104.
- Catcheside D. G. (1938a). Frequency of induced structural changes in the chromosomes of *Drosophila*. *J. Genetics*, 36, 307.
- Catcheside D. G. (1938b). Frequencies of X-ray-induced interchanges in maize. *J. Genetics*, 36, 321.
- Catcheside D. G., Lea D. E. (1943). Effect of ionization distribution on chromosome breakage by X-rays. *J. Genetics*, 45, 186.
- Catcheside D. G., Lea D. E. (1945a). Induction of dominant lethals in *Drosophila* sperm by X-rays. *J. Genetics*, 47, 1.
- Catcheside D. G., Lea D. E. (1945b). Dominant lethals and chromosome breaks in ring-X-chromosomes of *Drosophila*. *J. Genetics*, 47, 25.
- Cauchois Y. (1932). Cathode-ray tube. *J. Phys. et radium.*, 3, 512.
- Chambers H., Russ S. (1912). Bactericidal action of radon. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 5, 198.
- Clark G. L., Coe W. S. (1937). Photochemical reduction with X-rays and effect of additive agents. *J. Chem. Phys.*, 5, 97.
- Clark G. L., Pickett L. W. (1930). Chemical effects of X-rays and energy relations involved. *J. Amer. Chem. Soc.*, 52, 465.
- Claus W. D. (1933). Bactericidal action of X-rays in the presence of heavy ions. *J. Exptl Med.*, 57, 335.
- Coblentz W. E., Fulton H. R. (1924). Bactericidal action of ultra-violet light. *Sci. Pap. U. S. Bur. Stand.*, 19, 641. *Genes and Chromosomes*. Cold Spring Harbor Sympos. (1941), 9.
- Compton A. H., Allison S. K. (1935). X-rays in Theory and Experiment. N. Y.
- Cook E. V. (1939). Recovery of *Ascaris* eggs from X-rays. *Radiology*, 32, 289.
- Coolidge W. D. (1926). Cathode-ray tube. *J. Franklin Inst.*, 202, 693.
- Cooper F. S., Buchwald C. E., Haskins C. P., Evans R. D. (1939). Cathode-ray tube for biological experiments. *Rev. Sci. Instrum.*, 10, 73.
- Crowther J. A. (1924). Action of X-rays on tissue cells. *Proc. Roy. Soc. B*, 96, 207.
- Crowther J. A. (1926). Action of X-rays on Colpidium colpoda. *Proc. Roy. Soc. B*, 100, 390.
- Crowther J. A. (1938). Biological action of radiations. *Brit. J. Radiol.*, 11, 132.
- Curie P. (1935). Radioactivity. Paris.
- Dale W. M. (1940). Effect of X-rays on enzymes. *Biochem. J.*, 34, 1367.
- Dale W. M. (1940). Effect of X-rays on the conjugated protein *D*-amino acid oxidase. *Biochem. J.*, 36, 80.
- Dale W. M. (1943a). Effects of X-rays on acetylcholine solutions. *J. Physiol.*, 102, 50.
- Dale W. M. (1943b). Effect of X-rays on aqueous solutions of biologically active compounds. *Brit. J. Radiol.*, 16, 171.
- Dale W. M., Meredith W. J., Tweedie M. C. K. (1943). Mode of action of ionizing radiations on aqueous solutions. *Nature*, Lond., 151, 281.
- Darlington C. D. (1937). Recent Advances in Cytology, Lond.
- Darlington C. D. (1942). Chromosome chemistry and gene action. *Nature*, Lond., 149, 66.
- Darlington C. D., La Cour L. F. (1942). The Handling of Chromosomes, Lond.
- Dee P. I. (1932). Attempts to detect the interaction of neutrons with electrons. *Proc. Roy. Soc., A*, 136, 727.

- Demerec M. (1934). The gene and its role in ontogeny. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 2, 110.
- Demerec M. (1937). Relationship between various chromosomal changes in *Drosophila*. *Cytologia*, Fujii jub. vol., p. 1125.
- Demerec M. (1938). Hereditary effects of X-rays. *Radiology*, 30, 212.
- Demerec M., Fano U. (1941). Deficiencies in *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 27, 24.
- Demerec M., Hollaender A., Houlihan M. B., Bishop M. (1942). Effects of monochromatic ultra-violet light on *Drosophila*. *Genetics*, 27, 139.
- Demerec M., Kaufmann B. P., Sutton E. (1942). Genetic effects produced by neutrons in *Drosophila*. *Genetics*, 27, 140.
- Demerec M., Kaufmann B. P., Sutton E., Fano U. (1941). The gene. *Yearb. Carneg. Instn.*, 40, 225.
- Demerec M., Kaufmann B. P., Fano U., Sutton E., Sansome E. R. (1942). The gene. *Yearb. Carneg. Instn.*, 41, 190.
- Dempster E. R. (1941a). Induction of dominant lethals, recessive lethals and chromosome structural changes in *Drosophila* by neutrons. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 27, 249.
- Dempster E. R. (1941b). Dependence upon intensity of the yield of X-ray-induced chromosome structural changes in *Drosophila*. *Amer. Naturalist*, 75, 184.
- Dessauer F. (1923). Point-heat theory. *Z. Phys.*, 20, 288.
- Dickinson R. G. (1935). Photochemical reactions in gases and in solutions. *Chem. Rev.*, 17, 413.
- Dickinson R. G. (1938). Photochemical reactions in liquids and gases. *J. Phys. Chem.*, 42, 739.
- Doerr R., Hallauer C. (1938). Handbook of Virus Research., Vienna.
- Dozois K. P., Ward G. E., Hachtel F. W. (1936). Effect of γ -rays on *Bact. coli*. *Amer. J. Roentgenol.*, 35, 392.
- Dreyer G., Campbell-Renton M. L. (1936). Bactericidal action of ultra-violet light. *Proc. Roy. Soc. B*, 120, 447.
- Duane W., Scheuer O. (1913). Decomposition of water by α -rays. *Radium*, 10, 33.
- Дубинин Н. П., Сидоров Б. Н. (1935). Эффект положения гена hairy. «*Биол. Ж.*», 4, 555.
- Дубинин Н. П., Соколов Н. Н., Тиняков Г. Г. (1935). Цитогенетический анализ эффекта положения. «*Биол. Ж.*», 4, 707.
- Duggar B. M. (Editor) (1936). Biological Effects of Radiation. New York.
- Duggar B. M., Hollaender A. (1934a). Action of ultra-violet light on bacteria and viruses. *J. Bacteriol.*, 27, 219.
- Duggar B. M., Hollaender A. (1934b). Action of ultra-violet light on bacteria and viruses. *J. Bacteriol.*, 27, 241.
- Durand E., Hollaender A., Houlihan M. B. (1941). Ultra-violet absorption spectrum of the abdominal wall of *Drosophila*. *J. Heredity*, 32, 51.
- Dushkin M. A., Bachem A. (1933). Time factors concerned in the bactericidal action of ultra-violet light. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., 30, 700.
- Ehrismann O., Noethling W. (1932). Bactericidal action of monochromatic ultra-violet light. *Z. Hyg. und Infektionskrankh.*, 113, 597.
- Ellinger P., Gruhn E. (1930). Bactericidal action of secondary radiations from X-rays. *Strahlentherapie*, 38, 58.
- Ellis C. D., Aston C. H. (1930). Absolute intensities and internal conversion coefficients of the γ -rays of Ra B and Ra C. *Proc. Roy. Soc., A*, 129, 180.
- Ellis E. L., Delbruck M. (1938). Growth of bacteriophage. *J. Genet. Physiol.*, 22, 365.
- Emmons C. W., Hollaender A. (1939a). Production of variants in *Trichophyton* by ultra-violet light. *Genetics*, 24, 70.
- Emmons C. W., Hollaender A. (1939b). Production of mutations in *Trichophyton* by ultra-violet light. *Amer. J. Bot.*, 24, 467.
- Evans T. C., Slaughter J. C., Little E. P., Failla G. (1942). Influence of the medium on radiation injury of sperm. *Radiology*, 39, 663.
- Exner F. M., Luria S. E. (1941). Sizes of bacteriophages determined by X-ray inactivation. *Science*, 94, 394.
- Eyring H., Hirschfelder J. O., Taylor H. S. (1936a). Theoretical treatment of ortho-para hydrogen conversion by α -particles. *J. Chem. Phys.*, 4, 479.
- Eyring H., Hirschfelder J. O., Taylor H. S. (1936b). Radiochemical synthesis and decomposition of HBr. *J. Chem. Phys.*, 4, 570.
- Fabergé A. C. (1940a). Chromosome fragmentation by X-rays. *J. Genetics*, 39, 229.
- Fabergé A. C. (1940b). Equivalent effect of X-rays of different wavelength on *Tradescantia* chromosomes. *J. Genetics*, 40, 379.
- Fano U. (1941). Analysis and interpretation of chromosomal changes in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 113.
- Fano U. (1942). On the interpretation of radiation experiments in genetics. *Quart. Rev. Biol.*, 17, 244.

- Fano U. (1943a). Mechanism of induction of gross chromosomal rearrangements in *Drosophila* sperms. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 29, 12.
- Fano U. (1943b). Neutron induced lethals in *Drosophila*. *Genetics*, 28, 74.
- Fano U. (1943c). Production of ion-clusters by X-rays. *Nature*, Lond., 151, 698 and 152, 186.
- Franck J., Rabinowitsch E. (1943). Free radicals and the photochemistry of solutions. *Trans. Faraday Soc.*, 30, 120.
- Fricke H. (1934a). Reduction of O_2 to H_2O_2 by the irradiation of its aqueous solution with X-rays. *J. Chem. Phys.*, 2, 556.
- Fricke H. (1934b). Chemico-physical actions of X-rays. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 2, 241.
- Fricke H. (1935a). Decomposition of H_2O_2 by the irradiation of its aqueous solution with X-rays. *J. Chem. Phys.*, 3, 364.
- Fricke H. (1935b). Chemical properties of X-ray activated molecules. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 3, 55.
- Fricke H. (1938). Denaturation of proteins by ionizing radiations. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 6, 164.
- Fricke H., Brownscombe E. R. (1933a). Effect of X-rays on chromate solutions. *J. Amer. Chem. Soc.*, 55, 2358.
- Fricke H., Brownscombe E. R. (1933b). Inability of X-rays to decompose water. *Phys. Rev.*, 44, 240.
- Fricke H., Hart E. J. (1934). Transformation of formic acid by irradiation of its aqueous solution with X-rays. *J. Chem. Phys.*, 2, 824.
- Fricke H., Hart E. J. (1935a). Oxidation of ferrous iron by irradiation of its aqueous solution with X-rays. *J. Chem. Phys.*, 3, 60.
- Fricke H., Hart E. J. (1935b). Oxidation of the nitrite to the nitrate ion by X-rays. *J. Chem. Phys.*, 3, 365.
- Fricke H., Hart E. J. (1935c). Oxidation of the ferrocyanide, arsenite, and selenite ions by X-rays. *J. Chem. Phys.*, 3, 596.
- Fricke H., Hart E. J. (1935d). Decomposition of water by X-rays in the presence of the iodide or bromide ion. *J. Chem. Phys.*, 3, 596.
- Fricke H., Hart E. J. (1936). Reactions induced by photoactivation of the water molecule. *J. Chem. Phys.*, 4, 418.
- Fricke H., Hart E. J., Smith H. P. (1938). Chemical action of X-ray activated water. *J. Chem. Phys.*, 6, 229.
- Fricke H., Morse S. (1927). Action of X-rays on ferrous sulphate. *Amer. J. Roentgenol.*, 18, 426.
- Fricke H., Morse S. (1929). Action of X-rays on ferrous sulphate solution. *Philos. Mag.*, 7, 129.
- Fricke H., Petersen B. W. (1927). Action of X-rays on haemoglobin. *Amer. J. Roentgenol.*, 17, 611.
- Friedewald W. F., Anderson R. S. (1940). Inactivation of rabbit papilloma virus by X-rays. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., 45, 713.
- Friedewald W. E., Anderson R. S. (1941). Influence of protein and virus concentration on the inactivation of rabbit papilloma virus by X-rays. *J. Exptl Med.*, 74, 463.
- Friedewald W. F., Anderson R. S. (1943). Effects of X-rays on cellvirus associations. *J. Exptl Med.*, 78, 285.
- Fry H. J. (1936). Time schedule of mitotic changes in developing *Arbacia* eggs. *Biol. Bull. Woods Hole*, 70, 89.
- Gates F. L. (1929a). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Gen. Physiol.*, 13, 231.
- Gates F. L. (1929b). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Gen. Physiol.*, 13, 249.
- Gates F. L. (1930). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Gen. Physiol.*, 14, 31.
- Gedye G. R. (1931). Decomposition of nitrous oxide by cathode rays. *J. Chem. Soc.*, p. 3016.
- Gedye G. R., Allibone T. E. (1930). Decomposition of ammonia by cathode rays. *Proc. Roy. Soc. A*, 130, 346.
- Gedye C. R., Allibone T. E. (1932). Synthesis of hydrazine and ammonia by cathode rays. *J. Chem. Soc.*, p. 1158.
- Giles N. H. (1940). Induction of chromosome aberrations by neutrons in *Tradescantia* microspores. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 26, 567.
- Giles N. H. (1943). Comparative studies of the cytogenetic effects of neutrons and X-rays. *Genetics*, 28, 398.
- Glass H. B. (1940). Differential susceptibility of the sexes in *Drosophila* to the effects of X-rays in producing chromosome aberrations. *Genetics*, 25, 117.
- Glockler R. (1932). Quantum physics of the biological action of X-rays. *Z. Phys.*, 77, 653.
- Glockler G., Lind S. C. (1939). *Electrochemistry of Gases and other Dielectrics*, New York.
- Glucksmann A. (1941). Quantitative examination of human biopsy material taken from irradiated carcinomata. *Brit. J. Radiol.*, 14, 187.
- Gowen J. W. (1939). Effect of X-rays of different wave-lengths on viruses and genes. Third Internat. Cancer Congress, p. 17.

- Gowen J. W. (1940). Inactivation of tobacco mosaic virus by X-rays. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 26, 8.
- Gowen J. W. (1941). Mutations in *Drosophila*, bacteria, and viruses *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 187.
- Gowen J. W., Gay E. H. (1933). Gene number, kind and size in *Drosophila*. *Genetics*, 18, 1.
- Gowen J. W., Lucas A. M. (1939). Action of X-rays on vaccinia virus. *Science*, 90, 621.
- Gray L. H. (1937). Radiation dosimetry. *Brit. J. Radiol.*, 10, 600, 721.
- Gray L. H. (1944a). Ionization method of measuring neutron energy. *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 40, 72.
- Gray L. H. (1944b). Dosage-rate in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 17, 327.
- Gray L. H., Mottram J. C., Read J., Spear F. G. (1940). Biological effects of fast neutrons. *Brit. J. Radiol.*, 13, 371.
- Gray L. H., Read J. (1939). Neutron dosimetry. *Nature*, Lond., 144, 439.
- Gray L. H., Read J. (1942a). Effect of ionizing radiations on the bean root. *Brit. J. Radiol.*, 15, 11.
- Gray L. H., Read J. (1942b). Lethal action of γ -rays on the bean root. *Brit. J. Radiol.*, 15, 39.
- Gray L. H., Read J. (1942c). Lethal action of fast neutrons on the bean root. *Brit. J. Radiol.*, 15, 72.
- Gray L. H., Read J. (1942d). Lethal action of α -rays on the bean root. *Brit. J. Radiol.*, 15, 320.
- Gray L. H., Read J., Poynter M. (1943). Lethal action of X-rays on the bean root. *Brit. J. Radiol.*, 16, 125.
- Green R. H., Anderson T. F., Smadel J. E. (1942). Morphological structure of the virus of vaccinia. *J. Exptl Med.*, 75, 651.
- Groth W. (1937). Quantum yields of gas reactions induced by shortwave ultra-violet light. *Z. phys. Chem. B*, 37, 307.
- Günther P., Holzappel L. (1939a). Decomposition of water vapour by X-rays. *Z. phys. Chem. B*, 42, 346.
- Günther P., Holzappel L. (1939b). The X-ray sensitivity of liquid water and ice. *Z. phys. Chem. B*, 44, 374.
- Günther P., Leichter H. (1936). Decomposition of HI and synthesis of HBr by X-rays. *Z. phys. Chem. B*, 34, 443.
- Hanson F. B. (1928). Effects of X-rays on productivity and sex-ratio in *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 62, 352.
- Hanson F. B., Heys F. (1929). Analysis of effects of different rays of radium in producing lethal mutation in *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 63, 201.
- Hanson F. B., Heys F. (1932). Radium and lethal mutations in *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 66, 335.
- Haskins C. P. (1938). Apparatus for studying the biological effects of cathode rays. *J. Appl. Phys.*, 9, 553.
- Хвостова В. В., Гаврилова А. А. (1938). Изменение количества транслокаций у *Drosophila melanogaster* в зависимости от дозы лучей. «*Бюл. Ж.*», 7, 381.
- Heidt L. J. (1939). Mercury lamp for ultra-violet light of wave-length 2536 Å. *Science*, 90, 473.
- Heffer R. G. (1940). X-ray-induced and naturally occurring chromosomal variations in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 26, 1.
- Henshaw P. S. (1932). Effect of X-rays on time of first cleavage in *Arbacia* eggs. *Amer. J. Roentgenol.*, 27, 890.
- Henshaw P. S. (1938). Action of X-rays on nucleated and non-nucleated egg fragments. *Amer. J. Cancer.*, 33, 258.
- Henshaw P. S. (1940). Action of X-rays on the gametes of *Arbacia punctulata*. *Amer. J. Roentgenol.*, 43, 899.
- Henshaw P. S., Cohen I. (1940). Action of X-rays on the gametes of *Arbacia punctulata*. *Amer. J. Roentgenol.*, 43, 917.
- Henshaw P. S., Francis D. S. (1936). Effect of X-rays on cleavage in *Arbacia* eggs. *Biol. Bull. Woods Hole*, 70, 28.
- Henshaw P. S., Henshaw C. T. (1933). Changes in susceptibility of *Drosophila* eggs to α -particles. *Biol. Bull. Woods Hole*, 64, 348.
- Henshaw P. S., Henshaw C. T. and Francis D. S. (1933). Action of X-rays on *Arbacia* eggs. *Radiology*, 21, 533.
- Hercik F. (1933). Action of α -rays on bacteria. *Strahlentherapie*, 47, 374.
- Hercik F. (1934a). Bactericidal action of α -rays. *Strahlentherapie*, 49, 438.
- Hercik F. (1934b). Temperature coefficient of the bactericidal action of α -rays. *Strahlentherapie*, 49, 703.
- Hercik F. (1936). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Gen. Physiol.*, 20, 589.
- Hinshelwood C. N. (1940). Kinetics of Chemical Change. Oxford.
- Hirschfelder J. O., Taylor H. S. (1938). α -Particle reactions in CO, O₂ and CO₂ systems. *J. Chem. Phys.*, 6, 783.

- Hoffmann J. G., Reinhard M. C. (1934). Recovery from the effects of irradiation. *Radiology*, 23, 738.
- Holiday E. P. (1936). Absorption spectra of tyrosine, tryptophan and their mixtures. *Biochem. J.*, 30, 1795.
- Hollaender A., Claus W. D. (1936). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Gen. Physiol.*, 19, 753.
- Hollaender A., Duggar B. M. (1936). Action of ultra-violet light on Bact. coli and tobacco mosaic virus. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 22, 19.
- Hollaender A., Emmons C. W. (1941). Production of mutations in fungi by ultra-violet light. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 179.
- Holweck F., Lacassagne A. (1930). Action on yeasts of soft X-rays. *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 103, 60.
- Hornbeck G., Howell I. (1941). Production of secondary electrons by β -rays. *Proc. Amer. Philos. Soc.*, 84, 33.
- Houston R. A. (1911). Absorption of light by inorganic salts. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*, 31, 521.
- Jaffé G. (1913). Recombination of ions in α -particle columns. *Ann. Phys.*, Lpz., 42, 303.
- Jordan P. (1938a). Physical structure of genes and viruses. *Naturwissenschaften*, 26, 693.
- Jordan P. (1938b). Biological action of radiations. *Radiologica*, 2, 16.
- Jordan P. (1938c). Methods and results of radio-biology. *Radiologica*, 3, 157.
- Jungers J. C. (1932). Decomposition and synthesis of ammonia by α -rays. *Bull. Soc. chim.*, Belgrade, 41, 377.
- Juul J., Kemp T. (1933). Effect of X-rays, γ -rays, ultra-violet light and heat on chick tissue in culture. *Strahlentherapie*, 48, 31.
- Kanne W. R. (1937). Preparation of polonium sources. *Phys. Rev.*, 52, 380.
- Kara-Michailova E., Lea D. E. (1940). Ionization measurements in gases at high pressure. *Proc. Cambridge Philos. Soc.*, 36, 101.
- Kaufmann B. P. (1939). Distribution of induced breaks along the X-chromosome of *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 25, 571.
- Kaufmann B. P. (1941a). Effect of intermittent exposure in the production of chromosome aberrations in *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash. 27, 18.
- Kaufmann B. P. (1941b). Induced chromosomal breaks in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 82.
- Kaufmann B. P. (1943). Complex induced rearrangement of *Drosophila* chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 29, 8.
- Kaufmann B. P., Demerec M. (1937). Frequency of induced breaks in chromosomes of *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 23, 484.
- Kaye G. W. C., Binks W. (1937). Free air chamber for the measurement of γ -rays. *Proc. Roy. Soc. A*, 161, 561.
- Kaye G. W. C., Binks W. (1940). Emission and transmission of X- and γ -rays. *Brit. J. Radiol.*, 13, 193.
- Kernbaum M. (1909). Decomposition of water by β -rays and ultra-violet light. *Radium*, 6, 225.
- Kikuchi S., Aoki H. (1939). Scattering of fast neutrons. *Proc. Phys. Math. Soc. Japan*, 21, 75.
- Kinsey V. E. (1935). Effects of X-rays on glutathione. *J. Biol. Chem.*, 110, 551.
- Kirchner F. (1930). General physics of X-rays. *Handb. Exptl Phys.*, Lpz., 24 (i).
- Klein O., Nishina Y. (1929). Scattering of radiation by free electrons. *Z. Phys.*, 52, 853.
- Klemperer O. (1927). Distribution of ions in α -ray tracks. *Z. Phys.*, 45, 225.
- Knapp E., Schreiber H. (1939). Mutations induced in *Sphaerocarpus* by ultra-violet light. *Proc. 7-th Internat. Congress Genet.*, p. 175.
- Knorr M., Ruff H. (1934). Action of cathode rays on bacteria and bacteriophage. *Arch. Hyg. und Bakteriol.*, 113, 92.
- Koller L. R. (1939). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Appl. Phys.*, 10, 624.
- Koller P. C. (1943). Effects of radiation on pollen grain development, differentiation and germination. *Proc. Roy. Soc.*, Edinburgh B, 61, 398.
- Koller P. C., Ahmed I. A. R. S. (1942). X-ray-induced structural changes in chromosomes of *Drosophila pseudoobscura*. *J. Genetics*, 44, 53.
- Koller P. C., Auerbach C. A. (1941). Chromosome breakage and sterility in the mouse. *Nature*, Lond., 148, 501.
- Kolumban A. D., Essex H. (1940). Effect of electric fields on the decomposition of N_2O by α -rays. *J. Chem. Phys.*, 8, 450.
- Kotval J. P. (1944). Production of chromosome structural changes in *Tradescantia* microspores by radiations. Thesis, Cambridge.
- Krueger A. P. (1930). Estimation of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.*, 13, 557.
- Kruger P. G. (1940). Biological effects of slow neutrons. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 26, 181.

- Küstner H., Trubestein H. (1937). Analysis of X-ray absorption into photoelectric absorption and Compton scattering. *Ann. Phys., Lpz.*, 28, 385.
- Lacassagne A., Holweck F. (1928). Bactericidal action of X-rays. *C.r. Acad. sci.*, Paris, 186, 1316, 1318.
- Lacassagne A., Holweck F. (1929a). Bactericidal action of soft X-rays. *C.r. Acad. sci.*, Paris, 188, 197, 200.
- Lacassagne A., Holweck F. (1929b). Action of soft X-rays on *B. prodigiosus*. *C. r. Soc. biol.*, Paris, 100, 1101.
- Lacassagne A., Holweck F. (1930). Action of X-rays, α -rays and ultra-violet light on yeast. *C. r. Acad. sci.*, Paris, 190, 524, 527.
- Lanning F. C., Lind S. C. (1938). Chemical action of α -particles on aqueous solutions. *J. Phys. Chem.*, 42, 1229.
- Lasnitzki I. (1940). Effects of X-rays on chick tissue in culture. *Brit. J. Radiol.*, 13, 279.
- Lasnitzki I. (1943a). Effects of X-rays on chick tissue in culture. *Brit. J. Radiol.*, 16, 61.
- Lasnitzki I. (1943b). Effects of X-rays on chick tissue in culture. *Brit. J. Radiol.*, 16, 137.
- Lavin G. I. (1943). Simplified ultra-violet microscopy. *Rev. Sci. Instrum.*, 14, 375.
- Lavin G. I., Thompson R. H. S., Dubos R. J. (1938). Ultra-violet absorption spectra of fractions isolated from pneumococci. *J. Biol. Chem.*, 125, 75.
- Lea D. E. (1938a). Time-intensity factor. *Brit. J. Radiol.*, 11, 489.
- Lea D. E. (1938b). Delay in cellular division. *Brit. J. Radiol.*, 11, 554.
- Lea D. E. (1940a). Radiation method for determining number of genes in *Drosophila*. *J. Genetics*, 39, 181.
- Lea D. E. (1940b). Sizes of viruses and genes by radiation methods. *Nature*, Lond., 146, 137.
- Lea D. E., Catcheside D. G. (1942). Induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia*. *J. Genetics*, 44, 216.
- Lea D. E., Catcheside D. G. (1945a). Recessive lethals, dominant lethals and chromosome aberrations in *Drosophila*. *J. Genetics*, 47, 10.
- Lea D. E., Catcheside D. G. (1945b). Bearing of radiation experiments on the size of the gene. *J. Genetics*, 47, 41.
- Lea D. E., Haines R. B. (1940). Bactericidal action of ultra-violet light. *J. Hyg., Camb.*, 40, 162.
- Lea D. E., Haines R. B., Bretscher E. (1941). Bactericidal action of X-rays, neutrons and radioactive radiations. *J. Hyg., Camb.*, 41, 1.
- Lea D. E., Haines R. B., Coulson C. A. (1936). Bactericidal action of radioactive radiations. *Proc. Roy. Soc. B*, 120, 47.
- Lea D. E., Haines R. B., Coulson C. A. (1937). Actions of γ -rays on bacteria. *Proc. Roy. Soc. B*, 123, 1.
- Lea D. E., Salaman M. H. (1942). Inactivation of vaccinia virus by radiations. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 23, 27.
- Lea D. E., Smith K. M. (1940). Inactivation of plant viruses by radiations. *Parasitology*, 32, 405.
- Lea D. E., Smith K. M. (1942). Inactivation of plant viruses by γ -rays, X-rays and α -rays. *Parasitology*, 34, 227.
- Lea D. E., Smith K. M., Holmes B., Markham R. (1944). Direct and indirect actions of radiation on viruses and enzymes. *Parasitology*, 36, 110.
- Levin B. S., Lominski I. (1935). Bactericidal action of soft X-rays. *C. r. Acad. sci.*, Paris, 200, 863.
- Levin B. S., Lominski I. (1936). Inactivation of fowl plague virus by X-rays. *C. r. Acad. sci.*, Paris, 203, 287, 350.
- Lewis B. (1928). Photochemical decomposition of HI. *J. Phys. Chem.*, 32, 270.
- Lind S. C. (1928). Chemical Effects of α -particles and Electrons. N. Y.
- Lind S. C., Bardwell D. C. (1928). Synthesis of ammonia by α -rays. *J. Amer. Chem. Soc.*, 50, 745.
- Lind S. C., Bardwell D. C. (1929). Ozonization and interaction of oxygen with nitrogen, under α -rays. *J. Amer. Chem. Soc.*, 51, 2751.
- Lind S. C., Bardwell D. C., Perry J. H. (1926). Chemical action of α -rays on gaseous unsaturated carbon compounds. *J. Amer. Chem. Soc.*, 48, 1556.
- Lind S. C., Livingston R. (1932). Photochemical polymerization of acetylene. *J. Amer. Chem. Soc.*, 54, 94.
- Lind S. C., Livingston R. (1936). Radiochemical synthesis and decomposition of HBr. *J. Amer. Chem. Soc.*, 58, 612.
- Lind S. C., Ogg E. F. (1931). Temperature coefficient of the synthesis of HBr by α -rays. *Z. Phys. Chem. Bodenstein festband*, p. 801.
- Livingston M. S., Bethe H. A. (1937). Nuclear dynamics: experimental. *Rev. Mod. Phys.*, 9, 245.
- Loeb J. (1910). Prevention of the toxic action of various agencies upon the fertilized egg through suppression of oxidation in the cell. *Science*, 32, 411.

- Loeb J., Wasteneys H. (1911). Respiration rate of marine invertebrate eggs. *Biochem. Z.*, **36**, 345.
- Lorenz K. P., Henshaw P. S. (1941). Bactericidal action of X-rays. *Radiology*, **36**, 471.
- Lunford R. J. (1932). Cytological changes after irradiation of malignant growths. *Imp. Cancer. Res. Fund. Rep.*, **10**, 125.
- Luria S. E. (1939). Action of X-rays and α -rays on bacteria. *C. r. Acad. sci.*, Paris, **209**, 604.
- Luria S. E., Anderson T. F. (1942). Electron micrography of bacteriophages. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **28**, 127.
- Luria S. E., Exner F. M. (1941). Direct and indirect actions of X-rays on bacteriophage. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **27**, 370.
- Luyet D. J. (1932). Effects of ultra-violet light, X-rays and cathode rays on fungal spores. *Radiology*, **18**, 1019.
- Luyet D. J. (1934). Effect of X-rays on algae. *C. r. Soc. biol.*, Paris, **116**, 878.
- Mackenzie K., Muller H. J. (1940). Mutation effects of ultra-violet light in *Drosophila*. *Proc. Roy. Soc. B*, **129**, 491.
- McClintock B. (1938). Production of deficiencies by aberrant behaviour of ring-shaped chromosomes. *Genetics*, **23**, 315.
- McClintock B. (1939). Behaviour in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **25**, 405.
- McClintock B. (1941a). Stability of broken ends of chromosomes in maize. *Genetics*, **26**, 234.
- McClintock B. (1941b). Association of mutants with homozygous deficiencies in maize. *Genetics*, **26**, 542.
- McKinley E. B., Fisher R., Holden M. (1926). Inactivation of bacteriophage and of animal viruses by ultra-violet light. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., **23**, 408.
- Mano G. (1934). Absorption of α -rays. *Ann. phys.*, Paris., **1**, 407.
- Marinelli L. D., Nebel B. R., Giles N. H., Charles D. R. (1942). Induction by X-rays of chromosomal aberrations in *Tradescantia* microspores. *Amer. J. Bot.*, **29**, 866.
- Markham R., Smith K. M., Lea D. E. (1942). The sizes of viruses. *Parasitology*, **34**, 315.
- Markham R., Smith K. M., Lea D. E. (1944). Size of the Shope rabbit papilloma virus. *Parasitology*, **35**, 178.
- Marquardt H. (1938). Roentgen-pathology of mitosis. *Z. Bot.*, **32**, 401.
- Marshak A. (1935). Sensitive volume of chromosomes determined by X-irradiation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **21**, 227.
- Marshak A. (1937). Effect of X-rays on chromosomes in mitosis. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **23**, 362.
- Marshak A. (1938a). Chromosome aberrations induced by X-rays and the effect of ammonia. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., **38**, 705.
- Marshak A. (1938b). Stage of mitosis at which chromosomes are rendered less sensitive to X-rays by ammonia. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., **39**, 194.
- Marshak A. (1939a). Effects of fast neutrons on chromosomes in mitosis. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., **41**, 176.
- Marshak A. (1939b). Nature of chromosome division and duration of nuclear cycle. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **25**, 502.
- Marshak A. (1942a). Relative effects of X-rays and neutrons on chromosomes in different parts of the resting stage. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **28**, 29.
- Marshak A. (1942b). Effects of X-rays and neutrons on mouse lymphoma chromosomes in different stages of the nuclear cycle. *Radiology*, **39**, 621.
- Marshak A., Hudson J. C. (1937). Effect of X-rays on chromosomes. *Radiology*, **29**, 669.
- Marshak A., Malloch W. S. (1942). Effect of fast neutrons on chromosomes in meiosis. *Genetics*, **27**, 576.
- Mather K., Stone L. H. A. (1933). Effects of X-rays on chromosomes. *J. Genetics*, **28**, 1.
- Mavor J. W., De Forest D. M. (1924). Relative susceptibilities to X-rays of eggs and sperm of *Arbacia*. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N. Y., **22**, 19.
- Mayneord W. V. (1934). Physical basis of biological effects of ionizing radiations. *Proc. Roy. Soc. A*, **146**, 867.
- Mayneord W. V. (1940). Energy absorption of X- and γ -rays in tissue. *Brit. J. Radiol.*, **13**, 235.
- Mayneord W. V., Honeyburne J. (1938). Depth dose with γ -rays. *Brit. J. Radiol.*, **11**, 741.
- Mayneord W. V., Roberts J. E. (1937). Measurement of γ -rays in roentgens. *Brit. J. Radiol.*, **10**, 365.
- Melville H. W. (1936). Mercury lamp for wave-length 2536A. *Trans. Faraday Soc.*, **32**, 1525.
- Metz C. W., Bozeman M. L. (1940). Induced chromosome changes in *Sciara*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., **26**, 228.

- Michl W. (1914). Range of α -particles in liquids. *S. B. Akad. Wiss., Wien*, 123, 1965.
- Mickey G. H. (1938). Effect of temperature on frequency of translocations produced by X-rays in *Drosophila*. *Genetics*, 23, 160.
- Miller G. L., Stanley W. M. (1941). Acetyl and phenylureido derivatives of tobacco mosaic virus. *J. Biol. Chem.*, 141, 905.
- Mitchell J. S. (1942). Disturbance of nucleic acid metabolism by X- and γ -rays. *Brit. J. Exptl. Pathol.*, 23, 285.
- Moelwyn-Hughes E. A. (1933). Kinetics of Reactions in Solution. Oxford.
- Mohler F. L., Taylor L. S. (1934). Bactericidal effects of X-rays. *Bur. Stand. J. Res.*, 13, 677.
- Moore H. N., Kersten H. (1937). Inactivation of encephalitis virus by soft X-rays. *J. Bacteriol.*, 33, 615.
- Morningstar O., Evans R. D., Haskins C. P. (1941). Cathode-ray tube for biological experiments. *Rev. Sci. Instrum.*, 12, 358.
- Mottram J. C. (1926). Effects of β -rays on Colpidium. *J. Roy. Microscop. Soc.*, 46, 127.
- Mottram J. C. (1927). Early change in nucleus of cells of tumours exposed to β -rays. *Brit. J. Radiol.*, 32, 61.
- Mottram J. C. (1932). Life history of nucleus and nucleolus and effects of β -rays upon them. *J. Roy. Microscop. Soc.*, 52, 362.
- Mottram J. C. (1933a). Increase in nuclear size following irradiation. *J. Roy. Microscop. Soc.*, 53, 213.
- Mottram J. C. (1933b). Radio-sensitivity of the non-dividing cell. *Brit. J. Radiol.*, 6, 615.
- Mottram J. C. (1935a). Alteration in sensitivity of cells to radiation produced by cold and anaerobiosis. *Brit. J. Radiol.*, 8, 32.
- Mottram J. C. (1935b). Effect of chemicals on radiosensitivity of bean roots. *Brit. J. Radiol.*, 8, 643.
- Mottram J. C., Scott G. M., Russ S. (1926). Effects of β -rays upon division and growth of cancer cells. *Proc. Roy. Soc. B*, 100, 326.
- Muller H. J. (1928). Problem of genic modification. *Z. indukt. Abstammungs- und Vererbungs-lehre*, Suppl., 1, 234.
- Muller H. J. (1929). Gene as basis of life. *Proc. Internat. Congress Plant Sci.*, 1, 897.
- Muller H. J. (1930). Radiation and genetics. *Amer. Nat.*, 64, 220.
- Muller H. J. (1935). Dimensions of chromosomes and genes in dipteran salivary glands. *Amer. Nat.*, 69, 405.
- Muller H. J. (1938). Biological effects of radiation with special reference to mutation. *Act. Sci. Ind.*, No. 725, p. 477.
- Muller H. J. (1940). Analysis of process of structural change in chromosomes of *Drosophila*. *J. Genetics*, 40, 1.
- Muller H. J. (1941). Induced mutations in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 151.
- Muller H. J., Mackenzie K. (1939). Discriminatory effects of ultra-violet light on mutation in *Drosophila*. *Nature*, Lond., 143, 83.
- Muller H. J., Prokofyeva A. A. (1935). The individual gene in relation to the chromomere and chromosome. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 21, 16.
- Müller I. (1938). Mass absorption coefficients of water and of aqueous solutions. *Ann. Phys.*, Lpz., 32, 625.
- Mund W., Jungers J. C. (1931). Polymerization of acetylene by β -rays. *Bull. Soc. chim. Belg.*, 40, 158.
- Nagai M. A., Locher G. L. (1938). Induction of mutations in *Drosophila* by neutrons. *Genetics*, 23, 179.
- Naidu R. (1934). Ionization curves of α -rays. *Ann. Phys.*, Paris, 1, 72.
- Nebel, B. R. (1937). Effects of X- and γ -rays on *Tradescantia* chromosomes. *Amer. J. Bot.*, 24, 365.
- Needham J. (1931). Chemical Embryology. Cambridge.
- Newcombe H. B. (1942a). Effects of X-rays on chromosomes. *J. Genetics*, 43, 145.
- Newcombe H. B. (1942b). Effects of X-rays on chromosomes. *J. Genetics*, 43, 237.
- Nishina Y., Moriwaki D. (1939). Induction of sex-linked lethals in *Drosophila* by neutrons. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem.*, Tokyo, 36, 419.
- Nishina Y., Moriwaki D. (1941). Induction of sex-linked lethals in *Drosophila* by neutrons. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem.*, Tokyo, 38, 371.
- Nord F. F., Werkman C. H. (editors) (1941—1943). Advances in Enzymology. N. Y.
- Noyes W. A. (1937). Photochemical decomposition of N_2O . *J. Chem. Phys.*, 5, 807.
- Nurnberger C. E. (1934). Effects of α -particles on water on ferrous sulphate solution. *J. Phys. Chem.*, 38, 47.
- Nurnberger C. E. (1936a). Decomposition of air-free water by α -rays. *J. Phys. Chem.*, 41, 431.
- Nurnberger C. E. (1936b). Production of H_2O_2 in water by α -rays. *J. Chem. Phys.*, 4, 697.
- Nurnberger C. E. (1937). Ionization theory and radiobiological reactions. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 23, 189.

- Oldenburg O. (1924). A light filter for mercury line 2536A. *Z. Phys.*, 29, 328.
- Olitsky P. K., Gates F. L. (1927). Effect of ultra-violet light on *S. aureus* and on the virus of vesicular stomatitis. *Proc. Soc. Exptl Biol.*, N.Y., 24, 431.
- Oliver C. P. (1932). The effect of varying X-ray dose on the frequency of mutation in *Drosophila*. *Z. indukt. Abstammungs- und Vererbungslehre*, 61, 447.
- Orr W. J. C., Butler J. A. V. (1935). Rate of diffusion of deuterium hydroxide in water. *J. Chem. Soc.*, p. 1273.
- Packard C. (1926). Killing of *Drosophila* eggs by X-rays. *J. Cancer Res.*, 10, 319.
- Packard C. (1935). Variation with age of sensitivity of *Drosophila* eggs to X-rays. *Radiology*, 25, 223.
- Parker R. F. (1938). The infectivity of vaccinia virus. *J. Exptl Med.*, 67, 725.
- Patterson J. T. (1932). Lethal mutations and deficiencies produced by X-rays in the X-chromosomes of *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 66, 193.
- Peel G. N. (1939). Quartz mercury lamps. *Brit. J. Radiol.*, 12, 99.
- Pekarek J. (1927). Influence of X-rays on nuclear and cell division in bean root-tips. *Planta*, 4, 299.
- Peskoff N. (1919). Gaseous filters for ultra-violet light. *Z. wiss. Photograph.*, 18, 235.
- Philipp K. (1923). Stopping of α -particles in liquids and vapours. *Z. Phys.*, 17, 23.
- Poddubnaja-Arnoldi V. (1936). Germination of pollen on artificial medium. *Planta*, 25, 502.
- Pontecorvo G. (1941). Induction of chromosome losses in *Drosophila* sperm and their linear dependence on dosages of radiation. *J. Genetics*, 41, 195.
- Pontecorvo G. (1942). Dominant lethals in *Drosophila*. *J. Genetics*, 43, 295.
- Pontecorvo G., Muller H. J. (1941). Lethality of dicentric chromosomes in *Drosophila*. *Genetics*, 26, 165.
- Price W. C., Gowen J. W. (1937). Inactivation of tobacco mosaic virus by ultra-violet light. *Phytopathology*, 27, 267.
- Pugsley A. T., Oddie T. H., Eddy C. E. (1935). Bactericidal action of X-rays. *Proc. Roy. Soc. B*, 118, 276.
- Quimby E. H., MacComb W. S. (1937). Rate of recovery of human skin from X- or γ -irradiation. *Radiology*, 29, 305.
- Rajewsky B. N., Krebs A., Zickler H. (1936). Mutations by cosmic rays. *Naturwissenschaften*, 24, 619.
- Rajewsky B. N., Timofeeff-Ressovsky N. W. (1939). Cosmic rays and mutations. *Z. indukt. Abstammungs- und Vererbungslehre*, 77, 488.
- Rasetti F. (1937). Elements of Nuclear Physics. Lond.
- Ray-Chaudhuri S. P. (1944). Production of mutations in *Drosophila* by γ -rays at low intensity. *Proc. Roy. Soc., Edinb.*, B, 62, 66.
- Rentschler H. C., Nagy R. and Mouroumseff G. (1941). Bactericidal effect of ultra-violet light. *J. Bact.*, 41, 745.
- Reynolds J. P. (1941). Induction of chromosome abnormalities in *Sciara* by X-rays. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 27, 204.
- Rick C. M. (1940). X-ray-induced deletions in *Tradescantia* chromosomes. *Genetics*, 25, 466.
- Riley H. P. (1936). Effects of X-rays on chromosomes in meiosis and mitosis. *Cytologia*, Tokyo, 7, 131.
- Risse O. (1929). X-ray photolysis of H_2O_2 . *Z. Phys. Chem. A*, 140, 133.
- Rivers T. M., Gates F. L. (1928). Inactivation of vaccinia virus by ultra-violet light. *J. Exptl Med.*, 47, 45.
- Robertson M. (1932). Effect of γ -rays on *Bodo caudatus*. *Quart. J. Microscop. Sci.*, 75, 511.
- Robinow C. F. (1942). Nuclear apparatus of bacteria. *Proc. Roy. Soc. B*, 130, 299.
- Robinow C. F. (1944). Cytological observations on bacteria. *J. Hyg., Cambr.*, 43, 413.
- Rutherford E., Chadwick J., Ellis C. D. (1930). Radiations from Radio-active Substances. Cambridge.
- Sax H. J., Sax K. (1935). Chromosome structure and behaviour in mitosis and meiosis. *J. Arnold.*, 16, 423.
- Sax K. (1938). Induction by X-rays of chromosome aberrations in *Tradescantia* microspores. *Genetics*, 23, 494.
- Sax K. (1939). Time factor in X-ray production of chromosome aberrations. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 25, 225.
- Sax K. (1940). X-ray-induced chromosomal aberrations in *Tradescantia*. *Genetics*, 25, 41.
- Sax K. (1941a). Behaviour of X-ray-induced chromosomal aberrations in onion root-tips. *Genetics*, 26, 418.
- Sax K. (1941b). Types and frequencies of chromosomal aberrations induced by X-rays. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 93.
- Sax K. (1942). Mechanisms of X-ray effects on cells. *J. Gen. Physiol.*, 25, 533.
- Sax K. (1943). Effect of centrifuging upon production of chromosomal aberrations by X-rays. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 29, 18.

- Sax K., Enzmann E. V. (1939). Effect of temperature on X-ray-induced chromosome aberrations. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 25, 397.
- Sax K., Mather K. (1939). Analysis of progressive chromosome splitting. *J. Genetics*, 37, 483.
- Sax K., Swanson C. P. (1941). Differential sensitivity of cells to X-rays. *Amer. J. Bot.*, 28, 52.
- Scott C. M. (1937). Biological actions of X- and γ -rays. *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Coun.*, Lond., no. 223.
- Shearin P. E., Pardue T. E. (1942). Production of α -rays by fast electrons. *Proc. Amer. Phil. Soc.*, 85, 243.
- Sidky A. R. (1940). Translocation between sperm and egg chromosomes in *Drosophila*. *Amer. Nat.*, 74, 475.
- Singleton W. R. (1939). Cytological observations on deficiencies produced by treating maize pollen with ultra-violet light. *Genetics*, 24, 109.
- Singleton W. R., Clark F. J. (1940). Cytological effects of treating maize pollen with ultra-violet light. *Genetics*, 25, 136.
- Sizoo G. L., Willemssen H. (1938). Absorption of radium γ -rays. *Physica*, 5, 100.
- Slizynski B. M. (1938). Salivary chromosome studies of lethals in *Drosophila*. *Genetics*, 23, 283.
- Slizynski B. M. (1942). Deficiencies induced by ultra-violet light in *Drosophila* chromosomes. *Proc. Roy. Soc. Edinburgh B.*, 61, 297.
- Smith C., Essex H. (1938). Effect of electric fields on the decomposition of ammonia by α -rays. *J. Chem. Phys.*, 6, 188.
- Smith K. M. (1940). *The Virus, Life's Enemy*. Cambridge.
- Snell G. D. (1935). Induction by X-rays on hereditary changes in mice. *Genetics*, 20, 545.
- Snell G. D. (1939). Induction of hereditary sterility in mice by neutrons. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 25, 11.
- Snell G. D. (1941). Production by X-rays of hereditary changes in mice. *Radiology*, 36, 189.
- Snell G. D., Ames F. B. (1939). Hereditary changes in the descendants of female mice exposed to X-rays. *Amer. J. Roentgenol.*, 41, 248.
- Sonnenblick B. P. (1940). Cytology and development of embryos of X-rayed *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 26, 373.
- Spear F. G. (1935). Tissue culture and radiological research. *Brit. J. Radiol.*, 8, 68, 280.
- Spear F. G. (1944). Action of neutrons on bacteria. *Brit. J. Radiol.*, 17, 348.
- Spear F. G., Glucksmann A. (1938). Effect of γ -rays on cells of the tadpole. *Brit. J. Radiol.*, 11, 533.
- Spear F. G., Glucksmann A. (1941). Effect of γ -rays on cells of the tadpole; spaced irradiation. *Brit. J. Radiol.*, 14, 65.
- Spear F. G., Gray L. H., Read J. (1938). Biological effects of fast neutrons. *Nature*, Lond., 142, 1074.
- Spear F. G., Grimmett L. G. (1933). Dependence upon intensity of the effects of γ -rays on chick tissue in culture. *Brit. J. Radiol.*, 6, 387.
- Spencer R. R. (1935). Action of β - and γ -rays on bacteria. *U. S. Publ. Hl-th Rep.*, 50, 1642.
- Stadler L. J. (1928). Genetic effects of X-rays in maize. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 14, 69.
- Stadler L. J. (1930a). Recovery following genetic deficiency in maize. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 16, 714.
- Stadler L. J. (1930b). Some genetic effects of X-rays in plants. *J. Heredity*, 21, 3.
- Stadler L. J. (1931). Experimental modification of heredity in crop plants. *Sci. Agric.*, 11, 557.
- Stadler L. J. (1939). Genetic studies with ultra-violet radiation. *Proc. 7-th Internat. Congress. Genet.*, p. 269.
- Stadler L. J. (1941). Comparison of ultra-violet and X-ray effects on mutation. *Cold Spring Harbor Sympos.*, 9, 168.
- Stadler L. J., Sprague G. F. (1936a). Genetic effects of unfiltered ultra-violet light on maize. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 22, 572.
- Stadler L. J., Sprague G. F. (1936b). Genetic effects of filtered ultra-violet light on maize. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 22, 579.
- Stadler L. J., Sprague G. F. (1936c). Genetic effects of nearly monochromatic ultra-violet light (2536 Å) on maize. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, Wash., 22, 584.
- Stadler L. J., Sprague G. F. (1937). Contrasts in the genetical effects of ultra-violet light and X-rays. *Science*, 85, 57.
- Stadler L. J., Uber F. (1938). Genetic effects of ultra-violet light on maize. *Genetics*, 23, 171.
- Stadler L. J., Uber F. (1942). Comparison of genetic effects of different wave-length of ultra-violet light on maize. *Genetics*, 27, 84.
- Stahel E., Johnner W. (1934). Number of γ -ray quanta emitted by radium. *J. Phys. Radium*, 5, 97.
- Steacie E. W. R., Phillips N. W. F. (1938). Mercury lamp for 2536 Å. *Canad. J. Res. B*, 16, 219.

- Whitaker M. D., Bjorkstead W., Mitchell A. C. G. (1934). Preparation of polonium sources. *Phys. Rev.*, 46, 629.
- White M. J. D. (1935). Effects of X-rays on mitosis in spermatogonia of *Locusta*. *Proc. Roy. Soc. B*, 119, 61.
- White M. J. D. (1937). Effect of X-rays on first meiotic division in three species of Orthoptera. *Proc. Roy. Soc. B*, 124, 183.
- Wiig E. O. (1935). Quantum yield for decomposition of ammonia by ultra-violet light. *J. Amer. Chem. Soc.*, 57, 1559.
- Wilhelmy E., Timoféeff-Ressovsky N. W., Zimmer K. G. (1936). Induction of mutations in *Drosophila* by soft X-rays. *Strahlentherapie*, 57, 521.
- Williams E. J. (1930). Rate of loss of energy by β -rays in matter. *Proc. Roy. Soc. A*, 130, 310.
- Wilson C. T. R. (1923). Ionization by X-rays and β -rays. *Proc. Roy. Soc. A*, 104, 1, 192.
- Wollman E., Holweck F., Luria S. E. (1940). Inactivation of bacteriophage by X-rays and α -rays. *Nature*, Lond., 145, 935.
- Wollman E., Lacassagne A. (1940). Evaluation of the dimensions of bacteriophages by means of X-rays. *Ann. Inst. Pasteur*, 64, 5.
- Wourizel E. (1919). Chemical actions of α -rays. *Radium*, 11, 289, 332.
- Wyckoff R. W. G. (1930a). Bactericidal action of X-rays. *J. Exptl. Med.*, 52, 435.
- Wyckoff R. W. G. (1930b). Action of X-rays of various wave-lengths on *Bact. coli*. *J. Exptl. Med.*, 52, 769.
- Wyckoff R. W. G. (1932). Action of ultra-violet light on *Bact. coli*. *J. Gen. Physiol.*, 15, 351.
- Wyckoff R. W. G., Luyet B. J. (1931). Effects of X-rays, cathode-rays, and ultra-violet light on yeast. *Radiology*, 17, 117.
- Wyckoff R. W. G., Rivers T. M. (1930). Bactericidal action of cathode rays. *J. Exptl. Med.*, 51, 921.
- Zahl P. A., Cooper F. S. (1941). Physical and biological considerations in the use of slow neutrons for cancer therapy. *Radiology*, 37, 673.
- Zimmer K. G. (1934). Dependence of mutation rate on dose of radiation. *Strahlentherapie*, 51, 179.
- Zimmer K. G., Timoféeff-Ressovsky N. W. (1936). Production of mutations by α -rays. *Strahlentherapie*, 55, 77.
- Zimmer K. G., Timoféeff-Ressovsky N. W. (1938). Production of mutations in *Drosophila* by neutrons. *Strahlentherapie*, 63, 528.
- Zirkle R. E. (1935). Killing of fern spores by α -rays. *Amer. J. Cancer*, 23, 558.
- Zirkle R. E. (1940). Killing of bacteria, mould spores and yeast by α -rays. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 16, 221.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловіе	Предисловіе къ русскому изданію
Изъ предисловія автора	Изъ предисловія автора
Физическіе свойства и дозиметрія	Физическіе свойства и дозиметрія
Ионизація, возбужденіе и свѣтловосвѣщеніе	Ионизація, возбужденіе и свѣтловосвѣщеніе
Излученіе	Излученіе
Рентгеновыя лучи	Рентгеновыя лучи

