

В. Г. Книгавко, М. А. Бондаренко, Л. В. Батюк, Н. С. Пономаренко

*Харьковский национальный медицинский университет, Харьков***РОЛЬ АТОМОВ ФОСФОРА И СЕРЫ В РЕАЛИЗАЦИИ РАДИАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И БЕЛКОВ**

Предлагается гипотеза о ключевой роли эффектов взаимодействия рентгеновского и гамма-излучений с атомами фосфора и серы при радиационном повреждении нуклеиновых кислот и белков, содержащих атомы серы. Эта гипотеза позволяет также уточнить механизмы образования двунитевых разрывов ДНК в клетках и предложить новое толкование роли прямого и косвенного действия фотонного излучения на нуклеиновые кислоты и белки.

Ключевые слова: радиационные повреждения, нуклеиновые кислоты, белки, фосфор, сера, двунитевые разрывы ДНК, прямое и косвенное действие рентгеновского и гамма-излучения на клетки.

При изучении радиобиологических эффектов, связанных с воздействием фотонных ионизирующих излучений (рентгеновского или гамма-излучения) на нуклеиновые кислоты и белки, недооценивается роль взаимодействия этих излучений с атомами фосфора и серы, входящими в состав вышеуказанных макромолекул. Предполагается, что учет этих взаимодействий, особенно при низких энергиях квантов, будет содействовать лучшему пониманию механизмов прямого и косвенного действия фотонного излучения на облучаемые клетки.

При прохождении фотонного излучения через вещество происходит ослабление интенсивности потока квантов, что является результатом их взаимодействия с атомами вещества [1]. Это взаимодействие может происходить по таким механизмам, как фотоэффект, некогерентное рассеивание (эффект Комптона) и образование электрон-позитронных пар.

В [2], например, было экспериментально показано, что при поглощении излучения по механизму фотоэффекта величина коэффициента поглощения пропорциональна четвертой степени заряда (Z) ядра облучаемого элемента. Уточненное значение показателя степени варьируется от 4 до 5 для различных материалов [1]. Соответственно вероятность комптоновского рассеяния пропорциональна Z , а вероятность рождения пар $\sim Z^2$. Таким образом, зависимость сечения взаимодействия от Z существует для всех механизмов и во всем диапазоне энергий квантов, но максимальное влияние Z на сечение взаимодействия фотона находится в области мягкого рентгена.

Следует также учитывать, что излучение редко бывает монохроматическим, а, как правило, имеет спектр распределения по энергии. Например, в тормозном рентгеновском излучении электронов кванты распределены по количеству обратно пропорционально их энергии, т. е. в спектре больше низкоэнергетических квантов.

Наиболее важные биологические макромолекулы – нуклеиновые кислоты и белки – имеют в своем составе такие элементы, как фосфор и серу, причем значения величины Z этих элементов ($Z = 15$ для фосфора и $Z = 16$ для серы) существенно превосходят значения Z для прочих основных элементов, образующих органические соединения (водород, углерод, азот, кислород). Отсюда следует, что для белков в значительной степени, а для нуклеиновых кислот в преобладающей степени действие фотонного излучения на эти макромолекулы связано с взаимодействием квантов излучения с фосфором или серой.

Проведем соответствующие оценки. Значение Z^4 для водорода равно 1, для углерода – 1296, для азота – 2401, для кислорода – 4096, для фосфора – 50625, для серы – 65536. Вычислим суммарное для всего нуклеотида значение величины kZ^4 , т. е. просуммируем значения выражений kZ^4 для углерода, водорода, азота, кислорода и фосфора, где k – число соответствующих атомов, составляющих нуклеотид. Суммарные значения kZ^4 для молекул различных нуклеотидов следующие: для аденозин-5'-фосфата ($C_{10}H_{14}N_5O_7P$) – 104276; для гуанозин-5'-фосфата ($C_{10}H_{14}N_5O_8P$) – 108372; для тимидин-5'-фосфата ($C_{10}H_{15}N_2O_8P$) – 101170; для цитидин-5'-фосфата ($C_9H_{14}N_3O_8P$) – 102274. Если нуклеотид встраивается в полинуклеотидную цепь, то после реакции поликонденсации он теряет два атома водорода и один атом кислорода и значение его суммарного kZ^4 уменьшается на 4098.

Однако интересны не сами по себе значения kZ^4 для нуклеотидов, а отношение значения Z^4 для фосфора к значению суммарного kZ^4 для данного нуклеотида, поскольку именно их соотношение пропорционально вероятности взаимодействия кванта излучения с атомом фосфора,

© В. Г. Книгавко, М. А. Бондаренко, Л. В. Батюк, Н. С. Пономаренко, 2016

входящего в состав нуклеотида. Расчеты таких соотношений показывают, что величина вероятности взаимодействия излучения для различных нуклеотидов лежит в пределах от 0,47 до 0,50 (при зависимости kZ^5 – от 0,64 до 0,67, при kZ^3 – от 0,30 до 0,33 и при kZ^2 – от 0,17 до 0,19).

Проводя аналогичные оценки для серосодержащих аминокислот (метионина и цистеина), получим следующие результаты. Для молекулы метионина ($C_5H_{11}NO_2S$) значение величины kZ^4 равно 82620, для молекулярного цистеина ($C_3H_7O_2SN$) – 80024. Таким образом, вероятности взаимодействия кванта излучения с атомом серы в серосодержащих аминокислотах равны 0,79 для метионина и 0,82 для цистеина (при зависимости kZ^5 для метионина и цистеина 0,90 и 0,91, при kZ^3 – 0,63 и 0,67, при kZ^2 – 0,41 и 0,47 соответственно).

В пользу обсуждаемой гипотезы о роли тяжелых атомов при поглощении фотонных излучений свидетельствуют также результаты ряда экспериментальных работ, обобщенных в двух классических монографиях [3, 4], написанных во времена активного изучения действия ионизирующих излучений на различные классы органических соединений.

Так, в [3] высказывалось предположение о том, что чрезвычайно высокая способность бромурцила реагировать с радикалами связана с тем, что эти радикалы рождаются вблизи атома брома (для брома $Z = 35$). В ней же указывалось на то, что растворы хлористого водорода в циклогексане (для хлора $Z = 17$) дают на 46 % больше радикалов, чем чистый циклогексан. Указывалось также на то, что при облучении белков свободнорадикальные центры образуются при связях S-S [3].

В пользу вышеуказанной трактовки обсуждаемых процессов свидетельствуют также и иные результаты, приведенные в ряде экспериментальных работ. Так, в [4] указывается на то, что при облучении ДНК и в сухом состоянии, и в растворе происходит разрыв фосфодиэфирных связей. При облучении пуриновых и пиримидиновых рибонуклеотидов образуются неорганический фосфат и фосфорные эфиры.

Поглощение излучения приводит к ионизации атома, поглотившего квант излучения, и появлению электронов, которые, взаимодействуя с окружающими атомами, порождают ионы и свободные радикалы. Если предлагаемая гипотеза корректна, то при облучении ДНК основная часть ионизаций, приводящих к образованию электронов, свободных радикалов и ионов, – это

ионизации атомов фосфора. Поэтому излучение в первую очередь повреждает в ДНК фосфодиэфирную связь, создавая условия для возможного дальнейшего разрыва этой связи, например при взаимодействии ионизированного фосфора с кислородом. Образующиеся при поглощении кванта свободные электроны должны в этом случае чаще всего взаимодействовать с электронными оболочками атомов, расположенных вблизи места повреждения фосфодиэфирной связи.

Из обсуждаемой гипотезы следует также, что белки и ферменты должны повреждаться тем сильнее, чем больше в них серы. Такое явление действительно наблюдается. Так, в [3] указывается на то, что SH-ферменты обладают значительно большей радиочувствительностью, чем ферменты, в которых не содержатся SH-группы, а в [4] – на то, что тиольные группы, если они присутствуют в белках, принадлежат к числу наиболее радиочувствительных частей этих молекул. Кроме того, повреждения химических связей при облучении белковых молекул должны чаще всего происходить в местах расположения атомов серы. Эти доводы подтверждаются результатами, описанными в [4], где указывается, что особенно характерным эффектом облучения белков в растворе является образование дисульфидов. Кроме того, в этой же монографии указывается на то, что при облучении белков и ферментов в водном растворе наблюдается высокий выход окисленных SH-групп.

В свете фосфорно-серной гипотезы можно поновому взглянуть на некоторые радиобиологические явления. В частности, полезным в этом случае будет обсуждение значимостей прямого и косвенного действия фотонных излучений на клетки в аспекте их повреждения по критерию репродуктивной гибели этих клеток.

В монографии [5] приведен теоретический анализ этого вопроса и сделан вывод о преобладании косвенного действия излучения. Предлагаемая нами гипотеза позволяет несколько по-иному взглянуть на соотношение значимостей прямого и косвенного действия излучения на клетки.

Во-первых, повреждение излучением ДНК клеток в силу вышесказанного в большинстве случаев должно начинаться с прямого действия излучения на атомы фосфора, вследствие чего происходит ионизация этого атома, т.е. повреждение химической связи между этим атомом и соседним. Такое повреждение потенциально способно трансформироваться в разрыв химической связи. Во-вторых, возникающие при радиолитизе воды ионы, радикалы или ион-радикалы (частицы, обуславливающие косвенное действие

излучения на макромолекулы) также в основном образуются вблизи мест вышеуказанных ионизаций. Аналогичные процессы будут происходить и в серосодержащих аминокислотах. Отсюда следует, что образовавшиеся химически активные частицы будут повреждать в первую очередь те химические связи, которые находятся вблизи атомов фосфора или серы, ионизировавшихся под действием излучения. Таким образом, косвенному действию фотонного излучения на макромолекулы чаще всего должно предшествовать прямое действие этого излучения на атомы фосфора или серы, входящие в состав облучаемых биологических макромолекул.

Перейдем к вопросу о репродуктивной гибели клеток при их облучении. Известно (например, [6]), что репродуктивную гибель облученных клеток связывают с образованием двунитевых разрывов ДНК, причем вероятность образования двунитевых разрывов при облучении ДНК в растворе пропорциональна квадрату дозы излучения, а при облучении клеток *in vivo* эта зависимость близка к линейной. Ее часто считают ли-

нейной, хотя в монографии [7] приводятся данные о том, что эта зависимость пропорциональна величине $D^{1.2}$, где D – доза излучения.

Считаем важным отметить, что описанное выше понимание механизмов воздействия рентгеновского или гамма-излучений на ДНК позволяет дать ответ на вопрос, почему количество двойных разрывов ДНК в клетках почти линейно зависит от дозы излучения. Исходя из предлагаемой гипотезы, может быть предложено следующее объяснение. Первая ионизация атома фосфора, возникающая при его облучении, может привести к образованию разрыва в месте первичной ионизации, а образующиеся вблизи этого места электроны или созданные ими радикалы могут вызвать разрыв гомологичной нити ДНК, причем такой разрыв чаще всего будет происходить вблизи места первичной ионизации (первого разрыва). Таким образом, двунитевой разрыв ДНК, механизм образования которого описан здесь, может быть создан одним квантом излучения и происходит, по сути, по одноударному механизму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cullen D.E., Perkins S.T., Seltzer S.M.* Photon and Electron Data Bases and Their Use in Radiation Transport Calculations // *Applied Radiation and Isotopes*. - Pergamon Press, 1993. - Vol. 44, No. 10/11. - P. 1343 - 1347.
2. *Шпольский Э.В.* Атомная физика. - М., Л.: Гос. изд-во техн.-теорет. лит, 1950. - 524 с.
3. *Kurt I. Altman, Georg B. Gerber, Shigefumi Okada.* Radiation Biochemistry. Vol. 1. Cells. - New York - London: Academic Press, 1970. - 408 p.
4. *Swallow A.J.* Radiation Chemistry of Organic Compounds. - Pergamon Press, 1960. - 408 p.
5. *Ярмоненко С.П.* Радиобиология человека и животных. - М.: Высш. шк., 1988. - 424 с.
6. *Москалева Е.Ю., Илюшина Н.А.* Репарация и репликация ДНК в облученных клетках // *Итоги науки и техники. Радиационная биология*. - 1990. - Т. 9 - С. 3 - 112.
7. *Гродзинський Д.М.* Радіобіологія. - К.: Либідь, 2000. - 448 с.

В. Г. Книгавко, М. А. Бондаренко, Л. В. Батюк, Н. С. Пономаренко

Харківський національний медичний університет, Харків

РОЛЬ АТОМІВ ФОСФОРУ ТА СІРКИ В РЕАЛІЗАЦІЇ РАДІАЦІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ ТА БІЛКІВ

Пропонується нова гіпотеза про ключову роль ефектів взаємодії рентгенівського і гамма-випромінювань з атомами фосфору та сірки при радіаційному ушкодженні нуклеїнових кислот і білків, що містять ці атоми. На основі даної гіпотези проведено кількісні оцінки, що дає змогу запропонувати нове тлумачення ролі прямої та непрямої дії фотонного випромінювання на клітини та механізми утворення двониткових розривів ДНК.

Ключові слова: радіаційні ушкодження, нуклеїнові кислоти, білки, фосфор, сірка, двониткові розриви ДНК, пряма та непряма дія рентгенівського та гамма-випромінювання на клітини.

V. G. Knigavko, M. A. Bondarenko, L. V. Batiuk, N. S. Ponomarenko

Kharkov National Medical University, Kharkov

ROLE OF PHOSPHORUS AND SULFUR ATOMS IN RADIATION DAMAGE OF NUCLEIC ACIDS AND PROTEINS

New hypothesis about the key role of the interaction between X-ray and gamma-radiation and atoms of phosphorus and sulfur at the radiation damage of nucleic acids and proteins containing these atoms is submitted. Based on this hypothesis quantitative assessments were conducted. That gave us the opportunity to offer new interpretation of the role of

direct and indirect action of photon radiation on nucleic acids and proteins.

Keywords: radiation damage, nucleic acids, proteins, phosphorus, sulfur, DNA double strand breaks, direct and indirect action of the X-ray and gamma radiation on cells.

REFERENCES

1. *Cullen D.E., Perkins S.T., Seltzer S.M.* Photon and Electron Data Bases and Their Use in Radiation Transport Calculations // *Applied Radiation and Isotopes*. - Pergamon Press, 1993. - Vol. 44, No. 10/11. - P. 1343 - 1347.
2. *Shpolskiy E.V.* Atomic physics. - Moskva, Leningrad: Gosudarstvennoe izdatelstvo tekhniko-teoreticheskoy literatury, 1950. - 524 p. (Rus)
3. *Kurt I. Altman, Georg B. Gerber, Shigefumi Okada.* Radiation Biochemistry. - Vol. 1. Cells. - New York - London: Academic Press, 1970. - 408 p.
4. *Swallow A.J.* Radiation Chemistry of Organic Compounds. - Pergamon Press, 1960. - 408 p.
5. *Yarmonenko S.P.* Radiobiology of humans and animals. - Moskva: Vysshaya shkola, 1988. - 424 p. (Rus)
6. *Moskaleva Ye.Yu., Ilyushina N.A.* DNA reparation and replication in irradiated cells // *Itogi nauki i techniki. Radiation biology*. - 1990. - Vol. 9. - P. 3 - 112. (Rus)
7. *Grodzynskiy D.M.* Radiobiology. - Kyiv: Lybid, 2000. - 448 p. (Ukr)

Надійшла 22.12.2015

Received 22.12.2015