

К. ХАНСОН, Л. МЫТАРЕВА

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДЕЙСТВИИ ПРОНИКАЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ПРОЦЕСС ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛОВАНИЯ В ЖИВОТНОМ ОРГАНИЗМЕ

(Обзор литературы)

Одной из актуальных задач современной радиобиологии является изучение действия проникающей радиации на биохимические процессы, имеющие универсальное значение в обмене веществ, нарушение которых способно вызвать в организме ряд последующих биологических реакций.

В указанном плане многие авторы фиксируют свое внимание на исследовании состояния энергетического обмена в облученном животном организме. С. Манойловым (1957) было впервые высказано предположение о ведущей роли в лучевом поражении подавления окислительных процессов, связанных с одним из важнейших проявлений жизни — выработкой энергии, необходимой для биологических функций и синтезов.

Как известно, центральное место во всем энергетическом балансе организма занимает процесс сопряженного ОФ*, который представляет собой основной механизм, обеспечивающий постоянное воспроизводство АДФ. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что проникающая радиация вызывает серьезные нарушения указанного процесса. Все эти работы в настоящее время составляют целое направление в исследовании биохимических основ действия ядерных излучений. Однако, если сам факт нарушения ОФ твердо установлен, то в вопросе о механизмах данного явления и их особенностях, характерных для различных тканей и объектов, мы еще весьма далеки от полной ясности. Естественно поэтому, что попытка дать систематический обзор имеющегося в литературе большого и в некоторой своей части противоречивого экспериментального материала, встречает серьезные затруднения. Тем не менее она показывает, что при всей сложности и многогранности данной проблемы уже намечились пути к ее успешному разрешению.

Характер действия проникающей радиации на процесс окислительного фосфорилирования

Эффект дозы и времени. Нарушение ОФ было впервые обнаружено в радиочувствительных** тканях (селезенка, тимус) животных, подвергнутых общему облучению летальными дозами рентгеновых и гам-

* В статье приняты следующие сокращения: ОФ — окислительное фосфорилирование, АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, НАД — никотинамидадениндинуклеотид, ДНФ — 2,4-динитрофенол, ЭДТА — этилендиаминотетраацетат, БСА — бычий сывороточный альбумин.

** Радиочувствительными обозначаются нами ткани, в которых вскоре после лучевого воздействия происходят грубые нарушения морфологической структуры; радиочувствительными — ткани, в которых подобные нарушения вначале отсутствуют.

ма-лучей. Это наблюдение нашло подтверждение в опытах как на гомогенатах (Ashwell, Nickman, 1952; Thomson и др., 1952; Мытарева, 1958), так и на митохондриях, выделенных из этих тканей (Potter, Bethell, 1952; Maxwell, Ashwell, 1953; van Bekkum, 1954, 1955, 1956; van Bekkum и др., 1953, 1954; Владимиров, 1962а; Scaife, Hill, 1963; Хансон, 1964; Мудрый, 1965 и др.). Но исследования Ван Беккума (van Bekkum, Vos, 1955) показали, что угнетение ОФ можно наблюдать через четыре часа после облучения и при использовании значительно более низких доз (200—300 ρ). Минимальная доза, вызывающая данный эффект в митохондриях селезенки — 100 ρ , в митохондриях тимуса разобщение ОФ проявляется при облучении животных в дозе 50 ρ . В опытах на гомогенатах тимуса крыс (Scaife, 1963а, 1964) гистохимическим методом были обнаружены нарушения в электрон-транспортной системе, наступающие от дозы общего облучения 25 ρ . Указанные факты свидетельствуют о высокой чувствительности ОФ к действию радиации. Чувствительность этого процесса в митохондриях тимуса и селезенки, по некоторым данным (van Bekkum, Vos, 1955), соизмерима с радиочувствительностью клеточного ядра. В этой работе авторы проследили также развитие нарушения ОФ во времени. Для митохондрий тимуса и селезенки при облучении в дозе 700 ρ обнаружен латентный период, продолжающийся примерно около часа, в течение которого показатели ОФ остаются неизменными. Выраженное нарушение ОФ развивается через 2—4 часа после облучения. Результаты, полученные на этих тканях в более поздние сроки после облучения, очевидно, не представляют большого интереса, так как бурно развивающиеся морфологические изменения резко меняют их клеточный состав, что чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментального материала.

В подавляющем большинстве работ о состоянии ОФ в других тканях и органах облученных животных применялись летальные или близкие к ним дозы облучения. Минимальные дозы, оказывающие разобщающий эффект, для этих тканей не установлены.

Исследования временной зависимости действия проникающей радиации, проведенные Л. Мытаревой (1956, 1960, 1961) на экстрактах и гомогенатах некоторых тканей кроликов, облученных в дозе 1300 ρ , показали, что в печени и в почках угнетение ОФ развивается через 40—60 минут после облучения, в сердце оно впервые обнаруживается лишь на вторые сутки. В первых двух тканях это угнетение усиливается ко вторым суткам, а на 7—8 сутки, т. е. перед летальным исходом, происходит некоторое восстановление процесса. В митохондриях печени снижение Р/О наступает также через час после облучения, в течение последующих трех суток изменения показателей ОФ носят выраженный фазовый характер (Hall и др., 1963).

Тканевая специфичность. Выдвинутое Ван Беккумом (van Bekkum, 1954) положение о том, что нарушение процесса ОФ при облучении характерно только для радиочувствительных тканей, получило в некоторых работах известное подкрепление. Высокая устойчивость систем ОФ к действию радиации (общее облучение животных в дозах до 2000—2500 ρ) была обнаружена в опытах на гомогенатах и митохондриях печени (van Bekkum, 1954, 1955; Топопова, 1957; Altenbrunn, Kobert, 1962; Thomson, Rahman, 1962; Scaife, Hill, 1962, 1963), гомогенатах головного мозга (Florsheim и др., 1952), а также митохондриях сердца (Scaife, Hill, 1962). Однако, наряду с этими данными в литературе появляется все больше сообщений об исследованиях, результаты которых находятся в явном противоречии со сделанным первоначально выводом.

Во-первых, целый ряд авторов на большом экспериментальном материале убедительно доказал, что облучение вызывает серьезные нару-

шения ОФ в печени животных (Ryser и др., 1954, 1955; Miller и др., 1955; Мытарева, 1956, 1960, 1961; Кузин, Будилова, 1958; Рекун, 1958; Nitz-Litzow, Bühner, 1960; Benjamin, Yost, 1960; Владимирова, 1962; Hall и др., 1963; Шень Вень-мэй, 1963; Мудрый, 1965 и др.). Во-вторых, исследованиями Р. Скворцовой (1962) и Р. Скворцовой и П. Минаева (1960) установлено, что как общее облучение животных, так и локальное воздействие радиации приводит к подавлению процесса фосфорилирования в ткани головного мозга, об этом сообщают также другие авторы (Smith, Thomson, 1959).

Разобщающий эффект проникающей радиации в ряде случаев был обнаружен и в других органах и тканях организма: в сердце (Мытарева, 1960), в почках (Мытарева, 1960; Egede и др., 1961), в слизистой желудка и тонкого кишечника (Рудаков, 1958), в семенниках (Altenbrunn, Kobert, 1962). Феномен угнетения ОФ при облучении установлен также в опытах на дрожжевых клетках М. Мейселем (1955) и на растительных объектах Н. Сисакьяном и В. Калачевой (1961, 1965) и В. Калачевой (1964). Следует отметить, что и другие реакции, приводящие к синтезу АТФ в животном организме, чувствительны к облучению. Ядерное фосфорилирование полностью подавляется при действии малых доз радиации (50—100 p) (Creasey, Stocken, 1958, 1959; Ord, Stocken, 1962; Klouwen, Betel, 1963). Обнаружено также нарушение фосфорилирования АДФ, связанного с окислением триозофосфатов в ходе гликолиза (Hickman, Ashwell, 1953). Анализ этих данных показывает, что существуют по крайней мере три основных группы причин методического характера, которые приводят к получению неоднозначных, а порой даже противоположных результатов.

1. Большинство авторов, исследуя ОФ на препаратах митохондрий *in vitro*, выбирают условия инкубации, максимально способствующие проявлению фосфорилирующего окисления. В этом случае различия между Р/О контрольных и облученных митохондрий маскируются. Лишь создание условий, в которых активность свободного пути окисления проявляется в достаточной степени, дает возможность выявить истинное соотношение окисления и фосфорилирования. Этот принцип, установленный В. Скулачевым (1962) при изучении воздействия охлаждения на животный организм, получил подтверждение и при исследовании действия облучения (Хансон, 1964; Мудрый, 1965; Калачева, Сисакян, 1965).

2. На характер получаемых результатов большое влияние оказывают условия выделения препаратов митохондрий. Выделение митохондрий в относительно более жестких условиях (без добавления ЭДТА, в среде КСИ-маннита и т. д.) также способствует проявлению скрытого повреждения (Altenbrunn, Kobert, 1962; Thomson, Rahman, 1962; Калачева, Сисакян, 1965).

3. Результаты эксперимента зависят от субстрата окисления и сроков после облучения, в которые проводятся исследования ОФ (Hall и др., 1963; Хансон, 1965). Учитывая изложенные соображения, можно с достаточным основанием прийти к общему заключению о том, что определенные нарушения процессов ОФ присущи всем или во всяком случае большинству тканей облученного организма. Однако этот вывод касается лишь одной стороны вопроса о тканевой специфичности действия радиации, другой важный аспект проблемы — выяснение особенностей и конкретных механизмов нарушения ОФ в отдельных тканях. В указанном плане между радиочувствительными и относительно более радиостойкими тканями имеют место существенные различия.

Активность тканевых АТФ-аз и окислительное фосфорилирование. В гомогенатах и экстрактах радиочувствительных

тканей в ранние сроки после облучения (через 3—4 часа) в дозе 50—100 *p* наблюдается значительное (в 2—3 раза по сравнению с контролем) повышение АТФ-азной активности (Petersen и др., 1953, 1955; Ashwell, Nickman, 1952; Прокудина, 1956). Установление этого факта позволило предположить, что наблюдаемое нарушение ОФ является отражением усиленного гидролитического распада АТФ и не затрагивает самого механизма данного процесса. Этот вывод, однако, не получил экспериментального подтверждения. С одной стороны, оказалось, что эффект подавления ОФ проявляется в присутствии ингибиторов АТФ-азной активности (Maxwell, Ashwell, 1953). С другой стороны, подъем АТФ-азной активности наступает значительно позднее, чем отчетливо выражено угнетение ОФ (van Bekkum, 1954, 1956). Кроме того, в радиоустойчивых тканях не обнаружено повышения АТФ-азной активности. Таким образом, в радиочувствительных тканях облучение приводит к нарушению в первую очередь синтетического, а затем и гидролитического звеньев обмена АТФ. Дефицит макроэргических соединений, обусловленный подавлением синтеза, усугубляется их усиленным гидролитическим распадом вследствие повышения АТФ-азной активности. Хотя механизмы возникновения указанных явлений, по-видимому, различны, общий суммарный эффект однозначен: снижение выработки и использования жизненно важных энергетических веществ.

Исследование механизма действия проникающей радиации на окислительное фосфорилирование

С вопросом об угнетении ОФ при лучевой болезни непосредственно связан вопрос о механизмах возникновения данного явления. Однако выявление этих механизмов — чрезвычайно трудная задача, так как известно, что процесс сопряженного с дыханием ОФ представляет собой сложную цепь строго сбалансированных реакций, катализируемых целой системой ферментных комплексов. Весь набор ферментов системы ОФ сосредоточен в цитоплазматических структурах — митохондриях. Пространственная упорядоченность ферментов, образующих встроенные в липопротеидные мембраны ансамбли, служит основой совершенного механизма внутримитохондриальной регуляции ОФ и обуславливает теснейшую взаимосвязь между структурой и функцией митохондрий. Наряду с этим процессы, ведущие к синтезу макроэргической связи АТФ, у высших организмов находятся под воздействием факторов центральной нейрогуморальной регуляции. Сложность ферментных систем, участвующих в ОФ, и многообразие механизмов регуляции этого процесса обуславливают и многообразие возможных механизмов его нарушения.

Облучение отдельных органов, тканей и взвесей клеток и митохондрий *in vitro*. Вполне понятно, что для выяснения механизма разобщения ОФ важное значение имеет установление непосредственной точки приложения энергии ионизирующего излучения. При этом необходимо учитывать, что повреждение ферментных систем, ответственных за осуществление ОФ, может быть результатом прямого воздействия излучения на митохондрии. Кроме того, данное нарушение может наступить и как результат определенного физиологического ответа организма на облучение, т. е. вследствие более раннего повреждения других систем.

Во многих исследованиях были предприняты попытки воспроизвести эффект подавления ОФ, наблюдаемый при общем облучении животных,

на более простых системах, таких как изолированные органы, срезы тканей, взвеси изолированных клеток и митохондрий. Было показано (van Bekkum, 1954), что угнетение ОФ наблюдается не только при тотальном облучении, но и при облучении выведенного органа (селезенки) и экранировании остальных частей тела животного. Однако степень угнетения при локальном воздействии значительно меньше.

Облучение срезов и митохондрий селезенки во время их инкубации в сосудах аппарата Варбурга дозами, используемыми при общем облучении (Ord, Stocken, 1955), не приводило к подавлению ОФ. Облучение взвесей различных клеток (timoциты, асцитные клетки Эрлиха, клетки Hela) также не оказывало заметного действия на ОФ (Scaife, Hill, 1962, 1963).

При облучении взвеси митохондрий, выделенных из различных тканей, большинством авторов не было обнаружено нарушения изучаемого процесса (Potter, Bethell, 1952; van Bekkum, 1954; Altenbrunn, Kobert, 1961, 1962; Scaife, Hill, 1962, 1963). Наряду с этими данными, в литературе имеются указания на то, что можно все-таки наблюдать угнетение фосфорилирования в митохондриях, облученных *in vitro*, правда при дозах, значительно превосходящих обычно используемые для общего облучения (Yost, Robson, 1957; Altenbrunn, Kobert, 1961).

Исходя из различного действия радиации на ОФ при облучении *in vivo* и *in vitro*, Р.-Л. Поттер и Ф.-Х. Бетель (Potter, Bethell, 1952) пришли к выводу, что угнетение фосфорилирования при общем облучении животных обусловлено физиологическим ответом организма на ионизирующее воздействие в большей степени, чем прямым повреждающим действием на митохондрии.

Т.-Л. Беньямин и Х.-Т. Йост (Benjamin, Yost, 1960) попытались найти экспериментальное решение проблемы прямого и косвенного действия облучения на системы ОФ и выявить на уровне организма, какие конкретные механизмы ответственны за их повреждение. Для того, чтобы получить ответ на первый вопрос, они подвергли крыс облучению гамма-лучами Co^{60} в дозе 800 *p* в следующих трех вариантах опыта: а) общее облучение; б) облучение выведенной селезенки при защите остальных частей тела животного; в) общее облучение при защите выведенной селезенки.

Обнаружилось, что через 24 часа после облучения в митохондриях, выделенных из селезенки животных, у которых данный орган был защищен от облучения, наблюдается подавление ОФ. Это подавление оказалось даже несколько большим, чем в митохондриях селезенки животных, подвергнутых общему облучению. Однако через 48 часов после облучения в экранированной селезенке отмечалось почти полное восстановление ОФ, в то время как у группы животных без защиты селезенки это восстановление было очень незначительным. Для получения соизмеримого с общим облучением эффекта подавления ОФ при облучении выведенной селезенки были необходимы дозы порядка 5000—10 000 *p*.

На основании полученных результатов делается заключение о преимущественном значении непрямого действия радиации на изучаемый процесс, однако данные о восстановлении ОФ в защищенной селезенке вместе с результатами о прямом действии излучения на ткань селезенки (van Bekkum, 1954) свидетельствуют о том, что прямое действие облучения на системы ОФ также играет немаловажную роль. Авторы считают, что какой-то нормально существующий в организме разобщающий агент в условиях лучевого стресса начинает вырабатываться в избытке и переносится с кровью в орган — «мишень», где реализуется его действие.

Роль подобных агентов могли бы выполнять гормоны щитовидной железы и коры надпочечников, участие которых в регуляции энергетического обмена хорошо известно. Исходя из этого предположения, авторы изучали ОФ в митохондриях печени и селезенки, искусственно стимулируя и подавляя деятельность желез внутренней секреции и производя удаление гипофиза, щитовидной железы и надпочечников у экспериментальных животных. Они пришли к выводу о том, что за нарушение ОФ в этих органах ответственны различные физиологические механизмы. Общий результат действия радиации — активация гипофиза с последующей активацией деятельности щитовидной железы и надпочечников. Подавление ОФ в селезенке — следствие гиперпродукции тироксина, разобщающее действие которого подробно изучено и доказано многочисленными работами (Martius, 1956; Lehninger, 1957; Северин, Ян Фу-юй, 1960; Hoch, 1962 и др.). Что же касается механизма действия стероидных гормонов, то авторы пытаются объяснить его на основании структурного сходства этих гормонов с дигитонином, оказывающим сильное разрушающее действие на митохондрии (Lehninger и др., 1958).

Подобное различие в характере действия гормонов на селезенку и печень, вероятно, объясняется их различным участием в метаболизме указанных органов. Известно, что тироксин обезвреживается в печени, образуя неактивный комплекс с глюкуроновой кислотой, подобный механизм его инактивации, очевидно, делает митохондрии печени *in vivo* нечувствительными к действию данного агента. Что же касается механизма действия стероидных гормонов, то он пока остается неясным. Авторы полагают, что печень, активно аккумулируя эти вещества, защищает селезенку за счет собственного метаболизма.

Таким образом, локальное облучение выведенного органа, как и общее облучение организма, приводит к нарушению ОФ в митохондриях, однако при общем облучении эти изменения выражены наиболее отчетливо. Следует полагать, что нарушения, вызванные непосредственным действием радиации на ткани и митохондрии, усиливаются в организме в результате увеличения под влиянием облучения функциональной активности желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа).

Действие радиации на структуру митохондрий. Другой аспект разбираемой проблемы — влияние облучения на структуру и функциональную активность самих митохондрий.

Рядом авторов при использовании электронно-микроскопической техники, а также по связыванию красителей были получены данные, свидетельствующие о ранних нарушениях структуры митохондрий при облучении (Scherer, Voelker, 1960; Wohlfarth-Bottermann, Schneider, 1961; Jasuma, 1959; Braun, 1958; Мантейфель, Мейсель, 1962). Было высказано мнение (Vasq, Alexander, 1961) о том, что в основе биохимических изменений, вызванных ионизирующей радиацией, лежат нарушения структуры полупроницаемых мембран как внутри клеток, так и между клетками, приводящие к беспорядочной диффузии неорганических ионов, ферментов и важнейших кофакторов через мембраны. Однако (Scaife, Alexander, 1961) в опытах на митохондриях, выделенных из различных тканей, не было обнаружено усиления диффузии кофакторов в среду и повышения проницаемости митохондрий для ряда субстратов, не изменялась существенно и кинетика набухания митохондрий при облучении как *in vivo*, так и *in vitro*. Аналогичные данные о сохранении способности облученных митохондрий печени к набуханию и последующей контракции под действием АТФ и Mg^{++} были получены и другими авторами (Thomson,

Rahman, 1962; Шень Вень-мэй, 1963; Рудаков, Петрова, 1964). Очевидно, дальнейшие исследования динамических изменений структуры митохондрий и их мембран крайне важны для оценки состояния регуляции энергетических процессов в облученной клетке.

Состояние отдельных звеньев механизма окислительного фосфорилирования при облучении. Образование АТФ в митохондриях при ОФ происходит в результате согласованной деятельности определенных групп реакций и механизмов регуляции и нарушение любого из этих звеньев непосредственно отражается на эффективности процесса. Необходимо при этом иметь в виду следующие основные возможности:

а) радиация вызывает блок транспорта электронов в цепи дыхательных переносчиков вследствие их прямой инактивации или же выхода некоторых ферментов и кофакторов из структурно измененных митохондрий;

б) радиация обуславливает нарушение реакций сопряжения, повышая, например, гидролиз промежуточных макроэргических соединений митохондриальными АТФ-азами;

в) степень сопряженности процессов окисления и фосфорилирования изменяется в результате поломки механизмов, регулирующих распределение потока электронов между свободным и фосфорилирующим путями биологического окисления.

Действие радиации на цепь дыхательных ферментов. В течение ряда лет С. Манойловым (1957, 1958, 1963) развивается представление о важной роли нарушения цитохромной системы в процессе развития лучевого повреждения. Автор считает, что под влиянием облучения происходит прямая ионизация атомов железа в молекуле цитохромов с последующим разрывом связи между гемом и белком, последнее ведет к потере цитохромом его способности принимать участие в транспорте электронов. С этим явлением С. Манойлов связывает и нарушение процессов окислительного фосфорилирования.

Действительно, Э. Максвелл и Г. Ашвелл (Maxwell, Ashwell, 1953) заметили, что при исключении из среды инкубации цитохрома С дыхание и фосфорилирование облученных митохондрий было ниже, чем в присутствии этого фактора, исключение же других компонентов реакционной смеси не вызывало такого эффекта. Полученный факт, указывающий на какие-то нарушения в цепи переноса электронов при облучении, был подробно изучен в работах Ван Беккума (van Bekkum, 1956, 1957), Скайфа и Хилла (Scaife, Hill, 1962, 1963), С. Манойлова и К. Хансона (1964).

Ван Беккум (van Bekkum, 1957) показал, что уже через 30 минут после облучения добавление к митохондриям селезенки цитохрома С вызывает некоторое повышение коэффициента Р/О. Через час эффект усиливался, через 4 часа величина Р/О была в два раза выше исходной, хотя не достигла нормы. Это явление названо автором «цитохром С эффектом». Полученные результаты дали ему основание предположить, что в митохондриях селезенки при облучении животных развивается недостаток цитохрома С. Двукратное промывание митохондрий в 0,25М растворе сахарозы не усиливало цитохромного эффекта; это свидетельствует о том, что наблюдаемое явление нельзя объяснить простым отмыванием цитохрома С от митохондрий.

С. Манойлов и К. Хансон (1964) подтвердили данные о реактивирующем влиянии цитохрома С на ОФ и показали, что действие проникающей радиации и отмывание цитохрома С от митохондрий ведут к однознач-

ным изменениям показателей ОФ. В том и другом случае добавление к митохондриям экзогенного цитохрома С восстанавливает данный процесс.

Скайф и Б. Хилл (Scaife, Hill, 1963) попытались количественно определить содержание цитохрома С в митохондриях, выделенных из селезенки и тимуса облученных животных. Однако примененная ими методика не позволила обнаружить измеримых количеств фермента в этих органах. При определении цитохрома С в выделенных в сахарозе митохондриях печени и сердца не было обнаружено различия в его содержании между митохондриями контрольных и облученных животных. С другой стороны, выделение митохондрий сердца в КСI приводило к снижению содержания цитохрома С и коэффициента Р/О по сравнению с митохондриями, выделенными в сахарозе, которое, однако, было одинаковым в митохондриях как контрольных, так и облученных животных. Авторами был также создан искусственный комплекс цитохрома С с фосфатидил-этанололамином, напоминающий по характеру связи комплекс цитохрома С с липидами митохондриальных мембран *in situ*. Облучение этого комплекса в дозе 100 000 р не приводило к его диссоциации и появлению в растворе свободного цитохрома С. Но комплекс легко распадался в изотоническом КСI или в 2%-ном дезоксиолате, в растворе сахарозы он оставался стабильным. Все эти данные говорят о том, что развивающийся при облучении дефицит цитохрома С в радиочувствительных органах является скорее результатом его инактивации, чем отмывания вследствие ослабления связи с липидами или повышения проницаемости мембран.

Низкое содержание цитохрома С в радиочувствительных органах (в тимусе в 7 раз меньше, чем в печени, и в 27 раз меньше, чем в сердце) может явиться причиной того, что даже при очень незначительной инактивации цитохром С становится лимитирующим звеном в дыхательной цепи и сопряженных с различными участками этой цепи реакций фосфорилирования.

В последних работах Скайфа (Scaife, 1963а, 1964) приведены данные опытов, доказывающие нарушение транспорта электронов в дыхательной цепи. На митохондриях и гомогенатах тимуса крыс при облучении в условиях опыта *in vivo* и *in vitro* обнаружено ускорение сукцинат-тетразолий-редуктазной реакции, свидетельствующее о наличии блока в дыхательной цепи, который приводит к нарушению транспорта электронов. Экспериментально показано, что этот блок локализован на антимицинчувствительном участке цепи переноса, т. е. в области коэнзим Q—цитохром В. Повышение сукцинат-тетразолий-редуктазной активности можно было наблюдать уже через час после облучения крыс в дозе 800 р. Через четыре часа после облучения этот эффект отмечался даже при дозе в 25 р. Авторами обнаружен и выделен фактор, отделяющийся от митохондрий при облучении и способствующий отвлечению потока электронов из электрон-транспортной системы на искусственный акцептор. По предварительным данным, это фактор белковой природы, имеющий, вероятно, отношение к реакциям сопряжения ОФ. Полученный экспериментальный материал, а также данные по цитохромному эффекту при облучении подтверждают предположение о важной роли повреждения железосодержащих ферментных систем при развитии лучевой болезни и дают основание считать, что нарушение в цепи переноса электронов — одна из причин нарушения реакций сопряженного окислительного фосфорилирования.

Необходимо отметить, что все приведенные в этом разделе обзора экспериментальные данные получены на радиочувствительных тканях, таких как селезенка и зубная железа. Поэтому только к этим тканям следует относить высказанные выше соображения.

При анализе возможных механизмов нарушения процесса ОФ важно учитывать, что степень и характер изменений этого процесса в радиочувствительных и радиорезистентных тканях различны. Фосфорилирование в таких тканях, как селезенка и зубная железа, страдает при облучении в значительно большей степени, чем в так наз. радиорезистентных тканях. Снижение Р/О обусловлено в радиочувствительных тканях резким подавлением фосфорилирования при одновременном более умеренном падении потребления кислорода. В радиорезистентных же тканях потребление кислорода существенно не изменяется или даже повышается в начальные сроки после облучения (печень). Снижение потребления кислорода митохондриями, выделенными из селезенки и тимуса облученных животных, также подтверждает положение о нарушении в цепи переноса электронов в этих органах.

В этой связи очень интересно выяснить характер влияния ионизирующего излучения на другие важные звенья дыхательной цепи. Было показано (van Bekkum, 1956; Scaife, Hill, 1962), что при окислении α -кетоглутаровой кислоты с достаточным высоким Р/О для митохондрий селезенки требуется добавление в инкубационную среду экзогенного НАД, причем повторное промывание митохондрий и облучение усиливают эту потребность. Окисление янтарной кислоты нормальными митохондриями селезенки не зависит от добавления НАД. В опытах с облученными митохондриями добавление НАД в случае окисления янтарной кислоты приводило к повышению Р/О почти до контрольного уровня, в то время как при окислении α -кетоглутаровой кислоты этот эффект был очень незначительным.

Повышенная потребность в НАД, вызванная облучением, побудила к изучению количественного содержания пиридиннуклеотидов в гомогенатах и митохондриях селезенки и тимуса. Оказалось, что через 2—4 часа после облучения крыс и кроликов в этих тканях наблюдалась заметная потеря пиридиннуклеотидов. В опытах с мечеными предшественниками (^{14}C никотинамид) было установлено (Scaife, 1963в), что снижение количественного содержания НАД происходит за счет нарушения синтеза этого соединения. Автор полагает, что причина подавления синтеза НАД — недостаток АТФ. Скайф и Б. Хилл (Scaife, Hill, 1962) показали, что витамин K_1 , добавленный *in vitro*, может быстро и эффективно восстанавливать сопряженное окислительное фосфорилирование в облученных митохондриях. Это его действие, однако, не проявлялось в присутствии цитохрома С. Коэнзим Q и α -токоферол не обладают способностью имитировать действие цитохрома С. Добавление БСА приводило к повышению коэффициента Р/О как в контроле, так особенно при облучении даже в присутствии цитохрома С. Восстанавливающее действие БСА на сопряженное окислительное фосфорилирование при облучении наблюдала также В. Калачева (1964) на растительном объекте.

Как известно, в основе стимулирующего фосфорилирование действия БСА лежит его способность связывать разобщающие вещества липидной природы (U-фактор) в митохондриях (Chappell, Grewille, 1963). Однако этот фактор не был обнаружен ни в контрольных, ни в облученных митохондриях тимуса, хотя он мог быть легко выделен при обработке Ca^{++} митохондрий печени.

В тесной связи с изучением состояния участников цепи переноса электронов в митохондриях при облучении стоит также вопрос о том, на каких именно участках дыхательной цепи происходит преимущественное нарушение сопряженных реакций фосфорилирования.

Используя специфические ингибиторы для расчленения цепи переноса (антимицин А и амитал натрия), Скайф и Б. Хилл (Scaife, Hill, 1962)

исследовали фосфорилирование в митохондриях тимуса на первой ступени, связанной с окислением сукцината, и на конечном участке цепи переноса (цитохром С — цитохромоксидаза). Полученные данные свидетельствуют о том, что при облучении страдают обе ступени фосфорилирования, связанные с окислением сукцината. Факт, что нарушенное облучением фосфорилирование при окислении α -кетоглутарата даже в присутствии экзогенного НАД восстанавливалось лишь в очень незначительной степени, позволил прийти к заключению о наличии нарушения и на этом отрезке цепи переноса.

Действие радиации на митохондриальные АТФ-азы. Активность митохондриальных АТФ-аз тесно связана с состоянием ферментных систем, принимающих участие в механизме сопряжения процессов окисления и фосфорилирования. Кроме того, динамика активации и торможения митохондриальных АТФ-аз, стимулируемых ДНФ и Mg^{++} , служит важным признаком для оценки процесса «старения» препаратов митохондрий в ходе их инкубации. В опытах на митохондриях печени крыс, выделенных через 24 часа после облучения 800 р, К. Хансону (1966) не удалось выявить изменений в начальной активности ДНФ- и Mg^{++} -АТФ-аз. Однако при инкубации митохондрий в изотонической сахарозе в облученных препаратах значительно быстрее, чем в контроле, наступают изменения активности АТФ-аз, характерные для «старения».

Об аналогичных результатах сообщают также А. Данцевич и сотрудники (Dancewicz и др., 1965). Авторы показали, что активность ДНФ- и Mg -АТФ-аз в митохондриях печени, селезенки и сердца, облученных *in vitro* в дозах 10 000 р и 40 000 р, не отличается от контроля, существенных отличий от контроля не обнаружено также через 30 минут, 24 часа и 48 часов после облучения *in vivo* в дозе 750 р.

Разобинение окислительного фосфорилирования при облучении в свете представлений о двух путях биологического окисления. Развиваемые в течение последних лет представления о двух путях биологического окисления — фосфорилирующего и «свободного» (нефосфорилирующего) — и установление роли свободного окисления при различных функциональных состояниях организма заставляют по-новому отнестись и к факту изменения сопряженности процессов окисления и фосфорилирования. Показано, что в известных условиях происходит перераспределение потока электронов между этими двумя путями, а уменьшение степени сопряженности ОФ может рассматриваться в некоторых случаях как защитный физиологический механизм (Lehninger, 1951, 1955; Скулачев, 1958, 1960).

Естественно, что при анализе нарушения ОФ нельзя не учитывать подобной возможности. Однако значительное и стойкое подавление ОФ в радиочувствительных тканях, сопровождающееся уменьшением содержания в них макроэргических фосфорных соединений (Uyeki, 1954; Maas, Adler, 1961; Голубенцев, 1961a, 1961b), позволяет считать, что при облучении в этих тканях происходят глубокие нарушения в самом процессе окислительного фосфорилирования, а не переключение путей окисления.

Полученное И. Мудрым (1965) совпадение показателей дыхания и фосфорилирования на митохондриях селезенки кур, облученных в дозе 800 р, при инкубации препаратов в средах с активаторами и без активаторов фосфорилирующего окисления, прямо подтверждает нарушение в данной ткани как свободного, так и фосфорилирующего окисления. Что же касается других тканей, и в частности печени, то здесь нет оснований полностью исключить эту возможность (Хансон, 1965; Мудрый, 1965), так как показано, что нарушение окислительного фосфорилирования в этом

органе выражено в значительно меньшей степени и сопровождается повышением потребления кислорода через некоторое время после облучения.

Исследование действия облучения на сам механизм переключения путей окисления показало, что через 24 часа после облучения крыс в дозе 800 *p* на митохондриях печени не удастся полностью воспроизвести эффект многократного обратимого переключения путей окисления с помощью АТФ, что свидетельствует о нарушении данного механизма (Хансон, 1964).

Заключение

Изучение вопроса о механизмах нарушения процессов окислительного фосфорилирования в тканях облученного организма показывает, что несмотря на большие успехи, достигнутые при решении этой проблемы, установление тканевой специфичности действия ионизирующего излучения, участия в этом нарушении ряда важнейших ферментов и кофакторов, извращения нейрогуморальной регуляции этих процессов при облучении — все еще остаются не выясненными многие конкретные механизмы наблюдаемого явления.

Однако каковы бы ни были механизмы нарушения окислительного фосфорилирования при облучении, совершенно очевидно, что оно играет важную роль в развитии лучевой болезни. Потеря облученным организмом способности к высокоэффективному аэробному фосфорилированию не может протекать изолированно и неизбежно сопровождается глубокой перестройкой всего химизма клеток и тканей, так как большинство реакций и процессов в тканях зависит от энергии макроэргических фосфорных соединений. В постоянном их воссоздании нуждаются разнообразные синтезы, всевозможные функции, бесчисленные промежуточные реакции обмена, а также сами процессы окисления различных субстратов.

Изучению проблемы окислительного фосфорилирования в норме посвящены работы многих крупнейших лабораторий как у нас в стране, так и за рубежом (Северин, 1960; Скулачев, 1962; Lehninger, 1958, 1960; Чанс, Хаджихара, 1962; Рэккер и др., 1962; Green и др., 1963; Webster, 1963). Результаты этих исследований значительно расширили представления о структуре и функциях субклеточных частиц и приблизили нас к пониманию основных принципов консервирования энергии и передачи ее на АТФ, что создает необходимые предпосылки для расшифровки неясных и спорных механизмов нарушения процессов окислительного фосфорилирования в облученном организме.

ЛИТЕРАТУРА

- Владимиров В. Г., 1962а. Влияние цистамина на окислительное фосфорилирование в селезенке облученных белых крыс. Бюлл. эксперим. биол. и мед. 54 (11) : 55.
- Владимиров В. Г., 1962б. Влияние цистамина на процессы окислительного фосфорилирования в печени облученных крыс. Тр. Воен. мед. акад. 141 : 154.
- Голубенцев Д. А., 1961а. Изменение содержания макроэргических фосфорных соединений в тканях при острой лучевой болезни. Вопр. мед. хим. 7 (1) : 28.
- Голубенцев Д. А., 1961б. Ранние изменения углеводно-фосфорного обмена при остром радиационном воздействии и их патогенетическое значение. Мед. радиол. 6 (8) : 51.
- Калачева В. Я., 1964. Нарушение окислительного фосфорилирования в митохондриях растений при рентгеновском облучении. Тез. докл. I Всес. биохим. съезда (3) : 171.

- Калачева В. Я., Сисакян Н. М., 1965. О разобщении окисления и фосфорилирования в митохондриях зеленых растений при рентгеновском облучении. Биохимия 10 (4) : 858.
- Кузин А. М., Будилова Е. В., 1958. О способности дезоксирибонуклеиновой кислоты стимулировать окислительное фосфорилирование после облучения. Докл. АН СССР 120 (2) : 261.
- Ленингер А. Л., 1962. Промежуточные ферментативные реакции сопряжения фосфорилирования и переноса электронов. Тр. V Международ. биохим. конгр. Симпозиум V : 253. М., Изд. АН СССР.
- Манойлов С. Е., 1957. К вопросу о «прямом» действии рентгеновых лучей на животный организм. Тр. Всес. конф. по мед. радиол. : 65. М.
- Манойлов С. Е., 1958. О значении ионизации железосодержащих соединений при действии рентгеновых лучей на организм. Тр. Всес. совещ. по радиац. химии : 203. М.
- Манойлов С. Е., 1963. Повреждение металлосодержащих ферментов как первичное проявление биологического действия проникающей радиации. В сб.: Первичные механизмы биологического действия ионизирующих излучений. М., Изд. АН СССР.
- Манойлов С. Е., Хансон К. П., 1964. Влияние экзогенного цитохрома С на окислительное фосфорилирование в митохондриях, выделение из тканей облученных животных. Вопр. мед. химии 10 (4) : 410.
- Мантейфель В. М., Мейсель М. Н., 1962. Ранние ультраструктурные изменения митохондрий в лимфоцитах облученных животных. Радиобиология 2 (1) : 101.
- Мейсель М. Н., 1955. О биологическом действии ионизирующих излучений на микроорганизмы. Действие облучения на организм, Докл. Советск. делегац. на международ. конфер. по мирному использованию атомн. энерг. Женева : 77. М., Изд. АН СССР.
- Мудрый И. Н., 1965. К механизму нарушения теплообмена у животных при экспериментальной лучевой болезни. Дисс. канд. биол. н. Л.
- Мытарева Л. В., 1956. Процессы тканевого дыхания и сопряженного фосфорилирования при лучевой болезни экспериментальных животных. Мед. радиол. 1 (1) : 35.
- Мытарева Л. В., 1960. Процессы окислительного фосфорилирования при лучевой болезни экспериментальных животных. Фосфорилирование и функция. Симпозиум 1958, ИЭМ : 137. Л.
- Мытарева Л. В., 1961. К механизму нарушения процессов окислительного фосфорилирования при облучении в эксперименте. В сб.: Вопр. радиобиологии 4 : 172.
- Прокудина Е. А., 1956. Изменение аденозинтрифосфатазной активности при развитии острой и подострой форм лучевой болезни. Мед. радиол. 1 (6) : 46.
- Рэккер Е., Пулмэн М. Е., Пеневский Х., Сильверман М., 1962. Реконструированная система окислительного фосфорилирования. V Международ. биохим. конгр. Симпозиум V : 320. М., Изд. АН СССР.
- Рекун Г. М., 1958. Влияние ионизирующей радиации на процессы окислительного фосфорилирования в тканях животного организма. Тез. докл. науч. конфер. Действие ионизирующих излучений на животный организм : 126. Киев.
- Рудаков В. В., 1958. Влияние радиоактивного фосфора на окислительные процессы организма. Мед. радиол. 3 (3) : 21.
- Рудаков В. В., Петрова Г. П., 1964. Влияние ионизирующих излучений на сократительную способность митохондрий. Тез. докл. I Всес. биохим. съезда (3) : 184.
- Северин С. Е., 1960. Определение и условия сохранения сопряженности между дыханием и фосфорилированием. Фосфорилирование и функция. Симпозиум 1958, ИЭМ : 111. Л.
- Северин С. Е., Ян Ф у-ю й, 1960. Окислительное фосфорилирование при тиреотоксикозе. Биохимия 25 (5) : 855.
- Сисакян Н. М., Калачева В. Я., 1961. О действии рентгеновского облучения на окислительное фосфорилирование в митохондриях растений. Биохимия 26 (5) : 877.
- Скворцова Р. И., 1962. Окислительное фосфорилирование и превращение пировиноградной кислоты в митохондриях головного мозга животных в норме и при облучении. Радиобиология 2 (2) : 189.
- Скворцова Р. И., Минаев П. Ф., 1960. Изменение процесса окислительного фосфорилирования в нервной ткани под влиянием облучения. Фосфорилирование и функция. Симпозиум 1958, ИЭМ : 145. Л.

- Скулачев В. П., 1958. Новое в изучении окислительного фосфорилирования на митохондриях. Успехи соврем. биол. **46** (3) : 241.
- Скулачев В. П., 1960. Фосфорилирование в дыхательной цепи. Фосфорилирование и функции. Симпозиум 1958, ИЭМ : 33. Л.
- Скулачев В. П., 1962. Соотношение окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи. М.
- Горопова Г. П., 1957. Окислительный ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты печени облученных крыс. Докл. АН СССР **117** (2) : 266.
- Хансон К. П., 1964. К вопросу о механизме нарушения окислительного фосфорилирования при общем облучении крыс, летальными дозами рентгеновских лучей. Автореф. дисс. канд. мед. н. Л.
- Хансон К. П., 1965. К вопросу о влиянии общего рентгеновского облучения на процессы сопряженного окислительного фосфорилирования и некоторые механизмы их регуляции в митохондриях печени крыс. Радиобиология **5** (1) : 44.
- Хансон К. П., 1966. Влияние общего рентгеновского облучения на аденозинтрифосфатазную активность митохондрий печени крыс. Вопр. мед. химии **12** (3) : 256.
- Чанс Б., Хаджихара Б., 1962. Прямые спектрофотометрические измерения взаимодействия компонентов дыхательной цепи с АДФ, АТФ фосфатом и разобщающими веществами. V Международ. биохим. конгр. Симпозиум V : 10 М., Изд. АН СССР.
- Шень Вень-мэй, 1963. Окислительное фосфорилирование и оптическая плотность митохондрий нормальной и регенерирующей печени крыс, подвергнутых общему облучению рентгеновыми лучами. Радиобиология **3** (2) : 159.
- Altenbrunn H. J., Kobert E., 1961. Der Einfluss von Röntgenstrahlen auf die oxydative Phosphorilierung von isolierten Mitochondrien. Acta Biol. Med. German. **7** : 251.
- Altenbrunn H. J., Kobert E., 1962. Die oxydative Phosphorilierung in strahlensensiblen Organen nach Bestrahlung. Acta Biol. Med. German. **9** : 25.
- Ashwell G., Hickman J., 1952. Effect of X-irradiation upon the enzyme systems of mouse spleen. Proc. Soc. Exptl Biol. and Med. **80** : 407.
- Ashwell G., Hickman J., 1953. The properties of spleen adenosintri-phosphatase and the effect of X-irradiation. J. Biol. Chem. **201** : 651.
- Bacq Z. M., Alexander P., 1961. Fundamentals of radiobiology. 2nd ed. Butterworth's Scient. Publs. London.
- Bekum van D. W., 1954. Phosphorylating activity of mitochondria after total body irradiation. Radiobiology Symposium. Butterworth's Scient. Publs London 1955 : 201.
- Bekum van D. W., 1955. The disturbance of oxidative phosphorylation and the breakdown of ATP in spleen tissue after irradiation. Biochim. et biophys. acta **16** : 437.
- Bekum van D. W., 1956. Oxidative phosphorylation in some radiosensitive tissues after irradiation. Ciba Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism : 77. London.
- Bekum van D. W., 1957. Oxidative phosphorylation in irradiated tissues. Chem. weekbl. **53** : 233.
- Bekum van D. W., Jongipier H. J., Nieuwerkerk H. T. M., Cohen J. A., 1953. The oxidative phosphorylation by mitochondria isolated from the spleen of rats after total body exposure to X-rays. Trans. Faraday Soc. **49** : 329.
- Bekum van D. W., Jongipier H. J., Nieuwerkerk H. T. M., Cohen J. A., 1954. The oxidative phosphorylation by mitochondria isolated from the spleen of rats after total body exposure to X-rays. Brit. J. Radiol. **27** : 127.
- Bekum van D. W., Vos O., 1955. The effect of X-rays on the oxidative phosphorylation of mitochondria in relation to nuclear damage. Brit. J. Exptl Pathol. **36** : 432.
- Benjamin T. L., Yost H. T., 1960. The mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation in rat spleen and liver mitochondria after whole-body irradiation. Radiat. Res. **12** : 613.
- Braun H., 1958. Über Strukturveränderungen der Lebermitochondrien nach Röntgenbestrahlung. Naturwissenschaften **45** : 18.
- Chappell J. B., Grewille G. D., 1963. The influence of the composition of the suspending medium on the properties of mitochondria. Methods of Separation of Subcellular Structural Components. Cambridge University Press.
- Creasey W. A., Stocken L. A., 1958. Biochemical differentiations between radio-sensitive and non-sensitive tissues in the rat. Biochem. J. **69** : 17.

- Creasey W. A., Stocken L. A., 1959. The effect of ionizing radiation on nuclear phosphorylation in the radiosensitive tissues of the rat. *Biochem. J.* **72** : 519.
- Dancewicz A. M., Malinowska T., Rzepiewska D., 1965. The effect of ionizing radiation on the activity of adenosine triphosphatase in mitochondria of rat liver, spleen and heart. *Acta biochim. Polonica* **12** (1) : 87.
- Du Bois K. P., Petersen D. F., 1954. Adenosintri-phosphatase and 5-nucleotidase activity of haematopoietic tissues of irradiated animals. *Amer. J. Physiol.* **176** : 282.
- Erede P., Dürst F., Bristolffi P., 1961. La fosforilazione ossidativa ed il grado sieroproteinico dei ratti trattati con sieri omologhi di animali irradiati. *Riv. biol.* **54** : 519.
- Florsheim W. H., Doernbach C. L., Morton M. E., 1952. Effects of X-ray on radioactive phosphorus turnover and oxygen consumption of brain. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.* **81** : 121.
- Green D. E., Beyer R. E., Hansen M., Smith A. L., Webster G., 1963. Coupling factors and the mechanism of oxidative phosphorylation. *Federat. Proc.* **22** (1460) : 1.
- Hall J. G., Goldstein A. L., Sonnenblick B. P., 1963. Recovery of oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria after whole body irradiation. *J. Biol. Chem.* **238** : 3.
- Hickman J., Ashwell G., 1953. Effect of X-irradiation upon anaerobic glycolysis. *Federat. Proc.* **12** : 66.
- Hoch F. L., 1962. Biochemical action of thyroid hormones. *Physiol. Revs* **42** (4) : 605.
- Juda Jasuma, 1959. Electron microscopic observations of Co⁶⁰ irradiated cells with special reference to endoplasmic reticulum and mitochondria. *J. Japan Obstetr. and Gynecol. Soc.* **6** : 206.
- Yost H. J., Robson H. H., 1957. Studies of the effects of irradiation of cellular particulates. II. The effect of gamma radiation on oxygen uptake and phosphorylation. *Biol. Bull.* **133** : 198.
- Klouwen H. M., Betel J., 1963. Radiosensitivity of nuclear ATP-synthesis. *Internat. J. Rad. Biol.* (6/5) : 441.
- Lehninger A. L., 1951. Oxidative phosphorylation in diphosphopyridine nucleotide — linked system. In: *Phosphorus Metabolism* **1** : 344. N. Y.—London.
- Lehninger A. L., 1955. Oxidative phosphorylation. *Harvey Lectures* **49** : 176. N. Y. — London.
- Lehninger A. L., 1957. The action of thyroxine on mitochondria and oxidative phosphorylation. *Internat. Sympos. Enzyme Chem.* : 231. Tokyo—Kyoto.
- Lehninger A. L., 1960. Components of the energy-coupling mechanism and mitochondrial structure. *Biological structure and function.* *Acad. Press* **2** : 31.
- Lehninger A. L., Wadkins C. L., Cooper C., Devlin T. M., Camble J. L., 1958. Oxidative phosphorylation. *Science* **128** : 450.
- Maas H., Adler H., 1961. Der Einfluss des Cystein der strahleninduzierten Veränderungen des Adeninucleotidegehalts in verschiedenen Organen der Ratte. *Strahlentherapie* **116** : 3.
- Martius C., 1956. Thyroxin und oxydative Phosphorilierung. *Proc. III. Internat. Congr. Biochem.* : 1. Brussels.
- Maxwell E., Ashwell G., 1953. Effect of X-irradiation on phosphorus metabolism in spleen mitochondria. *Arch. Biochem. and Biophys.* **43** : 389.
- Miller L. B., Goldfeder A., Clarke G. E., 1955. Adenosintri-phosphate (ATP) synthesis *in vitro* by liver mitochondria of total body X-irradiated mice. *Radiat. Res.* **3** : 338.
- Nitz-Litzow D., Bühner G., 1960. Die Wirkung von Röntgenstrahlen *in vivo* auf die Atmungskettenphosphorilierung und ihre Beeinflussung durch Vitamin K und E. *Strahlentherapie* **113** : 201.
- Ord M. G., Stocken L. A., 1962. The effect of 200 r of X-irradiation *in vivo* in phosphatetransfer reaction in nuclei from rat thymus gland. *Biochem. J.* **84** : 600.
- Ord M. G., Stocken L. A., 1955. The effects of radiation *in vitro* on oxidative phosphorylation and adenosintri-phosphatase. *Brit. J. Radiol.* **28** : 279.
- Petersen D. F., Du Bois K. P., 1955. Effects on lethal doses of X-ray on phosphatases. *J. Pharmacol. and Exptl Therap.* **106** : 410.
- Petersen D. F., Derooin J., Du Bois K. P., 1953. Effects of sublethal doses of X-ray on phosphatases of animal tissues. *Federat. Proc.* **12** : 356.
- Potter R. L., Bethell F. H., 1952. Oxidative phosphorylation in spleen mitochondria. *Federat. Proc.* **11** : 270

- Ryser H., Aebi H., Zuppinger A., 1954. Veränderungen in der Mitochondrienfraktion der Rattenleber nach Total- und Leberfeldbestrahlung (1000 r). *Experientia* **10** : 304.
- Ryser H., Schmidli B., Zuppinger A., Aebi H., 1955. Oxidation phosphorylante et synthèse de citrulline dans les mitochondries hépatiques de rats exposés à une dose létale de rayons X (1000 r). *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **13** : 270.
- Scaife J. F., 1963a. Effect of ionizing radiation on the oxidation of succinate by rat thymus mitochondria. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* **41** : 1486.
- Scaife J. F., 1963b. Effect of ionizing radiation on the pyridine nucleotides of thymocytes. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* **41** : 1469.
- Scaife J. F., 1964. The nature of the radiation-induced lesion of the electron transport chain of thymus mitochondria. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* **42** : 431.
- Scaife J. F., Alexander P., 1961. Inability of X-rays to alter the permeability of mitochondria. *Radiat. Res.* **15** : 658.
- Scaife J. F., Hill B., 1962. The uncoupling of oxidative phosphorylation by ionizing radiation. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* **40** : 1025.
- Scaife J. F., Hill B., 1963. Uncoupling of oxidative phosphorylation by ionizing radiation. II. The stability of mitochondrial lipids and cytochrome C. *Canad. J. Biochem. and Physiol.* **41** : 1223.
- Scherer E., Voelker R., 1960. Das Farbstoffbindungsvermögen isolierter Lebermitochondrien nach Röntgenbestrahlung *in vitro* und *in vivo*. *Strahlentherapie* **113** : 237.
- Smith D. E., Thomson J. F., 1959. Physiological and biochemical studies on various species exposed to massive X-irradiation. *Radiat. Res.* **11** : 198.
- Thomson J. F., Rahman J. E., 1962. Effect of X-irradiation on distribution and properties of cytoplasmic particulates of rat liver. *Radiat. Res.* **17** : 573.
- Thomson J. F., Tourtellotte W. W., Cartar M., 1952. Some observations on the effect of gamma radiation on the biochemistry of the rat thymus. *Proc. Soc. Exptl Biol. and Med.* **80** : 268.
- Uyeki E. M., 1954. Effect of lethal and sublethal doses of X-ray on spleen nucleotide levels. *Federat. Proc.* **13** : 413.
- Webster G., 1963. Sequence of reactions in the phosphorylation coupled to the oxidation of reduced cytochrome C. *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* **13** : 5.
- Wohlfarth-Bottermann K. E., Schneider L., 1961. Strahlenwirkungen an Mitochondrien. *Strahlentherapie* **116** : 1.

Тартуский государственный университет
Центральный научно-исследовательский
рентгено-радиологический институт,
Ленинград

Поступила в редакцию
23/IX 1965

K. HANSON, L. MÖTAREVA

KAASAEGSEID SEISUKOHTI IONISEERIVA KIIRGUSE TOIMEST OKSÜDATIIVSESSE FOSFORÜLEERUMISSE LOOMORGANISMIS

Resüme

Kaasaegses radiobioloogilises kirjanduses leidub rohkesti andmeid, mis viitavad ainevahetuse kõige olulisemate lülide häiretele kiiritatud organismis. Sel puhul pakub erilist huvi uurida kiirituse toimet niisugusesse ainevahetusprotsessidesse, mis organismi elutegevuses on universaalse tähendusega. Just selliste hulka kuulub oksüdatiivne fosforüleerumine.

Esimesed kiirituse mõju käsitlevad tööd ilmusid 1952. aastal. Neis näidati esmakordselt, et kiirituse toimel esineb mõningates kiirgustundlikes kudedes (põrnakoes, tüümuskoes) oksüdatiivse fosforüleerumise lahtumist. Neid esialgseid andmeid kinnitasid mitmete hilisemate tööde tulemused, mis saadi erinevatest kudedest ja uurimisobjektidelt. Oksüdatiivse fosforüleerumise langust kiiritatud organismis võib pidada juba kindlaks-tehtuks. Mis puutub aga selle nähtuse tekkemehhanismidesse ja nende omadustesse, mis on iseloomustavad erinevatele kudedele, siis see küsimus vajab alles täielikku uurimist.

Tartu Riiklik Ülikool
Röntgeno-Radioloogia
Teadusliku Uurimise Keskinstituut,
Leningrad

Saabus toimetusse
23. IX 1965

K. HANSON, L. MYTAREVA

CURRENT CONCEPTIONS OF THE EFFECT OF PENETRATING RADIATION ON OXIDATIVE PHOSPHORYLATION IN ANIMALS

Summary

In the current literature on radiobiology one can find many facts which point to serious disorders of various links of metabolism in an irradiated organism. In this connection it is of interest to study such processes as are of universal importance for the vital activity of animals and at the same time perform an integrating function in metabolism. One of such processes is respiratory phosphorylation:

The first investigations on the effect of irradiation on such processes date back to 1952. Experiments with the mitochondria of the spleen and thymus showed that total irradiation of animals (rats and mice) results in the uncoupling of the correlated processes of oxidation and phosphorylation. These data were further confirmed and extended in a number of investigations on different tissues and objects of study.

Damage to oxidative phosphorylation in irradiation raised a number of questions calling for solution to enable one to understand the importance of such disorders in the general picture of the damage caused by irradiation and to establish their origin and the mechanisms of their development.

On the one hand, it is necessary to study the dependence of the time and the dosage of such disorders, the specific effect of irradiation on various tissues as well as to establish the mechanisms underlying the effect of irradiation which calls forth uncoupling of oxidative phosphorylation. On the other hand, one must study the question if the above-mentioned effect is a direct result or irradiation leading to damage of the activity of the fermentative systems of the mitochondria participating in oxidative phosphorylation, or if structural desintegration in the mitochondrial membranes are an intermediate link of this effect, or if this effect is the result of changes taking place in some other systems.

At the present time one can find information in the literature concerning all the above-mentioned aspects of the problem of bio-energetic disorders in the irradiated organism.

Although the fact of disorders in oxidative phosphorylation has been established in many tissues and objects, the problem of mechanisms of those disorders calls for further investigations before a final solution can be obtained.

Tartu State University

*Central Research Institute of Roentgenology and Radiology
Leningrad*

Received
Sept. 23, 1965