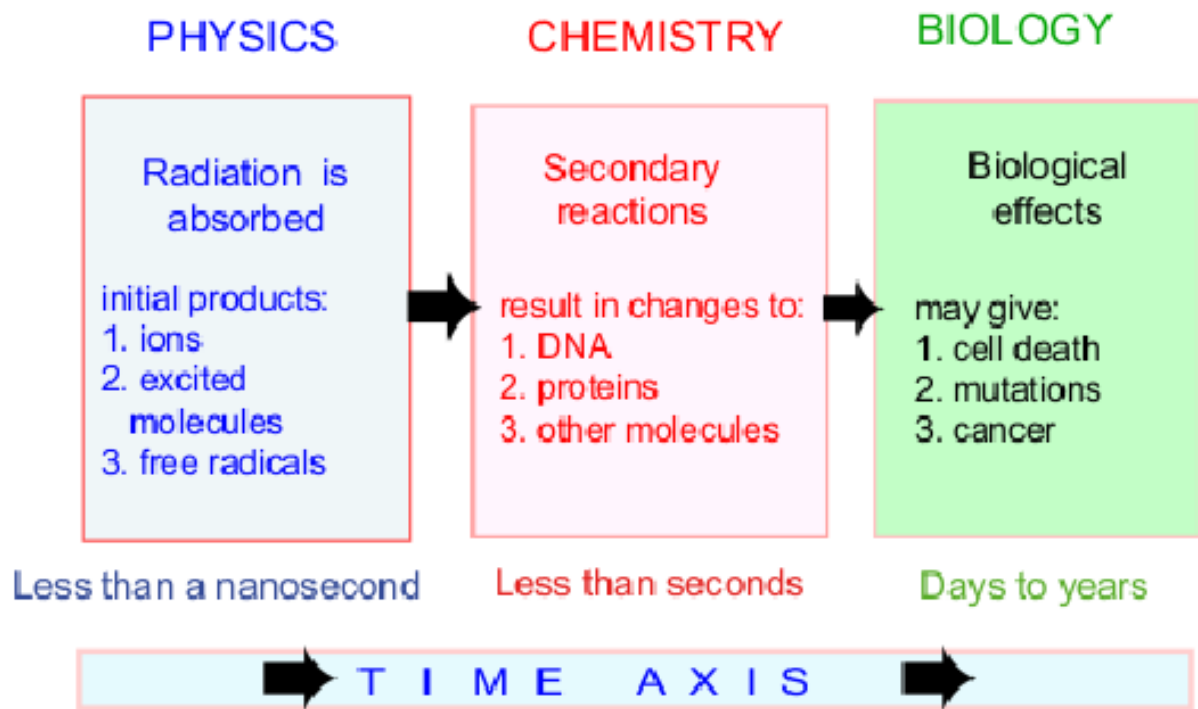


[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#01]

### НЕПРЯМА ДІЯ ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ ТА НАСЛІДКИ РАДІАЦІЙНО-ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ КЛІТИННИХ ПРОЦЕСІВ

1. Радіоліз води та вільнорадикальні процеси.
2. Радіаційно-хімічні ушкодження нуклеїнових кислот.
3. Радіаційно-хімічні перетворення білкових молекул.
4. Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах.

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#02]



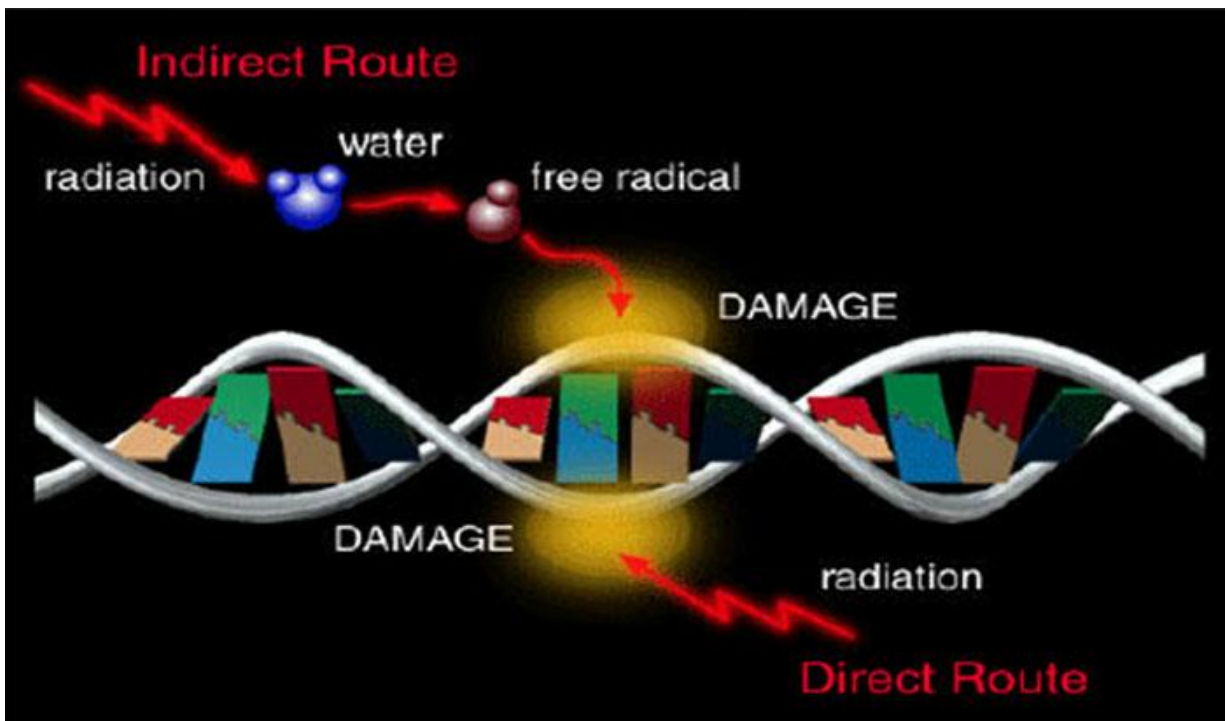
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#03]



. Динамика основных этапов радиационного повреждения клетки

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#04]

**Непряма дія** іонізуючих випромінювань обумовлюється пошкодженням клітинних молекул (мішеней) активними продуктами (наприклад, вільними радикалами), які утворились внаслідок взаємодії іонізуючого випромінювання з іншими молекулами (зокрема, води і мембранних ліпідів)



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#05]

#### Розподіл поглинутої енергії при опроміненні клітини:

- ▶ Вода — 70-85%
- ▶ Білки — 10-20%
- ▶ Нуклеїнові кислоти (ДНК і РНК) — 1-7%
- ▶ Ліпіди — 2-8%
- ▶ Вуглеводи — 1-5%
- ▶ Метаболіти — 0,4-2%
- ▶ Мінеральні речовини — 2-4%

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#06]

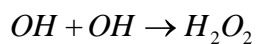
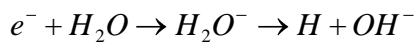
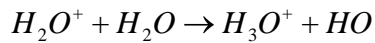
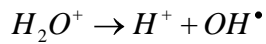
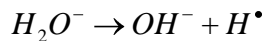
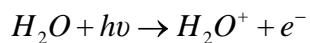
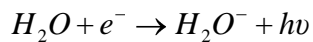
#### Радіоліз води :

- Під дією іонізуючого випромінювання утворюється **аніон** або **катіон** води:
- Вони є нестійкими і самовільно розпадаються, формуючи активні **вільні радикали**:

або:

- іон  $\text{H}_2\text{O}^+$  та електрон  $\text{e}^-$  взаємодіють з молекулою води, утворюючи стійкі у воді іони гідроксонію  $\text{H}_3\text{O}^+$  та гідроксилу  $\text{OH}^-$  :

- Атомарний водень Н і гідроксильний радикал ОН не стійкі, вони взаємодіють між собою:



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#07]

Таблиця 3.1

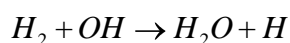
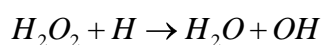
**Свободно-радикальные продукты радиолиза воды**

Реакции радиолиза воды	Реакции рекомбинации
$H_2O - e^- \rightarrow H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\bullet$	$H^\bullet + OH^- \rightarrow H_2O$
$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^- \rightarrow OH^- + H^\bullet$	$H^\bullet + OH^\bullet \rightarrow H_2O$
$H_2O^+ + e^- \rightarrow H^\bullet O \rightarrow H^\bullet + OH^\bullet$	$2OH^\bullet \rightarrow H_2O_2$
$H_2O + O_2 \rightarrow OH^\bullet + HO_2^\bullet$	$2HO_2^\bullet \rightarrow H_2O_2 + O_2$
$^{\bullet}O_2 + H \rightarrow HO_2^\bullet$	$HO_2^\bullet + H \rightarrow H_2O_2$
$HO_2^\bullet + e^- \rightarrow HO_2^-$	$HO_2^- + H^+ \rightarrow H_2O_2$
$e^-_{aq} + H_2O \rightarrow OH^\bullet + H^\bullet$	$2H^\bullet \rightarrow H_2$
$e^-_{aq} + H^+ \rightarrow H^\bullet$	$2H^\bullet \rightarrow H_2$

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#08]

**Радіоліз води :**

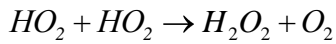
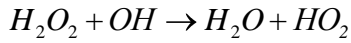
- Перекис водню  $H_2O_2$  і молекулярний водень Н здатні взаємодіяти з радикалами Н і ОН, утворюючи воду  $H_2O$ :



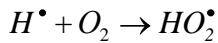
- Таким чином, маємо цикл процесів:

вода  $\Rightarrow$  іони ( $H_2O^+$ ),  $e^- \Rightarrow$  радикали ( $H^\bullet$  і  $OH^\bullet$ ) =  
 $\Rightarrow$  молекулярні продукти радіолізу ( $H_2$ ,  $H_2O_2$ )  $\Rightarrow$  е

- Разом з тим, молекулярні продукти можуть перетворюватись в радикал гідропероксиду  $HO_2$  і знову в перекис водню  $H_2O_2$  :



- У присутності кисню маємо **перекисний радикал  $HO_2^\bullet$**  :



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#09]

**Радіоліз води :**

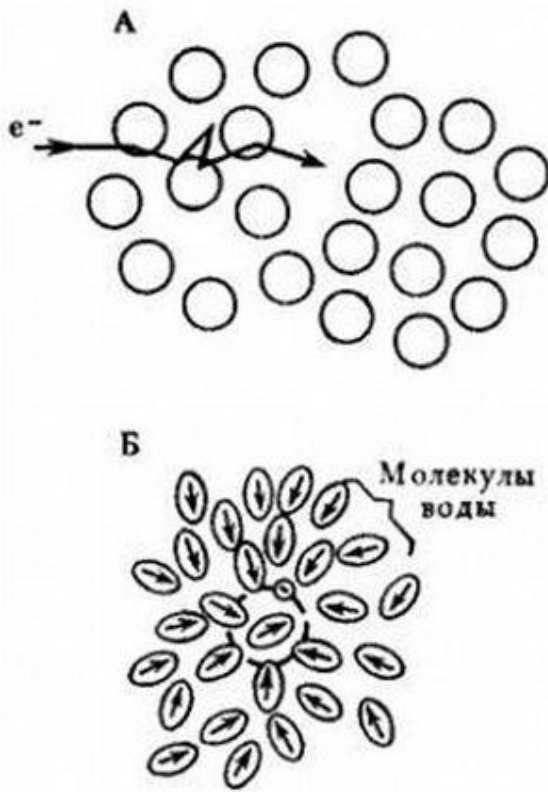
- Також виникає стабілізована форма електрона – **гідратований електрон  $e^-_{aq}$**  .
- 100 еВ  $\rightarrow$   $4H_2O_{(4 \cdot 5,2 \text{ еВ})} + Q_{-80\%}$  .
- Довжина пробігу продуктів іонізації 3-10 нм

У водному середовищі при рН =7,0 співвідношення

**ОН :  $e^-_{aq}$  : Н = 2,6 : 2,6 : 0,6**

**Окисники:  $H_2O_2$ ,  $HO_2^\bullet$**

**Відновники:  $e^-_{aq}$  .**



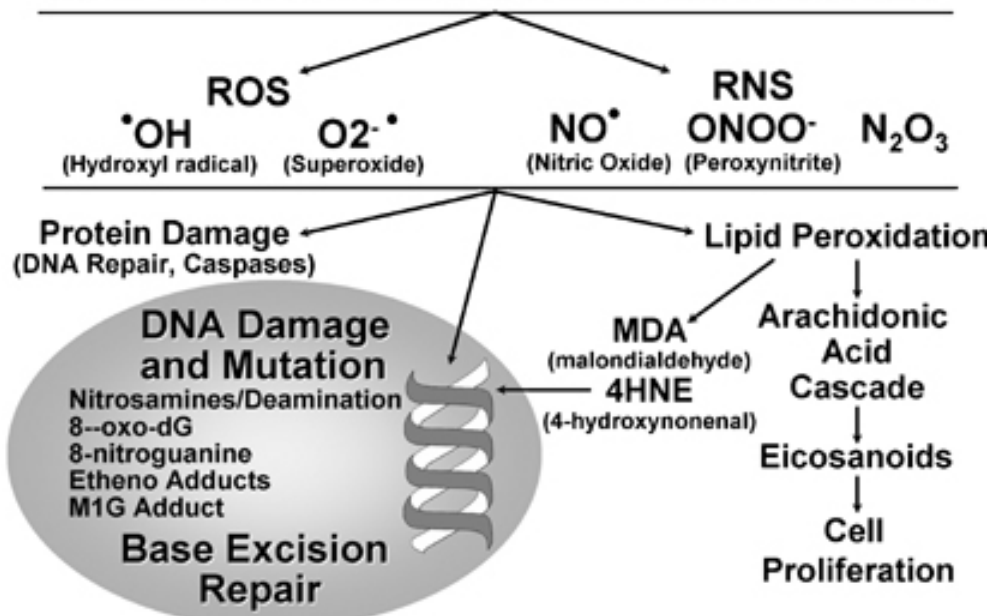
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#10]

Радіаційно-хімічні  
(радіоліз радикалами води) ДНК

перетворення

- Міграція про ланцюгу ДНК дефекту ("дірки") зазвичай призводить в кінці кінців до пошкодження тимінової основи.
- Як наслідки — утворення розривів ланцюга, модифікація основ, відщеплення основ.

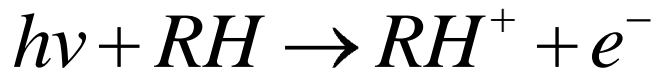
## INFLAMMATION GENERATES FREE RADICALS



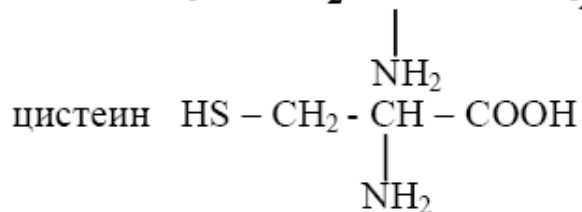
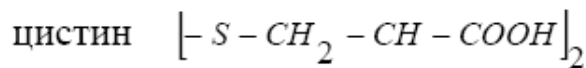
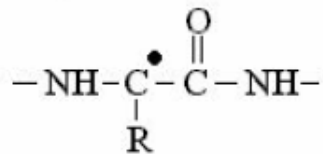
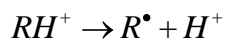
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#11]

### Радіаційно-хімічне перетворення білків

- Опромінення білків призводить до 2-етапних фізико-хімічних перетворень:
- 1- іонізація з утворенням  $e^-$  та "дірки" (катіона):



- 2- міграція "дірки" за рахунок перекиду сусідніх електронів по поліпептидному ланцюгу з утворенням вільного радикала в найбільш електроннодонорній групі ( $\alpha$ -вуглецевий атом пептидного зв'язку, атом сірки):



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#12]

Отрыв атома водорода / Відрив атома водню /

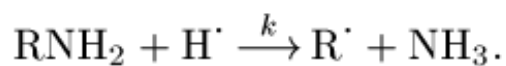
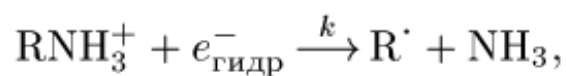
Реакции диссоциации / Реакції дисоціації /

Реакции присоединения / Реакції приєднання /

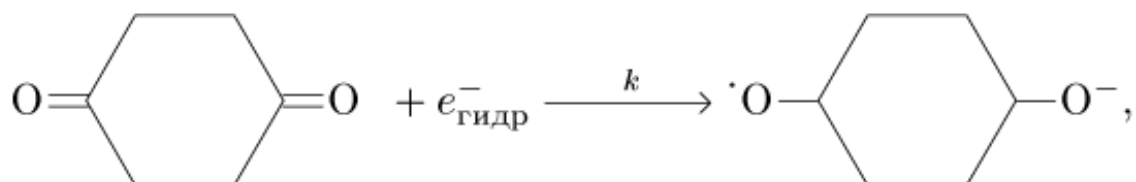
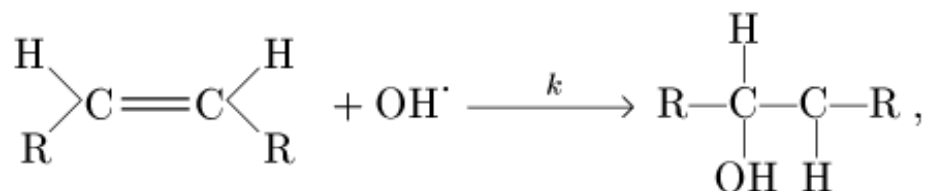
1) Отрыв атома водорода:



2) Реакции диссоциации:



3) Реакции присоединения:



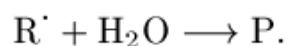
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#13]

3) Реакции гидролиза/ реакція гідролізу

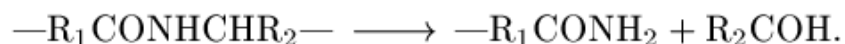
4) Присоединение кислорода/приєднання кисню



3) Реакции гидролиза:

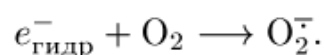
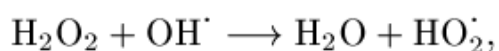
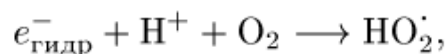
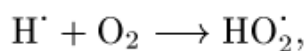


Пример такой реакции — расщепление пептидной связи при облучении раствора белка:



4) Присоединение кислорода.

В присутствии молекулярного кислорода в облученном растворе образуются окислительные радикалы  $HO_2\cdot$  и  $O_2^-$  согласно реакциям:

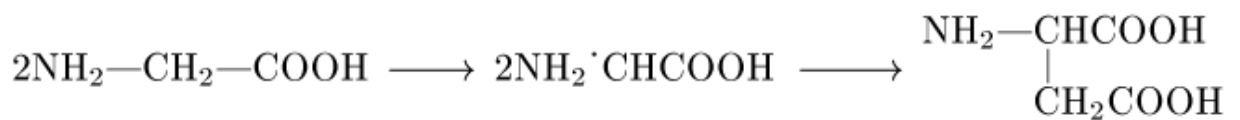
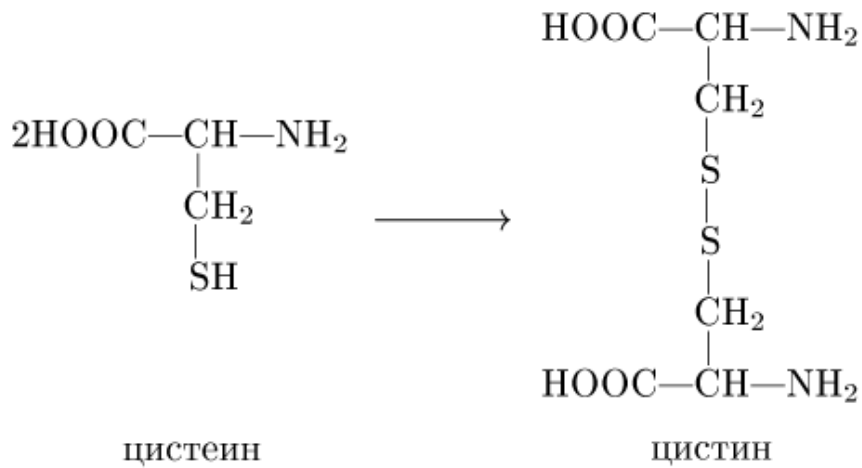
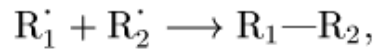


[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#14]

1) Димеризация и присоединение / димеризации і приєднання

2) Реакции диспропорционирования / Реакції диспропоріонування

1) Димеризация и присоединение:



2) Реакции диспропорционирования:



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#15]

**Радіаційно-хімічне перетворення білків:**

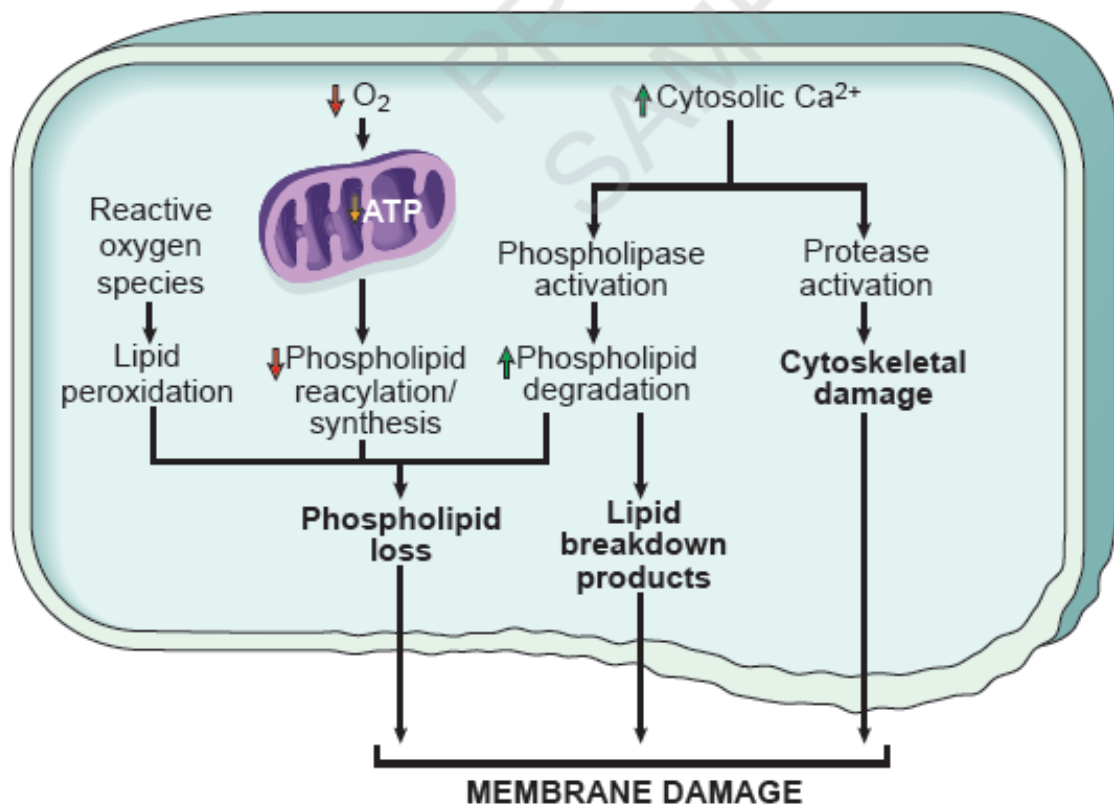
**Наслідки – порушення структури:**

- Руйнування Н-зв'язків;
- Розриви сульфгідрильних зв'язків;
- Розриви пептидних зв'язків;
- Формування зшивок між пептидними ланцюгами;
- Відщеплення груп  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ .
  
- Зміна структури білків

- Зміна здатності до виконання функції

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#16]

#### Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах



Mechanisms of membrane damage in cell injury. Decreased  $O_2$  and increased cytosolic  $Ca^{2+}$  are typically seen in ischemia but may accompany other forms of cell injury. Reactive oxygen species, which are often produced on reperfusion of ischemic tissues, also cause membrane damage (not shown).

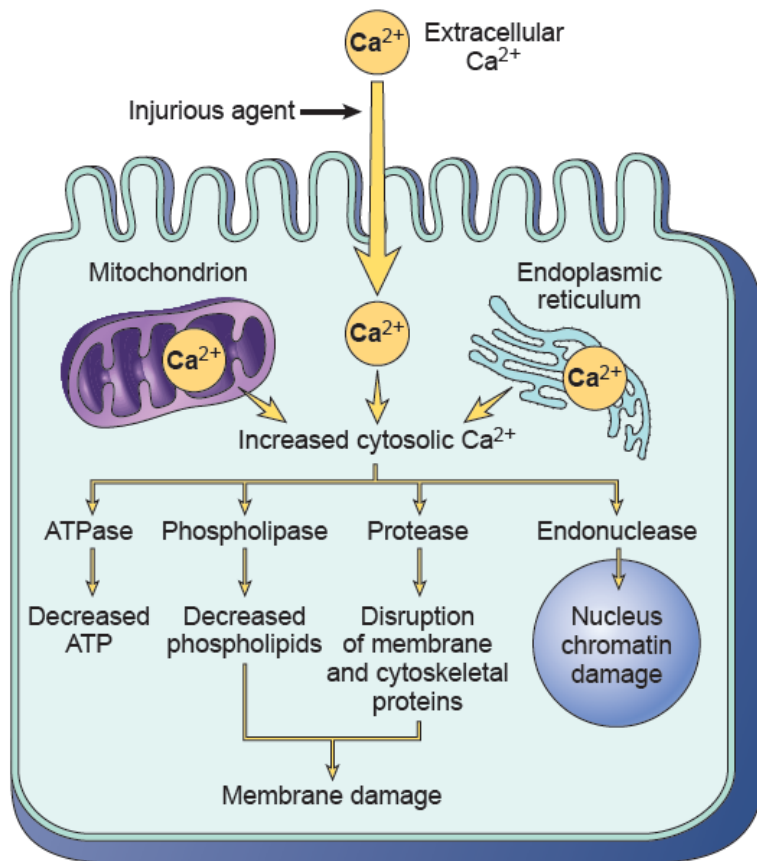
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#17]

#### Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

Порушення проникності мембран при радіаційних пошкодженнях клітин відбувається внаслідок:

- 1- зниження синтезу фосфоліпідів (внаслідок пригнічення синтезу АТФ в мітохондріях)
- 2- підвищення рівня руйнування фосфоліпідів (внаслідок активації фосфоліпаз підвищеним рівнем внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ )
- 3- пошкодження мембран активними формами кисню (АФК)

- 4- продукти руйнування мембранних ліпідів працюють як детергенти і самі пошкоджують мембрани

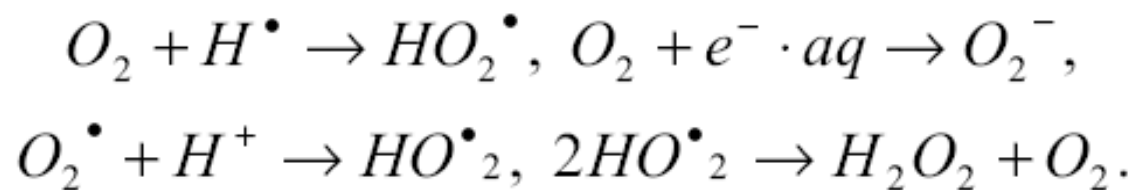


Sources and consequences of increased cytosolic calcium in cell injury. ATP, Adenosine triphosphate; ATPase, adenosine triphosphatase.

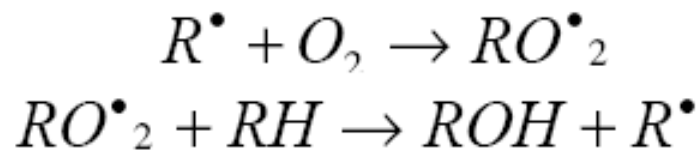
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#18]

### Кисневий ефект

Наявність кисню призводить до значного посилення пошкоджуючої дії іонізуючих випромінювань:



Формування **органічного перекисного радикалу**  $RO_2^\bullet$  може індукувати ланцюгову реакцію в органічних молекулах:



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#19]

**ROS**

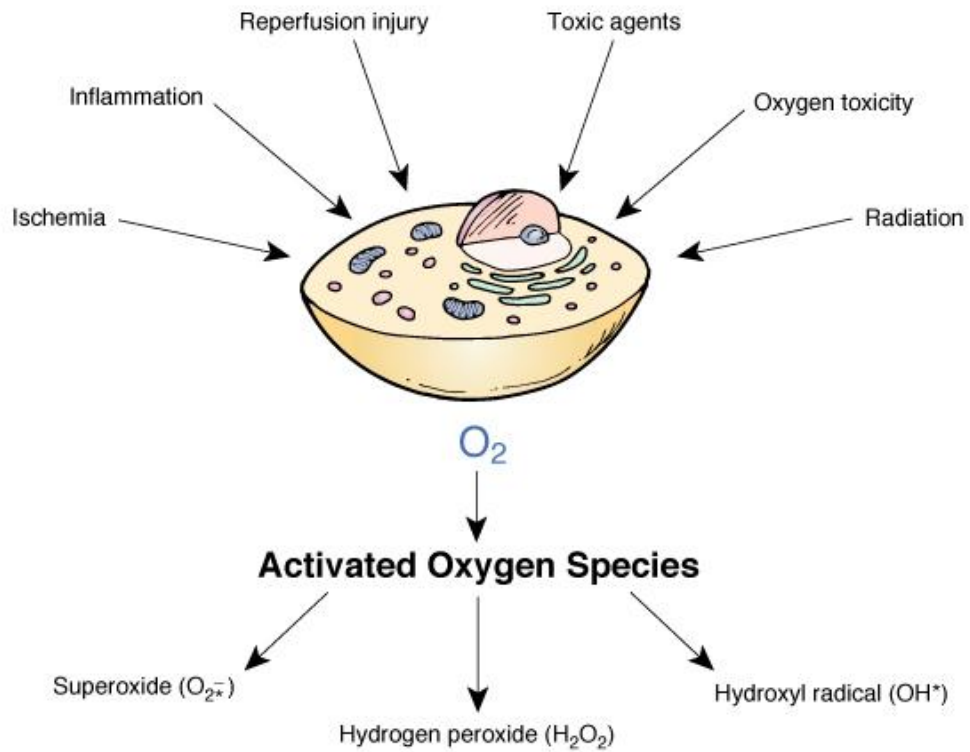


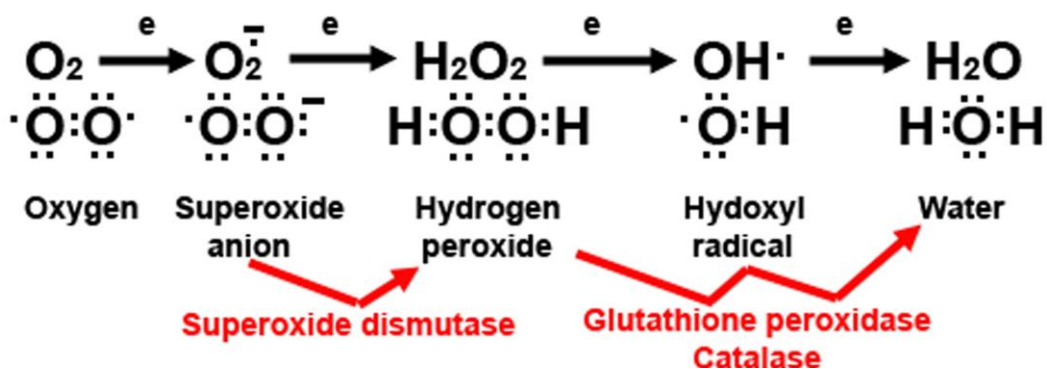
Figure 5-6 Generation of free radicals.

Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins. Instructor's Resource CD-ROM to Accompany *Porth's Pathophysiology: Concepts of Altered Health States, Seventh Edition*.

[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#20]

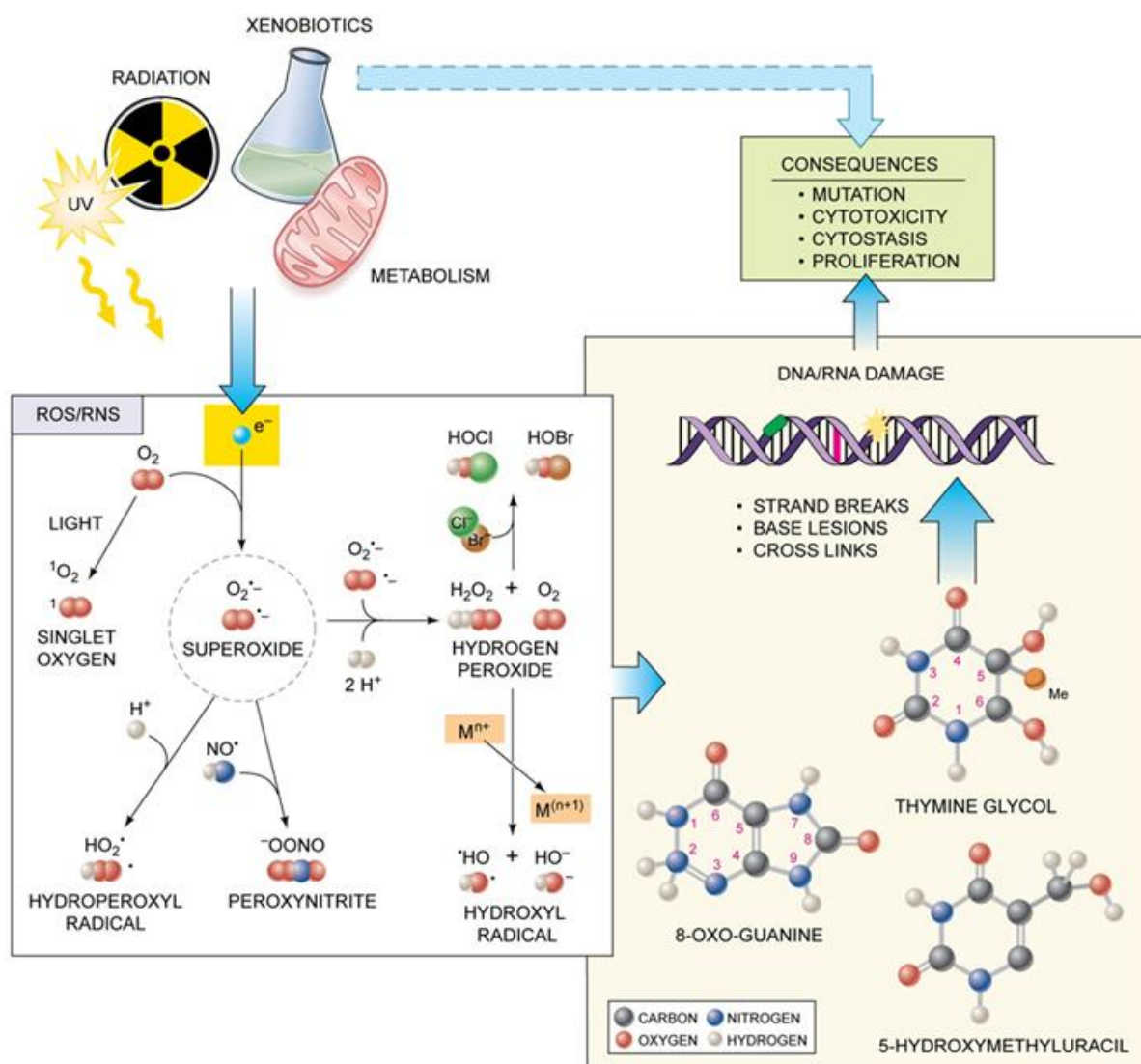
**ROS**

## Formation and Elimination of Reactive Oxygen Species (ROS)



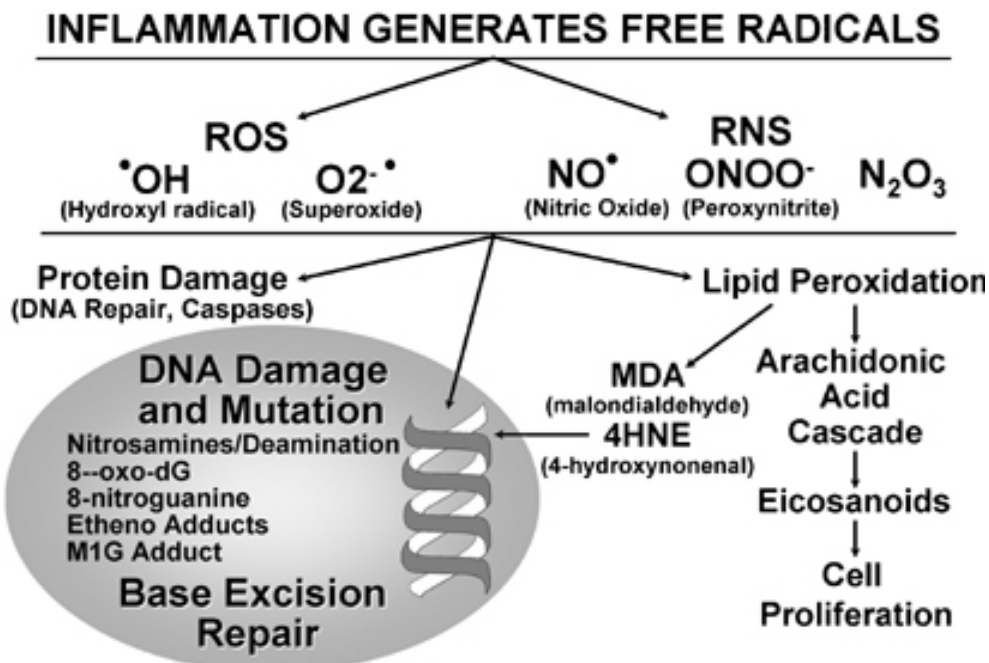
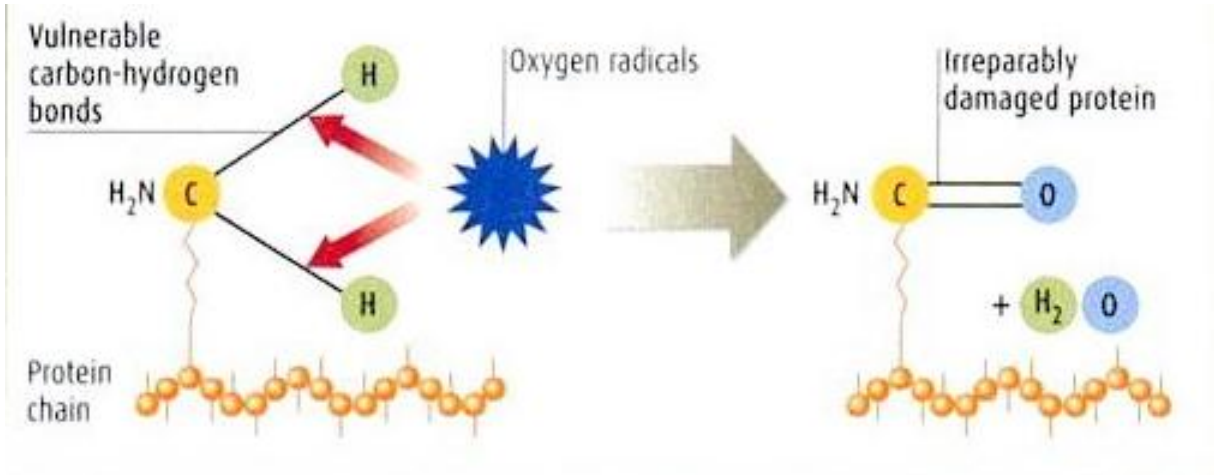
[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#21]

### ROS & RNS



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#22]

ROS / RNS & білки & DNA



[sheva\_medu\_mag01\_CHUMBALYK\_L\_5 RB#23]



# ROS impairs mitochondrial function

