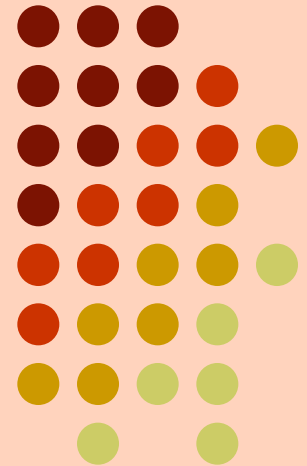


НЕПРЯМА ДІЯ ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ ТА НАСЛІДКИ РАДІАЦІЙНО-ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ КЛІТИННИХ ПРОЦЕСІВ

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



PHYSICS

Radiation is absorbed

initial products:

1. ions
2. excited molecules
3. free radicals

Less than a nanosecond

CHEMISTRY

Secondary reactions

result in changes to:

1. DNA
2. proteins
3. other molecules

Less than seconds

BIOLOGY

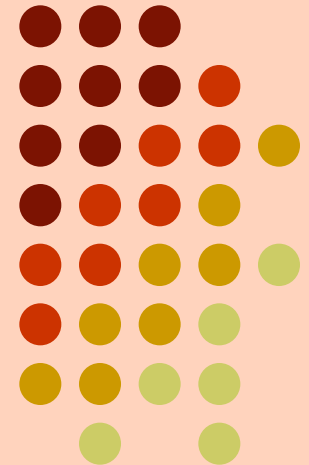
Biological effects

may give:

1. cell death
2. mutations
3. cancer

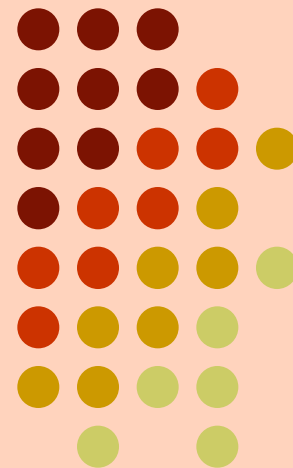
Days to years

T I M E A X I S

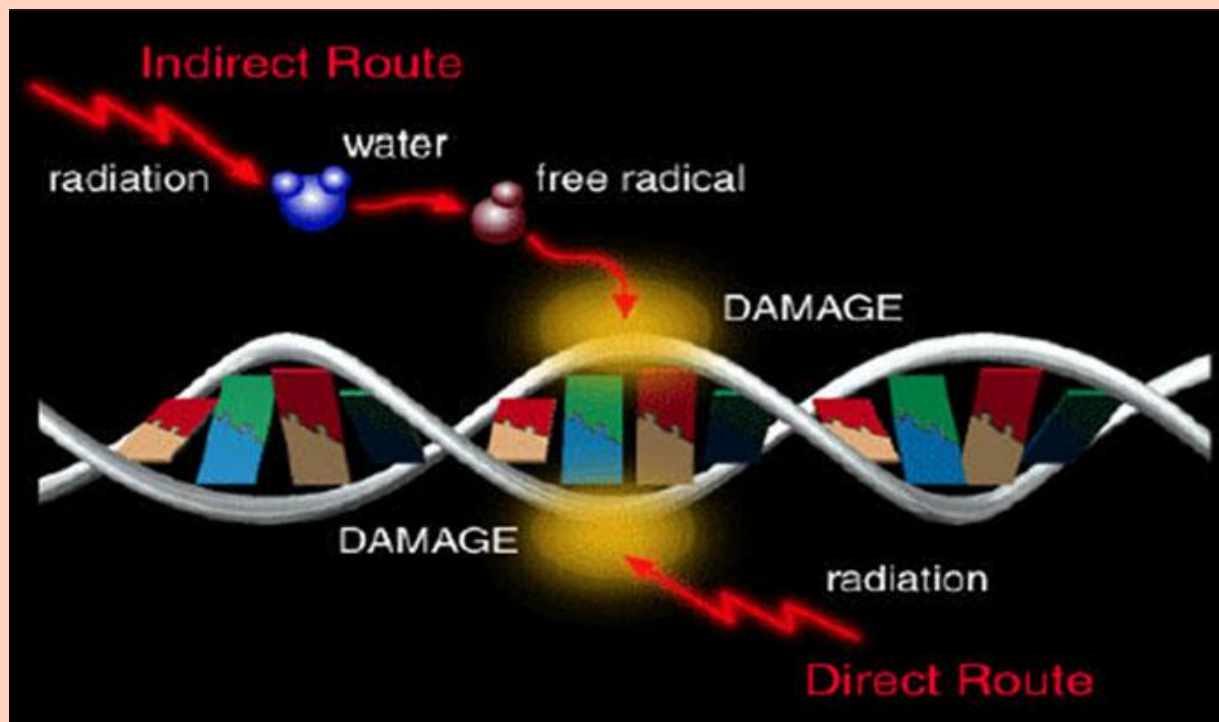
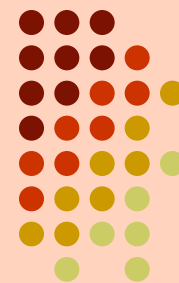


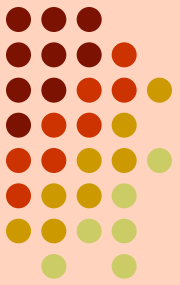


. Динамика основных этапов радиационного повреждения клетки



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)

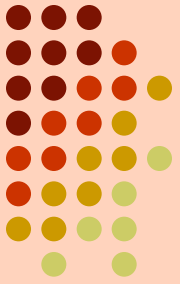




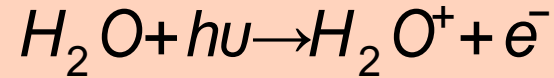
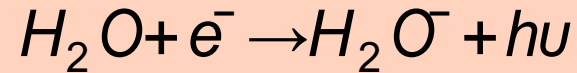
Розподіл поглинутої енергії при опроміненні клітини:

- ▶ 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%

Радіоліз води :



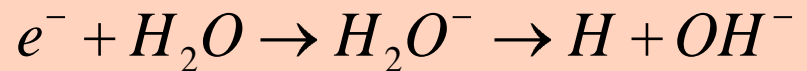
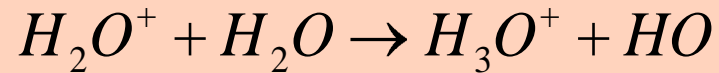
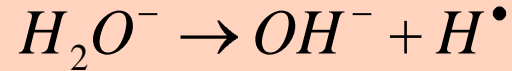
- Під дією іонізуючого випромінювання утворюється **аніон** або **катион** води:



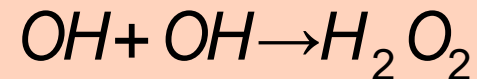
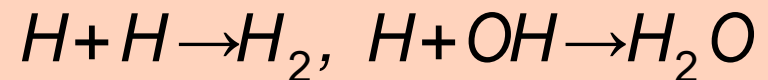
- Вони є нестійкими і самовільно розпадаються, формуючи активні **вільні радикали**:

або:

- **іон H_2O^+** та **електрон e^-** взаємодіють з молекулою води, утворюючи стійкі у воді **іони гідроксонію H_3O^+** та **гідроксилу OH^-** :



- **Атомарний водень H** і **гідроксильний радикал OH** не стійкі, вони взаємодіють між собою:



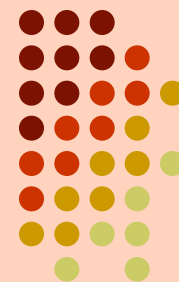
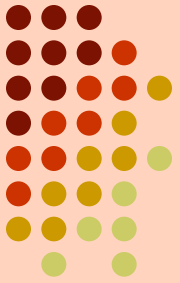


Таблица 3.1

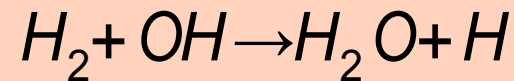
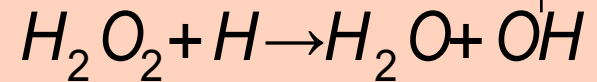
Свободно-радикальные продукты радиолиза воды

Реакции радиолиза воды	Реакции рекомбинации
$\text{H}_2\text{O} - e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^*$	$\text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
$\text{H}_2\text{O} + e^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^*$	$\text{H}^* + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
$\text{H}_2\text{O}^+ + e^- \rightarrow \text{H}^*\text{O} \rightarrow \text{H}^* + \text{OH}^*$	$2\text{OH}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^* + \text{HO}_2^*$	$2\text{HO}_2^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
$^*\text{O}_2 + \text{H} \rightarrow \text{HO}_2^*$	$\text{HO}_2^* + \text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\text{HO}_2^* + e^- \rightarrow \text{HO}_2^-$	$\text{HO}_2^- + \text{H}^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$e^-_{\text{aq}} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^*$	$2\text{H}^* \rightarrow \text{H}_2$
$e^-_{\text{aq}} + \text{H}^* \rightarrow \text{H}^*$	$2\text{H}^* \rightarrow \text{H}_2$

Радіоліз води :



- **Перекис водню H_2O_2 і молекулярний водень H** здатні взаємодіяти з радикалами H і OH , утворюючи **воду H_2O** :

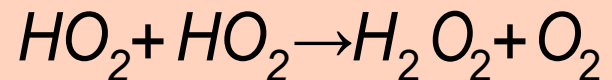
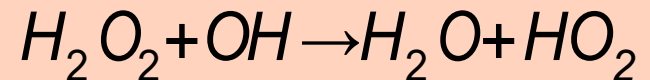


- Таким чином, маємо цикл процесів:

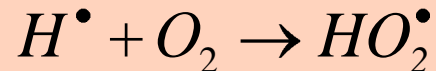
вода \Rightarrow іони (H_2O^+), $e^- \Rightarrow$ радикали (H^\bullet і OH^\bullet) \Rightarrow

\Rightarrow молекулярні продукти радіолізу (H_2 , H_2O_2) \Rightarrow вода

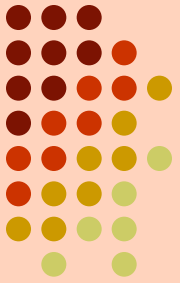
- Разом з тим, молекулярні продукти можуть перетворюватись в **радикал гідропероксиду HO_2** і знову в **перекис водню H_2O_2** :



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



Радіоліз води :



- Також виникає стабілізована форма електрона – **гідратований електрон e^-_{aq}** .

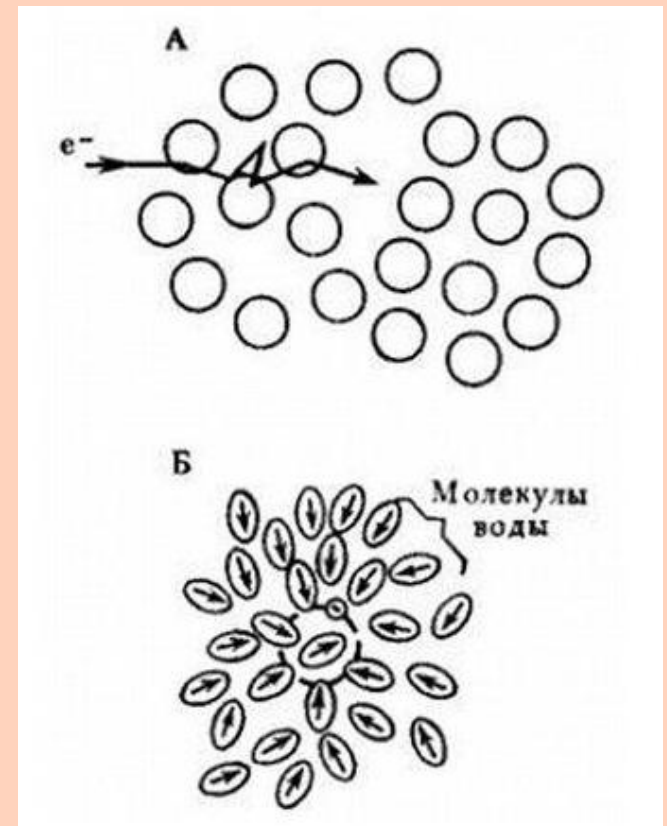
- $100 \text{ eV} \rightarrow 4\text{H}_2\text{O}_{(4*5,2 \text{ eV})} + Q_{\sim 80\%}$.
- Довжина пробігу продуктів іонізації 3-10 нм

У водному середовищі при рН =7,0 співвідношення

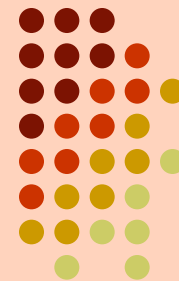
ОН : e^-_{aq} : Н = 2,6 : 2,6 : 0,6

Окисники: H_2O_2 , HO_2^\cdot

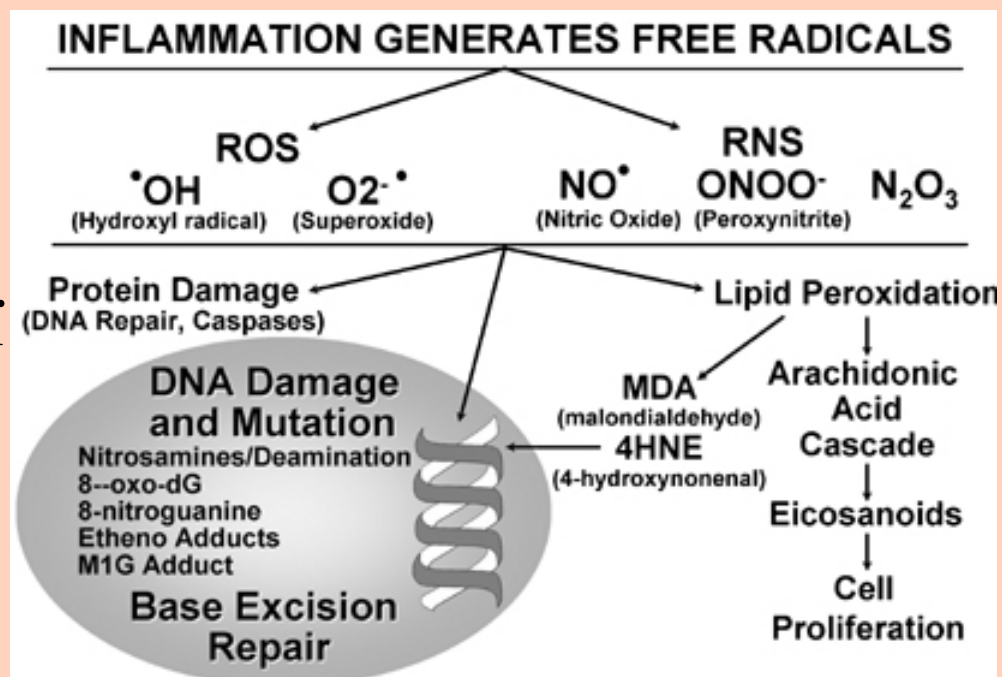
Відновники: e^-_{aq} .

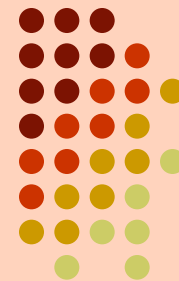


Радіаційно-хімічні перетворення (радіоліз радикалами води) ДНК



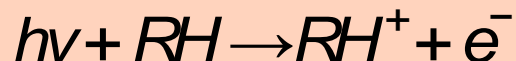
- Міграція про ланцюгу ДНК дефекту (“дірки”) зазвичай призводить в кінці кінців до пошкодження тимінової основи.
- Як наслідки — утворення розривів ланцюга, модифікація основ, відщеплення основ.



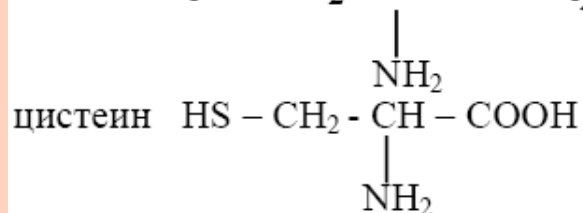
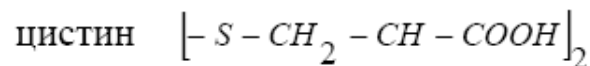
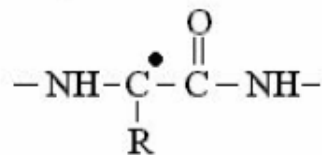
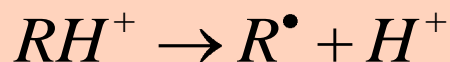


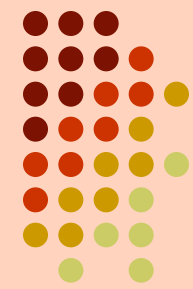
Радіаційно-хімічне перетворення білків

- 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 (α -вуглецевий атом пептидного зв'язку, атом сірки):

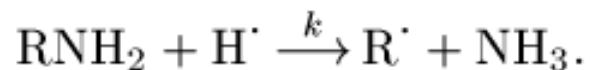
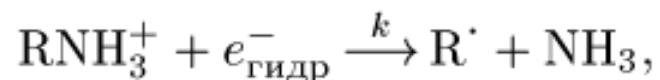




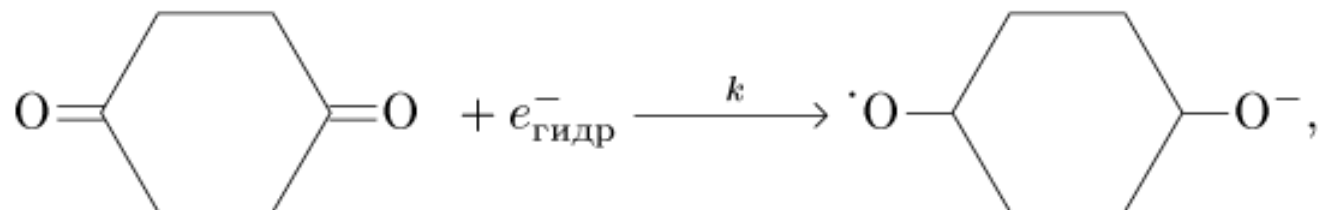
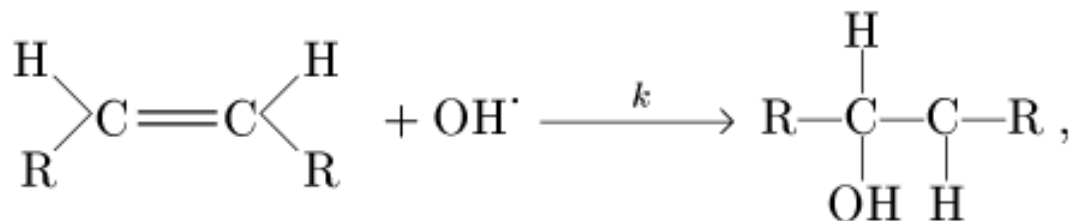
1) Отрыв атома водорода:

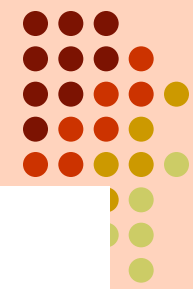


2) Реакции диссоциации:

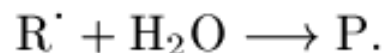


3) Реакции присоединения:

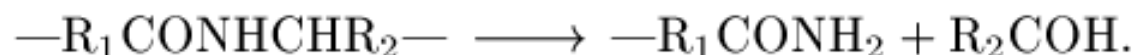




3) Реакции гидролиза:

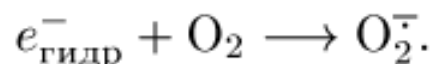
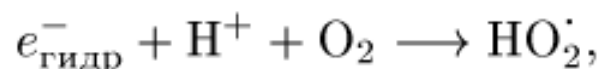
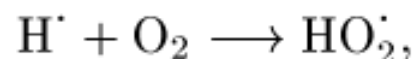


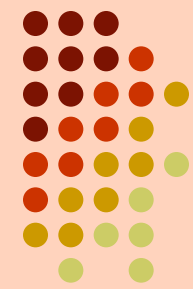
Пример такой реакции — расщепление пептидной связи при облучении раствора белка:



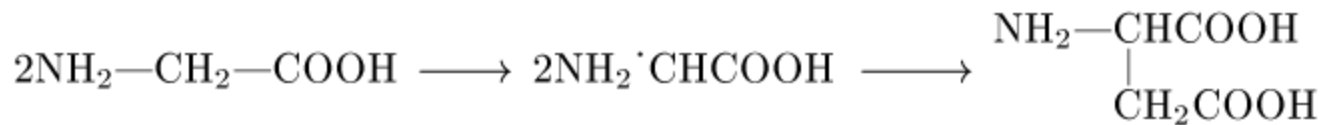
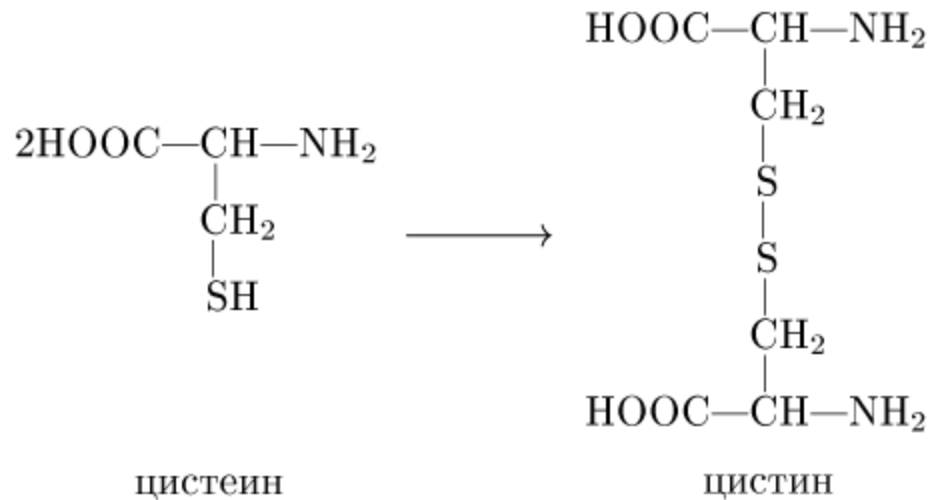
4) Присоединение кислорода.

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

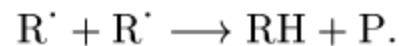




1) Димеризация и присоединение:



2) Реакции диспропорционирования:



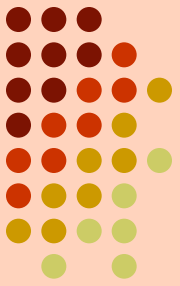
Радіаційно-хімічне перетворення білків:

Наслідки – порушення структури:

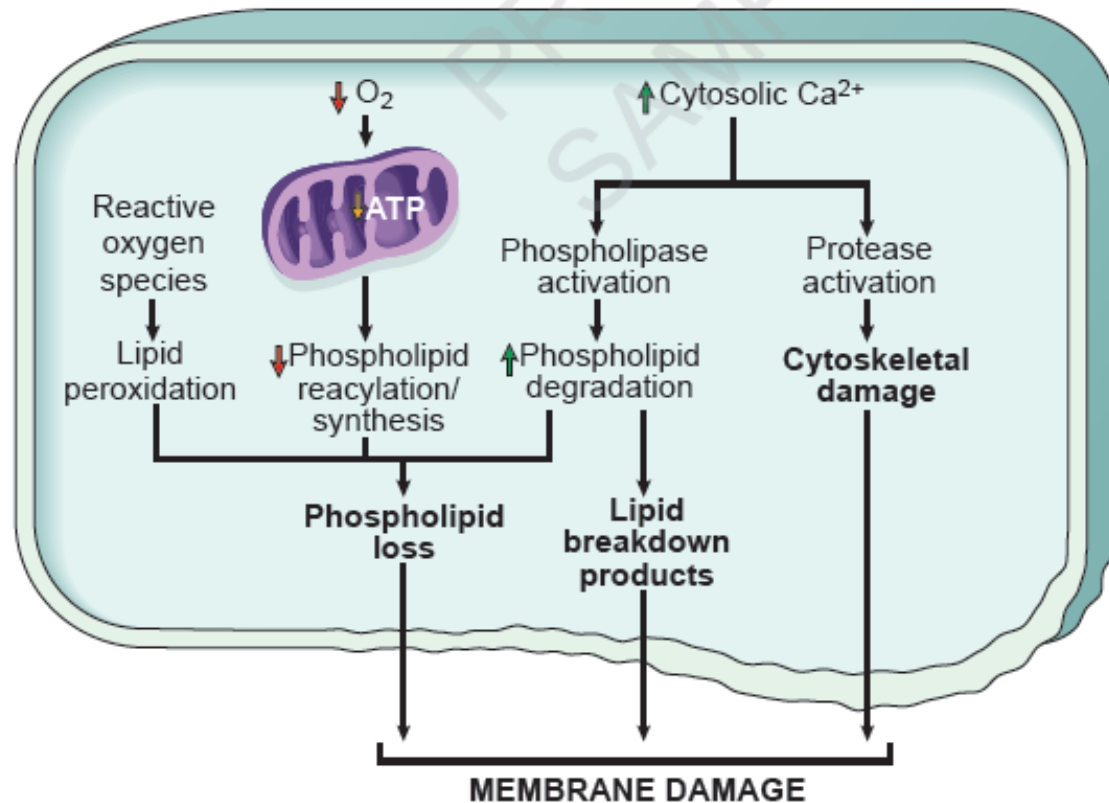
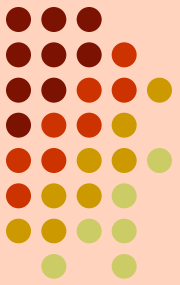
- Руйнування Н-зв'язків;
- Розриви сульфгідрильних зв'язків;
- Розриви пептидних зв'язків;
- Формування зшивок між пептидними ланцюгами;
- Відщеплення груп NH_3 , H_2S .

- Зміна структури білків

- Зміна здатності до виконання функції



Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

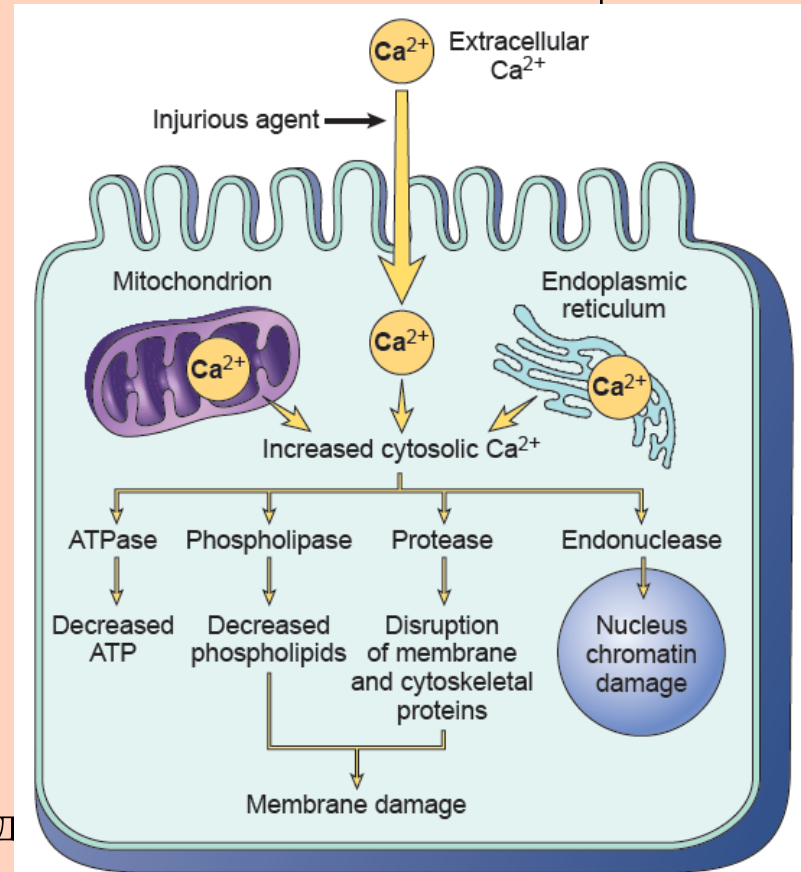


Mechanisms of membrane damage in cell injury. Decreased O_2 and increased cytosolic Ca^{2+} are typically seen in ischemia but may accompany other forms of cell injury. Reactive oxygen species, which are often produced on reperfusion of ischemic tissues, also cause membrane damage (not shown).

Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

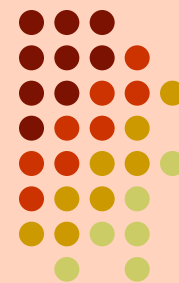
Порушення проникності мембран при радіаційних пошкодженнях клітин відбувається внаслідок:

- 1- зниження синтезу фосfolіпідів (внаслідок пригнічення синтезу АТФ в мітохондріях)
- 2- підвищення рівня руйнування фосfolіпідів (внаслідок активації фосfolіпаз підвищеним рівнем внутрішньоклітинного Ca^{2+})
- 3- пошкодження мембран активними формами кисню (АФК)
- 4- продукти руйнування мембранних ліпідів працюють як детергенти і самі пошкоджують мембрани

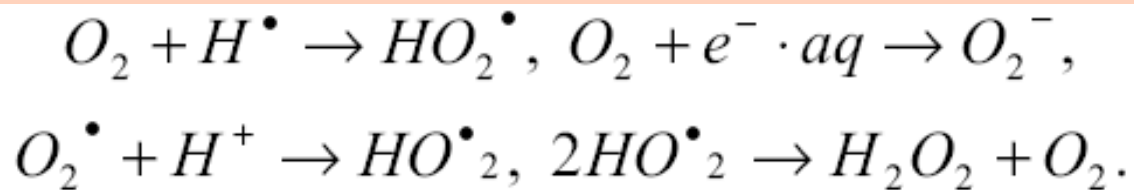


Sources and consequences of increased cytosolic calcium in cell injury. ATP, Adenosine triphosphate; ATPase, adenosine triphosphatase.

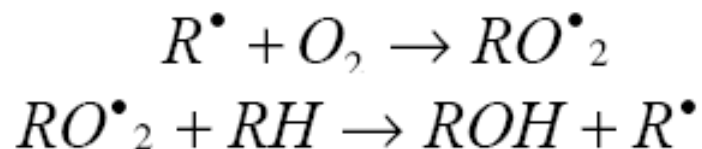
Кисневий ефект



Наявність кисню призводить до значного посилення пошкоджуючої дії іонізуючих випромінювань:



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



ROS

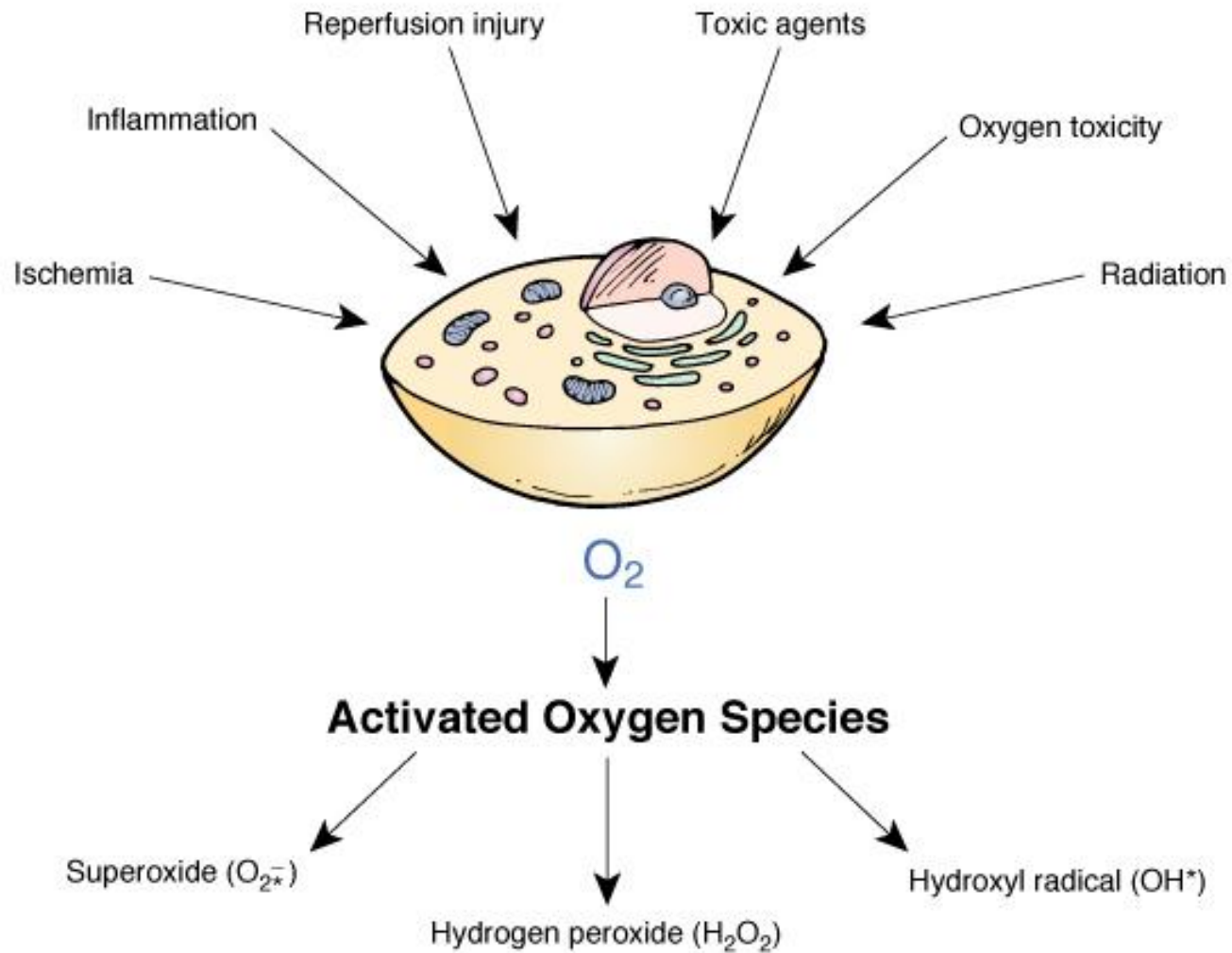
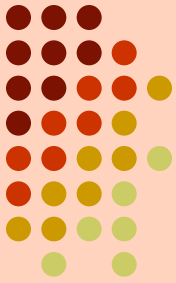


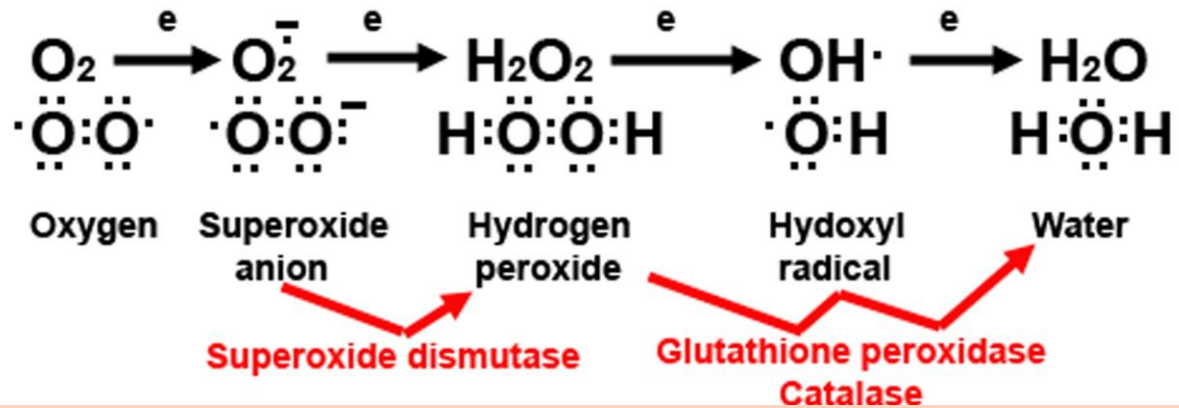
Figure 5-6 Generation of free radicals.

ROS

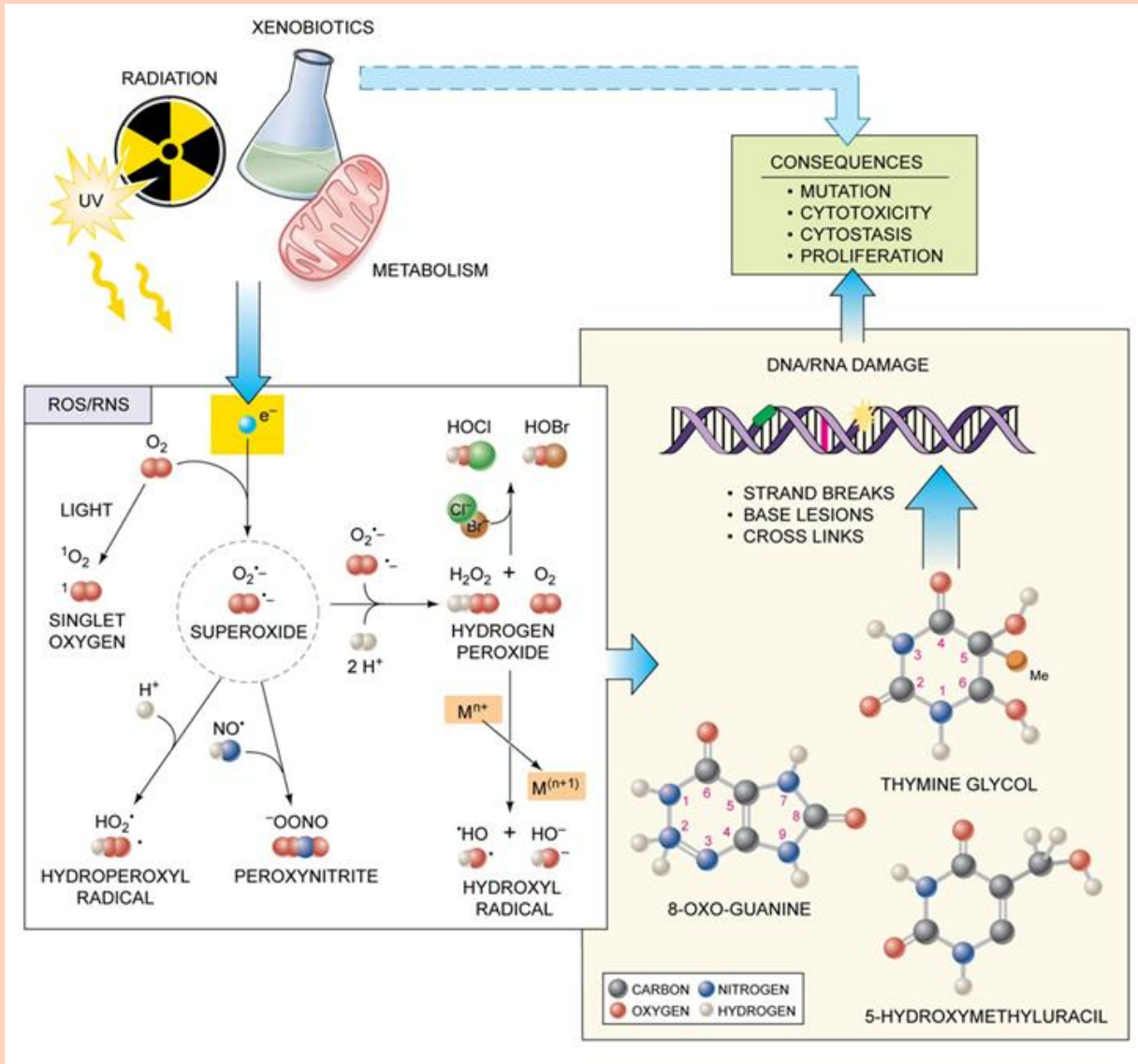
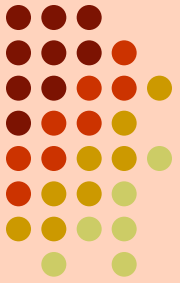


ROS impairs mitochondrial function **abcam®**

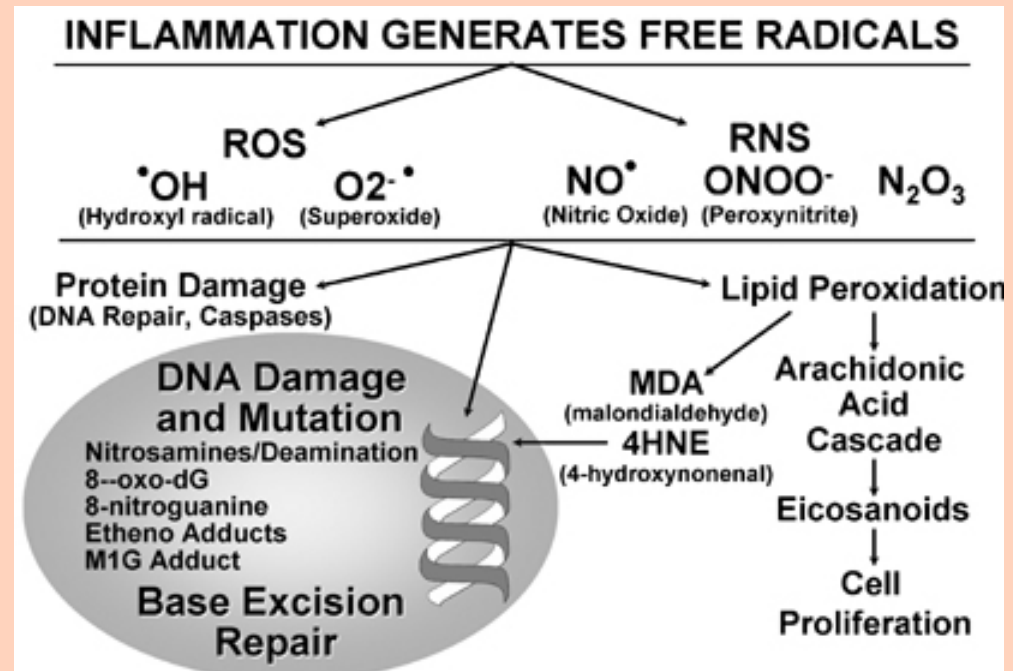
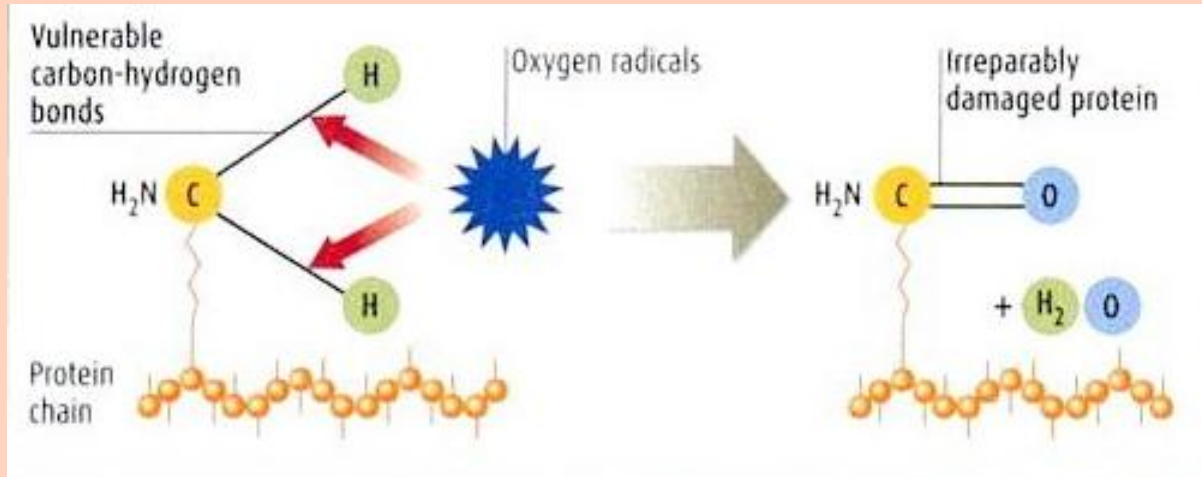
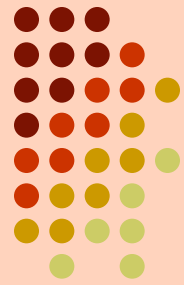
Formation and Elimination of Reactive Oxygen Species (ROS)

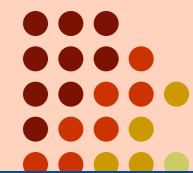


ROS & RNS



ROS / RNS & білки & DNA





ROS impairs mitochondrial function

abcam[®]
discover more

