

Тема 3 -БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ



Вопросы :

- 1. Молекулярные аспекты биологического действия ионизирующих излучений и поражения на уровне клеток организма**
- 2. Радиочувствительность клеток, тканей, органов и организмов**
 - 2.1 Понятие радиочувствительности (радиорезистентности)**
 - 2.2 Радиочувствительность клеток**
 - 2.3 Радиочувствительность тканей**
 - 2.4 Радиочувствительность животных и растительных организмов**

В развитии поражения после воздействия ионизирующих излучений выделяют несколько стадий:

- ❖ физическую,**
- ❖ физико-химическую,**
- ❖ химическую,**
- ❖ биологическую.**

Основные стадии в действии ионизирующих излучений на биологические системы

Стадия	Процессы	Продолжительность
Физическая	Поглощение энергии излучения; образование ионизированных и возбужденных атомов и молекул	10^{-16} - 10^{-15} с
Физико-химическая	Перераспределение поглощенной энергии внутри молекул и между ними, образование свободных радикалов	10^{-14} - 10^{-11} с
Химическая	Реакции между свободными радикалами и интактными молекулами. Образование широкого спектра молекул с измененными структурами и функциональными свойствами	10^{-6} - 10^{-3} с
Биологическая	Последовательное развитие поражения на всех уровнях биологической организации: от субклеточного до организменного; развитие процессов биологического усиления и репарационных процессов	Секунды – годы

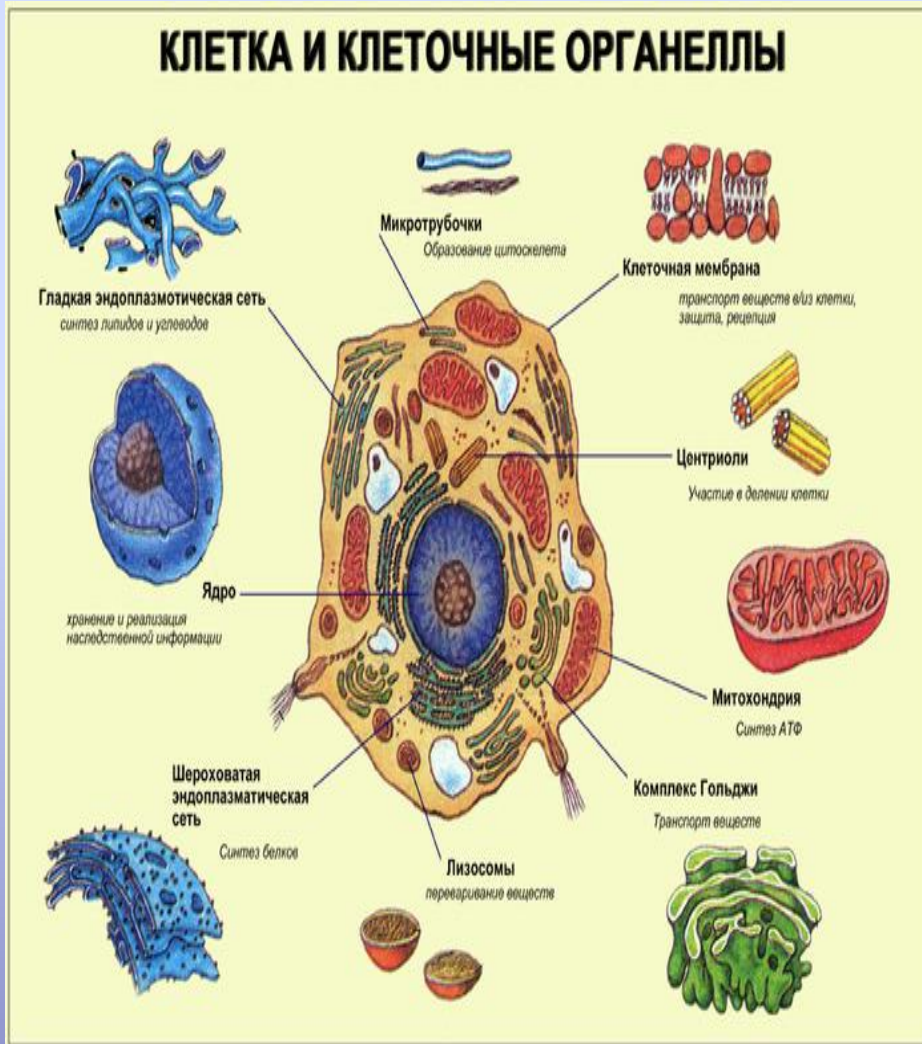
1 Молекулярные аспекты биологического действия ионизирующих излучений и поражения на уровне клетки

Биологические эффекты ионизирующих излучений наблюдаются после поглощения исключительно малого количества энергии. Облучение летальной для млекопитающих дозой ~ 10 Гр эквивалентно повышению их температуры не более, чем на $\sim 0,01$ C⁰. Для человека тепловой эффект менее, чем от чашки теплого чая. Самый незначительный ожог сопровождается передачей большего количества энергии - что Н. В. Тимофеев-Рессовский называл **основным радиобиологическим парадоксом**. Он заключается в несоответствии между малостью поглощенной энергии и крайней степенью выраженности реакций биологического объекта вплоть до летального эффекта.

Радиобиологический парадокс



Основной структурной единицей как растительных, так и животных организмов является клетка. Клетка эукариотических организмов имеет во многом морфологические и функциональные сходства.



Клетки имеют достаточно сложную структуру, основными компонентами которой являются:

- клеточная мембрана, отделяющая внутриклеточную среду (цитоплазму) от внешней;
- ядро, окруженное ядерной мембраной;
- митохондрии, отделенные от цитоплазмы специальной мембраной;
- комплекс Гольджи,
- лизосомы;
- более мелкие, не ограниченные специальной мембраной структуры (рибосомы, микрофиламенты и микротрубочки).

Автономные структуры (ядро, митохондрии, рибосомы) называют органеллами.

Схема строения животной клетки

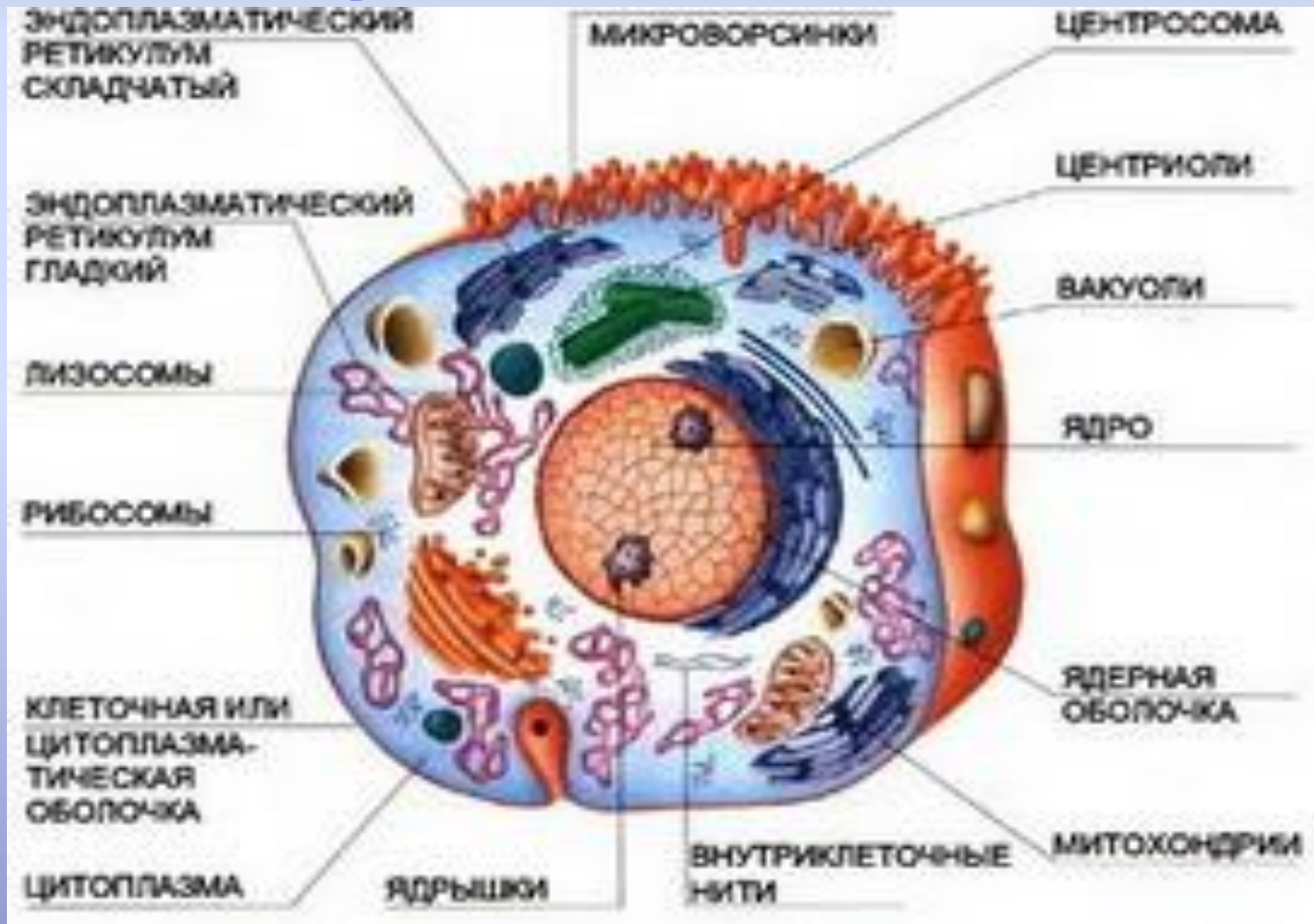
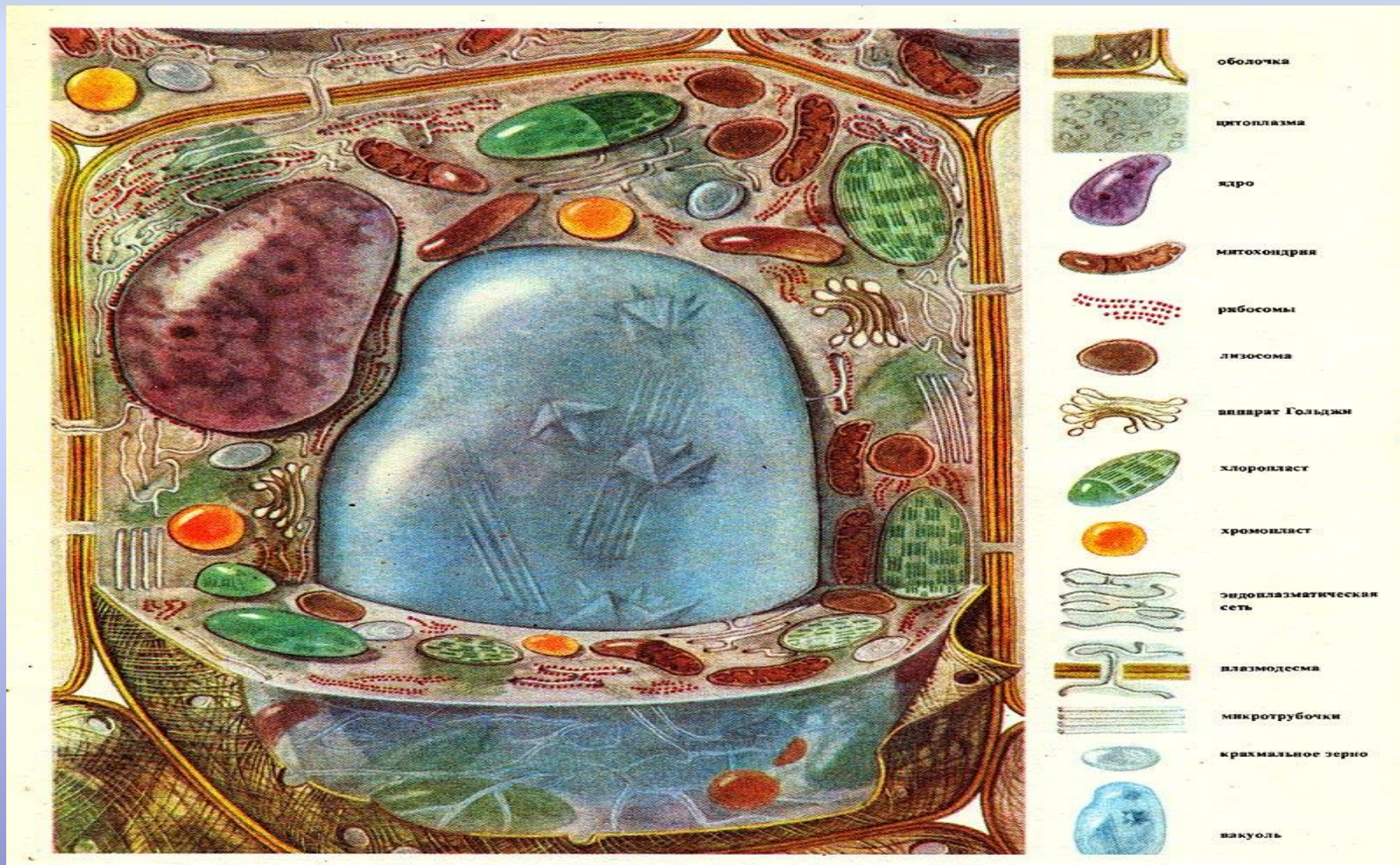
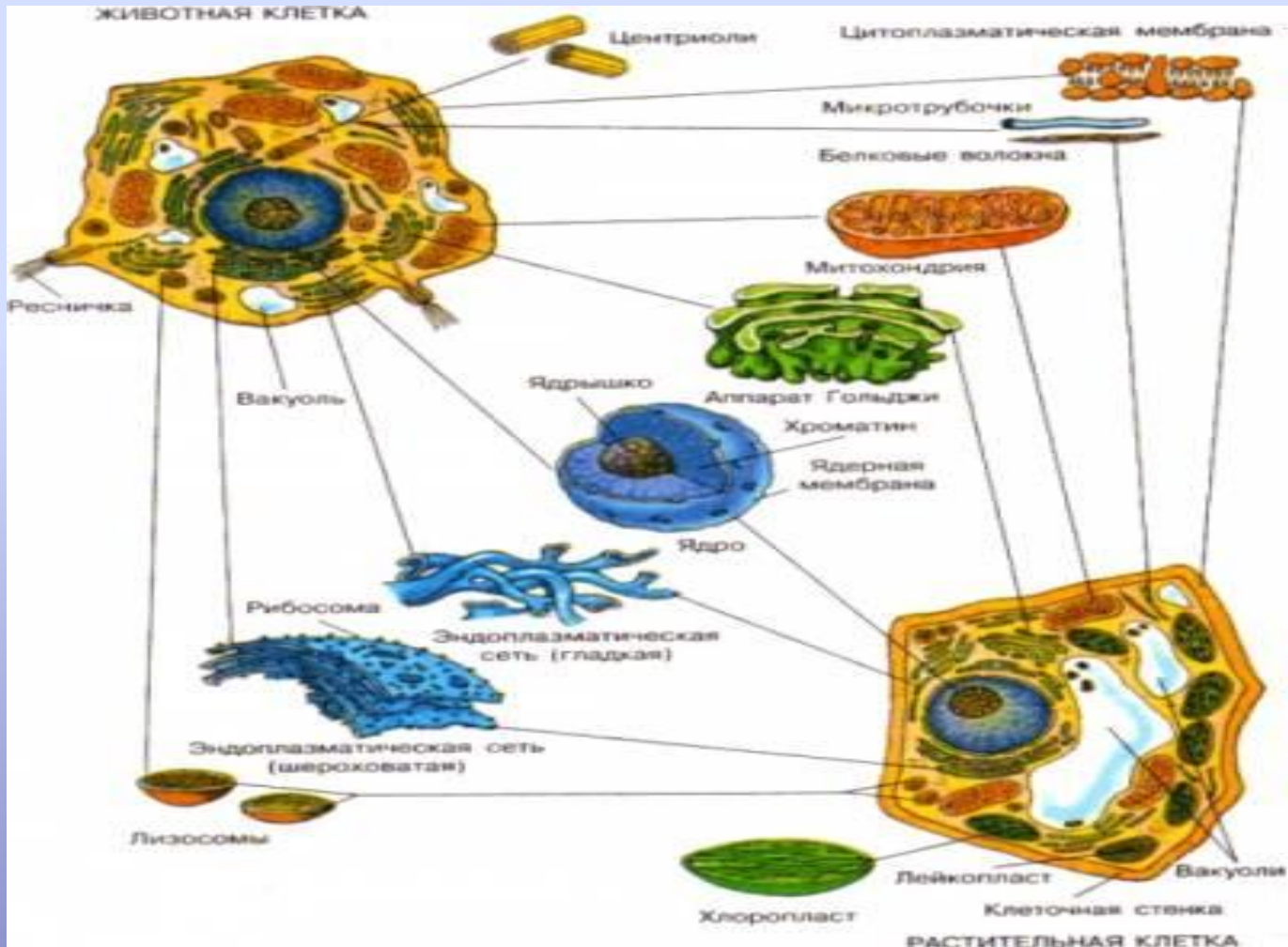


Схема строения растительной клетки



Различия между животной и растительной клеткой



Различия между животной и растительной клеткой

Растительная клетка отличается от животной клетки следующими особенностями строения:

1) Растительная клетка имеет клеточную стенку (оболочку).

Клеточная стенка находится за пределами **плазмалеммы** (цитоплазматической мембраны) и образуется за счет деятельности органоидов клетки. Основу клеточной стенки составляет **целлюлоза (клетчатка)**.

2) У растений в клетке имеются особые органоиды — пластиды.

Различают три вида пластид:

- *лейкопласты* — бесцветные пластиды, в которых из моносахаридов и дисахаридов синтезируется крахмал (есть лейкопласты, запасающие белки или жиры);
- *хлоропласты* — зеленые пластиды, содержащие пигмент хлорофилл, где осуществляется фотосинтез;
- *хромoplastы*, накапливающие пигменты из группы каротиноидов, которые придают им окраску от желтой до красной.

3) В растительной клетке имеются вакуоли, ограниченные мембраной - тонопластом. У растений слабо развита система выделения отходов, поэтому вещества, ненужные клетке, накапливаются в вакуолях. Кроме того, ряд накапливаемых веществ определяют осмотические свойства клетки.

4) В растительной клетке отсутствуют центриоли (клеточный центр).

Молекулярная организация клетки

Органеллы

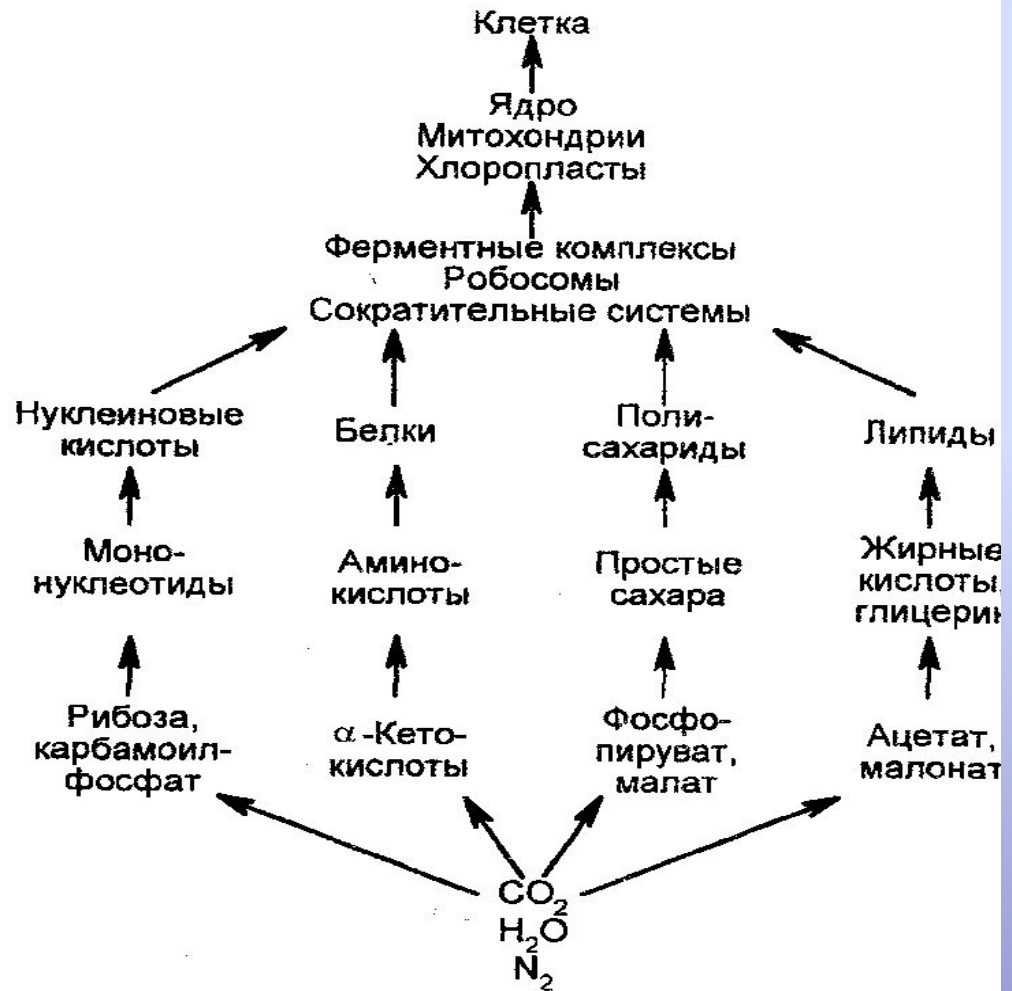
Надмолекулярные комплексы
(мол. вес частиц 10^6-10^9)

Макромолекулы
(мол. вес 10^3-10^9)

Строительные блоки
(мол. вес 100-350)

Промежуточные соединения
(мол. вес 50-250)

Предшественники, поступающие из среды
(мол. вес 18-44)

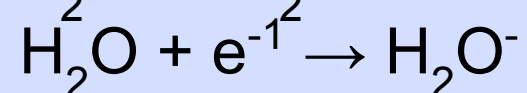
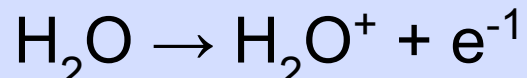


При облучении биологических объектов 50 % поглощенной энергии в клетке приходится на воду (происходит радиолиз), а другие 50 % – на органеллы клетки и растворенные вещества.

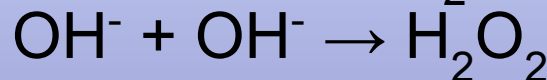
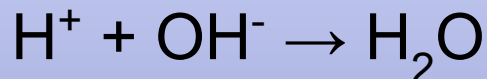
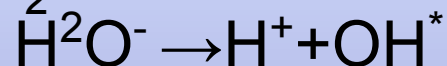
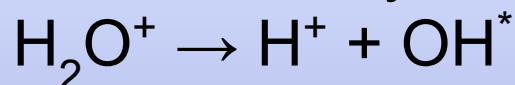
Радиолизом называют любые химические превращения, протекающие при поглощении веществом энергии ионизирующего излучения.

Вещества, образующиеся в результате радиолиза, называют *продуктами радиолиза*.

При взаимодействии ИИ с водой происходит выбивание электронов из молекул воды с образованием молекулярных ионов:



Возникающие ионы воды, в свою очередь, распадаются с образованием ряда радикалов, которые также взаимодействуют между собой:

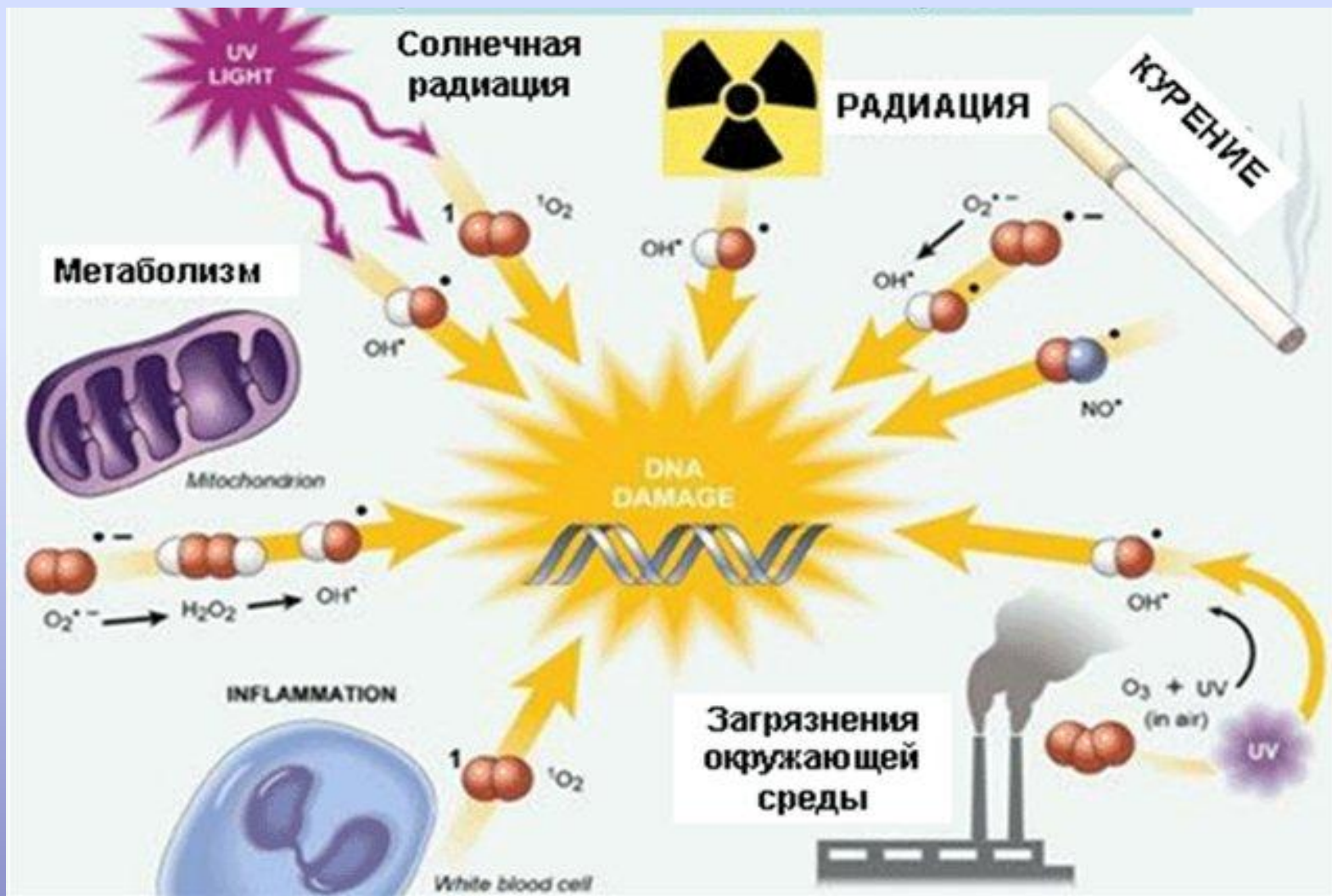


Основной эффект лучевого воздействия обусловлен такими радикалами: ионы H_3O^+ и пероксид водорода H_2O_2 , а также супероксидный анион-радикал O_2^- и гидропероксид HO_2^\bullet , обладающие высокой окислительной способностью.

Продукты радиолиза воды реагируют как **между собой, так и с макромолекулами клетки, приводя к разрушению последних**. Этот путь лучевого поражения жизненно важных структур клетки носит в радиобиологии название ***косвенного механизма действия излучения (косвенное, не прямое действие ИИ)***.

Основное повреждение макромолекулам клетки наносят *свободные радикалы* — продукты радиолиза воды, которые характеризуются чрезвычайно высокой реакционной способностью.

Схема образования свободных радикалов



Свободный радикал — это молекула или ее часть, имеющая неспаренный электрон (свободную валентность).

Ионизацию молекул («мишеней») принято называть ***прямым действием радиации.***

Прямое действие ионизирующих излучений - выделение энергии ионизирующих излучений в ключевых структурах клетки и повреждение органических молекул, ответственно за **10 — 20%** лучевого поражения.

Косвенное действие радиации при котором поражение критических структур осуществляется продуктами радиолиза окружающей их воды, ответственно за **80 - 90 %** лучевого поражения.

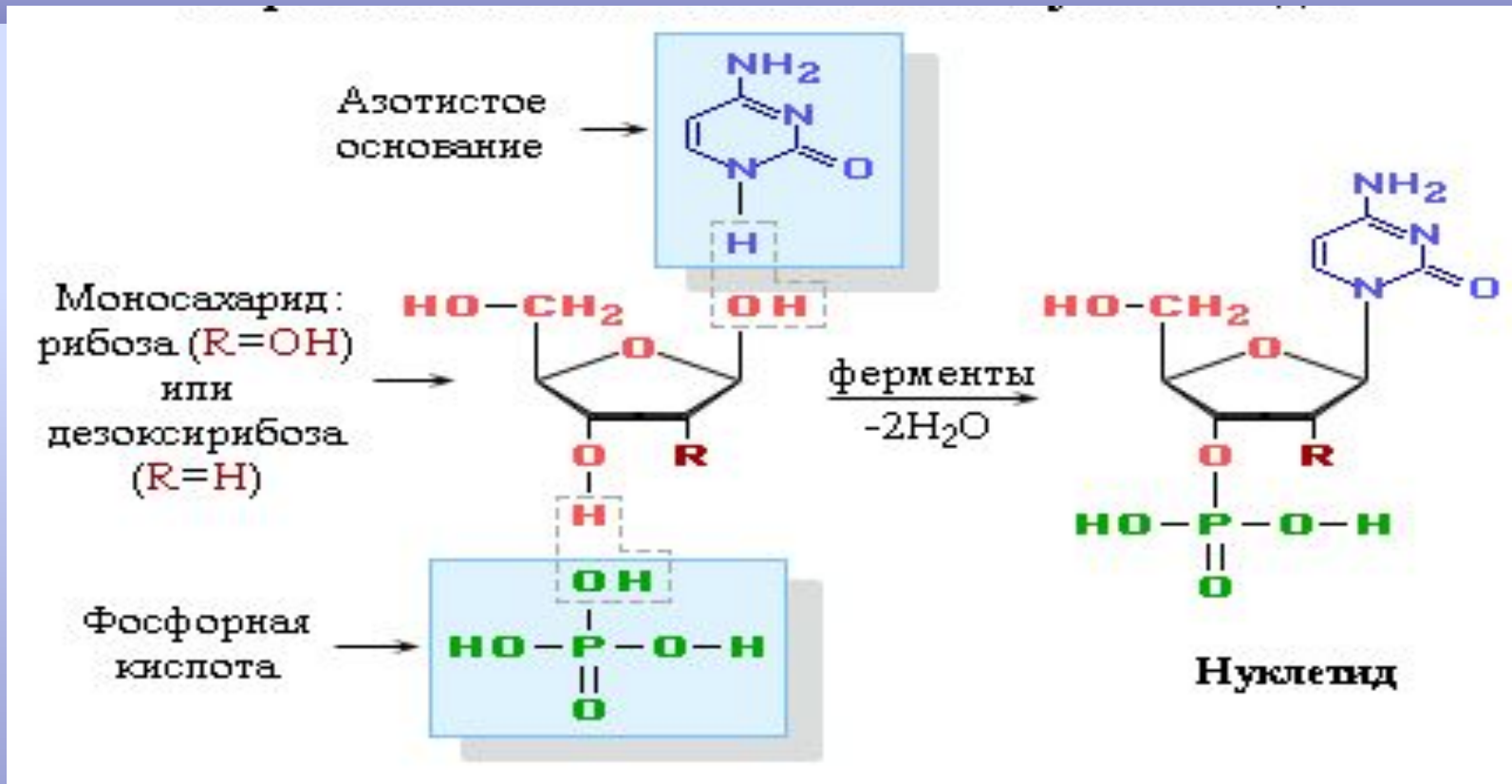
Влияние ИИ (прямое действие) и свободных радикалов (непрямое действие) на органические макромолекулы.

Поражающее действие ионизирующих излучений связано с повреждением биологически важных макромолекул клетки:

- **дезоксирибонуклеиновая (ДНК),**
- **рибонуклеиновая (РНК),**
- **линейные полимеры, состоящие из нуклеотидов, содержащих аденин (АТФ, АДФ, АМФ), гуанин, цитозин, тимин и урацил,**
- **молекулы белков, липидов, углеводов.**

Строение и биологическая роль ДНК и РНК

Полимерные формы нуклеиновых кислот называют полинуклеотидами. Они состоят из мономеров.



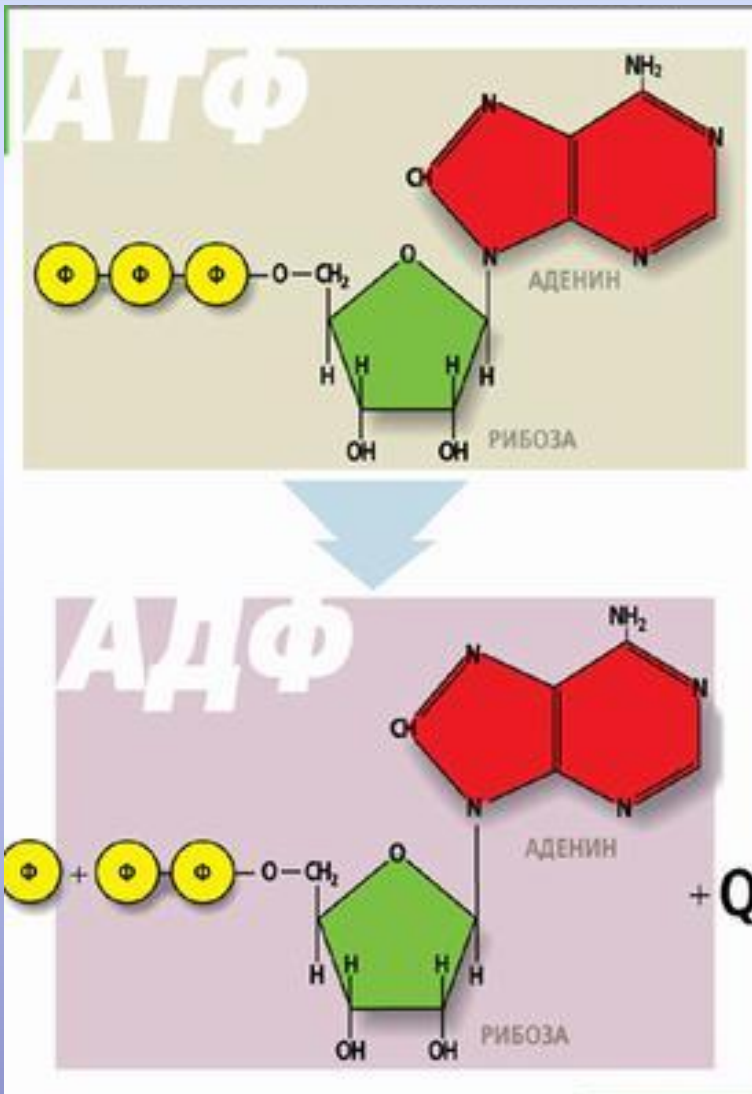
Строение и составные части мономеров

Цепочки из нуклеотидов соединяются через остаток фосфорной кислоты (фосфодиэфирная связь). Поскольку в нуклеотидах существует только два типа гетероциклических молекул, рибоза и дезоксирибоза, то и имеется лишь два вида нуклеиновых кислот — дезоксирибонуклеиновая (ДНК) и рибонуклеиновая (РНК).

Состав ДНК :. сахар — дезоксирибоза, азотистые основания: пуриновые — гуанин (G), аденин (A), пиримидиновые — тимин (T) и цитозин (C).

Состав РНК — сахар — рибоза, азотистые основания: пуриновые — гуанин (G), аденин (A), пиримидиновые урацил (U) и цитозин (C).

Схема строения АТФ и АДФ



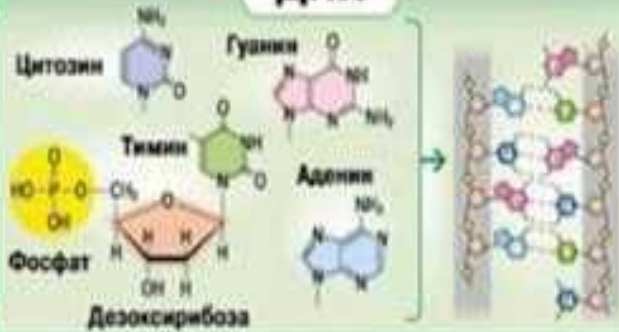
Мономерные формы нуклеотидов также встречаются в клетках и играют важную роль в процессах передачи сигналов или запасании энергии. Наиболее известный мономер РНК — [АТФ](#), аденозинтрифосфорная кислота, важнейший аккумулятор энергии в клетке.

Общая длина всех молекул ДНК в клетке человека составляет около 2 м. ДНК распределена по 46 хромосомам. Основой молекулы ДНК являются две нити (также называемые цепями, или цепочками), построенные из повторяющихся участков (нуклеотидов), образуемых **дезоксирибозой** (сахар), **фосфорной кислотой** (соединены между собой эфирными связями) и **азотистыми** (пуриновые и пиримидиновые) соединениями.

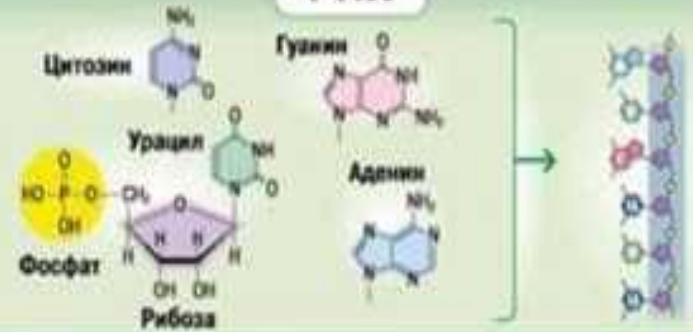
НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

СТРОЕНИЕ

ДНК



РНК



ФУНКЦИИ

Хранение наследственной информации



Передача наследственной информации из поколения в поколение



Передача наследственной информации на РНК



Транспортная РНК

Перенос аминокислот к месту синтеза белка

Рибосомальная РНК

Структурная составляющая рибосомы

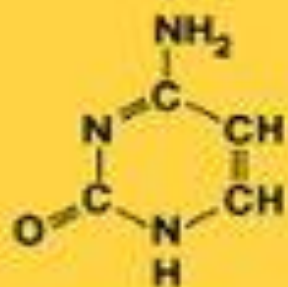
Информационная РНК

Перенос информации к месту синтеза белка

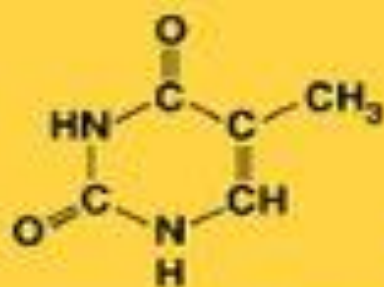


ДНК и РНК

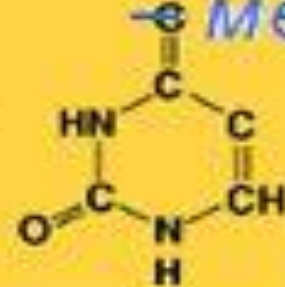
Pyrimidines *Medical*



Cytosine
C

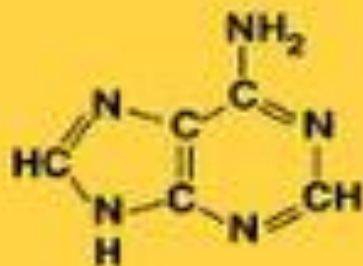


Thymine (in DNA)
T

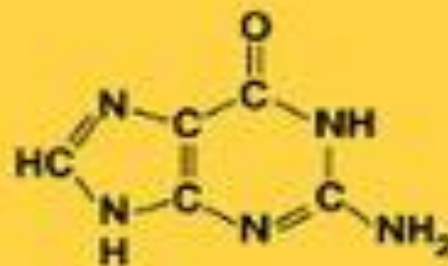


Uracil (in RNA)
U

Purines



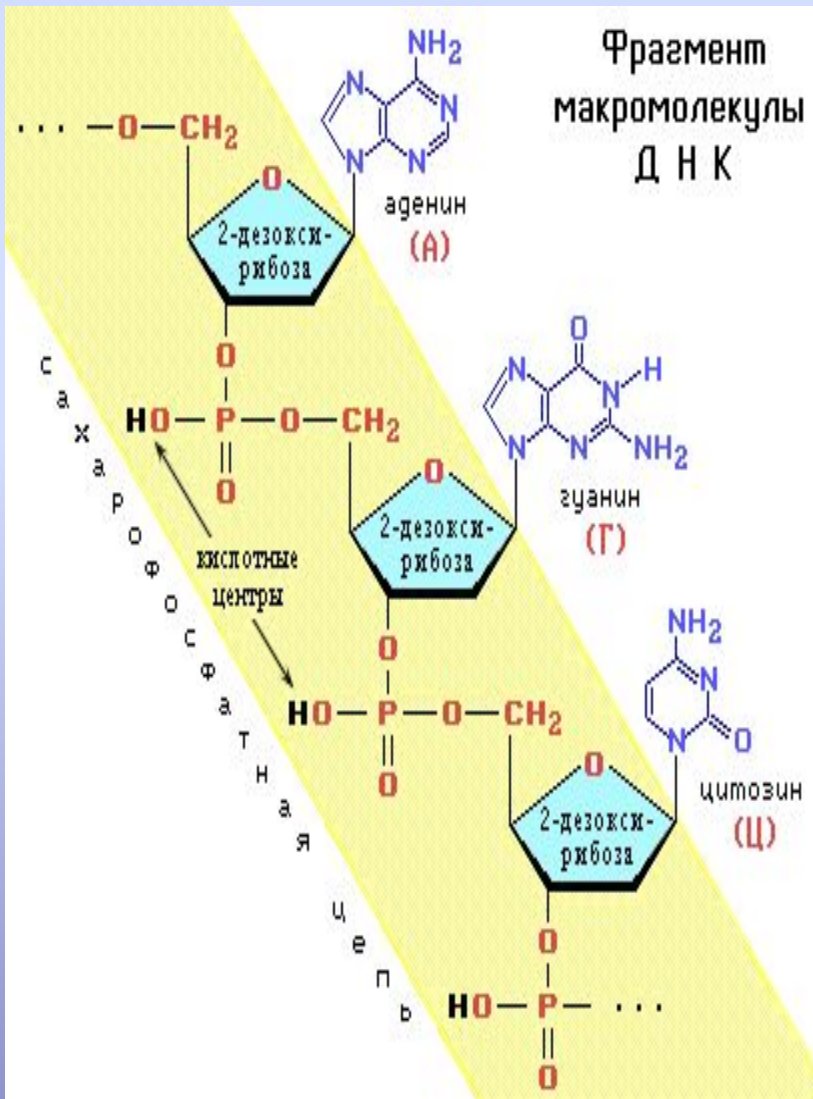
Adenine
A



Guanine
G

Пуриновые и пиримидиновые азотистые основания

Схема образования фрагмента макромолекулы ДНК



Молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных, спирально закрученных относительно друг друга цепочек.

В полинуклеотидной цепочке соседние нуклеотиды связаны между собой ковалентными связями, которые образуются между фосфатной группой одного нуклеотида и 3'-гидроксильной группой пентозы другого. Такие связи называются фосфодиэфирными. Фосфатная группа образует мостик между 3'-углеродом одного пентозного цикла и 5-углеродом следующего. Остов цепей ДНК образован, таким образом, сахарофосфатными остатками.

Нуклеотиды А и Т, Г и Ц называются *комплементарными*. В результате у всякого организма число адениловых нуклеотидов равно числу тимидиловых, а число гуаниловых — числу цитидиловых. Эта закономерность получила название «правило Чаргаффа».

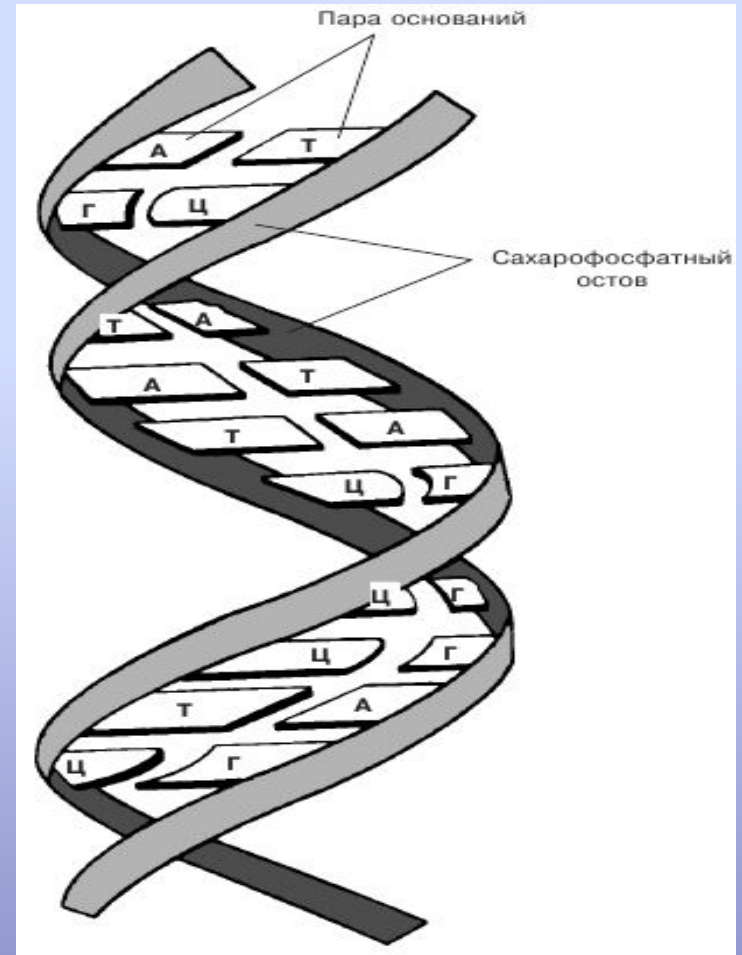
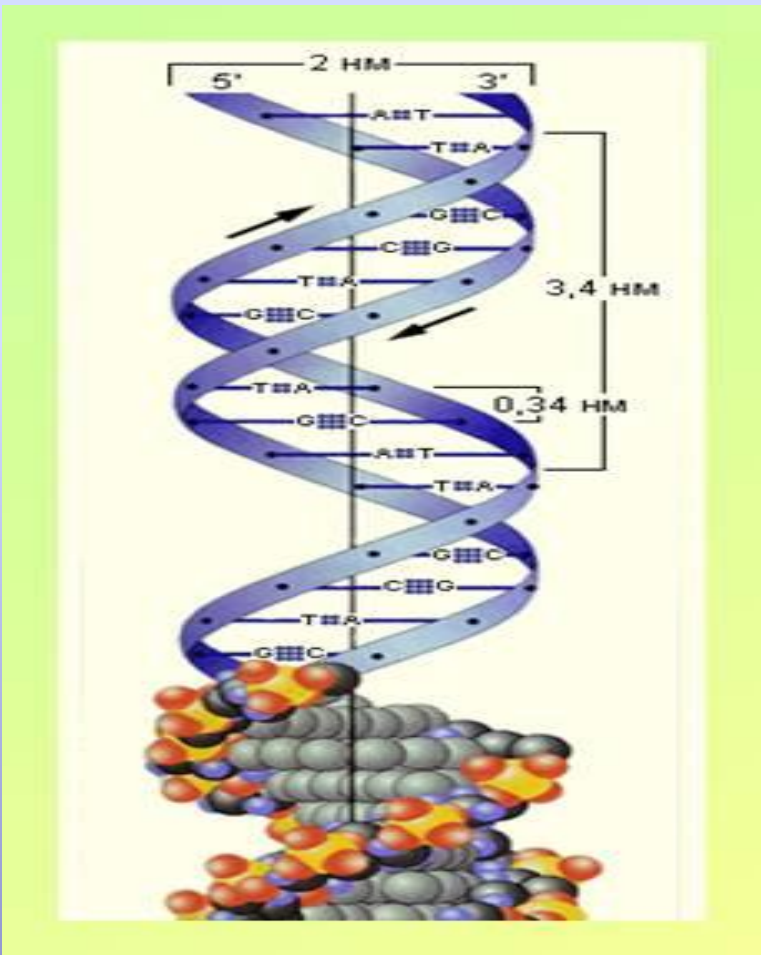
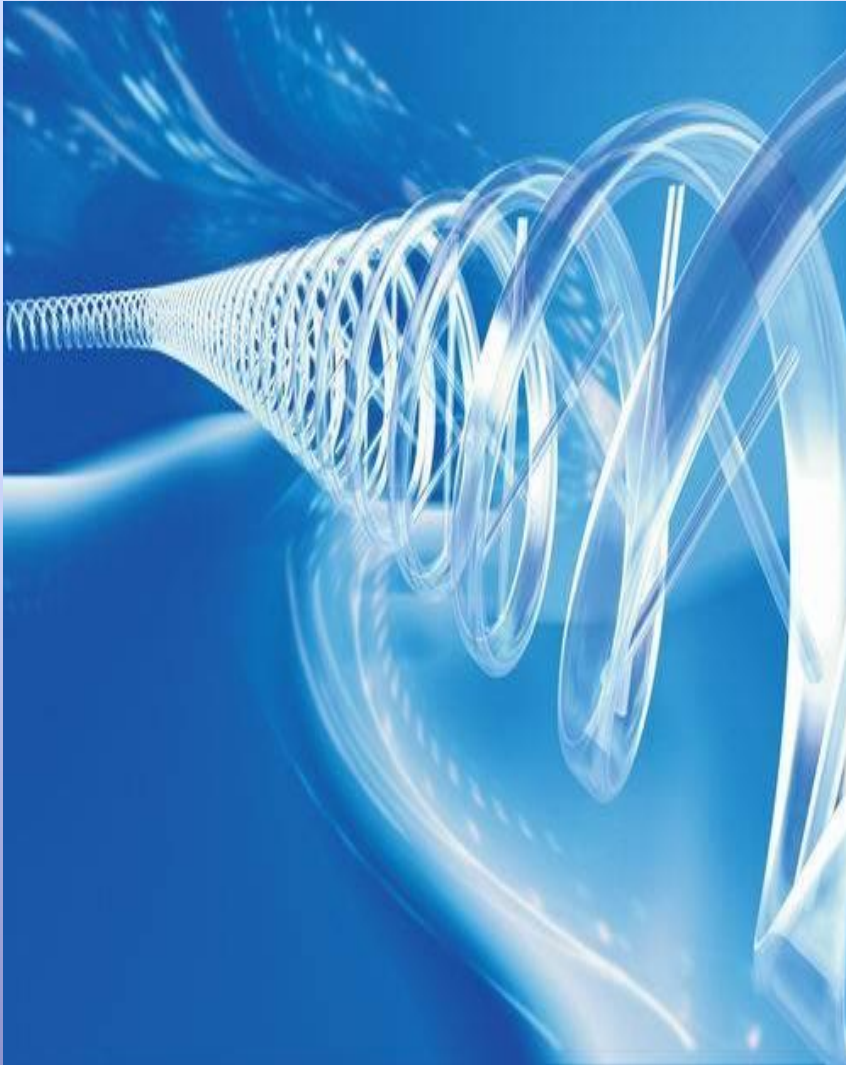


Схема образования фрагмента макромолекулы ДНК



Хотя в состав ДНК входит четыре типа нуклеотидов, благодаря различной последовательности их расположения в длинной цепочке достигается огромное разнообразие этих молекул.

Полинуклеотидная цепь ДНК закручена в виде спирали наподобие винтовой лестницы и соединена с другой, комплементарной ей цепью с помощью водородных связей, образующихся между аденином и тиминном (две связи), а также гуанином и цитозином (три связи).

Функцией ДНК является хранение, передача и воспроизведение в ряду поколений генетической информации. В ДНК любой клетки закодирована информация обо всех белках данного организма, о том, какие белки, в какой последовательности и в каком количестве будут синтезироваться. Последовательность аминокислот в белках записана в ДНК так называемым генетическим (триплетным) кодом.

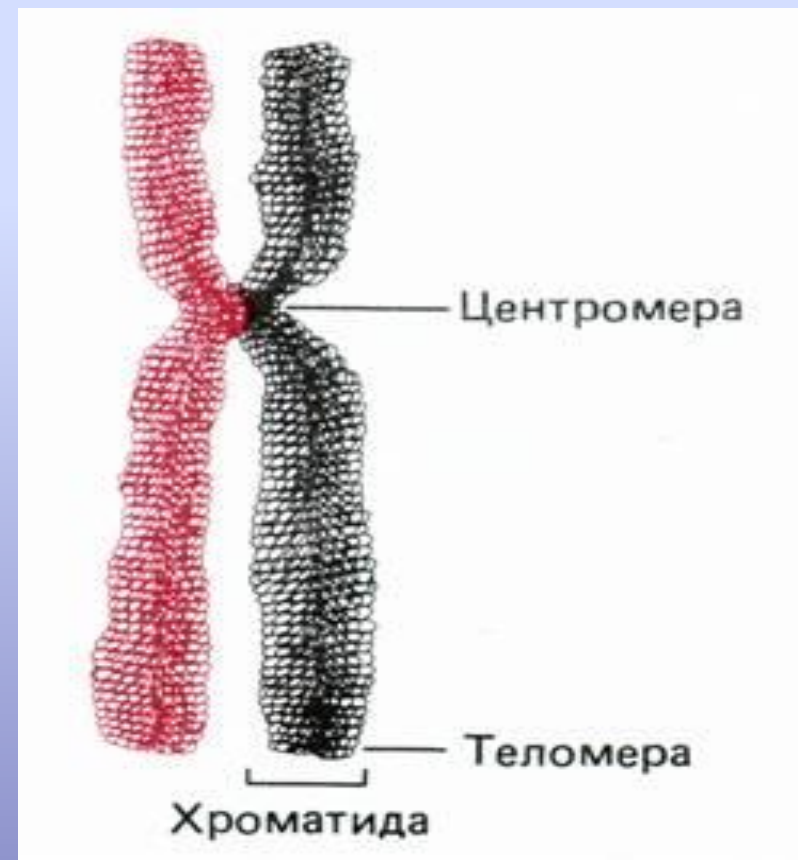
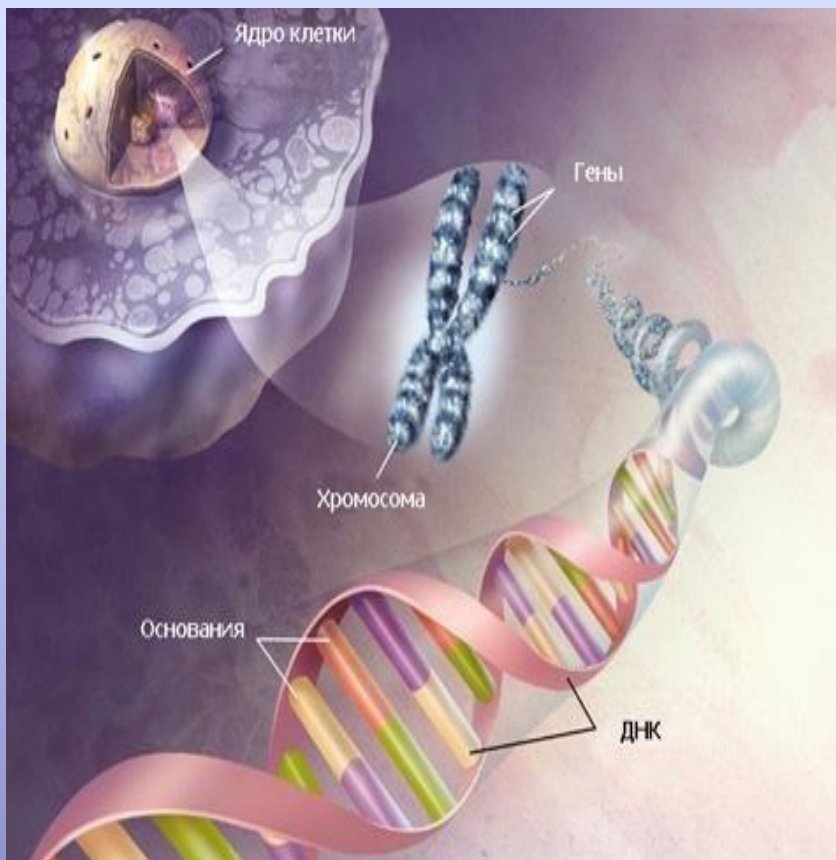


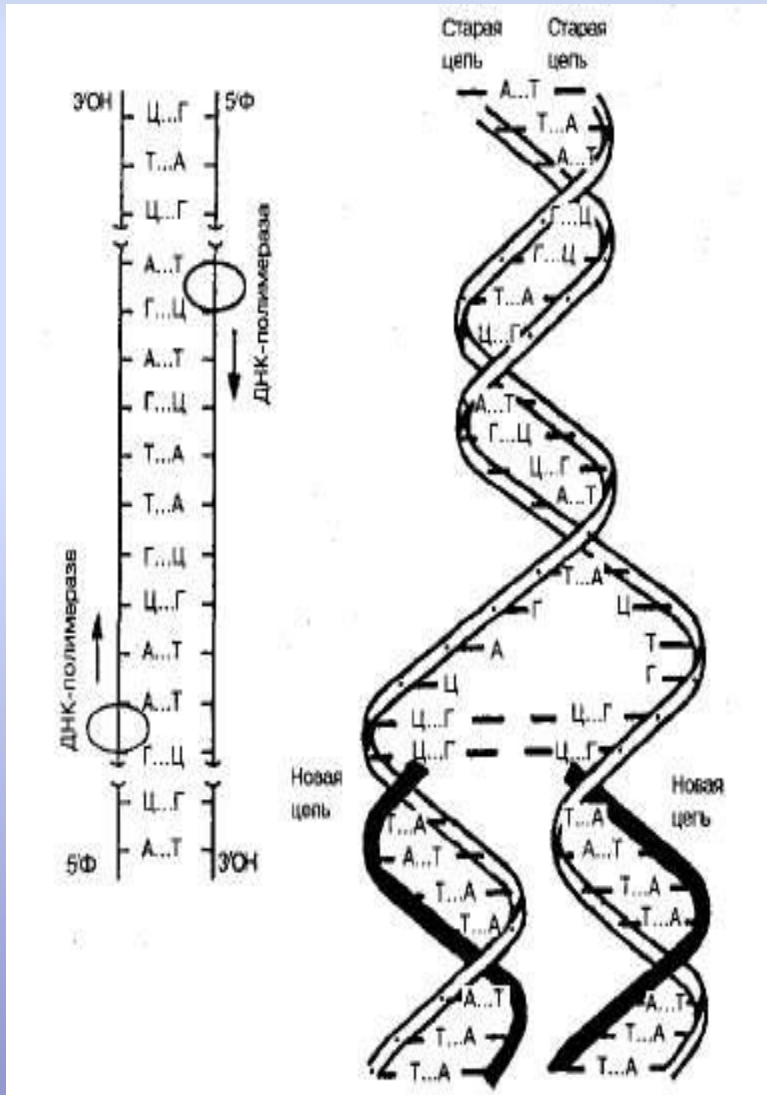
Схема репликации ДНК

Основное *свойство ДНК* - способность к репликации.

Репликация — это процесс самоудвоения молекул ДНК. Каждая полинуклеотидная цепь выполняет роль *матрицы* для новой комплементарной цепи (*матричного синтеза*).

В результате получается две молекулы ДНК, у каждой из которых одна цепь остается от родительской молекулы (половина), а другая — вновь синтезированная, т.е. две новые молекулы ДНК представляют собой точную копию исходной молекулы.

Биологический смысл репликации - точная передача наследственной информации от материнской клетки к дочерним (при делении соматических клеток).

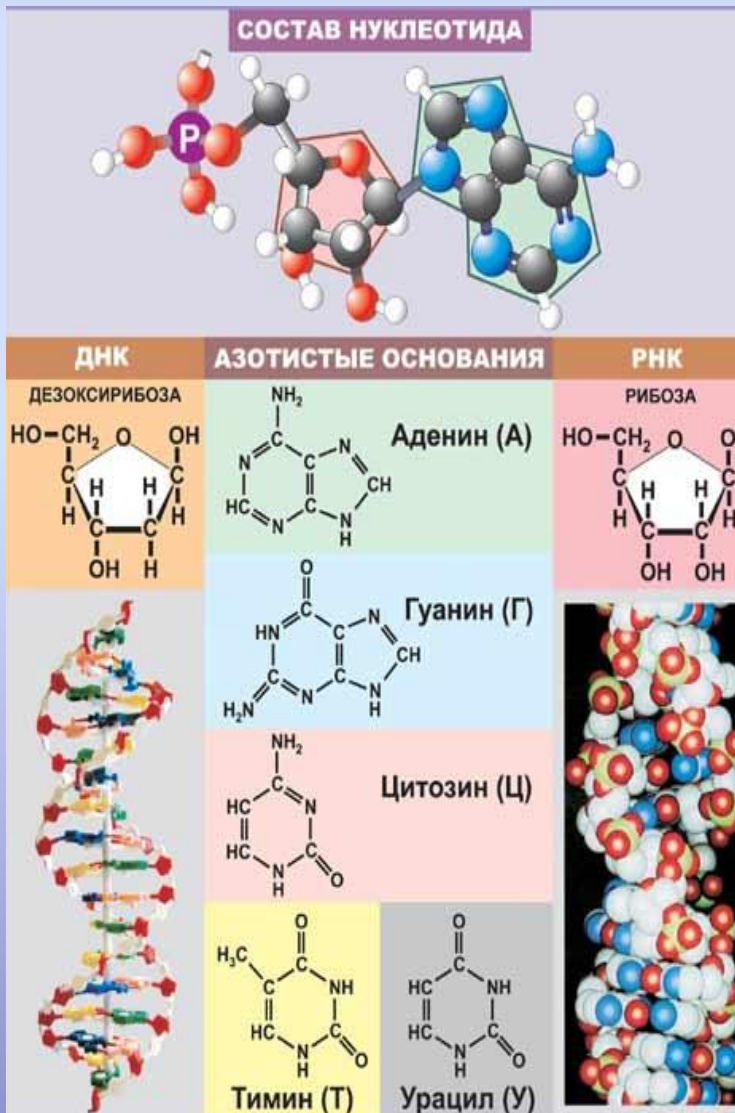


Строение молекул РНК.

Строение молекул РНК во многом сходно со строением молекул ДНК.

Отличия:

- в молекуле РНК вместо дезоксирибозы в состав нуклеотидов входит рибоза, вместо тимидилового нуклеотида (Т) — уридиловый (У).
- молекула РНК представляет собой одну цепь. Однако ее нуклеотиды способны образовывать водородные связи между собой (внутрицепочечное соединение комплементарных нуклеотидов). цепочки РНК значительно короче ДНК



В клетке существует несколько видов РНК:

- **информационная (матричная) РНК (иРНК 3—5% РНК клетки)** - синтезируется в ядре комплементарна участку ДНК, на котором происходит ее синтез, служит в качестве матрицы для синтеза белков, передавая информацию об их структуре с молекул ДНК. Каждый белок клетки кодируется специфической иРНК, поэтому число их типов в клетке соответствует числу видов белков.
-
- **рибосомная РНК (рРНК - 80% всей РНК клетки)** - одноцепочечные нуклеиновые кислоты, образующие в комплексе с белками рибосомы — органеллы, на которых происходит синтез белка. Рибосомные РНК синтезируются в ядре.
- **транспортная (трансферная) РНК(тРНК).** Молекула тРНК состоит в среднем из 80 нуклеотидов. Содержание тРНК в клетке — около 15% всей РНК. Функция тРНК — перенос аминокислот к месту синтеза белка. Число различных типов тРНК в клетке невелико (20—60).

Воздействие ИИ на молекулы ДНК

Основной мишенью радиационного поражения клетки является **ДНК**.

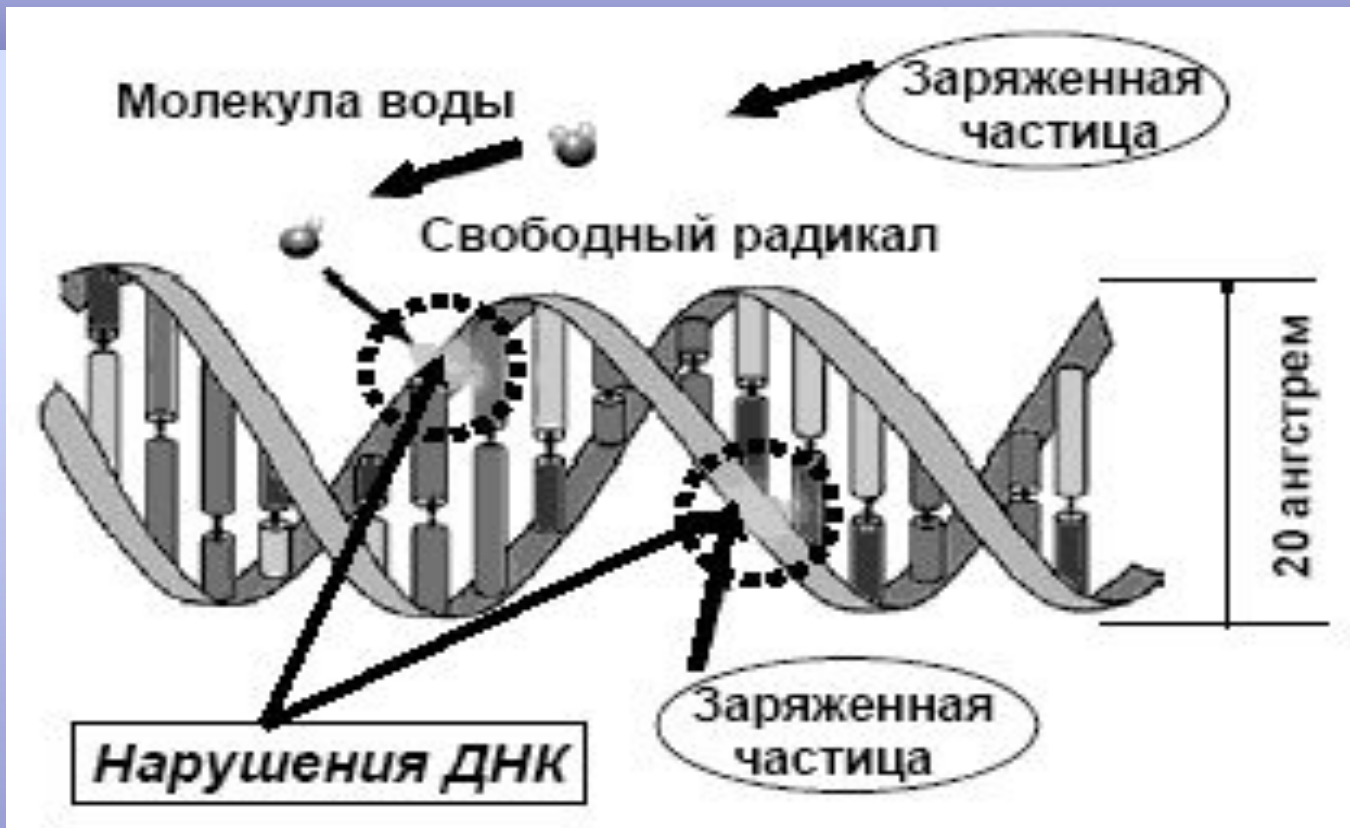
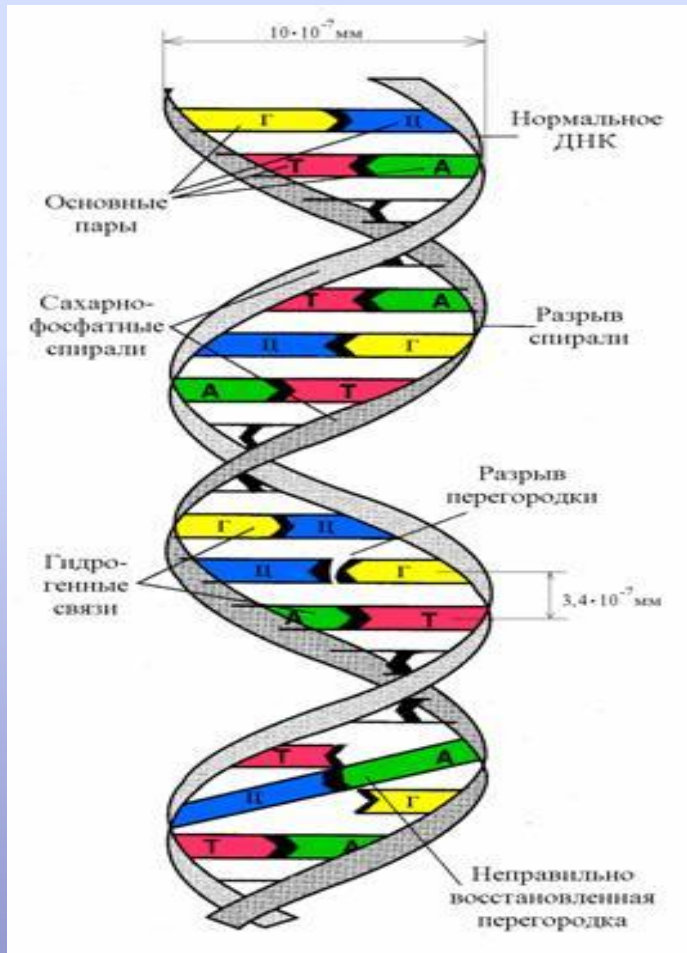


Схема повреждения молекулы ДНК

При дозе ~ 2 Гр в клетке происходит около полумиллиона актов ионизации, что вместе с последствиями радиолиза приводит к гибели от 10 до 90 % клеток разных тканей человека. В ДНК одной клетки образуется при этом около 2000 одонитевых и 80 двунитевых разрывов, повреждается 1 000 оснований и формируется 300 сшивок с белком.



При воздействии ИИ возможны разрывы нитей ДНК:

- одонитевые (одиночные) - разрыв одной из нитей;
- двойные (двунитевые) - в скелете ДНК рядом находится сразу несколько разорванных связей, совпадающих в одной точке противоположных нитей ДНК;
- высвобождение нуклеиновой кислоты из ДНП (дезоксинуклеопротеида) и одновременное накопление нуклеиновых кислот в цитоплазме облученных клеток с поражением связи белок-белок, белок-ДНК.



Неотрепарированные или ошибочно репарированные повреждения приводят к снижению клоногенной активности клетки (способности клетки к неограниченному делению с образованием жизнеспособных потомков), абберациям хромосом и различного рода мутациям. Поражение ДНК соматических клеток лежит в основе радиационной гибели самой облученной клетки, а также длительного нарушения деления ее потомков и их злокачественного перерождения, а при поражении ДНК зародышевых клеток — и генетических последствий в потомстве.