

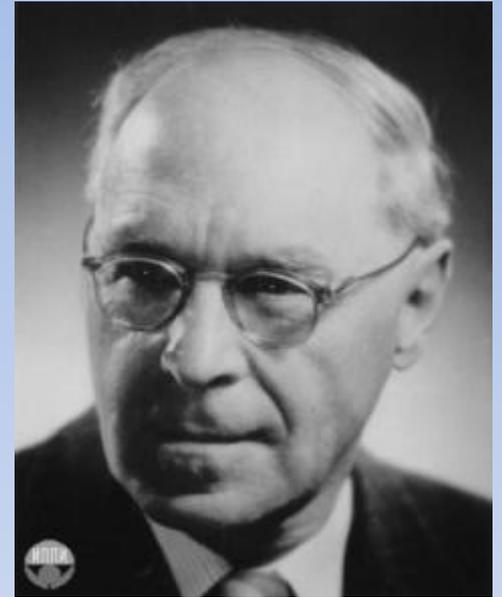
Генетические последствия действия ионизирующего излучения на человека

Пастухова Елена Игоревна
к.б.н.

Доцент кафедры радиационной
биологии ФГБОУ ВПО Челябинский
государственный университет
Научный сотрудник ФГБУН
Уральский научно-практический
центр радиационной медицины

Радиационная генетика

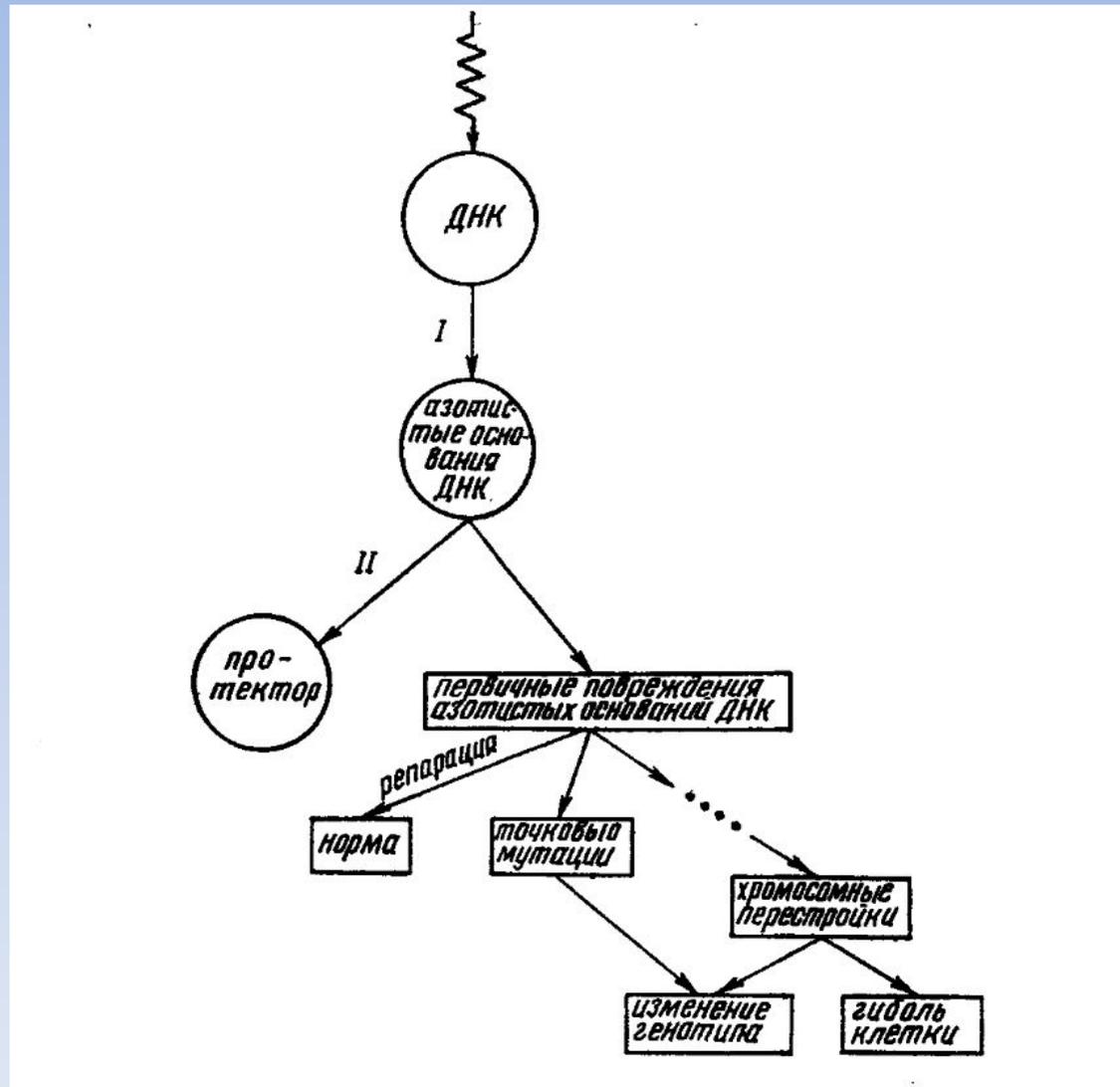
- Открытие влияния ионизирующего излучения на образование мутаций
- 1927 г. Герман Меллер
- 1925 г. Г.А. Надсон и Г.С. Филиппов



Три основных направления радиационной генетики :

- биофизическое, или радиобиологическое (анализ механизмов генетического действия излучений);
- генетическое (получение мутантных форм для анализа явлений наследственности и изменчивости);
- селекционное (получение мутантов с ценными для селекции признаками).

Эффекты, вызываемые в ДНК ионизирующей радиацией

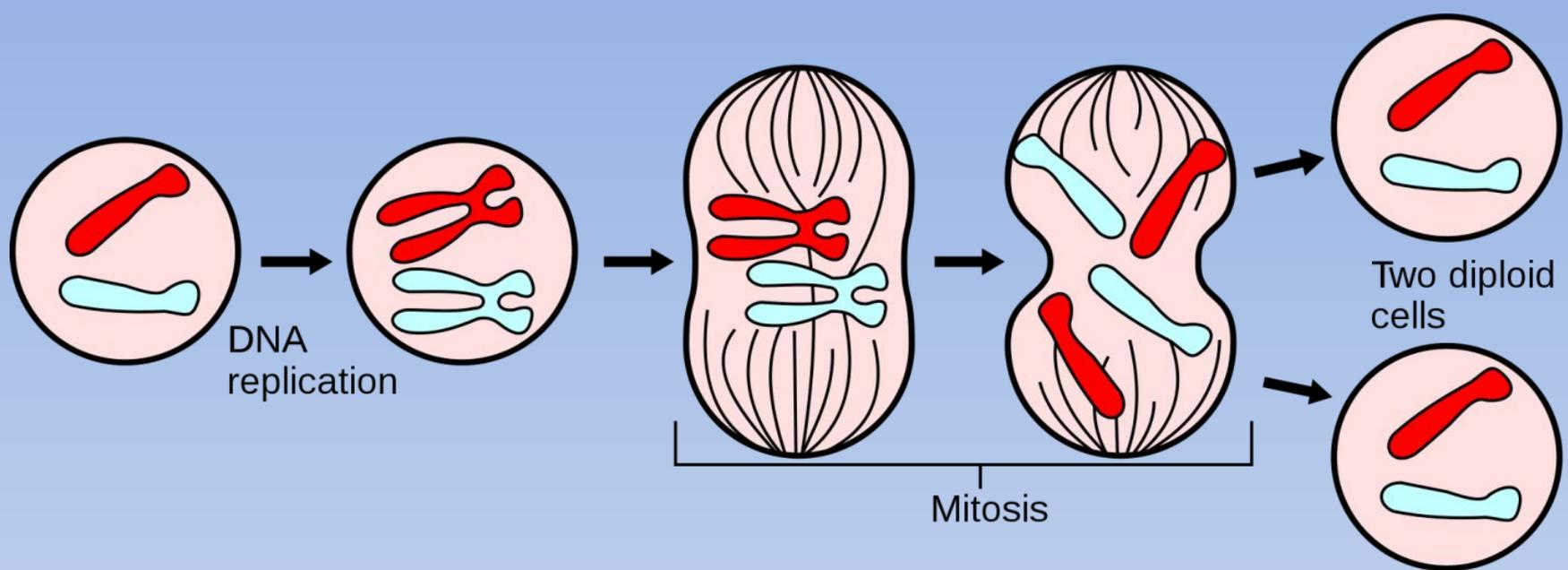


Возникновение точковых мутаций

- Точковые (или генные) мутации – это стабильные изменения на уровне нуклеотидов ДНК.
- Не нарушается целостность хромосомы и не затрагивается ее белковый компонент.
- Формирование точковых мутаций не зависит или слабо зависит от таких факторов, как стадия сперматогенеза или овогенеза, на которой действует ИИ, концентрация кислорода, мощность дозы и т.д.

Возникновение хромосомных aberrаций





Конечный выход аберраций - это сочетание радиационного разрыва и репарации хромосом.

1. Восстановление первоначальной конфигурации (**реституция**)
2. Воссоединение разных ("незаконных") концов с образованием обменных аберраций (**незаконная репарация**)
3. Разрыв может остаться открытым и привести к **терминальной делеции**, т.е. к утрате части хромосомы.

Основные категории структурных изменений хромосом:

1. Межхромосомные обмены
2. Внутрихромосомные обмены
 - межплечевые обмены
 - внутриплечевые обмены
3. Нарушение непрерывности или разрывы

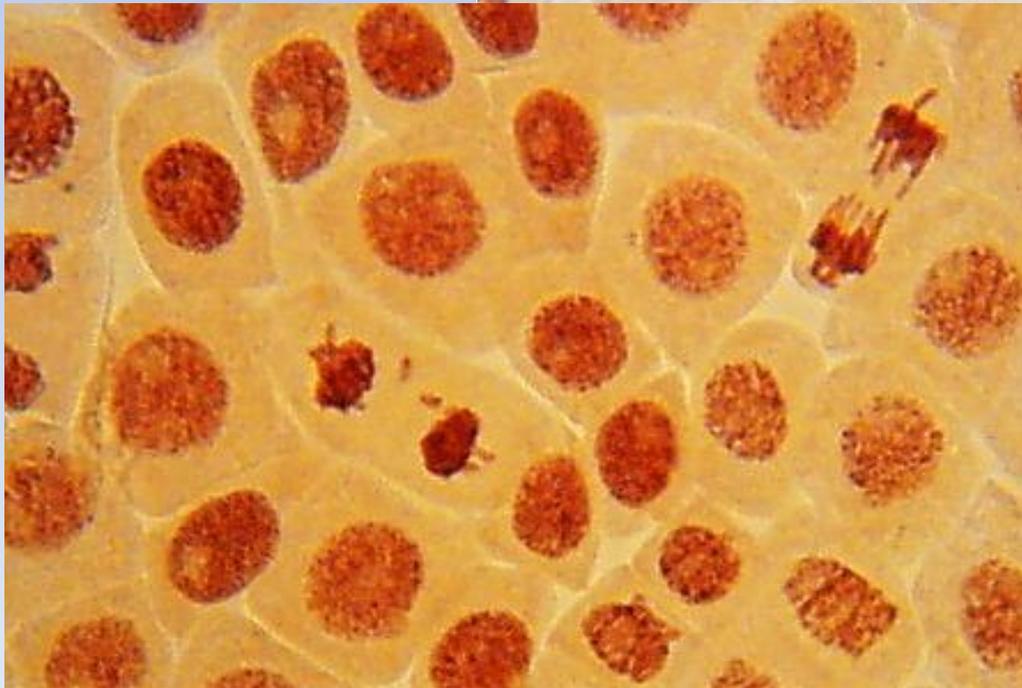
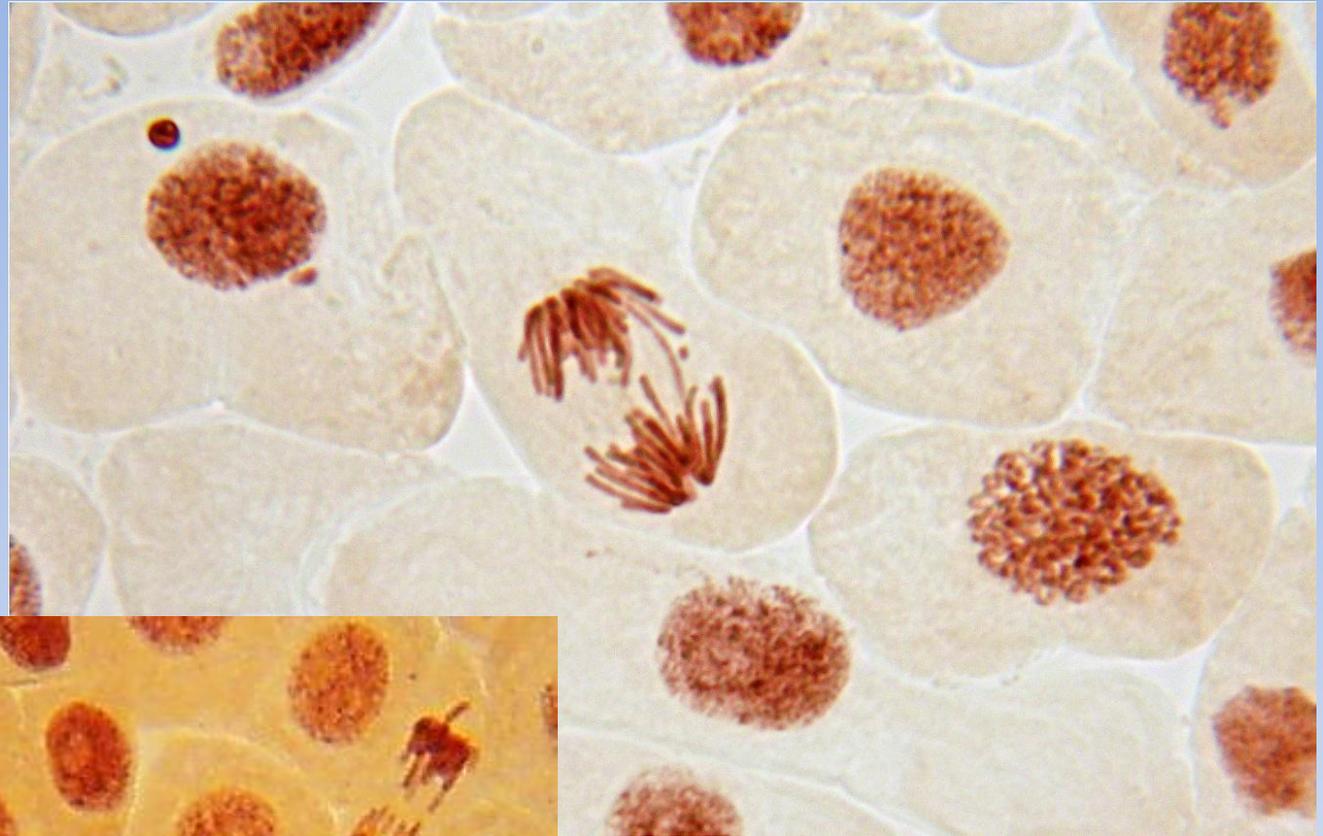
Examples of 2-lesion *Chromosome-type* aberrations

	INTERCHANGE	INTER-ARM INTRACHANGE	INTRA-ARM INTRACHANGE	"BREAK" DISCONTINUITY
A	 dicentric	 centric-ring	 interstitial deletion	
S	 reciprocal translocation	 pericentric inversion	 paracentric inversion	

Хроматидные аберрации

Examples of 2-lesion *Chromatid-type* aberrations

	INTERCHANGE	INTER-ARM INTRACHANGE		INTRA-ARM INTRACHANGE		"BREAK" DISCONTINUITY
A	 <p>dicentric</p>	intra-chromatid  <p>(=centric ring)</p>	inter-chromatid  <p>(=dicentric)</p>	intra-chromatid  <p>interstitial deletion</p>	inter-chromatid  <p>isochromatid deletion</p>	
S	 <p>reciprocal translocation</p>	 <p>pericentric inversion</p>	 <p>duplication/ deletion</p>	 <p>paracentric inversion</p>	 <p>(=duplication/ deletion)</p>	 <p>some are incomplete intra-arm intrachanges</p>



Генетические эффекты действия излучений на человека

- 1940 г. Андрес А.Г. и Хесин Л.Я.
- Конец 1950-х. Возникновение радиационной генетики человека
- При медицинском применении ионизирующих излучений в клетках человека возникают хромосомные перестройки.
- Канцерогенное действие радиации
- Эксперименты на животных

- Частоты мутаций, проявляющихся в виде изменений электрофоретической подвижности некоторых ферментов, составляют $1,2-1,7 \cdot 10^{-9}$ мутаций на локус на 1 Зв.
- Оценка относительного риска возникновения мутаций возрастает до 5,0 для первого триместра беременности и остается равной 1,47 для всех последующих периодов развития.
- При условии однократного внешнего γ -или рентгеновского облучения в дозе 1 Гр среди 10 000 внутриутробно облученных детей ожидается 25 дополнительных случаев лейкоза и 28 случаев других видов рака с летальным исходом.

Методы оценки генетического риска облучения для человека

- Для прогноза генетических эффектов после облучения в первом поколении используют два метода:
 1. **Метод удваивающей дозы** базируется на определении дозы, вызывающей такой же генетический эффект, как при естественном мутагенезе.
 2. **Прямой метод** определяет частоты индуцированных мутаций отдельных генов и аберраций хромосом

Метод удваивающей дозы

- Оценка радиационного риска методом удваивающей дозы (1 Зв на поколение)

Оценка радиационного риска методом удваивающей дозы (1 Зв на поколение)

Класс болезней	Естественная частота на 1 млн новорожденных	Эффект воздействия на поколение		
		I	II	равновесный уровень
Аутосомные доминантные и сцепленные с X-хромосомой	10 000	1500	1300	10 000
Аутосомные рецессивные	2500	5	5	1500
Хромосомные:		240	96	400
вследствие структурных аномалий	400	*	*	*
вследствие изменения числа хромосом	3400	*	*	*
Врожденные аномалии	60 000	*	*	*
Другие мультифакториальные болезни	600 000	*	*	*
Рано проявляющиеся доминантные мутации	*	*	*	*
Наследуемые раки	*	*	*	*
Общий оцениваемый риск		1700	1400	12 000

Прямой метод

- Прямой метод выражает опасность ожидаемого числа генетических повреждений на одну гамету в расчете на единицу дозы излучения.
- Модель «человек-мышь»
- Модель «мышь-мышь»

Обстоятельства, затрудняющие экстраполяцию на человека оценок, полученных для мыши:

1. Скорости накопления спонтанных мутаций у мыши и человека с возрастом значительно расходятся.
2. Различия при учете мозаиков (мутация не во всех клетках) и кластеров (мутация не у всех потомков) при анализе спонтанного мутагенеза

Модель «человек-мышь»

- У человека отобраны 26 доминантных болезней, связанных с аутосомными генами, которые включают 135 локусов. Средняя частота спонтанных мутаций оценивается в $(2.93 \pm 0.64) \cdot 10^{-6}$ на локус за поколение.
- Средняя частота мутирования в 72 локусах у мышей при хроническом облучении низкими дозами - $(0.35 \pm 0.09) \cdot 10^{-5}$ на 1 Гр.
- Величина удваивающей дозы равна отношению частоты спонтанных мутаций у человека (в среднем для 135 локусов) к частоте индуцированных мутаций у мыши (средней по 72 локусам), т.е. 0.84 ± 0.31 Гр

- Величина, обратная удваивающей дозе, показывает относительный мутационный риск на единицу дозы.
- Для аутосомных рецессивных болезней такой риск считается незначительным, поскольку рецессивные мутации не приводят сразу к болезни.
- Для мультифакториальных болезней и для врожденных аномалий ситуация с оценкой риска намного сложнее, поскольку отсутствует прямая связь между мутациями и их фенотипическим проявлением (болезнями).

- Спектры спонтанных и индуцированных изменений ДНК существенно различаются.
- Если при спонтанном мутагенезе 65% изменений ДНК относится к точковым мутациям, то при радиационном в основном возникают микроделеции

Оценка радиационного риска человека с учетом корректирующего фактора при хроническом облучении 1 Зв на поколение

Класс болезней	Естественная частота на 1 млн новорожденных	Риск на 1 млн новорожденных поколения	
		I	II
Менделевские			
Аутосомные доминантные и сцепленные с X-хромосомой	16 500	750—1500	1300—2500.
Аутосомные рецессивные	7500	0	0
Хромосомные	4000	—	—
Мультифакториальные			
Хронические мультифакториальные	650 000	250—1200	250—1200
Врожденные аномалии	60 000	2000	2000
Всего	738 000	3000—4700	3550—5700
Общий риск на 1 Зв, % от естественной частоты мутирования			0.41—0.64

Популяционно-генетические последствия действия ионизирующего излучения

- Изменение вторичного соотношения полов
- Изменение частоты близнецовости

Спасибо за внимание!

Пастухова Елена Игоревна
pastuel@yandex.ru