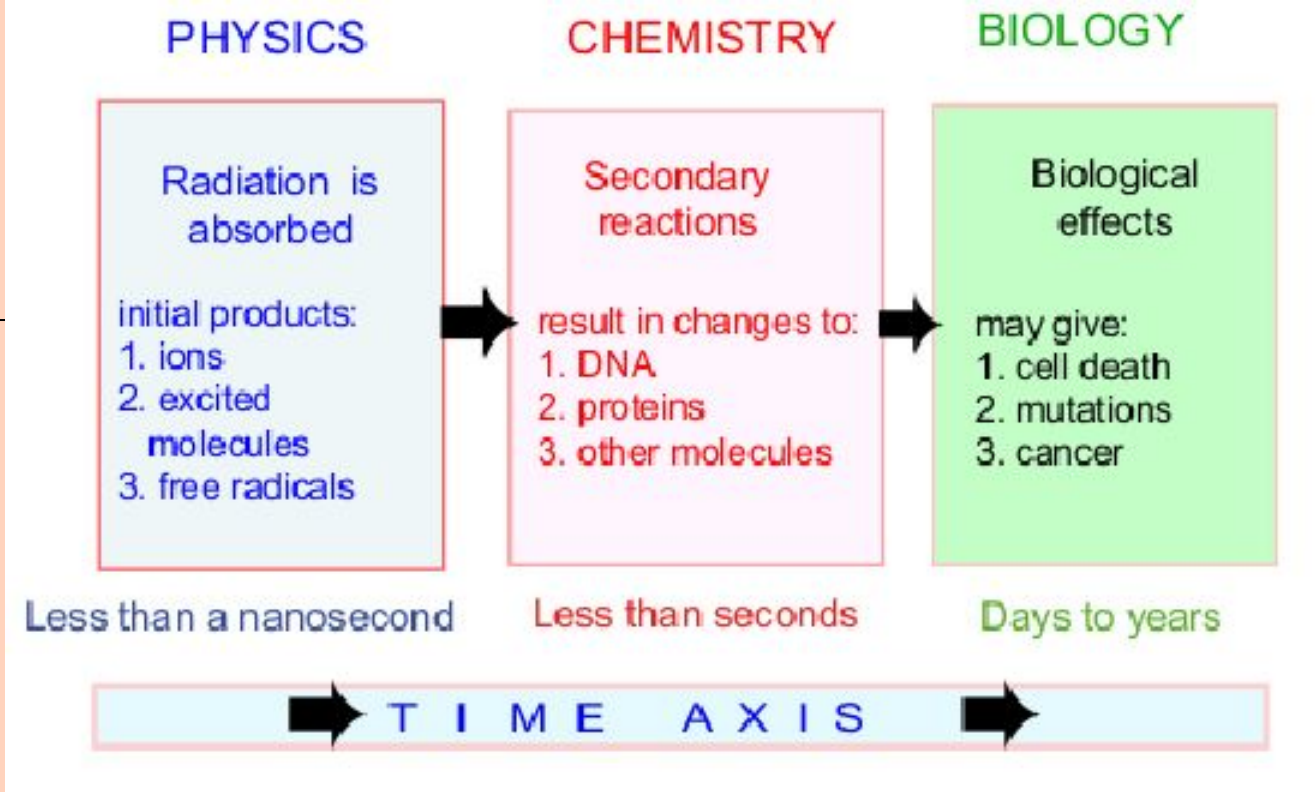
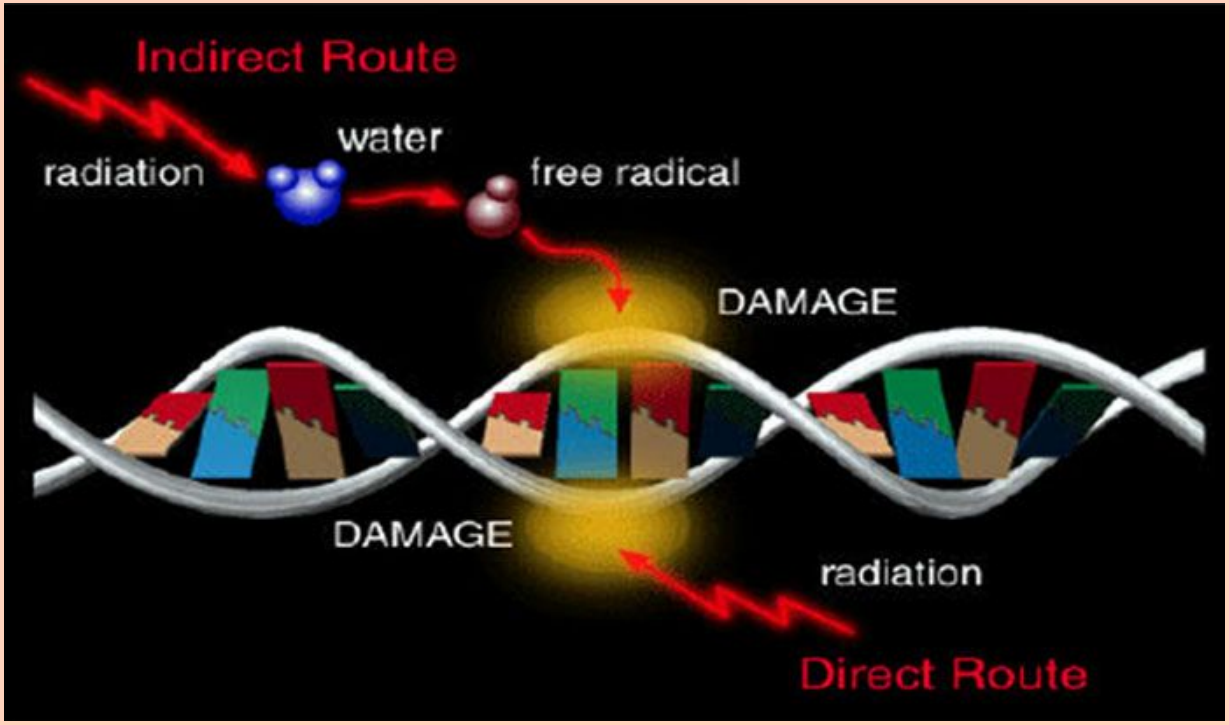
# НЕПРЯМА ДІЯ ІОНІЗУЮЧИХ ВИПРОМІНЮВАНЬ ТА НАСЛІДКИ РАДІАЦІЙНО-ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ БІОЛОГІЧНО ВАЖЛИВИХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ КЛІТИННИХ ПРОЦЕСІВ

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
CHEMISTRY
BIOLOGY
Radiation is absorbed
initial products:
1. ions
2. excited molecules
3. free radicals
Secondary reactions
result in changes to:
1. DNA
2. proteins
3. other molecules
Biological effects
may give:
1. cell death
2. mutations
3. cancer
Less than a nanosecond
Less than seconds
Days to years
TIME AXIS

. 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 **катіон води**:

$$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^- + h\upsilon$$

$$H_2O + h\upsilon \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

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

$$H_2O^- \rightarrow OH^- + H^\bullet$$

$$H_2O^+ \rightarrow H^+ + OH^\bullet$$

*або:*

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

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + HO$$

$$e^- + H_2O \rightarrow H_2O^- \rightarrow H + OH^-$$

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

$$H + H \rightarrow H_2, \quad H + OH \rightarrow H_2O$$

$$OH + OH \rightarrow H_2O_2$$

*Таблица 3.1*

**Свободно-радикальные продукты радиолиза воды**

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

# Радіоліз води :

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

$$H_2O_2 + H \rightarrow H_2O + OH$$
$$H_2 + OH \rightarrow H_2O + H$$

- 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 $H_2O_2$** :

$$H_2O_2 + OH \rightarrow H_2O + HO_2$$
$$HO_2 + HO_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$$

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

$$H^\bullet + O_2 \rightarrow HO_2^\bullet$$

# Радіоліз води :

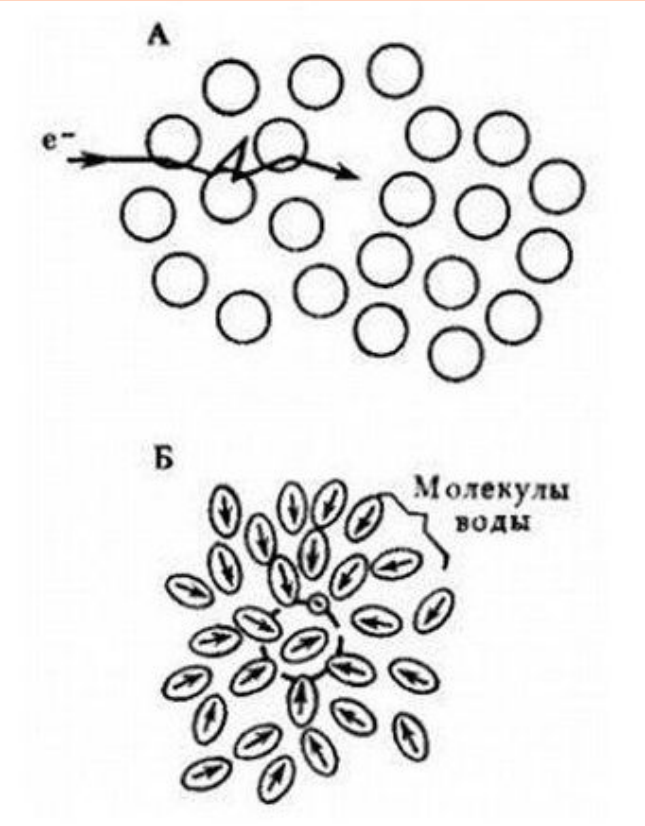
- Також виникає стабілізована форма електрона – **гідратований електрон $e^-_{aq}$** .

- 100 еВ -> $4H_2O_{(4*5,2\ eB)}+Q_{\sim 80\%}$ .
- Довжина пробігу продуктів іонізації 3-10 нм

У водному середовищі при pH =7,0 співвідношення

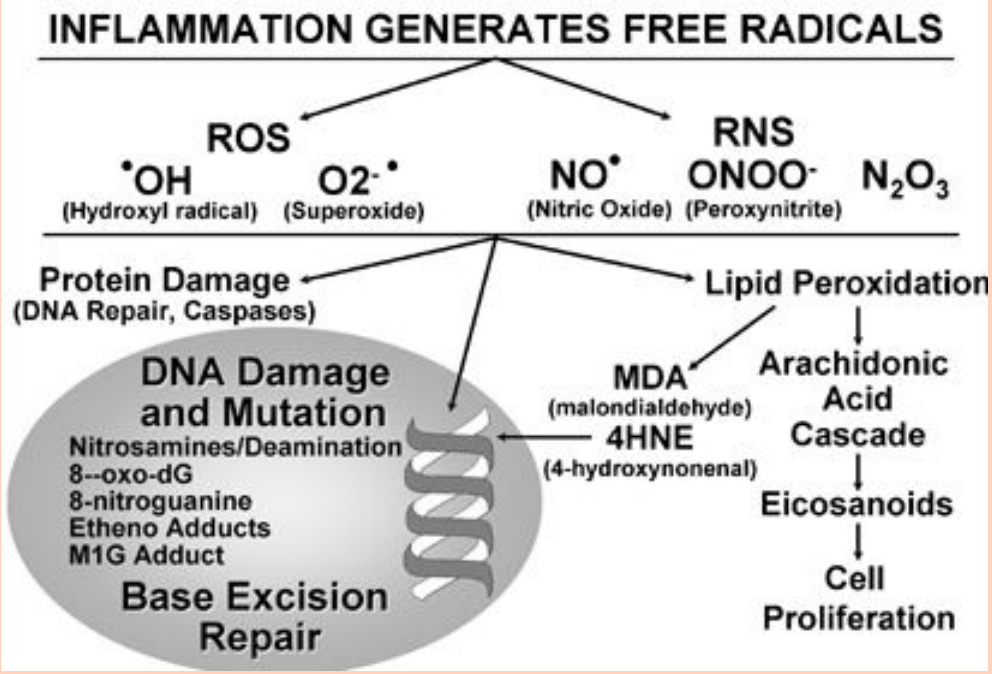
**OH : $e^-_{aq}$ : H = 2,6 : 2,6 : 0,6**

**Окисники: $H_2O_2$, $HO_2^{\bullet}$**
**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.



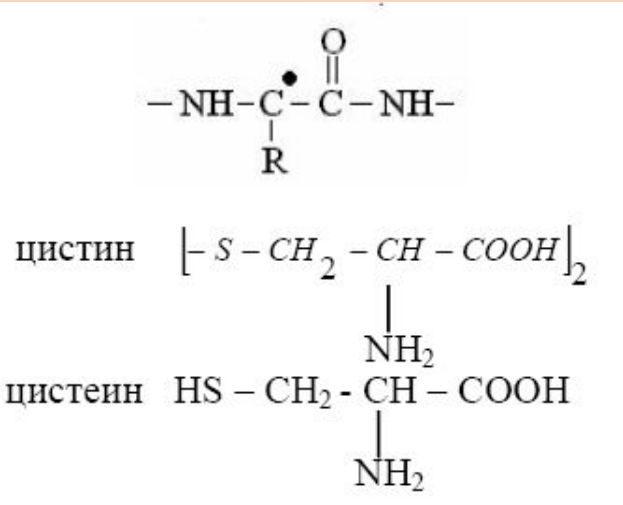
# Радіаційно-хімічне перетворення білків

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

$$h\nu + RH \rightarrow RH^+ + e^-$$

- 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):

$$RH^+ \rightarrow R^\bullet + H^+$$



1) Отрыв атома водорода:

$$R{-}H + OH^{\cdot} \longrightarrow R^{\cdot} + H_2O,$$

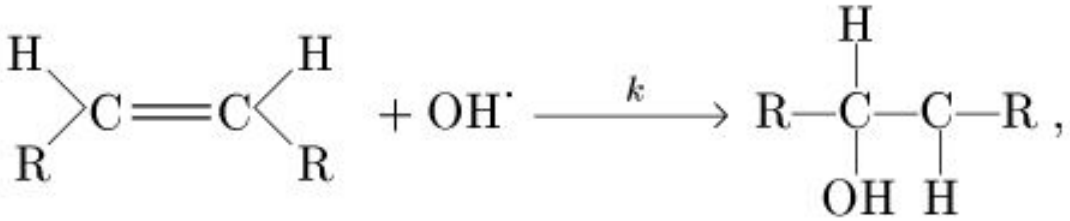
$$R{-}H + H^{\cdot} \longrightarrow R^{\cdot} + H_2.$$

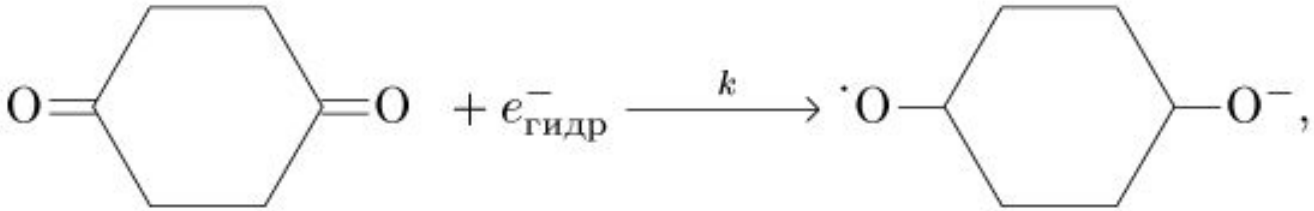
2) Реакции диссоциации:

$$RNH_3^+ + e^-_{\text{гидр}} \xrightarrow{k} R^{\cdot} + NH_3,$$

$$RNH_2 + H^{\cdot} \xrightarrow{k} R^{\cdot} + NH_3.$$

3) Реакции присоединения:





3) Реакции гидролиза:

$$R^{\cdot} + H_2O \longrightarrow P.$$

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

$$-R_1CONHCHR_2- \longrightarrow -R_1CONH_2 + R_2COH.$$

4) Присоединение кислорода.

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

$$H^{\cdot} + O_2 \longrightarrow HO_2^{\cdot},$$

$$e^-_{\text{гидр}} + H^+ + O_2 \longrightarrow HO_2^{\cdot},$$

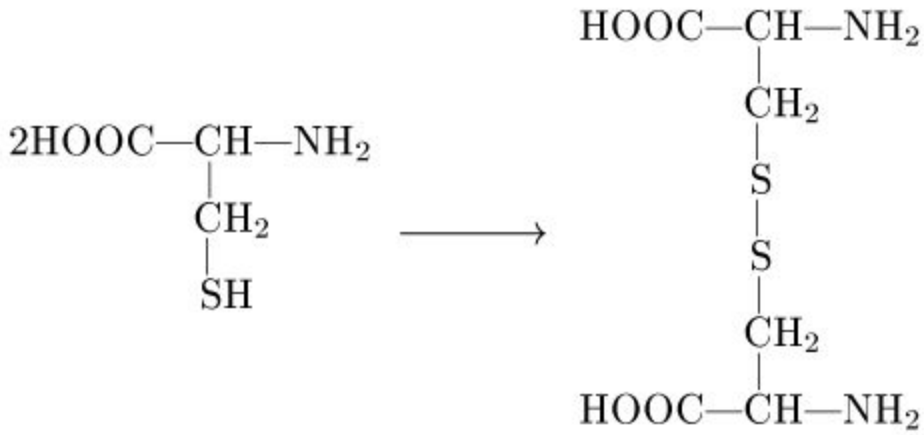
$$H_2O_2 + OH^{\cdot} \longrightarrow H_2O + HO_2^{\cdot},$$

$$e^-_{\text{гидр}} + O_2 \longrightarrow O_2^{\cdot -}.$$

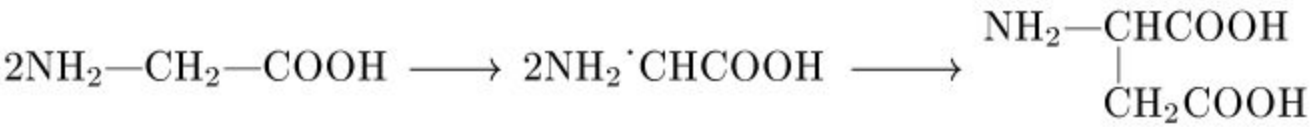
1) Димеризация и присоединение:

$$R_1^{\cdot} + R_2^{\cdot} \longrightarrow R_1{-}R_2,$$

$$R^{\cdot} + R^{\cdot} \longrightarrow R{-}R.$$



цистеин цистин



2) Реакции диспропорционирования:

$$R^{\cdot} + R^{\cdot} \longrightarrow RH + P.$$

# Радіаційно-хімічне перетворення білків:

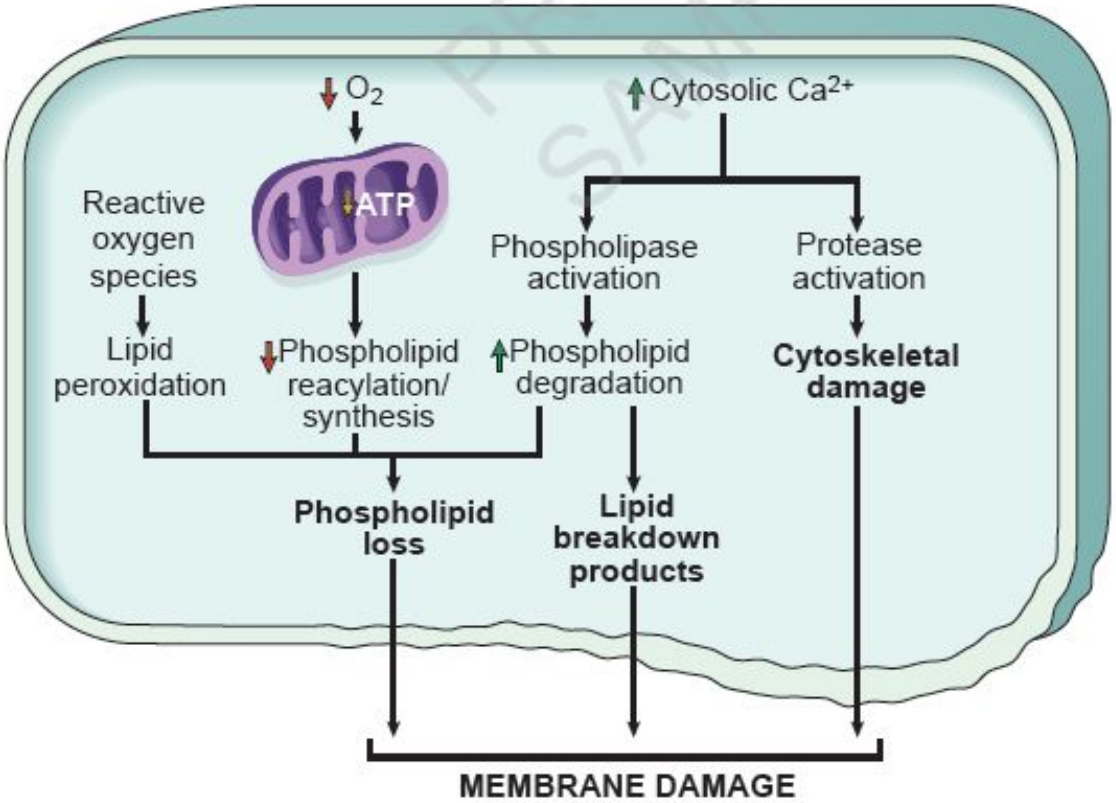
**Наслідки – порушення структури:**

- 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

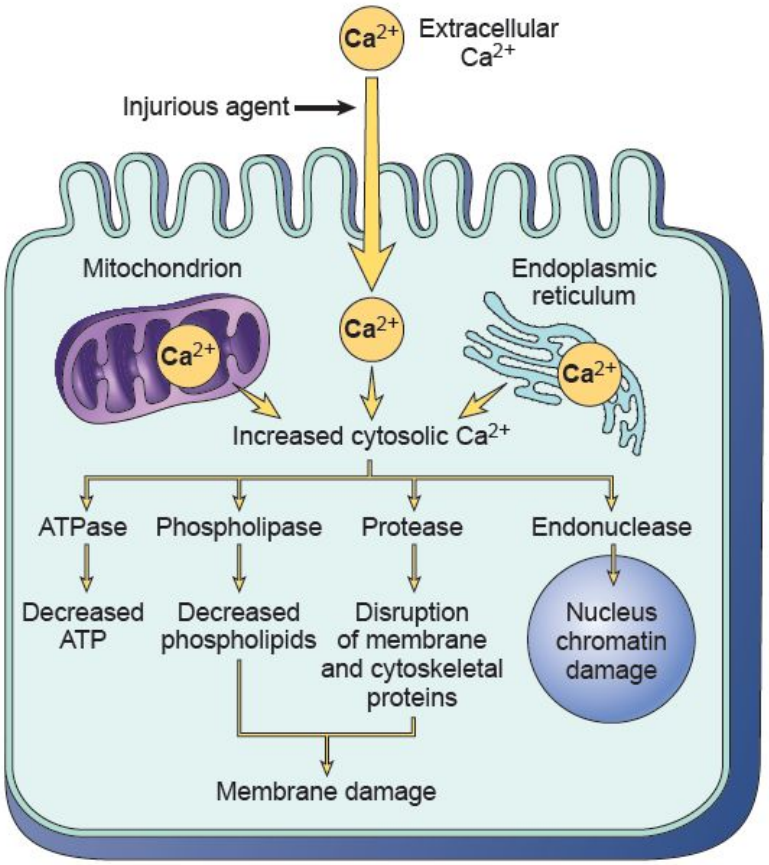



Mechanisms of membrane damage in cell injury. Decreased $O_2$ and increased cytosolic $Ca^{2+}$ are typically seen in ischemia but may accompany other forms of cell injury. Reactive oxygen species, which are often produced on reperfusion of ischemic tissues, also cause membrane damage (not shown).

# Радіаційно-хімічні перетворення в мембранах

**Порушення проникності мембран при радіаційних пошкодженнях клітин відбувається внаслідок:**

- 1- зниження синтезу 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 ліпід 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:

$$O_2 + H^{\bullet} \rightarrow HO_2^{\bullet},\ O_2 + e^{-} \cdot aq \rightarrow O_2^{-},$$

$$O_2^{\bullet} + H^{+} \rightarrow HO^{\bullet}{}_2,\ 2HO^{\bullet}{}_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2.$$

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

$$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow RO^{\bullet}{}_2$$

$$RO^{\bullet}{}_2 + RH \rightarrow ROH + R^{\bullet}$$

# ROS

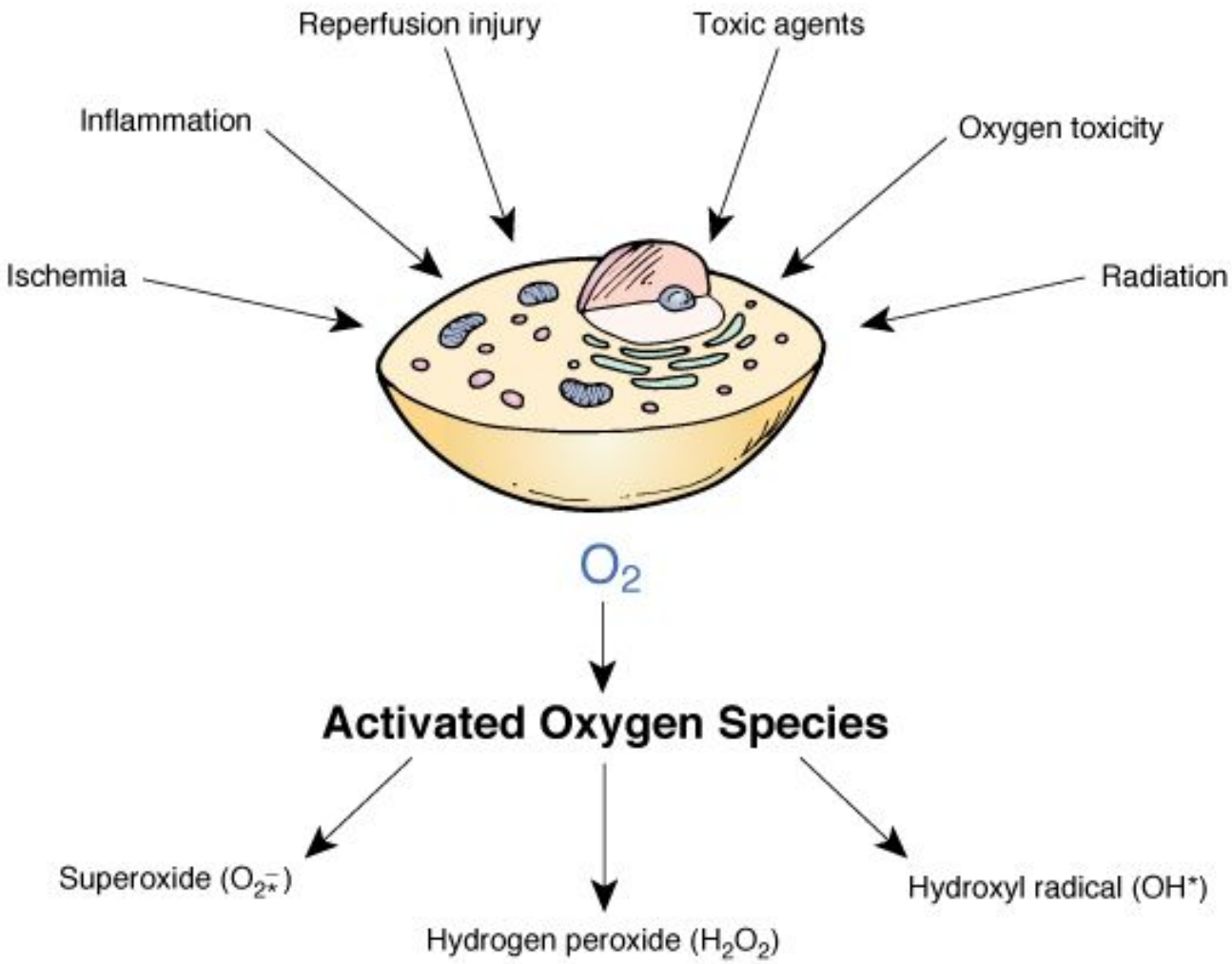
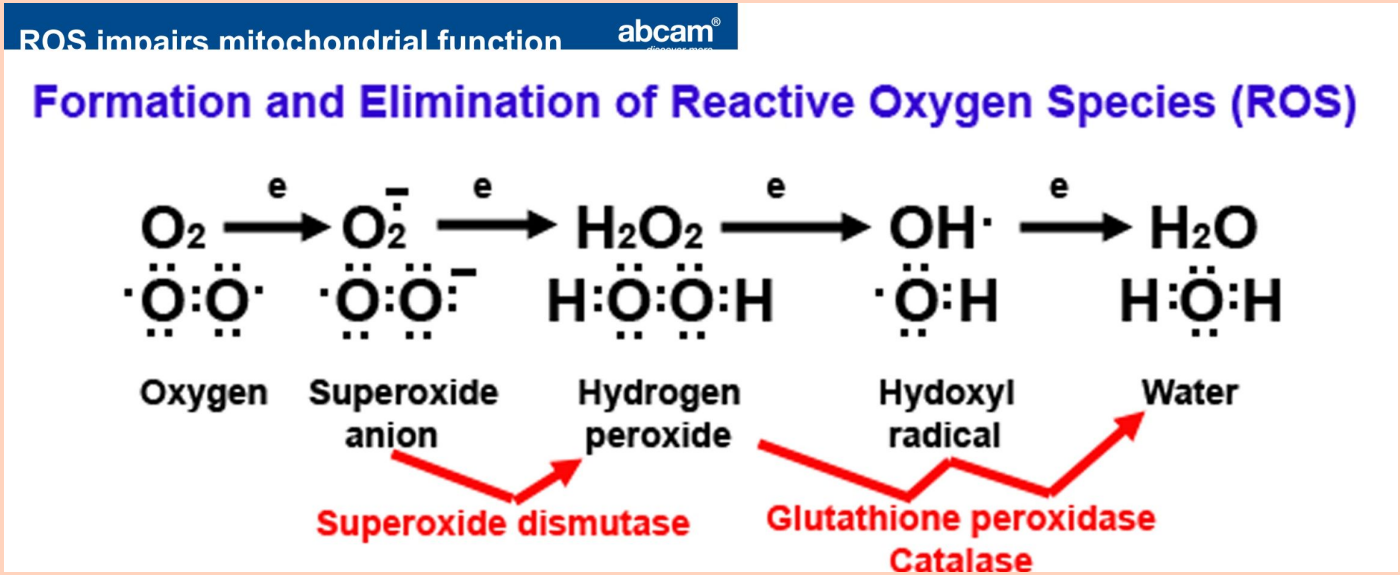


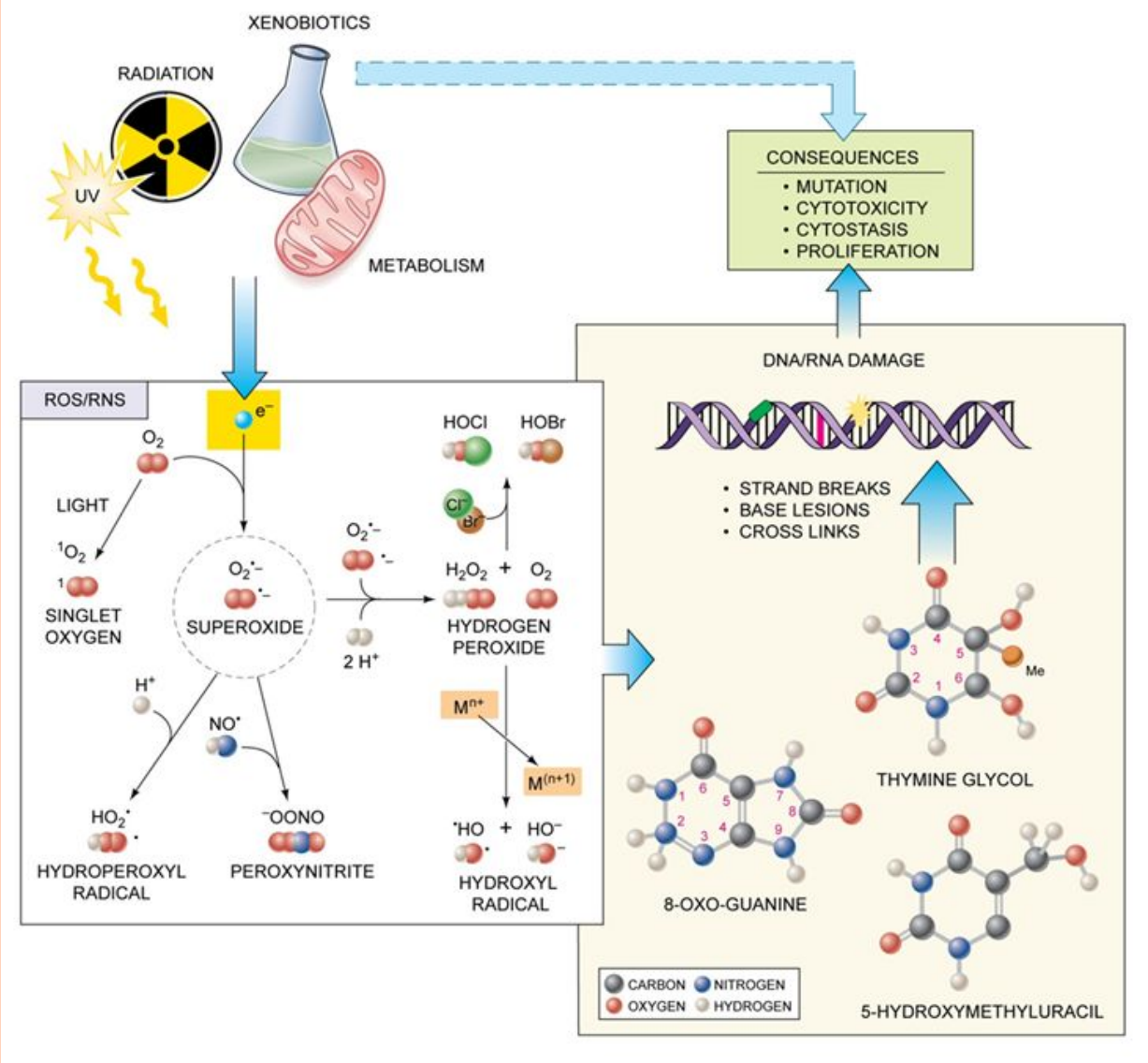

Figure 5-6 Generation of free radicals.

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

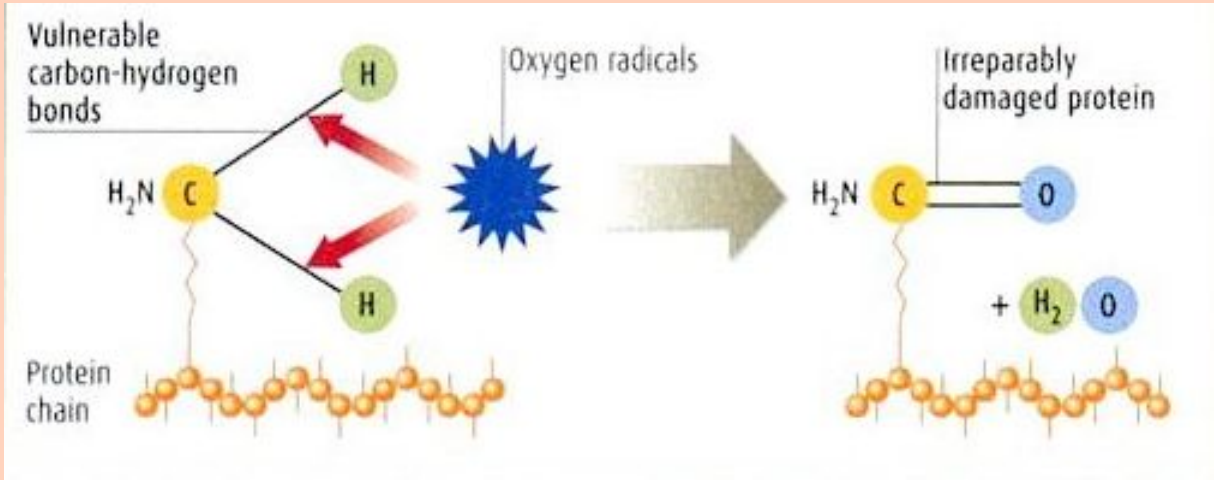
# ROS

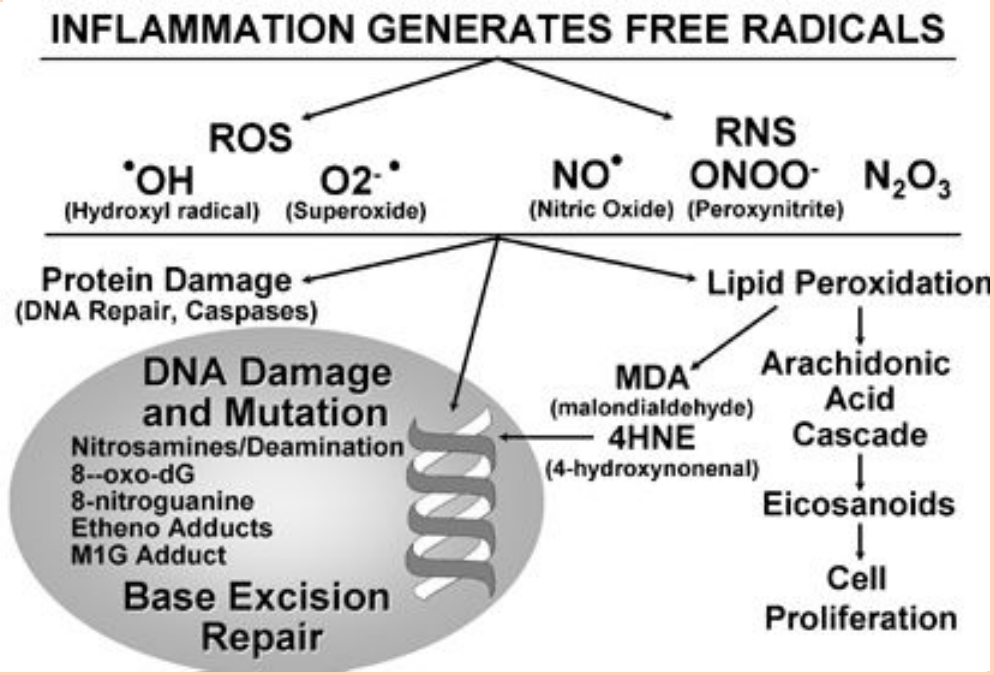

ROS impairs mitochondrial function
abcam
Formation and Elimination of Reactive Oxygen Species (ROS)
e
e
e
e
Oxygen
Superoxide anion
Hydrogen peroxide
Hydoxyl radical
Water
Superoxide dismutase
Glutathione peroxidase
Catalase

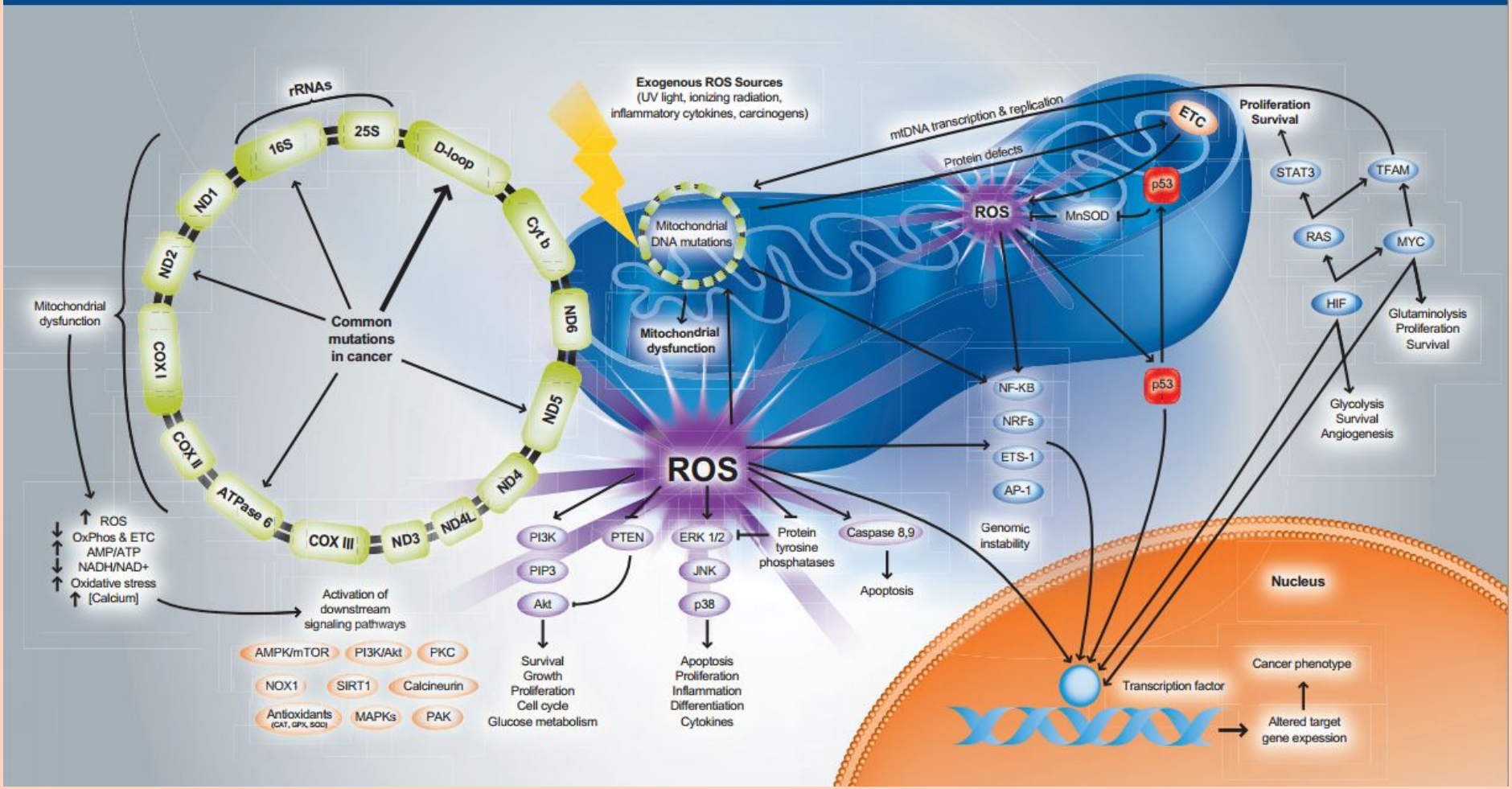
# ROS & RNS


XENOBIOTICS
RADIATION
UV
METABOLISM
CONSEQUENCES
• MUTATION
• CYTOTOXICITY
• CYTOSTASIS
• PROLIFERATION
ROS/RNS
$e^-$
$O_2$
LIGHT
$^1O_2$
SINGLET OXYGEN
$O_2^{\bullet-}$
SUPEROXIDE
$O_2^{\bullet-}$
$O_2^{\bullet-}$
2 $H^+$
$H_2O_2$ + $O_2$
HYDROGEN PEROXIDE
HOCl
HOBr
$Cl^-$
$Br^-$
$H^+$
$NO^\bullet$
$HO_2^\bullet$
HYDROPEROXYL RADICAL
$^-OONO$
PEROXYNITRITE
$M^{n+}$
$M^{(n+1)}$
$^\bullet HO$ + $HO^-$
HYDROXYL RADICAL
DNA/RNA DAMAGE
• STRAND BREAKS
• BASE LESIONS
• CROSS LINKS
Me
THYMINE GLYCOL
8-OXO-GUANINE
5-HYDROXYMETHYLURACIL
CARBON
NITROGEN
OXYGEN
HYDROGEN

# ROS / RNS & білки & DNA



# ROS impairs mitochondrial function

abcam®
discover more