

رادیوبیولوژی

دانش بررسی آثار بیولوژیکی
پرتوهای یونساز



n رادیوبیولوژی آمیزه ای از دو علم **فیزیک رادیولوژی** و **زیست شناسی** است که که اولی چگونگی پخش انرژی در فضا و جذب آن در مواد زنده و دومی ساختمان بدن موجودات زنده را مطالعه می کند.

n **بکرل** اولین فردی بود که به اثر بیولوژیک پرتوهای یونساز پی برد.

n از مهمترین این حوادث در سال ۱۹۰۶ می توان **به قانون برگونیه و تریباندو** اشاره کرد. این دانشمندان با تابش بیضه خرگوش با اشعه ایکس، اثر تشعشع بر روی سلولهای جنسی را بررسی کردند.

□ قانون برگونیه و تریباندو بیانگر :

n با بلوغ بیشتر سلول ، مقاومت آن در برابر تشعشع بیشتر می شود.

n سلولهای پایه به تشعشع حساسترند.

n سلولها و بافتهای جوانتر حساسیت پرتویی بیشتری نشان می دهند.

n فعالیت متابولیکی زیاد موجب افزایش حساسیت پرتویی سلول ها می شود.

n سرعت تکثیر سلولها و افزایش آهنگ رشد بافتها موجب افزایش حساسیت پرتویی سلولها می شود.

پرتوهای یونساز → یونیزاسیون و انگیزش اتم ها و مولکول ها (دادن انرژی) → تغییرات مولکولی در بافت

بیومولکول های مهم : پروتئین ها چربی ها قندها
اسیدهای نوکلئیک

فراوان ترین مولکول : آب : حفظ دمای بدن و تعادل هموستازی

درصد اتمها		درصد مولکولها	
اتم	درصد	مولکول	درصد
H	60	آب	80
O	25.7	پروتئین	15
C	10.7	چربی	2
N	2.4	قند	1
Ca	0.2	اسید نوکلئیک	1
S	0.1	دیگر مولکولها	1
اتمهای کمیاب	0.8		

درصد اتمها و مولکولهای سازنده بدن انسان

n در دهه ۱۹۲۰، محققین دریافتند که اثرهای بیولوژیکی اصولاً ناشی از رویداد فرآیند های یونیزاسیون در بافتهاست. به این ترتیب دو فرآیند مهم شناسایی شد :

n الف. اثرهای مستقیم در نتیجه یونیزاسیون مستقیم در طول مسیر ذرات باردار (۱۵ درصد)

n ب. اثرهای غیر مستقیم در نتیجه تشکیل رادیکالهای آزاد (۸۵ درصد)

n در سال ۱۹۲۷، دانشمندی بنام مولر با آزمایشاتی بر روی دروزوفیلا (مگس میوه)، جهش زایی تشعشع را نشان داد.

عمل مستقیم تشعشع

- اساساً اثر بیولوژیکی تشعشع با ایجاد آسیب در مولکول DNA به عنوان هدفی بحرانی ناشی می شود.
- اگر هر شکلی از تشعشع، پرتوهای x یا γ ذرات باردار یا بدون بار، در مواد بیولوژیکی جذب شود، این احتمال وجود دارد که به طور مستقیم با یک هدف بحرانی در سلول واکنش دهد. اتمهای هدف برانگیخته یا یونیزه می شوند و بنابراین زنجیره ای از وقایع شکل می گیرد که سرانجام به یک تغییر بیولوژیکی منجر می شود. این فرایند **عمل مستقیم تشعشع** نامیده می شود.
- این فرایند برای پرتوهایی که قابلیت انتقال خطی انرژی (LET) بالایی دارند مانند نوترونها یا ذرات α پدیده ای غالب است.

عمل غیر مستقیم تشعشع

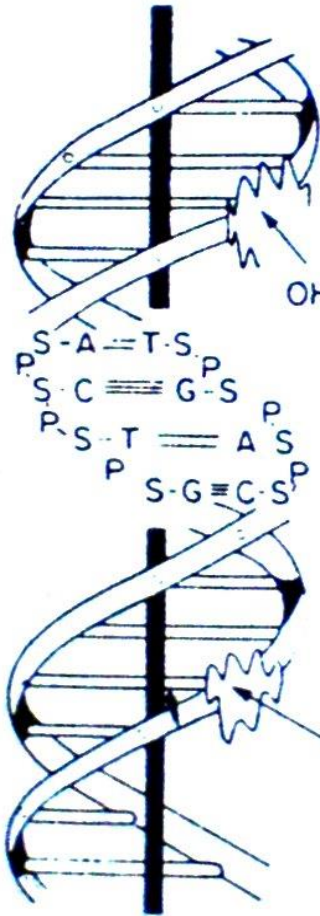
- از سویی ممکن است تشعشع با برخورد با اتمها یا مولکولهای دیگر سلول، به ویژه مولکول آب، رادیکال آزاد تولید کند که قادر به نفوذ و ایجاد آسیب در هدفهای بحرانی است. این فرایند **عمل غیر مستقیم تشعشع** نامیده می شود.
- یک رادیکال آزاد اتم یا مولکول آزاد (ترکیب نشده) است که حامل یک الکترون مداری جفت نشده در لایه خارجی می باشد. این حالت همراه با درجه بالایی از فعالیت شیمیایی است.

عمل مستقیم و غیر مستقیم تشعشع

در این شکل نمایی از ساختمان مولکول DNA را مشاهده می کنید. در عمل مستقیم یک الکترون ثانویه ناشی از جذب فوتون پرتو x با مولکول DNA برای ایجاد یک اثر واکنش می دهد.

در عمل غیرمستقیم، الکترون ثانویه برای نمونه با مولکول آب برخورد می کند تا با تولید یک رادیکال هیدروکسیل (OH^\bullet) در مولکول DNA آسیب ایجاد کند.

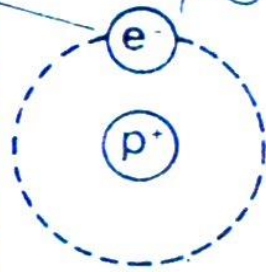
عمل غیر مستقیم



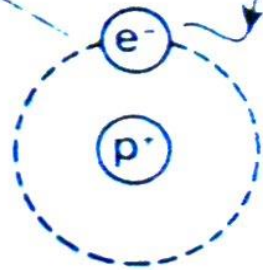
2 nm

2 nm

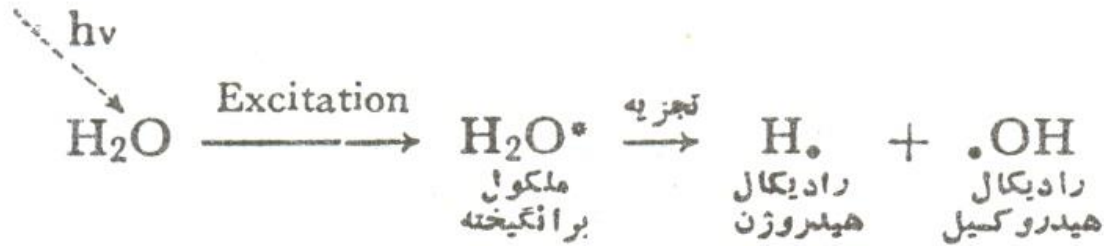
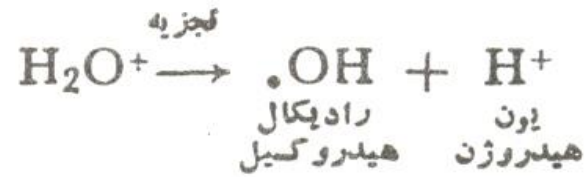
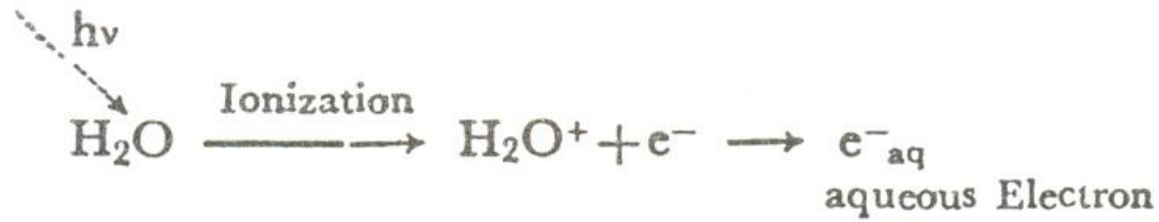
فوتون



فوتون



عمل مستقیم



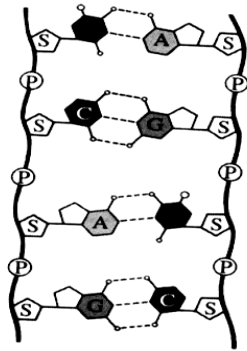
n یک رادیکال آزاد به علت وجود یک الکترون جفت نشده در لایه خارجی خود از نظر واکنش شیمیایی بسیار فعال بوده H_2O^+ مولکولی باردار با یک الکترون جفت نشده است .

n H_2O^+ یک یون رادیکال است. یک یون اتم یا مولکولی با بارالکتریکی می باشد زیرا یک الکترون از دست داده است .

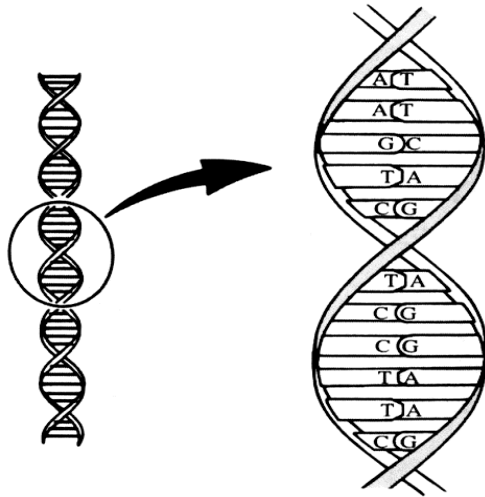
n در مورد آب، یون رادیکال با مولکول دیگر آب اندرکنش انجام می دهد تا رادیکال بسیار فعال هیدروکسیل (OH) تشکیل می شود.

□ تخمین زده می شود که **حدود دو سوم** آسیب اشعه ایکس به مولکول **DNA** ناشی **از رادیکال هیدروکسیل** است.

DNA



- شامل یک ساختمان بندی از پیوندهای قندوفسفات و چهار می باشد. A, G, C, T باز آلی بازهای آلی با پیوندهای هیدروژنی بهم اتصال دارند.



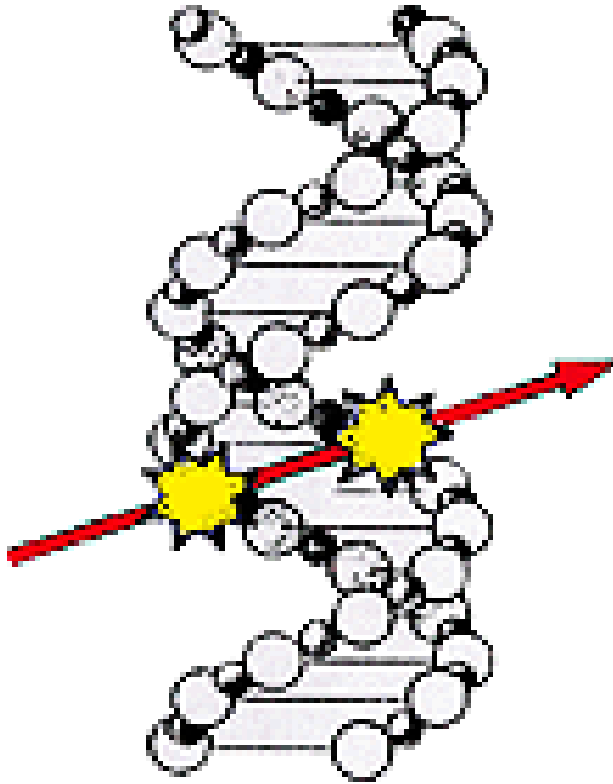
ثابت شده است حساس ترین قسمت سلول در برابر پرتوهای یونساز هسته آن می باشد.

DNA به عنوان مولکول هدف

آسیب DNA کروموزومی به عنوان هدف اصلی برای مرگ سلول در تحقیقات ژنتیکی نشان داده شده است

.

DNA تاثیر پرتو روی مولکول



- 1- شکستگی زنجیره اصلی
SSB
- 2- شکستگی
هر دو زنجیره: DSB
- 3- شکستگی بخش پلکانی
- 4- تغییر یا از بین رفتن بازآلی

Radiation → DNA → CELL DEATH ,CANCER,GENETIC
DAMAGE

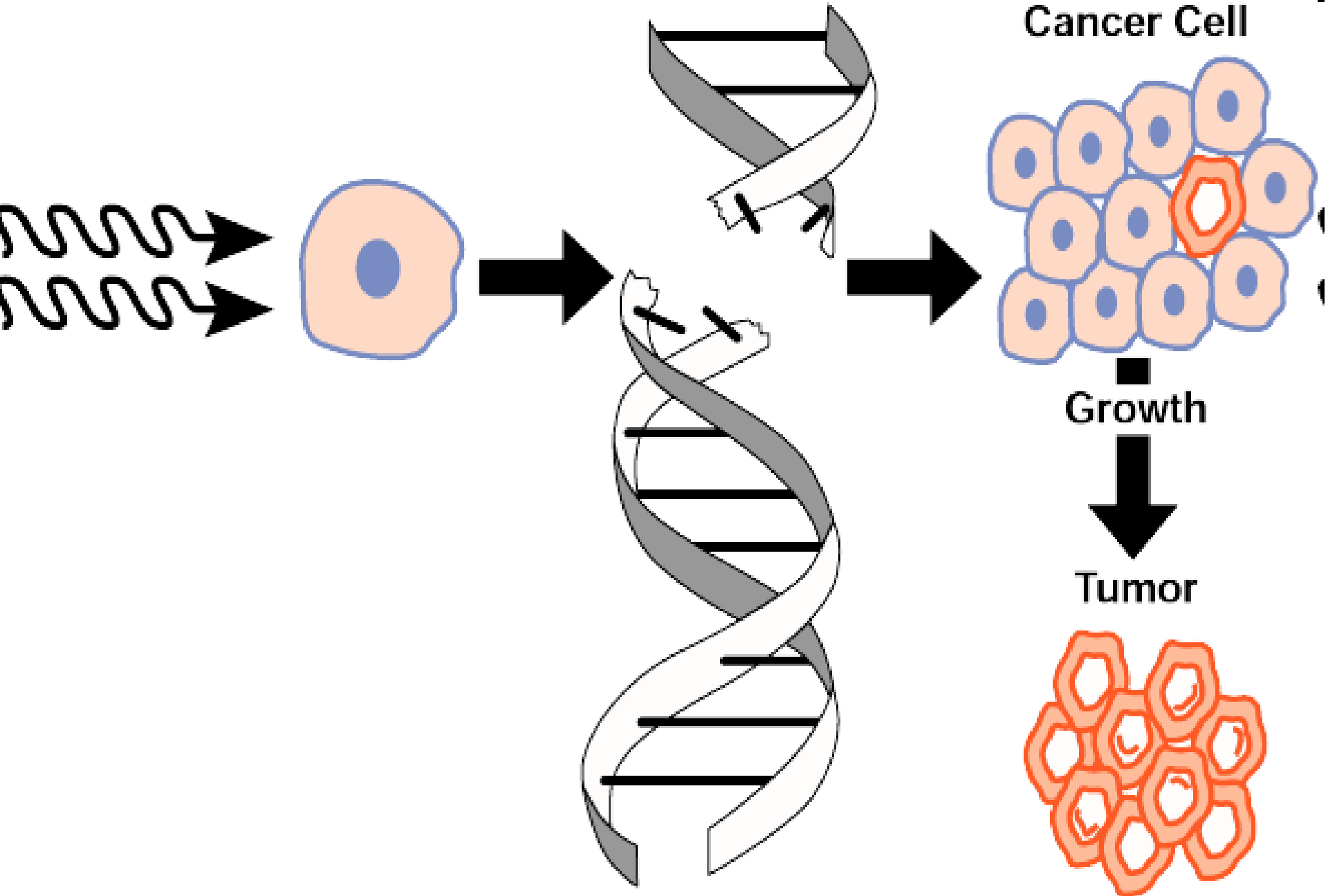


Figure 1. Development of cancer from mutation produced by ionizing radiation.

بر اساس نظر پژوهشگران هر کروموزوم وقتی می شکند که ذره یون ساز در مسیر عبورش بتواند 7000eV انرژی از دست بدهد با ذراتی مانند آلفا که از LET بالایی برخوردارند توانایی این عمل را دارند.

.

پارگی رشته DNA

۱- تک رشته ای ۲- دو رشته ای

- ۱- الف: از اهمیت بیولوژیکی کمی برخوردار است
- ۱- ب: می تواند منجر به جهش شود (جهش های نقطه ای)
- ۱- پ: در اثر پرتوهای با LET پایین رخ می دهد.

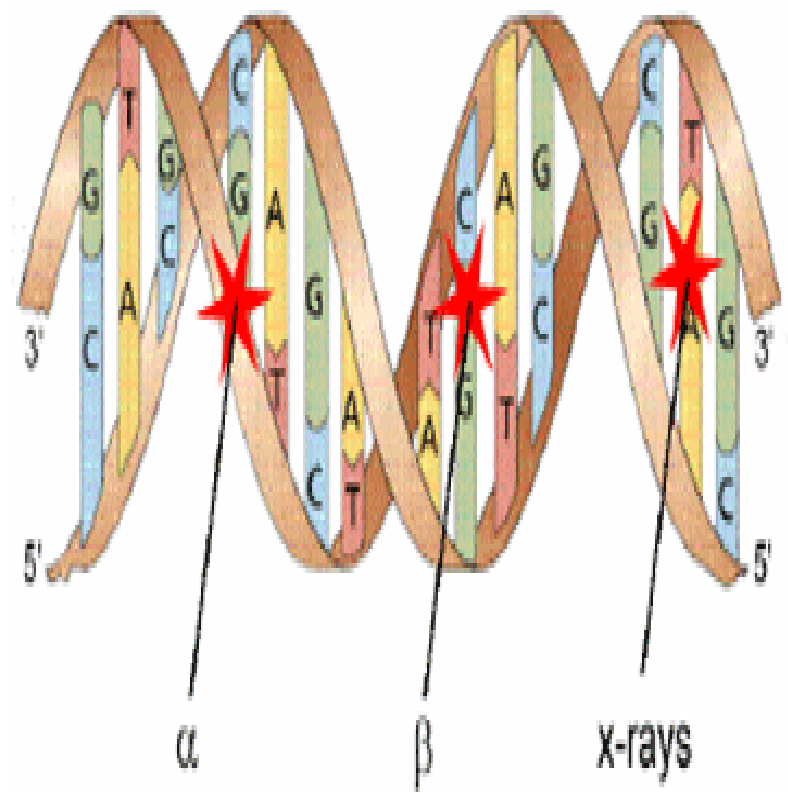
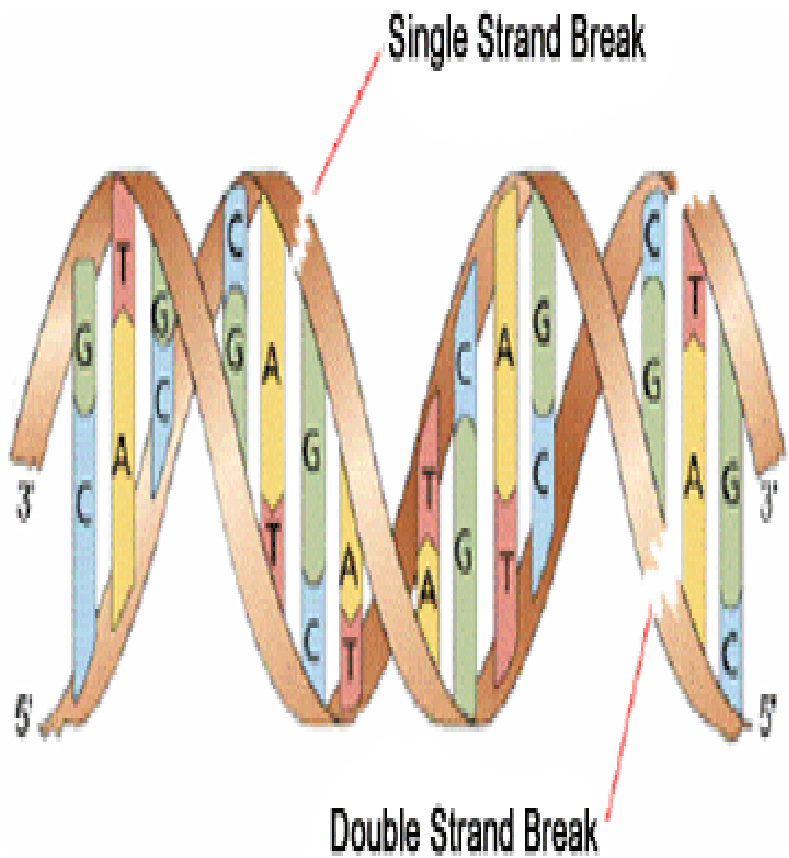
پارگی دو رشته ای

۲-الف: مهم ترین آسیب ایجاد شده در کروموزوم و منجر به مرگ، جهش یا سرطان زایی می شود.

۲-ب: با دز جذبی به طور خطی افزایش می یابد

2-پ: جهش های تغییر در قالب، که منجر به مرگ می شوند در این پارگی دیده می شوند.

*- پرتوهایی با **LET زیاد** می توانند این عمل را انجام دهند.



چرخه سلولی

n مراحل مختلف دوره حیات سلول در موجودات پرسلولی را می توان به گونه زیر تقسیم نمود:

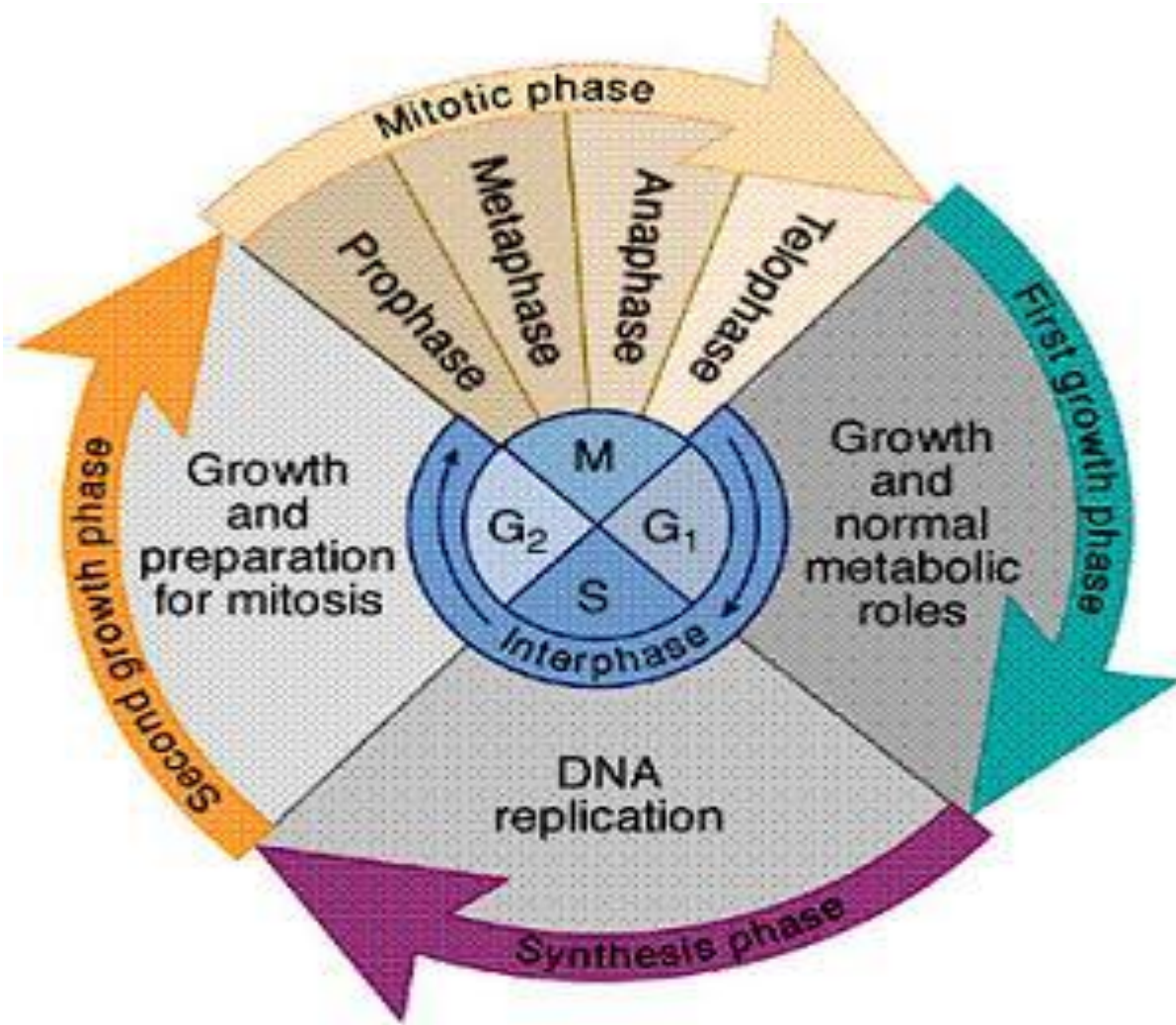
1. میتوز (M)

2. اینترفاز (interphase) که شامل:

مرحله استراحت بین میتوز و سنتز DNA (G_1)

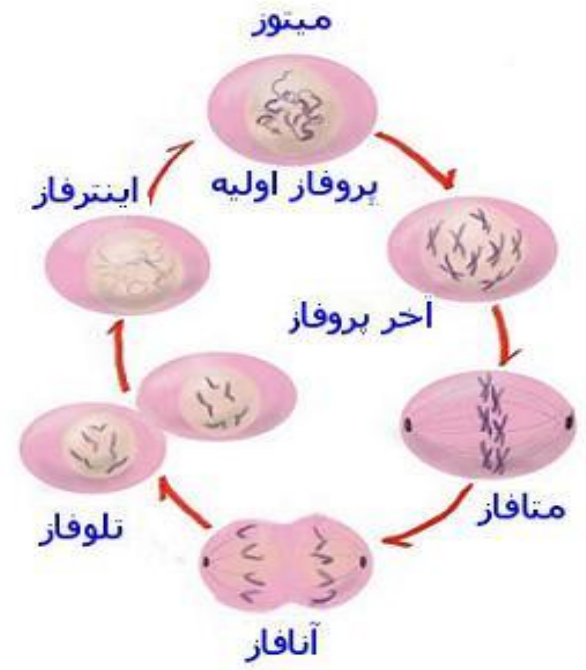
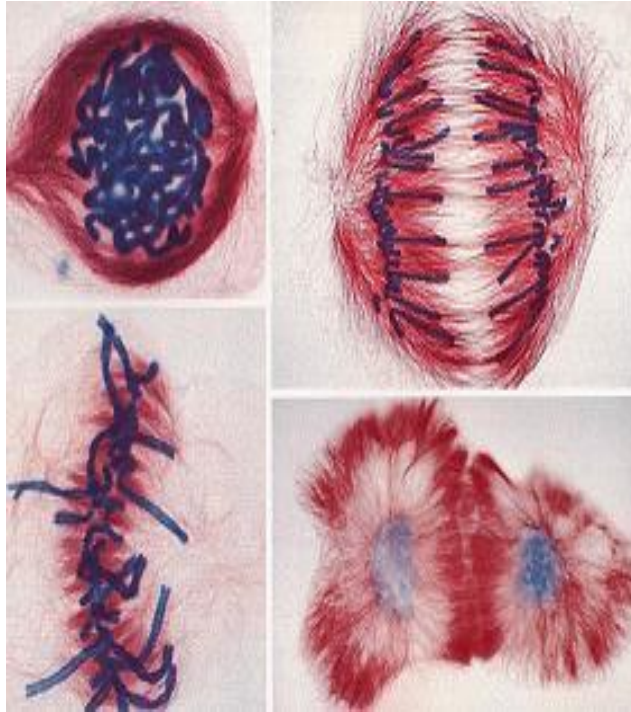
مرحله سنتز DNA (S)

مرحله استراحت بعد از سنتز DNA و قبل از میتوز (G_2)



چرخه سلولی

- n مرحله میتوز (mitosis): در این مرحله تقسیم سلولی انجام می گیرد و از یک سلول دو سلول مشابه ایجاد می شود.
- n میتوز را می توان به 4 دوره زیر تقسیم نمود:
1. پروفاز: در این مرحله کروموزومها منقبض و متراکم شده و غشا هسته از بین می رود. کروموزومهای هسته به صورت رشته های قطور در می آیند.
 2. متافاز: کروموزومها در طول صفحه استوایی سلول جهت پیدا می کنند و به کروماتیدها تقسیم می شوند.
 3. آنافاز: وقتی که جداسدگی کروموزومها کاملا انجام شد، جدا شدن کروماتیدها اتفاق می افتد.
 4. تلوفاز: کروماتیدهای جدا شده که اکنون کروموزومهای جدید هستند به قطبهای مختلف سلول می روند. یک غشا سلولی اطراف هر کدام از دو مجموعه را پوشانده و دو سلول کامل ایجاد می شود.



چرخه سلولی

n مرحله میتوز در سلولها معمولا حدود نیم ساعت طول می کشد.

n **مرحله استراحت بین میتوز و سنتز DNA (G_1):** دوره این

مرحله حدود 5 تا 20 ساعت در سلولهای مختلف طول می کشد

n (سلول دارای هسته و غشا می باشد)

n **مرحله سنتز DNA (S):** در این مرحله رشته های DNA تولید

شده در مرحله میتوز مشابه خود را تولید می کنند(همانند سازی).

این مرحله حدود 5 تا 15 ساعت طول می کشد.

چرخه سلولی

- **مرحله استراحت بعد از سنتز DNA و قبل از میتوز (G_2):**
این دوره قبل از شروع مجدد میتوز می باشد و بین 0 تا 8 ساعت طول می کشد و تمام کروموزمها دوتایی می شوند

چرخه سلولی

n حساسیت سلولها نسبت به پرتو در مراحل مختلف تقسیم سلولی متفاوت می باشد.

n تحقیقات نشان داده است که سلولهایی که در حال میتوز (M) و در شروع مرحله S هستند دارای بیشترین حساسیت نسبت به پرتو می باشند.

n پس از آن سلولهایی که هستند دارای بیشترین حساسیت نسبت به پرتو می باشند.

n کمترین حساسیت (بیشترین مقاومت) را نیز سلولهایی دارند که در قسمت انتهایی S و شروع G_2 واقع می باشند.

D₀: دزی از تشعشع که ضمن ایجاد یک رویداد کشنده در سلول
۳۷٪ سلول ها زنده باقی می مانند

این مقدار برای سلول های پستانداران بین ۱ تا ۲ گری است و
تعداد آسیب هایی که با این دز در بدن روی میدهد به قرار زیر
است.

آسیب بازها بیشتر از ۱۰۰۰

آسیب پارگی تک رشته ای در حدود ۱۰۰۰

آسیب پارگی دو رشته ای در حدود ۴۰

ناهنجاری های DNA به دو دسته تقسیم می شوند:

۱- آسیب های کروموزومی ۲- آسیب های کروماتیدی

۱- این آسیب در مراحل اول اینترفاز و قبل از همانند سازی

DNA رخ می دهد و در یک رشته کروماتید رخ می دهد

۲- اگر تشعشع در مراحل پایانی اینترفاز پس از همانند سازی

DNA که کروموزوم ها دو کروماتیدی هستند رخ دهد آسیب

ایجاد شده آسیب کروماتیدی نامیده می شود.

DNA انواع آسیب های ناشی از تشعشع در

این آسیب ها به دو دسته کشنده و غیر کشنده در ایجاد سرطان تقسیم می شوند.

۱- پل آنافاز
۲- کروموزوم حلقه

۳- کروموزوم دی سانتریک

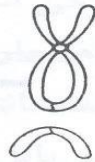
۱- در مراحل پایانی چرخه سلولی روی میدهد. پایانه های چسبنده به طور نادرستی بهم متصل می شوند و در مرحله آنافاز وقتی کروموزومها به قطبهای مخالف کشیده میشوند در وسط می ماند و سلول تقسیم نمی شود



کروموزوم بعد
از همانندسازی



شکست در هر کروماتید
(حذف ایزوکروماتیدی)



اتصال خواهری



کروماتید دیسانتربیک؛ به قطعه
متقارن همراه با کروماتید
آسانتربیک توجه کنید



ج

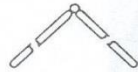
۲- در اوایل چرخه سلولی بعد از ایجاد بازوهای کروماتیدی، پایانه های چسبنده به یکدیگر متصل می شوند و تشکیل یک حلقه، و یک قطعه بدون سانترومر می دهند

۳- این آسیب مستلزم تبادل بین دو کروموزم جداگانه است که قبل از همانند سازی DNA رخ می دهد
در نتیجه یک کروموزم دی سانتریک ویکی بدون سانترومر است.

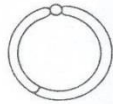
پارگیهای رشته DNA و ناهنجاریهای کروموزومی



کروموزوم
قبل از همانندسازی (G₁)



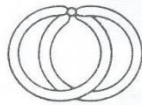
شکستها در هر دو
بازی یک کروموزوم



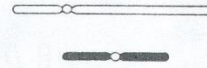
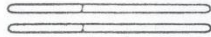
اتصال ناجور



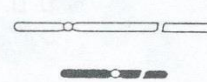
همانندسازی (S)



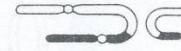
حلقه‌های رویهم افتاده



دو کروموزوم متفاوت
قبل از همانندسازی

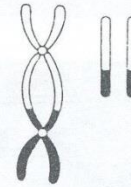


یک شکست در هر کروموزوم



اتصال ناجور

همانندسازی (S)



کروموزوم دی سانتریک
به اضافه قطعه آسنتریک

ب

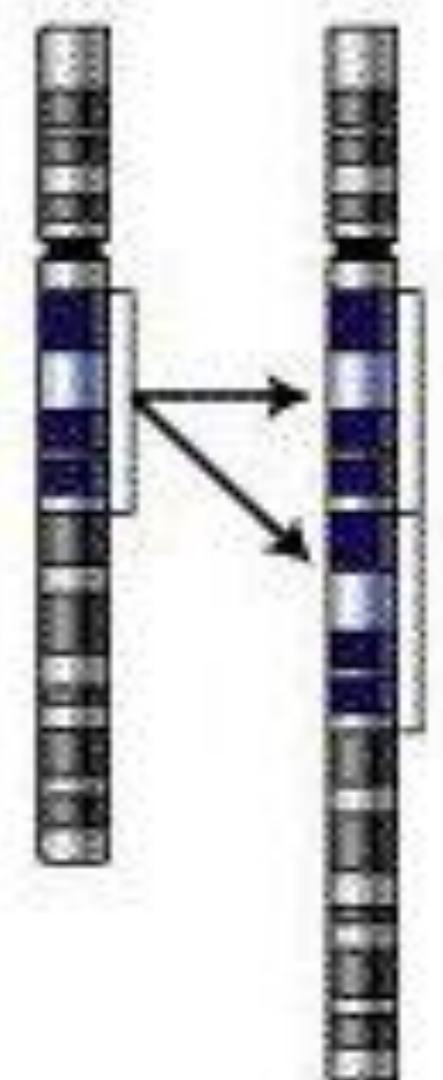
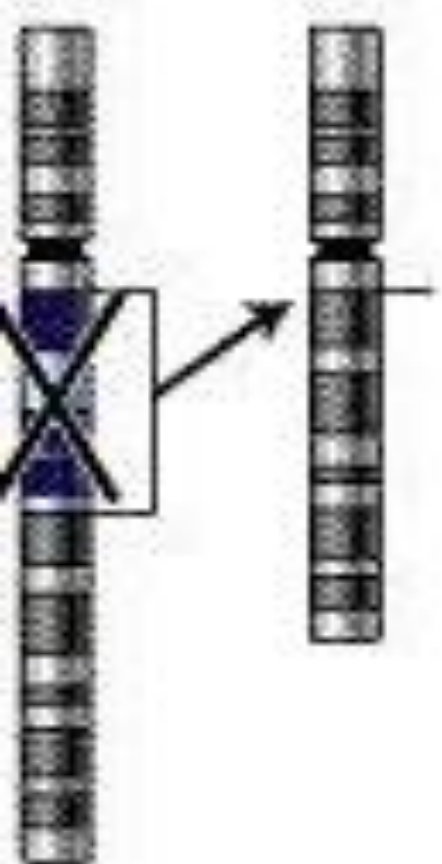
الف

حذف هایی که منجر به مرگ نمی شوند

۱- جابجایی متقارن: که در کروموزوم همانند سازی نکرده، پایانه های شکسته شده بین دو کروموزوم مبادله می شوند

۲- حذف های کوچک داخلی: که ناشی از دو شکست در بازوی یک کروموزوم می باشد و به حذف اطلاعات ژنتیکی آنها می انجامد

جابجایی دو برابر شدن حذف



Linear energy transfer (LET)

- وقتی پرتو ایکس و پرتوهای رادیو اکتیو نظیر آلفا ، بتا ، گاما و... در محیط های مادی حرکت می کنند ، همه یا قسمتی از انرژی خود را از دست می دهند
- اما این میزان به عوامل زیر وابسته است :
- 1-جنس محیطی که اشعه در آن حرکت می کند.
- 2-طول مسیر حرکت اشعه در محیط.
- 3-نوع و ماهیت اشعه

Linear energy transfer (LET)

- LET در اصل انرژی واگذار شده به محیط در واحد طول مسیر است. واحد آن کیلو الکترون ولت بر میکرون است.
- $LET = dE/dl$

اهمیت LET در رادیوبیولوژی

- اگر پرتویی دارای LET بالا باشد (مثل آلفا)، تراکم یونی آن زیاد است، یعنی یون‌های خیلی نزدیک به هم ایجاد می‌شوند.
- این مسئله سبب می‌شود به قسمت‌های حساس سلول و مولکول صدمه بزند زیرا چند آسیب مجاور هم ایجاد می‌کند.

اهمیت LET در رادیوبیولوژی

- اگر LET پرتوی کم باشد (مثل ایکس و گاما)، یونیزاسیون پراکنده و دور از هم اتفاق می‌افتد، فرصت ترمیم برای سلول بیشتر است و در نتیجه اثر بیولوژیکی کمتری را در بافت ایجاد می‌نماید