

RADIOBIOLOGIA (AA 2010-2011)

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CAGLIARI
Facoltà di Medicina e Chirurgia
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

Prof. Mauro Belli

mauro.belli@iss.it mauro.belli@iss.infn.it

mau.belli1@gmail.com

Parte 4.
Danni al DNA

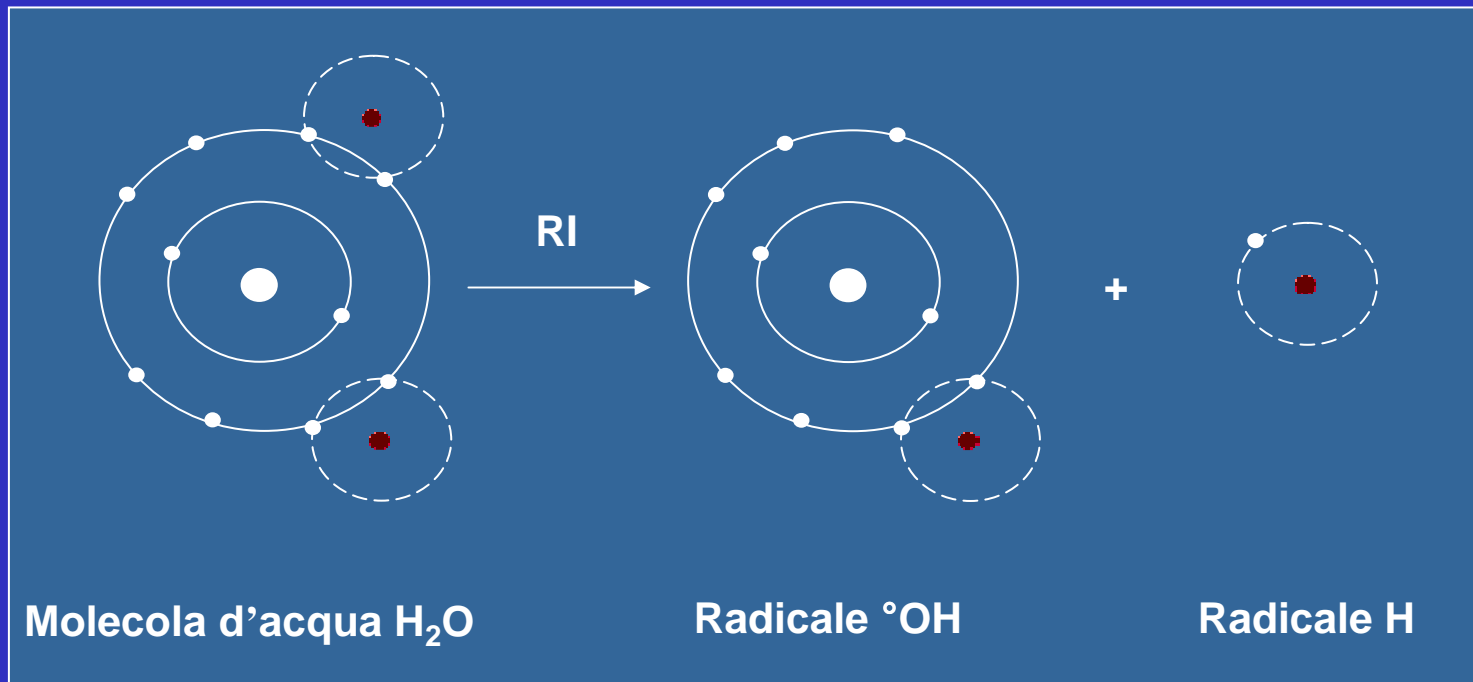
Azione diretta ed indiretta

A seguito delle eccitazioni e ionizzazioni prodotte negli atomi e nelle molecole della materia biologica attraversata, le RI producono modificazioni nel DNA attraverso due meccanismi:

- per **azione diretta** (modificazione dei legami chimici direttamente nella molecola di DNA)
- per **azione indiretta** (attacco dei radicali liberi prodotti nella radiolisi dell'acqua); importanti specie chimiche prodotte per azione indiretta sono le ROS (Reactive Oxygen Species)

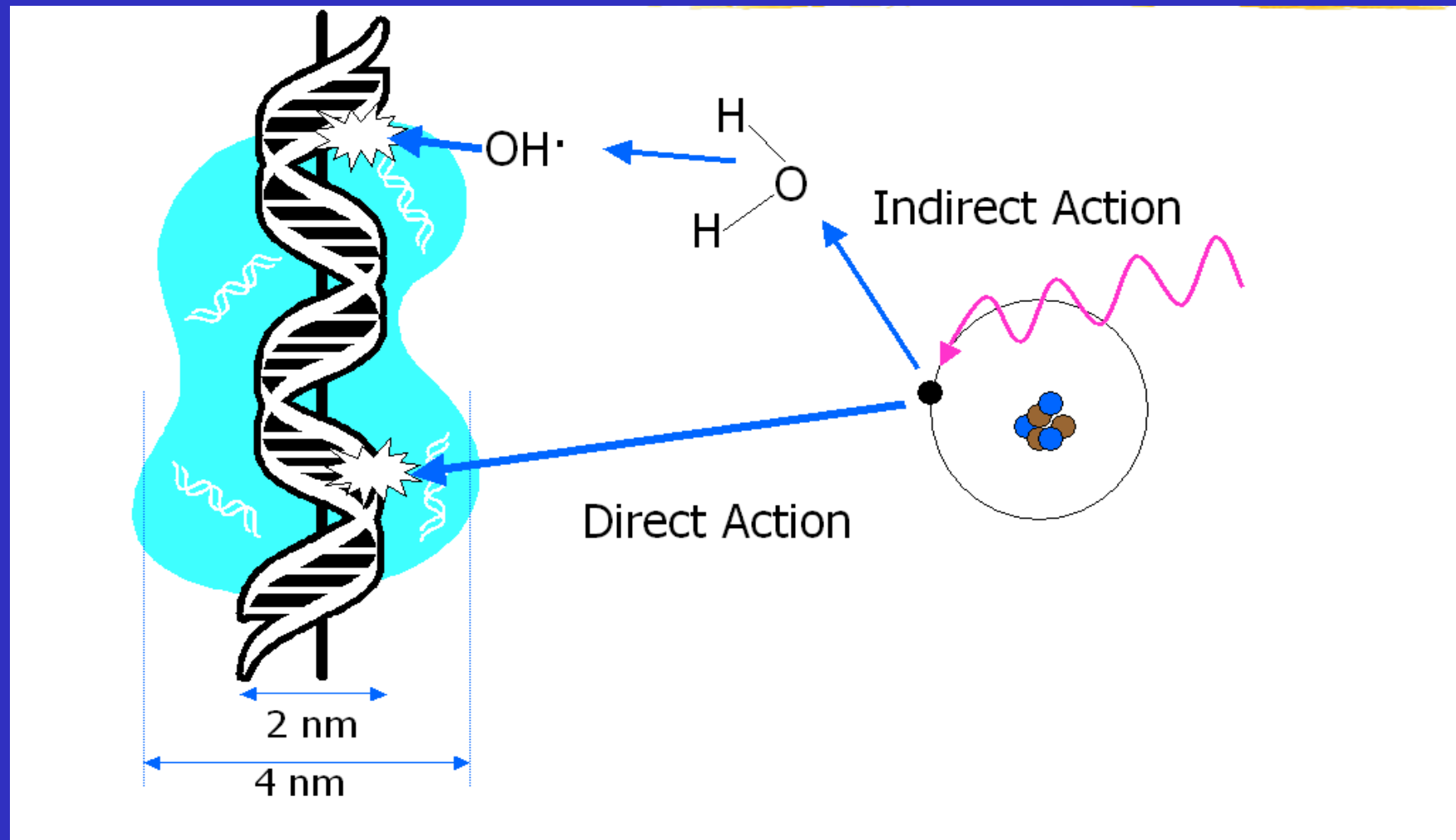
Attraverso una catena di reazioni chimiche le modificazioni chimiche transienti a carico del DNA possono essere trasformate in modificazioni chimicamente stabili (“lesioni”)

Radiolisi dell'acqua (1)

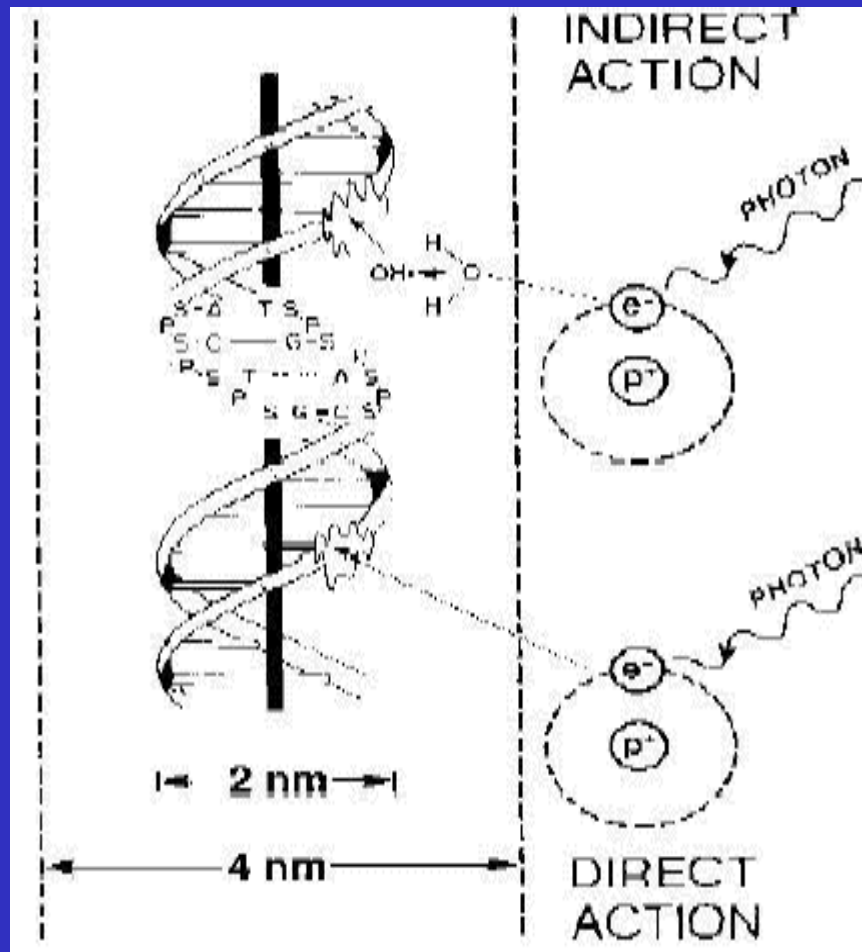


Schema semplificato della produzione di radicali liberi per effetto della radiolisi di una molecola d'acqua

Azione diretta e indiretta della radiazione sulle biomolecole



Direct and indirect actions of radiation



Direct action is completed in about 10^{-15} s

OH·, the hydroxyl free radical, is highly reactive and diffuses in tissue within a cylinder about 4 nm in diameter (about double the diameter of a DNA double helix)

It causes about 50-75% of all biological damage induced by sparsely ionising radiation
Indirect action is usually completed in 10^{-12} to 10^{-9} s

Radiolisi dell'acqua (2)

Radiolisi: complesso delle trasformazioni che una sostanza subisce per effetto delle radiazioni.

Le principali reazioni sono:



L'elettrone perde progressivamente energia cinetica sino ad essere catturato da molecole d'acqua (fortemente polari). Prende allora il nome di elettrone "acquoso" o "solvatato", e^-_{aq} , ed è un potente **riducente**.

Altre importanti reazioni sono:



L'acqua ossigenata H_2O_2 è un potente **ossidante**.

Oltre alla ionizzazione, si può verificare l'eccitazione delle molecole d'acqua, le quali possono in parte dissociarsi:



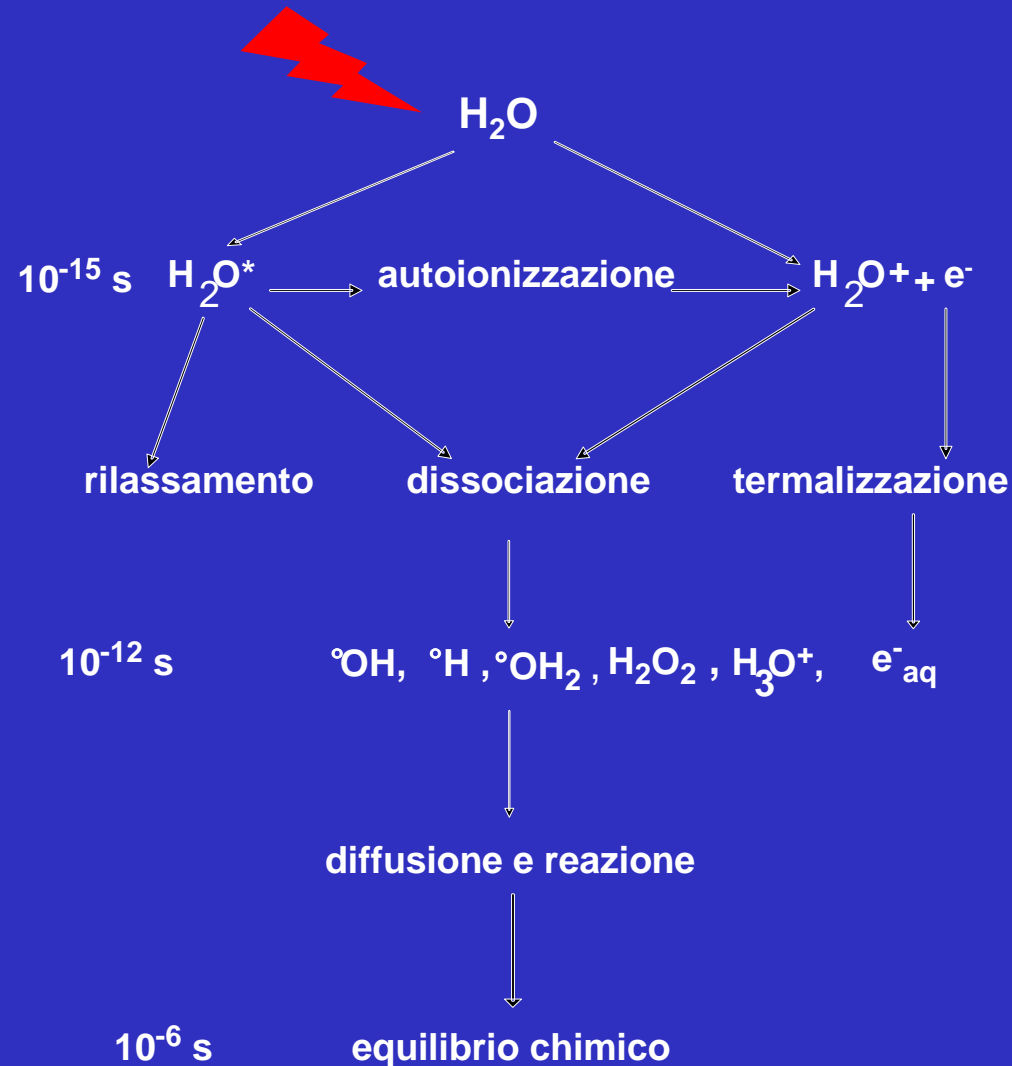
Radiolisi dell'acqua (3)

Resa radiochimica (o rendimento radiochimico) G per le principali specie formate nella radiolisi dell'acqua da parte di radiazioni sparsamente e densamente ionizzanti. G è definito come numero di moli formato per effetto dell'assorbimento di 100 eV.

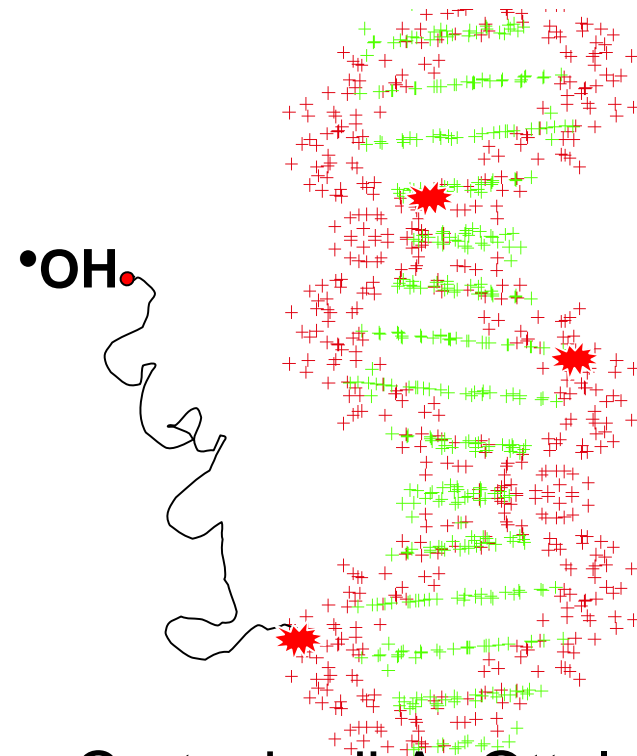
Radiazione	e^-_{aq}	$^{\circ}OH$	H°	H_2	H_2O_2
Raggi γ	2.63	2.72	0.55	0.45	0.68
Particelle α ($L=108 \text{ keV}/\mu\text{m}$)	0.42	0.54	0.27	1.11	1.08

La ricombinazione dei radicali dipende dalla loro densità

Ad alto LET diminuisce l'importanza dell'effetto indiretto (via radicali dell'acqua);



La "clusterizzazione" delle ionizzazioni ed eccitazioni aumenta la probabilità di ricombinazione



Cortesia di A. Ottolenghi

Reazioni dei radicali acquosi con bersagli biologici

- Deidrogenazione e idrossilazione dovute al radicale $^{\circ}\text{OH}$



- Deidrogenazione dovuta al radicale H° e formazione di nuovi composti



- Addizioni radicaliche



Reazioni dei radicali radioindotti in presenza di O₂

- radicali acquosi



Costituiscono le cosiddette ROS (Reactive Oxygen Species)

- radicali organici



etc.

I radicali perossido non sono reversibili

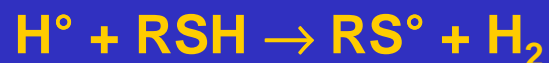
Reazioni dei radicali radioindotti in presenza di composti tiolici

Composti contenenti

- il gruppo sulfidrilico RSH
- il ponte disolfuro RS-SR₁

sono radioprotettori, **attraverso** due diversi meccanismi:
competizione **o** restituzione

1. Protezione competitiva



2. Protezione restitutiva



Sommario (1)

(take home message)

- Le RI producono modificazioni dei legami chimici nella materia attraversata per effetto di eccitazioni e ionizzazioni negli atomi e nelle molecole
- Il DNA è il bersaglio cellulare più importante delle radiazioni ionizzanti
- Le RI producono modificazioni nel DNA per azione diretta e per azione indiretta (attacco dei radicali liberi prodotti nella radiolisi dell'acqua); importanti specie chimiche prodotte per azione indiretta sono le ROS (Reactive Oxygen Species)
- Attraverso una catena di reazioni chimiche le modificazioni chimiche transienti a carico del DNA possono essere trasformate in modificazioni chimicamente stabili (lesioni)

Sommario (2)

(take home message)

- La presenza di certi composti (ad es. composti tiolici) durante questo processo può riparare chimicamente il danno
- La presenza di ossigeno favorisce invece la fissazione del danno:



Fine