

## ناهنجاری های کروموزومی ناشی از تشعشع

- پارگی های دو رشته ای منجر به ناهنجاری های کروموزومی می شود.
- ناهنجاری های کروموزومی قابل مشاهده در متافاز:

### ۱- آسیب های کروموزومی:

- ناشی از تابش گیری در مراحل اولیه انترفاز ، پیش از همانندسازی کروموزوم ها ( $G_1$ )
- ایجاد شکستگی در یک رشته تنهای کروماتین
- در مرحله سنتز DNA ، این رشته همراه با شکست ایجاد شده همانندسازی می شود.

# ناهنجاری های کروموزومی ناشی از تشعشع

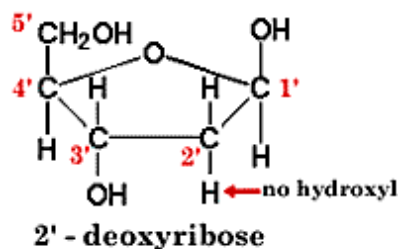
۲- آسیب های کروماتیدی:

- ناشی از تابش گیری در مراحل پایانی انترفاز ، پس از همانندسازی DNA ( $G_2$ )
- ایجاد شکستگی در هر یک از کروماتیدها بدون آنکه کروماتید خواهری یا حداقل در همان مکان ژنتیکی آسیب ببینند.

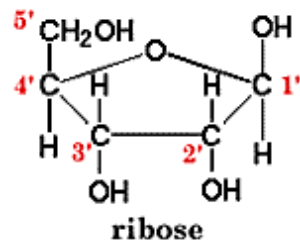
# پارگی های رشته DNA و ناهنجاری های کروموزومی

- مولکول DNA از دو زنجیره پلی نوکلئوتیدی تشکیل شده است که بازهای مکمل آن با پیوند هیدروژنی به هم متصلند.

- قند + فسفات + بازهای آلی ازت دار ← DNA

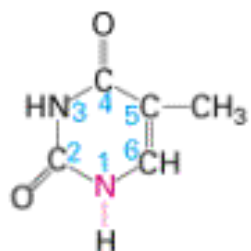


- قند = دزوکسی ریبوز

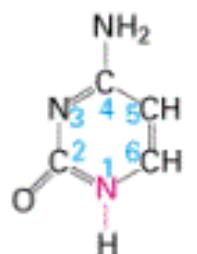


# پارگی های رشته DNA و ناهنجاری های کروموزومی

## PYRIMIDINES

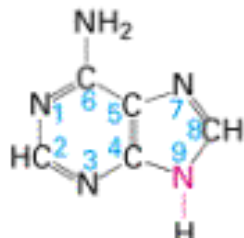


Thymine (T)

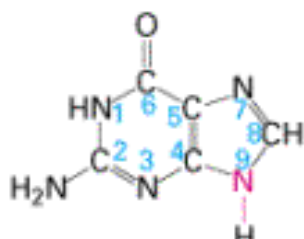


Cytosine (C)

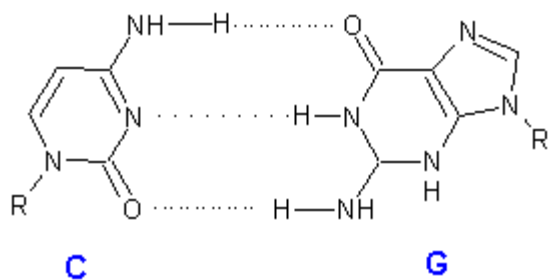
## PURINES



Adenine (A)

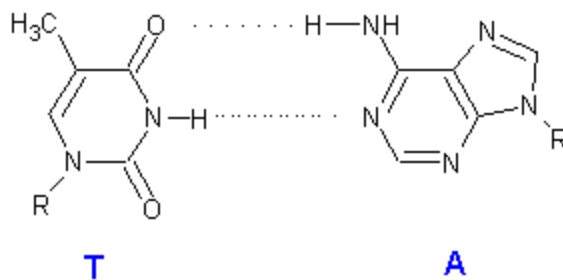


Guanine (G)



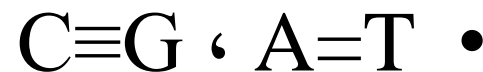
C

G



T

A



• بازهای آلی ازت دار

— بازهای تک حلقه ای (پیریمیدین ها)

• سیتوزین

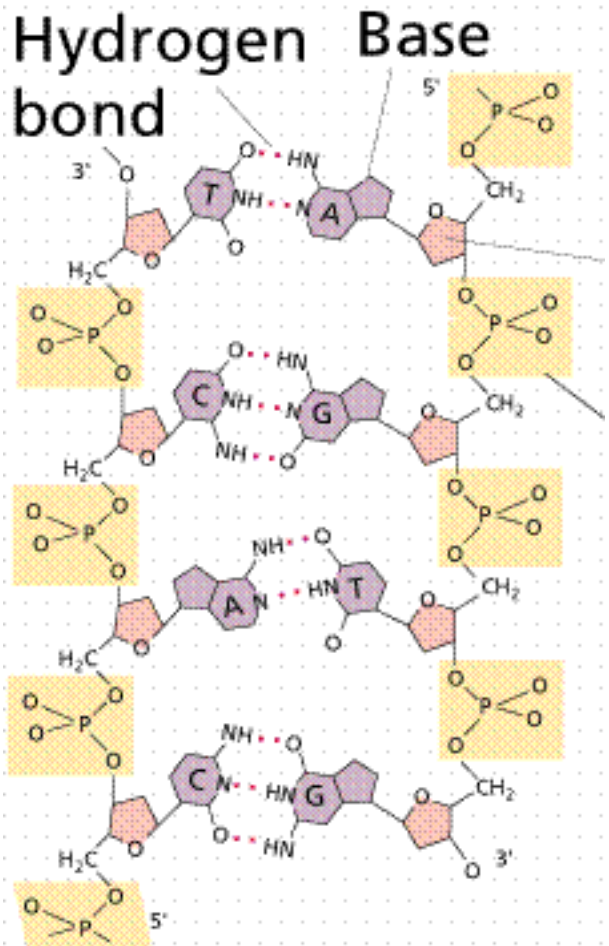
• تیمین

— بازهای دو حلقه ای (پورین ها)

• آدنین

• گوانین

# پارگی های رشته DNA و ناهنجاری های کروموزومی



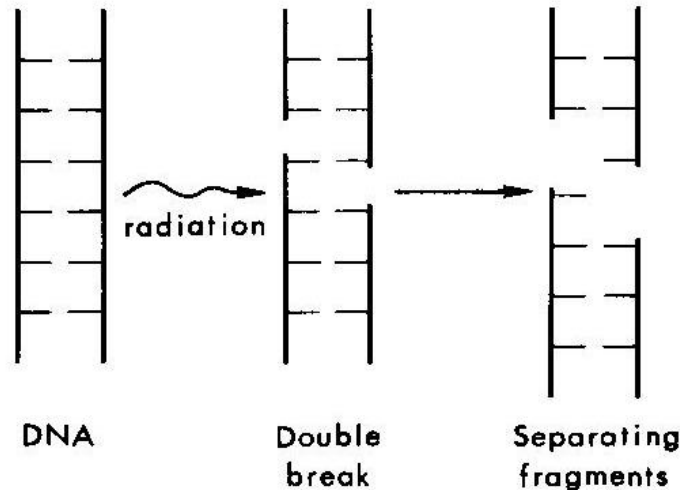
- اسکلت زنجیره پلی نوکلئوتیدی از قند و فسفات تشکیل شده است که به طور متناوب تکرار می شوند و بازهای آلی ازت دار به سمت داخل این زنجیره امتداد یافته اند.

## اثر پرتو بر اسیدهای نوکلئیک

- اگر پیوند بین قند- فسفات شکسته شود شکستگی در رشته ایجاد می شود.
- اگر بین قند- باز شکسته شود باز در محلول آزاد می شود ولی زنجیره شکسته نمی شود.

# اثر پرتو بر اسیدهای نوکلئیک

- شکستگی رشته اصلی همراه با جدا شدن دو رشته مولکول DNA در صورتی ایجاد می شود که شکستگی در هر یک از دو رشته کمتر از ۵ واحد نوکلئوتید با هم فاصله داشته باشد. ذراتی با LET بالا قادر به ایجاد شکستگی دورشته ای هستند.



**Fig. 4.12.** Double chain break in DNA. For separation of fragments to occur, breaks must be less than 5 nucleotide units apart.

# اثر پرتو بر اسیدهای نوکلئیک

- پرتو X با دوز بالا باعث:

- شکستن پیوندهای هیدروژنی

SSB

DSB

- شکسته شدن زنجیره

با سایر مولکولهای DNA

با مولکول پروتئین

- پیدایش اتصال عرضی

- دگرگونی در رشته قند و فسفات

- تغییر یک باز (دآمیننه شدن باز)

- از بین رفتن یک باز



# اثر پرتو بر اسیدهای نوکلئیک

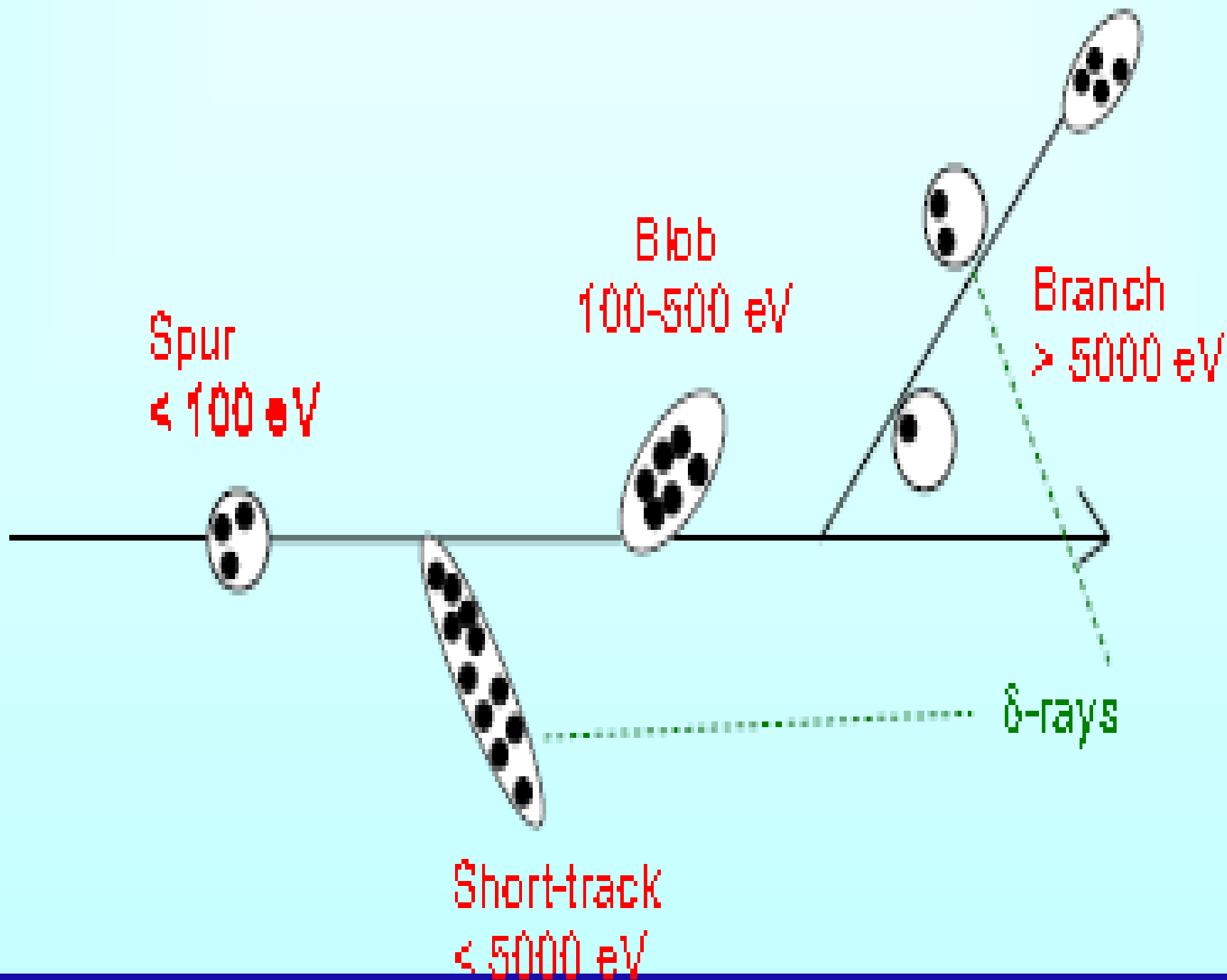
- مولکول DNA تک رشته‌ای نسبت به پرتو حساس‌تر از مولکول DNA دو رشته‌ای است.
- بازهای پریمیدین حساس‌تر از بازهای پورین هستند.
- در میان بازهای پریمیدین باز تیمین حساس‌تر از بقیه است.

# پارگی رشته DNA

- همانطور که پیش از این گفته شد انرژی پرتوهای یونیزان به طور یکنواخت در محیط جاذب واگذار نمی شود اما در طول مسیر پرتو، ذرات بارداری مانند الکترون در مورد پرتوهای ایکس و گاما و در مورد نوترون ها، پروتون ها و ذرات آلفا به حرکت در می آیند.
- متخصصان شیمی تشعشع از اصطلاحاتی به نام “اسپور (spurs)”， “بلاب (Blobs)” و “مسیرهای کوتاه (short tracks)” استفاده می کنند.

# پارگی رشته DNA

- یک اسپور دارای انرژی تا حد  $100 \text{ eV}$  است و به طور متوسط ۳ جفت یون ایجاد می کند.
- پرتوهای ایکس و گاما ۹۵٪ واگذاری انرژی شان به صورت اسپور با قطری حدود  $4 \text{ nm}$  که دو برابر قطر مولکول DNA است ، می باشد.



# پارگی رشته DNA

- بلاب ها برای پرتوهای ایکس و گاما کمتر روی می دهد ، قطر آنها حدود  $7\text{nm}$  است و به طور متوسط حاوی  $12$  جفت یون می باشد با انرژی در حدود  $100\text{-}500\text{eV}$ .
- از آنجا که سایز اسپور ها و بلاب ها مشابه DNA دو رشته ای است در صورت قرار گرفتن بر این مولکول ، حمله چند جانبه رادیکال ها اتفاق می افتد.
- در چنین شرایطی احتمال پیدایش انواع آسیب ها از جمله آسیب باز و DSB می باشد.

# پارگی رشته DNA

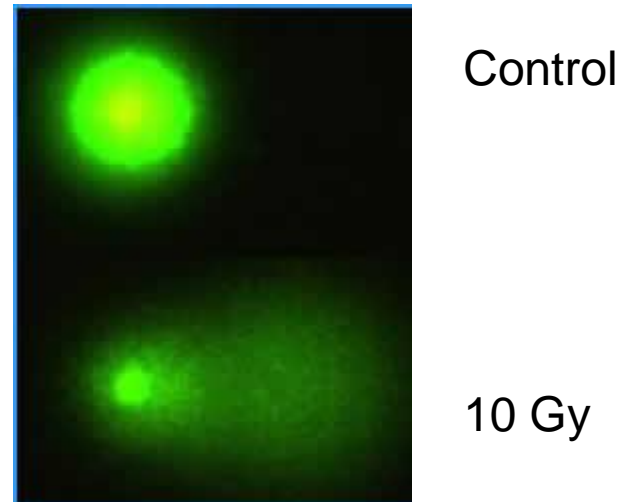
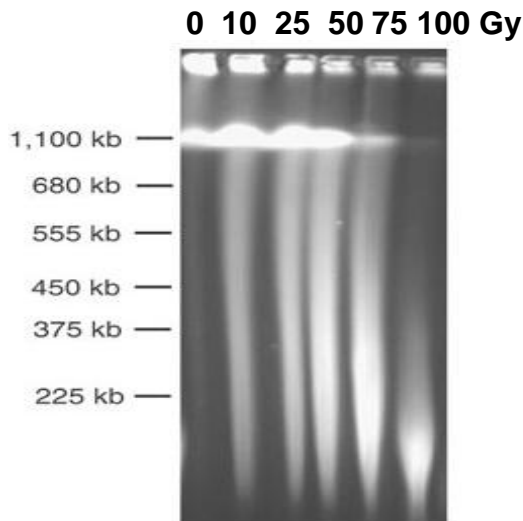
- با معین بودن اندازه یک اسپور و فاصله نفوذ  $\text{OH}^\circ$  آسیب چند جانبه می تواند بین حداقل ۲۰ جفت باز پخش شود.
- در مورد پرتوهای یونیزان متراکم (نوترون ها ، ذرات آلفا) بیشتر بلاب ها تولید می شوند ← آسیب ها از نظر کمی متفاوت با آسیب های اشعه X و گاما است ← ترمیم مشکل تر است.

# اندازه گیری پارگی های رشته DNA

- روش های مختلفی برای اندازه گیری DSB وجود دارد که بر اساس جداسازی DNA از سلول تابش دیده صورت می پذیرد.

Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) –

Single Cell Gel Electrophoresis (Comet assay) –



# اندازه گیری پارگی های رشته DNA

- دزی از پرتو که به طور متوسط ضمن ایجاد یک رویداد کشنده در سلول ۳۷% سلول ها را باقی می گذارد  $D_0$  نامیده می شود.
- برای سلول های پستانداران ،  $D_0$  معمولاً بین 1 و 2 Gy است



# اندازه گیری پارگی های رشته DNA

- میزان آسیب های مختلف ناشی از تابش ۱ تا ۲ گری پرتو در هر سلول:

- آسیب بازها  $< 1000$

- SSB حدود ۱۰۰۰

- DSB حدود ۴۰

- رویداد مرگ سلول با پارگی های تک رشته DNA متناسب نیست اما با پارگی های دو رشته DNA ارتباط بهتری دارد.

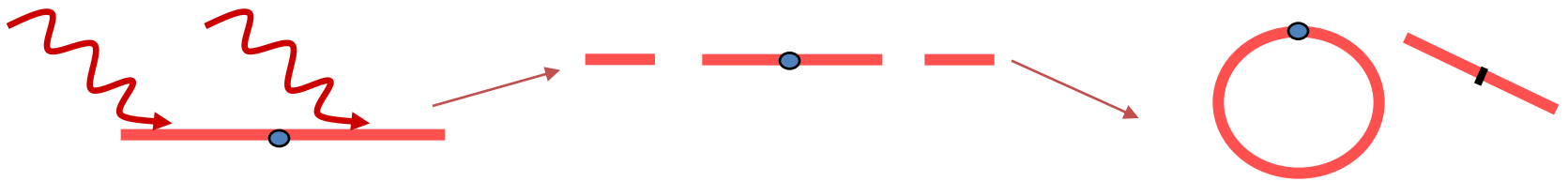
# مثال هایی از آسیب های ناشی از تشعشع

- آسیب های کشنده:
  - آسیب های کروموزومی
    - کروموزوم حلقه (ring)
    - دی سنتریک (dicentric)
  - آسیب های کروماتیدی
    - پل آنافاز
- آسیب های غیر کشنده
  - جابجایی های متقارن ( $G_1$ )
  - حذف های کوچک

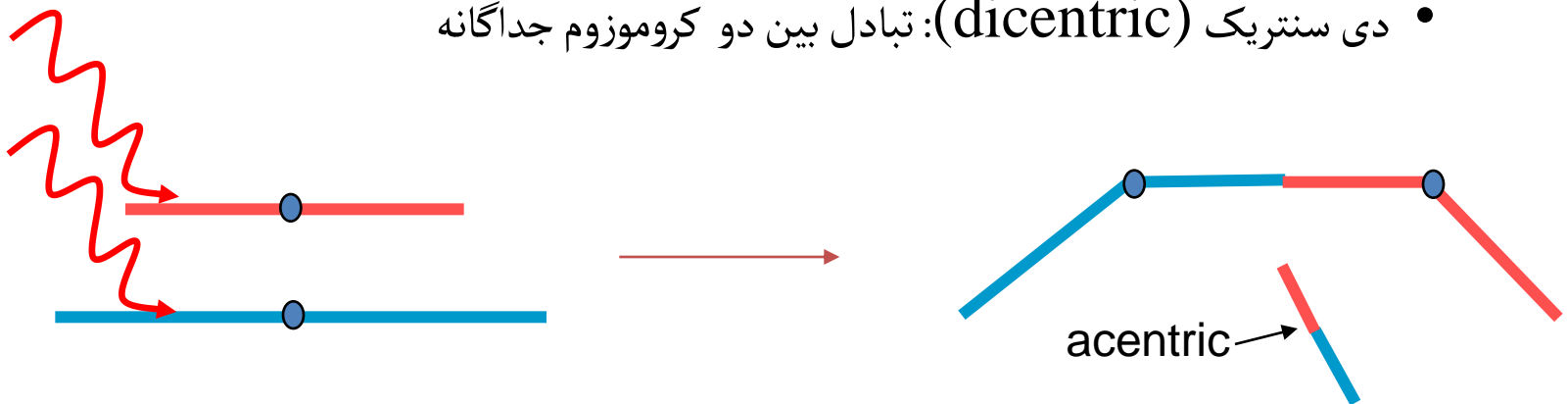
# مثال هایی از آسیب های ناشی از تشعشع

— آسیب های کروموزومی

• کروموزوم حلقه (ring)



• دی سنتریک (dicentric): تبادل بین دو کروموزوم جداگانه



# مثال هایی از آسیب های ناشی از تشعشع

## — آسیب های کروماتیدی

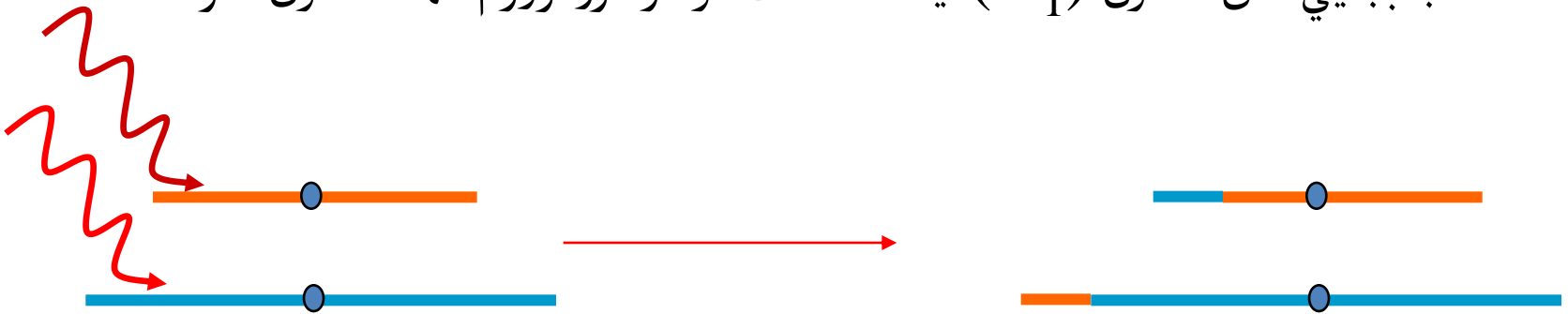
- پل آنافاز: در آنافاز، با حرکت دو مجموعه کروموزومی به قطب های مقابل بخش کروماتین بین دو سانترومر به طرفین کشیده و مانع از جدایی آنها و تشکیل دو سلول دختر جدید می شود.



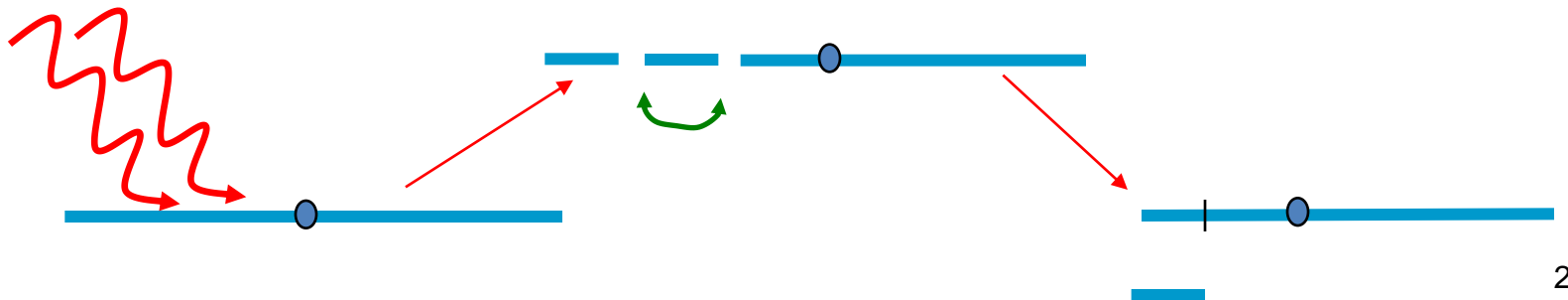
# مثال هایی از آسیب های ناشی از تشعشع

- آسیب های غیر کشنده

– جابجایی های متقارن ( $G_1$ ): یک شکست در دو کروموزوم همانندسازی نکرده.

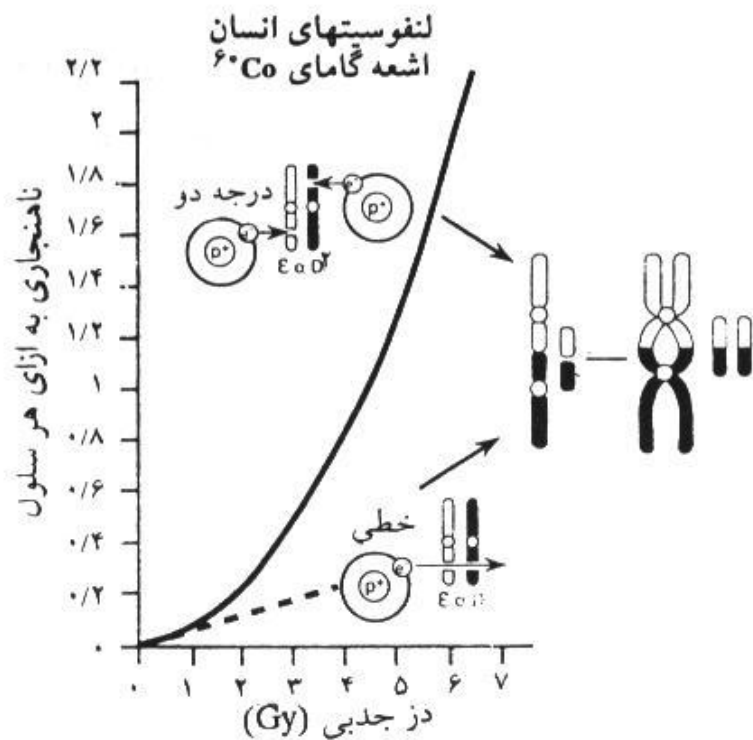


– حذف های کوچک ( $G_1$ ): دو شکست در یک بازوی کروموزوم.



# ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های انسان

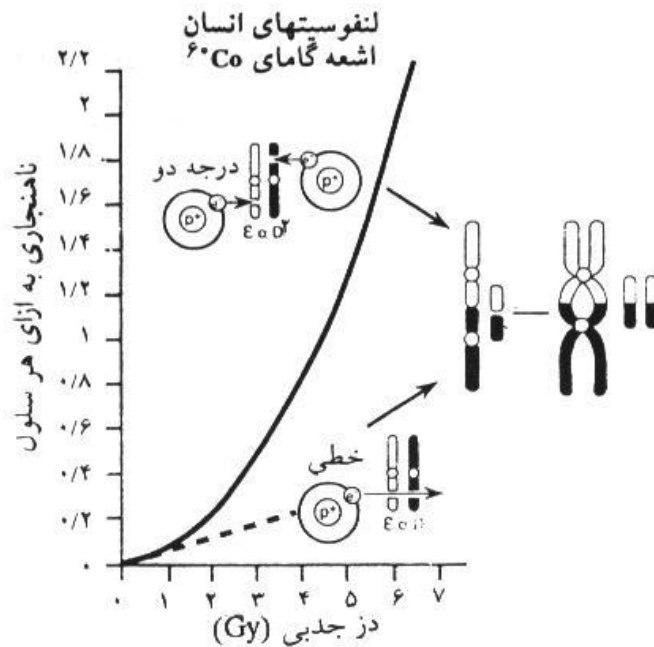
- از بررسی ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های انسان به عنوان شاخص بیولوژیکی (biomarker) استفاده می شود.



- منحنی پاسخ-دز = منحنی ناهنجاری های ایجاد شده در نتیجه تابش پرتو

# ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های انسان

- قسمت خطی ← دو شکست ناشی از یک ذره باردار ( $\epsilon\alpha D$ )
- مربع دز ← دو شکست ناشی از دو ذره باردار متفاوت ( $\epsilon\alpha D^2$ )



## ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های انسان

- ناهنجاری های نامتقارن (دی سنتریک) ← مرگ سلول های بنیادین در میتوز بعدی ← ← آسیب های ناپایدار (تعداد آسیب ها با گذشت زمان پس از تابش گيري کاهش می یابد)
- آسیب های متقارن غیرکشنده (جابجایی) ← عدم توانایی مرگ سلول در میتوز بعدی ← انتقال آسیب به نسل بعد ← ← آسیب های پایدار (آسیب های با دوام تا سال ها پس از تابش گيري)



## نکات کلیدی

- بنابراین صرفاً بررسی آسیب های پایدارمانند جابجایی ، تصویر واقعی تری از میزان دز دریافتی می دهد.
- کمترین دز قابل تشخیص با این روش ،  $0.25 \text{ Gy}$  ( $25 \text{ rad}$ ) است.
- فراوانی آسیب های ناشی از تشعشع ، تابع خطی درجه دو از دز است.

## آثار کشنده زودرس

- آثار کشنده زودرس به مرگ هایی نسبت داده می شود که طی چند هفته پس از تابش گیری تشعشع با شدت بالا روی می دهد.

- بلافاصله پس از تابش گیری علائم اولیه ظاهر می شوند و برای دوره زمانی کوتاهی دوام می آورند ، این علائم اولیه بیماری را سندرم تشعشعی پرودرومال (Prodromal Radiation Syndrome) می نامند.

## آثار کشنده زودرس

- علائم اصلی سندرم تشعشعی پرودرومال ، بی اشتهایی ، تهوع ، استفراغ و خستگی پذیری آسان است.
- اسهال فوری ، تب یا کاهش فشار خون نشانه تابش گیری فوق کشنده است.
- زمان نهایی بقا و چگونگی رخداد مرگ به میزان دز دریافتی بستگی دارد.

# آثار کشنده زودرس

● سه روش مجزا برای رخداد مرگ ناشی از پرتوگیری وجود دارد:

— سندرم مغزی عروقی

— سندرم سیستم گوارشی

— سندرم خونساز

## سندرم مغزی عروقی

— در دزهای بسیار بالا متجاوز از 100 Gy ، مرگ طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تابش گیری رخ می دهد.

مرگ ناشی از فروریختگی سیستم عصبی و قلبی عروقی است. طی چند دقیقه تهوع و استفراغ شدید متعاقب آن بروز ناهماهنگی حرکات ، عدم قابلیت کنترل عضلات ، اختلال در تنفس ، اسهال ، تشنج ، حمله قلبی و مغزی ، اغما و نهایتاً مرگ روی می دهد.

## سندرم سیستم گوارشی

— تابش گیری کل بدن با بیش از  $10 \text{ Gy}$  اشعه گاما یا معادل آن نوترون معمولاً در بیشتر پستانداران به بروز علائمی با ویژگی های سندرم گوارشی منجر می شود.

مرگ طی ۳ تا ۱۰ روز اتفاق می افتد که همراه با اسهال خونی شدید و تخریب مخاط سیستم گوارش است.

مرگ در نتیجه از بین رفتن کامل سلول های پرز روده روی می دهد.

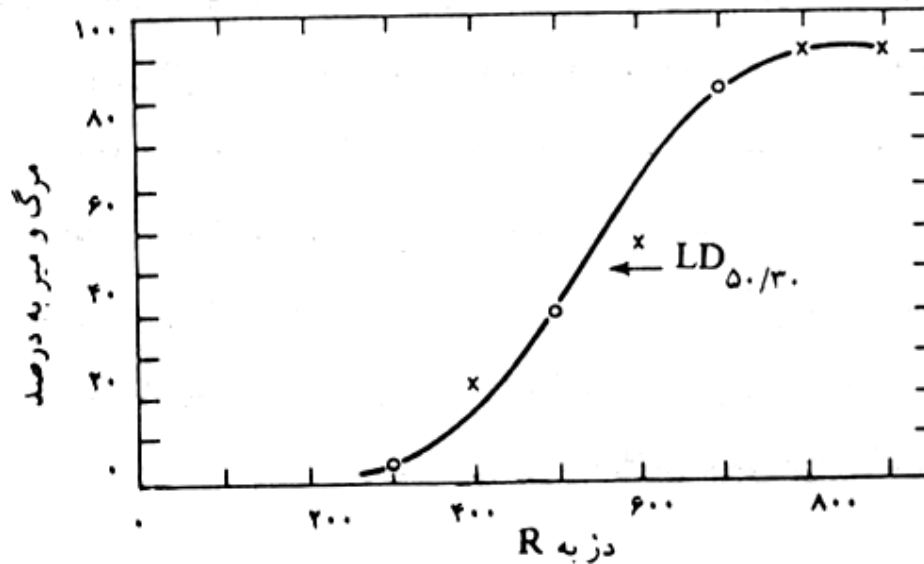
## سندرم سیستم خونساز یا مرگ مغز استخوان

— در مقادیر کمتر دز ، حدود 3 تا 8 Gy مرگ چند هفته پس از تابش گیری روی می دهد که ناشی از اثر تشعشع بر اندام های خونساز است. مرگ در نتیجه کاهش سلول های بنیادین یک بافت خود تجدید کننده بحرانی مثل اپیتلیوم روده و یا سلول های خون در گردش روی می دهد. در این حالت سلول های پیش ساز فعال از نظر میتوزی با تشعشع عقیم می شوند و در نتیجه تولید گلبول های قرمز بالغ ، گلبول های سفید بالغ و پلاکت ها کاهش می یابد.

## سندرم خونساز

• لازم به ذکر است که دریافت تا دز  $2 \text{ Gy}$  در هیچ حیوانی منجر به مرگ نمی شود.

• اما دریافت دز حدود  $8 \text{ Gy}$  منجر به مرگ تمام آنها شد.

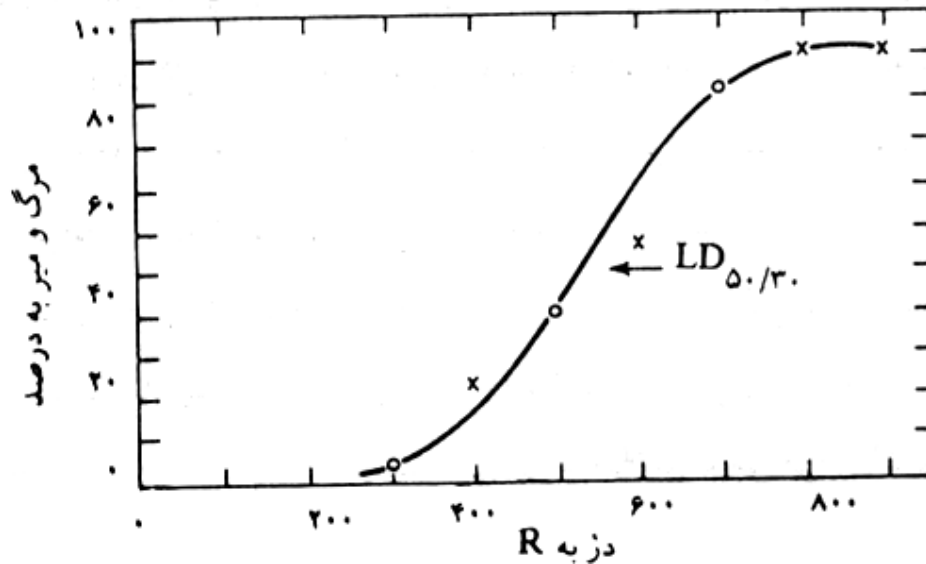




## سندرم خونساز

• در فاصله این دو دز با افزایش دز، مرگ و میر حیوانات به سرعت افزایش می یابد.

• در این مورد  $LD_{50} = 5.3 \text{ Gy}$  است.



## سندرم خونساز

- در انسان ، علائم آسیب هماتولوژیک توسعه می یابد و روند ترمیم آن نسبت به دیگر پستانداران بسیار کندتر است.
- در انسان قله بروز مرگ ناشی از آسیب های هماتولوژیک ، حدود ۳۰ روز پس از تابش گیری روی می دهد.
- اما روند مرگ و میر تا ۶۰ روز ادامه می یابد.
- بنابراین تخمین های  $LD_{50}$  برای مرگ سیستم خونساز در انسان به صورت  $LD_{50/60}$  بیان می شود.

## سندرم خونساز

- این مفهوم برای حیوانات LD<sub>50/30</sub> در نظر گرفته می شود زیرا قله بروز مرگ و میر آنها بین ۱۰ تا ۱۵ روز پس از تابش گیری روی می دهد و تا ۳۰ روز کامل می شود.
- متعاقب تابش گیری یک فاصله زمانی فاقد علائم بالینی وجود دارد که « دوره نهفته» نامیده می شود.
- این نامگذاری نامناسب است زیرا طی این دوره مهمترین عواقب تابش گیری از تشعشع در حال توسعه است که منجر به آثار کشنده می شود.

## دز کشنده متوسط و پیوند مغز استخوان

- برای افرادی که با دز کمتر از 8 Gy تابش دیده اند احتمالاً با پرستاری و مراقبت دقیق و استفاده از طیفی از آنتی بیوتیک ها شانس زنده ماندن افزایش می یابد.
- زیرا با چنین موازین حفاظتی می توان LD<sub>50</sub> را تقریباً دو برابر کرد. بنابراین در چنین مواردی ، پیوند مغز استخوان ضروری نیست.
- به واسطه تابش گیری با دزی حدود 10 Gy مرگ ناشی از سندرم گوارشی پیش می آید بنابراین پیوند مغز استخوان تأثیری ندارد.
- محدوده دزی که پیوند مغز استخوان مفید واقع می شود بسیار کوچک است دز مؤثر پیوند مغز استخوان حدود 8 تا 10 Gy است.