



BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #9

Krzysztof Wojciech Fornalski

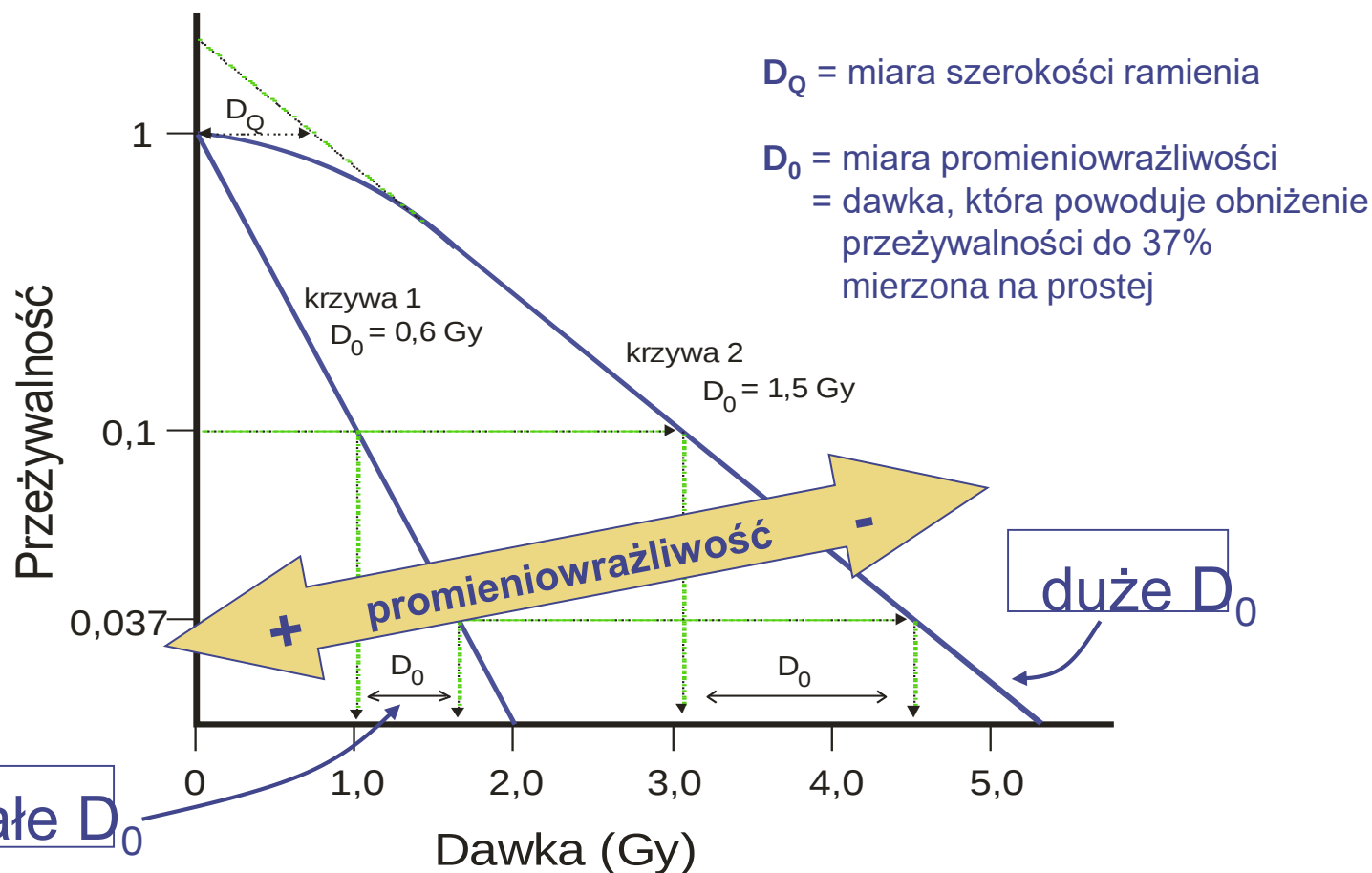
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska





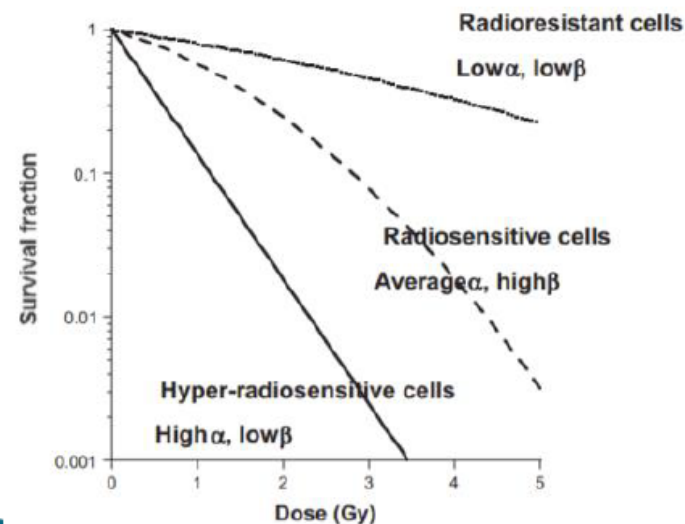
PRZYPOMNIENIE Z POPRZEDNIEGO WYKŁADU

Krzywe przeżywalności



Radiowrażliwość osobnicza

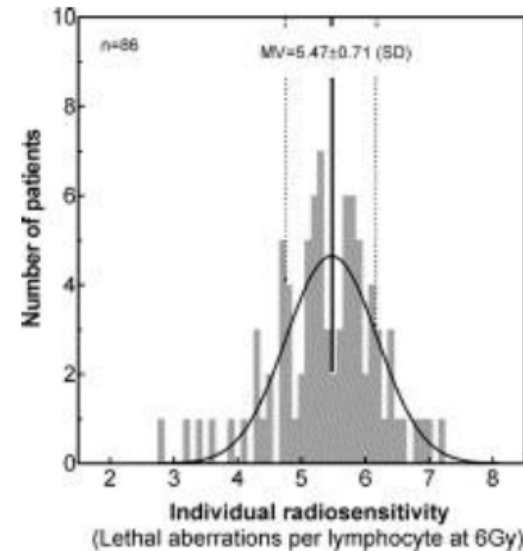
- ▶ Badania nad komórkach wykazały dużą zmienność między pacjentami pod względem wrażliwości na promieniowanie.
- ▶ Opisywana przez rozkład normalny
- ▶ Podział populacji na 3:



L. Bodgi et al. / Journal of Theoretical Biology 394 (2016) 93–101

- wysoka wrażliwość
- średnia reakcja
- wysoka oporność

wiek, płeć, środowisko, dieta, aktywność fizyczna, czynniki genetyczne



Ulrike Hoeller, Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may be used to predict the risk of fibrosis after radiotherapy for breast cancer, Radiotherapy and Oncology, 2003.00

Zjawisko Hiper-radiowrażliwości

HRS – Definicja

HRS/IRR – wzrost wrażliwości (śmiertelności) komórek napromienianych małymi dawkami promieniowania poprzedzający efekt zwiększonej oporności na promieniowanie (radiooporności).

Efekt występuje po jednorazowym napromienianiu – w przedziałach dawek:

HRS: 0–300 mGy

IRR: 300–600 mGy

SSB



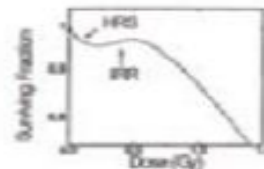
DSB



zatrzymanie cyklu
komórkowego



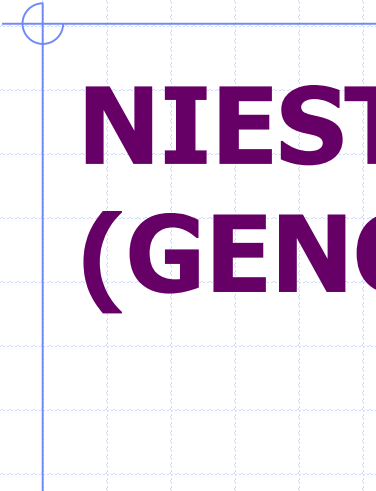
HRS



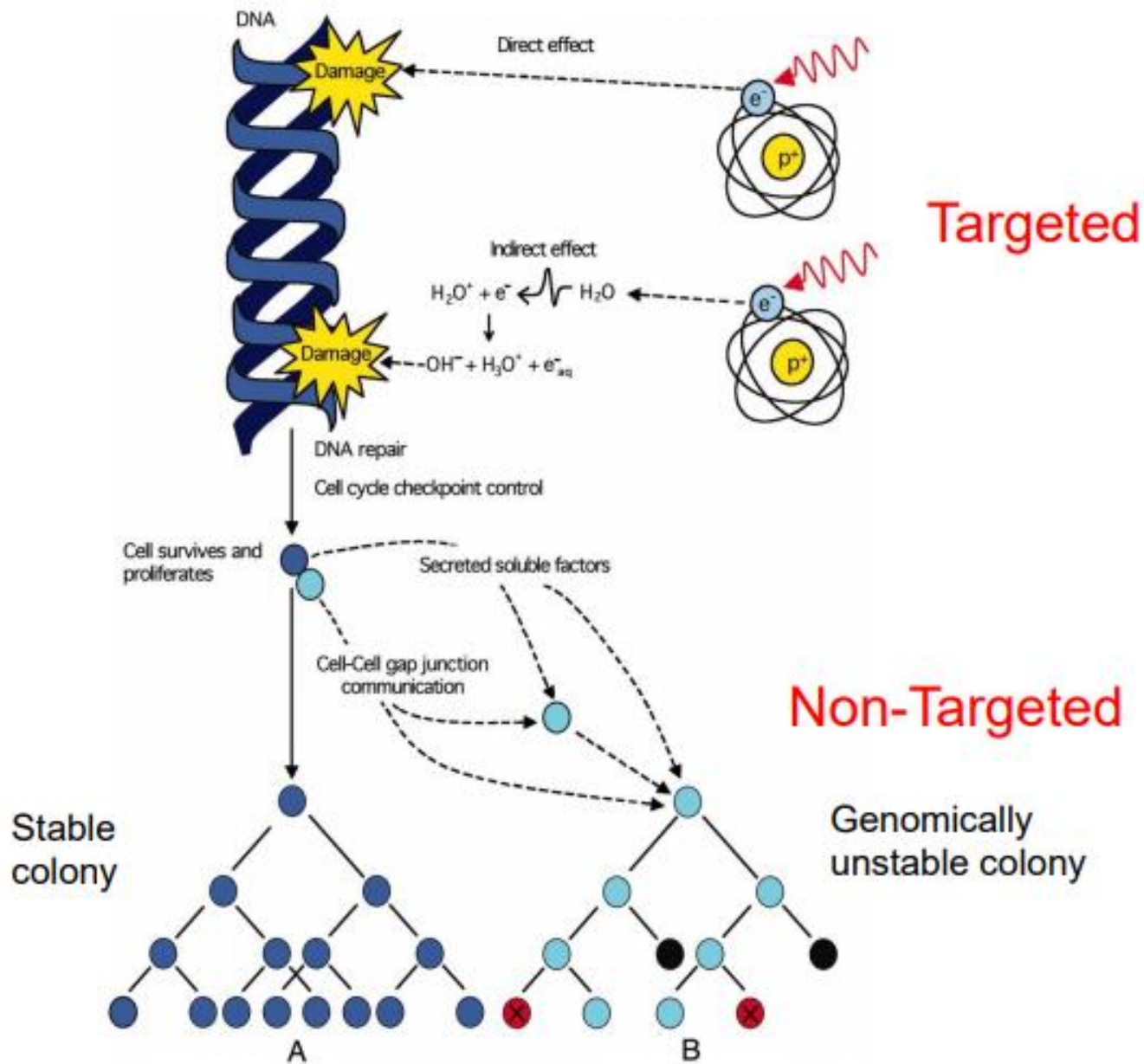
Wyjaśnienie efektu jest oparte o próg dawki na aktywację procesów naprawczych.

EFEKTY NIELINIOWE I NIECELOWANE (NON- TARGETED) W NAPROMIENIOWANYCH KOMÓRKACH

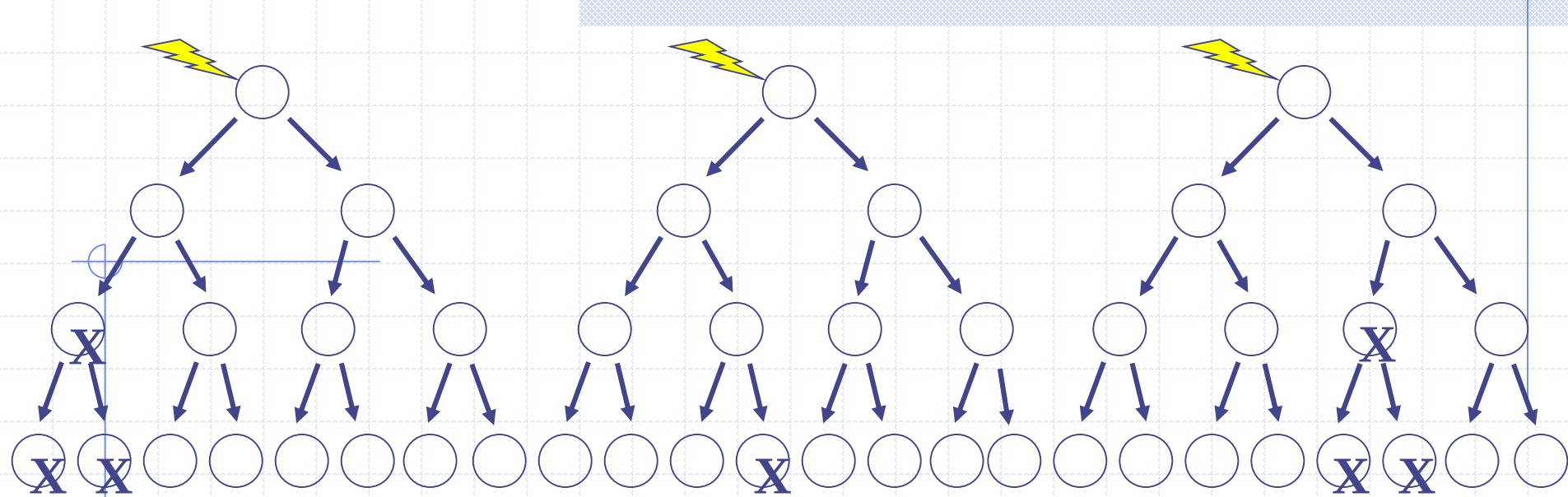
- PROMIENIOWRAŻLIWOŚĆ**
- NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA**
- EFEKT SĄSIEDZTWA**
- ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA**



NIESTABILNOŚĆ GENETYCZNA (GENOMIC INSTABILITY)



Morgan & Sowa, PNAS 102, 14127-8 (2005)



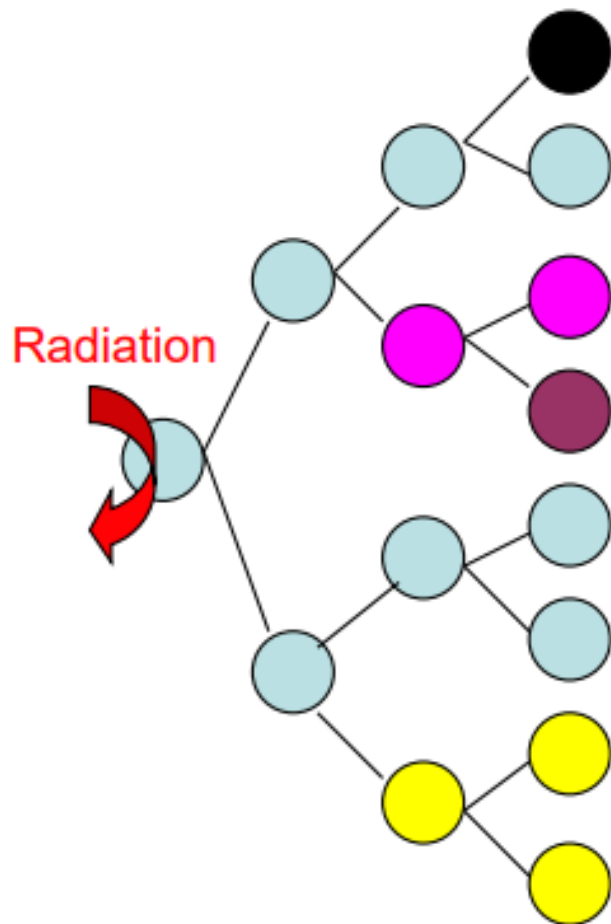
RADIATION INDUCED GENOMIC INSTABILITY

mutations arise in the descendants of irradiated cells

- high frequency event
- saturates at low doses
- ?threshold phenomenon

RADIATION-INDUCED GENOMIC INSTABILITY

Increased rate of genomic alterations in the progeny of irradiated cells



Manifests as:

chromosomal rearrangements

micronuclei

aneuploidy

delayed mutation

(spectrum different)

gene amplification

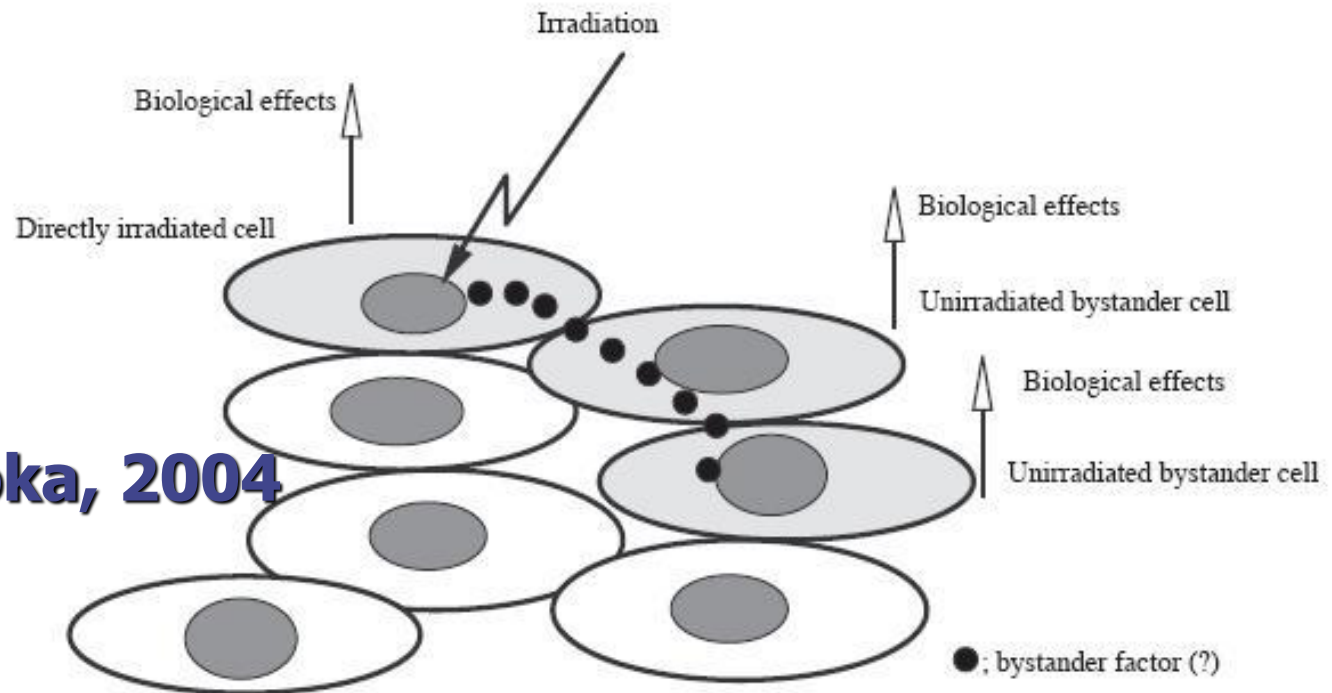
cell killing



EFEKT SĄSIEDZTWA (EFEKT WIDZA, BYSTANDER EFFECT)

Efekt sąsiedztwa (*bystander effect*)

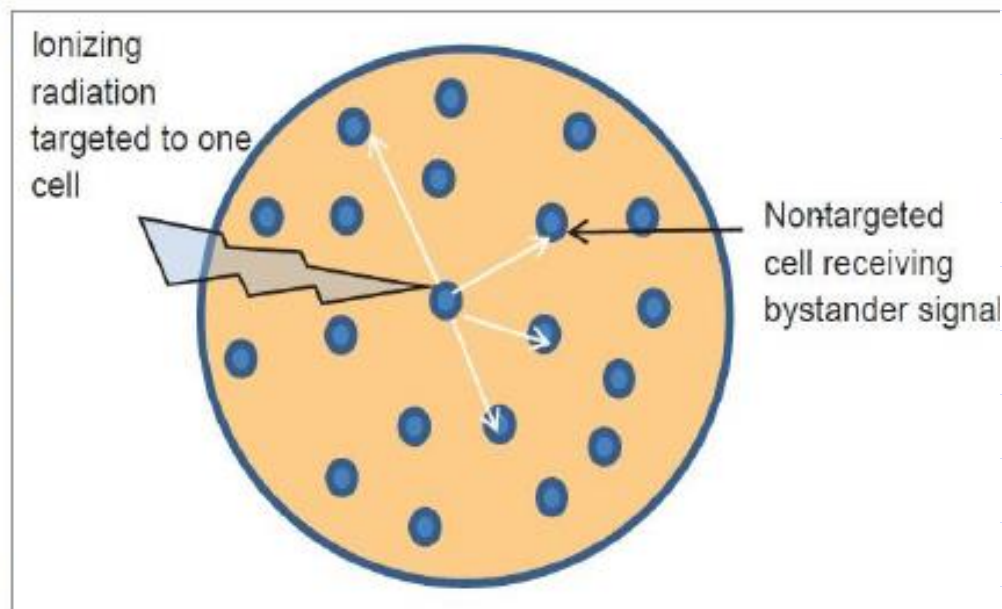
- ◆ Napromieniona komórka wysyła sygnał do sąsiadów, którzy reagują analogicznie do napromienienia
- ◆ Efekt relatywnie niedawno odkryty, ma duże znaczenie kliniczne (radioterapia i marginesy napromienienia)



Suzuki i Tsuruoka, 2004

Efekt sąsiedztwa (Bystander Effects)

- Efekt polegający na pojawianiu się różnego rodzaju efektów takich jak: obniżenie przeżycia, mutageneza, kancerogeneza, apoptoza, itd. W komórkach które nie są bezpośrednio napromienione.
- Dzieje się tak na skutek emitowania czynników i sygnałów przez komórki, które zostały bezpośrednio napromienione.



Efekt sąsiedztwa

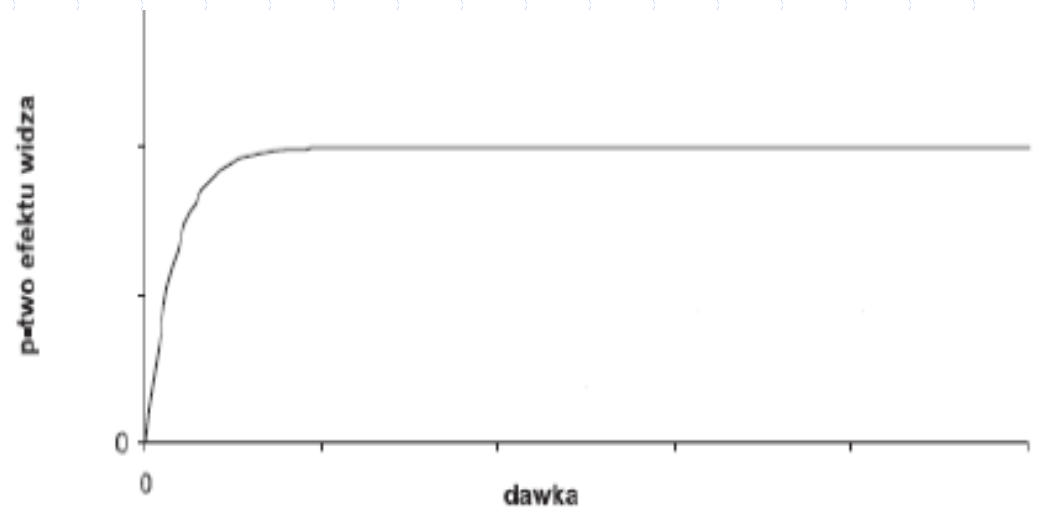
- ◆ Molekularne czynniki sygnalizacyjne (np. wolne rodniki, histony H2AX) uwalniane przez komórki napromieniane indukują ścieżki sygnałowe w komórkach sąsiednich, powodując m.in. ich uszkodzenie
- ◆ Rozchodzenie czynników sygnalizacyjnych może zachodzić poprzez wysyłanie ich do otoczenia międzykomórkowego, bądź poprzez międzykomórkowe połączenia szczelinowe (z komórki do komórki)

Efekt sąsiedztwa wysyca się wraz z dawką

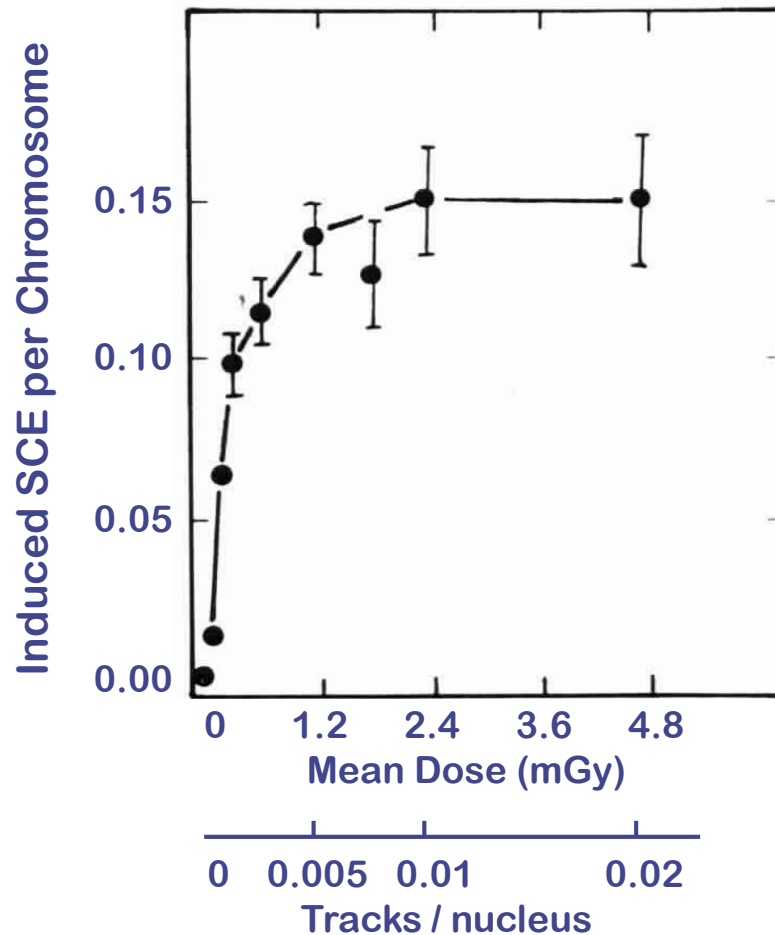
- ◆ Z kolei zależność od odległości ma charakter rozkładu Poissona

$$P_B(D) = \beta_1(1 - \exp(-\beta_2 D))$$

$$P_B'(r) = \frac{\text{const}}{r!}$$



DOWÓD: Sister Chromatid Exchanges Induced by Exposure to Very Low Fluences of α -particles



Przykład modelowania efektu sąsiedztwa (model japoński*)

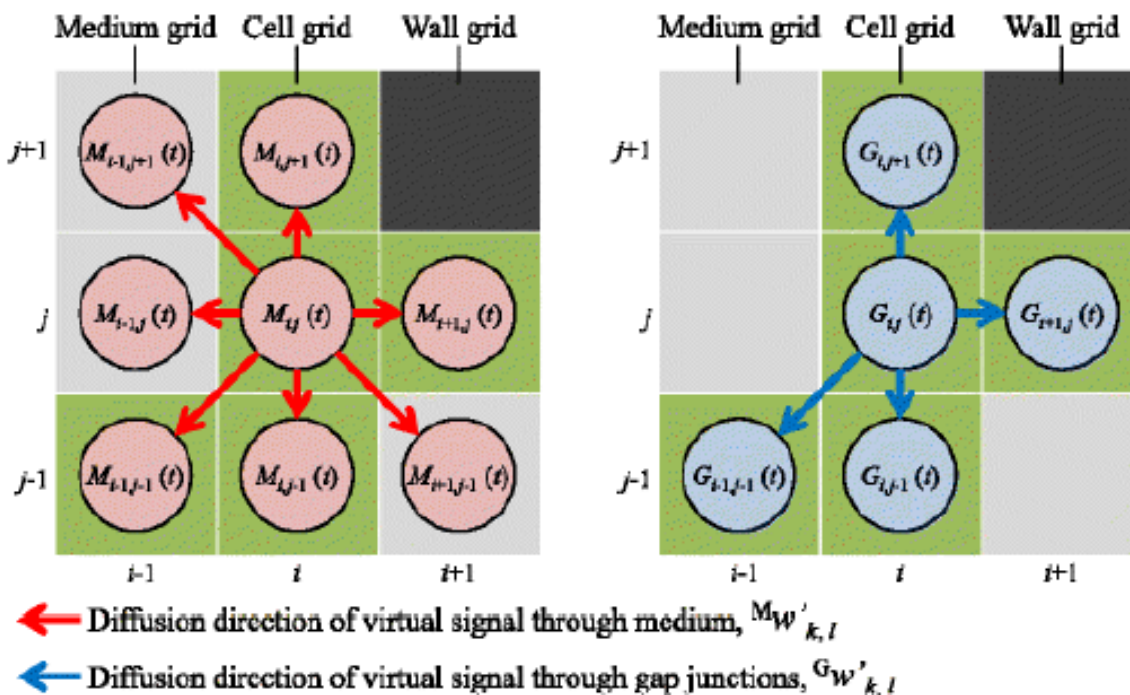
- Symulacja opiera się na automacie komórkowym, w którym każdy element może być: medium, komórką albo ścianą;
- Cały algorytm składa się z:
 - Napromieniania komórek i generowania sygnałów rozchodzących się do sąsiadów;
 - Uszkodzenia komórek na skutek bezpośredniego napromieniania, bądź wysyłanym sygnałom.

*według Yuya Hattori, Akinari Yokoya i Ritsuko Watanabe, BMC Systems Biology 2015 9:90

Modelowanie efektu sąsiedztwa

Efekt sąsiedztwa może zajść na dwa sposoby:

- Wysyłanie sygnałów do medium (MDP);
- Międzykomórkowe połączenia szczelinowe (GJP);



*według Yuya Hattori, Akinari Yokoya i Ritsuko Watanabe, BMC Systems Biology 2015 9:90

Modelowanie efektu sąsiedztwa

Dawka pochłonięta w komórce i, j w czasie t wynosi:

$$D_{i,j}(t) = d_{1\text{track}} K_{i,j}(t)$$

gdzie:

d - jest dawką od pojedynczej cząstki;

K – liczba torów cząstek, która jest zadana statystyką Poissona.

Rozchodzenie się sygnału - MDP

$$\begin{aligned} M_{i,j}(t + \Delta t) = & {}^M\alpha D_{i,j}(t) - {}^M\beta D_{i,j}(t) + M_{i,j}(t) \\ & + \frac{\Delta t}{4a^2} \left[2 \sum {}^MW'_{k1,l1} \left(M_{k1,l1}(t) - M_{i,j}(t) \right) \right] \\ & + \left[\sum {}^MW'_{k2,l2} \left(M_{k2,l2}(t) - M_{i,j}(t) \right) \right] \end{aligned}$$

gdzie:

$M_{i,j}$ - ilość sygnałów efektu sąsiedztwa, produkowanych na drodze MDP

${}^M\alpha {}^M\beta$ - stałe dotyczą produkcję sygnału

a – szerokość komórki

${}^MW'_{k,l}$ - stała kierunku dyfuzji. MW jeśli pole k,j jest komórką albo medium. 0 jeśli jest

K_1, l_1 - komórki: $(i+1,j)$, $(i-1,j)$, $(i,j+1)$, $(i,j-1)$.

K_2, l_2 - komórki: $(i+1, j+1)$, $(i-1,j+1)$, $(i+1,j-1)$, $(i-1,j-1)$

Rozchodzenie się sygnału - GJP

$$\begin{aligned} G_{i,j}(t + \Delta t) = & {}^G\alpha D_{i,j}(t) - {}^G\beta D_{i,j}(t) + G_{i,j}(t) \\ & + \frac{\Delta t}{4a^2} \left[2 \sum {}^G W'_{k1,l1} \left(G_{k1,l1}(t) - G_{i,j}(t) \right) \right] \\ & + \left[\sum {}^G W'_{k2,l2} \left(G_{k2,l2}(t) - G_{i,j}(t) \right) \right] \end{aligned}$$

gdzie:

$G_{i,j}$ - ilość sygnałów efektu sąsiedztwa, produkowanych na drodze GJP

${}^G\alpha$ ${}^G\beta$ - stałe dotycz produkcję sygnału

a – szerokość komórki

${}^G W'_{k,l}$ - stała kierunku dyfuzji. G_w jeśli pole k,j jest komórką. 0 jeśli jest ścianą albo

K_{1,l_1} - komórki: $(i+1,j)$, $(i-1,j)$, $(i,j+1)$, $(i,j-1)$.

K_{2,l_2} - komórki: $(i+1, j+1)$, $(i-1,j+1)$, $(i+1,j-1)$, $(i-1,j-1)$

Liczba uszkodzeń

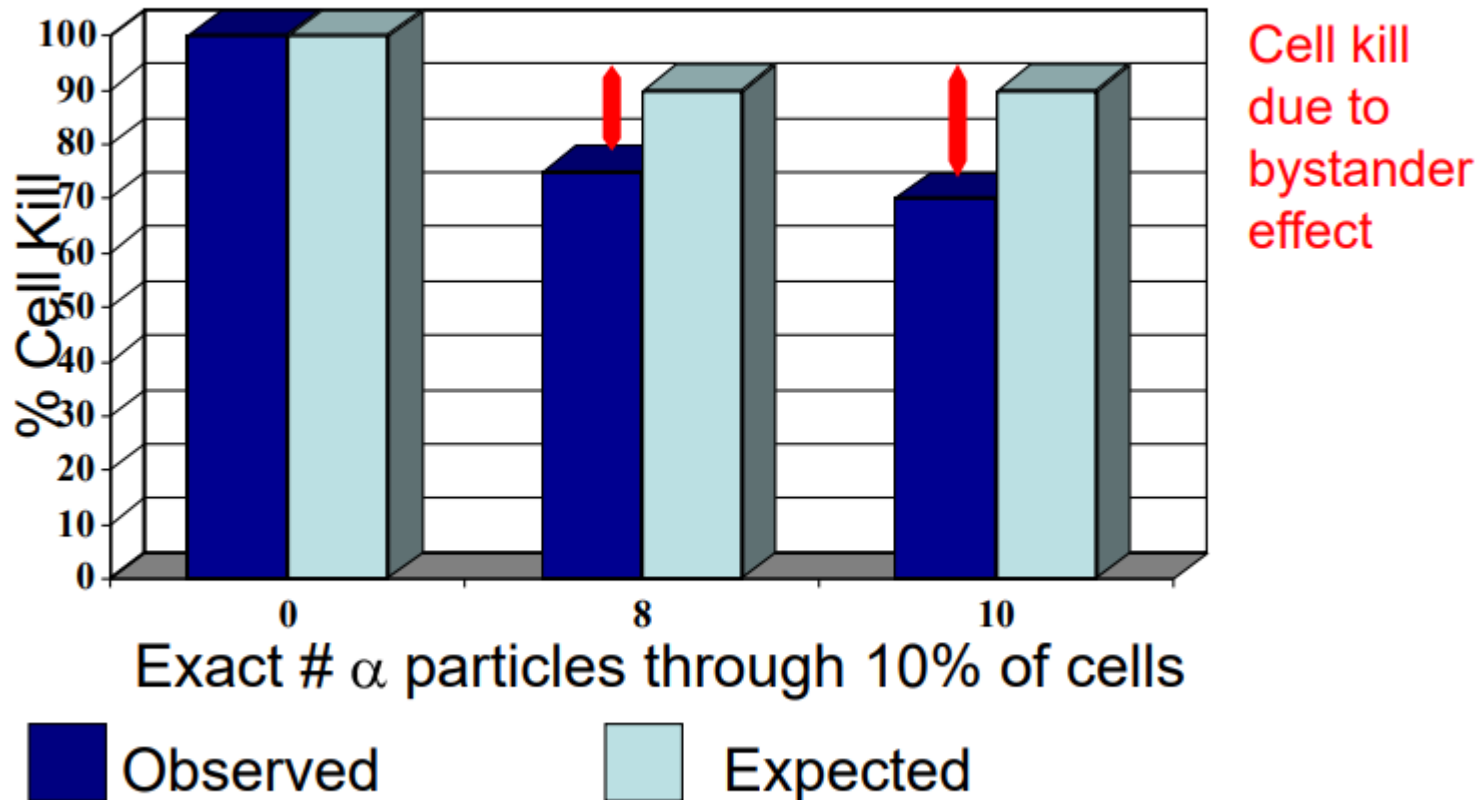
Liczba uszkodzeń jest opisana następującym wzorem:

$$Z_{i,j}(t + \Delta t) = Z_{i,j}(t) + {}^R Z_{i,j} + {}^M Z_{i,j} + {}^G Z_{i,j} + {}^B Z_{i,j} - {}^r Z_{i,j}$$

- Indeks R oznacza uszkodzenia wywołane bezpośrednim napromienianiem;
- M i G uszkodzenia wywołane sygnałami odpowiedni MDP i GJP;
- B oznacza uszkodzenia wywołane przez czynniki tła, takie jak reaktywne formy tlenu;
- r oznacza uszkodzenia, które zostały naprawione.

Zastosowania efektu sąsiedztwa

Bystander effect for cell survival



Biological significance of bystander effects

... are they good or bad?

Bad - genetic damage and cell killing

Good - > proliferation, radio-protection

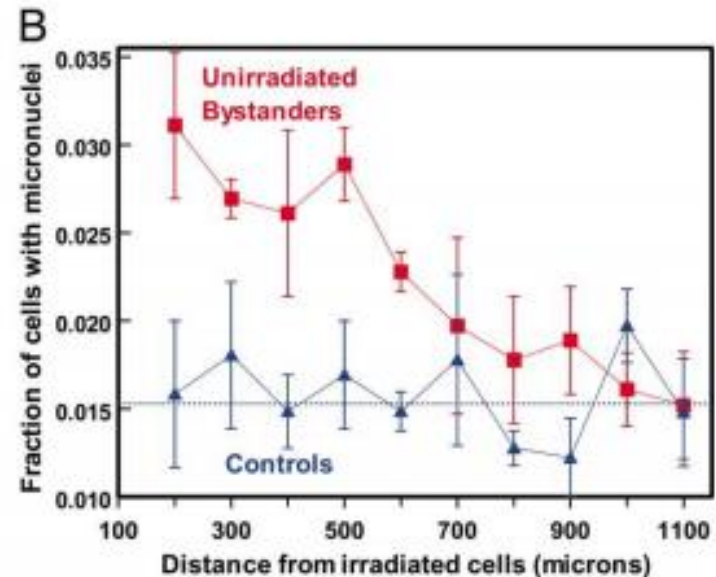
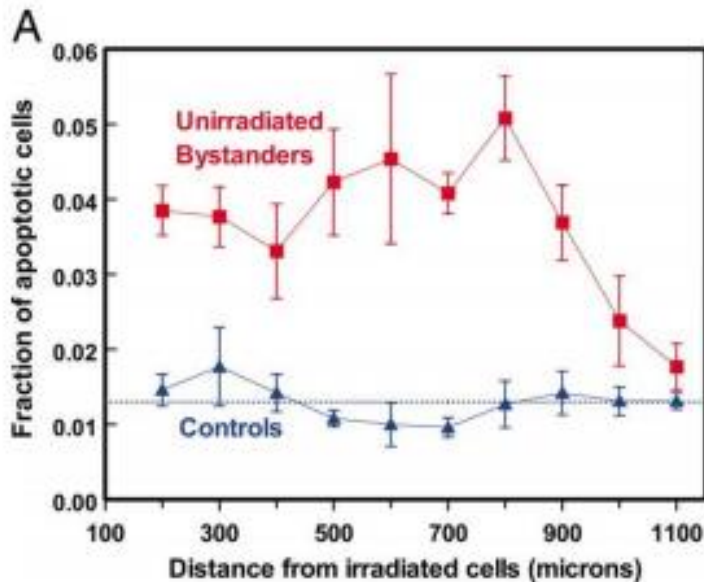
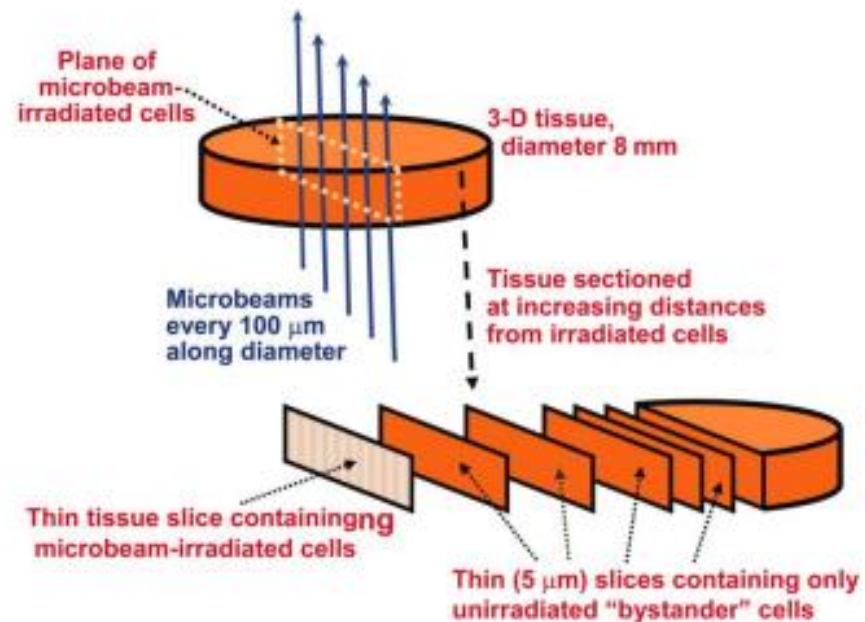
Any effect occurring outside irradiated zone - bad

Do bystander effects occur *in vivo*?

Is there a role for bystander factors in communicating the radiation response in the real world?

Bystander effects in an *in vivo* human skin model (3D).

Belyakov et al. PNAS 102, 14203-7 (2005)



Bystander effects *in vivo*



Chromosomal
instability in progeny
of non-irradiated
hemopoietic stem cells
Watson et al., Cancer Res.
60, 5608 - 5611 (2000)

Inhibitory effect on tumor
growth
Xue et al., PNAS 99, 13765-70 (2002)



ODPOWIEDŹ ADAPTACYJNA (ADAPTIVE RESPONSE)

Odpowiedź adaptacyjna

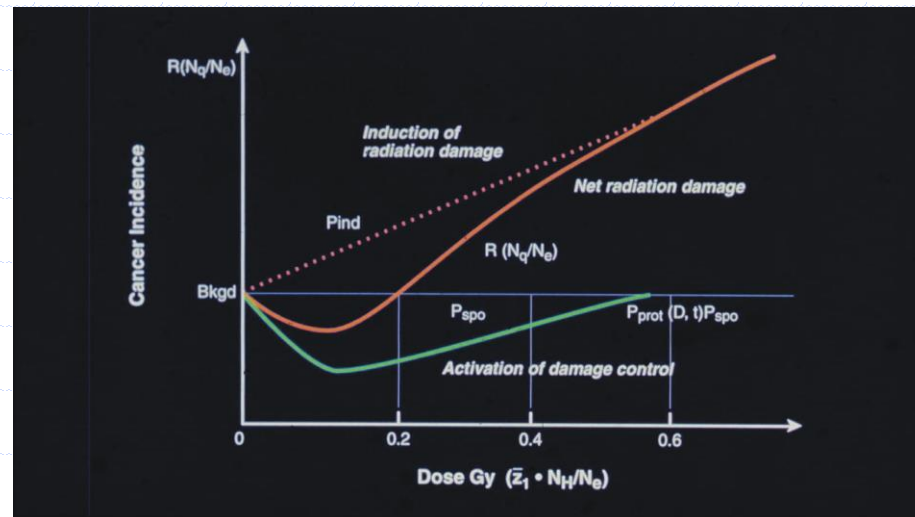
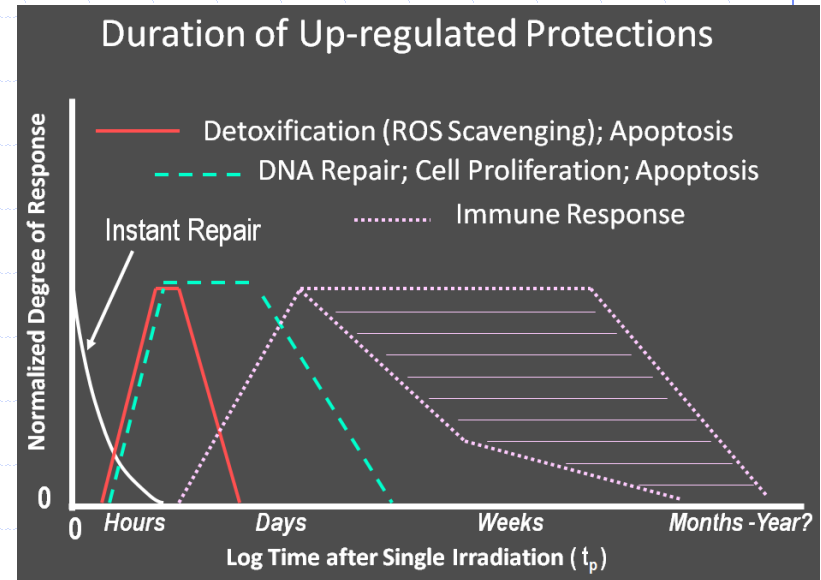
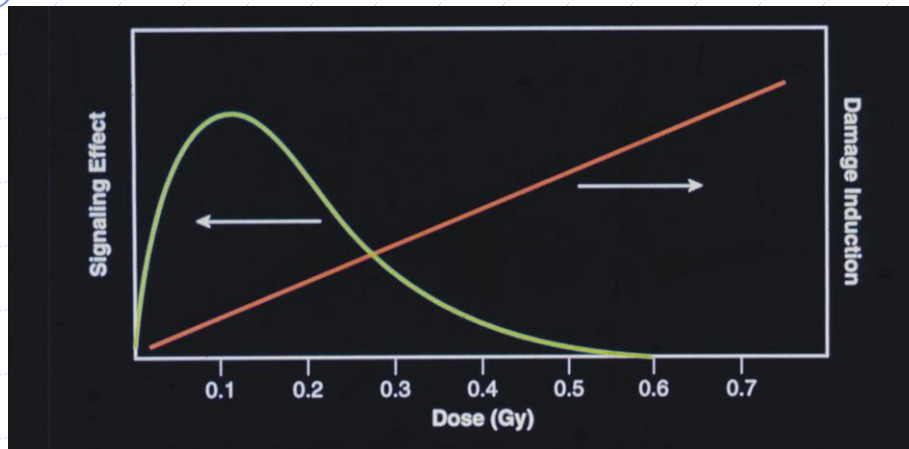
- ◆ W wyniku stymulacji komórek/organizmu niską dawką / dawkami / mocą dawki oraz powstałymi w ten sposób niewielkimi uszkodzeniami, wytwarzane są w większej ilości enzymy naprawcze DNA
- ◆ Dzięki większemu stężeniu enzymów naprawczych, ich zwiększonej sprawności, dochodzi do większej liczby napraw DNA, także napraw uszkodzeń pozaradiacyjnych
- ◆ A także skutki ewentualnej dawki dużej są zdecydowanie mniejsze
- ◆ Mamy więc mniej mutacji onkogennych
- ◆ Efekt: zmniejszone ryzyko transformacji nowotworowej

Odpowiedź adaptacyjna

- ◆ Pierwszy całościowy opis biofizyczny został stworzony przez prof. Feinendegena
- ◆ Model ten poprawnie przewiduje zajście specjalnego przypadku odpowiedzi adaptacyjnej, tzw. priming dose effect (efekt poprzedzającej dawki) dla pojedynczego naświetlenia najpierw małą a następnie dużą dawką
- ◆ Obecnie modeli jest bardzo dużo

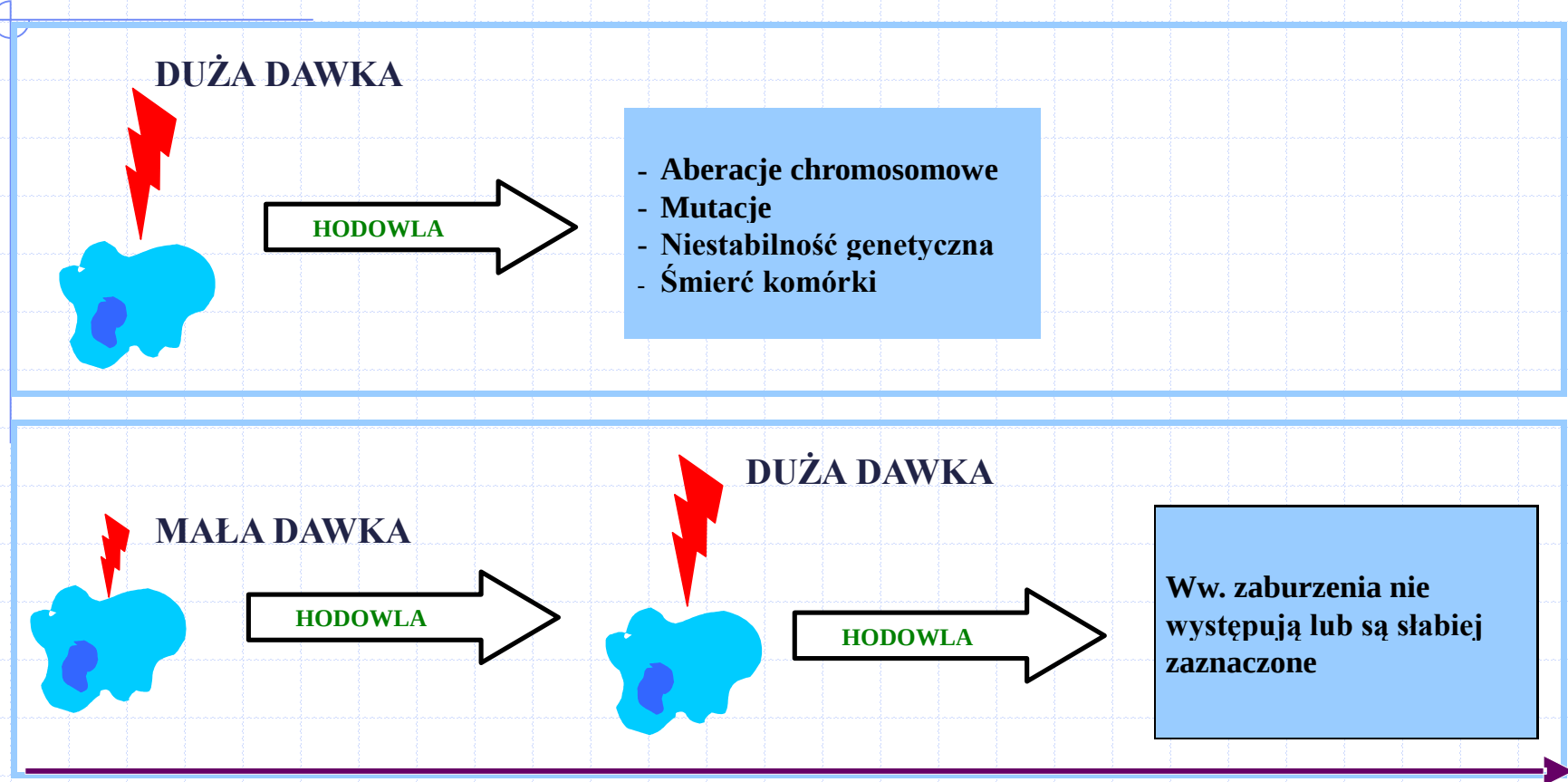
Dual Response Action

- Prof. L. Feinendegen i jego model



L.E. Feinendegen, M. Pollycove,
R.D. Neumann. Whole-body
responses to low-level radiation
exposure: New concepts in
mammalian radiobiology.
Experimental Hematology 35
(2007) 37–46

Odpowiedź adaptacyjna – przykład jako tzw. priming dose effect



(z prezentacji prof. M. Janiaka, WIHE, 2008)

Priming dose effect

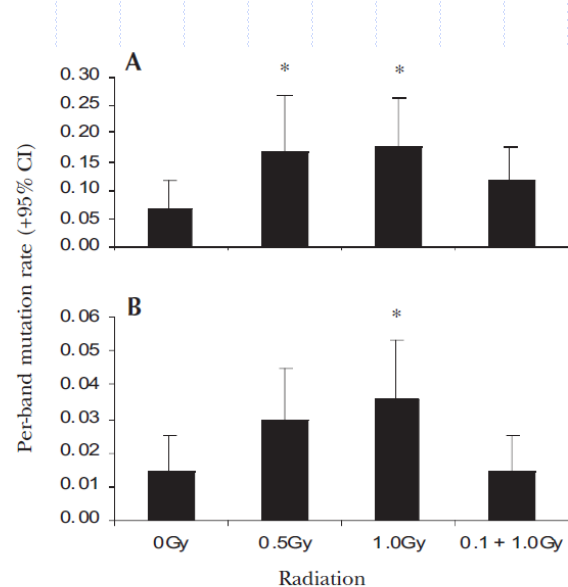
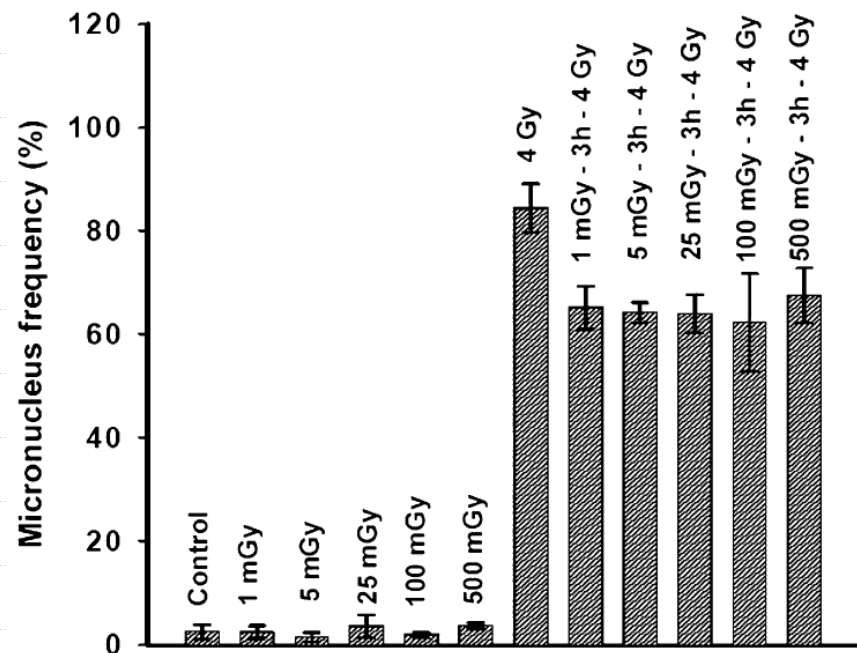


FIGURE 1. Overall germ line mutation rates at ESTR loci in groups of mice where males were treated with four different doses of ionizing radiation from a cesium-137 source. Mutation rates were determined using (a) single locus markers Ms6-hm and Hm-2 pooled, and (b) multilocus probe MMS10. Asterisks indicate a significant difference from the control group after Bonferroni correction.

D.R. Boreham, J.-A. Dolling, C. Somers, J. Quinn, R.E.J. Mitchel. The Adaptive Response and Protection against Heritable Mutations and Fetal Malformation. Dose Response. 2006; 4(4): 317–326.



Low doses enhance the repair of broken chromosomes in human cells.

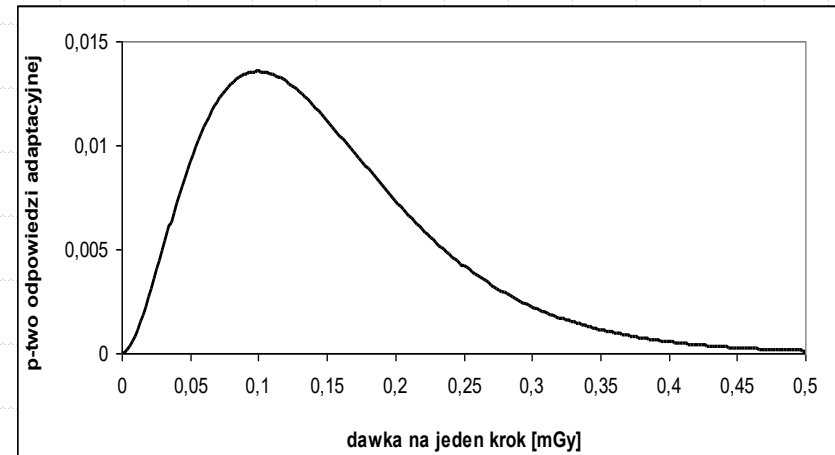
Adaption induced by exposure to various doses of ^{60}Co γ radiation at 37°C, as measured by micronucleus frequency within binucleate cells. All cells were incubated for 3 h at 37°C after exposure to the adapting dose, and prior to irradiation with the 4-Gy (or sham) challenge dose. Control, unadapted cells were exposed to the 4-Gy challenge dose alone. Cells exposed to any of the adapting doses prior to the 4-Gy challenge dose were significantly different from the cells exposed to the 4-Gy challenge dose alone, $P < 0.05$. Mean results are reported $\pm$ standard deviation, $n = 3$.

E.J. BROOME, D.L. BROWN and R.E.J. MITCHEL "Dose Responses for Adaption to Low Doses of ^{60}Co - and ^3H - Radiation in Normal Human Fibroblasts" Radiat. Res. 158 181 (2002).

Odpowiedź adaptacyjna (AR) oczami fizyka

- ◆ Zazwyczaj funkcja prawdopodobieństwa zajścia AR jest podawana w zależności od dawki lub od czasu:

- $p(D) = \beta_1 D^\nu e^{-\alpha_1 D}$
- $p(t) = \beta_2 t^\delta e^{-\alpha_2 t}$



- ◆ Funkcja zależności od dawki oraz od czasu:
- $p(D,t) = c D^\nu t^\delta e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$

Odpowiedź adaptacyjna

- zależność od dawki i czasu

◆ Funkcja p-twa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej:

- $P(D,t) = c D^2 t^2 e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$

dla jednorazowego naświetlenia; t=czas po naświetleniu

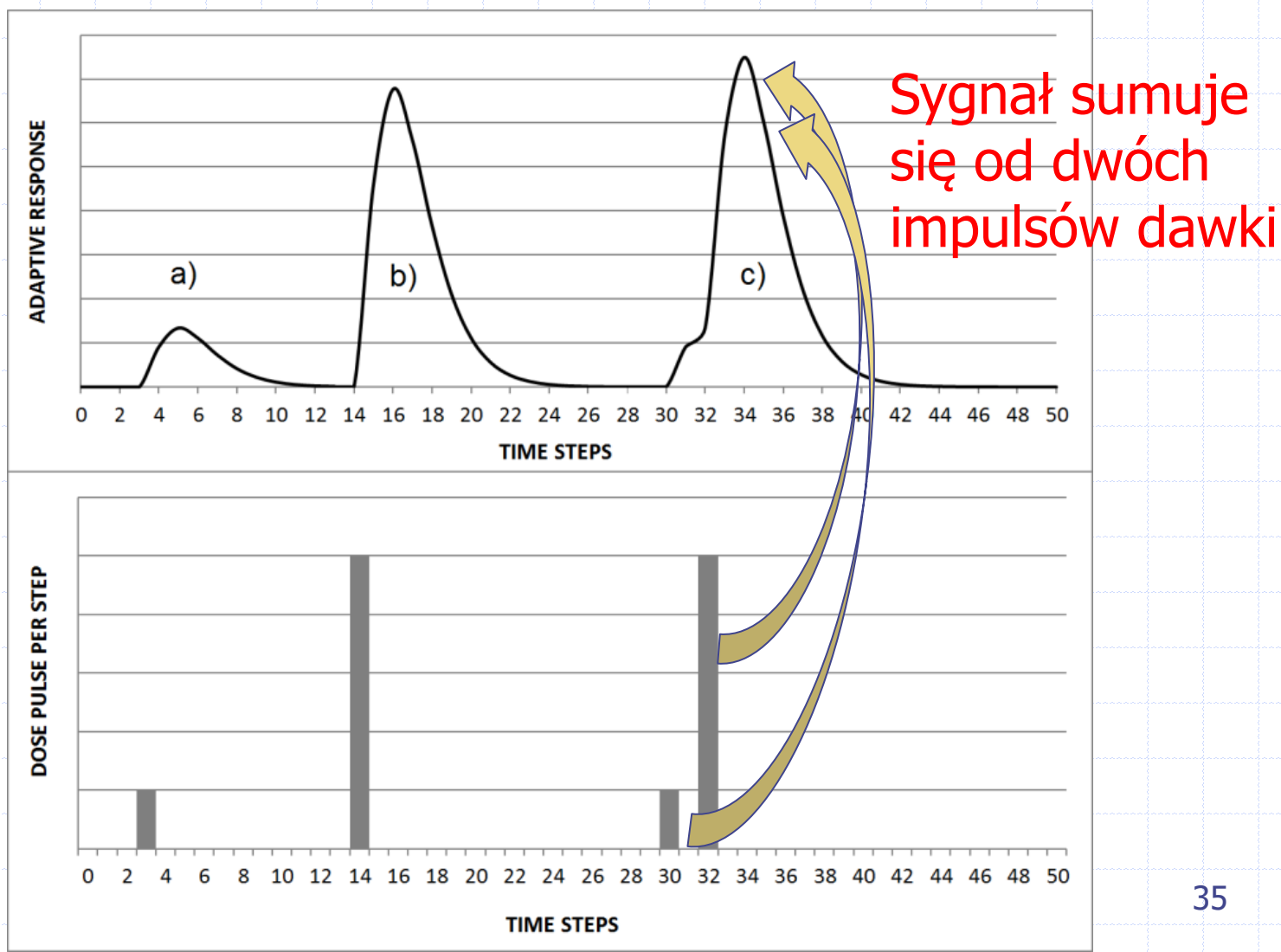
- $P(D, K) = c \sum_{k=0}^K D_k^2 (K - k)^2 e^{-\alpha_1 D_k - \alpha_2 (K - k)}$

dla wielokrotnego naświetlenia; K=krok czasowy

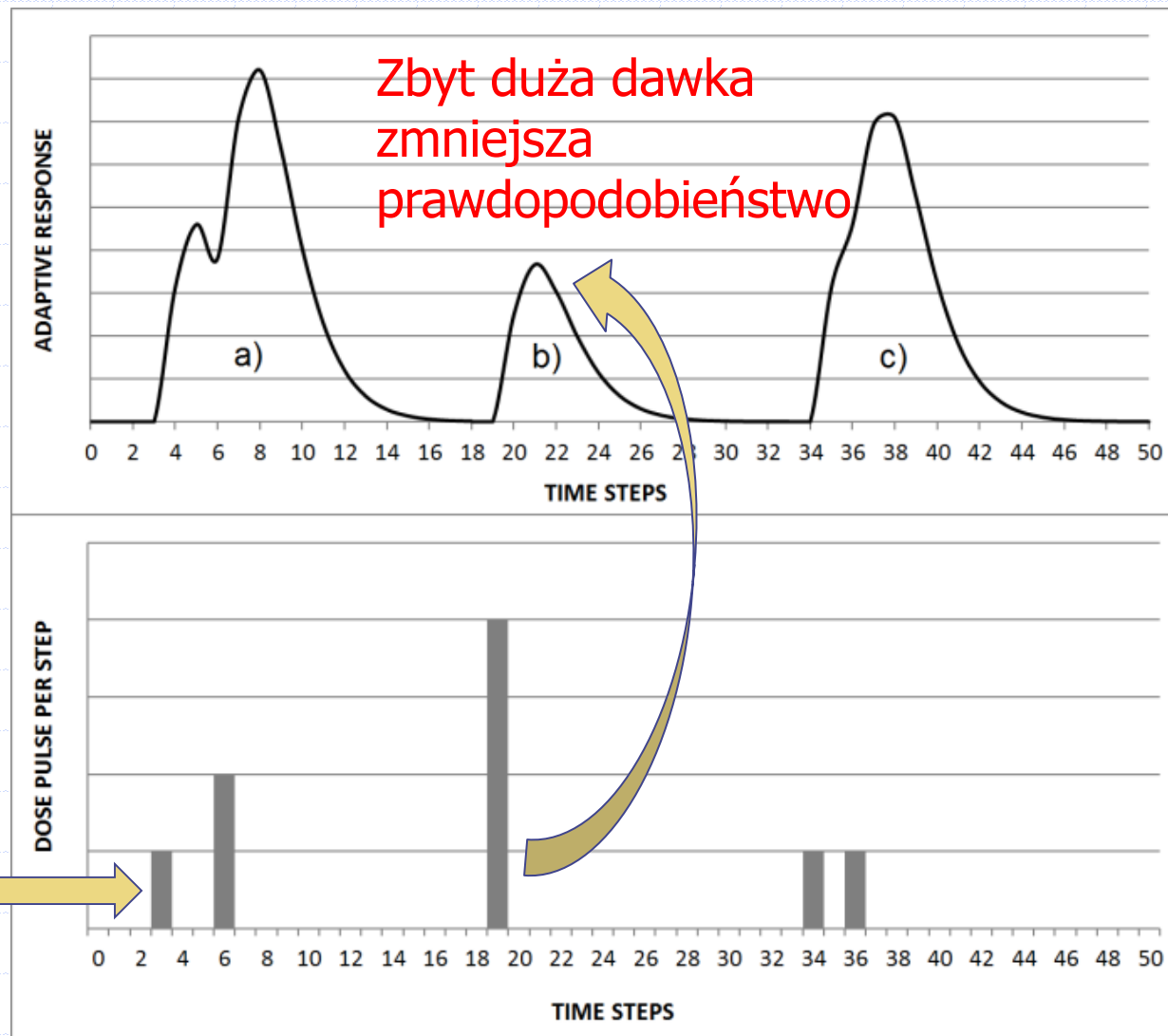
- $P(D, T) = c \int_{t=0}^T \dot{D}^2(T) (T - t)^2 e^{-\alpha_1 \dot{D}(T) - \alpha_2 (T - t)} dT$

w wersji ciągłej, dla mocy dawki; T=czas (wiek)

Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



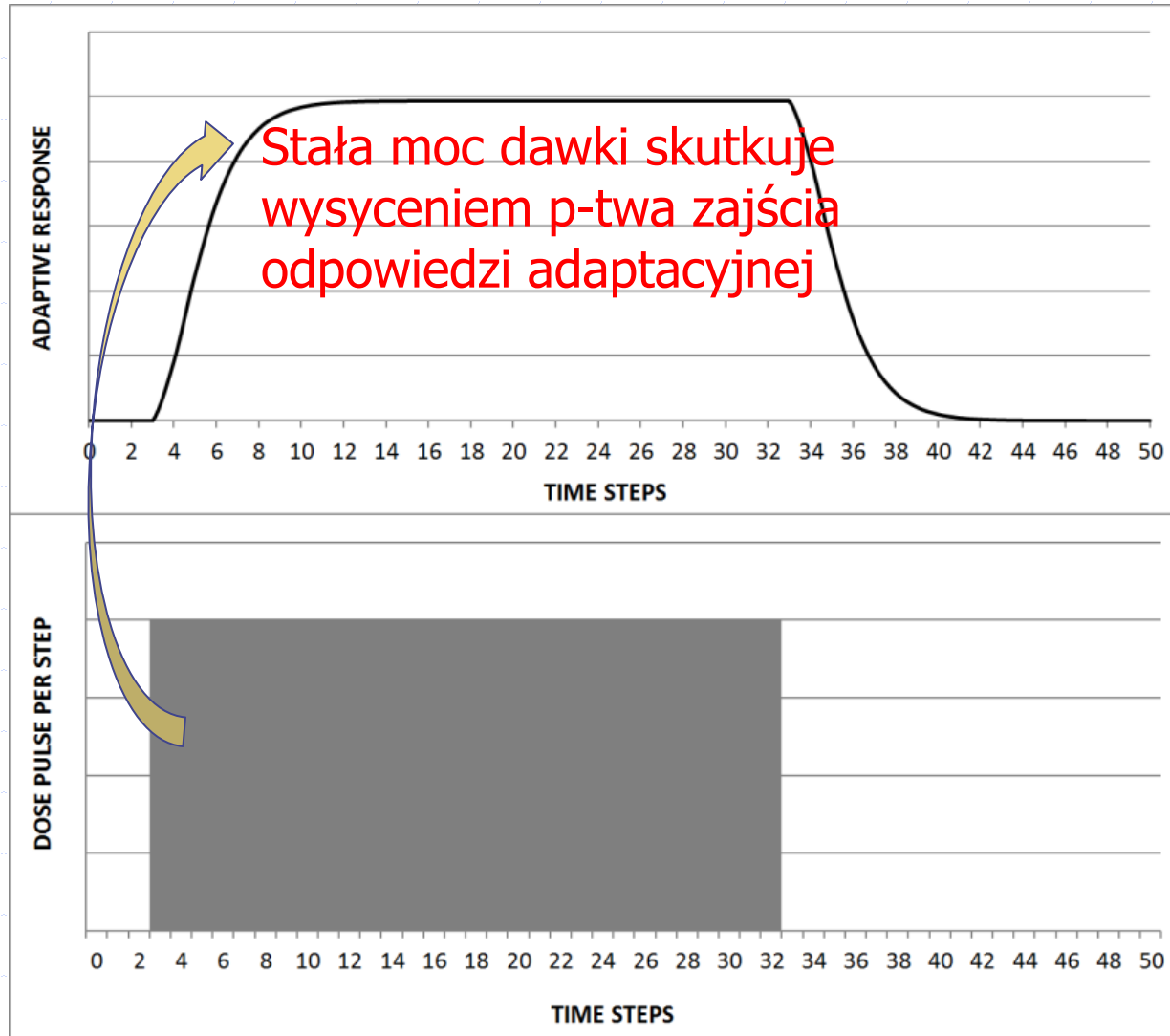
Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



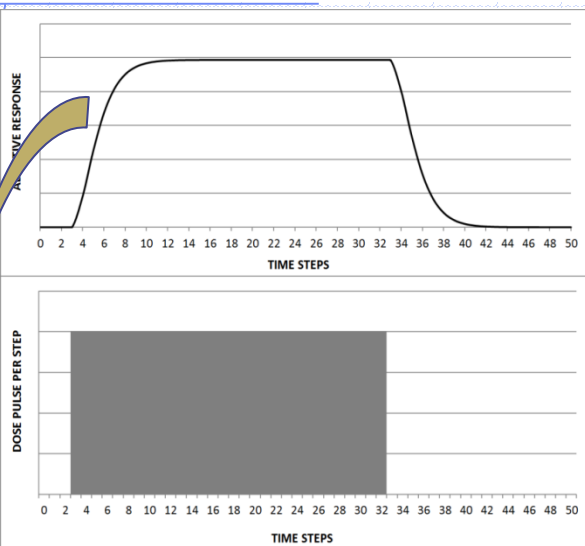
Fornalski K.W.
'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. International Journal of Low Radiation, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.

Ten słupek jest tożsamy z najwyższym słupkiem z poprzedniego slajdu

Funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



Stała moc dawki

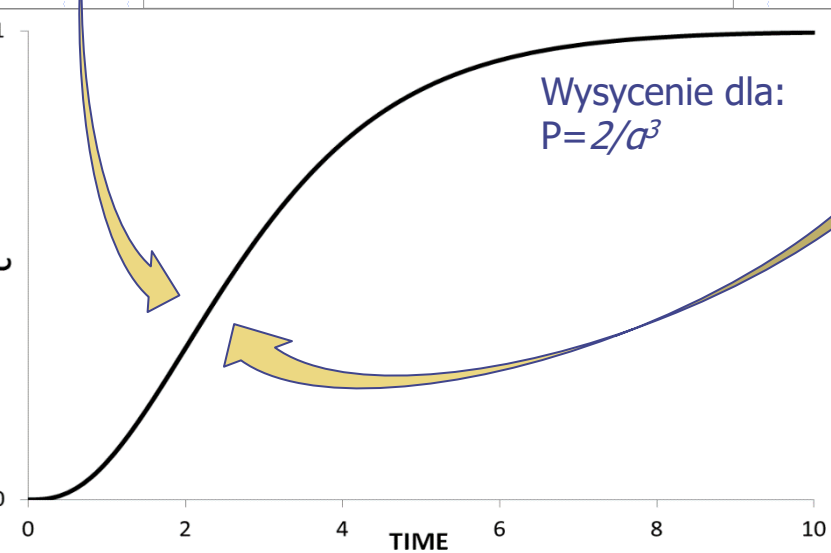


Ten sam efekt otrzymamy analitycznie z ciągłego rozkładu prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej:

$$P(D, T) = \tilde{c} \int_{t=0}^T (T - t)^2 e^{-\alpha(T-t)} dT$$

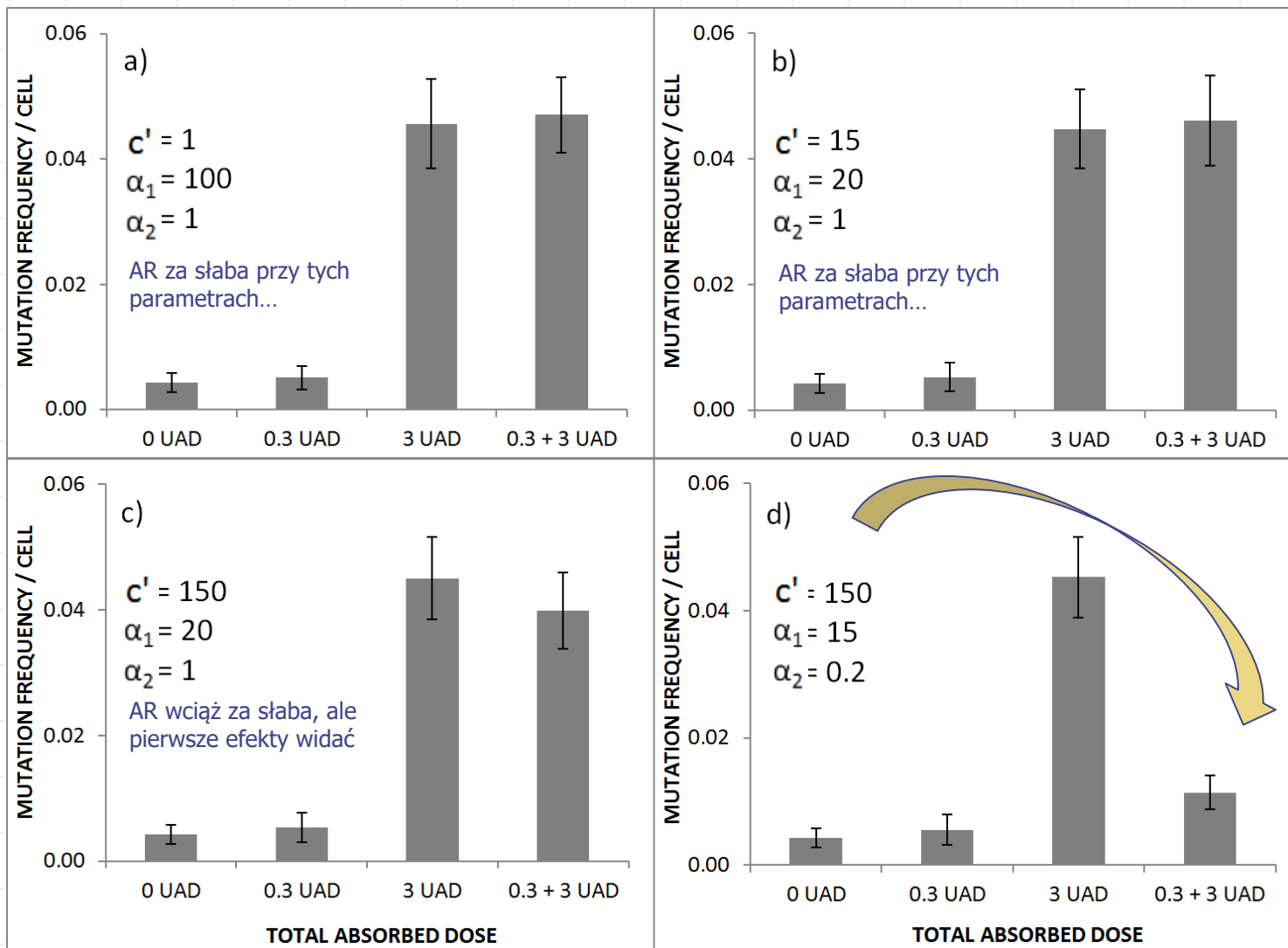
W efekcie otrzymujemy wysycającą się zależność jedynie od czasu:

$$P(T) = \frac{2}{\alpha^3} [1 - e^{-\alpha T} - (0.5\alpha^2 T^2 + \alpha T)e^{-\alpha T}]$$



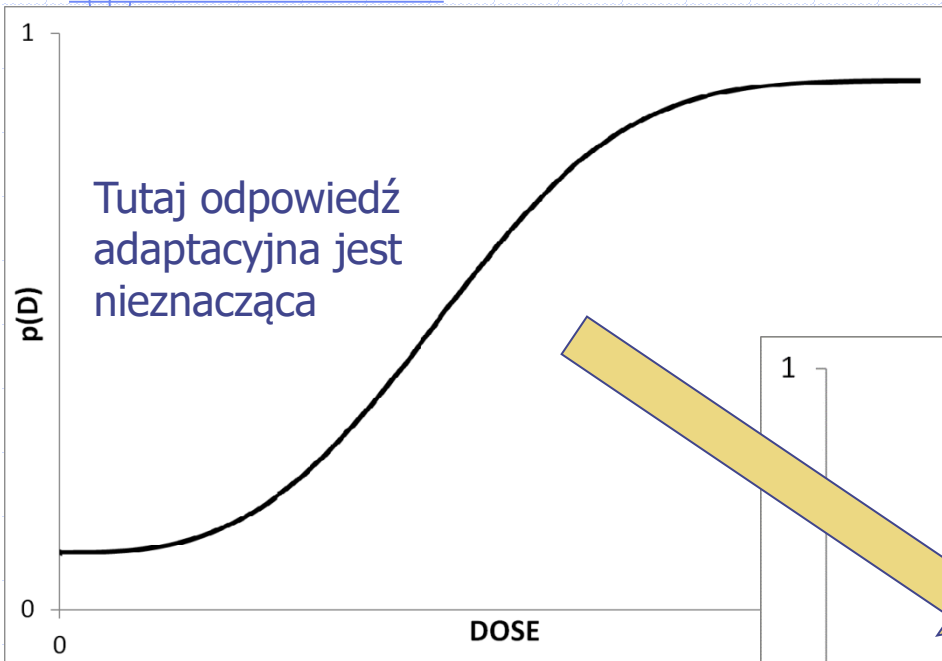
patrz: Dobrzyński L., Fornalski K.W., Socol Y., Reszczyńska J.M. 'Modeling of irradiated cell transformation: dose- and time-dependent effects'. *Radiation Research*, Vol. 186, 2016

Modelowanie *priming dose effect*



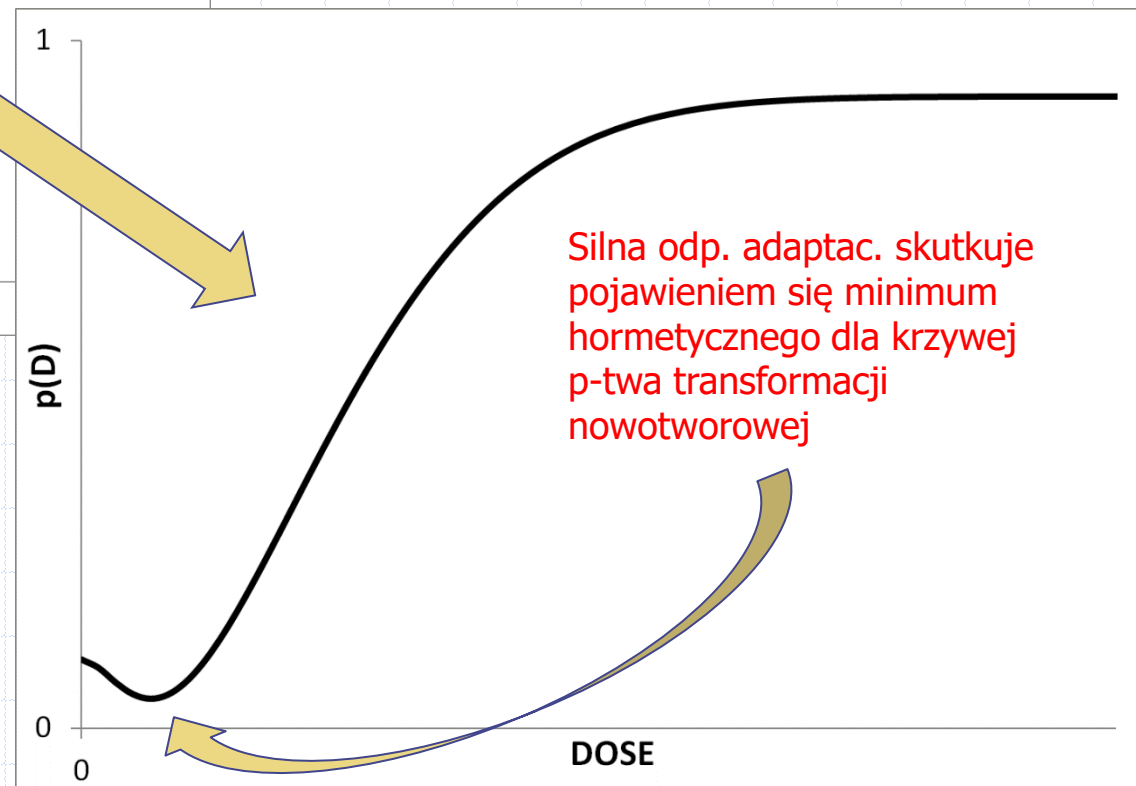
Znaczący wkład odp. adaptac. skutkuje pojawieniem się *priming dose effect*

Prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej

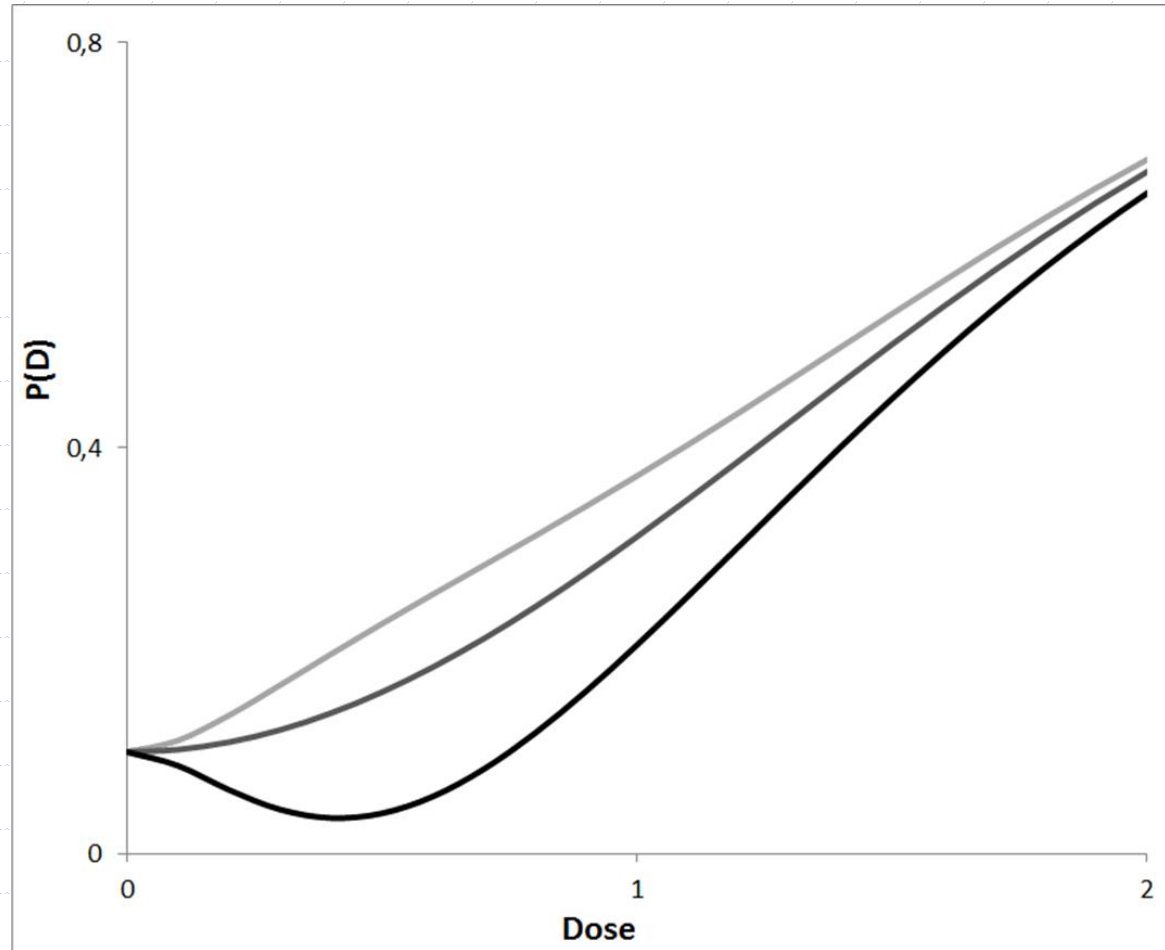


Krzywa ryzyka transformacji nowotworowej dla pojedynczej komórki

Krzywa sigmoidalna się zmienia, gdy odpowiedź adaptacyjna jest silna



Z zaprezentowanego modelu wynika, iż silny mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej skutkuje pojawieniem się efektu hormetycznego



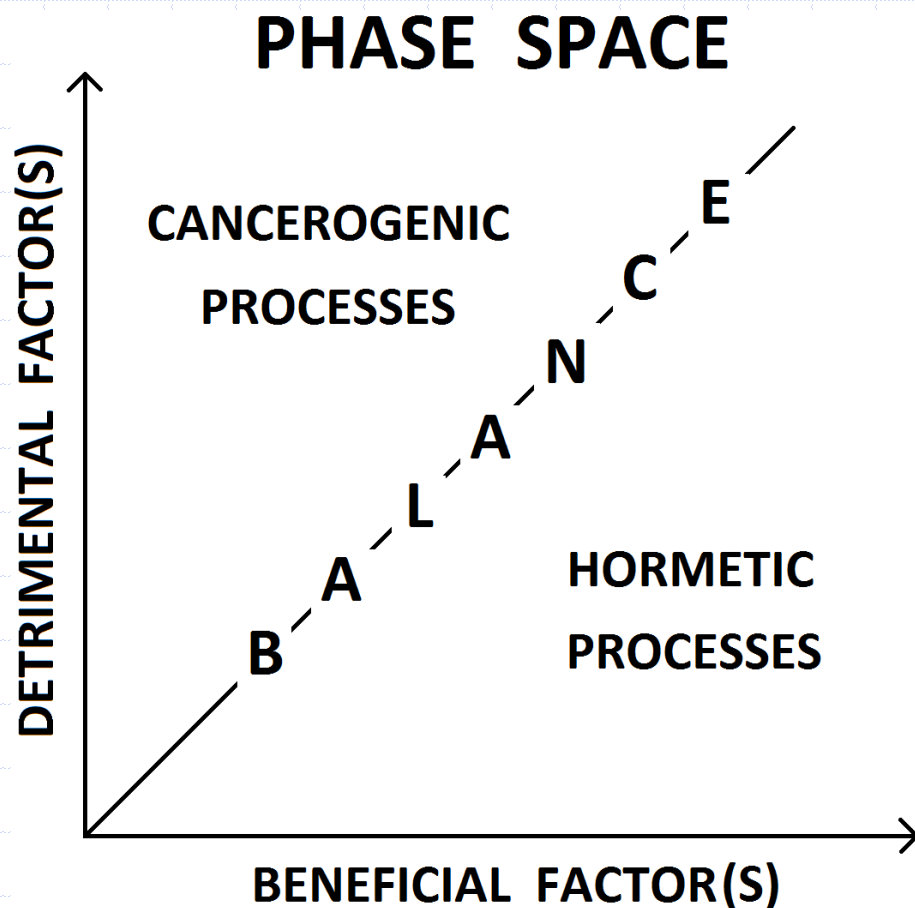
Efekt hormetyczny –
pozytywny wpływ
promieniowania na
zdrowie (ryzyko
pojawienia się
transformacji
nowotworowej)

A gdy w modelu hipotetycznie założymy ujemną odpowiedź adaptacyjną, wówczas otrzymujemy hiper-promieniowrażliwość



Jak patrzeć na to szerzej?

◆ Uogólnienie podejścia Feinendegena



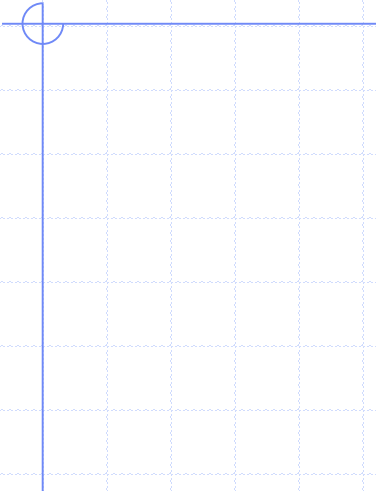
Stan odpowiedzi organizmu w przestrzeni fazowej zależy od wzajemnej relacji czynników pozytywnych i negatywnych, a w szczególnym przypadku stan normalny (stabilny) uzyskiwany jest dzięki równowadze tych czynników.

Jeśli równanie balansu jest zaburzone, to mamy odpowiedź ujemną (procesy hormetyczne) lub dodatnią (procesy канцерогенне) na daną dawkę w danej chwili czasu

MODELOWANIE ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – POZOSTAŁE MODELE

**SLAJDY Z PREZENTACJI
ALEKSANDRY POWOJSKIEJ**





Model 1

Wodarz, D., Sorace, R., & Komarova, N. L. (2014).
Dynamics of cellular responses to radiation. PLoS
computational biology, 10(4), e1003513.

Model 1 – opis i założenia

Ten model rozróżnia dwa mechanizmy odpowiedzi adaptacyjnej:

- „pamięć”
- komunikacja międzykomórkowa

Założono cztery stany komórek: *x* - *zdrowa*, *y* - *trafiona*, *w* - *ochroniona*, *z* - *trwale zmieniona/uszkodzona*.

Model nie rozróżnia czy doszło do śmierci czy mutacji komórki, w obu przypadkach, komórka jest klasyfikowana jako komórka *trwale zmieniona*.

Założono także **stałą** liczbę komórek (nie ma podziału komórek)

Model 1 – model matematyczny

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\alpha x - \beta_0 xy - \beta_1 xw + \eta w \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha x - cy \\ \frac{dz}{dt} &= pcy \\ \frac{dw}{dt} &= (1-p)cy + \beta_0 xy + \beta_1 xw - \eta w\end{aligned}$$

α – współczynnik trafienia zdrowej komórki przez promieniowanie.

p – prawdopodobieństwo niepowodzenia naprawy uszkodzenia w komórce

$(1-p)$ – prawdopodobieństwo, że naprawa się powiodła

η – współczynnik powrotu komórki do stanu podatnego na promieniowanie
czyli ochrona komórki trwa średnio **$1/\eta$** .

Komórka w trakcie naprawy może wywołać odpowiedź adaptacyjną w zdrowej komórce z współczynnikiem **β_0** , a komórka po adaptacji może wywołać ochronę w zdrowej komórce z współczynnikiem **β_1**

Model 1 – model matematyczny

Model „pamięci”:

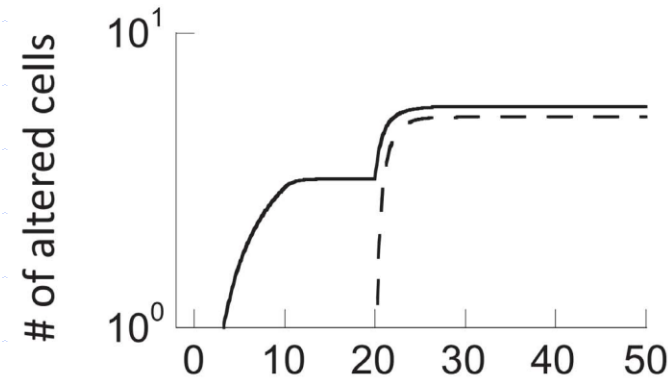
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\alpha x + \eta w \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha x - cy \\ \frac{dz}{dt} &= pcy \\ \frac{dw}{dt} &= (1 - p)cy - \eta w\end{aligned}$$

Model komunikacji:

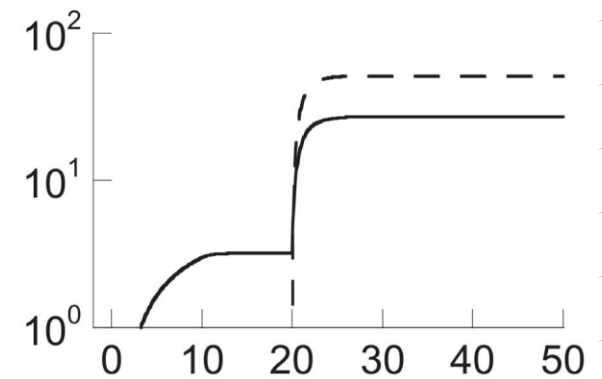
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -\alpha x - \beta_0 xy - \beta_1 xw + \eta w + (1 - p)cy \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha x - cy \\ \frac{dz}{dt} &= pcy \\ \frac{dw}{dt} &= \beta_0 xy + \beta_1 xw - \eta w\end{aligned}$$

Model 1 – model matematyczny

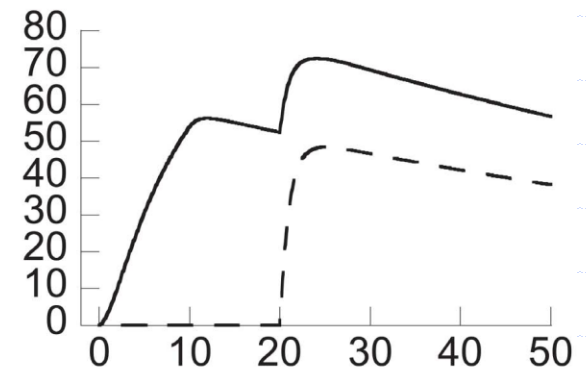
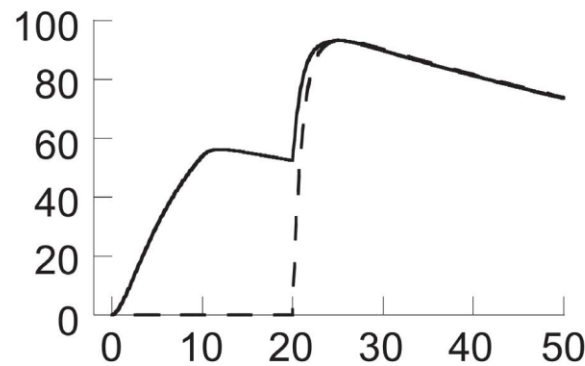
(a)



(b)



of protected cells



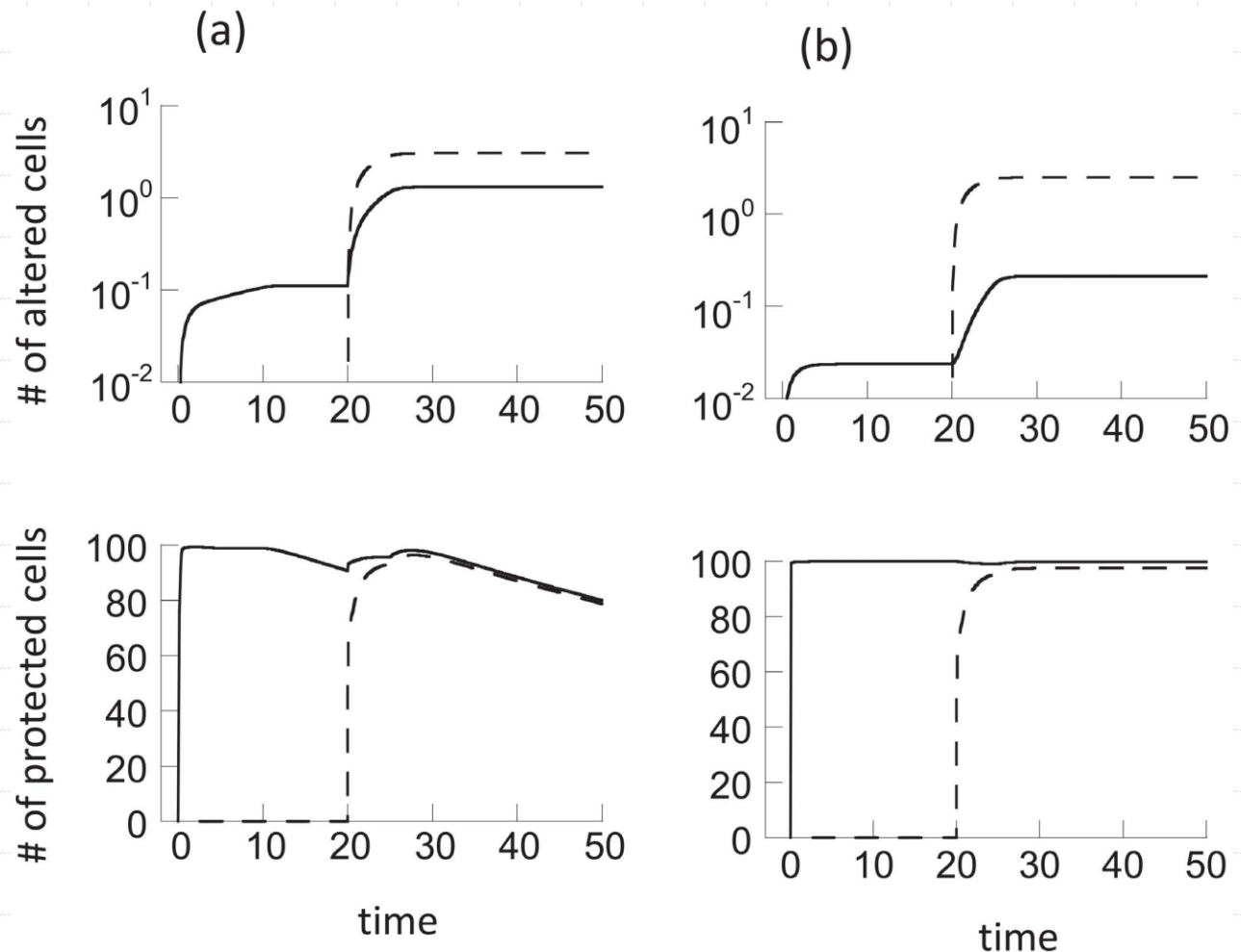
time

time

Model „pamięci”

Wodarz, D., Sorace, R., & Komarova, N. L. (2014). Dynamics of cellular responses to radiation. PLoS computational biology, 10(4), e1003513.

Model 1 – model matematyczny



Model komunikacji

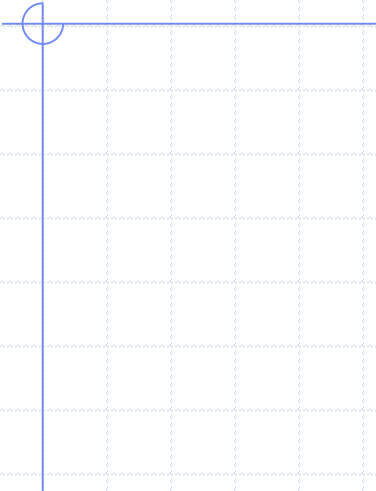
Wodarz, D., Sorace, R., & Komarova, N. L. (2014). Dynamics of cellular responses to radiation. PLoS computational biology, 10(4), e1003513.

Model 1 – podsumowanie

Model jest stosunkowo prosty, uwzględnia dwa mechanizmy odpowiedzi adaptacyjnej

ale,

- nie bierze pod uwagę uszkodzeń spontanicznych
- nie ma rozróżnienia między mutacją a śmiercią komórki
- trudno ocenić wkład każdego z mechanizmów do ogólnej odpowiedzi adaptacyjnej



Model 2

Fleck, C. M., Schöllnberger, H., Kottbauer, M. M., Dockal, T., & Prüfert, U. (1999). Modeling radioprotective mechanisms in the dose effect relation at low doses and low dose rates of ionizing radiation. *Mathematical biosciences*, 155(1), 13-44.

Model 2 – opis i założenia

Ten model, **Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)**, jest to wieloetapowy model karcynogenezy. Bazuje na założeniu, że chociaż promieniowanie jonizujące ma ogólnie negatywny wpływ na organizm, indukuje także radioochronne mechanizmy komórkowe.

- Uwzględniane są uszkodzenia spontaniczne.
- Nie występuje podział komórek.

Model 2 – opis i założenia

Model zakłada, że:

- przemiana nowotworowa występuje gdy przed lub w trakcie naprawy uszkodzonej zasady lub nukleotydu, nastąpi przypadkowe uszkodzenie komplementarnej zasady lub nukleotydu.
- czas naprawy zależy od stężenia enzymu naprawczego.
- enzymy naprawcze potrzebne są do naprawiania lub powstrzymywania dalszych uszkodzeń DNA.
- takie enzymy mogą się zwiększyć w ilości lub zostać aktywowane w wyniku zmian otoczenia wewnątrzkomórkowego, np. jako skutek produkcji wolnych rodników po napromienieniu.

Zatem, odpowiedź adaptacyjna sprowadza się do ulepszenie zdolności naprawczych organizmu poprzez napromienienie niską dawką promieniowania.

Model 2 – model matematyczny

Prawdopodobieństwo na sekundę podwójnego złamania nici DNA lub uszkodzenia zasady DNA poprzez powstanie dwóch pojedynczych złamań komplementarnych nici lub zasad:

$$S_t = (C\alpha + \dot{D}\beta)^2\tau = (C^2\alpha^2 + 2C\alpha\dot{D}\beta + \dot{D}^2\beta^2)\tau$$

Uwzględniając możliwość powstania obu uszkodzeń w tej samej chwili:

$$S'_t = (C\alpha + \dot{D}\beta)^2\tau + \frac{1}{f_{nuc}}\bar{z}_F\beta^2\dot{D}$$

C – stężenie obciążenia chemicznego

$\dot{D}$ – moc dawki

α – stała powstawania spontanicznych uszkodzeń pojedynczej nici DNA

β – stała powstawania uszkodzeń pojedynczej nici DNA w wyniku promieniowania

τ – średnia czas naprawy.

f_{nuc} = $V_{nuc}N/V$ gdzie V_{nuc} to objętość jądra komórki a N to ilość komórek w objętości V

$\bar{z}_F$ - to średnia właściwa energia na jedno zdarzenie

Model 2 – model matematyczny

Korzystając z S'_t i $\tau = \frac{\tau_0}{1+\delta\dot{D}}$

$$\frac{dM_i(t)}{dt} = B_0 B_1 \dots B_{i-1} M_0 \left(\frac{(C\alpha + \dot{D}\beta)^2 \tau_0}{1 + \delta\dot{D}} + \frac{1}{f_{nuc}} \bar{z}_F \beta^2 \dot{D} \right)^i \frac{t^{i-1}}{1 \times 2 \dots (i-1)}$$

Zakładając, że n to liczba etapów, przez które komórka musi przejść zanim stanie się komórką nowotworową, to $\frac{dM_n(t)}{dt}$ opisuje tempo generowania komórek nowotworowych w jednej osobie w czasie t .

Można także uwzględnić zmniejszanie się liczby rodników w wyniku działania przeciwutleniaczy dzieląc przez czynnik:

$$1 + \delta_s \dot{D}$$

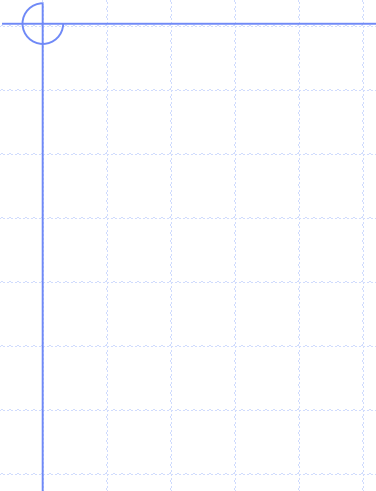
Gdzie δ_s to stężenie przeciwutleniaczy.

Model 2 – podsumowanie

Jest to model biomatematyczny, uwzględniający biologiczne aspekty oddziaływań wewnątrzkomórkowych, co może być bardziej realistycznym podejściem. Uwzględnia sposób w jaki powstało uszkodzenie, czy było one spontaniczne czy w wyniku promieniowania

ale,

- model nie bierze pod uwagę śmierci komórki
- odpowiedź adaptacyjna sprowadza się do ulepszenie zdolności naprawczych organizmu poprzez napromienienie niską dawką promieniowania i wywołania produkcji lub aktywacji enzymów naprawczych



Model 3

Schöllnberger, H., Ménache, M. G., & Hanson, T. E. (2001). A biomathematical modeling approach to explain the phenomenon of radiation hormesis. *Human and Ecological Risk Assessment*, 7(4), 867-890.

Model 3 – opis i założenia

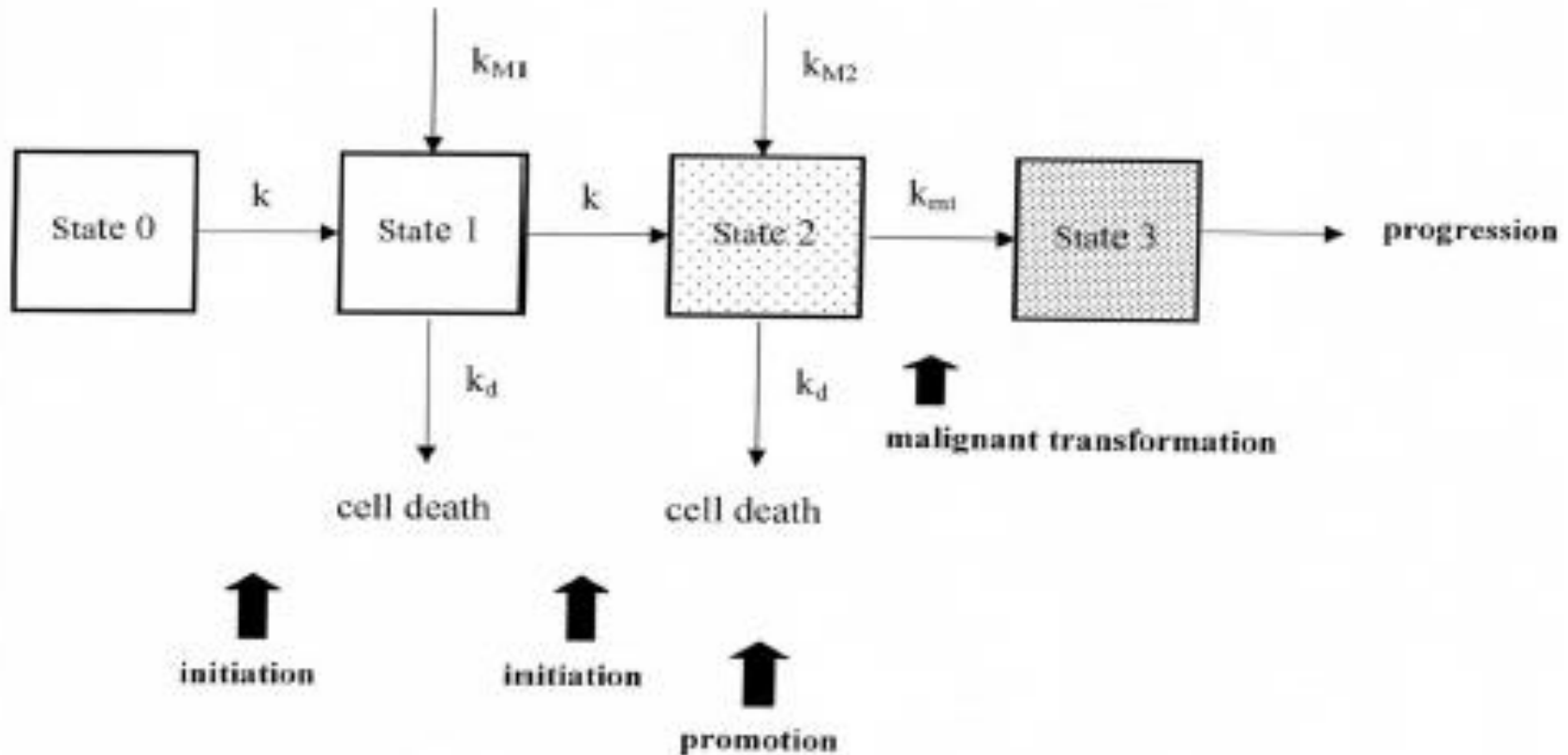
Jest to rozwinięta wersja modelu **Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)**. Założenia są podobne: model zakłada, że enzymy naprawcze indukowane są bezpośrednio lub pośrednio przez promieniowanie jonizujące.

- Uwzględniane są uszkodzenia spontaniczne

W odróżnieniu od pierwotnego modelu:

- Występuje podział komórek
- Uwzględniana jest śmierć komórek

Model 3 – opis i założenia



Schöllnberger, H., Ménache, M. G., & Hanson, T. E. (2001). A biomathematical modeling approach to explain the phenomenon of radiation hormesis. *Human and Ecological Risk Assessment*, 7(4), 867-890.

Model 3 – model matematyczny

Wzór na stałą k:

$$k = \frac{\alpha^2 \tau_0}{(1 + \delta \dot{D})^3} + \frac{2\alpha \dot{D} \beta \tau_0}{(1 + \delta \dot{D})^2} + \frac{(\dot{D} \beta)^2 \tau_0}{(1 + \delta \dot{D})} + f_{nuc}^{-1} \frac{D}{1 - e^{-D/\bar{z}_F}} \beta^2 \dot{D}$$

α – spontaniczne uszkodzenie pojedynczej nici lub zasady DNA,

β – biologiczna efektywność promieniowania do wywołania uszkodzeń pojedynczej nici lub zasady DNA na jednostkę dawki,

$\dot{D}$ – moc dawki,

τ_0 – czas naprawy gdy moc dawki = 0,

$\delta = \delta_1/[E_0]$, gdzie **δ_1** – stała indukcji enzymów naprawczych przez promieniowanie a **$[E_0]$** – stężenie enzymów naprawczych przy braku promieniowania,

$f_{nuc} = V_{nuc}N/V$ gdzie **V_{nuc}** to objętość jądra komórki a **N** to ilość komórek w objętości **V**

$\bar{z}_F$ - to średnia właściwa energia na jedno zdarzenie

D – dawka otrzymana w przeciągu całego życia

Model 3 – model matematyczny

Model pozwala także na wyznaczenie ilości komórek w danych stanie:

$$N_1(t) = \frac{kN_0}{(k_{M1} - k_d - k)} [e^{(k_{M1} - k_d - k)t} - 1]$$

$$N_2(t) = \frac{k^2 N_0}{(k_{M2} - k_d - k)} \left[\frac{e^{(k_{M1} - k_d - k)t}}{k_{M1} - k_{M2} + k_{mt} - k} + \frac{1}{k_{M2} - k_d - k_{mt}} - e^{(k_{M2} - k_d - k_{mt})t} \left(\frac{1}{k_{M1} - k_{M2} + k_{mt} - k} + \frac{1}{k_{M2} - k_d - k_{mt}} \right) \right]$$

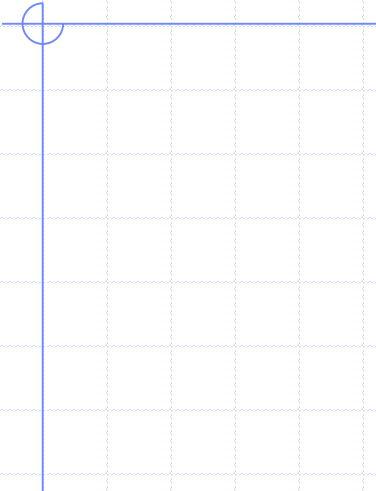
$$\frac{dN_3(t)}{dt} = k_{mt} N_2(t)$$

Model 3 – podsumowanie

Tak jak w pierwotnej wersji tego modelu, znaczące są biologiczne aspekty oddziaływań wewnątrzkomórkowych. W tym modelu jednak uwzględniana jest też śmierć komórki oraz podział komórek.

Ale,

- odpowiedź adaptacyjna sprowadza się do ulepszenie zdolności naprawczych organizmu poprzez napromienienie niską dawką promieniowania i wywołania produkcji lub aktywacji enzymów naprawczych



Model 4

Zhao, Y., & Ricci, P. F. (2010). Modeling dose-response at low dose: a systems biology approach for ionization radiation. Dose-Response, 8(4), dose-response.

Model 4 – opis i założenia

Ten model bazuje na biologii systemowej. Uwzględniono w tym modelu to cykl komórkowy.

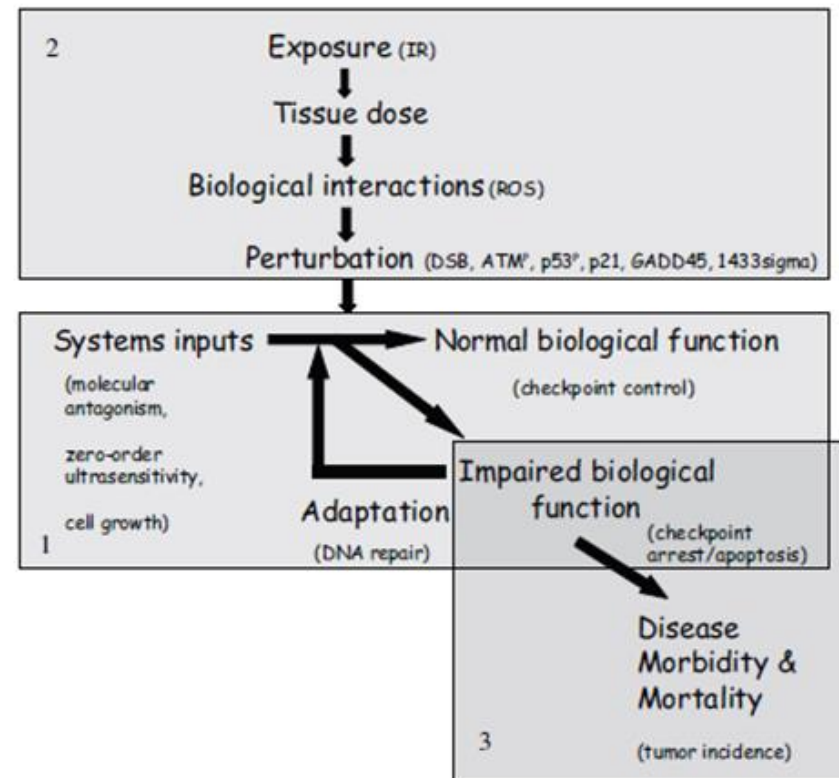
Schemat integracji biologii systemowej w modelowaniu odpowiedzi na dawkę

Promieniowanie:

Moduł **1** to „biologia”.

Moduł **2** to „perturbacje” oraz związek między nimi a uszkodzonymi elementami biologicznymi np. białka.

Moduł **3** to „odpowiedź” i skutki chorobowe



Zhao, Y., & Ricci, P. F. (2010). Modeling dose-response at low dose: a systems biology approach for ionization radiation. *Dose-Response*, 8(4), dose-response.

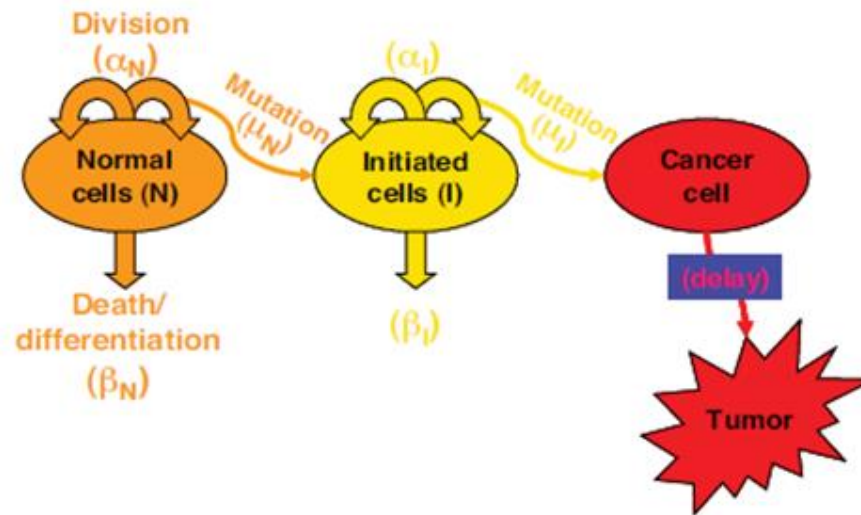
Model 4 – opis i założenia

W module biologicznym uwzględniony jest cykl komórkowy, składający się z faz G1, S, G2 i M. S to synteza DNA a M to mitoz, składająca się z profazy, metafazy, anafazy i telofazy. Przejścia G1/S i G2/M to punkty kontrolne. Przejście z metafazy do anafazy to punkt kontrolny wrzeciona podziałowego.

Promieniowanie jonizujące jako stresor może zaburzyć cykl komórkowy, spowodować zatrzymanie, „areszt”, cyklu w punkcie kontrolnym. To z kolei zmniejszy rozprzestrzenianie się komórek zmutowanych.

Model 4 – opis i założenia

Moduł „odpowiedzi” jest powiązany z modelem dwu-etapowego rozrostu klonalnego, opisującego populacje normalnych komórek oraz tych pośrednich, z jedną mutacją. Komórka rakowa pojawia się gdy w komórce pośredniej pojawia się druga mutacja.



Zhao, Y., & Ricci, P. F. (2010). Modeling dose-response at low dose: a systems biology approach for ionization radiation. *Dose-Response*, 8(4), dose-response.

Model 4 – model matematyczny

Matematyczny model składa się z nieliniowych zwykłych równań różniczkowych, opisujących zmiany w działaniach białek i w masie komórek.

$$\frac{dm}{dt} = \mu \cdot m \cdot (1 - m/m_{max})$$

m – masa komórki

μ – stałą wzrostu komórki

m_{max} – maksymalny rozmiar jaki może osiągnąć komórka jeżeli się nie podzieli

Model 4 – model matematyczny

Moduł „odpowiedzi” może być opisany poniższymi równaniami:

$$\frac{dN}{dt} = N(\alpha_N - \beta_N)$$

$$\frac{dI}{dt} = I(\alpha_I - \beta_I) + N\alpha_N\mu_N$$

$$p(\text{tumor}) = 1 - e^{-\int I\alpha_I\mu_I}$$

p(tumor) – prawdopodobieństwo wystąpienia guza

N – liczba normalnych komórek

α_N – stała podziału dla normalnych komórek

β_N – stała śmierci dla normalnych komórek

μ_N – prawdopodobieństwo mutacji podczas podziału dla normalnych komórek

I – liczba komórek pośrednich

α_I – stała podziału dla pośrednich komórek

β_I – stała śmierci dla pośrednich komórek

μ_I – prawdopodobieństwo mutacji podczas podziału dla pośrednich komórek

Model 4 – model matematyczny

Czas trwania cyklu komórkowego:

$$T = c + A_1 + A_2$$

T – czas cyklu komórkowego przy
napromienieniu

c – czas normalnego cyklu
komórkowego

A₁ – czas zatrzymania w punkcie
kontrolnym G1/S

A₂ – czas zatrzymania w punkcie
kontrolnym G2/M

Model 4 – podsumowanie

Podobnie jak dwa poprzednie modele, to jest model biomatematyczny.

Uwzględniona jest śmierć komórek oraz podział komórek.

Ale,

- odpowiedź adaptacyjna bazuje na cyklu komórkowym oraz na jego czasie trwania, wliczając „areszt” przy punkcie kontrolnym. Głównym punktem jest związek między „aresztem” kontrolnym i rozmnażaniem się komórek.