

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #11

Krzysztof Wojciech Fornalski

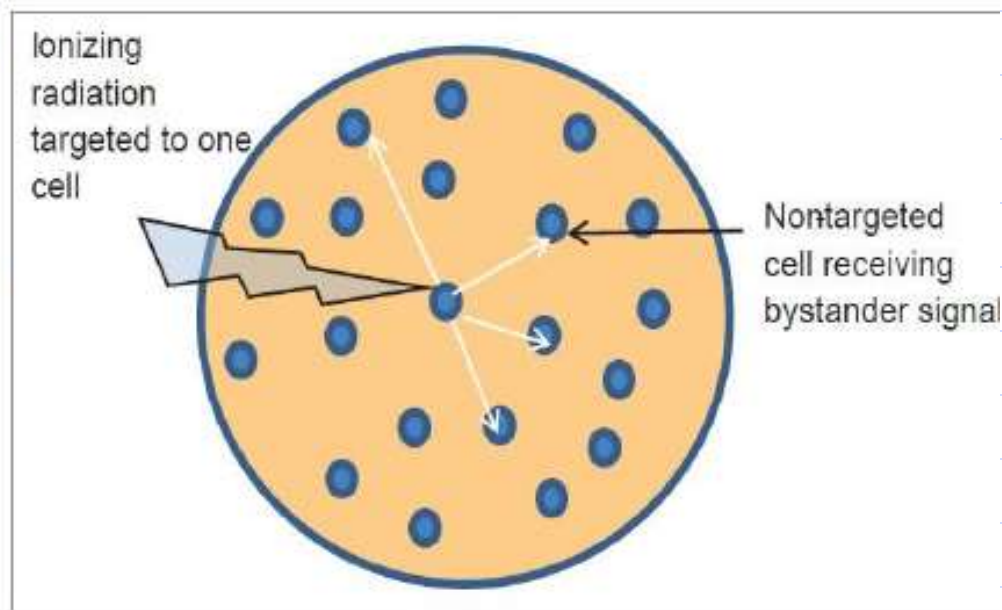
Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska



PRZYPOMNIENIE Z POPRZEDNIEGO WYKŁADU

Efekt sąsiedztwa (Bystander Effects)

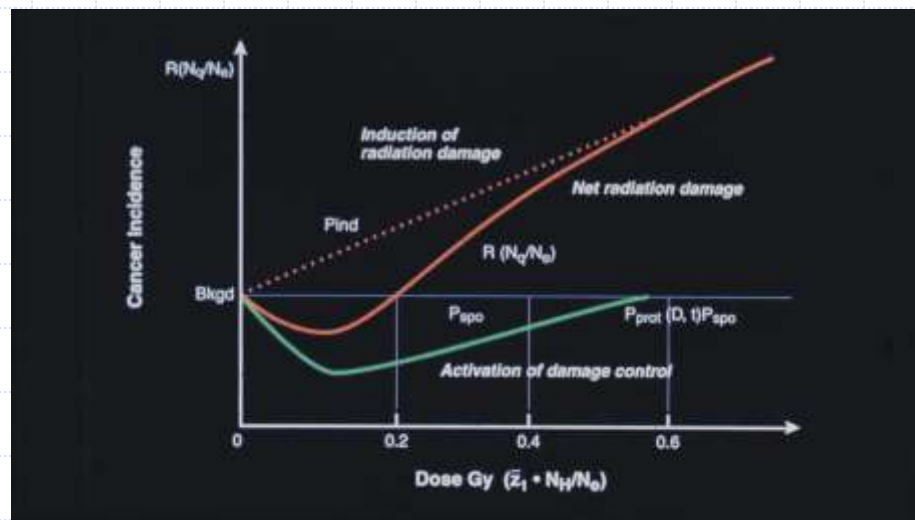
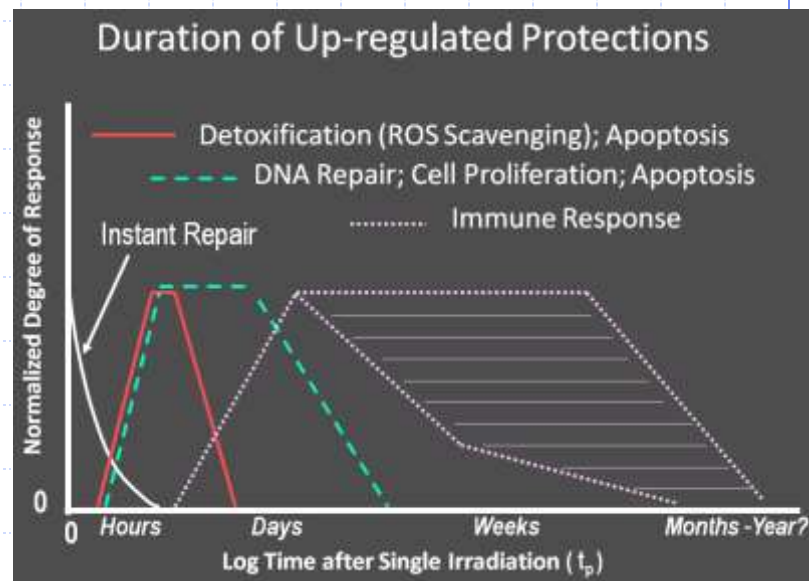
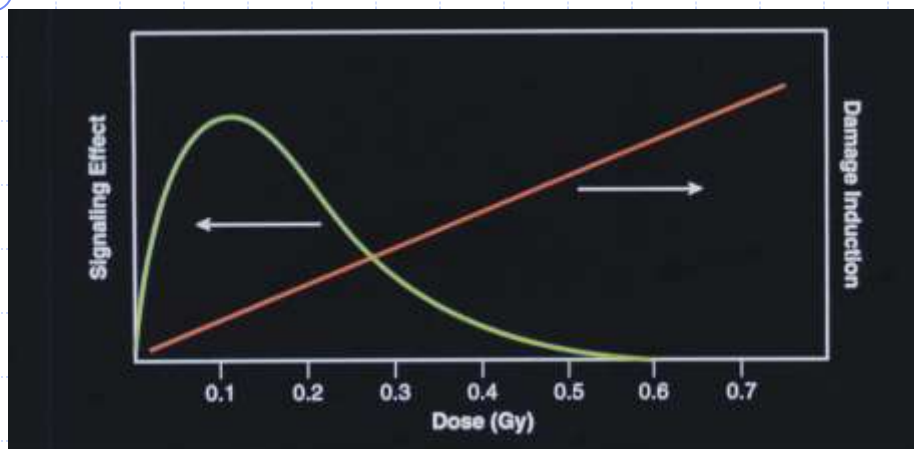
- Efekt polegający na pojawianiu się różnego rodzaju efektów takich jak: obniżenie przeżycia, mutageneza, kancerogeneza, apoptoza, itd. W komórkach które nie są bezpośrednio napromienione.
- Dzieje się tak na skutek emitowania czynników i sygnałów przez komórki, które zostały bezpośrednio napromienione.



Radiacyjna odpowiedź adaptacyjna

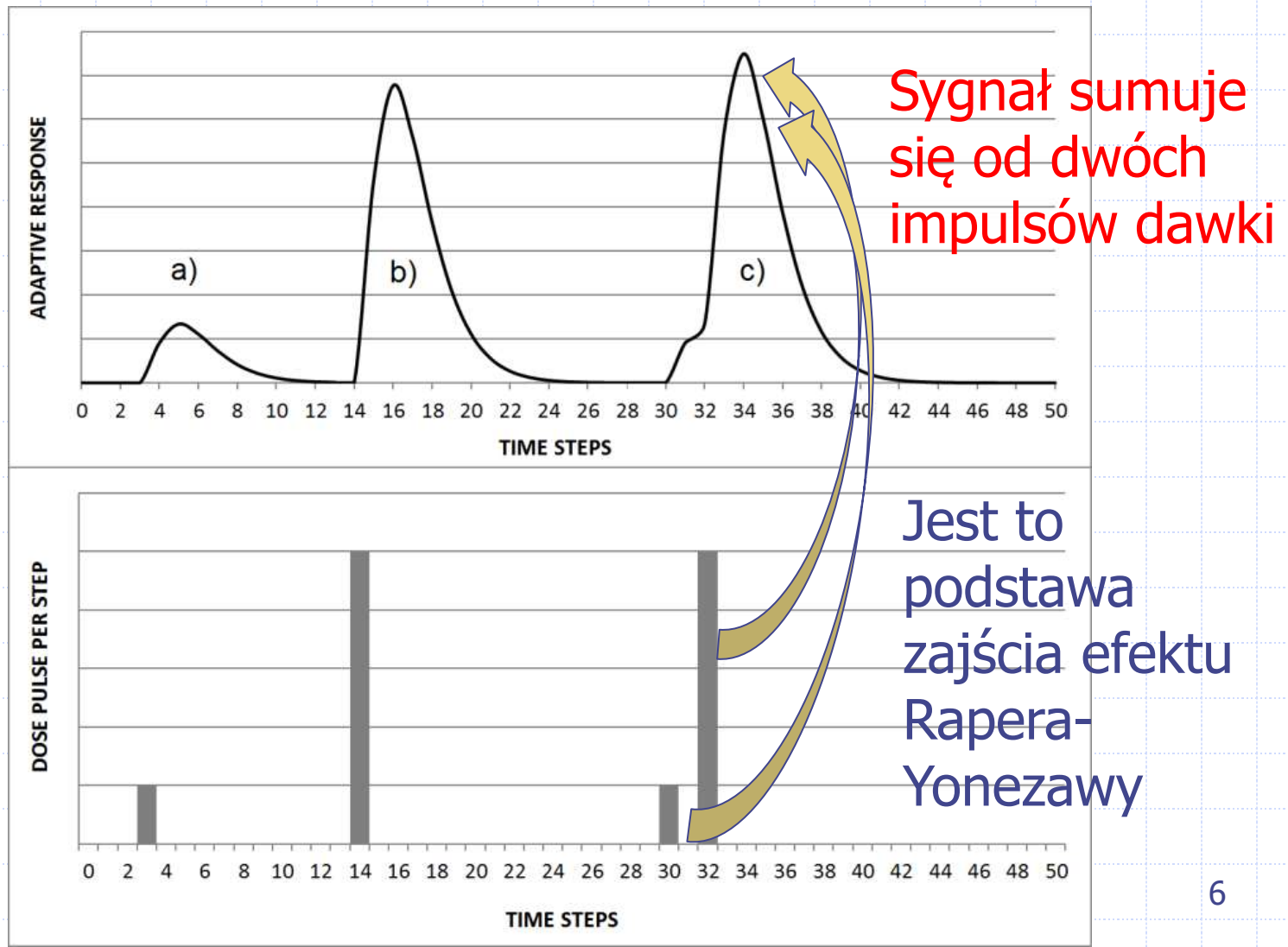
- ◆ W wyniku stymulacji komórek/organizmu niską dawką / dawkami / mocą dawki oraz powstałymi w ten sposób niewielkimi uszkodzeniami, zazwyczaj wytwarzane są w większej ilości enzymy naprawcze DNA
- ◆ Dzięki większemu stężeniu enzymów naprawczych, ich zwiększonej sprawności, może dojść do większej liczby prawidłowych napraw DNA, także napraw uszkodzeń pozaradiacyjnych
- ◆ A także skutki ewentualnej dawki dużej lub dawki chronicznej są zdecydowanie mniejsze
- ◆ Mamy więc mniej mutacji onkogennych
- ◆ Efekt: zmniejszone ryzyko transformacji nowotworowej
- ◆ **Ale odpowiedź adaptacyjna nie zawsze zachodzi, stąd konieczność używania rozkładów prawdopodobieństwa**

Model Feinendegen



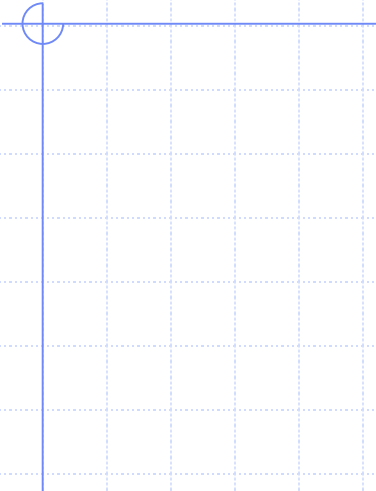
L.E. Feinendegen, M. Pollycove,
R.D. Neumann. Whole-body
responses to low-level radiation
exposure: New concepts in
mammalian radiobiology.
Experimental Hematology 35
(2007) 37–46

Model NCBJ: funkcja prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej



BIOFIZYKA ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ – POZOSTAŁE PRZYKŁADOWE MODELE (NIE BAZUJĄCE NA PODEJŚCIU FEINENDEGENA)

Suplement do wykładu



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*.

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 biomatematyczny

$$\frac{dx}{dt} = -\alpha x - \beta_0 xy - \beta_1 xw + \eta w$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha x - cy$$

$$\frac{dz}{dt} = pcy$$

$$\frac{dw}{dt} = (1 - p)cy + \beta_0 xy + \beta_1 xw - \eta w$$

Układ równań
różniczkowych

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 biomatematyczny

Model „pamięci”:

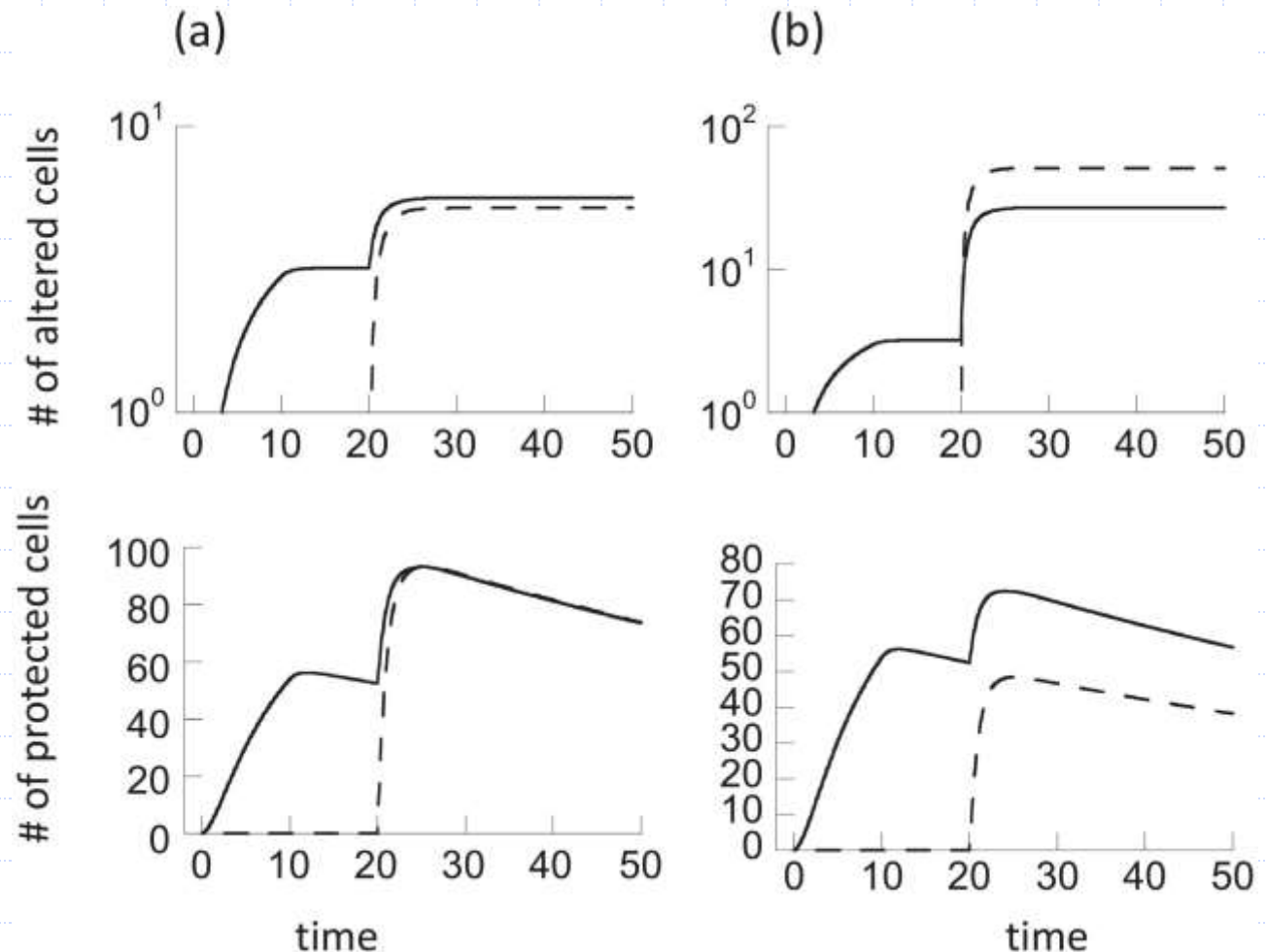
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -ax + \eta w \\ \frac{dy}{dt} &= ax - cy \\ \frac{dz}{dt} &= pcy \\ \frac{dw}{dt} &= (1 - p)cy - \eta w\end{aligned}$$

Model komunikacji:

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

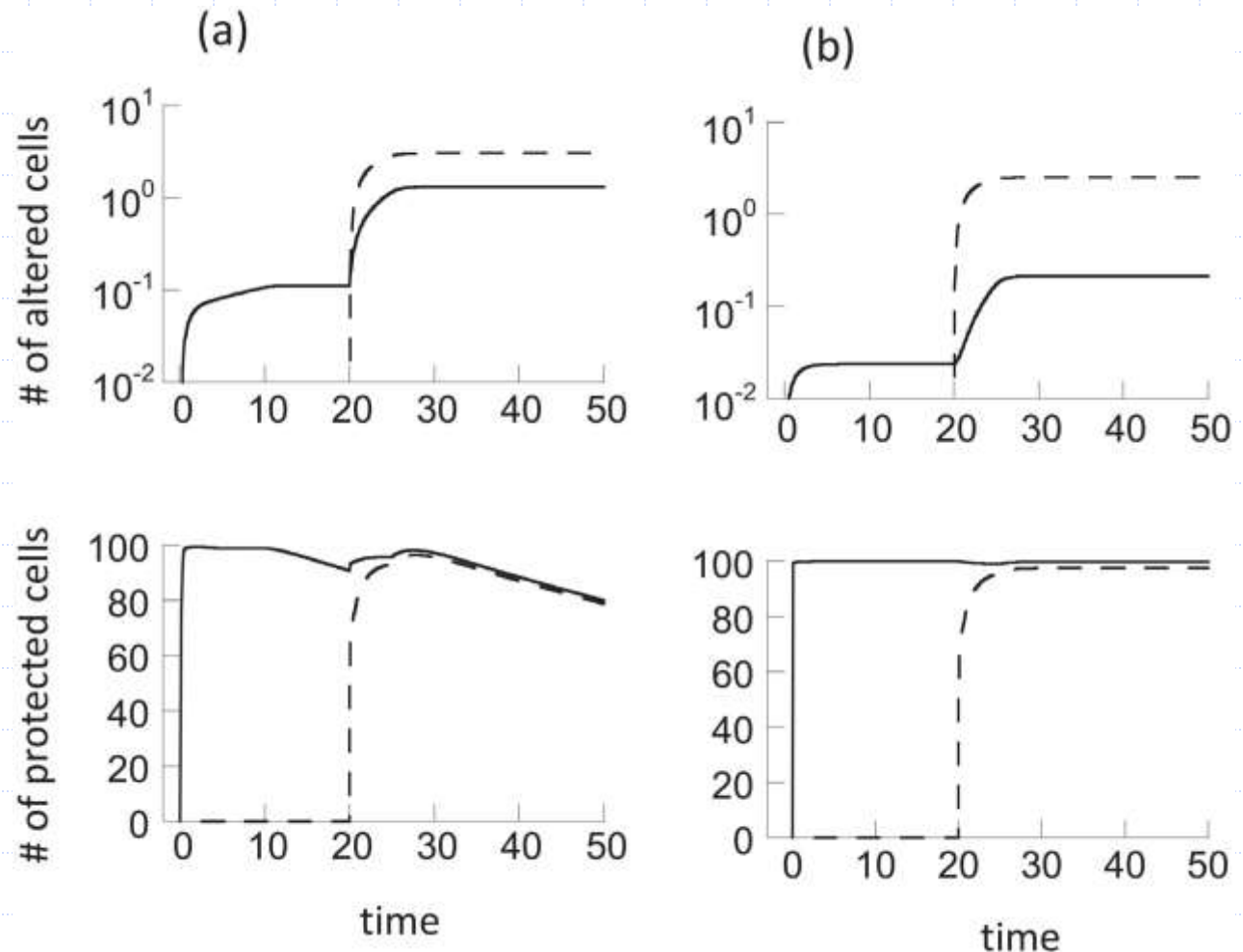
Model 1 – model biomatematyczny

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 biomatematyczny



Model komunikacji

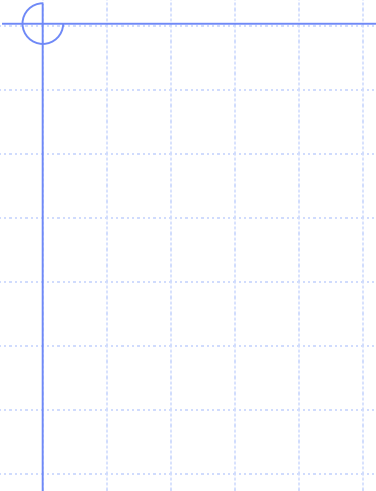
Wodarz, D., Sorace, R., & Komarova, N. L. (2014). Dynamics of cellular responses to radiation. PLoS computational biology, 10(4), e1003513.

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
- Bazuje na prawdopodobieństwie uszkodzeń typu DSB

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 model opisuje odpowiedź adaptacyjną, która sprowadza się do ulepszenie zdolności naprawczych organizmu poprzez napromienienie niską dawką promieniowania.

Model 2 – model biomatematyczny

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 biomatematyczny

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

Jest to więc matematyczny **generator komórek nowotworowych**.

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

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

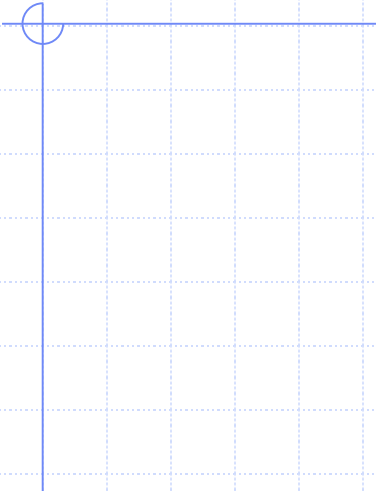
gdzie δ_s to stężenie przeciwutleniaczy.

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
- rzeczywiste prawdopodobieństwo uszkodzenia DSB jako dwóch komplementarnych SSB jest bardzo małe, a na tym bazuje ten model



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

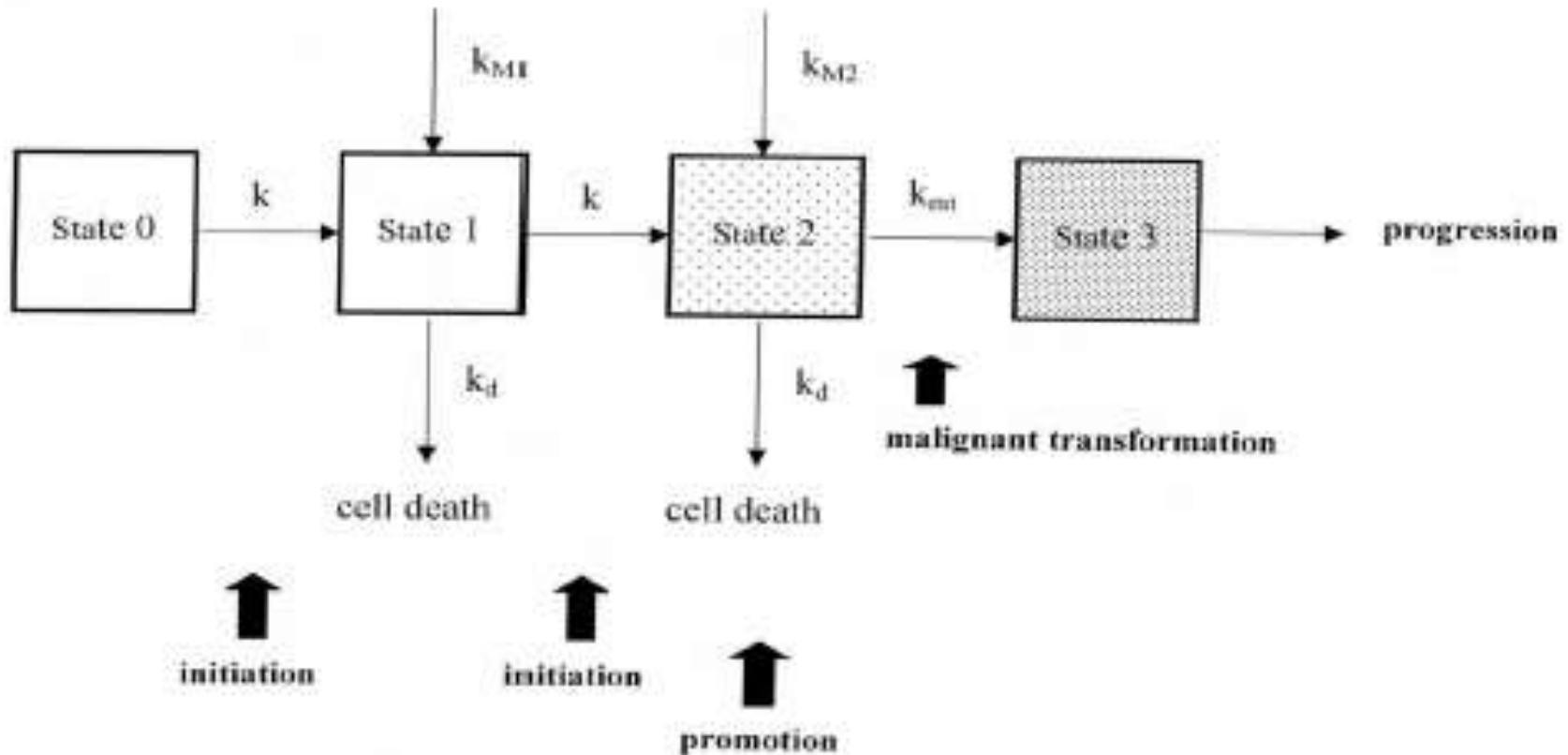
Jest to rozwinięta wersja modelu **Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)**. Założenia są podobne: model zakłada, że enzymy naprawcze indukowane są bezpośrednio lub pośrednio przez promieniowanie jonizujące.

- 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 biomatematyczny

Równanie 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 biomatematyczny

Model pozwala także na wyznaczenie ilości komórek w danych stanie:

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

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

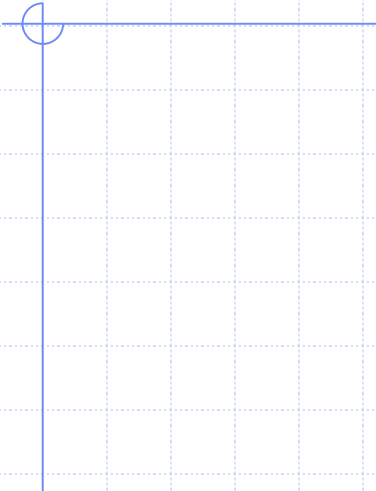
$$\frac{dN_3(t)}{dt} = k_{mt} N_2(t)$$

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
- wciąż dyskusyjne jest bazowanie na DSB jako złożeniu dwóch komplementarnych SSB



Model 4

Schoellnberger H., Stewart R.D., Mitchel R., Hofmann W. An examination of radiation hormesis mechanisms using a multistage carcinogenesis model. *Nonlinearity in Biology Toxicology and Medicine*, 2: 317–352, 2004

Model 4 – ulepszenie modelu 3

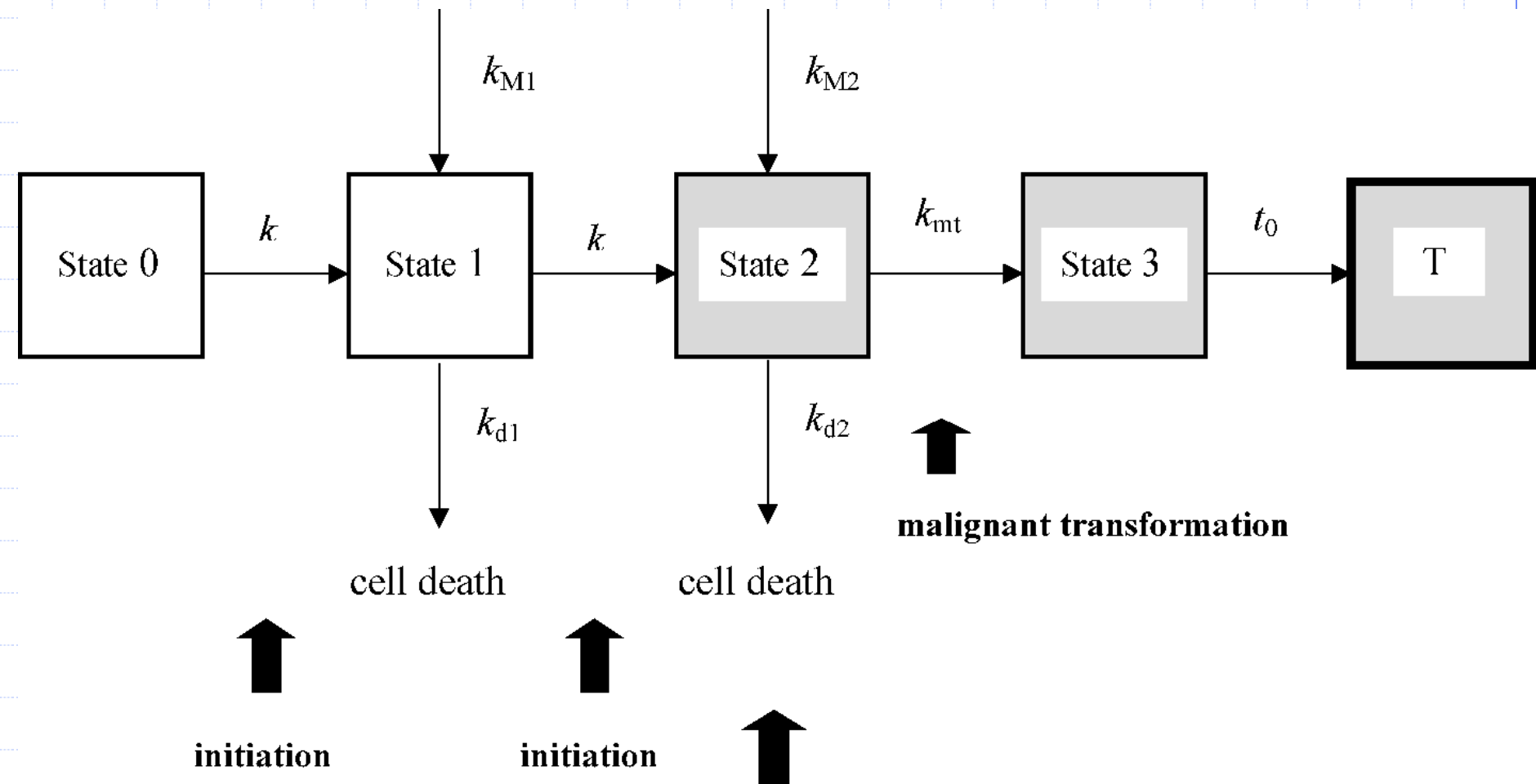
Jest to poprawiona wersja modelu nr 3, która usunęła wiele jego mankamentów, w szczególności kwestię DSB/SSB.

Model ten został stworzony na potrzeby opisu procesów kancerogenezy komórkowej pod wpływem wysokich stężeń radonu. Uwzględnia również pewne elementy rozumowania Feinendegena.

Model uwzględnia niestabilność genomową oraz moc dawki.

Model pozwala otrzymać zależności zarówno liniowe, progowe jak i hormetyczne (w zależności od sprawności mechanizmów naprawczych)

Model 4 – multistage cancer model



promotion

Conceptual overview of the multistage cancer model. Cells in state 0 are normal somatic (stem) cells. State 0 cells require three critical mutational events to transition to a fully malignant state (state 3). The model explicitly accounts for the formation of initiated cells via rate constant k , cell birth (via mitotic rates k_{M1} and k_{M2}) and death processes (constant rates k_{d1} and k_{d2} that comprise necrosis, apoptosis, and cell differentiation), malignant transformation (k_{mt}), and a lag period (t_{lag}) for tumor formation. Once initiated, cells cannot return to a normal (undamaged) state. Table 1 summarizes the meaning of the model parameters and gives a range of biologically plausible values.

Model 4 – multistage cancer model

$$\frac{dN_0(t)}{dt} = 0$$

$$\frac{dN_1(t)}{dt} = kN_0 + k_{M1}N_1(t) - (k_{d1} + k)N_1(t)$$

$$\frac{dN_2(t)}{dt} = kN_1(t) + k_{M2}N_2(t) - (k_{d2} + k_{mt})N_2(t)$$

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

$$N_4(t) = \begin{cases} N_3(t - t_{\text{lag}}), & t > t_{\text{lag}} \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$N_5(t) = 1 - \exp[-N_4(t)]$$

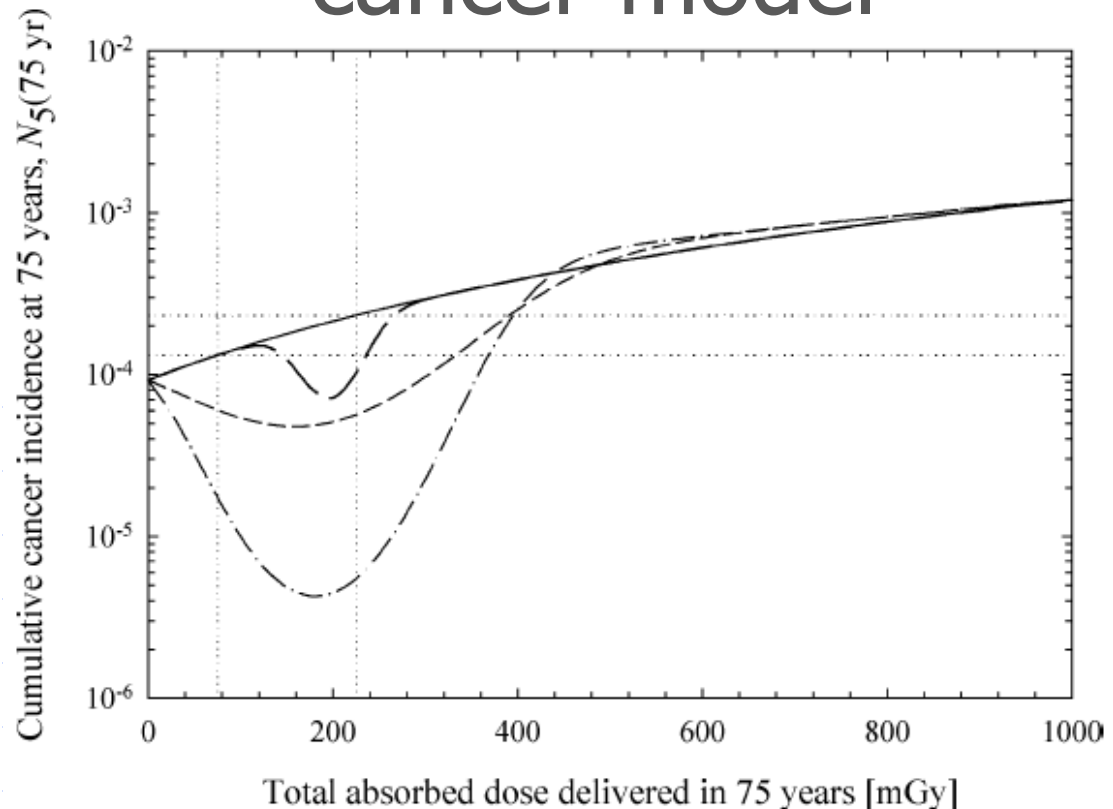
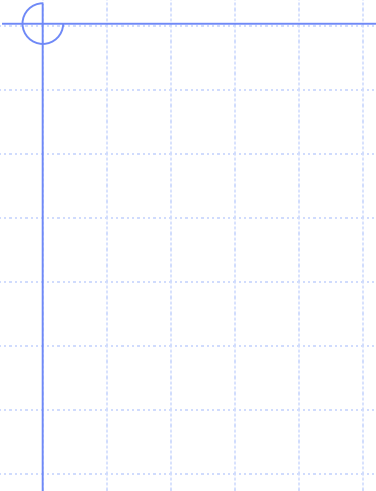


FIGURE 5 Predicted shapes of the cumulative lung-cancer incidence curves when both cellular defence mechanisms are included in the model. Solid line: no protective effects ($A_f = A_g = 1$ and $B_f = B_g = 0$); long dashed line: effects of radical scavenging and DNA repair (F and G in the range from 1 to 1.4); short dashed line: combined effects of radical scavenging and DNA repair (F and G in the range from 0.8 to 1.4); dash-dotted line: combined effects of radical scavenging and DNA repair (F and G in the range from 0.8 to 3).



Model 5

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

Model 5 – opis i założenia

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

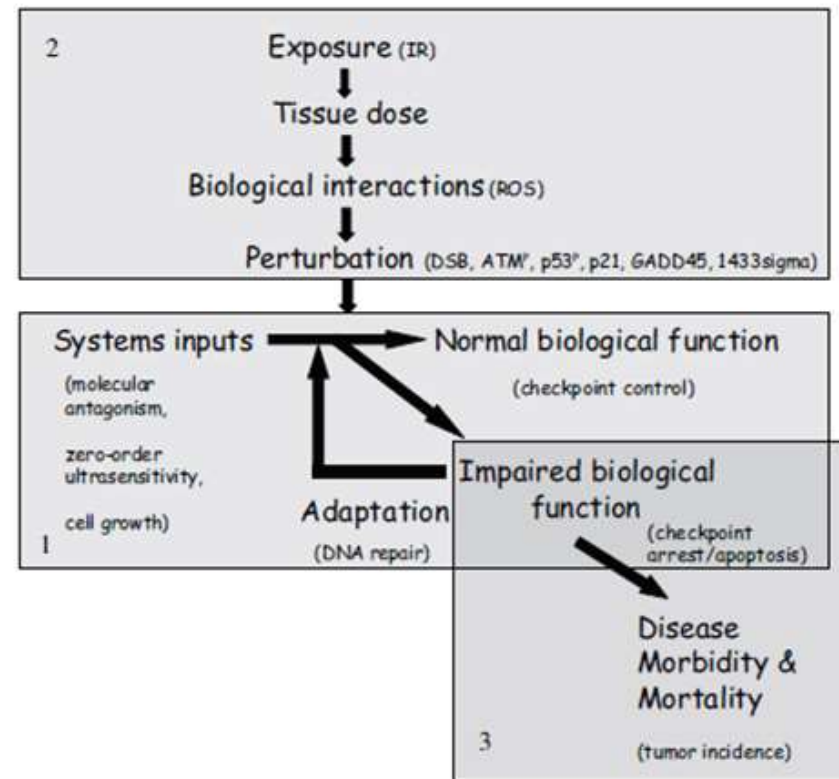
Schemat integracji biologii systemowej w modelowaniu odpowiedzi na dawkę

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.

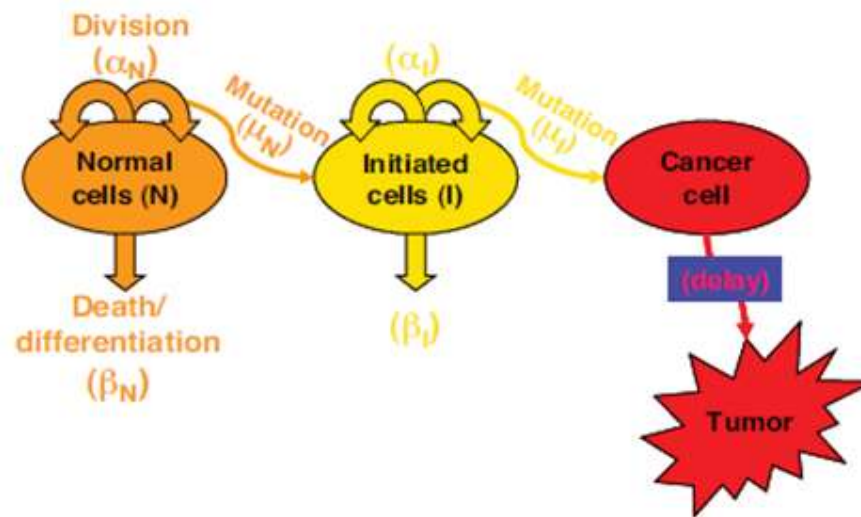
Model 5 – opis i założenia

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 5 – opis i założenia

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



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 5 – model biomatematyczny

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 5 – model biomatematyczny

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 5 – model biomatematyczny

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 5 – podsumowanie

Podobnie jak trzy 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.

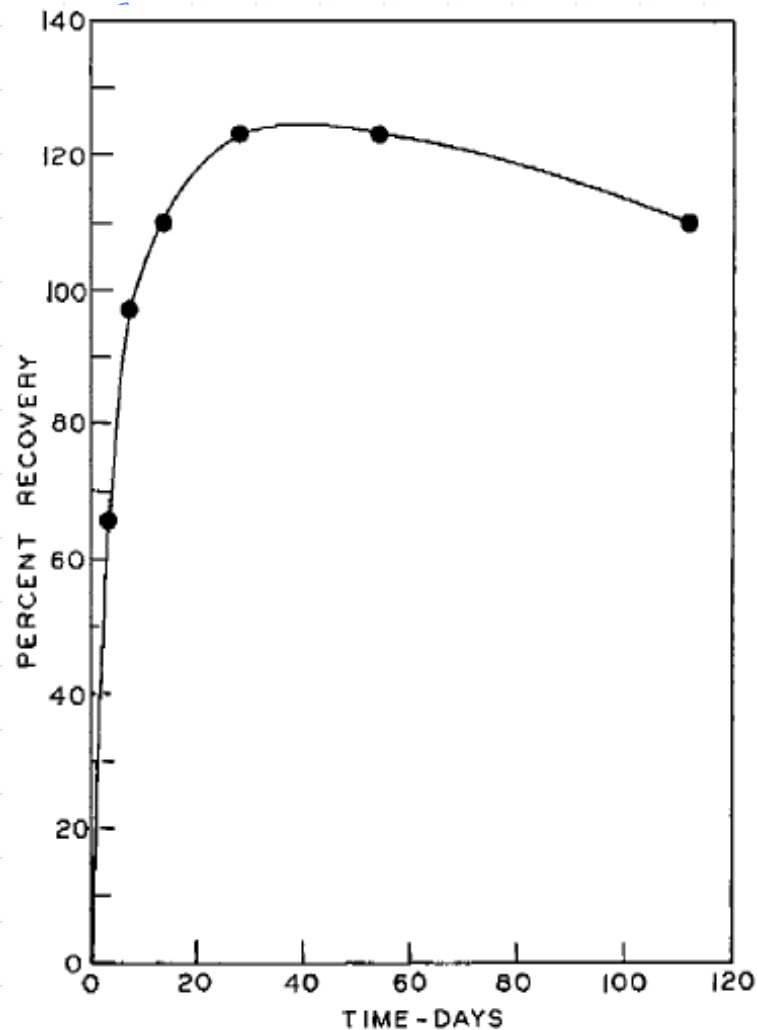
SZCZEGÓLNE PRZYPADKI ODPOWIEDZI ADAPTACYJNEJ

**- EFEKT RAPERA-YONEZAWY
(PRIMING DOSE EFFECT)**

Odpowiedź adaptacyjna

- ◆ Obecnie odpowiedź adaptacyjną bada się w trzech głównych aspektach:
 - Badania laboratoryjne na poziomie komórkowym i subkomórkowym dotyczące m.in. aktywacji genów naprawczych czy produkcji enzymów
 - Badania epidemiologiczne ludzi i innych gatunków przebywających w warunkach zwiększonej mocy dawki (np. mieszkańcy obszarów o podwyższonym tle promieniowania) - omawialiśmy
 - **Badania radiobiologiczne związane z efektem dawki poprzedzającej (tzw. efekt Yonezawy) –** będzie szczegółowo omówione dalej

Eksperyment Rapera – 1946 rok



- ◆ Naświetlanie myszy dwoma dawkami: subletalną oraz (po pewnym czasie) dużą (letalną)
- ◆ Zaobserwowany znaczący wzrost przeżycia myszy w stosunku do grupy naświetlonej jedynie dawką letalną
- ◆ Wyniki powtórzone przez inne zespoły badawcze

Fig. 10. Recovery from radiation damage in mice following exposure to beta rays as measured by the lethal effect.

Przypomnienie:

Eksperyment Elkind'a-Sutton'a

- ◆ Komórki stają się bardziej promieniooporne po podaniu drugiej dawki z pewnym opóźnieniem czasowym
- ◆ Jednak w tym przypadku obie dawki były duże (letalne)
- ◆ Nikt jeszcze nie badał wpływu poprzedzających dawek niskich
- ◆ To zaczęto robić na przełomie lat `70 i `80
→ cykl eksperymentów w Japonii pod kierownictwem Yonezawy

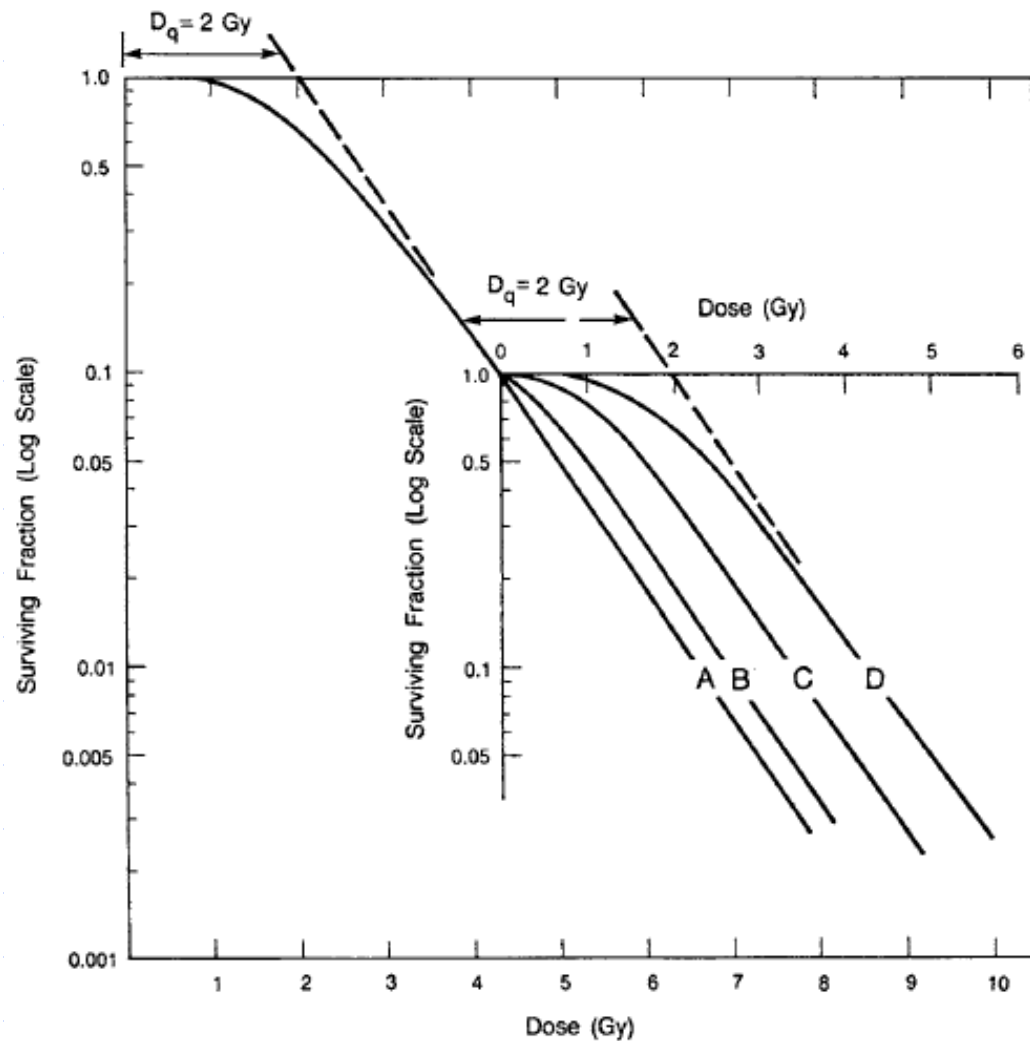


Figure 8.3 The Elkind-Sutton experiment. The cells are first irradiated to a surviving fraction of about 0.1. These preirradiated cells are then used as stock for further irradiations after holding the cells for various times. Curve A is for cells in which the irradiation is continuous with no interruption. Curves B, C, and D are for cells irradiated after 30 m, 2 h, and 6 h, respectively.

Obie dawki są niskiego LET

Eksperymenty Morio Yonezawy – badania przeżywalności myszy

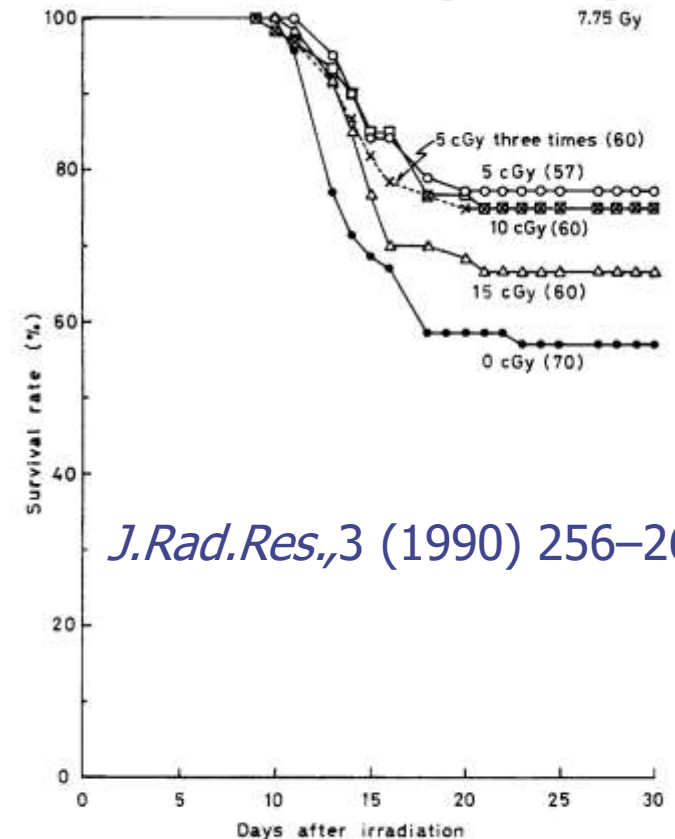
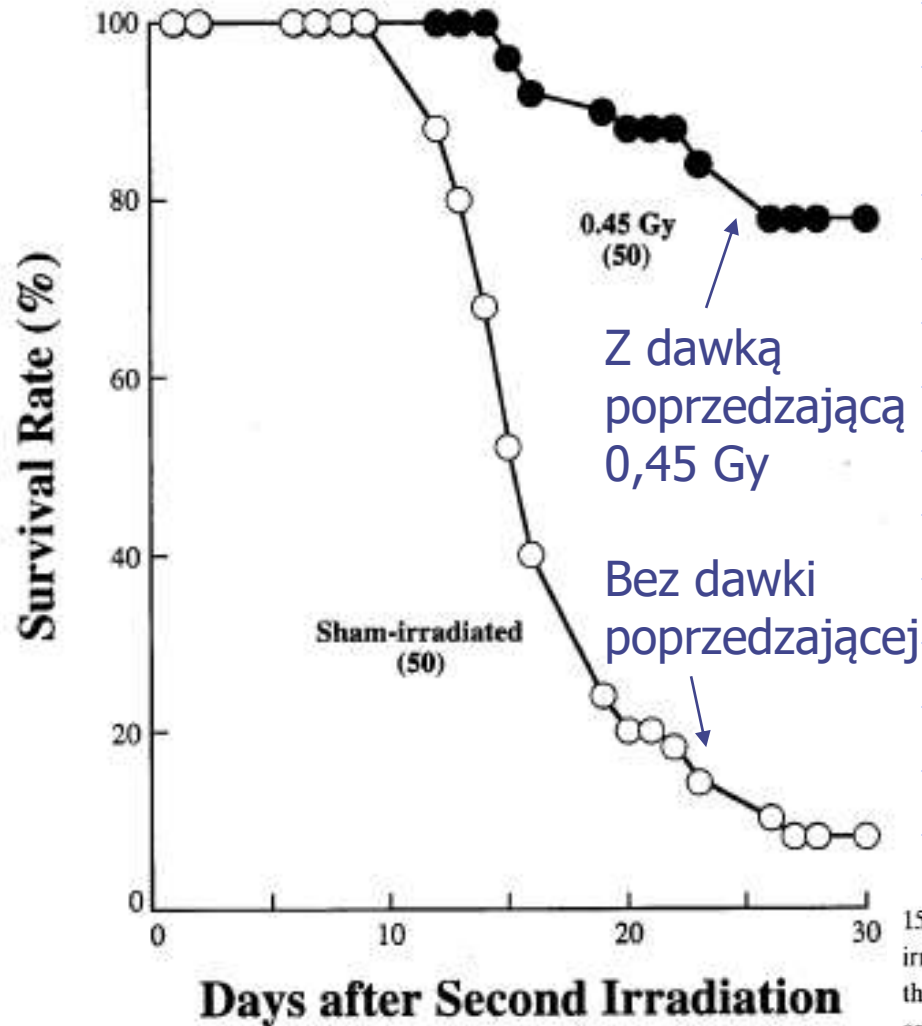
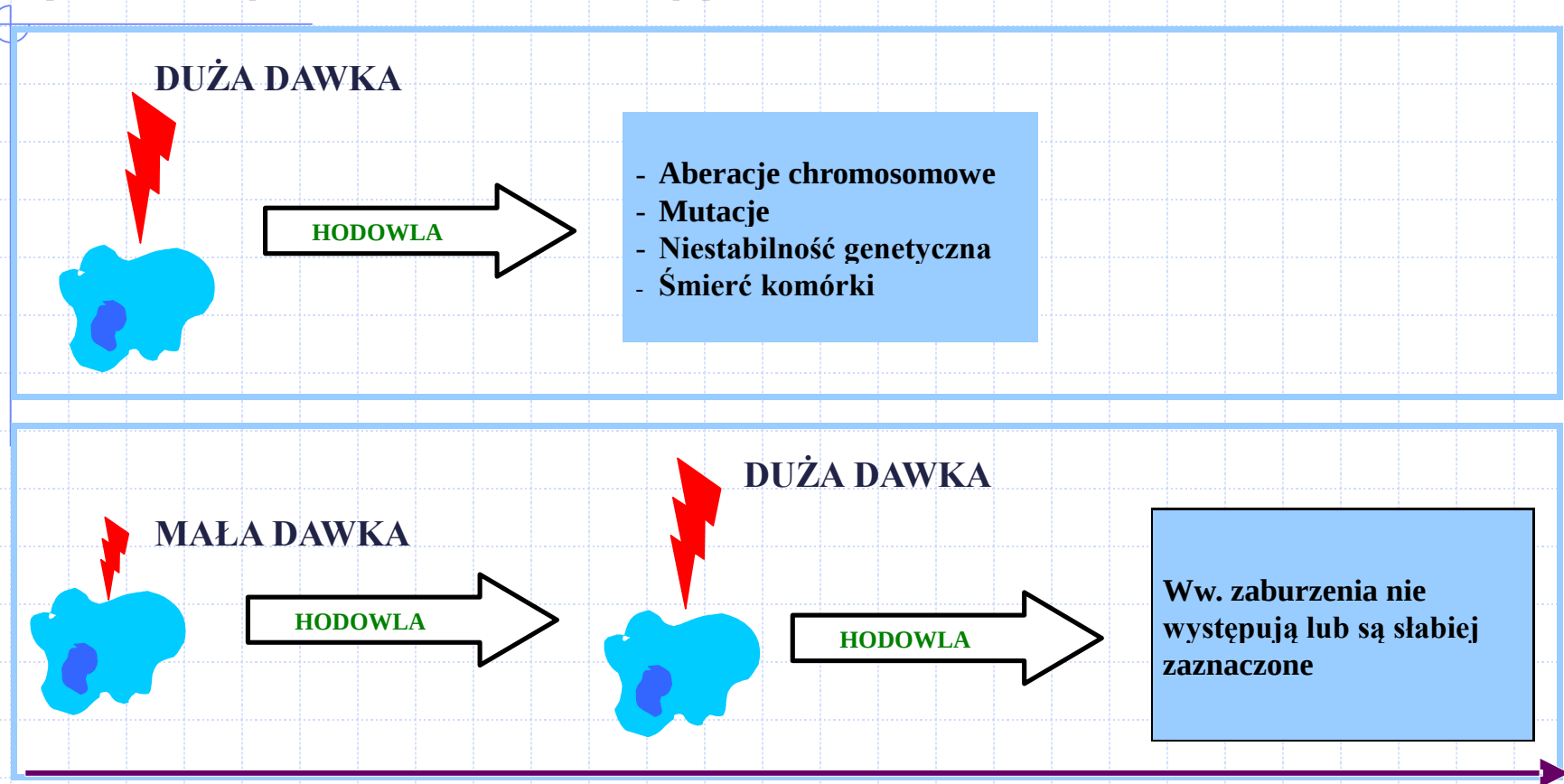


Fig. 1. Survival ratios of mice irradiated with low doses, followed by the second irradiation with 7.75 Gy of X-rays 2 months later. Numbers in parentheses represent the number of irradiated animals.

When 6 weeks old, each group of mice was exposed to a low dose (2.5, 5.0, 10 or 15 cGy). In one group the exposure was 5 cGy three times at weekly intervals. Sham-irradiated mice served as controls. For all experiments, controls were run concurrently with the pre-irradiated groups. After 2 months they were again exposed to a high dose, 7.75 Gy, and 30-day survival rates were examined. About sixty animals were used for one experimental

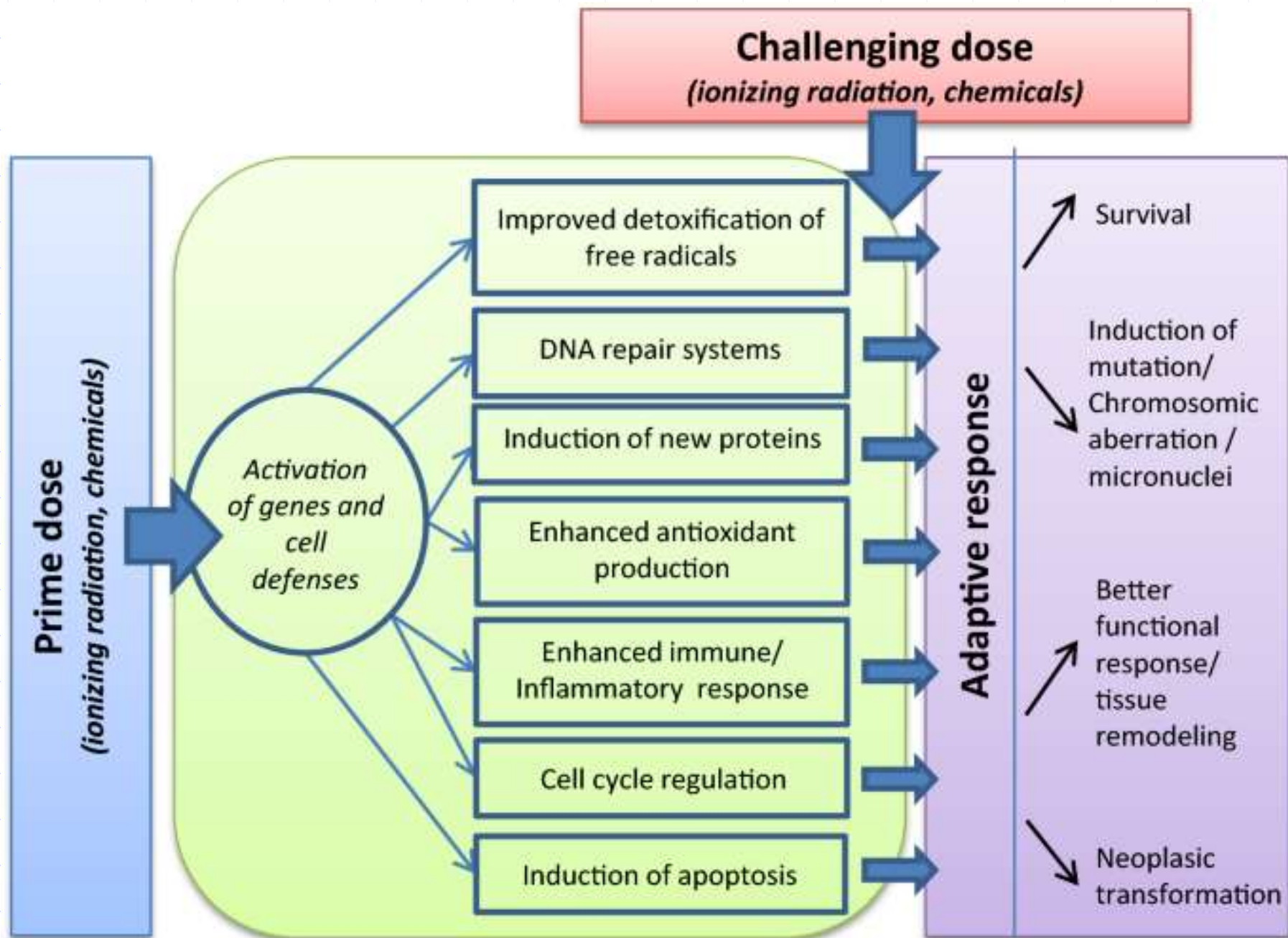
Szczególny przykład odpowiedzi adaptacyjnej, tzw. priming dose effect, zwany efektem Yonezawy (lub Rapera-Yonezawy)



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

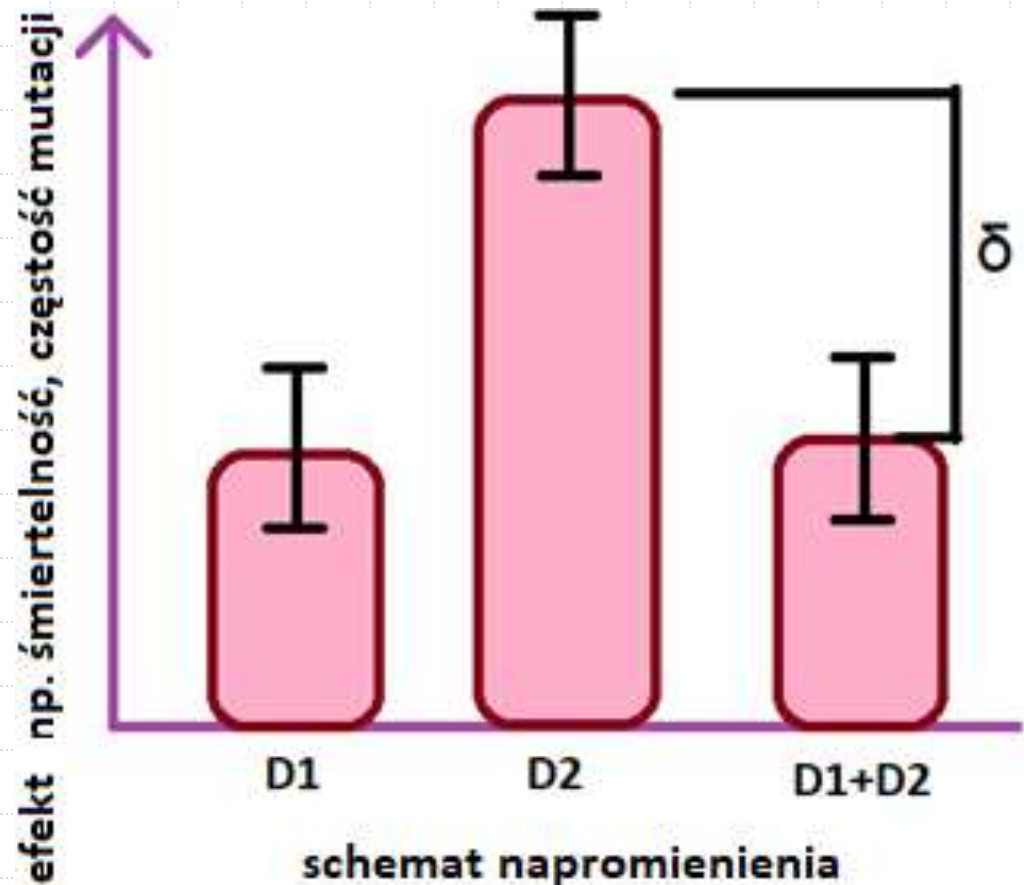
Wyjaśnienie efektu

- ◆ Jest to szczególny przypadek zajścia radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej
- ◆ Kluczowe jest dobranie odpowiedniej wartości dawki poprzedzającej (priming albo test dose). Po pewnym czasie od jej podania pojawiają się m.in.:
 - mechanizmy naprawy uszkodzeń DNA (p53, ATM)
 - odpowiedź antyoksydacyjna
 - odpowiedź immunologiczna / przeciwzapalna
 - regulacja apoptozy, regulacja cyklu komórkowego etc.
- ◆ Dzięki temu skutki podania drugiej dawki (dużej), tzw. challenging dose, są mniejsze z uwagi na zwiększone możliwości naprawy uszkodzeń DNA
- ◆ **Jednak efekt ten nie zawsze zachodzi (w ok. 50%)**



Efekt Rapera-Yonezawy – efekt poprzedzającej dawki

- ◆ D1 – dawka poprzedzająca (mała)
- ◆ D2 – dawka wyzwalająca (duża)
- ◆ Dawki D1 i D2 oddziela przerwa czasowa
- ◆ Delta – określa różnicę w schemacie z D1 w porównaniu ze schematem bez D1



Większość danych eksperymentalnych pochodzi z lat `80

- ◆ Dane grupy Shadley'a et al. – badano efekt *priming dose* na uszkodzeniach oraz mutacjach w limfocytach ludzkich
- ◆ Duża liczba spójnych ze sobą danych zebranych w 3 publikacjach
- ◆ Poniżej przykładowa grupa danych

source of data / number of table in original paper		D ₁ [Gy]	D ₂ [Gy]	Δt [h]	T [h]	N ₂	N ₁₊₂	δ
Shadley and Wolff (1987)	Table II	0.01	1.5	16	22	83 / 200 ^b	60 / 200 ^b	0.277
		0.05	1.5	16	22	83 / 200 ^b	58 / 200 ^b	0.301
		0.1	1.5	16	22	83 / 200 ^b	66 / 200 ^b	0.205
		0.2	1.5	16	22	83 / 200 ^b	83 / 200 ^b	0.000
		0.3	1.5	16	22	83 / 200 ^b	99 / 200 ^b	-0.193 ^d
		0.4	1.5	16	22	83 / 200 ^b	103 / 200 ^b	-0.241 ^d
		0.5	1.5	16	22	83 / 200 ^b	126 / 200 ^b	

Rad. Environ. Biophys. 285 (1992) 273–281
© 1992 Elsevier Science Publishers B.V. All rights reserved 0022-5107/92/\$05.00

RADIATION RESEARCH 111, 511–517 (1987)

Characterization of the Adaptive Response to Ionizing Radiation Induced by Low Doses of X Rays to Human Lymphocytes

JEFFERY D. SHADLEY, VEENA AFZAL, AND SHELDON WOLFF

Laboratory of Radiobiology and Environmental Health, University of California, San Francisco, California 94143

SHADLEY, J. D., AFZAL, V., AND WOLFF, S. Characterization of the Adaptive Response to Ionizing Radiation Induced by Low Doses of X Rays to Human Lymphocytes. *Radiat. Res.* 111, 511–517 (1987).

In previous studies we have shown that low doses of radiation from incorporated tritiated ³H are less accountable to the genetic damage manifested as

MUT 6985

Cytogenetic and survival adaptive responses in G₁ phase human lymphocytes

Jeff D. Shadley and Guoqiang Dai

Radiation Oncology, Medical College of Wisconsin, MSC 300, Box 350, 8700 W. Wisconsin Avenue, Milwaukee, WI 53226 U.S.A.

(Received 1 July 1991)

(Revision received 16 September 1991)

(Accepted 19 September 1991)

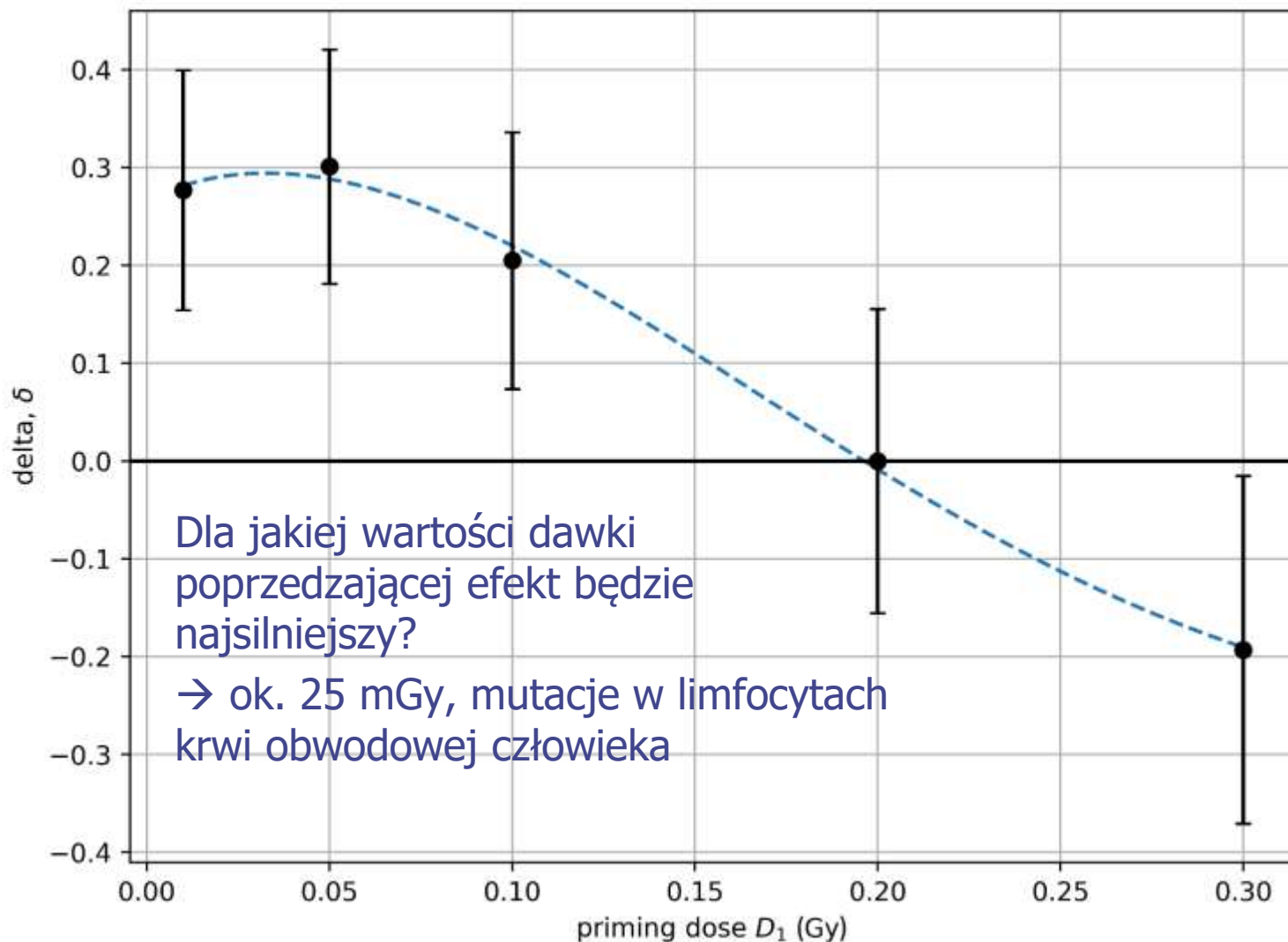
Keywords: X Rays, low dose; Adaptive response; Lymphocytes; human

Summary

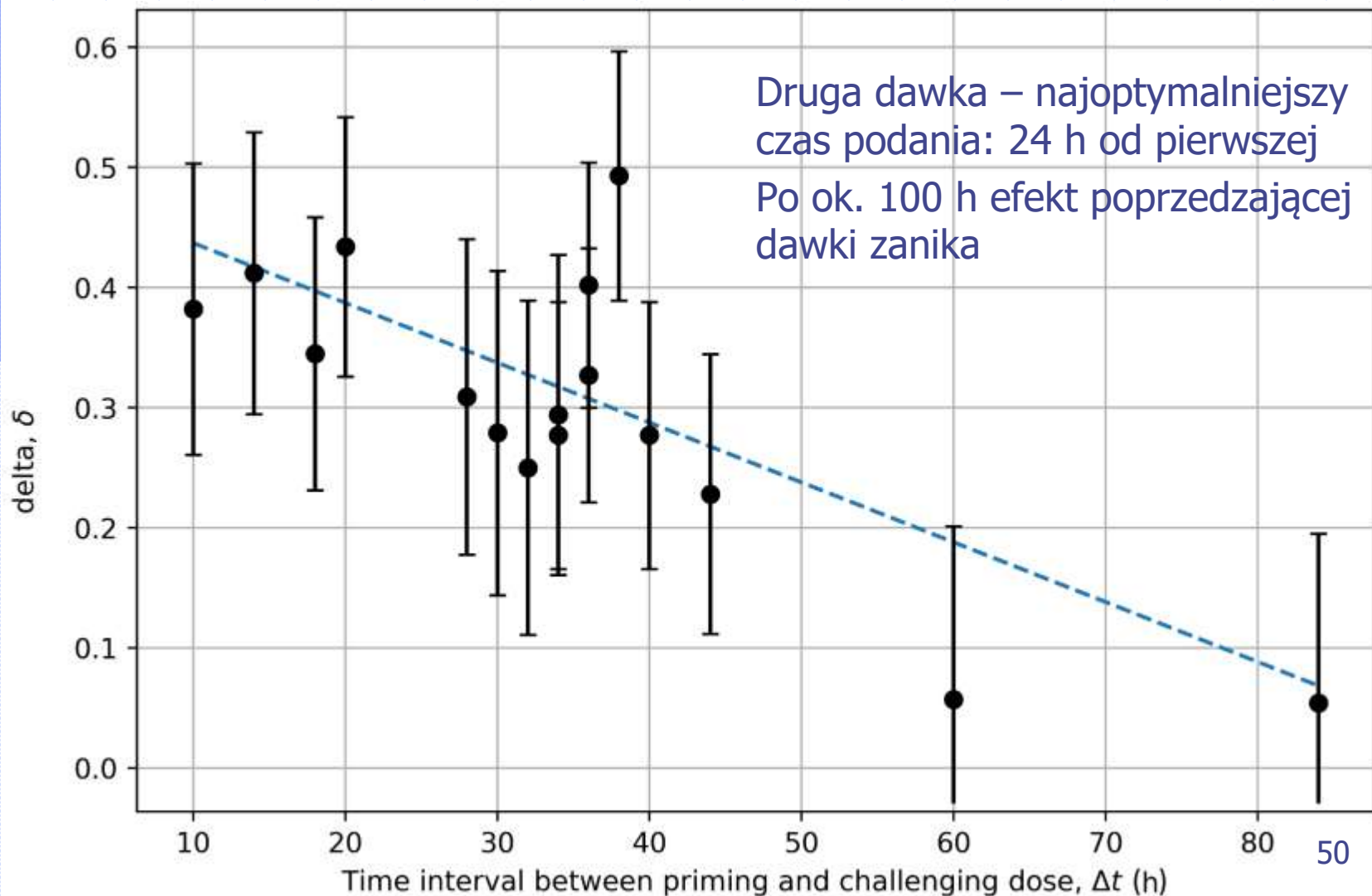
Human lymphocytes from six donors were treated with 5 cGy of X-rays followed by 200 or 400 cGy in the first 15 min after 0.1 h incubation. Cell survival, the cytogenetic chromosome and cell survival. These

Duży zbiór danych został opublikowany także przez zespół Day et al. (mutacje w mysich komórkach śledziony i prostaty)

Analiza obszernych danych zespołu prof. Shadley'a



Analiza obszernych danych zespołu prof. Shadley'a



Priming dose effect – inne przykładowe dane eksperymentalne

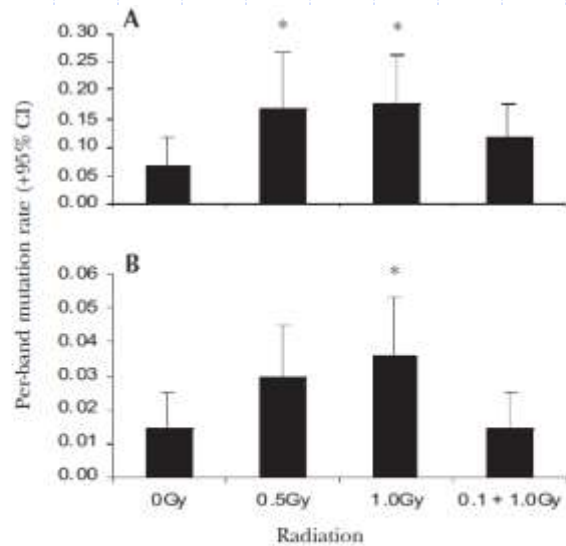
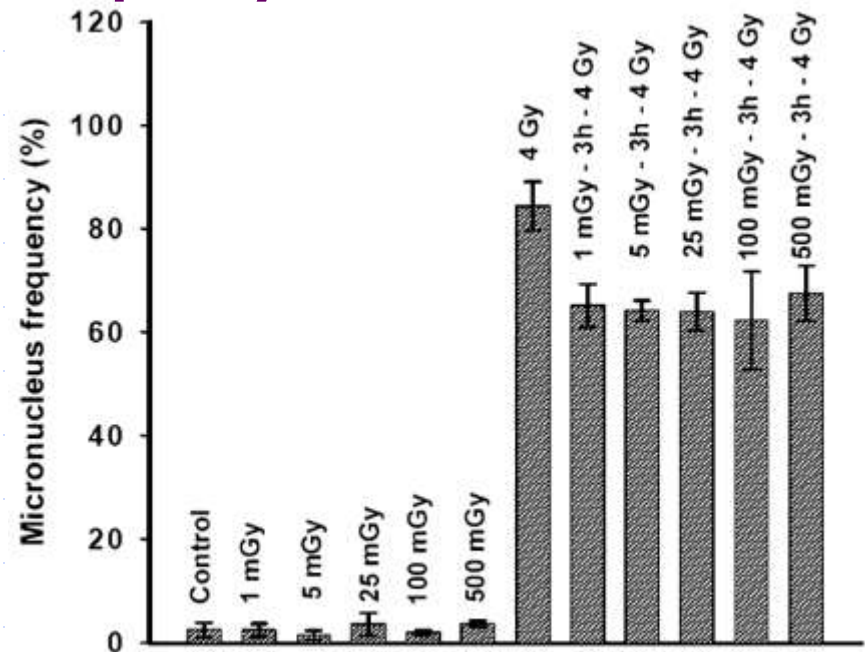


FIGURE 1. Overall germ line mutation rates at ESTR loci in groups of mice where males were treated with four different doses of ionizing radiation from a cesium-137 source. Mutation rates were determined using (a) single locus markers MstI-hm and Hm-2 pooled, and (b) multilocus probe MMS10. Asterisks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

Efekt ten można
oczywiście modelować



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).

MODELE OPISUJĄCE EFEKT POPRZEDZAJĄCEJ DAWKI

MODEL YONEZAWY- SMIRNOWEJ

Health Physics, 85 (2003) 151-158

Model Yonezawy-Smirnowej

- ◆ Jest to pierwszy całościowy model opisujący efekt Yonezawy
- ◆ Powstał w 2003 roku na bazie wcześniejszych prac prof. Smirnowej dotyczących badań radiacyjnej odpowiedzi adaptacyjnej rosyjskich kosmonautów; korzysta z modelu tarczy
- ◆ Model ten został stworzony w oparciu o dane dotyczące przeżywalności napromieniowanych myszy i opisuje cztery ważne typy komórek krwi (trombocyty, erytrocyty, limfocyty i granulocyty)
- ◆ Model ten jest przykładem tzw. biologii matematycznej

Model Yonezawy-Smirnowej

- ◆ Model zakłada podział komórek na trzy kategorie ze względu na wiek komórek oraz podział na trzy kategorie ze względu na doznane przez komórkę uszkodzenia
- ◆ Model bazuje na układzie wielu równań różniczkowych opisujących dynamikę koncentracji komórek w zależności od schematu napromieniowania (układ równań zawiera bardzo dużą liczbę nieznanych parametrów!)
- ◆ Przy pomocy modelu można symulować dynamikę koncentracji takich komórek jak:
 - Trombocyty
 - Erytrocyty
 - Limfocyty
 - Granulocyty

Podział komórek na kategorie

◆ Ze względu na wiek komórek:

- Komórki macierzyste szpiku kostnego X_1
- Dojrzewające i niepodzielne komórki X_2
- Dojrzałe komórki krwi X_3

◆ Ze względu na doznane uszkodzenia:

- Nieuszkodzone komórki X_i
- Uszkodzone komórki X_{di} (komórki które obumierają w ciągu 1-2 dni po napromieniowaniu)
- Silnie uszkodzone komórki X_{hdi} (komórki które obumierają w ciągu 4-7 godzin po napromieniowaniu)

Układ wielu równań różniczkowych

- ◆ Model Yonezawy-Smirnowej opisuje zmiany koncentracji komórek w czasie za pomocą układu wielu równań różniczkowych

$$\frac{dx_1}{dt} = Bx_1 - \gamma x_1 - \frac{\dot{D}}{D_1} x_1$$

$$\frac{dx_{di}}{dt} = \frac{\dot{D}}{D_i} \frac{1}{1+\rho_i} x_i - \nu_1 x_{di}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \gamma x_1 - \delta x_1 - \frac{\dot{D}}{D_2} x_2$$

$$\frac{dx_{hdi}}{dt} = \frac{\dot{D}}{D_i} \frac{\rho_i}{1+\rho_i} x_i - \nu_2 x_{hdi}$$

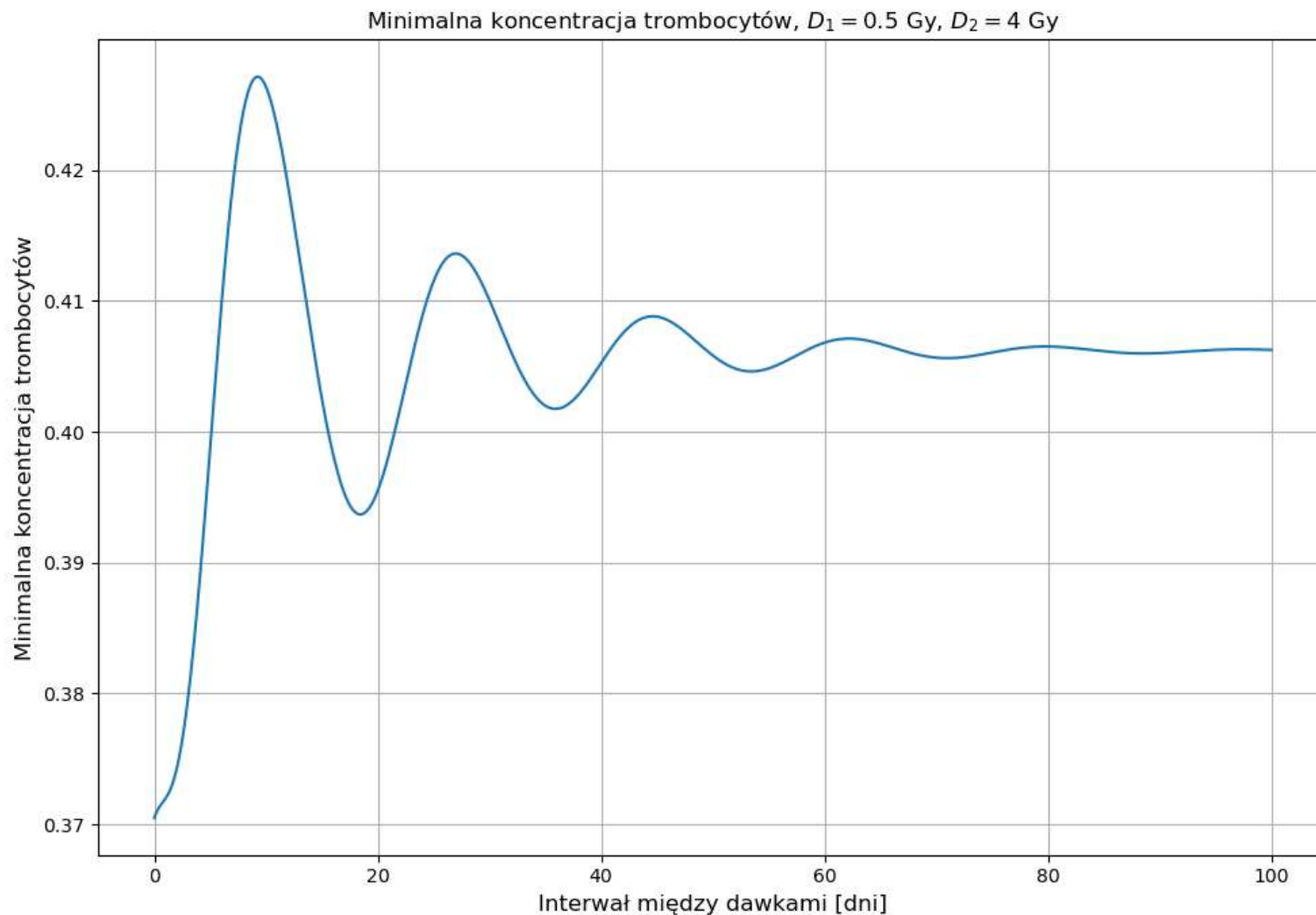
$$\frac{dx_3}{dt} = \delta x_2 - \psi x_3 - \frac{\dot{D}}{D_3} x_3$$

$$\frac{dI}{dt} = G \sum_i [\theta_i (x_i + \Phi x_{di} + \Gamma x_{hdi})] - HI$$

- ◆ Model ma bardzo wiele parametrów wejściowych

Przykładowe wyniki

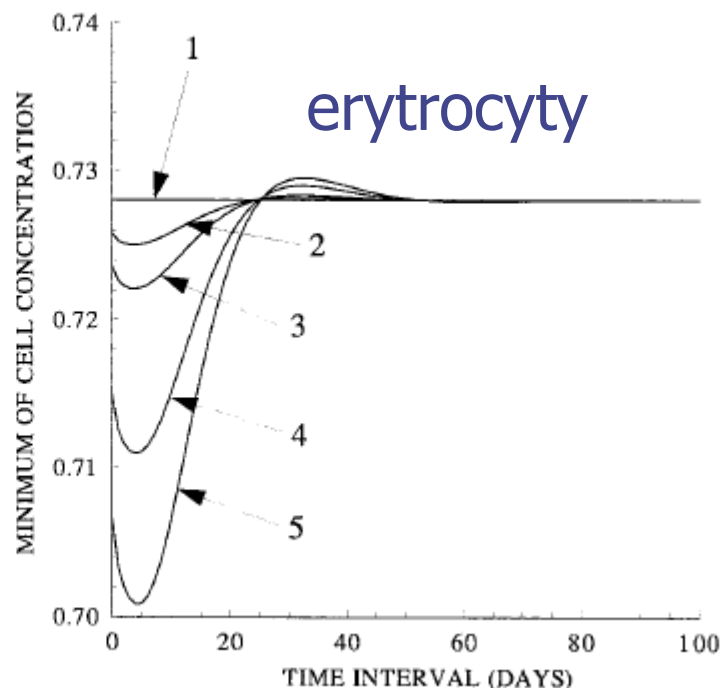
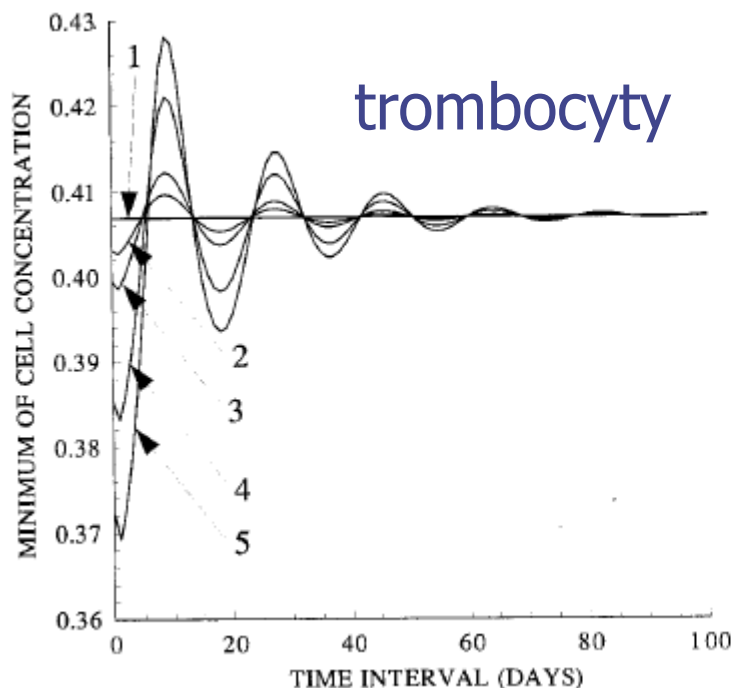
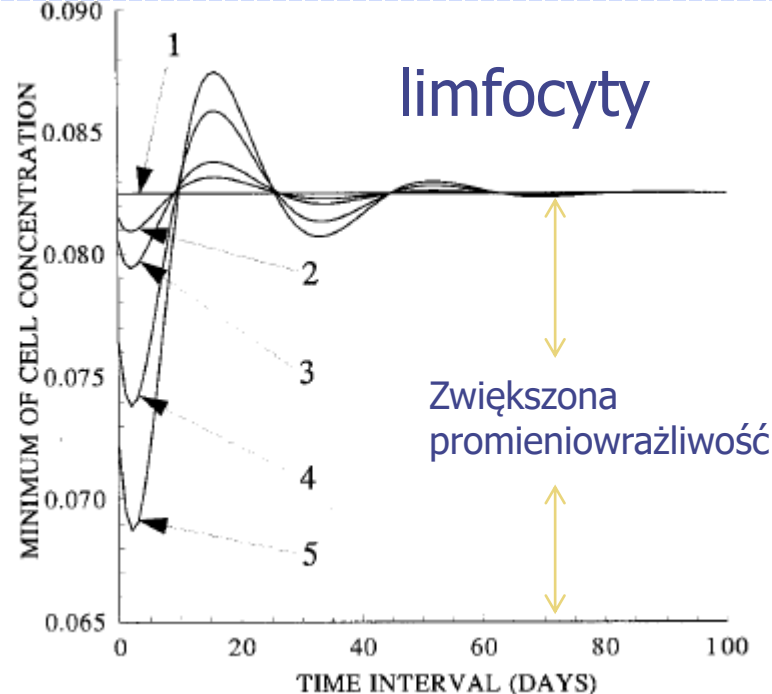
Slajd dzięki uprzejmości
p. Rafała Jarmakiewicza



Uzyskane wyniki symulacji odpowiedzi adaptacyjnej przy użyciu modelu Yonezawy i Smirnowej.
Parametry zostały znalezione w oparciu o dane eksperymentalne - SMIRNOVA, O. A.; YONEZAWA, M.
Radioprotection effect of low level preirradiation on mammals: modeling and experimental investigations.
Health physics, 2003, 85.2: 150-158.

Przykładowe wyniki

minimalna koncentracja danego typu komórek po otrzymaniu dawki $D_2=4$ Gy oscyluje w zależności od czasu od dawki poprzedzającej D_1 równej kolejno 0, 0,05, 0,1, 0,3 i 0,5 Gy (oznaczenia 1-5 na rys.)



Przykładowe wyniki

- ◆ wyniki modelowania zgadzają się z danymi eksperymentalnymi na myszach
- ◆ przykładowy wynik pokazuje 1. okres zwiększonej promieniowrażliwości; 2. okres przypada między 24 a 32 dniem
- ◆ promieniowrażliwość dla myszy poddanych działaniu dawki poprzedzającej powraca po ok. 3 miesiącach do poziomu normalnego (homeostaza)

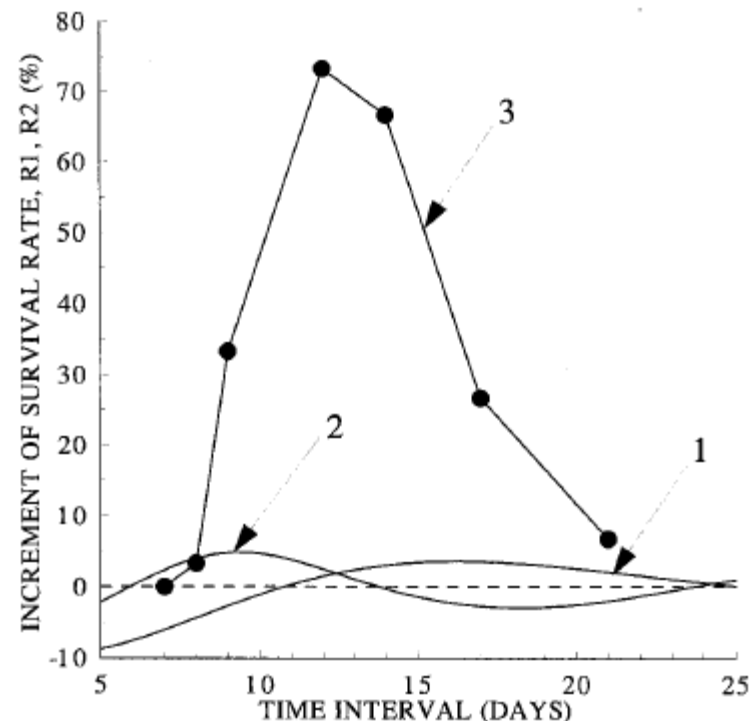


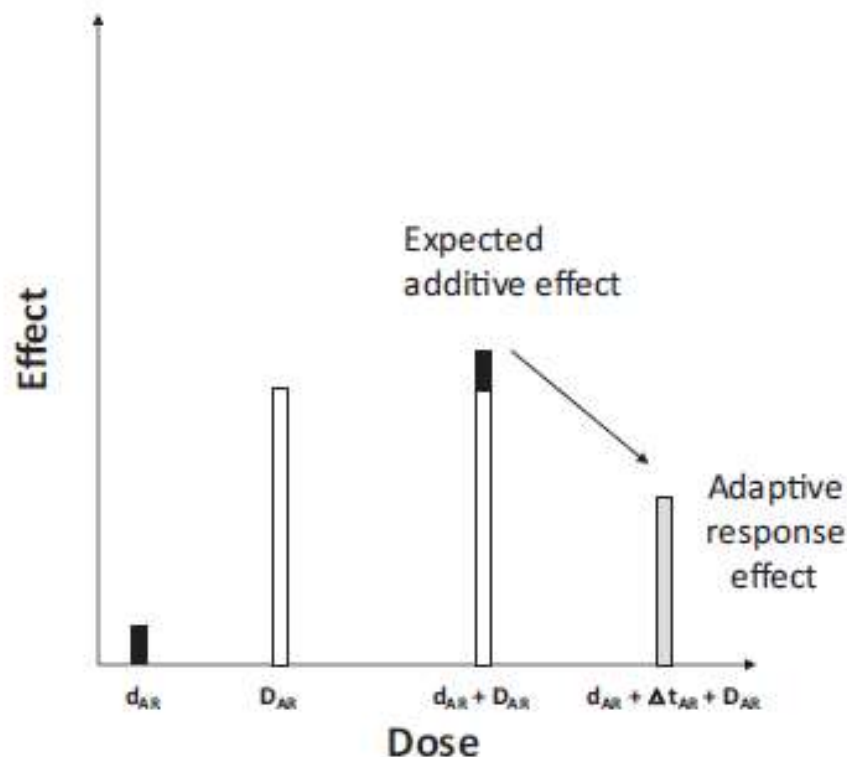
Fig. 5. The increment of radioresistance calculated in the framework of the lymphopoiesis model [function $R1(T)$, curve 1] and of the thrombocytopoiesis model [function $R2(T)$, curve 2] at the priming dose D' of 0.45 Gy and the challenge dose D of 6.75 Gy. The respective experimental data on the increment of survival rate obtained at the same values of D' and D are presented here by circles and polygonal line 3.

MODELE OPISUJĄCE EFEKT POPZRZEDZAJĄCEJ DAWKI

MODEL FRANCUSKI DEVIC'A-FORAY'A

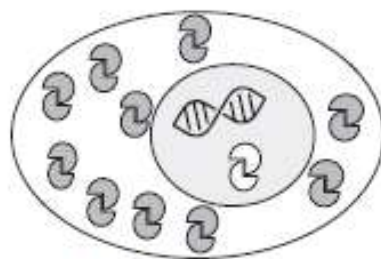
Model francuski

- Model ten był już częściowo omawiany przy okazji opisów modeli odpowiedzi adaptacyjnej

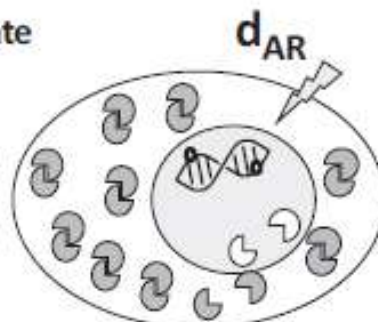


infra-additive effect observed after the succession of a priming d_{AR} and a challenging dose D_{AR} separated by a period of time Δt_{AR} (the $d_{AR} + \Delta t_{AR} + D_{AR}$ scenario).

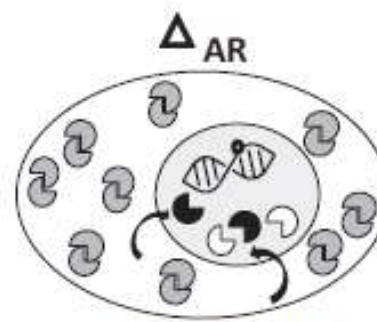
A Spontaneous state



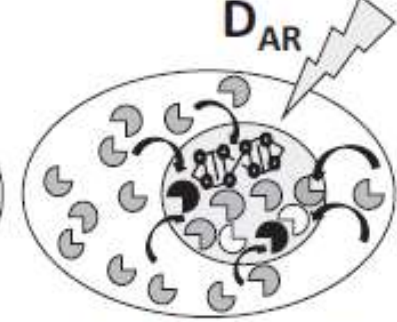
ATM dimers are mainly in the cytoplasm



ATM monomerization and ATM nucleoshuttling

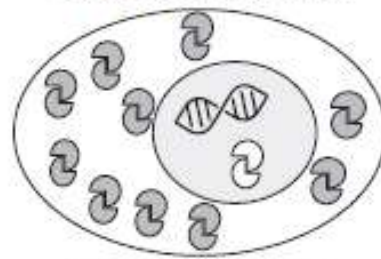


ATM nucleoshuttling DSB recognition and DSB repair

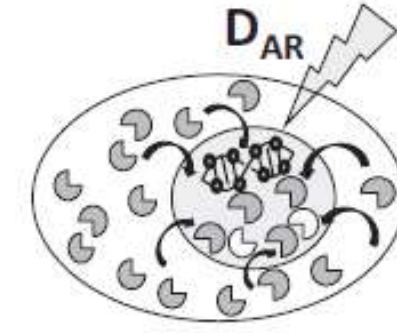


ATM monomerization +++
ATM nucleoshuttling +++
Rapid DSB recognition +++
DSB repair +++

B Spontaneous state



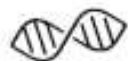
ATM dimers are mainly in the cytoplasm



ATM Monomerization +++
ATM nucleoshuttling ++
DSB recognition +
DSB repair ++



Nucleus



DNA



DNA double-strand breaks



Ionizing radiation



Spontaneous nuclear ATM Dimers



Spontaneous cytoplasmic ATM Dimers



ATM monomers from d_{AR}

General model for adaptive response (AR) based on the theory of the ATM nucleo-shuttling. The scenario $d_{AR} + \Delta t_{AR}$ produces a significant excess of active ATM monomers in the nucleus before the exposure to D_{AR} . As a result, more double-strand break (DSB) are recognized by non-homologous end joining (NHEJ) after $d_{AR} + \Delta t_{AR} + D_{AR}$ (panel A) than after D_{AR} (panel B); radiosensitivity and radio-susceptibility decrease.

MODELE OPISUJĄCE EFEKT POPPRZEDZAJĄCEJ DAWKI

MODEL WŁOSKI - ESPOSITO ET AL.

Model włoski

- ◆ Model ten wychodzi od modelu „lethal-potentially lethal” (omawialiśmy go przy okazji modeli krzywych przeżywalności)
- ◆ Podstawą jest układ równań różniczkowych, które moduluja
 - efektywność naprawy DNA
 - stężenie wolnych rodników powstałych po napromienieniu
 - indukcję enzymów antyoksydacyjnych

$$\frac{dN_{PL}}{dt} = \eta_{PL}\dot{D} - \varepsilon_{PL}N_{PL} - \varepsilon_{2PL}(N_{PL})^2 + \nu_{PL}(N_R - N_{R0}),$$

$$\frac{dN_L}{dt} = \eta_L\dot{D} + \varepsilon_{2PL}(N_{PL})^2,$$

$$\begin{aligned} \frac{d\varepsilon_{PLA}}{dt} &= \eta_1(N_{PL})^2 \\ &\times \exp\left[-\frac{(N_{PL} - N_{NPL})^2}{2\sigma^2}\right] \vartheta\left(\frac{dN_{PL}}{dt}\right) \\ &- \nu_1(\varepsilon_{PLA} - \varepsilon_{PL0}), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\varepsilon_{PL}}{dt} &= -\nu_M(\varepsilon_{PL} - \varepsilon_{PLA})\theta(\varepsilon_{PLA} - \varepsilon_{PL}) \\ &- \nu_R(\varepsilon_{PL} - \varepsilon_{PLA})\theta(\varepsilon_{PL} - \varepsilon_{PLA}), \end{aligned}$$

$$\frac{dN_R}{dt} = \eta_2\dot{D} - \varepsilon_2N_X(N_R - N_{R0}),$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_{XA}}{dt} &= \eta_3(N_{PL})^2 \\ &\times \exp\left[-\frac{(N_{PL} - N_{NPL})^2}{2\sigma^2}\right] \vartheta\left(\frac{dN_{PL}}{dt}\right) \\ &- \nu_2(N_{XA} - N_{X0}), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dN_X}{dt} &= -\nu_M(N_X - N_{XA})\theta(N_{XA} - N_X) \\ &- \nu_R(N_X - N_{XA})\theta(N_X - N_{XA}). \end{aligned}$$

Model włoski

- ◆ Status L – lethal
- ◆ Status PL – potentially lethal (naprawialny)
- ◆ N_X – stężenie enzymów antyoksydacyjnych
- ◆ N_R – stężenie rodników
- ◆ ε - naprawa

Model włoski

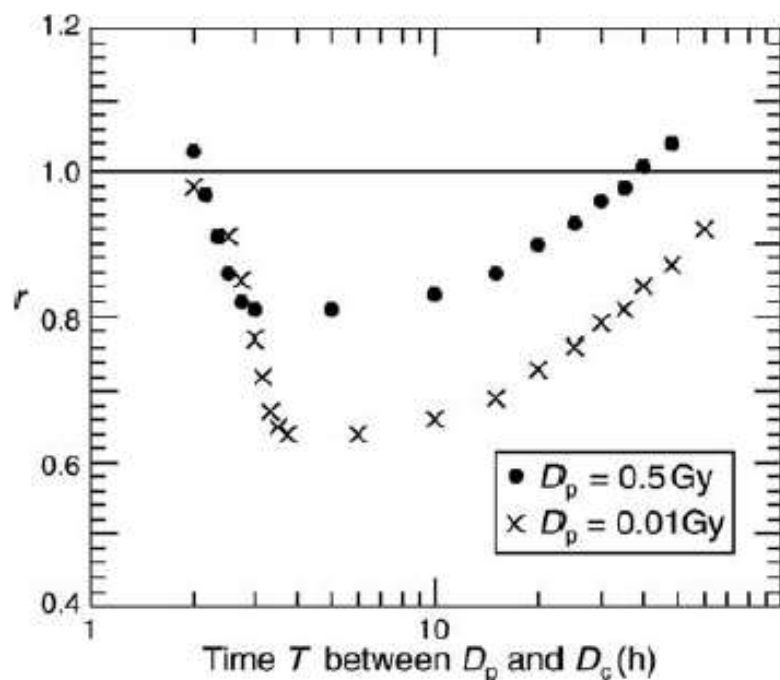


Figure 1. Plot of the ratio r between N_L , calculated for the sequence 'priming dose, 4 h, challenging dose, 3 h', and N_L , calculated for the sequence 'challenging dose, 3 h' versus time interval T between the priming dose D_p and the challenging dose D_c . Both the priming doses of 0.5 and 0.01 Gy were delivered at 0.01 Gy min^{-1} , followed by a challenging dose of 1.5 Gy, delivered at 1 Gy min^{-1} .

To better investigate the presence or the absence of AR, the ratio r of N_L , calculated for the sequence 'priming dose, 4 h, challenging dose, 3 h, to N_L , calculated for the sequence 'challenging dose, 3 h, was defined:

$$r = \frac{N_L(D_p, 4 \text{ h}, D_c, 3 \text{ h})}{N_L(D_c, 3 \text{ h})}.$$

Only when r is lower than 1, an AR occurs. According to the LPL model, 3 h after the challenging dose all the remaining potentially lethal lesions are fixed and become lethal. The relationship of r and time interval T between the priming and the challenging doses for the two priming doses of 0.01 and 0.5 Gy (both at 0.01 Gy min^{-1}) is shown in Figure 1. In this case, adaptation was obtained for a time interval T ranging from 2 to 4 h up to 40–50 h. For the priming dose of 0.5 Gy, the r value is higher than that at the priming dose of 0.01 Gy for each time interval T greater than or equal to 3 h.

Model włoski

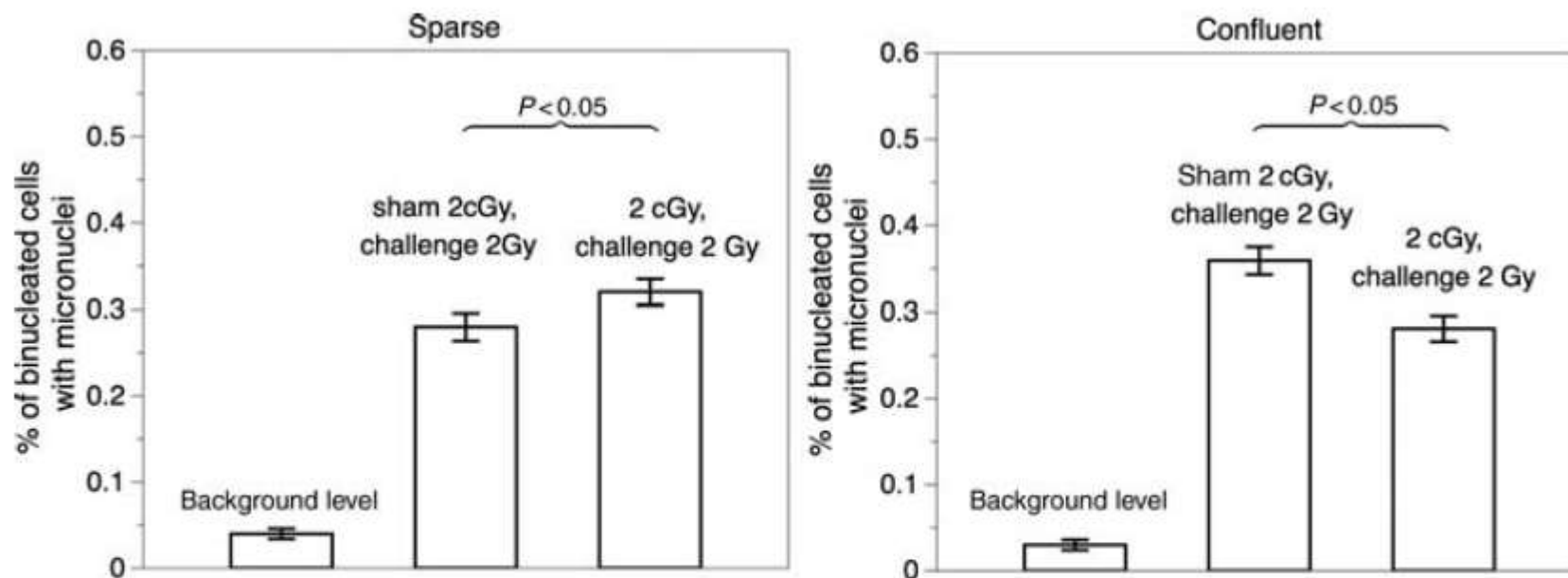
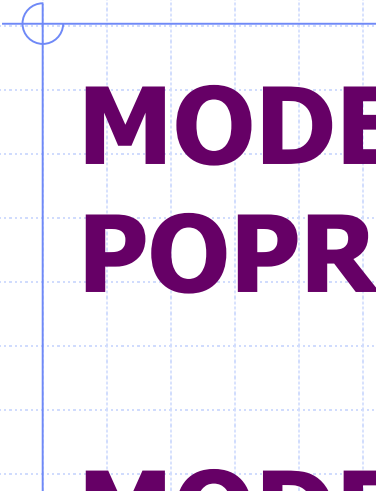


Figure 2. Percentage of micronuclei induction in adapted and/or challenged cells. The left panel refers to one example from three independent repeats that were conducted using sparse cells at the time of irradiation, while the right panel refers to confluent cultures. Error bars indicate standard errors estimated from single experiments assuming Poisson statistics. p values indicate χ^2 -tests on 2×2 contingency tables with one degree of freedom.



MODELE OPISUJĄCE EFEKT POPPRZEDZAJĄCEJ DAWKI

MODEL NCBJ

Model NCBJ

- ◆ Model polski, rozwijany w Narodowym Centrum Badań Jądrowych (NCBJ)
- ◆ Bazuje na opisanym już wcześniej rozkładzie prawdopodobieństwa zajścia odpowiedzi adaptacyjnej od pojedynczego impulsu dawki D jako:

$$p_{AR} = \alpha_0 D^2 t^2 e^{-\alpha_1 D - \alpha_2 t}$$

a więc ma mocne biofizyczne podstawy – rozkład ten zależy od dawki i czasu

- ◆ Nie jest więc modelem deterministycznym, a stochastycznym – zjawisko odpowiedzi adaptacyjnej, a co za tym idzie efekt Rapera-Yonezawy, mogą pojawić się tylko z pewnym prawdopodobieństwem, co jest bliższe rzeczywistości

Model NCBJ – uszkodzenia DNA

- Model zakłada, że każdy otrzymany impuls dawki D generuje pewną liczbę natychmiastowych i bezpośrednich uszkodzeń DNA, ozn. jako N , przy czym relacja ta jest liniowa:

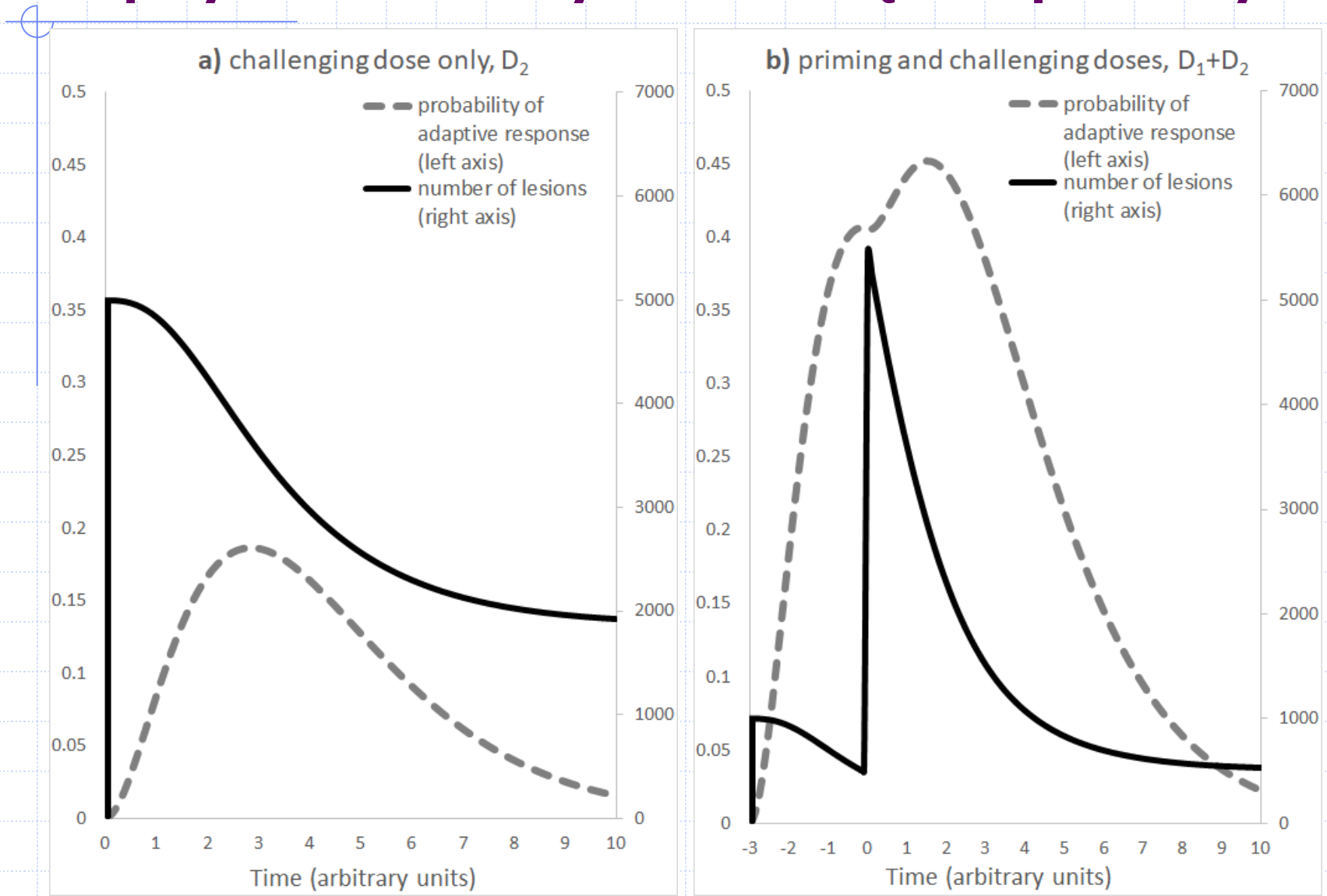
$$N = \mu_0 + \mu_1 D \approx \mu_1 D$$

↑
Spontaniczne uszkodzenia
(niezwiązane z
promieniowaniem), czyli tło

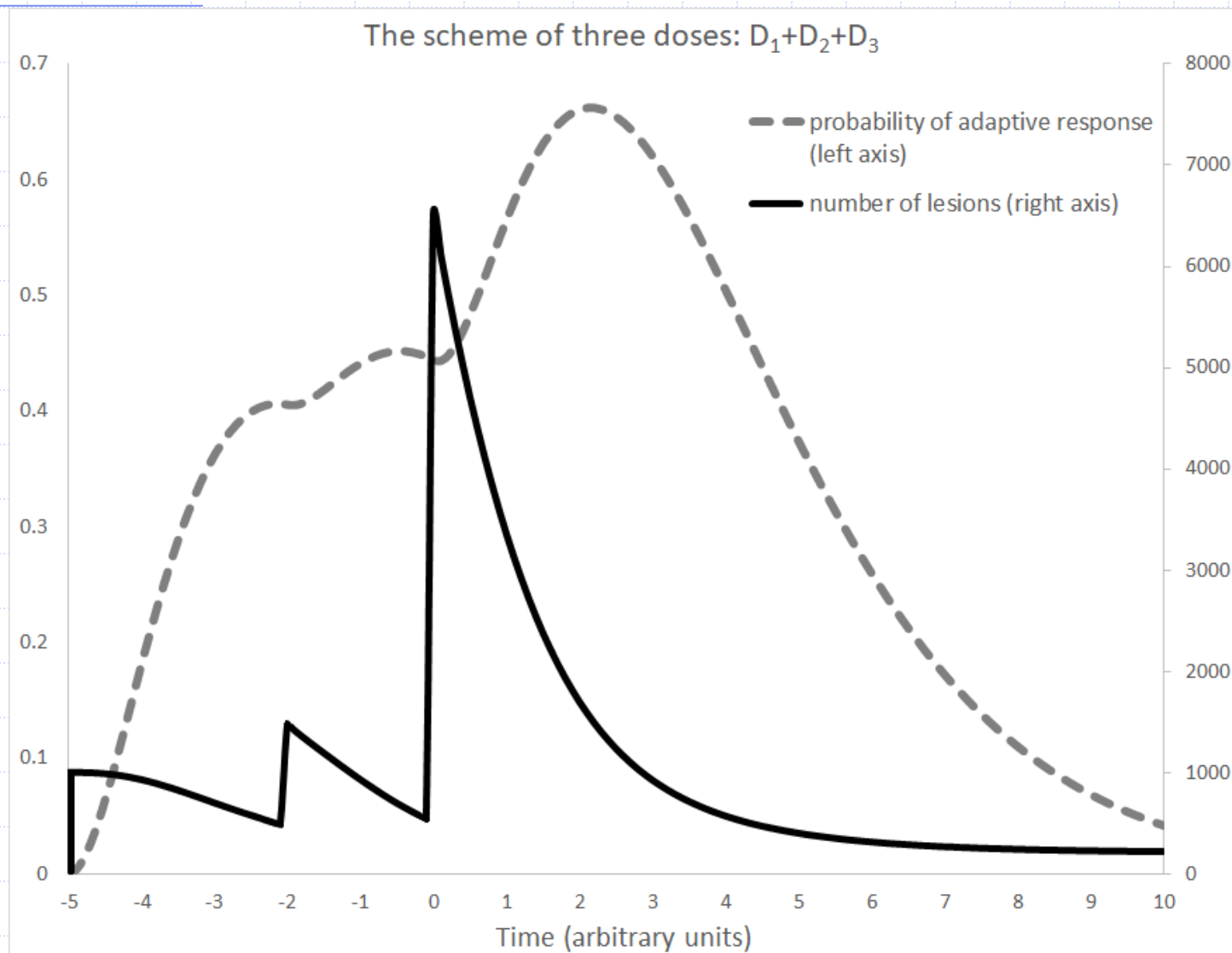
- Łączymy liczbę powstałych uszkodzeń oraz odpowiedź adaptacyjną, która przyczynia się do ich naprawy:

$$dN = -Np_{AR}dt \quad \longrightarrow \quad N(T) = N_0 e^{-\xi_D P(T)}$$

Jak odpowiedź adaptacyjna wpływa na dynamikę naprawy



Dla dwóch dawek poprzedzających



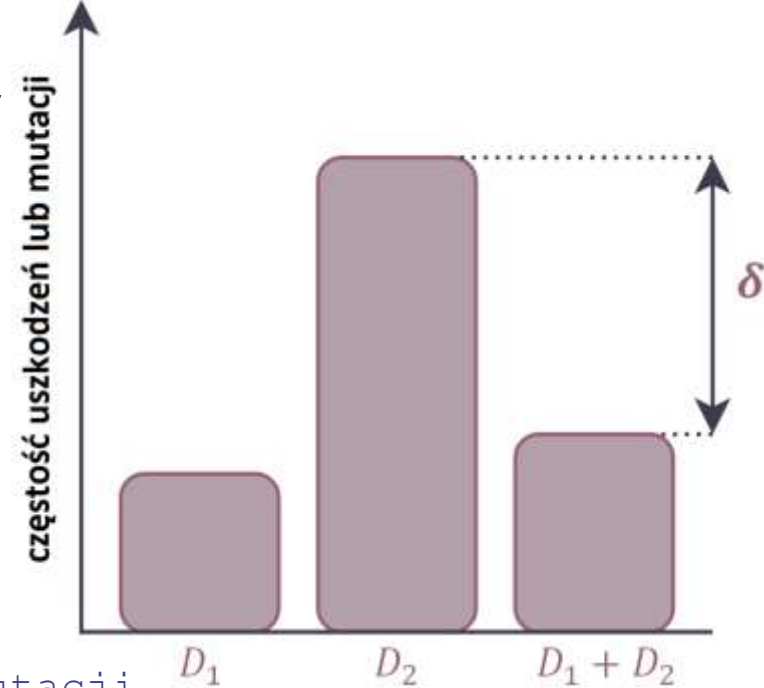
Poziom efektu Yonezawy - parametr delta

- ◆ Na podstawie wyprowadzonej funkcji $N(T)$ można wyznaczyć parametr δ :

$$\delta = 1 - \frac{N_{1+2}}{N_2}$$

Liczba uszkodzeń / mutacji DNA dla dawek $D_1 + D_2$

Liczba uszkodzeń / mutacji DNA dla jednej dawki D_2



- ◆ Parametr δ bezpośrednio ukazuje o ile mniej odczuwalne będą skutki dawki docelowej D_2 gdy najpierw organizm zostanie napromieniowany mniejszą dawką D_1

Parametr delta

◆ W szczególności dla momentu T od podania dawki D_2 , na podstawie podanych wcześniej równań, można wyliczyć parametr delta jako:

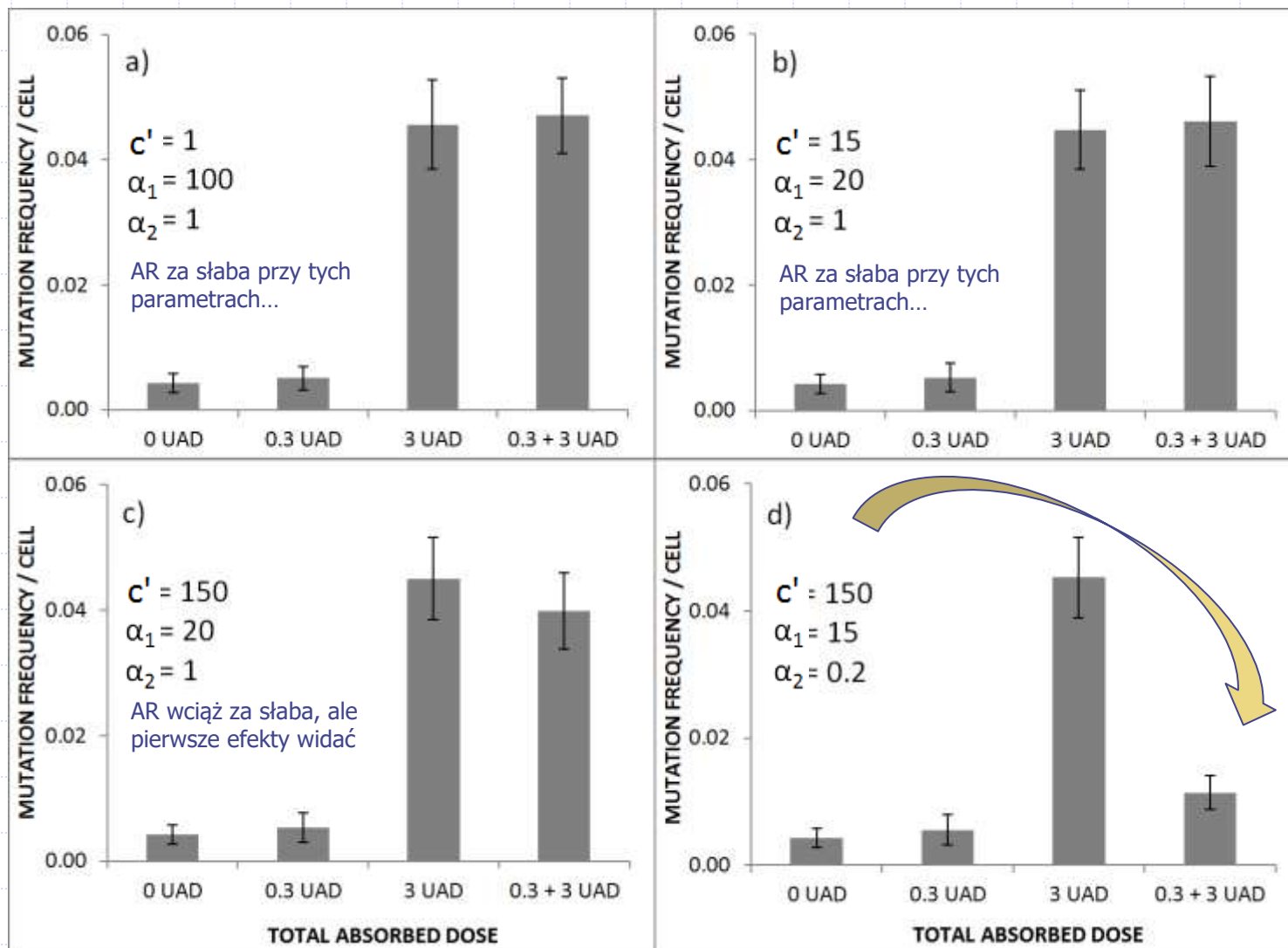
$$\delta = 1 - e^{-\xi_{D1}P_2} - \frac{D_1}{D_2} e^{-\xi_{D1}(P_1+P_2)}$$

◆ gdzie: $\xi_D = \frac{\alpha_0}{\alpha_2^3} D^2 e^{-\alpha_1 D}$, $\int_0^{\Delta t} p_{AR} dt = \xi_D P_1$, $\int_{\Delta t}^T p_{AR} dt = \xi_D P_2$

Fornalski K.W., Adamowski Ł., Dobrzyński L., Jarmakiewicz R., Powojńska A., Reszczyńska J. 'The radiation adaptive response and priming dose influence: the quantification of the Raper-Yonezawa effect and its three-parameter model for postradiation DNA lesions and mutations'. Radiation and Environmental Biophysics, in-press, 2022, DOI: 10.1007/s00411-022-00963-9

Modelowanie *priming dose effect*

- efekt występuje dla silnej odpowiedzi adaptacyjnej



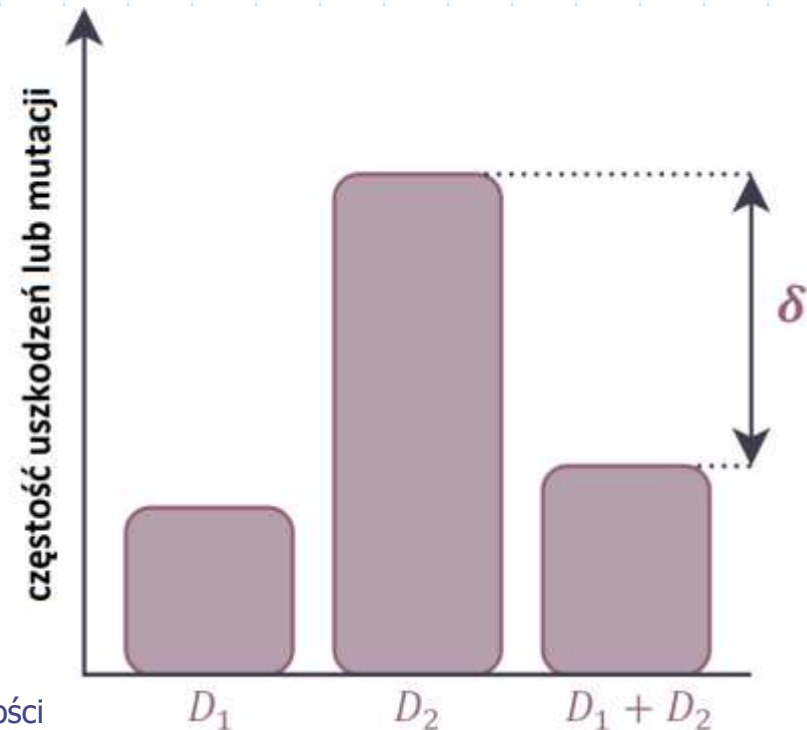
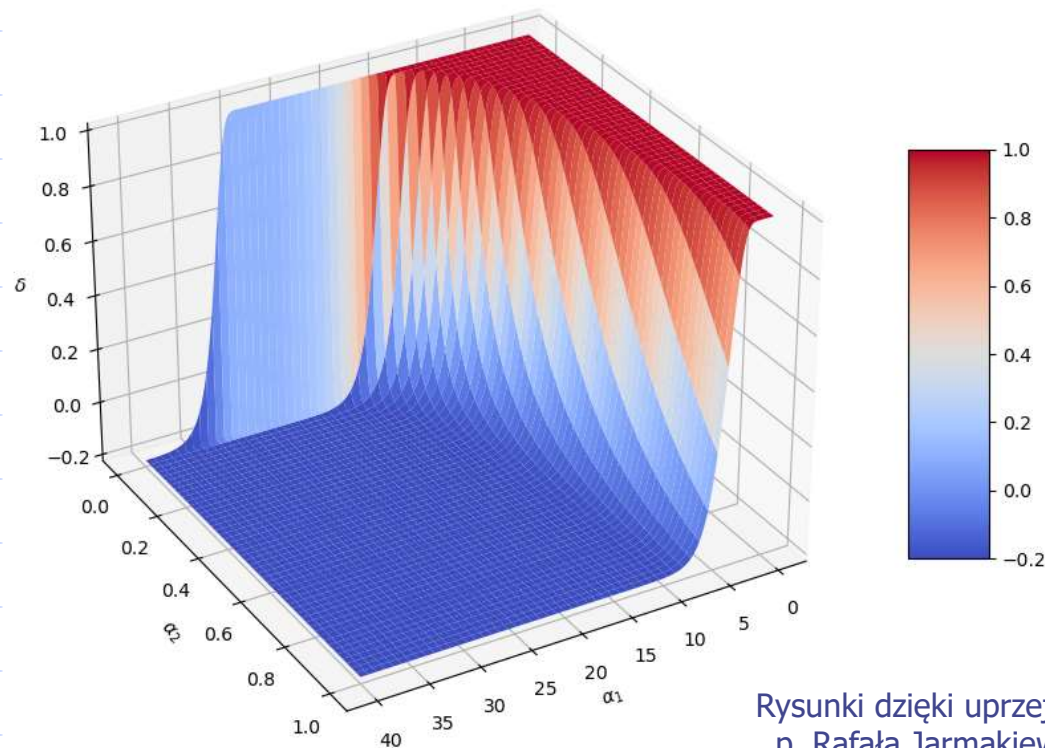
Parametry modelu

- ◆ Rozkład prawdopodobieństwa dla zajścia odpowiedzi adaptacyjnej, p_{AR} , zależy od trzech parametrów: α_0 , α_1 i α_2
- ◆ Parametry te zależą od takich zmiennych jak typ komórki czy gatunek organizmu, a także promieniowrażliwości
- ◆ W związku z tym na podstawie danych eksperymentalnych można parametry te oszacować

Parametry modelu

- ◆ Przedziały możliwych wartości parametrów α_0 , α_1 i α_2 są jednak dość wąskie, gdzie parametr δ przyjmuje wartość od $\delta_{\min} < 0$ do 1

Wykres funkcji δ przy ustalonym parametrze $\alpha_0=50$, $D_1=1$, $D_2=5$, $\Delta t=3$



Rysunki dzięki uprzejmości
p. Rafała Jarmakiewicza

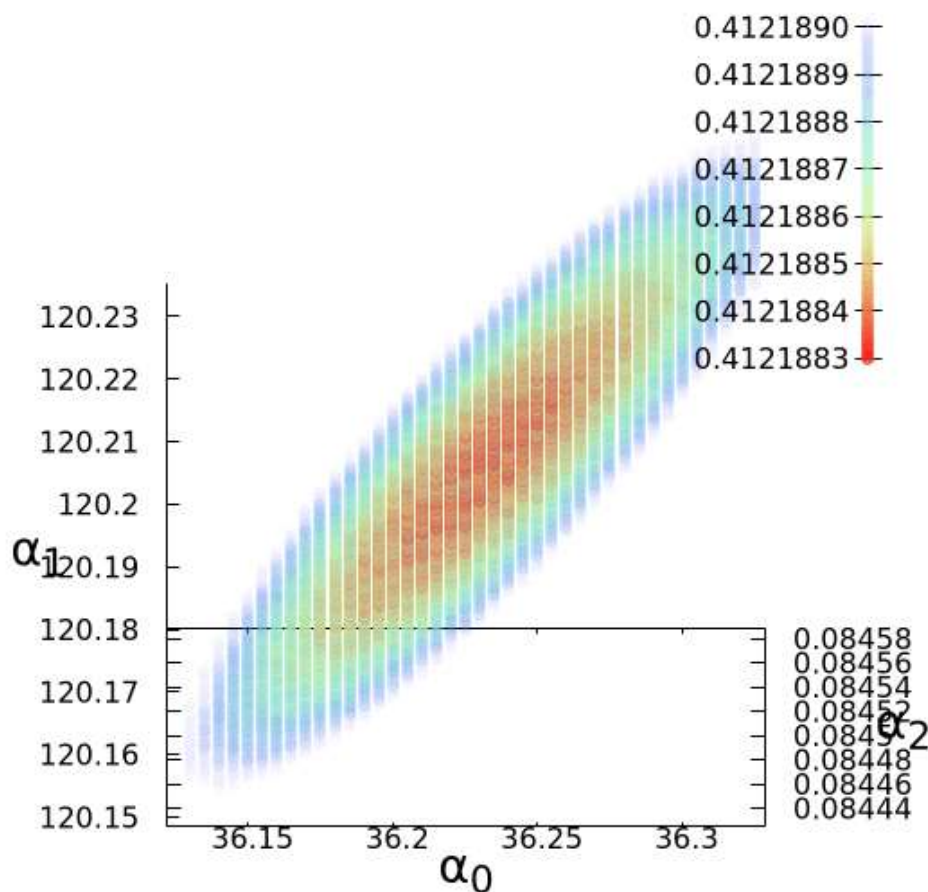
Przykładowe wyniki

Wartości parametrów alfa dla limfocytów krwi obwodowej człowieka

$$\alpha_0 = 36.2^{+8.3}_{-8.0} \text{ Gy}^2\text{h}^{-3}$$

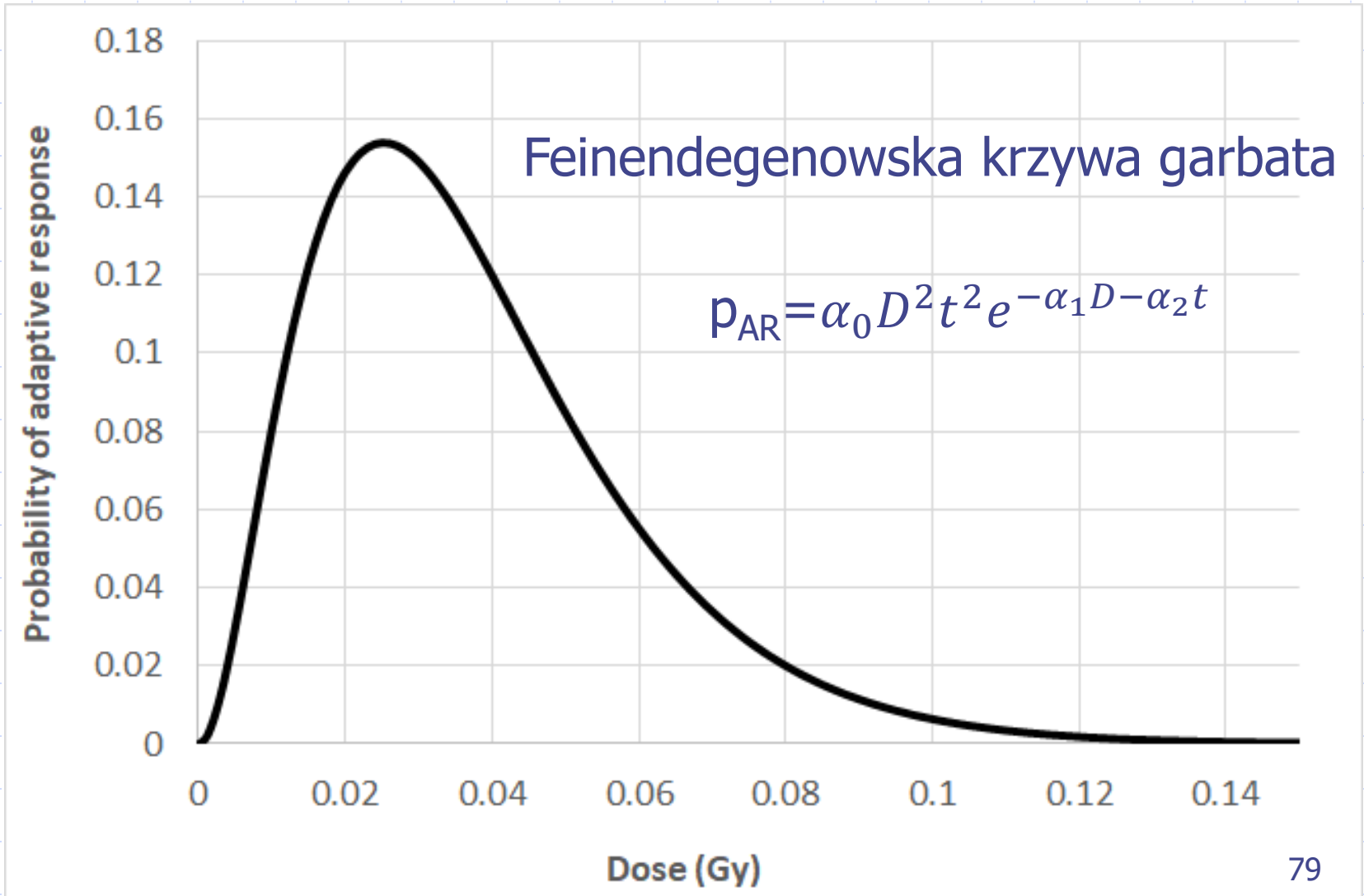
$$\alpha_1 = 120.2^{+2.6}_{-1.5} \text{ Gy}^{-1}$$

$$\alpha_2 = 0.0845^{+0.0085}_{-0.0060} \text{ h}^{-1}$$



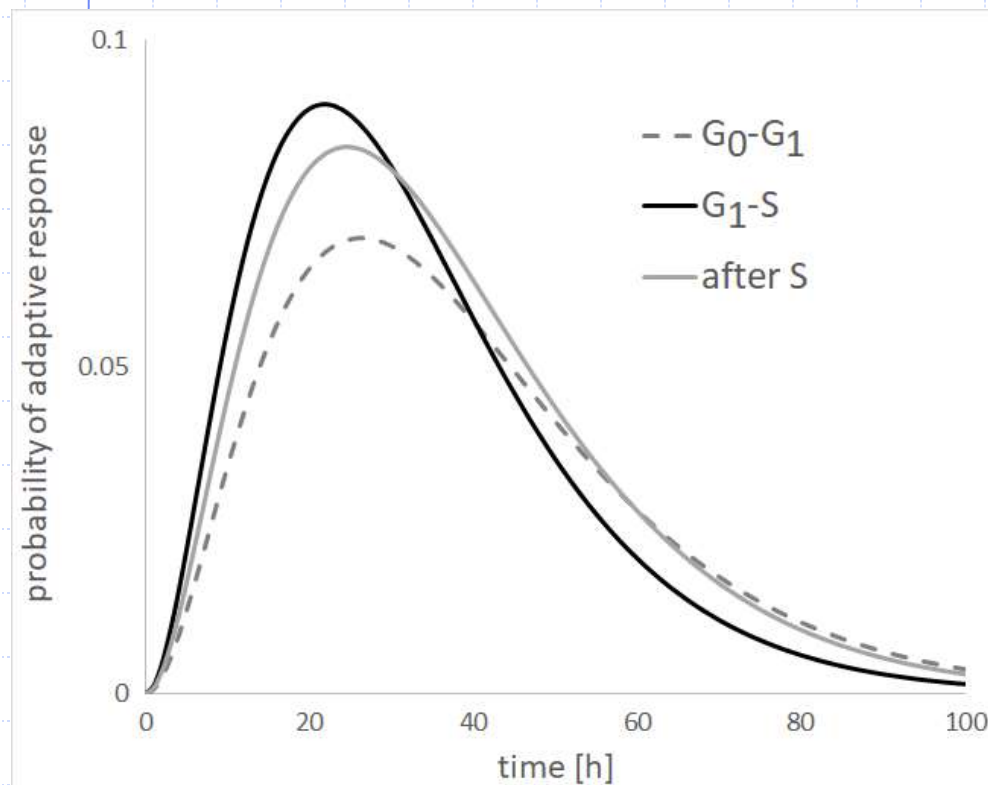
Parametry alfa zostały wyznaczone za pomocą algorytmu genetycznego na podstawie wyników badań eksperymentalnych prof. Shadley'a na ludzkich limfocytach

Funkcja prawdopodobieństwa odpowiedzi adaptacyjnej w zależności od wartości dawki poprzedzającej (limfocyty ludzkie)



Funkcja odpowiedzi adaptacyjnej w zależności od czasu i fazy cyklu komórkowego

- ◆ Dane Shadley'a zawierają również rozróżnienie w zależności od fazy cyklu komórkowego



Z przeprowadzonej analizy wynika, iż najsilniejsza odpowiedź adaptacyjna (czarna funkcja z lewej strony) odpowiada najmniejszej promieniowrażliwości komórkowej

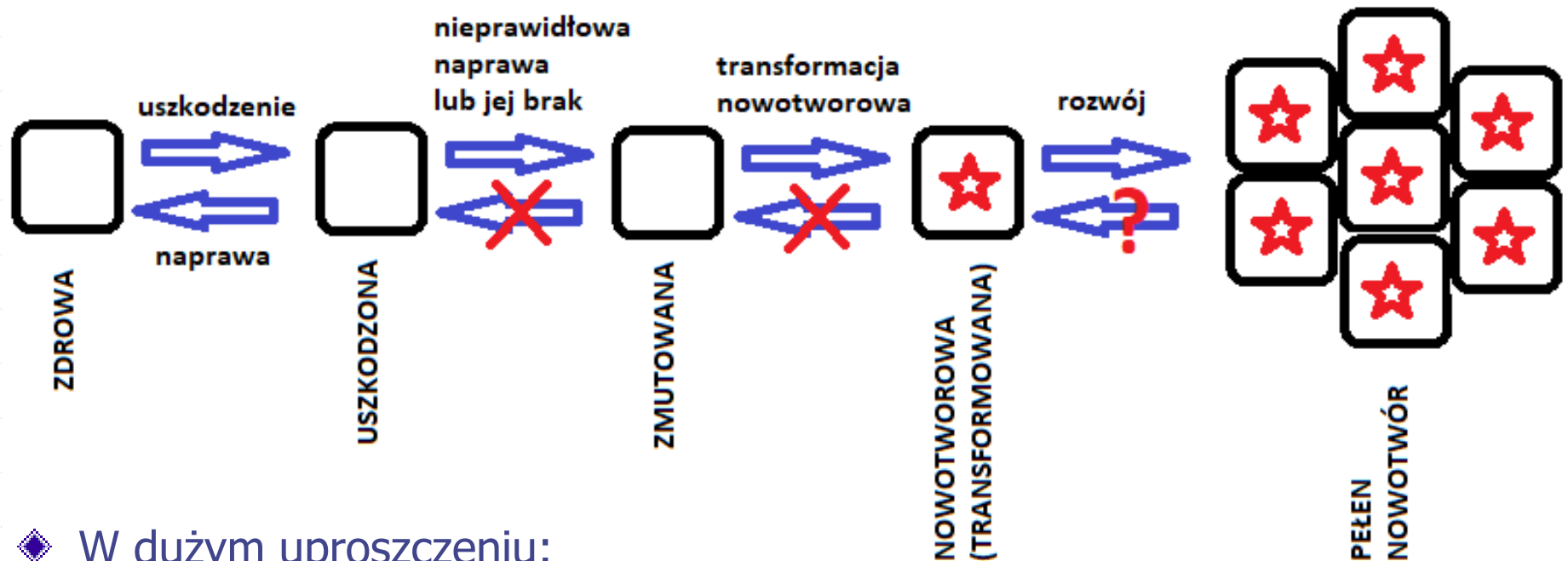


OD FOTONU DO NOWOTWORU

- USZKODZENIA**
- MUTACJE**
- TRANSFORMACJA
NOWOTWOROWA**

Od zdrowej komórki do komórki nowotworowej

UPROSZCZONY SCHEMAT KANCEROGENEZY KOMÓRKOWEJ



◆ W dużym uproszczeniu:

- komórka zdrowa ulega uszkodzeniu DNA (np. promieniowanie)
- Uszkodzenie może być naprawione lub nie
- Nieprawidłowa naprawa prowadzi do mutacji (stabilnej zmiany, której nie da się już naprawić)
- Nagromadzenie się mutacji (od 2 do ok. 8 mutacji) może doprowadzić do transformacji nowotworowej (neoplastic transformation)
- Komórka nowotworowa może zainicjować właściwy nowotwór (guz, tumor)



UPROSZCZONY MODEL POWSTAWANIA POPROMIENNYCH USZKODZEŃ DNA W KOMÓRCIE

Uszkodzenia popromienne DNA

- ◆ Na potrzeby modelowania zawężymy je w tym momencie jedynie do uszkodzeń szybkich, tj. powstałych w chwili oddziaływania promieniowania z DNA, w skutek przede wszystkim aktów jonizacji
- ◆ Kluczowe jest odniesienie się do przekrojów czynnych (σ) na oddziaływanie promieniowania z materią komórki/organizmu
- ◆ Rozkład p-twa zaistnienia uszkodzenia (ang. *lesion*) przedstawia się więc następująco:

$$P_L = \textit{const} \sigma P_{hit}$$

P_{hit} – czyli prawdopodobieństwo uszkodzenia DNA w komórce

- ◆ Kluczowe jest określenie, czy cząstka promieniowania jonizującego oddziaływała z cząstką wchodzącą w skład DNA
- ◆ Do tego celu posłużymy się omówionym już przy innej okazji modelem tarczy (target model, hit model)
- ◆ Zakładamy, że mamy N pikseli, spośród których n reprezentuje DNA ($n \ll N$)

Na podstawie modelu tarczy

Założmy, że pojedyncza komórka złożona jest z N pikseli, które mogą być trafione przez promieniowanie. Pewna ich liczba, przyjmijmy ją jako n , jest istotna z punktu widzenia radiobiologii i reprezentuje np. DNA komórki. W związku z tym prawdopodobieństwo trafienia w DNA zbudowanego z n pikseli przez jedną cząstkę promieniowania wynosi n/N . W przypadku dwóch cząstek trafiających w rozpatrywany cel, prawdopodobieństwo to zmienia się w:

$$P_{2 \text{ particles}} = 2 \left(\frac{n}{N} \cdot \frac{N-n}{N} \right) + \left(\frac{n}{N} \right)^2$$

ponieważ rozpatrujemy już 3 scenariusze: i) pierwsza cząstka trafiła w DNA, a druga nie, ii) pierwsza nie trafiła, a druga tak, iii) obie cząstki trafiły w DNA.

Model tarczy – c.d.

Z kolei dla wielu (k) cząstek, spośród których niektóre trafiły w DNA, można użyć sumy rozkładów dwumianowych jako:

$$P_{k \text{ particles}} = \sum_{r=1}^k \frac{k!}{r! (k-r)!} \left(\frac{n}{N}\right)^r \left(1 - \frac{n}{N}\right)^{k-r} \equiv P_{hit}$$

Jest to tzw. rozkład Bernoulliego (w Polsce tak nazywamy rozkład dwumianowy), gdzie pierwszy człon (z silniami) to symbol Newtona (inaczej jest to kombinacja bez powtórzeń – do przypomnienia zagadnienia z kombinatoryki)

Model tarczy – c.d.

$$P_{k \text{ particles}} = \sum_{r=1}^k \frac{k!}{r! (k-r)!} \left(\frac{n}{N}\right)^r \left(1 - \frac{n}{N}\right)^{k-r}$$

- ◆ Uwaga! Powyższy wzór nie uwzględnia $r=0$, czyli sytuacji, gdy żadna z k cząstek promieniowania nie trafiła w n
- ◆ Dla tego konkretnego przypadku (tj. $r=0$) mamy

$$P_{0 \text{ particles}} = \binom{k}{0} \left(\frac{n}{N}\right)^0 \left(1 - \frac{n}{N}\right)^k = \left(1 - \frac{n}{N}\right)^k$$

Model tarczy – c.d.

- ◆ Oczywiście suma obu tych wzorów da wszystkie możliwe scenariusze, czyli prawdopodobieństwo równe 1:

$$P_{0 \text{ particles}} + P_{k \text{ particles}} = P_{\text{all particles}} = 1$$

- ◆ bo definicji rozkładu Bernoulliego i tzw. dwumianu Newtona wiemy, że

$$P_{\text{all particles}} = \sum_{r=0}^k \frac{k!}{r! (k-r)!} \left(\frac{n}{N}\right)^r \left(1 - \frac{n}{N}\right)^{k-r} = \left(\left(\frac{n}{N}\right) + \left(1 - \frac{n}{N}\right)\right)^k = 1$$

Model tarczy – c.d.

Teraz podstawiamy do $P_{0 \text{ particles}} + P_{k \text{ particles}} = 1$
pozostałe równania i otrzymujemy:

$$\left(1 - \frac{n}{N}\right)^k + P_{k \text{ particles}} = 1$$

i otrzymujemy:

$$P_{k \text{ particles}} = 1 - \left(1 - \frac{n}{N}\right)^k \equiv P_{hit}$$

W zasadzie to już koniec, ale...

Model tarczy – c.d.

$$P_{hit} = 1 - \left(1 - \frac{n}{N}\right)^k$$

- ◆ Pamiętając, że $n \ll N$ możemy powyższe równanie zapisać inaczej, w bardziej znanej w biofizyce radiacyjnej postaci
- ◆ Uwzględniając wówczas szereg Maclaurina (szczególny przypadek szeregu Taylora)

$$e^x = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!} \Rightarrow e^{-\frac{n}{N}} = 1 - \frac{n}{N} + \dots$$

oraz zawężając go do 2 pierwszych wyrazów (co jest słuszne właśnie gdy $n \ll N$)

Model tarczy – c.d.

otrzymujemy przybliżenie

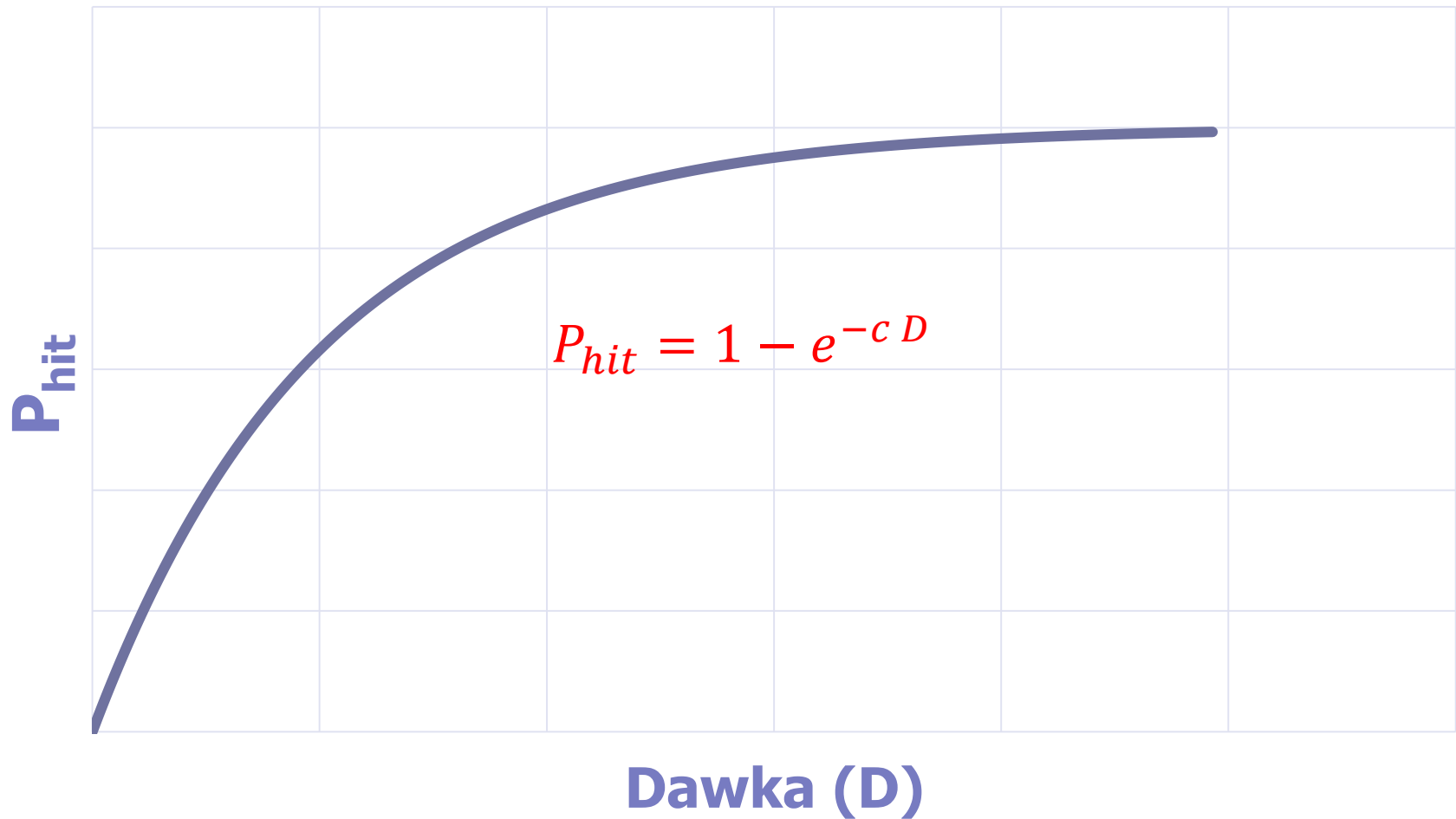
$$e^{-\frac{n}{N}} \approx 1 - \frac{n}{N}$$

czyli mamy wówczas:

$$P_{hit} = 1 - \left(e^{-\frac{n}{N}}\right)^k = 1 - e^{-\frac{n}{N}k}$$

A przyjmując jako $c = n/N$ (czyli prawdopodobieństwo pojedynczego uszkodzenia DNA przez jedną cząstkę), a za liczbę cząstek dawkę ($k=D$), otrzymujemy:

$$P_{hit} = 1 - e^{-cD}$$



- ◆ W efekcie finalna formuła na p-two uszkodzenia DNA przybiera postać:

$$P_L = const \sigma (1 - e^{-c D})$$