

2

SÄTEILY JA SOLU

Riitta Mustonen ja Aki Salo

SISÄLLYSLUETTELO

2.1	Solun toiminta on tarkoin säädeltyä	28
2.2	Säteilyn fysikaaliset vuorovaikutukset solussa	28
2.3	Ionisoiva säteily vaurioittaa DNA:ta	31
2.4	DNA-korjauksen merkitys	32
2.5	Ionisoiva säteily saa aikaan mutaatioita	35
2.6	Solun biokemialliset viestit muuttuvat	37
2.7	Solukuolema	38

2.1 | *Solun toiminta on tarkoin säädeltyä*

Solun elämä, syntymästä kuolemaan, on monimutkaista ja tarkoin säädeltyä. Geenit ohjaavat kaikkia solun tapahtumia. Ihmisen perimä on kuitenkin herkkä vaurioille. Geenien rakennetta ja virheetöntä toimintaa uhkaavat sekä solun ja koko organismin ulkopuolelta tulevat että solun ja organismin sisältä alkunsa saavat tekijät. Ionisoiva säteily, UV-säteily sekä syöpää synnyttävät kemikaalit ovat esimerkkejä solun hyvinvointia vaarantavista ulkopuolisista tekijöistä. Kuitenkin myös solunsisäisen normaalin aineenvaihdunnan seurauksena voi DNA-rakenteeseen tulla muutoksia. Emäksen irtoaminen tai sen kemiallisen rakenteen muutos ei ole harvinaisen tapahtuma; on arvioitu, että solun sisäisen aineenvaihdunnan seurauksena syntyy jokaisessa solussa useita satoja DNA-vaurioita joka päivä. Perimän vakaus eli muutoksien torjuminen on hengissä säilymisen ehdoton edellytys kaikille eliöille. Tämän vuoksi soluihin onkin kehittynyt erittäin tehokkaat ja tarkat DNA-vaurioiden tunnistus- ja korjausmekanismit.

Perimää vaurioittavat genotoksiset kemikaalit, UV-säteily ja aineenvaihdunnassa syntyvät (endogeeniset) radikaalit aiheuttavat tyypillisesti emäsmuutoksia ja yhden juosteen katkoksia. Ionisoiva säteily aiheuttaa näiden lisäksi myös vaikeammin korjattavia kahden juosteen katkoksia.

2.2 | *Säteilyn fysikaaliset vuorovaikutukset solussa*

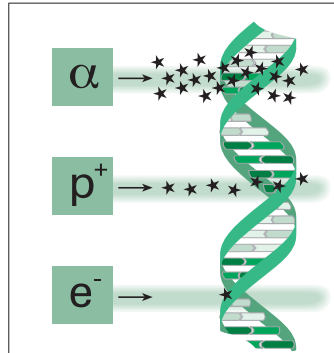
Ionisoivan säteilyn biologiset vaikutukset aiheutuvat välittömistä fysikaalisista tapahtumista ja niitä seuraavista kemiallisista reaktioista, jotka vaurioittavat solulle tärkeitä makromolekyylejä. Osuessaan aineeseen säteily aiheuttaa atomien ionisaatioita ja virittymistä. Atomin virittyminen aiheuttaa lämpenemistä, mutta lämpötilan nousu on hyvin pieni ja kudostasolla biologisesti merkityksetön. Kymmenen grayn (Gy) absorboitunut annos aiheuttaa vain 0,002 celsiusasteen lämpötilan nousun. Ionisaatiossa atomin elektroni irtoaa ja atomi saa varauksen. Ionisaatio vaurioittaa solun makromolekyylejä lähes aina, ja jo hyvin pieni säteilyannos kykenee aiheuttamaan runsaasti ionisaatioita. Yhden milligrayn (mGy) absorboitunut annos γ -säteilyä solun tumaan synnyttää noin 70 ionisaatiota.

Säteily voi olla suoraan tai epäsuorasti ionisoivaa. Varauksiset hiukkaset ovat suoraan ionisoivia. Alfahiukkaset, protonit, elektronit, positronit ja raskaat ionit aiheuttavat suoraan lukuisten atomien ionisaatioita kulkiesaan solun läpi. Sähkömagneettinen säteily ja varauksettomat hiukkaset ovat epäsuorasti ionisoivia, ne saavat aikaan sekundaarisäteilyä, joka aihe-

uttaa ionisaatioita. Fotonit ovat sähkömagneettista säteilyä ja neutronit varauksettomia hiukkasia. Kulkiessaan solun läpi fotoni voi luovuttaa kaiken energiansa kohtaamansa atomin elektronille. Kun energia on riittävän suuri, elektroni irtoaa ja lähtee liikkeelle aiheuttaen matkallaan ionisaatioita. Röntgen- ja γ -säteet koostuvat fotoneista. Neutronit voivat törmätä atomien ytimiin sysäten liikkeelle protoneita, jotka varauksisina hiukkasina saavat aikaan runsaasti ionisaatioita.

Säteilyn biologisten vaikutusten laajuus riippuu säteilyn luonteenomaisesta energiansiirtokyvystä (LET, Linear Energy Transfer). Tiheään ionisoivalla säteilyllä on suuri energiansiirtokyky, joten se aiheuttaa runsaasti ionisaatioita kulkiessaan solun läpi (kuva 2.1). Harvaan ionisoivalla säteilyllä on pieni energiansiirtokyky, ja siksi se aiheuttaa vähemmän ionisaatioita kulkureitillään. Harvaan ionisoiva säteily kulkee kuitenkin yleensä pidemmän matkan kuin tiheään ionisoiva. Gamma-säteet kulkevat usein pitkiä matkoja, jopa useita senttimetrejä, kudoksessa ennen kuin ne sysäyvät liikkeelle elektroneja, jotka luokitellaan harvaan ionisoivaksi säteilyksi. Elektroni kulkee energiansa määräämän matkan mutkitellen, hidastuu ja lopulta pysähtyy kokonaan. Hidastuessaan elektroni synnyttää tiuhempaan ionisaatioita ja näin ollen myös enemmän vaurioita kuin alkumatkalla. Alfahiukkaset luokitellaan tiheään ionisoivaksi säteilyksi, niiden kulkureitti on suora, ja ne kulkevat hyvin lyhyitä matkoja kudoksessa (kymmeniä mikrometrejä). Alfahiukkaset ionisoivat atomeja erittäin tiuhaan koko matkansa varrella tasaisesti aiheuttaen laaja-alaisia ja vaikeasti korjattavia vaurioita soluissa.

Säteilyn vaikutukset yksittäisen solun tasolla ovat vaikeasti ennakoitavissa, sillä säteily jakautuu kudoksessa hyvin epätasaisesti. Jotkin solut eivät saa lainkaan säteilyä ja toiset taas saavat suuria annoksia. Laskennallinen tai mitattu annos kudoksessa voi olla hyvinkin pieni, mutta silti yksittäinen solu tai tuma saattaa saada vaarallisen suuren annoksen. Paikallisten annosten erot selittyvät varauksisen hiukkasen ominaisuuksilla. Ne ionisoivat atomeja vain lähellä kulkureittiään ja törmäyvät satunnaisesti ja epä-

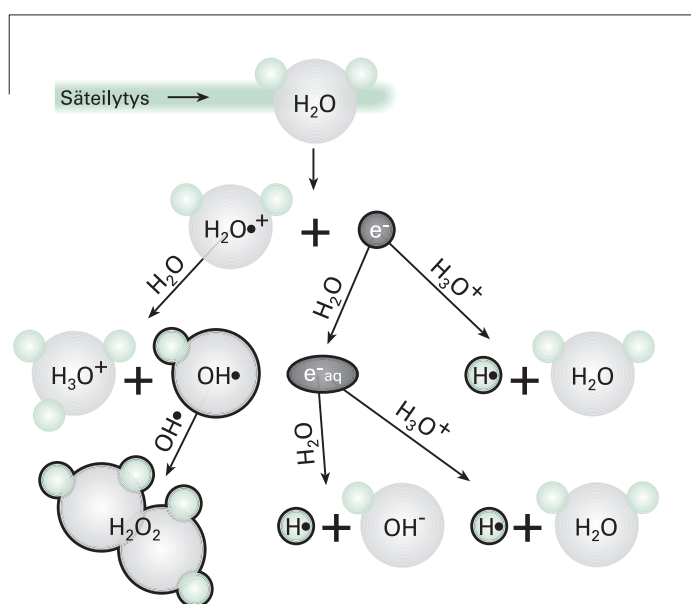


KUVA 2.1 Eri säteilylajien aiheuttamat ionisaatioiden tiheydet DNA:ssa

a = alfa-hiukkasen kulkureitti
 p⁺ = protonin kulkureitti
 e⁻ = elektronin kulkureitti
 (lähellä säteilylähdettä)
 tähti = ionisaatio

säännöllisin välimatkoin atomien elektroneihin. Pienillä säteilyannoksilla osumistodennäköisyys johonkin solun kriittiseen kohtaan on pieni, mutta annos osumakohdassa on suuri. Tiheään ionisoiva säteily aiheuttaa erityisen suuria eroja annoksissa solutasolla. Kudoksen saadessa 0,001 grayn absorboituneen annoksen α -hiukkassäteilyä vain 0,3 prosenttia solujen tumista saa osuman ja loput 99,7 prosenttia tumista ei saa lainkaan säteilyä. Mutta kun yksi α -hiukkanen läpäisee tuman, on tuman saama keskimääräinen annos 0,37 graytä, ja yksittäisen tuman annos voi nousta jopa yhteen grayhyn. Solutyypin herkkyydestä riippuen 30–90 prosenttia yhden α -hiukkasen läpäisemistä soluista kuolee. Joidenkin uusien tutkimustulosten mukaan myös pelkän soluliman säteilyttäminen α -hiukkasilla voisi olla vaarallista, sillä se näyttää aiheuttavan solussa DNA-mutaatioita, jotka eivät tapa solua vaan saattavat muuttaa solun toimintoja. Mekanismeja ei vielä tunneta.

Solut koostuvat pääosin vedestä. Siksi varauksinen hiukkanen osuikin useimmiten vesimolekyyliin (noin 70 prosenttia osumista) ja aiheuttaa sen hajoamisen. Säteilyn aiheuttamassa veden hajoamisreaktiossa (kuva 2.2)



KUVA 2.2 Säteilyn aiheuttama veden hajoamisreaktio

Kuvassa on esitetty vain ionisaatiotapahtuma. Piste kemiallisen symbolin perässä tarkoittaa radikaalia molekyyliä tai atomia. e⁻aq on vesimolekyyliin sitoutunut elektroni. Ympyröidyt molekyylit ja atomit kykenevät vaurioittamaan solun makromolekyyliä.

syntyy radikaali-ioneja, jotka synnyttävät erittäin nopeasti neutraaleja, mutta hyvin reaktiivisia vapaita radikaaleja, esimerkiksi hydroksyyli- (OH·) ja vetyatomiradikaaleja (H·). Radikaalilla molekyylillä tai atomilla on ulko-kuorellaan pariton elektroni, mistä syystä se on kemiallisesti erittäin reaktioherkkiä. Vapaat radikaalit synnyttävät uusia molekyylejä sekä uusia radikaaleja, jotka kykenevät katkaisemaan kovalenttisia sidoksia molekyyleistä kaapaten niiltä vetyatomeja. Biologisten haittavaikutusten kannalta vaarallisinta on, jos kohdemolekyylillä on solun perimäainesta eli DNA. Vapaa radikaali voi reagoida DNA-molekyylin kanssa, mikä saattaa johtaa DNA:n rakenneosien muuntumiseen tai DNA-juosteen katkeamiseen. Vapaat radikaalit reagoivat usein keskenään muodostaen solulle vaarallisia molekyylejä. Kahden hydroksyyli-radikaalin (OH·) yhdistymisen tuloksena syntyy vetyperoksidi (H_2O_2), joka on voimakas hapetin ja aiheuttaa lisää vaurioita solun makromolekyyleille.

2.3 | Ionisoiva säteily vaurioittaa DNA:ta

Ionisoivan hiukkasen reitti kulkee silloin tällöin (noin 30 prosenttia osuista) suoraan solun makromolekyylin läpi, ja silloin jotkin sen atomeista ionisoituvat aiheuttaen kemiallisten sidosten katkoksia molekyyleissä. Ionisoivan hiukkasen tai fotonin osuma solun tumaan voi aiheuttaa monenlaisia vaurioita DNA:ssa (taulukko 2.1). Kaikkiaan on tunnistettu jopa sata erilaista säteilyn aiheuttamaa DNA-vauriotyyppiä. Vaurioiden vakavuus riippuu siitä, kuinka hyvin solut pystyvät niitä korjaamaan. Vaurio DNA:ssa voi johtaa perimän vaurioitumiseen, solun kuolemaan, muuntumiseen syöpäsolun esiasteeksi, jakaantumiskyvyn menetykseen tai vaurion korjaamiseen ja normaalin toiminnan jatkumiseen.

Solujen ja kudosten säteilyvauriot saavat alkunsa muutoksista DNA:n rakenteessa. DNA-vauriot voivat ilmetä joko yhdessä DNA-juosteessa tai molemmissa juosteissa. Yhdessä juosteessa voi esimerkiksi esiintyä katkoksia sokeri-fosfaattiketjussa eli

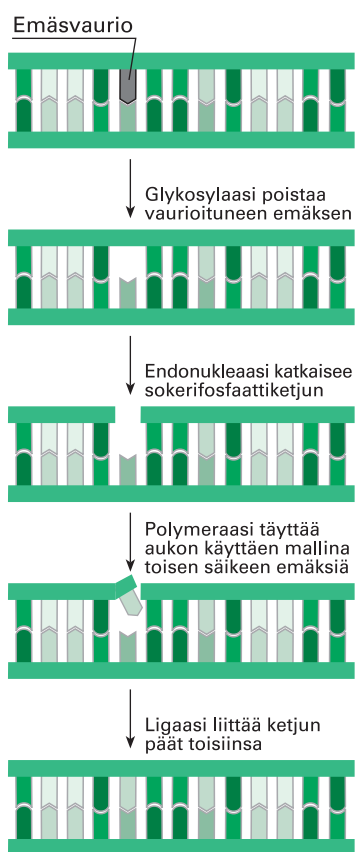
Tapahtuma	Määrä
Osumia solun tumaan	1 000
Ionisaatioita tumassa	100 000
Ionisaatioita DNA:ssa	1 500 - 2 000
Virittäytymisiä DNA:ssa	1 500 - 2 000
Yhden juosteen katkoksia	1 000
Kaksoisjuosteen katkoksia	40
Emäsvaurioita	1 000 - 10 000
Sokeriosan muutoksia	1 200
DNA-proteiinisidoksia	150
Kromosomivaurioita	0,3 - 1
Solunjakautumiskyvyn menetys	0,3 - 0,5
Solukuoleman todennäköisyys	0,2 - 0,8
Geenimutaatio / yksi geenilokus	0,00005

TAULUKKO 2.1 Keskimääräiset vaurioiden määrät

Vauriot yhdessä nisäkässolussa, joka on saanut yhden grayn (Gy) annoksen harvaan ionisoivaa säteilyä.

yhden juosteen katkoksia tai rakenteellisia muutoksia sokeri-fosfaattiketjuun kiinnittyneissä emäksissä. Rakenteellisia muutoksia tunnetaan lukuisia, mutta niiden biologisen merkityksen arvellaan olevan vähäisempi kuin katkoksen. Haitallisimpia ovat molemmissa juosteissa esiintyvät kaksoisjuostekatkokset. Näissä eri juosteiden katkoskohdat sijaitsevat paikallisesti lähellä toisiaan. Monimutkaisemmissa DNA-vaurioissa kaksoisjuostekatkoksen läheisyyteen on pakkautunut myös muita vaurioita. Kun tuman läpi kulkee tiheään ionisoiva hiukkanen, on tuloksena usein DNA:n monivaurioinen alue. Monivaurioinen alue on erittäin vaikea korjata, ja seurauksena onkin usein solukuolema. Harvaan ionisoivan säteilyn vaikutuksia ei pidä myöskään väheksyä, sillä yhden fotonin kulkiessa DNA:n läpi on lopputuloksena hyvin usein DNA:n kaksoisjuosteen katkos.

2.4 DNA-korjauksen merkitys



KUVA 2.3
Emäsvaurioiden korjausreitti

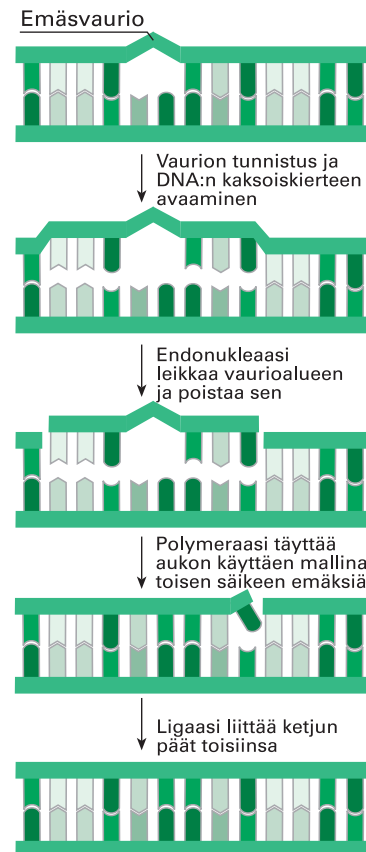
Vaikka DNA:ssa voi syntyä paljon ja monentyyppisiä vaurioita, solu yleensä pystyy korjaamaan vauriot. DNA-korjausentsyymit ovat solunsisäisiä valkuaisaineita, joiden tehtävänä on huolehtia DNA:n kemiallisen rakenteen virheettömyydestä ja emästen oikeasta järjestyksestä. Korjauksesta vastaavia entsyymejä ja erilaisia vaurioiden korjautumisreittejä tunnetaan jo nyt suuri määrä. Onkin arvioitu, että ihmisen solussa saattaa olla jopa satoja DNA-vaurioiden korjautumiseen osallistuvia geenejä. Monilla korjausentsyymeillä on lisäksi muitakin kuin pelkästään DNA-vaurioiden korjautumiseen liittyviä tehtäviä solussa.

Korjausentsyymit vaikuttavat suoraan vaurioituneeseen kohtaan ja tunnistavat tietyn tyyppisiä DNA:n muuntuneita rakenteita. Esimerkiksi DNA-glykosylaasit irrottavat emäksen DNA:n sokeri-fosfaattiketjusta. Entsyymi tunnistaa normaalista poikkeavan emäksen, joka on muuttunut, vaurioitunut tai pilkkoutunut. Glykosylaasientsyymejä on useita erilaisia ja jotkut niistä ovat pitkälle erikoistuneet erilaisiin emäsrakenteisiin. Edelleen

tunnetaan DNA-korjausentsyymejä, jotka tekevät vaurion laadusta riippumatta aina saman tehtävän. Tällaisia ovat DNA-polymeraasit, jotka syntetisoivat DNA-juostetta, sekä DNA-ligaasit, jotka liittävät kahden DNA-ketjun päät kiinni yhtenäiseksi juosteeksi. Sekä polymeraaseja että ligaaseja tunnetaan lukuisia ja niillä on solun aineenvaihdunnassa useita tehtäviä, mutta vain muutaman entsyymin arvellaan toimivan aktiivisesti DNA-korjauksessa.

Koska kehittyneissä eliöissä tietynlaisen DNA-vaurion korjautumista varten voi olla useita erilaisia reittejä, ei yhdessä korjautumisreitissä ilmeneellä häiriöllä ole välttämättä vaikutusta vaurion tehokkaaseen poistamiseen. Jotkut korjausgeenit ja -reitit ilmestyvät solussa koko ajan, toiset puolestaan vasta, kun DNA vaurioituu. Korjautuminen saattaa myös toimia perimän eri kohdissa erilaisilla tehokkuuksilla siten, että aktiivisesti ilmestyvät geenit korjautuvat nopeammin kuin muu osa perimää.

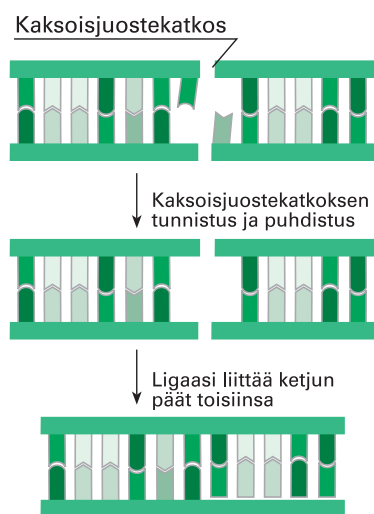
Yksinkertaisimmillaan DNA-vaurioiden korjautuminen on silloin, kun solu liittää katkokohdat toisiinsa ligaasientsyymien avulla. Usein säteily kuitenkin vaurioittaa myös DNA:n sokeriosaa ja hävittää emäksiä vaurioalueelta. Tällöin solu voi käyttää muita reittejä, joissa toimii useampi entsyymi. Yhdessä juosteessa tapahtuneiden vaurioiden korjautuminen on melko yksinkertaista ja tapahtuu lähes virheettää, koska DNA:n toisen juosteen emäsjärjestys voi silloin toimia mallina virhettä korjattaessa. Tällainen vaurio ei todennäköisesti johda terveyshaittaan. Niin sanottujen emäskorjauksien avulla korjautuvat tehokkaasti ionisoivan säteilyn tai solun sisäisen aineenvaihdunnan seurauksena syntyneet pienet emäsmuutokset ja yhden juosteen katkokset (kuva 2.3). Tässä korjauksessa vaurioitunut emäs poistetaan ja uusi DNA syntetisoidaan vauriossa menetetylle alueelle. Sellaiset suuret DNA:n emäsmuutokset, jotka aiheuttavat vääntymän DNA:n kaksoiskierteisessä rakenteessa, voivat korjautua siten, että pätkä vaurion sisältämää yksijuosteista DNA:ta poistetaan (kuva 2.4). Korjauksen eri vaiheissa toimii useita entsyymejä. Korjautu-



KUVA 2.4
Nukleotidikorjaus

misreitti on säilynyt hyvin evoluutiossa, minkä vuoksi korjautumisen mekanismeja on voitu helposti tutkia bakteereilla ja hiivasoluissa. Useita tämän korjausreitin entsyymeistä tavataan muuttuneina joillakin ihmisillä, jolloin kyseiset ihmiset ovat herkkiä esimerkiksi auringonvalolle tai joillekin kemikaaleille.

Mikäli DNA-vaurio on molemmissa juosteissa, malliksi tarvittavaa ehjää vastinjuostetta ei ole saatavilla. Nisäkässoluissa ligaasientsyymi pystyy liittämään myös kaksoisjuostekatkosten vaurioituneet DNA-päät (kuva 2.5). Vaikka tämä menetelmä onkin nopea, eikä tarvitse suurta entsyymikoneistoa, se voi myös johtaa DNA-materiaalin häviämiseen, jos kaksoisjuostekatkosten yhteydessä on hävinnyt emäksiä. Kaksoisjuostekatkosten korjaamiseen solu voi käyttää myös monimutkaisempia keinoja, mahdollisesti jopa useampaa keinoa vaurioalueen korjaamiseen. Mallina voi toimia vastinkromosomin ehjä DNA (kuva 2.6). Laaja-alaisten ja kaksoisjuostekatkoksia sisältävien vaurioiden korjautuminen on kuitenkin hidasta ja virheille altista, sillä näissä vaurioissa perimän tietoa on hävinnyt. Mikäli



KUVA 2.5

Kaksijuostekatkoksen korjautumisreitti, jossa DNA:n molemmat sokerifosfaattiketjut yhdistyvät suoraan toisiinsa. Kaksijuostekatkoksen tunnistukseen liittyy useita entsyymejä, joista parhaiten tunnetaan DNA:sta riippuva proteiinkinaasi (DNA-PK). Entsyymi koostuu useista alayksiköistä, joilla on erilaiset tehtävät vaurion korjautumisessa.

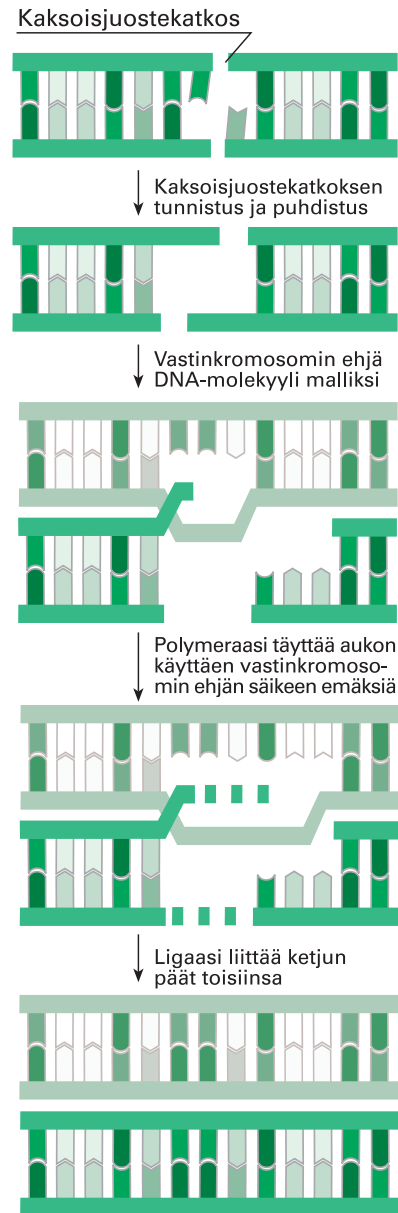
katkoksen sisältämä vaurio on laaja, eikä se korjaudu tai katkos jää elintärkeässä kohdassa virheelliseksi, vaurioitunut solu voi kuolla. Terveystahaittaa ei kuitenkaan synny, jos kuolleiden solujen kokonaismäärä ei ole kovin suuri. Sen sijaan jos kaksoisjuostekatkos korjautuu väärin ja säteilyn aiheuttama virhe periytyy jälkeläissolulle - terveystahaitta on mahdollinen riippuen esimerkiksi siitä, missä geenissä alkuperäinen vaurio on tapahtunut. Mikäli virhe on tapahtunut sukusoluissa, voi se periytyä myös jälkeläisille eli seuraaville sukupolville.

Kokeellisesti on osoitettu, että äkillinen, pieni säteilyannos saa aikaan joissakin soluissa sopeutumisen, jonka seurauksena suurempi säteilyannos muutaman tunnin sisällä annettuna aiheuttaa vähemmän vaurioita (solukuolemaa tai kromosomuutoksia) kuin olisi odotettu. Ilmiöstä käytetään nimitystä adaptiivinen vaste.

Kyseessä on todennäköisesti DNA-korjausentsyymien indusointi. Tähän viittaa sekin, että joissakin kokeissa on voitu osoittaa ristisopeutumista kemikaalien ja säteilyn välillä. Sopeuttamiseen käytetyt säteilyannokset ovat vähintään 10 milligraytä, mikä hetkellisesti annettuna ei ole aivan vähän. Vaurioita provosoivana annoksena on käytetty tyypillisesti 1–2 graytä. Ottaen huomioon, että adaptaatiovaikutus säilyy vain muutaman tunnin, on ilmeistä, että ilmiöllä ei ole merkitystä käytännön säteilysuojelun kannalta.

2.5 | Ionisoiva säteily saa aikaan mutaatioita

Ionisoivan säteilyn aikaansaama DNA-vaurio voi periytyä jälkeläissolulle vain mutaatioiden muodossa: mikäli vaurio jää korjautumatta tai korjautuu väärin, seuraavassa solunjakautumisessa käytetään DNA:n kahdentuessa mallina tätä säteilyn seurauksena syntynyttä virheellistä DNA:ta, minkä seurauksena kaikissa kyseisen solun jälkeläissoluissa on virhe tuossa DNA:n kohdassa. Mutaatio voidaan määritellä laadulliseksi tai määrälliseksi muutokseksi DNA:ssa (katso luku 1.7). Mutaatioiden laajuutta ja biologista merkitystä voidaan tarkastella sen mukaan millä perimän tasolla mutaatio esiintyy (kuva 2.7). Ionisoivan säteilyn aiheuttamat mutaatiot ovat monentyyppisiä pienistä, yhden emäksen pistemutaatioista aina hyvin suuriin, useita geenejä käsittäviin muutoksiin. Suuret muutokset, kuten suuret DNA-jakson häviämät ja uudelleenjärjestymät, syntyvät useimmiten DNA:n kaksoisjuostekatkosten seurauksena. Kromosomaaliset uudelleenjärjestäytymät (disentriset



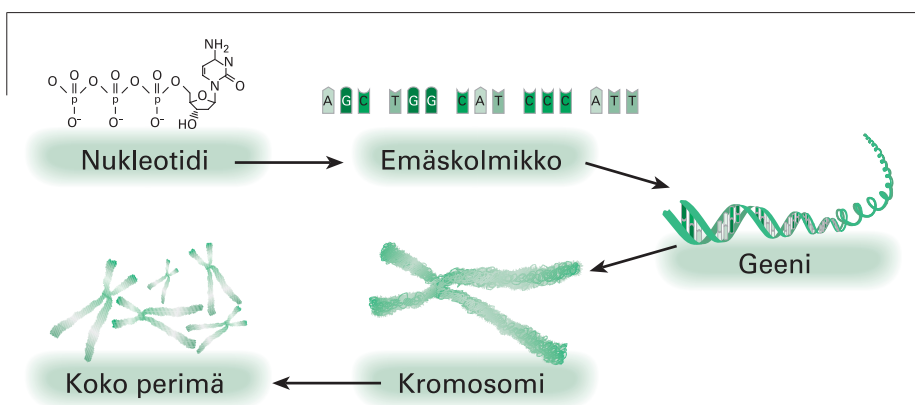
KUVA 2.6

Kaksoisjuostekatkoksen korjausreitti, jossa homologinen vastinkromosomi asettuu rinnakkain vaurioituneen DNA:n kanssa ja ehjä juoste toimii mallina vaurion korjautumisessa (rekombinaatio).

kromosomit ja translokaatiot) ovat tyypillisiä ionisoivan säteilyn aiheuttamia vaurioita. Niitä käytetäänkin säteilyn biologisessa annosarvioinnissa (vertaa luku 10).

On hyvä pitää mielessä, että solussa syntyy mutaatioita koko ajan myös itsestään, ilman ulkoa tulevaa ärsykettä tai altistavaa ainetta. Monet säteilyn aikaansaamista emäsvaurioista ja juostekatkoksista ovat samanlaisia, kuin mitä solussa normaalin aineenvaihdunnan yhteydessä muutenkin tapahtuu. Säteilyn aiheuttamia vaurioita ei ole mahdollista erottaa spontaanista vaurioista. Näiden spontaanien mutaatioiden syntymiseen vaikuttavat muun muassa DNA-molekyylin yleinen kemiallinen reaktiivisuus sekä ne virheet, joita suurien molekyylien kahdentumisessa usein tapahtuu. Tehokkaasta DNA-korjautumisesta huolimatta myös osa spontaanisti syntyvistä vaurioista jää siis korjautumatta tai korjautuu väärin. Nykytietämyksen perusteella spontaaneja vaurioita arvellaan tapahtuvan solussa yhden päivän aikana noin 100–500.

Säteilyn aiheuttamia mutaatioita voidaan tutkia niin sanotun mutaatio-spektrin avulla, jossa pyritään selvittämään mutaatioiden koko kirjo eli tietyllä perimän alueella esiintyvien erityyppisten mutaatioiden määrällinen suhde. Mutaatio-spektriä on tutkittu soluviljelykokeissa jyrсийän ja ihmisen solujen tietyillä malligeeneillä. Vaikka näillä malligeeneillä saatu tieto ei välttämättä täysin kuvaa koko perimän tilannetta, antavat tutkimukset kuitenkin kohtuullisen käsityksen ionisoivan säteilyn aiheuttamista mutaatioista.



KUVA 27

Mutaatioita voidaan tarkastella monella perimän tasolla: nukleotidi-, emäskolmikko-, geeni- ja kromosomitasolla sekä koko perimän tasolla.

On todettu, että tiheään ionisoiva säteily synnyttää enemmän mutaatioita säteily-yksikköä kohden kuin harvaan ionisoiva säteily. Myös spontaanisti syntyneiden ja säteilyn aikaansaamien mutaatioiden välillä on eroa. Kuitenkaan tutkimukset eivät ole voineet osoittaa nimenomaan ionisoivalle säteilylle tyypillistä mutaatiota, jota voitaisiin kutsua niin sanotuksi sormenjälkimutaatioksi.

Jos perimä kestää suuria ionisoivan säteilyn aiheuttamia muutoksia ilman että solu kuolee, mutaatiopespektiä hallitsevat laajat häviämät ja uudelleenjärjestymät, joita voi olla jopa yli puolet kaikista mutaatioista. Tämänkaltaisia muutoksia ei tavata spontaanien mutaatioiden kirjossa. Nämä mutaatiot johtavat tyypillisesti kyseessä olevan geenin toiminnan heikkenemiseen tai lakkaamiseen. Ionisoivalle säteilylle tyypillistä ovat nimenomaan monimutkaiset geneettiset muutokset, jotka sisältävät edellä mainittuja laajoja muutoksia.

Toistaiseksi on verraten vähän tutkimuksia, joissa altistuneista ihmisistä olisi selvitetty jonkin geenin mutaatiopespektiä. Säteilyaltistuksen on havaittu lisäävän mutaatioiden määrää tietyissä geeneissä (hprt, glycophorin A) Hiroshiman atomipommituksessa eloonjääneiden henkilöiden veressä. Niin ikään kohonneita geenimutaatioiden määriä on joidenkin raporttien mukaan löydetty sädehoitoa saaneilta syöpäpotilailta (hprt) sekä Tshernobylin ydinvoimalaonnettomuuden puhdistustöihin osallistuneilta miehiltä (glycophorin A).

Voidaksemme luotettavasti arvioida tietystä säteilyannoksesta syntyvien mutaatioiden määrää ja tyyppiä tarvitsemme tulevaisuudessa huomattavasti enemmän tietoa ihmisen perimästä, geenien sijainnista ja niiden toiminnasta. Uusi tutkimustieto DNA-vaurion korjautumiseen osallistuvien geenien mahdollisista vaurioista auttaneen myös tekemään tarkempia yksilötason arvioita ionisoivan säteilyn mutaatiovaikutuksista.

Ionisoivan säteilyn aiheuttaman DNA-vaurion biologinen merkitys riippuu siis alkuperäisen vaurion tyypistä (yhden juosteen katkos, kaksoisjuostekatkos, monimutkainen vaurio) ja sijainnista DNA-ketjussa (elintärkeä geeni vai muu vähemmän tärkeä alue) sekä korjautumisen tehokkuudesta ja virheettömyydestä.

2.6 | *Solun biokemialliset viestit muuttuvat*

Ionisoiva säteily saa aikaan monenlaisia muutoksia solunsisäisten biokemiallisten viestien kulkeutumisessa. Muutosten seurauksena solussa

käynnistyvät paitsi solua suojelevat niin myös solulle tuhoisat vasteet. Molempien vasteiden aktivoituminen ja eteneminen on periaatteessa samankaltaista ja koostuu eri entsyymireaktioiden muodostamasta ketjusta. Säteilyannoksesta ja vasteiden tasapainosta riippuu, pystyykö solu vastaamaan säteilyn aiheuttamaan stressitilanteeseen muuttamalla kasvuaan, kypsymistään, erilaistumistaan eli jääkö se henkiin, vai kuoleeko solu.

Säteilyn aiheuttamat muutokset solun biokemiallisten viestien kulkeutumisessa vaikuttavat kolmella tasolla solun henkiinjäämiseen: DNA-korjauksessa, solun jakautumiskierrossa (solusyklissä) sekä ohjelmoidussa solukuolemassa. Häiriöt viestintäjärjestelmässä voivat muuttaa DNA-vaurion korjautumisen tehokkuutta tai tarkkuutta, jolloin solun mutatoitumisen nopeus voi kasvaa. Toisaalta solun sisäiset viestit voivat aikaansaada solun jakautumiskierroksen pysähtymisen tiettyihin solusyklisin vaiheisiin, niin sanottuihin tarkastuspisteisiin, jolloin DNA-vaurion korjautumiselle jääkin enemmän aikaa. Tämän seurauksena solu toipuu paremmin saamistaan vaurioista. Viestintäjärjestelmän häiriöt voivat myös suoraan kohdistua prosessiin, jota kutsutaan ohjelmoiduksi solukuolemaksi. Tämän niin sanotun apoptoosin voivat laukaista hyvin monenlaiset stressitekijät (myrkylliset lääkkeaineet, virukset, säteily), ja siinä solu - vaurion ollessa liian suuri - päättää ”tehdä itsemurhan”.

2.7 | Solukuolema

Solun kykyä tappaa itse itsensä kutsutaan ohjelmoiduksi solukuolemaksi eli apoptoosiksi. Apoptoottinen solu voidaan erottaa sen rakenteesta ja toiminnassa tapahtuvien muutosten perusteella toisesta solukuoleman tavasta, nekroosista, jossa solun kalvot hajoavat ja solun sisältö vuotaa ympäristöön saaden aikaan tulehdusreaktion. Nekroosi saa alkunsa voimakkaasta ulkopuolisesta ärsykkeestä, myrkyistä tai kudovauriosta. Myös voimakas paikallinen säteilyaltistus aiheuttaa nekroosia. Apoptoosissa sen sijaan solu kutistuu mutta säilyttää solukalvon eheyden, kromatiini pakkautuu ja tuma sekä sytoplasma pilkkoutuvat pieniksi solun osasia sisältäviksi rakkuloiksi, kunnes naapurisolut tai makrofagit tunnistavat sen ja ottavat kuolevan solun sisäänsä. Tunnusomainen piirre apoptoosille on endonukleasientsyymien aiheuttama DNA:n pilkkoutuminen. Apoptoosi ei suinkaan ole sattumanvarainen tapahtuma, vaan tarkoin geneettisesti säädelty, aktiivinen ja energiaa vaativa prosessi. Apoptoosi voi laukaista hyvin monenlaiset stressitekijät, kuten esimerkiksi solulle myrkylliset lääkkeaineet, virukset tai

säteily. Apoptoosin merkitys säteilyn aiheuttamana solukuolemana vaihtelee solutyypin ja solun kypsyamisasteen mukaan. Apoptoottinen solukuolema on kuitenkin yhtä olennainen osa normaalia yksilönkehitystä kuin solun jakautuminen ja erilaistuminenkin. Ohjelmoitu solukuolema suojaa elimistöä myöhään kehittyviltä terveyshaitoilta eli syövältä, koska vaurioitunut solu hävitetään.

Solun kannalta on tärkeää, että sekä solun sisäpuolista että ulkopuolista ympäristöä tarkkaillaan tehokkaasti. Näin solu saadaan nopeasti reagoimaan solufysiologisiin muutoksiin tai ulkopuolisten stressitekijöiden aiheuttamiin vaurioihin. Apoptoosin tiedetään välittyvän ainakin kahta eri reittiä. Toinen reitti saa alkunsa solun ulkopuolelta, ja solukuolemaan johtava viesti kulkeutuu solun sisään solukalvolla sijaitsevien reseptorien välityksellä. Toinen reitti on vastetta DNA-vauriolle eli solunsisäisen ympäristön tarkkailulle. Molemmissa reiteissä toiminee sama biokemiallinen viestinviejä, joka laukaisee itse apoptoosiin johtavan tapahtumaketjun. Apoptoosissa tiedetään vaikuttavan useita erilaisia entsyymejä ja entsyymiperheitä.

Apoptoosiin osallistuu suuri joukko geenejä, joista toisten koodaamat proteiinit kiihdyttävät apoptoosia ja toisten estävät sitä. Esimerkiksi bcl-2 geenin tiedetään suojaavan apoptoosilta. Apoptoosia aikaansaavista geeneistä eniten on tutkittu syövän estäjägeeni p53:n proteiinia, joka valvoo DNA:n tilaa ja solun jakautumiskiertoa eli solusykliä (vertaa kuva 1.1). Solusyklin aikana on useita tarkistuspisteitä, joilla pyritään varmistamaan perimän muuttumattomuus. Jos DNA on vaurioitunut, p53 proteiini pysäyttää solun jakautumisen tiettyyn vaiheeseen (G1/S tai G2/M -tarkastuspisteet), jolloin DNA:n korjautumiselle jää aikaa. Jos vauriot ovat niin laajoja, että niiden korjautuminen epäonnistuu, laukaisee p53-proteiini apoptoosin. Jos solusta puuttuu normaali, toimiva p53-proteiini, niin solu ei pysty korjaamaan DNA-vaurioita, vaan se joko jakautuu vaurioituneena tai kuolee solunjakautumisen aikana.

Apoptoosia kiihdyttävät myös kaspasii-geeniperheen tuotteet. Kaspasit pilkkovat kohdeproteiineja tietystä kohdasta. Kohdeproteiinien hajoamisesta seuraa DNA-pilkkoutumisen käynnistyminen, apoptoosia estävien tekijöiden poistuminen sekä ylipäätään apoptoosille tyypilliset solun rakenteen muutokset. Kaspaseilla on kyky käynnistää itsensä ja toisensa; yhden aktivoituminen voi laukaista koko kaspasientsyymien ketjun ja siten apoptoosin. On arveltu, että kaspasientsyymien toiminta voisi olla yhteistä kaikissa apoptoottisissa solukuolemissa.

KIRJALLISUUTTA

Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *International Journal of Radiation Biology* 1994; 65: 7-17.

Lieber HL ja Phillips EN. Interrelationships between radiation-induced mutations and modifications in gene expression linked to cancer. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 1998; 8: 257-276.

Little JB: Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 397-404.

Nikjoo H, Uehara S, Wilson M, Hoshi M, Goodhead DT. Track structure in radiation biology: theory and applications. *International Journal of Radiation Biology* 1998; 73: 355-364.

Schmidt-Ullrich R, Dent P, Grant S, Mikkelsen RB, Valerie K. Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiation Research* 2000; 153: 245-257.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report. Vol II: Effects. New York: United Nations, 2000.

Yu Z, Chen J, Ford BN, Brackley ME, Glickman BW. Human DNA repair systems: an overview. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1999; 33: 3-20.

Wu L-J, Randers-Pehrson G, Xu A, Waldren CA, Geard CR, Yu Z, Hei TK. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. *Proceedings of National Academy of Sciences of USA* 1999; 96: 4959-4964.

