

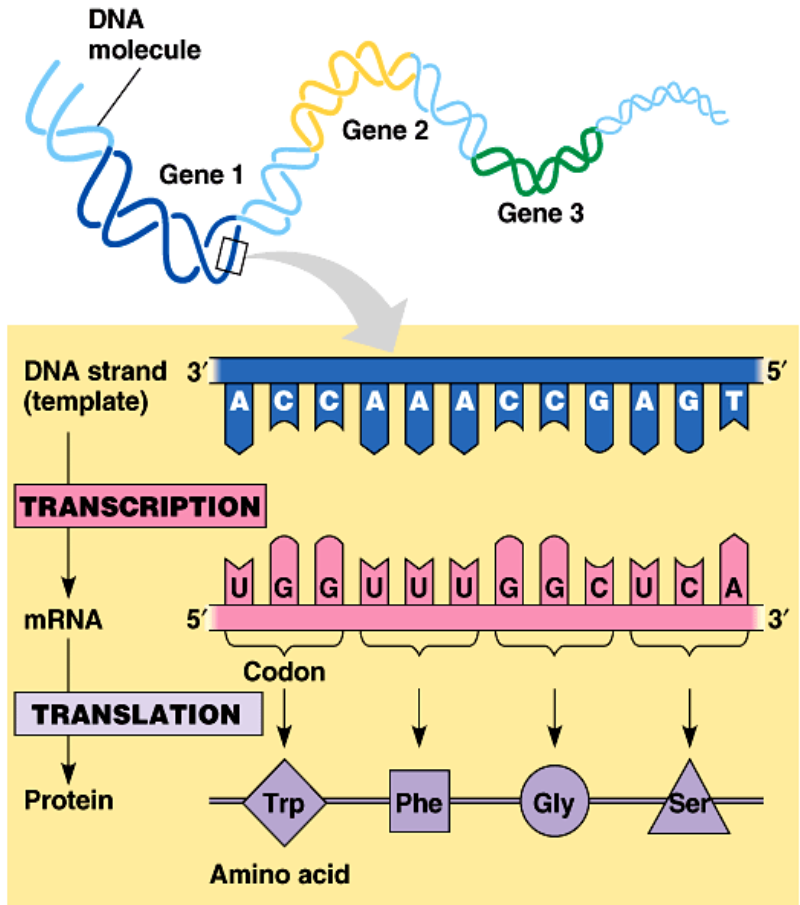
Μεταλλάξεις



Π. Πάσχου, PhD, DABMG

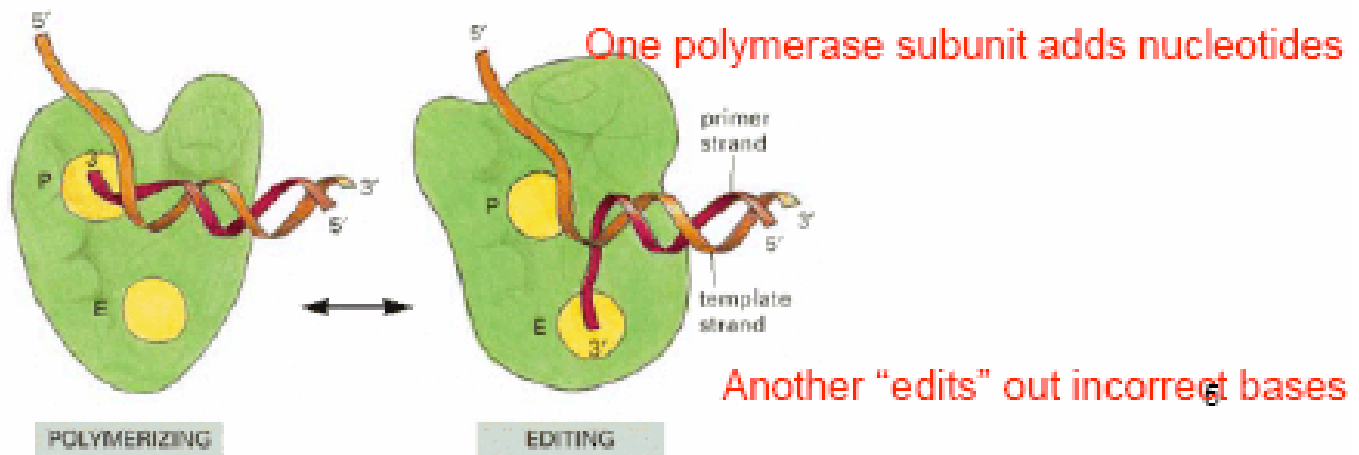
Ο γενετικός κώδικας

- Οι γενετικές οδηγίες είναι γραμμένες με «λέξεις» τριών νουκλεοτιδίων
- Ένα κωδικόνιο = ένα αμινοξύ



Έλεγχος για λάθη

- Αν και οι βάσεις ζευγαρώνουν κατα προτίμηση με τις συμπληρωματικές τους (G-C, A-T) γίνονται λάθη (1/10.000)
- Πολλές πολυμεράσες μπορούν να ελέγχουν για λάθη (κόβουν την λανθασμένη βάση και ξαναδοκιμάζουν)
- Έτσι τα λάθη μειώνονται σε περίπου 1/ 1.000.000.000



Fidelity of replication

Replication step	error rate
5' → 3' polymerization	1×10^5
3' → 5' proofreading	1×10^2
Strand-directed mismatch repair	1×10^2
Total error rate	1×10^9

Μεταλλάξεις

- Κάθε αλλαγή στην αλληλουχία του DNA
- Πηγή παραλαγμένων γονιδίων – υλικό για εξέλιξη
- Οι περισσότερες δεν έχουν κανένα φαινοτυπικό αποτέλεσμα, αφού το μεγαλύτερο μέρος του ευκαρυωτικού DNA δεν εκφράζεται

Οι μεταλλάξεις είναι τυχαίες

- Η πληροφορία από το DNA στις πρωτεΐνες είναι μονόδρομη
- Το DNA δεν μπορεί να αλλάξει με καθοδηγούμενο τρόπο, αν μεταβάλλουμε το περιβάλλον. Οι αλλαγές είναι τυχαίες.

Τύποι μεταλλάξεων

- Οι απλούστερες μεταλλάξεις είναι αντικαταστάσεις βάσεων – Μια βάση μετατρέπεται σε μια άλλη:
 - Μεταβάσεις - “transitions”, μια πουρίνη αντικαθίσταται από άλλη πουρίνη (π.χ. A → G), ή μια πυριμιδίνη αντικαθίσταται από άλλη πυριμιδίνη (π.χ. T → C)
 - Μεταστροφές - “transversions”, μια πουρίνη αντικαθίσταται από μια πυριμιδίνη ή το αντίστροφο. (π.χ. A → C)

Purine -> Purine or Pymimidine -> Pyrimidine: common

a) Transition mutation (AT to GC in this example)

5' TCTCAAAAATTTACG 3'
3' AGAGTTTAAATGC 5'

5' TCTCAAGAATTTACG 3'
3' AGAGTTCCTAAATGC 5'

Purine -> Pymimidine: rare

b) Transversion mutation (CG to GC in this example)

5' TCTCAAAAATTTACG 3'
3' AGAGTTTAAATGC 5'

5' TCTGAAAAATTTACG 3'
3' AGACTTTTAAATGC 5'

**The Genetic Code: 61 triplet codons represent 20 amino acids;
3 triplet codons signify stop**

Η δράση μιας
μετάλλαξης εξαρτάται
από τη φύση και τη θέση
της

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U C A G	
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys		
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop		
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U C A G	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg		
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser		
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg		
	AUG Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly		

Τύποι μεταλλάξεων σε επίπεδο πρωτεϊνών

- Σιωπηλές μεταλλάξεις – συνώνυμες μεταλλάξεις (silent mutations - synonymous mutations). Εκφυλισμένος γενετικός κώδικας. Ιδίως η τρίτη βάση δεν είναι τόσο σημαντική. Δεν επηρεάζεται η πρωτεΐνη – δεν υπάρχει φαινότυπος
- Μεταλλάξεις με λάθος νόημα (missense mutations). Ένα αμινοξύ αντικαθίσταται από άλλο. Ανάλογα με τη μετάλλαξη, το αμινοξύ και τη θέση στη δομή της πρωτεΐνης, μπορεί να έχουν ασήμαντες μέχρι σοβαρές συνέπειες
 - παράδειγμα: αιμοσφαιρίνη S, δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη, στο γονίδιο της β σφαιρίνης ένα κωδικόνιο GAG (glutamic acid) μετατρέπεται σε GUG (valine). Το γλουταμικό είναι υδρόφιλο αμινοξύ με φορτίο -1 ενώ η βαλίνη είναι υδρόφοβο αμινοξύ → δρεπανοκύτταρα σε συνθήκες χαμηλού οξυγόνου

Τύποι μεταλλάξεων σε επίπεδο πρωτεϊνών (συνέχεια)

- Μεταλλάξεις χωρίς νόημα (Nonsense mutations). Ένα αμινοξύ μετατρέπεται σε κωδικόνιο λήξης. Αποτέλεσμα – πρόωρος τερματισμός της πρωτεΐνης. Ο φαινότυπος εξαρτάται από την πρωτεΐνη και τη θέση της μετάλλαξης
 - παράδειγμα: σφαιρίνη β McKees Rock. Φυσιολογική αιμοσφαιρίνη → 146 αμινοξέα. Με τη μετάλλαξη αυτή το κωδικόνιο 145 UAU (tyrosine) μεταλλάσσεται σε UAA (stop). Η τελική πρωτεΐνη είναι 143 αμινοξέα. Κλινικά → υπερπαραγωγή ερυθροκυττάρων – πηχτό αίμα
- Μεταλλάξεις sense (το αντίθετο του nonsense). Ένα κωδικόνιο λήξης μετατρέπεται σε κωδικόνιο για αμινοξύ. Συνήθως η μετάφραση σταματάει λίγο αργότερα (το DNA σε μη κωδικοποιούσες περιοχές περιλαμβάνει κατά μέσο όρο 3 stop codons / 64)
 - παράδειγμα: αιμοσφαιρίνη α Constant Spring. Η αιμοσφαιρίνη α είναι 141 αμινοξέα. Με αυτή τη μετάλλαξη το κωδικόνιο λήξης UAA μετατρέπεται σε CAA (glutamine). Η τελική πρωτεΐνη είναι 31 αμινοξέα μεγαλύτερη → θαλασσαιμία

Silent Mutations

Missense mutations

Amino acid effects of point mutations

tyrosine TAT, TAC

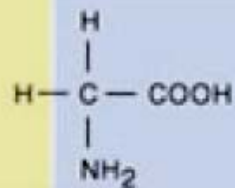
TAT -> CAT	tyr -> his	Missense
TAT -> TAA	tyr -> stop	Nonsense
TAT -> TTT	tyr -> phe	Neutral in many cases
TAT -> TAC	tyr-> tyr	Silent

(b) Amino acids with nonpolar R groups

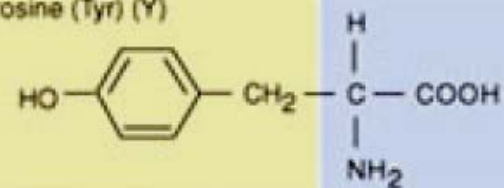
R groups	Backbone	R groups	Backbone
Alanine (Ala) (A)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Proline (Pro) (P)	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{C} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} - \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Valine (Val) (V)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH} - \text{C} - \text{COOH} \\ / \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Phenylalanine (Phe) (F)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Leucine (Leu) (L)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COOH} \\ / \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Tryptophan (Trp) (W)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Isoleucine (Ile) (I)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	Methionine (Met) (M)	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$

Amino acids with uncharged polar R groups

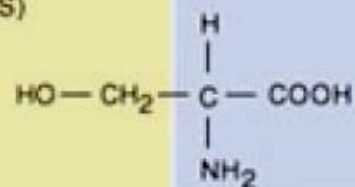
Glycine (Gly) (G)



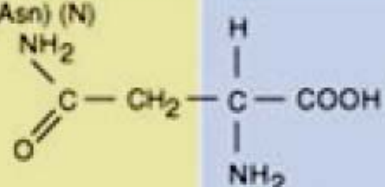
Tyrosine (Tyr) (Y)



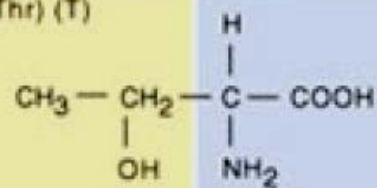
Serine (Ser) (S)



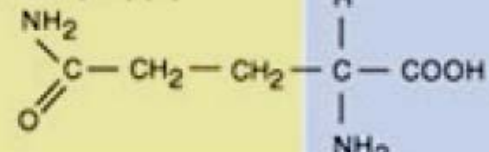
Asparagine (Asn) (N)



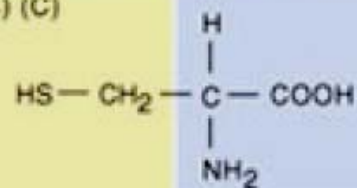
Threonine (Thr) (T)



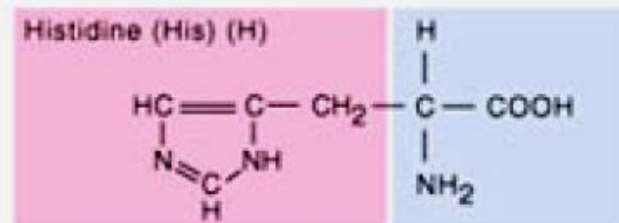
Glutamine (Gln) (Q)



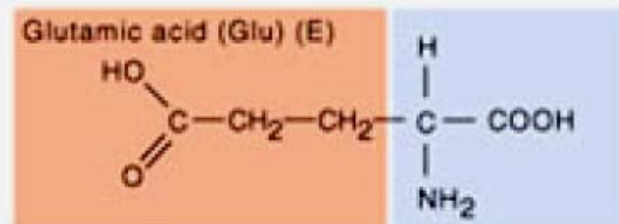
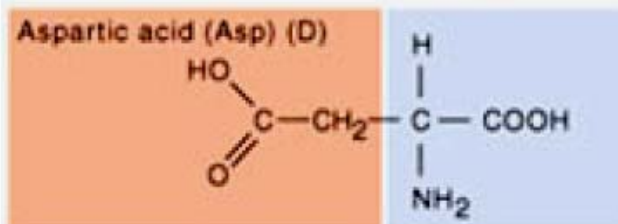
Cysteine (Cys) (C)



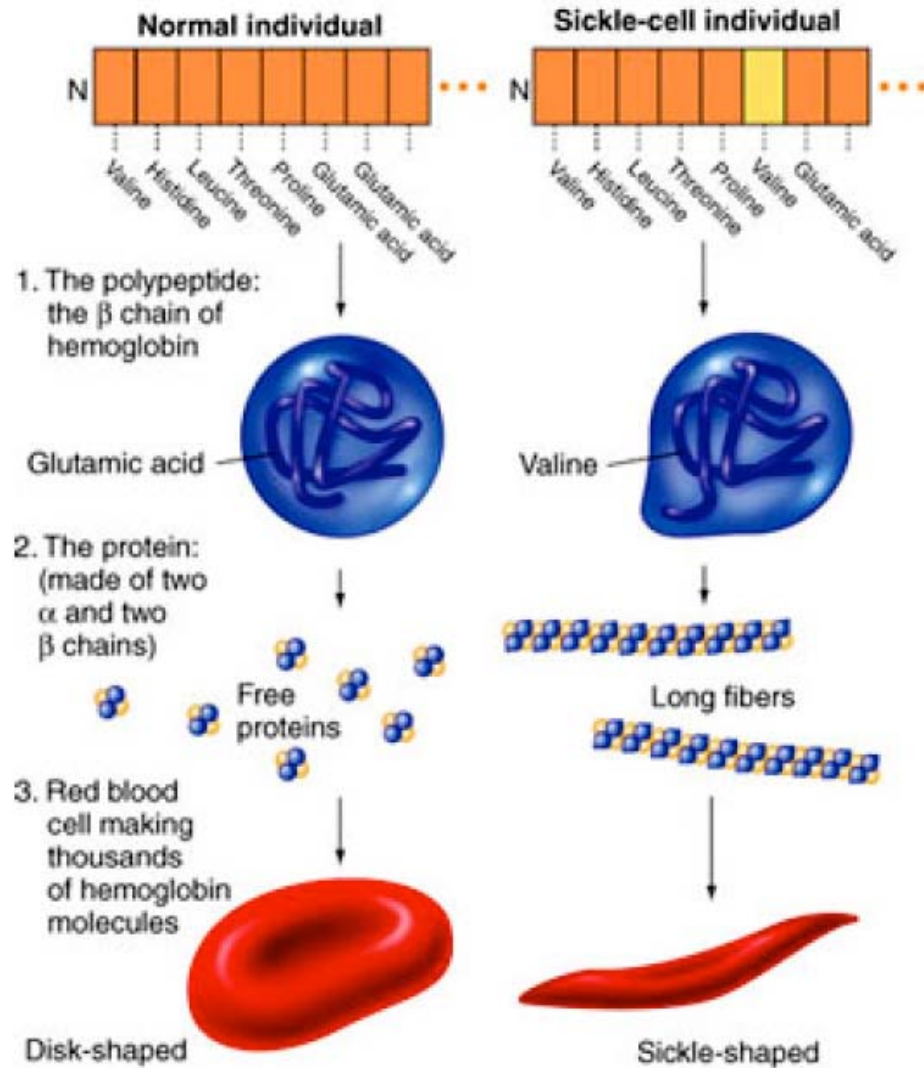
Amino acids with basic R groups



Amino acids with acidic R groups



(a) From mutation to phenotype



- αιμοσφαιρίνη S, δρεπανοκυτταρική αιμοσφαιρίνη, στο γονίδιο της β σφαιρίνης ένα κωδικόνιο GAG (glutamic acid) μετατρέπεται σε GUG (valine)

- Το γλουταμικό είναι υδρόφιλο αμινοξύ με φορτίο -1 ενώ η βαλίνη είναι υδρόφοβο αμινοξύ

- Το αμινοξύ αυτό βρίσκεται στην επιφάνεια της πρωτεΐνης κοντά σε νερό. Σε συνθήκες χαμηλού οξυγόνου η υδρόφοβη βαλίνη προκαλεί την κρυσταλλοποίηση της αιμοσφαιρίνης → δρεπανοκύτταρα

Nonsense mutations

Μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου


Frameshift mutations

- Προσθήκη ή έλλειψη μερικών ή πολλών ζευγών βάσεων

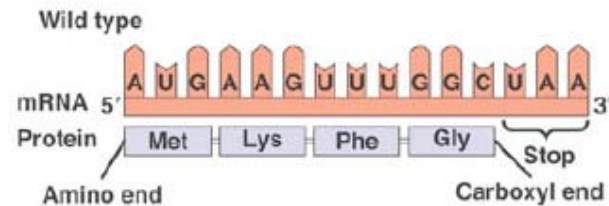
Frameshifts

- Η μετάφραση γίνεται ανά ομάδες τριών νουκλεοτιδίων. Αν προστεθούν ή αφαιρεθούν ένα ή δύο νουκλεοτίδια, αλλάζουν αυτές οι ομάδες (μετατοπίζεται το πλαίσιο ανάγνωσης).
 - THE BIG **C**AT SAW THE FAT RAT
 - THE BIG ATS AWT HEF ATR AT (έλλειψη C)
 - THE BIG CAT SA**A** WTH EFA TRA T (προσθήκη A)

Μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου

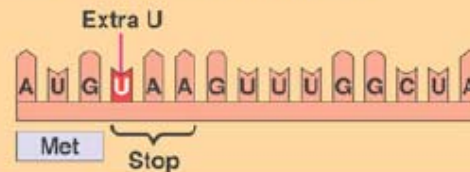
- Όλα τα αμινοξέα μετά τη μετάλλαξη είναι διαφορετικά από το αναμενόμενο. Συχνά εμφανίζεται σύντομα ένα κωδικόνιο λήξης. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι συνήθως μη λειτουργικές.
 - Παράδειγμα αιμοσφαιρίνη α Wayne. Τα τελευταία κωδικόνια της αλφα σφαιρίνης είναι **AAA** UAC CGU UAA, (lysine-tyrosine-arginine-stop)
 - Στη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη ένα από τα A στο πρώτο κωδικόνιο χάνεται και προκύπτουν τα κωδικόνια: AAU ACC GUU AAG, (asparagine-threonine-valine-lysine). Πέντε αμινοξέα ακόμη προστίθενται στην πρωτεΐνη μέχρι να εμφανιστεί ένα κωδικόνιο λήξης

Frameshift mutations

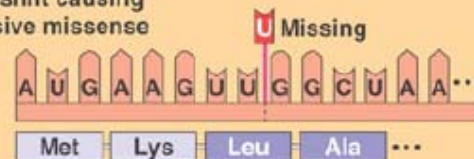


Base-pair insertion or deletion

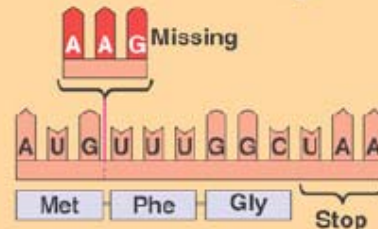
Frameshift causing immediate nonsense



Frameshift causing extensive missense



Insertion or deletion of 3 nucleotides: no frameshift but extra or missing amino acid



- Insertions or deletions [\[figure 17.25\]](#)
 - lead to frameshift (except multiples of 3)
 - lead to extensive missense and/or misplaced stop
 - usually severe, unless near end

Frameshift mutations

Ανάδρομες μεταλλάξεις - Reversions

- Μια δεύτερη μετάλλαξη που αναστρέφει τα αποτελέσματα της πρώτης μετάλλαξης – ο φαινότυπος ξαναγίνεται φυσιολογικός (σχεδόν)
- Κάποιες φορές μετά από μια μετάλλαξη πλαισίου ανάγνωσης ακολουθεί πιο κάτω μια δεύτερη μετάλλαξη που επαναφέρει το πλαίσιο
 - παράδειγμα: είδαμε την Hb Wayne. Αν γινόταν μια δεύτερη μετάλλαξη και προστιθόταν ένα G στο δεύτερο κωδικόνιο θα πέραμε: AAU ACG CGU UAA, (asparagine-threonine-arginine-stop). Τα τελευταία δύο αμινοξέα είναι πάλι φυσιολογικά. Έχουν αλλάξει δύο αμινοξέα αλλά ο φαινότυπος είναι φυσιολογικός.

Hb-Wayne

φυσιολογικά

– AAA UAC CGU UAA, (lysine-tyrosine-arginine-stop)



Έλλειψη A

– AAU ACC GUU AAG, (asparagine-threonine-valine-lysine)

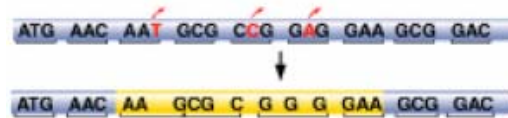
Έλλειψη A – Προσθήκη G

– AAU ACG CGU UAA, (asparagine-threonine-arginine-stop)

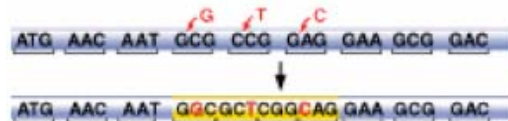


Ανάδρομες μεταλλάξεις

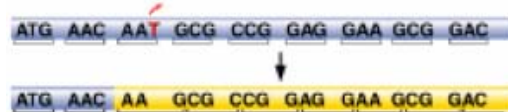
Three single base deletions (- - -)



Three single base insertions (+ + +)



Single base deletion (-)



Single base insertion (+)



■ correct triplet
■ incorrect triplet

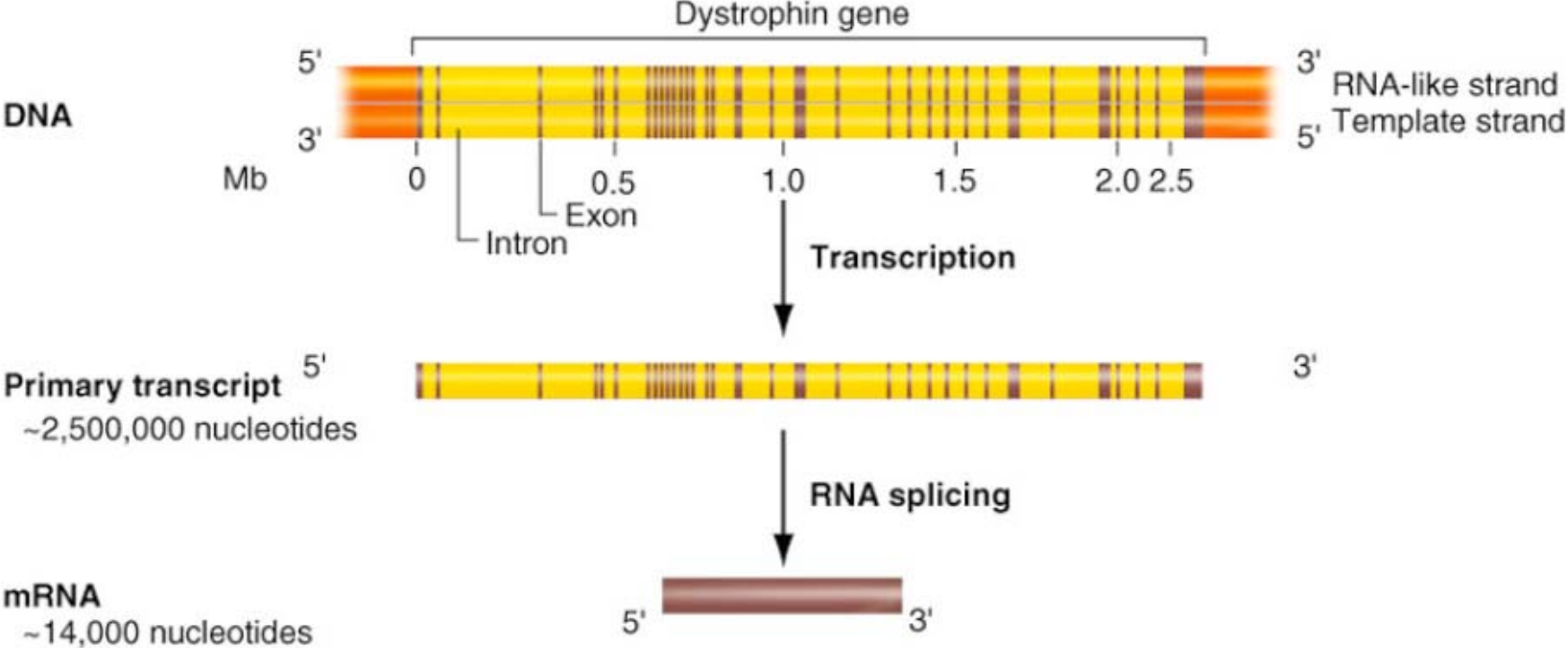
Μεταλλάξεις σε περιοχές που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνη

- Μεταλλάξεις στον επαγωγέα μπορούν να καταλήξουν σε μη μεταγραφή ή μειωμένη μεταγραφή της πρωτεΐνης
- Μεταλλάξεις στα όρια εξονίων – ιντρονίων μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την κατακράτηση ενός ιντρονίου ή την απώλεια ενός εξονίου
- Μεταλλάξεις σε κρυφά εξόνια που υπάρχουν μέσα σε ιντρόνια, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα την προσθήκη καινούριων εξονίων στην πρωτεΐνη

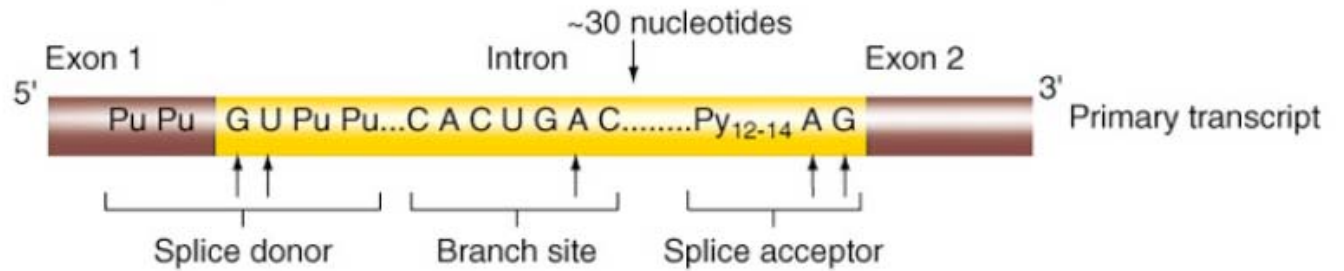
mRNA Problems

- Μια πρωτεΐνη μπορεί να αλλάξει χωρίς να μεταβληθούν τα κωδικόνιά της
- Splicing mutations – μεταλλάξεις ματίσματος. Η αποκοπή ιντρονίων απαιτεί ειδικές αλληλουχίες. Τα ιντρόνια ξεκινάνε πάντα με GT και τελειώνουν με AG. Αν αλλάξουν αυτά τα νουκλεοτίδια δεν θα γίνει σωστά η επεξεργασία του mRNA (παραπάνω ή λιγότερα εξόνια)
- Μεταλλάξεις του σημείου πολυαδενυλίωσης - Polyadenylation site mutations. Το αρχικό μετάγραφο του RNA αποκόπτεται στο σημά για προσθήκη poly-A , όπου 100-200 A προστίθενται στο 3' άκρο του RNA. Αν αλλάξει αυτό το σημείο θα προκύψει ένα μακρύ και ασταθές mRNA. (π.χ. AATAAA -> AACAAA στην β-σφαιρίνη – αναιμία)

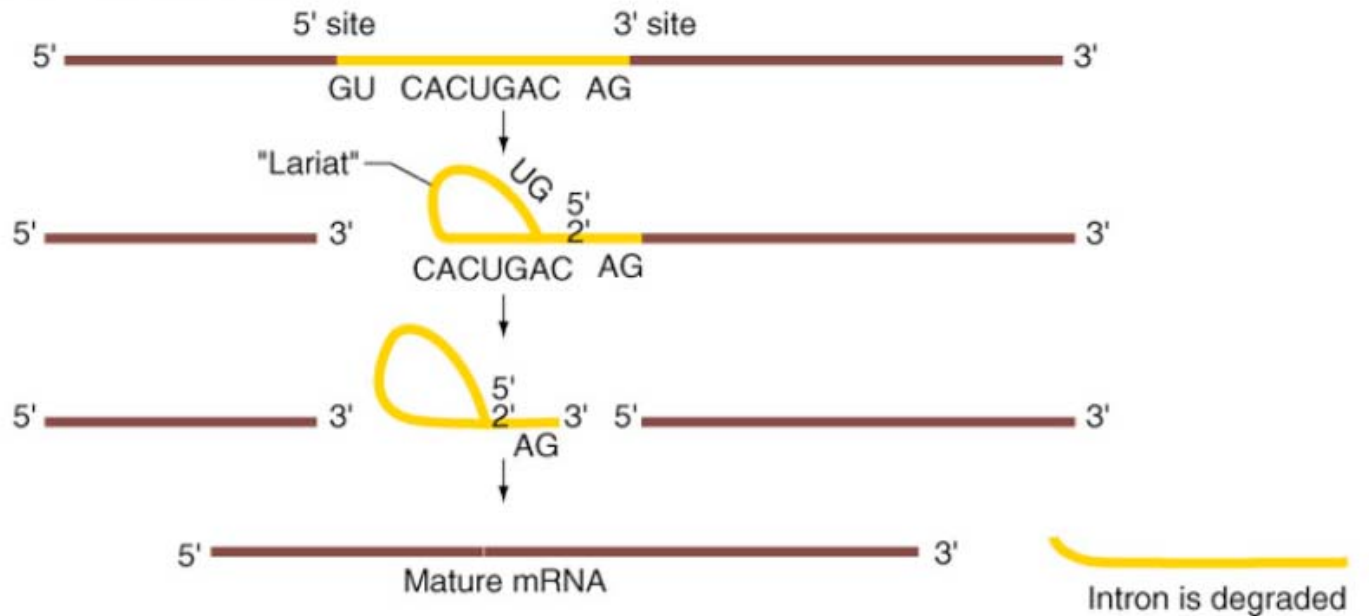
Splicing removes introns from a primary transcript.



(a) Short sequences dictate where splicing occurs.



(b) Two sequential cuts remove the intron.



Δυναμικές μεταλλάξεις – επαναλήψεις τρινουκλεοτιδίων

- Μεταλλάξεις σε περιοχές όπου επαναλαμβάνεται μια αλληλουχία DNA – Αύξηση ή μείωση του αριθμού των επαναλήψεων.
- Σε περιοχές έξω από γονίδια – Χρήσιμοι γενετικοί δείκτες (simple sequence repeats).
- Σε γονιδιακές περιοχές μπορεί να καταλήξει σε απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης ή σε προσθήκη πολλαπλών αμινοξέων (συνήθως επαναλήψεις CAG – πολυγλουταμικές αλυσίδες) – εμφάνιση συμπτωμάτων
- Νόσος του Huntington – νευροεκφυλιστική νόσος
- Φυσιολογικά στο γονίδιο υπάρχουν 11 – 33 συνεχόμενα αντίγραφα CAG (glutamine). Οι ασθενείς έχουν 37 – 200 επαναλήψεις.
- Γενετική προσδοκία

Γαμετικές και σωματικές μεταλλάξεις

- Γαμετικές μεταλλάξεις: λαμβάνουν χώρα στους γαμέτες ή σε κύτταρα από τα οποία θα προέλθουν οι γαμέτες
 - Μπορούν να κληρονομηθούν και επηρεάζουν ολόκληρο τον οργανισμό των απογόνων
- Οι σωματικές μεταλλάξεις συμβαίνουν στα σωματικά κύτταρα
 - Δεν κληρονομούνται
 - Συνήθως δεν γίνονται αντιληπτές
 - Εξαίρεση – ο καρκίνος
- Ο μέσος ρυθμός μετάλλαξης για κάθε νουκλεοτίδιο είναι 1 στα 10^9 . Περίπου 1 κύτταρο στα 10^9 έχει αυτό το νουκλεοτίδιο αλλαγμένο. Στα σωματικά μας κύτταρα συμβαίνουν πολλές μεταλλάξεις

Ρετινοβλάστωμα

- Κληρονομομική μορφή καρκίνου – αλληλεπίδραση σωματικών και γαμετικών μεταλλάξεων
- Επηρεάζει τους ρετινοβλάστες
 - πρόδρομα κύτταρα των κυττάρων του αμφιβληστροειδή
 - Παρόντα μέχρι την ηλικία των 3 χρόνων
 - Η νόσος εμφανίζεται μέχρι αυτή την ηλικία
- Δύο μορφές ρετινοβλαστώματος
 - Συγγενής μορφή (κληρονομήσιμη) – σχεδόν πάντα προσβάλλει και τα δύο μάτια
 - Σποραδική μορφή – σχεδόν πάντα προσβάλλεται μόνο το ένα μάτι – οι γονείς δεν έχουν μετάλλαξη
- Γιατί η συγγενής μορφή εμφανίζεται και στα δύο μάτια ενώ η σποραδική μόνο στο ένα?

Εξήγηση...

- Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb) είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο (“tumor suppressor” gene). Τα κύτταρα γίνονται καρκινικά αν τους λείπει αυτό το γονίδιο ή αν και τα δύο αντίγραφα του είναι μεταλλαγμένα (Rb⁻ Rb⁻)
- Οι ασθενείς με κληρονομήσιμο ρετινοβλάστωμα έχουν ήδη κληρονομήσει το ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Τα κύτταρά τους αρχικά είναι Rb⁺ Rb⁻.
- Οπότε χρειάζεται μόνο μια σωματική μετάλλαξη για να γίνουν τα κύτταρα Rb⁻ Rb⁻.
- Αφού ο ρυθμός μεταλλάξεων είναι μεγάλος, σχεδόν σίγουρα θα εμφανιστούν πολλαπλοί όγκοι και στα δύο μάτια.

Εξήγηση – συνέχεια...

- Ο ρυθμός μετάλλαξης για το γονίδιο Rb είναι περίπου 10^{-6} → περίπου 1 αλληλόμορφο στα 10^6 θα μεταλλαχθεί από Rb⁺ σε Rb⁻
- Ο αμφιβληστροειδής έχει 10^8 ρετινοβλάστες
- Αφού είμαστε διπλοειδείς ένα κύτταρο πρέπει από Rb⁺ Rb⁺ (φυσιολογικό) να γίνει Rb⁺ Rb⁻ και μετά Rb⁻ Rb⁻ (καρκινικό)
- Χρειάζονται δηλαδή 2 ανεξάρτητες μεταλλάξεις
- (Πιθανότητα Rb⁺ Rb⁺ → Rb⁻ Rb⁻) = $10^{-6} * 10^{-6} = 10^{-12}$
- 10^8 ρετινοβλάστες ανά άτομο, οι παραπάνω μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν 1 φορά στους 10.000 ανθρώπους. Αυτή είναι και η συχνότητα σποραδικού ρετινοβλαστώματος

Οι μεταλλάξεις προκαλούνται από:

- Χημικά μεταλλαξιγόνα
- Ακτινοβολίες
- Τυχαία λάθη κατά την αντιγραφή και μεταγραφή

Αυτόματες μεταλλάξεις

- Ο ρυθμός είναι σχετικά σπάνιος ($2-12 \times 10^{-6}$)

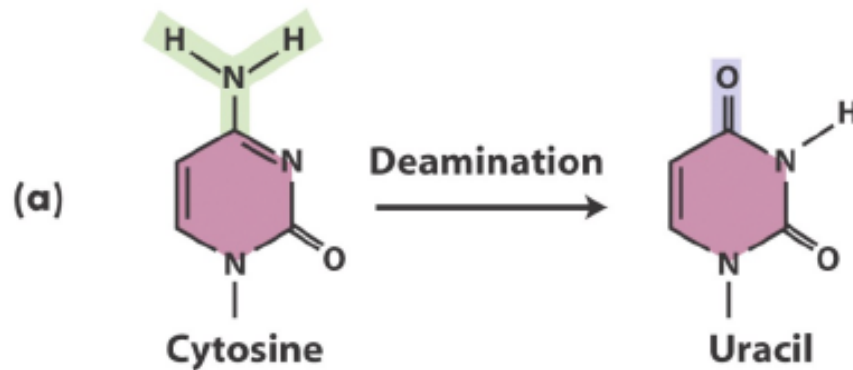
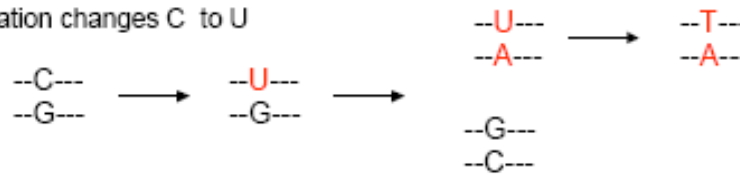
Οφείλονται σε:

- Λάθη κατά την αντιγραφή (10^{-9})
- Περιβαλλοντικές επιδράσεις
 - Ακτινοβολία UV: Διμερή θυμίνης
 - Ακτίνες Χ: Θραύση στις έλικες του DNA
 - Οξειδωτικές αλλαγές
- Χημικές επιδράσεις (υδρόλυση)
 - Αποπουρίνωση (A, G \rightarrow X)
 - Απαμίνωση (C \rightarrow U)

Chemical changes in one of the nucleotide bases

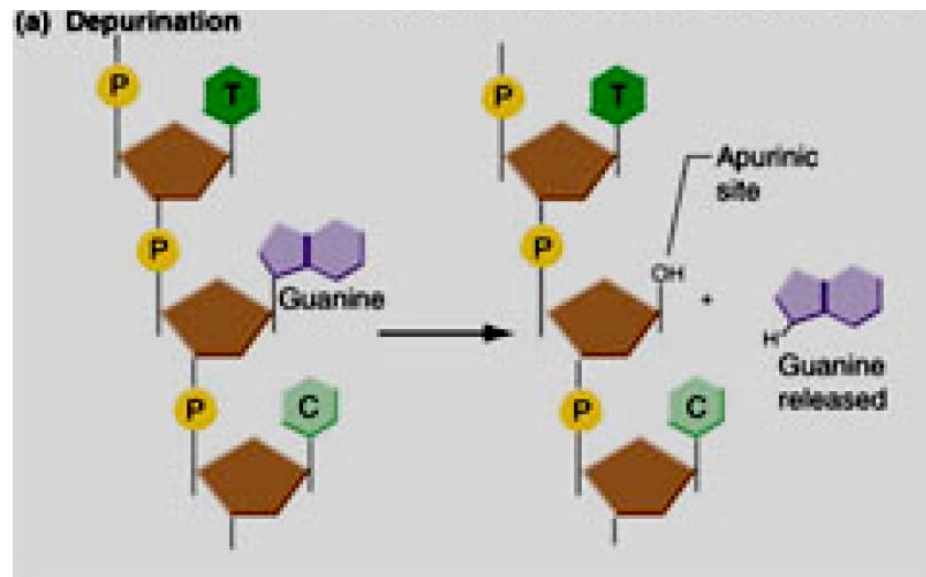
After replication, new strand has an A

Deamination changes C to U

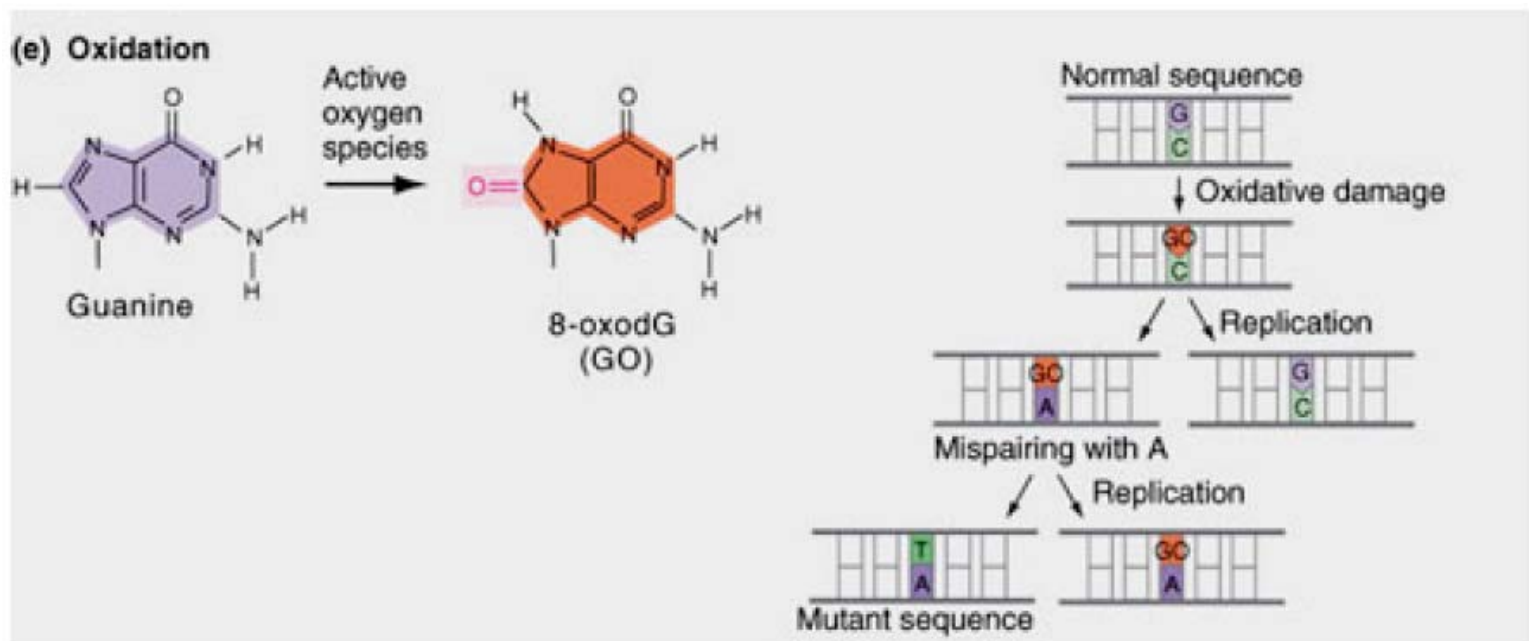


15

Απαμίνωση

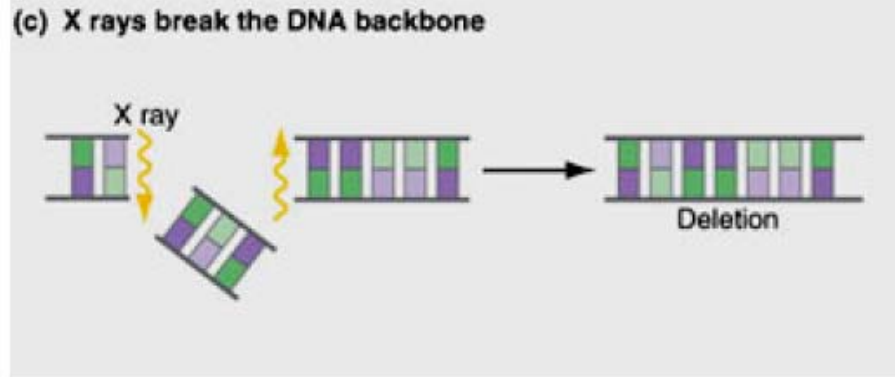


Αποπουρίνωση

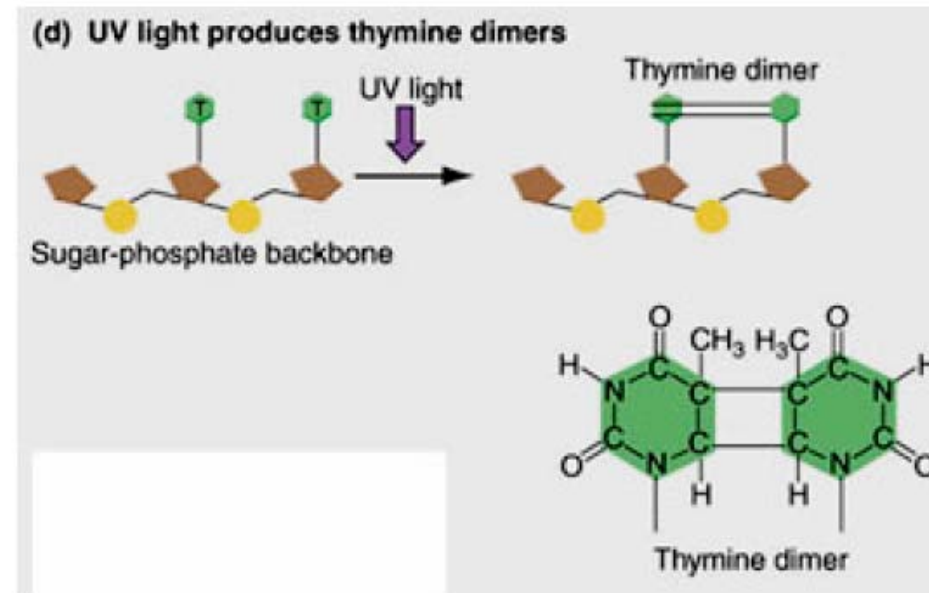


Οξείδωση

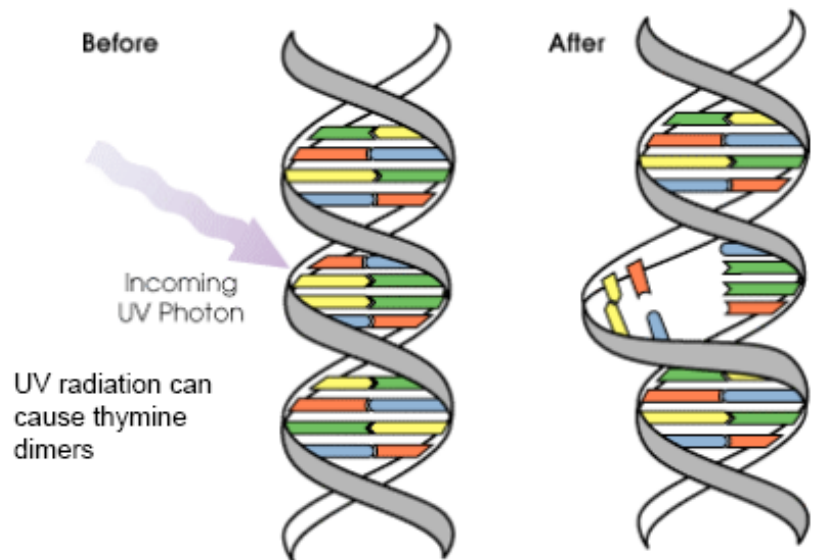
Ακτινοβολία X



Ακτινοβολία UV

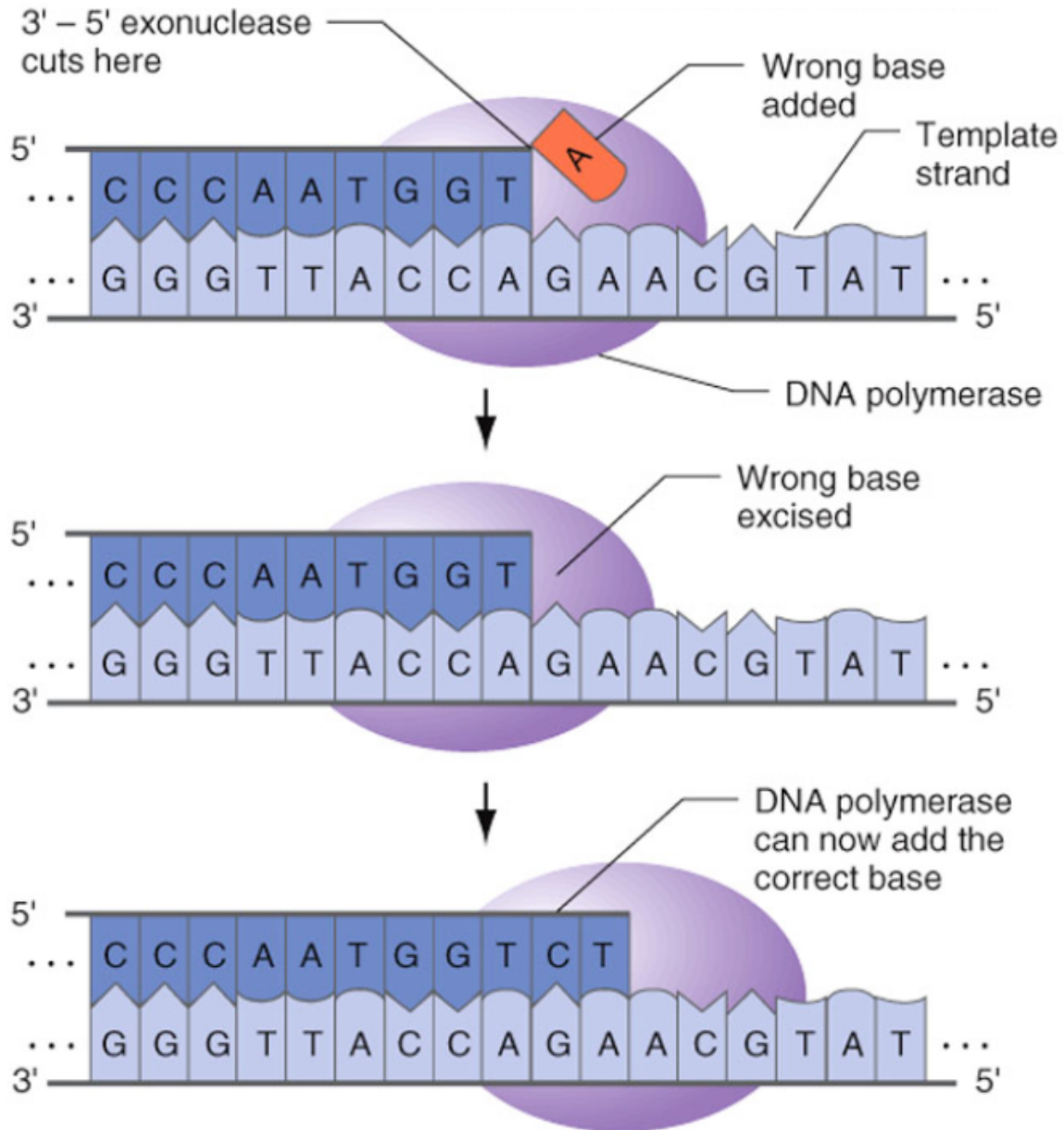


UV damage (e.g. pyrimidine dimers)



18

Διμερή πυριμιδίνης από υπεριώδη ακτινοβολία

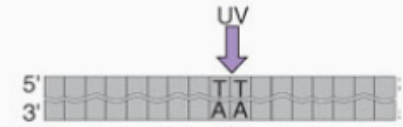


Μελαγχρωματικό ξηρόδερμα – Xeroderma Pigmentosum

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη προδιάθεση για καρκίνο
- Το ενζυμικό σύστημα που διορθώνει τις βλάβες του DNA από UV είναι προβληματικό
- Ευαισθησία των ασθενών στην ηλιακή ακτινοβολία

(a) Excision repair

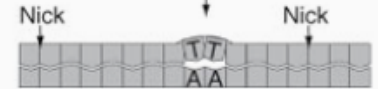
1. Exposure to UV light.



2. Thymine dimer forms.



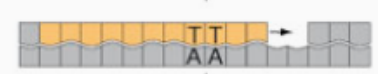
3. Endonuclease nicks strand containing dimer.



4. Damaged fragment is released from DNA.



5. DNA polymerase fills in the gap with new DNA (yellow).



6. DNA ligase seals the repaired strand.



(b) Xeroderma pigmentosum



Επίπεδα ραδιενέργειας και μετάλλαξη

- Επίπεδα ραδιενέργειας: μια δόση 1 Sievert (Sv) είναι ίση με 100 rem
 - 5 Sv - μπορεί να σκοτώσει το 50% των ανθρώπων που θα υποβληθούν σε αυτή σε 60 ημέρες
 - Φυσική ακτινοβολία στο Chicago περίπου 1 milliSievert (1 mSv) ανά χρόνο
 - στο Denver (5000 πόδια υψόμετρο) περίπου 1,8 mSv/έτος
 - Οι εργαζόμενοι με ραδιενέργεια επιτρέπεται να εκτεθούν σε 20 mSv /έτος
 - Ο μέσος άνθρωπος που επέζησε τη Hiroshima: 200 mSv

Προσδιορισμός του ρυθμού μετάλλαξης στον άνθρωπο

- αχονδροπλασία: σε μια μελέτη βρέθηκαν 7 νέες (μη κληρονομημένες) περιπτώσεις σε 242.257 γεννήσεις – ρυθμός $1,4 \times 10^{-5}$ νέες μεταλλάξεις ανά αλληλόμορφο ανά γενιά
- ρετινοβλάστωμα: βρέθηκαν 52 νέες περιπτώσεις σε 1.054.985 γεννήσεις - ρυθμός $2,3 \times 10^{-5}$ νέες μεταλλάξεις ανά αλληλόμορφο ανά γενιά