

CLUSTERED DNA DOUBLE-STRAND BREAKS AND NEURORADIOBIOLOGICAL EFFECTS OF ACCELERATED CHARGED PARTICLES

A. V. Boreyko^{a,b,1}, A. N. Bugay^a, T. S. Bulanova^{a,b},
E. B. Dushanov^a, L. Jezkova^a, E. A. Kulikova^{a,b},
E. V. Smirnova^{a,b}, M. G. Zadneprianetc^{a,b}, E. A. Krasavin^{a,b}

^a Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

^b Dubna State University, Dubna, Russia

The irradiation of brain structures with accelerated heavy charged particles during interplanetary flights or brain tumor therapy raises a number of questions regarding possible neurophysiological disorders in the central nervous system (CNS). Hardly repairable clustered DNA double-strand breaks apparently can have significant influence on the specifics of the development of radiation syndromes in the CNS after heavy charged particle exposure. The mechanisms of these disorders still remain unclear. Taking this into account, we have used immune cyto- and histochemistry techniques to study regularities of the formation of radiation-induced foci in human cell DNA *in vitro* and in rodent brain neurons *in vivo* after exposure to charged particles of different energies. It has been found that heavy charged particles induce clustered DNA damage in the genome of proliferating (human fibroblasts) and non-proliferating (Purkinje neurons) cells. We have suggested that changes in genetic structures can affect the conformation of the key proteins participating in neurophysiological processes and violate the normal functioning of the synaptic receptors. As an example, we have considered the action of double point mutations in the gene sequence encoding the proteins of the glutamate NMDA receptor. Using computer molecular dynamics techniques, we have revealed a twofold change in the conductance of the receptor's ion channel, which incorporates mutant forms of the protein subunits NR2.

Свидетельства о развитии радиационных синдромов при действии тяжелых заряженных частиц на структуры головного мозга, приводящих к нарушениям его интегративной целостности, дают основания рассматривать центральную нервную систему (ЦНС) как «критическую» при оценке риска радиационного воздействия на организм космонавтов при осуществлении межпланетных полетов. Использование ускоренных заряженных частиц при терапии опухолей мозга также ставит много вопросов, касающихся отдаленных нейрофизиологических эффектов облучения. При действии ускоренных тяжелых ионов в генетических структурах клеток формируются повреждения, характеризующиеся высокой степенью кластеризации, что совершенно не свойственно излучениям электромагнитной природы. Трудно реparable кластерные двунитевые разрывы ДНК, по-видимому, могут оказывать существенное влияние на специфику развития радиационных синдромов в ЦНС при действии тяжелых заряженных частиц. Механизмы этих нарушений до настоящего времени остаются не ясными. С учетом этого нами с использованием методов иммуноцитоло-

¹E-mail: albor@jinr.ru

и гистохимии были изучены закономерности формирования радиационно-индуцированных фокусов в ДНК клеток человека *in vitro* и нейронах головного мозга грызунов *in vivo* при облучении заряженными частицами различных энергий. Установлено, что тяжелые заряженные частицы индуцируют кластерные повреждения ДНК в геноме пролиферирующих (фибробласты человека) и неproлиферирующих (нейроны Пуркинье) клеток. Сделано предположение о том, что изменения генетических структур могут отражаться на конформации ключевых белков, участвующих в нейрофизиологических процессах, и нарушать нормальное функционирование синаптических рецепторов. В качестве примера рассмотрено влияние двойных точковых мутаций в последовательностях генов, кодирующих белки глутаматного NMDA-рецептора. С использованием методов компьютерной молекулярной динамики выявлено двукратное изменение проводимости ионного канала рецептора, включающего мутантные формы белковых субъединиц NR2.

PACS: 87.53.Ay

Received on April 3, 2018.