

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ

Батмунх М.¹, Баярчимэг Л.¹, Бугай А.Н.¹, Лхагва О.²

¹Объединенный институт ядерных исследований
ул. Жолио-Кюри, 6, г. Дубна, 141980, РФ; e-mail: batmunkh@jinr.ru

²Национальный университет Монголии
ул. Университет, 1, г. Улан-Батор, 210646, Монголия

Поступила в редакцию: 25.07.2019

Аннотация. В данной работе исследовано прохождение треков заряженных частиц через различные области гиппокампа крыс, который включал основные типы клеток различной морфологии. Для каждой модели нейрона смоделированы клеточное тело (сома), содержащее ядерную ДНК, аксон и дендриты, с распределенными на них шипиками и синаптическими рецепторами. С использованием метода Монте-Карло в пакете Geant4 моделировались физико-химические процессы в нейронах гиппокампа и образуемых ими нейронных сетях при облучении заряженными частицами в широком диапазоне линейной передачи энергии (ЛПЭ). Также проведен расчет формирования молекулярных повреждений различной природы в чувствительных структурах нервных клеток с учетом процессов радиолитического повреждения воды после радиационного поражения. Предсказано, что выход кластерных однонитевых разрывов ДНК, включающих повреждения оснований, максимален при значениях ЛПЭ в пределах 20-50 кэВ/мкм. Максимальный выход двунитевых разрывов ДНК на единицу поглощенной дозы наблюдается при значениях ЛПЭ в пределах 100-200 кэВ/мкм, а наибольшая часть кластерных двунитевых разрывов ДНК, включающих повреждения оснований, реализуется в области ЛПЭ около 300 кэВ/мкм. Полученные результаты находятся в согласии с известными экспериментальными данными.

Ключевые слова: нейроны, трек заряженных частиц, кластерное повреждение ДНК, ОБЭ.

ВВЕДЕНИЕ

Среди современных проблем, связанных с действием радиации на человека, наиболее острым и нерешенным является вопрос о радиационном поражении центральной нервной системы (ЦНС) и соответствующих нарушениях когнитивных функций [1]. Возникновение интереса к данной теме связано с развитием космических программ длительных пилотируемых полётов за пределами магнитосферы Земли, включающими освоение Луны и Марса. Наибольшую опасность для здоровья человека представляют тяжелые заряженные частицы с очень высокой степенью биологической эффективности, входящие в состав потоков галактических космических лучей (ГКЛ), а также используемые в радиационной терапии [2-4]. В связи со сложностью проведения соответствующих экспериментов на живых организмах для решения рассматриваемых проблем требуется развитие методов математического и компьютерного моделирования.

Большую проблему представляет выяснение молекулярных и клеточных механизмов, вызывающих нарушение поведенческих функций и памяти после радиационного воздействия. Выполнение таких исследований связано, прежде всего, с реализацией экспериментов на ускорителях тяжёлых заряженных частиц. К известным результатам можно отнести изменение морфологии нейронных сетей в различных отделах головного мозга, потерю дендритных ветвей и дендритных шипиков, что ограничивает передачу сигналов [5-7]. Изучалась также корреляция снижения когнитивных функций в связи с тяжелыми повреждениями ДНК, в особенности двунитевыми разрывами, а также изменением в профиле экспрессии генов [8] и генетических мутаций на белковые структуры, формирующие ионные каналы синаптических рецепторов [9, 10]. Ясно, что полноценное изучение наблюдаемых явлений представляется крайне затруднительным без применения методов математического моделирования и вычислительного эксперимента. Современное состояние исследований в области математического моделирования действия заряженных частиц на ЦНС можно охарактеризовать как находящееся лишь на начальных стадиях. Опубликованы данные по микродозиметрическим расчетам энерговыделения в треках тяжёлых заряженных частиц поражающих нейроны головного мозга. В работах отечественных [11, 12] и американских специалистов [13] разрабатывались новые подходы оценки дозовой нагрузки в различных типах нервных клеток согласно детально воссозданной пространственной морфологии с применением различных программных кодов Монте-Карло.

Моделирование индукции повреждений молекулы ДНК заряженным частицами в традиционных объектах исследований, примерами которых являются фибробласты кожи, лимфоциты периферической крови, некоторые виды раковых клеток, бактериальных клеток и др. представляет собой наиболее активно развивающуюся область. С применением различных Монте-Карло программных кодов взаимодействия излучения с веществом (PARTAC, Geant4-DNA, RITRACKS и др.) хорошо исследовано количественное и пространственное распределение первичных однонитевых, двунитевых и кластерных повреждений цепи ДНК в таких объектах [14-19]. Однако, возникновение первичных молекулярных повреждений при оксидации критических структур сложных и высокоспециализированных клеток, таких как нейроны, ранее не рассматривалось. Целью настоящей

работы является разработка вычислительных методов, позволяющих смоделировать совокупность процессов, протекающих в структурах нервной системы в результате действия тяжелых заряженных частиц. Для расчета дозиметрических характеристик очень важно корректно учесть как геометрию наиболее чувствительных отделов головного мозга (гиппокамп, префронтальная кора и т.д.), так и морфологию каждого типа клеток. В целях оценки начальных радиационно-индуцированных эффектов в ЦНС нами разработан модельный подход, учитывающий реальную морфологию нейронов в различных отделах гиппокампа крыс от молекулы до популяции клеток при прохождении треков заряженных частиц. Предложенный метод позволяет смоделировать начальные физические, физико-химические и химические процессы в нейронах гиппокампа различной морфологии (пирамидальных нейронах, зрелых и незрелых гранулярных клетках, мшистых клетках, нервных стволовых клетках), количественно оценить поглощенную дозу и выход продуктов радиолиза при действии тяжелых заряженных частиц, соответствующих реальным спектрам ГКЛ (от протонов до тяжелых ионов). Кроме того, разработан метод расчета, учитывающий как диффузию и превращения образовавшихся продуктов радиолиза, так и их химические взаимодействия со сложными молекулами-мишенями, такими как ДНК, ионные каналы, синаптические рецепторы и др. Такой подход делает возможным анализ тонкой структуры кластерных повреждений ДНК от энерговыделения и продуктов радиолиза воды, а также разделить механизмы их формирования на прямые и не прямые. Для проведения вычислительных экспериментов формирования молекулярных повреждений в нервных клетках при воздействии тяжелых заряженных частиц нами использовались суперкомпьютеры ОИЯИ [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Полное описание реализации геометрии нейрона в Geant4 и физико-химических процессах внутри структуры нейрона выполнено в наших ранее опубликованных работах [21, 22]. Более детальный расчет энерговыделения и продуктов радиолиза в треках заряженных частиц, попадающих в молекулярные структуры ДНК на уровне отдельных нейронов, проводился с использованием полноатомных структурных моделей ядерной ДНК в нейронах гиппокампа крысы, которая содержит 5486.6 млрд.п.н. [23]. Координаты и объем ДНК в длине нуклеосомного повтора (NRL) нейронов крысы рассчитываются из атомных координат нуклеосомы и линкерной ДНК (код PDB: *1kx5* и *1fzx*). Известно, что энерговыделение выше определенного порога в цепях или основаниях ДНК вызывает в ней различные виды прямых повреждений [24]. Кроме того, гидроксильные радикалы ($\bullet\text{OH}$) и гидратированные электроны (e^-_{aq}) очень активно вступают в реакцию с цепями ДНК и нуклеотидными основаниями [25], формируя не прямые повреждения. Для вероятности прямого типа повреждения мы использовали экспоненциальную функцию $(1 - \exp(-0,4 \cdot \varepsilon))^{16}$, где ε - энерговыделение в цепочках или основаниях ДНК. Вероятность непрямого повреждения от реактивных продуктов ($\bullet\text{OH}$ и e^-_{aq}), взаимодействующих с цепями ДНК и основаниями, составляет 20% и 80% соответственно [24]. Мы ограничили время моделирования химической стадии до одной наносекунды для взаимодействия реактивных продуктов ($\bullet\text{OH}$ и e^-_{aq}) с молекулами ДНК. После предыдущих шагов прямое или не прямое повреждение, вызванное цепями или основаниями ДНК, рассматривается как односторонний разрыв (ОР) или повреждение основания (ПО). Если два ОР находятся в противоположных цепях в пределах 10 п.н. друг от друга, это будет считаться двусторонним разрывом (ДР). Кластерный ДР ДНК образован двумя или более повреждениями в пределах данного расстояния от ДР. Ядро нейрона облучалось протонами (^1H), ионом гелия (^4He), ионом углерода (^{12}C) и ионом железа (^{56}Fe) в широком диапазоне линейной передачи энергии (ЛПЭ). На основании представленных данных рассчитывалась относительная биологическая эффективность (ОБЭ), определяемая отношением выхода индукции ДР ДНК для тяжелых заряженных частиц и γ -излучений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 изображены популяции нейронов в различных областях гиппокампа крыс и отдельных нейронах области CA1 гиппокампа при прохождении треков заряженных частиц. Результаты моделирования оценки энерговыделения и дозовой нагрузки в отдельных нейронах и в нейронных сетях гиппокампа при действии тяжелых заряженных частиц с различными характеристиками было выполнено в предыдущих работах нашей группы [11, 21, 22]. Моделирование выхода продуктов радиолиза воды в чувствительных структурах нейронов, образующих синаптические контакты и структуры ДНК после облучения описано в работах [26-28]. В настоящей работе данные результаты были расширены путем расчета формирования и кластеризации молекулярных повреждений различной природы в ДНК после радиационного поражения. На данном уровне сложности полученные данные дали возможность более детально рассчитать распределение первичных повреждений ДНК в клеточном ядре, таких как односторонние и двусторонние разрывы, различные повреждения оснований. Результаты расчетов, отражающие относительные вклады прямых и не прямых ПО и ОР ДНК в клеточном ядре в зависимости от ЛПЭ различных заряженных частиц, приведены на рисунке 2. В этом случае выявлено удовлетворительное согласие между результатами моделирования и известными экспериментальными данными по изучению прямого и косвенного действия радиации на гибель клеток [29].

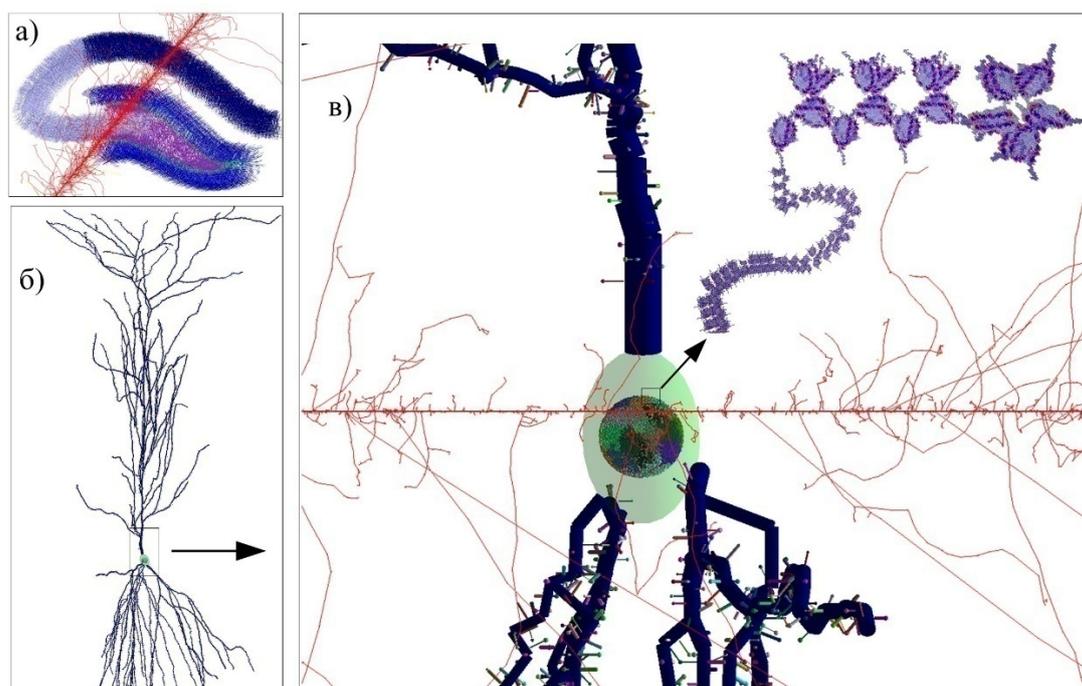


Рисунок 1. Моделирование энерговыделения в популяции нервных клеток гиппокампа крысы (а) и отдельных нейронах (б) при облучении. Нейроны в зубчатой извилине – выделены синим, в субгранулярной зоне – зеленым, в хилусе – фиолетовым, в СА1-области – темно синим и в СА2/СА3-областях – светло синим. Структура трека ионов ^{56}Fe (600 МэВ/нук) выделена красным. Модель ядра СА1 пирамидного нейрона (б, в), заполнена сферическими доменами хроматина

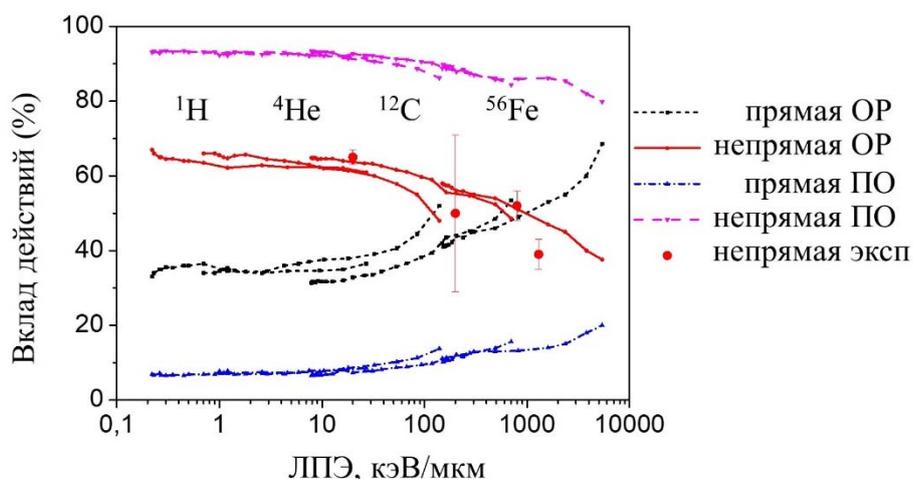


Рисунок 2. Относительный вклад различных типов прямых и не прямых повреждений ДНК в ядре клетки в зависимости от ЛПЭ различных заряженных частиц. Доля не прямых повреждений ДНК уменьшается при увеличении ЛПЭ, что согласуется с экспериментальными значениями (точки)

Анализ распределения и классификации установившихся первичных молекулярных повреждений и их количественного и качественного состава приведены на рисунке 3. Выход ПО и ОР ДНК уменьшается при увеличении ЛПЭ. Выход кластерных односторонних разрывов (кОР) ДНК, включающих ПО, максимален при небольших значениях ЛПЭ в пределах 20-50 кэВ/мкм. Максимальный выход ДР ДНК на единицу поглощенной дозы излучения наблюдается при больших значениях ЛПЭ в пределах 100-200 кэВ/мкм, а максимальный выход кластерных ДР (кДР) ДНК реализуется в области ЛПЭ около 300 кэВ/мкм. Полученные результаты находятся в согласии с известными экспериментальными данными на клетках млекопитающих, а также нервных клетках гиппокампа крысы [30-34]. ДР и особенно кДР ДНК, как известно, является молекулярным субстратом формирования летальных событий для клетки, различного вида структурных мутаций генов, лежащих в основе многих радиационно-индуцированных эффектов. Поэтому в данной работе анализировалась зависимость ОБЭ тяжелых заряженных частиц от ЛПЭ, оцениваемые по критерию индукции ДР и кДР ДНК в клеточном ядре на единицу поглощенной дозы излучения. На рисунке 4 представлены данные о зависимости коэффициентов ОБЭ

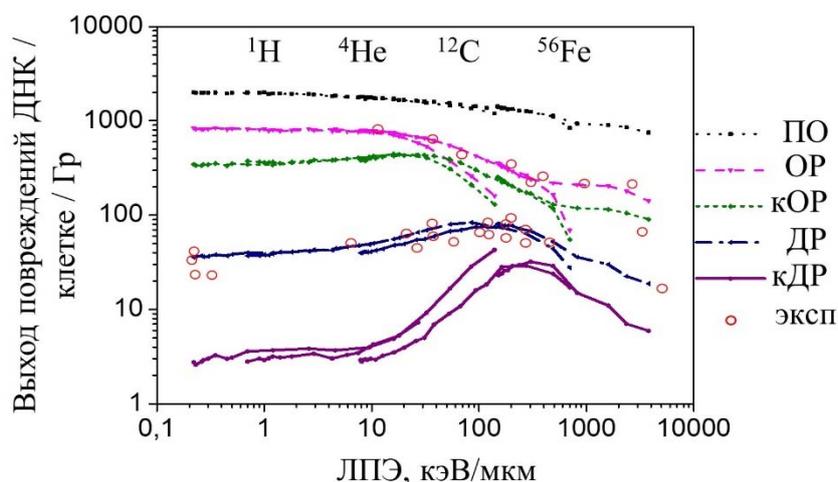


Рисунок 3. Зависимости выхода повреждений ДНК в клеточном ядре от ЛПЭ заряженных частиц на единицу поглощенной дозы: сравнение результатов моделирования (разные линии с символами) и экспериментальных данных (точки)

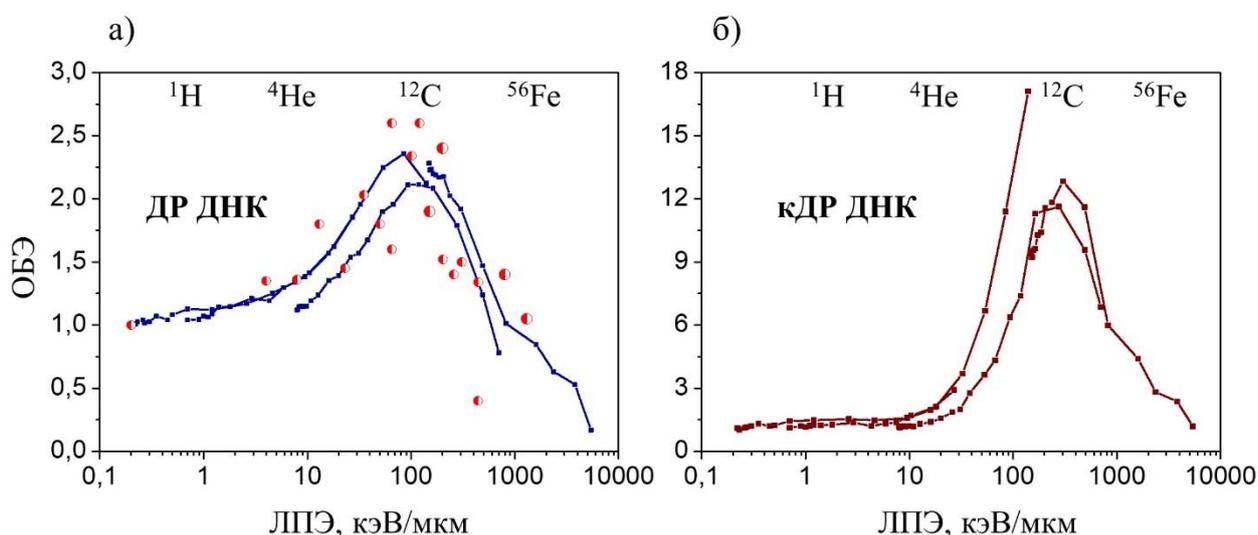


Рисунок 4. Зависимость ОБЭ от ЛПЭ заряженных частиц по критерию индукции ДР (а) и κДР ДНК (б): сравнение результатов моделирования (линии с символами) и экспериментальных данных (крупные точки)

от ЛПЭ для различных заряженных частиц. Зависимость ОБЭ от ЛПЭ по критерию индукции ДР и κДР ДНК описываются кривыми с локальным максимумом. Максимальные значения ОБЭ частиц по индукции ДР локализируются в области ЛПЭ около 120 кэВ/мкм, а индукции кластерных ДР ДНК при ЛПЭ примерно 300 кэВ/мкм. Показано, что эффективность выхода ДР, образующихся при действии тяжелых заряженных частиц в два и более раз выше, чем при облучении гамма-квантами, а выхода кластерных ДР ДНК – примерно в десять раз. Результаты моделирования согласуются с известными экспериментальными данными по индукции ДР ДНК в зависимости от линейной передачи энергии ускоренных заряженных частиц [29, 35-37].

Таким образом, можно заключить, что разработанный нами метод позволил смоделировать первичные этапы радиационного воздействия в различных частях нервных клеток с реальной морфологией, возникающих в ходе различных физико-химических процессов (ионизации атомов и молекул, генерации вторичных частиц, молекулярные возбуждения, разрывов химических связей, формирования и диффузионного переноса продуктов радиолитической воды и др.) и количественно оценить распределение поглощенной дозы и различных продуктов радиолитической воды в отдельных нейронах гиппокампа крысы, а также проанализировать ключевые типы радиационных повреждений в молекулярных структурах на уровне отдельных нейронов после прохождения треков заряженных частиц. Проведенные расчеты позволили определить качественное и количественное их распределение с учетом формирования пространственных кластеров, трудно поддающихся репарации. Расчетные данные по выходу кластерных повреждений ДНК, возникающих при прохождении через клетку тяжелых заряженных частиц были использованы для вычисления величины ОБЭ тяжелых заряженных частиц с ростом их ЛПЭ и оценивались по критерию индукции ДР и кластерных ДР ДНК на клетке и на единицу поглощенной дозы излучения. Эти результаты хорошо согласуются с известными экспериментальными данными на клетках млекопитающих, а

также в нервных клетках грызунов. Данные результаты являются фундаментальной базой для оценки дальнейших последствий действия излучения, таких как клеточная гибель, нарушение нейрогенеза, формирование генных и структурных мутаций, развитие оксидативного стресса, нейровоспалительных процессов и т.д., которые в совокупности оказывают влияние на осуществление когнитивных функций структурами ЦНС.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 17-29-01007). Расчеты проводились на базе гетерогенной вычислительной платформы «HybriLIT» и суперкомпьютера «Говорун» (ЛИТ, ОИЯИ).

Список литературы / References:

1. Greene-Schloesser D., Robbins M.E., Peiffer A.M., Shaw E.G., Wheeler K.T., Chan M.D. Radiation-induced brain injury: a review. *Frontiers in oncology*, 2012, vol. 2, pp. 1-18. DOI: 10.3389/fonc.2012.00073.
2. Григорьев А.И., Красавин Е.А., Островский М.А. К оценке риска биологического действия галактических тяжёлых ионов в условиях межпланетного полёта. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 2013, т. 99, № 3, с. 273-280. [Grigoriev A.I., Krasavin E.A., Ostrovskiy M.A. To an assessment of risk of galactic heavy ions biological effect in interplanetary flight. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*, 2013, vol. 99, no. 3, pp. 273-280. (In Russ.)]
3. Cucinotta F.A., Alp M., Sulzman F.M. et al. Space radiation risks to the central nervous system. *Life Sci Sp Res.*, 2014, vol. 2, pp. 54-69. DOI: 10.1016/j.lssr.2014.06.003.
4. Nelson G.A. Space Radiation and Human Exposures. A Primer. *Radiat Res.*, 2016, vol. 185, no. 4, pp. 349-58. DOI: 10.1667/RR14311.1.
5. Parihar V.K., Allen B.D., Caressi C. Cosmic radiation exposure and persistent cognitive dysfunction. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, p. 34774. DOI: 10.1038/srep34774.
6. Vlkolinsky R., Titova E., Krucker T. et al. Exposure to ⁵⁶Fe-particle radiation accelerates electrophysiological alterations in the hippocampus of APP23 transgenic mice. *Radiat Res.*, 2010, vol. 173, pp. 342-352. DOI: 10.1667/RR1825.1.
7. Rudbeck E., Nelson G.A., Sokolova I.V., et al. 28Silicon radiation impairs neuronal output in CA1 neurons of mouse ventral hippocampus without altering dendritic excitability. *Radiat Res.*, 2014, vol. 181, no. 4, pp. 407-415. DOI: 10.1667/RR13484.1.
8. Zhang L., Chen L., Sun R. et al. Effects of expression level of DNA repair-related genes involved in the NHEJ pathway on radiation-induced cognitive impairment. *J. Radiat. Res.*, 2013, vol. 54, no. 2, pp. 235-242. DOI: 10.1093/jrr/rrs095.
9. Boreyko A.V., Bugay A.N., Bulanova T.S., Dushanov E.B., Jezkova L., Kulikova E.A., Smirnova E.V., Zadneprianeц M.G., Krasavin E.A. Clustered DNA double-strand breaks and neuroradiobiological effects of accelerated charged particles. *Phys. Part. Nucl. Lett.*, 2018, vol. 15, p. 551.
10. Batova A.S., Bugay A.N., Dushanov E.B. Effect of mutant NMDA receptors on the oscillations in a model of hippocampus. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 2019, vol. 17, no. 1, p. 1940003
11. Batmunkh M., Belov O.V., Bayarchimeg L. et al. Estimation of the spatial energy deposition in CA1 pyramidal neurons under exposure to 12C and 56Fe ion beams. *J. Radiat. Res. Appl. Sci.*, 2015, vol. 8, pp. 498-507. DOI: 10.1016/j.jrras.2015.05.008.
12. Bayarchimeg L., Batmunkh M., Belov O.V. Reconstruction of the neural cell morphology for microdosimetric calculations. *ICTP HRCS ppt*, 2013, vol. 1, pp. 21-22. Retrieved from <http://handsonresearch.org/>
13. Alp M., Parihar V.K., Limoli C.L., et al. Irradiation of Neurons with High-Energy Charged Particles: An In Silico Modeling Approach. *PLoS Comput Biol.*, 2015, vol. 11, no. 8, p. e1004428. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004428.
14. Nakajima N.I., Brunton H., Watanabe R. et al. Visualisation of γ H2AX Foci Caused by Heavy Ion Particle Traversal; Distinction between Core Track versus Non-Track Damage. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 8, p. e70107. DOI: 10.1371/journal.pone.0070107.
15. Friedland W., Schmitt E., Kundrat P. et al. Comprehensive track-structure based evaluation of DNA damage by light ions from radiotherapy-relevant energies down to stopping. *Sci Rep.*, 2017, vol. 7, p. 45161.
16. Saha J., Wilson P., Thieberger P. et al. Biological Characterization of Low-Energy Ions with High-Energy Deposition on Human Cells. *Radiat Res.*, 2014, vol. 182, no. 3, pp. 282-291. DOI: 10.1667/rr13747.1.
17. Meylan S., Incerti S., Karamitros M. et al. Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA. *Sci Rep.*, 2017, vol. 7, p. 11923.
18. Lampe N., Karamitros M., Breton V. et al. Mechanistic DNA damage simulations in Geant4-DNA part 2: Electron and proton damage in a bacterial cell. *Phys Med.*, 2018, vol. 48, pp. 146-155.
19. Watanabe R., Rahmanian S., Nikjoo H. Spectrum of Radiation-Induced Clustered Non-DSB Damage – A Monte Carlo Track Structure Modeling and Calculations. *Radiat Res.*, 2015, vol. 183, no. 5, pp. 525-540. DOI: 10.1667/rr13902.1.
20. Adam Gh., Bashashin M., Belyakov D. et al. IT ecosystem of the HybriLIT heterogeneous platform for high performance computing and training of IT specialists. *Selected Papers of the 8th International Conference «Distributed Computing and Grid-technologies in Science and Education» (GRID 2018)*, 2018, CEUR-WS.org/Vol.2267
21. Bayarchimeg L., Batmunkh M., Belov O.V., Lkhagva O., Simulation of radiation damage to neural cells with Geant4-DNA. *EPJ Web Conf.*, 2018, vol. 173, no. 2, p. 05005. DOI: 10.1051/epjconf/201817305005.

22. Batmunkh M., Aksenova S.V., Bayarchimeg L., Bugay A.N., Lkhagva O. Optimized Neuron Models for Estimation of Charged Particle Energy Deposition in Hippocampus. *Phys. Med.*, 2019, vol. 57, pp. 88-94, DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.01.002
23. Gibbs R.A. et al. [Rat Genome Sequencing Project Consortium] Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. *Nature*, 2004, vol. 428, pp. 493-521.
24. Nikjoo H., O'Neill P., Goodhead D., Terrissol M. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1997, vol. 71, p. 467.
25. Buxton G.V., Greenstock C.L., Helman W.P., Ross A.B. Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals (OH/O) in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1988, vol. 17, p. 513.
26. Bayarchimeg L., Bugay A., Batmunkh M., Lkhagva O. Evaluation of radiation-induced effects in membrane ion channels and receptors. *Phys. Part. Nucl. Lett.*, 2019, vol. 16, pp. 54-62. DOI: 10.1134/S1547477119010059.
27. Batmunkh M., Bugay A.N., Bayarchimeg L., Aksenova S.V., Lkhagva O. Computer Modeling of Radiation – Induced Damage to Hippocampal Cells. *Mong. J. Phys.*, 2019, vol. 5, pp. 76-82.
28. Batmunkh M., Bayarchimeg L., Bugay A.N., Lkhagva O. Monte Carlo track structure simulation in studies of biological effects induced by accelerated charged particles in the central nervous system. *EPJ WoC*, 2019, vol. 204, p. 04008. DOI: 10.1051/epjconf/201920404008.
29. Hirayama R., Ito A., Tomita M. et al. Contributions of Direct and Indirect Actions in Cell Killing by High-LET Radiations. *Radiat Res.*, 2009, vol. 171, no. 2, pp. 212-218. DOI: 10.1667/rr1490.1.
30. Roots R., Holley W., Chatterjee A. et al. The Formation of Strand Breaks in DNA after High-LET Irradiation: A Comparison of Data from in Vitro and Cellular Systems. *International Journal of Radiation Biology*, 1990, vol. 58, no. 1, pp. 55-69. DOI: 10.1080/09553009014551431.
31. Alloni D., Campa A., Friedland W. et al. Integration of Monte Carlo Simulations with PFGE Experimental Data Yields Constant RBE of 2.3 for DNA Double-Strand Break Induction by Nitrogen Ions between 125 and 225 keV/μm LET. *Radiat Res.*, 2013, vol. 179, no. 6, pp. 690-697. DOI: 10.1667/r3043.1.
32. Høglund E., Stenerlow B. Induction and rejoining of DNA double-strand breaks in normal human skin fibroblasts after exposure to radiation of different linear energy transfer: possible roles of track structure and chromatin organization. *Radiat Res.*, 2001, vol. 155, pp. 818-25.
33. Kozhina R.A., Chausov V.N., Kuzmina E.A., Boreyko A.V. Induction and repair of DNA double-strand breaks in hippocampal neurons of mice of different age after exposure to ⁶⁰Co -rays *in vivo* and *in vitro*. *EPJ Web Conf.*, 2018, vol. 177, p. 06001.
34. Bulanova T.S. Boreyko A.V., Zadneprianets M.G. et al. Formation of DNA Double-Strand Breaks in Rat Brain Neurons after Irradiation with Krypton Ions (⁷⁸Kr). *Phys. Part. Nuclei Lett.*, 2019, vol. 16, p. 402. DOI: 10.1134/S1547477119040083.
35. Löbrich M., Cooper P.K., Rydberg B. Non-random distribution of DNA double-strand breaks induced by particle irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, vol. 70, no. 5, pp. 493-503.
36. Frankenberg D., Brede H.J., Schrewe U.J. et al. Induction of DNA Double-Strand Breaks by ¹H and ⁴He Ions in Primary Human Skin Fibroblasts in the LET Range of 8 to 124 keV/μm. *Radiat Res.*, 1999, vol. 151, no. 5, pp. 540-549.
37. Campa A., Alloni D., Antonelli F. et al. DNA fragmentation induced in human fibroblasts by ⁵⁶Fe ions: experimental data and Monte Carlo simulations. *Radiat Res.*, 2009, vol. 171, no. 4, pp. 438-445. DOI: 10.1667/RR1442.1.

**COMPUTER SIMULATION OF THE DNA DAMAGE FORMATION IN NEURAL CELLS
UNDER EXPOSURE TO HEAVY CHARGED PARTICLES**

Batmunkh M.¹, Bayarchimeg L.¹, Bugay A.N.¹, Lkhagva O.²

¹ Joint Institute for Nuclear Research

Joliot-Curie str., 6, Dubna, 141980, Russia; e-mail: batmunkh@jinr.ru

² National University of Mongolia

University str., 1, Ulaanbaatar, 210646, Mongolia

Abstract. In this work, we simulated the passage of charged particle tracks through various regions of the hippocampus of rats, which included the main cell types of various morphology. For each model of the neuron we modeled a cellular body (soma) with nuclear DNA, axon and dendrites, with spines and synaptic receptors distributed on them. With the use of the Geant4 Monte-Carlo method we simulated the physicochemical processes in the hippocampal neurons and the neural networks formed by them under irradiation with charged particles in a wide range of linear energy transfer (LET). The calculation of the formation of molecular damage of various types in the sensitive structures of nerve cells taking into account the processes of water radiolysis after radiation exposure was also carried out. It is predicted that the yield of cluster single-stranded DNA breaks, including base damage, has maximum at LET values in the range of 20-50 keV/μm. The maximum yield of double-stranded DNA breaks per unit of absorbed dose is observed at LET values within 100-200 keV/μm, and the largest yield of cluster double-stranded DNA breaks, including base damage, occurs in the area of LET around 300 keV/μm. The results obtained are in agreement with the published experimental data.

Key words: *neurons, charged particle track, clustered DNA damage, RBE.*