

Идентификация ультрамедленной компоненты репарации ДНК на основе кинетики маркеров γ Н2АХ и рАТМ

Научный руководитель – Черняев Александр Петрович

Корнева Софья Андреевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Физический факультет, Кафедра физики ускорителей и радиационной медицины, Москва, Россия

E-mail: sophiakorneva@gmail.com

Кинетическое моделирование репарации двуниевых разрывов ДНК выполнено по динамике маркеров γ Н2АХ и рАТМ в мезенхимальных стволовых клетках человека после облучения γ -излучением (^{60}Co) и нейтронами 14,1 МэВ (0,5 Гр) [1]. Анализ проводился в узлах 0,5–24 ч. Сопоставлены две кинетические схемы: стандартная двухкомпонентная модель (D_s , D_c) и её минимально расширенная версия с явной ультрамедленной фракцией D_u . В расширенной модели динамика описывается системой:

$$\frac{dD_s}{dt} = -k_{rs}D_s, \quad (1)$$

$$\frac{dD_c}{dt} = -\frac{V_{rc}D_c}{K_{rc} + D_c} - k_{cu}D_c, \quad (2)$$

$$\frac{dD_u}{dt} = k_{cu}D_c - k_uD_u. \quad (3)$$

Сигнал активации АТМ задавался величиной

$$\Phi(t) = D_s + w_{dc}D_c + s_{du}D_u, \quad (4)$$

где k_{rs} — скорость репарации простых разрывов; V_{rc}, K_{rc} — параметры насыщаемой репарации сложных повреждений; k_{cu} — переход $D_c \rightarrow D_u$; k_u — скорость репарации ультрамедленной фракции; w_{dc}, s_{du} — относительный вклад фракций в активацию АТМ. Базовая модель получается при $k_{cu} = 0$ и $D_u \equiv 0$.

Доля сложных повреждений задавалась функцией ЛПЭ

$$f_c(L) = f_{\min} + (f_{\max} - f_{\min}) \frac{L}{L_{50} + L}, \quad (1)$$

что позволяет учитывать различия между γ - и нейтронным облучением исключительно через распределение повреждений, при общих кинетических параметрах репарации. Параметры оценивались минимизацией χ^2 ; сравнение моделей выполнялось по критерию Акаике $AIC = \chi^2 + 2k$ [2]. Для двухкомпонентной схемы получено $\chi^2 = 56,42$, $AIC = 84,42$, тогда как расширенная модель даёт $\chi^2 = 5,70$, $AIC = 39,70$ ($\Delta AIC \approx 44,7$), что свидетельствует о статистически обоснованном структурном преимуществе.

На рис. 1 представлено сравнение двухкомпонентной модели (а) и модели с ультрамедленной фракцией (б) для динамики γ Н2АХ. При нейтронном облучении двухкомпонентная модель систематически недооценивает уровень маркера в узле 24 ч, что указывает на неполноту описания поздней фазы репарации. Введение дополнительного пула повреждений D_u , характеризуемого константой репарации k_u , устраняет расхождение без ухудшения согласия в ранней фазе (0,5–6 ч). Аналогичная тенденция наблюдается для

рАТМ (рис. 2): учёт ультрамедленной компоненты позволяет корректно описать позднюю динамику сигнала. На рис. 3 приведены распределения бутстреп-оценок параметров ультрамедленной фракции: k_u — константа её репарации, s_{du} — относительная доля повреждений, переходящих в этот пул, w_{dc} — весовой коэффициент вклада сложных повреждений. Параметр k_u статистически отличим от нуля (95% ДИ $[7 \cdot 10^{-4}; 3,25 \cdot 10^{-2}]^{-1}$), что подтверждает идентифицируемость дополнительной компоненты. Таким образом, показано, что классическая двухкомпонентная схема структурно недостаточна для описания поздней фазы пострадиационного ответа при высоко-ЛПЭ облучении. Учёт ультрамедленной фракции является необходимым условием корректного воспроизведения остаточной сигнализации и согласуется с современными представлениями о формировании кластеризованных повреждений ДНК [3–5].

Источники и литература

- 1) Корнева С. А., Чигасова А. К., Осипов А. Н. и др. Пострадиационные изменения количества фокусов и в мезенхимальных стволовых клетках человека, облучённых нейтронами 14,1 МэВ // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2025. Т. 70, № 3. С. 11–15.
- 2) Akaike H. A new look at the statistical model identification // IEEE Trans. Autom. Control. 1974. Vol. 19. P. 716–723.
- 3) Barbieri S. et al. Predicting DNA damage foci and their experimental readout with 2D microscopy // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. Art. 14019.
- 4) Goodarzi A. A. et al. ATM signaling facilitates repair of DNA double-strand breaks associated with heterochromatin // Mol. Cell. 2008. Vol. 31. P. 167–177.
- 5) Nikjoo H., Taleei D. Track structure analysis of radiation-induced DNA damage // Radiat. Meas. 2016. Vol. 94. P. 1–13.

Иллюстрации

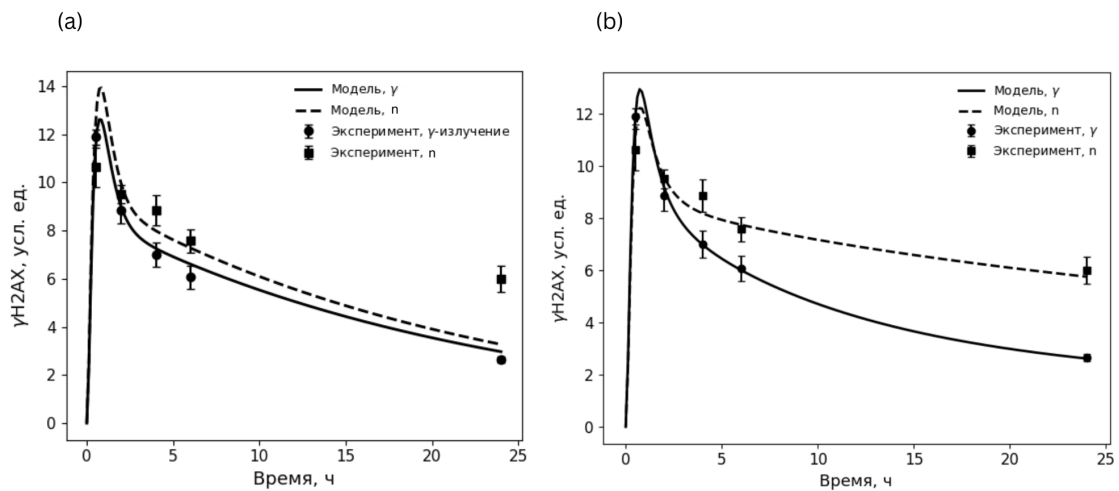


Рис. : Динамика γ H2AX после γ -облучения и нейтронного облучения: (а) двухкомпонентная модель; (б) модель с ультрамедленной фракцией.

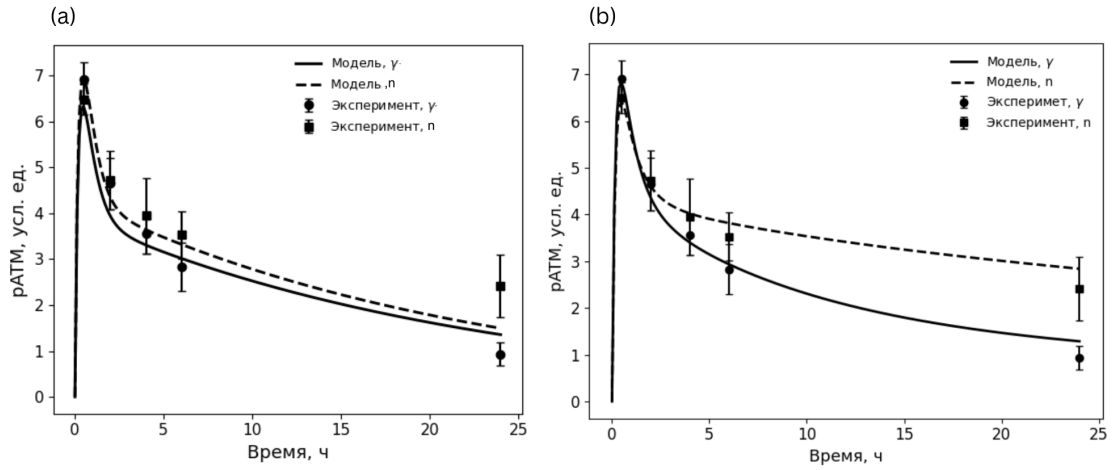


Рис. : Динамика rATM после γ -облучения и нейтронного облучения: (а) двухкомпонентная модель; (б) модель с ультрамедленной фракцией.

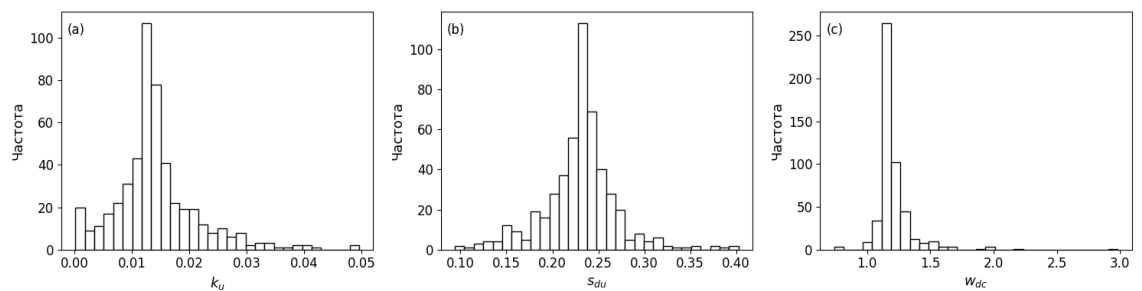


Рис. : Распределения бутстреп-оценок параметров ультрамедленной фракции.