

ВНС урвалаар үүсэх цэнэгт бөөмсийн био-эффект

Ж. Эрдэнэтогтох^{1,2,*}, Б. Дүүрэнбуян¹, А. Ито², П. Тайвансайхан³

¹ ШУА-ын Физик Технологийн Хүрээлэн, Биофизикийн салбар

² Япон улс, Токай Их Сургууль

³ Өмнөд солонгос улс, Инчеоны Үндэсний Их Сургууль

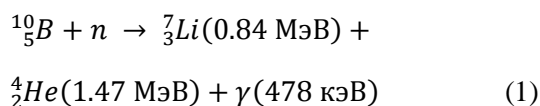
20-р зууны томоохон нээлтүүдийн нэг нь дулааны нейтрон болон ^{10}B изотопын харилцан үйлчлэлийн дүнд үүсэх хүнд цэнэгт бөөмсөөр (альфа бөөм (^4He) ба ^7Li -ийн ионоор) хорт хавдрыг шарж эмчилдэг BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) арга юм. Сүүлийн жилүүдэд BNCT-г хөгжүүлэх чиглэлд эрдэмтэд ихэд анхаарч BNCT-ийн механизмыг нарийвчлан судлах болов. Эрдэмтдийн өмнө хөндөгдөж буй нэг гол бодлого бол эмчилгээний шарлагаар үүсэх ДНХ-н дан утасны эвдрэл (Single Strand Break, SSB) болон давхар утасны эвдрэл (Double Strand Break, DSB)-ийн хэмжээг үнэлж, шарлагад оролцогч бөөмс (альфа бөөм, ^7Li -ийн ион болон нейтрон) тус бүрийн нөлөөг илрүүлэх юм. Бид Яаёой судалгааны реакторыг ашиглаж нейтрон болон ВНС урвалаар үүсэх цэнэгт бөөмсийн био-эффектийг ДНХ-н утасны эвдрэлийг үнэлэх аргаар судаллаа. Мөн хүний биений загвар фантом дахь түгэлтийг шинжлэв. Фантомын гадаргаас ойролцоогоор 30 мм гүнд ВНС урвал хамгийн хүчтэй явагдаж байв. Мөн нейтроны шарлагаар үүсэх ДНХ-ийн эвдрэлд хурдан нейтрон гол хувь нэмэр оруулж буйг тогтоов. Үүний дараа ВНС урвалаар үүсэх альфа бөөмийн шарлагын дүнд үүсэх ДНХ-ийн молекулын эвдрэлийг GEANT4-PDB4DNA програмаар тооцож BNCT-ийн туршилтын үр дүнтэй харьцуулав. Үр дүн BNCT-ийн үед альфа бөөм гол үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг харуулав.

Түлхүүр үг: Geant-DNA, Монте-Карло, Тетрануклеосом, ДНХ-ийн загварчлал, SSB, DSB, BNC.

ОРШИЛ

Организмоор ионжуулагч цацраг нэвтрэхэд энергиэ алдаж, организмын бүтэц дахь атом молекулыг өдөөх, эсвэл иончлох процесс явуулна. Үүний дүнд эсийн цөмийн ДНХ эвдэрч, амьдрах чадвараа алдана. Уг шинж чанарт тулгуурлан хавдрын эсийг устгахад ионжуулагч цацрагийг өргөнөөр ашигладаг [1,2]. Хорт хавдрын эмчилгээний үед хавдрын эсийг бусад эрүүл эсээс ялгаж устгах буюу цацрагийн сөрөг нөлөөг бууруулах асуудал эрдэмтдийн анхаарлыг татаж ирсэн ба өнөөг хүртэл төгс шийдлийг олоогүй байна [3,4]. ^{10}B изотопт дулааны нейтрон шингэх (Boron Neutron Capture, BNC) урвалыг ашигладаг BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) арга нь хавдрын эсийг эрүүл хэсгээс ялган устгах боломжтой дэвшилтэт шийдэлтэй тул уг аргыг илүү боловсруулж хөгжүүлэх чиглэлд эрдэмтэд ихэд анхаарч байна [5]. BNCT-д ВНС урвалаар (тэгшитгэл 1) альфа бөөм (^4He) болон ^7Li -ийн ион гарган авч хавдрыг шарх ба хавдрын эсийг сонгон нэвчих боломжтой ^{10}B изотоп агуулсан нэгдлийг

ашигласнаар эрүүл эсийг гэмтээхгүйгээр хавдрын эсийг устгах боломжтой юм.



ВНС урвалын дүнд үүсэх альфа бөөм болон ^7Li ион нь организмоор нэвтрэхдээ Кулоны харилцан үйлчлэлийн улмаас энергиэ хурдан алдана. Өөрөөр хэлбэл шугаман энергийн шилжилт (Linear Energy Transfer, LET) их бөгөөд иончлолын нягт өндөртэй. Тиймээс объект эс буюу ^{10}B изотоп агуулах хавдрын эс дээр энергиэ бүрэн алдаж, объектоос алслагдсан хэсэгт хор хөнөөл учруулахгүйгээр хавдрын эсийг устгах боломжтой юм [6-8]. Цаашид BNCT-г илүү боловсронгуй болгохын тулд механизмыг нь бүрэн шинжлэх шаардлага үүсээд байгаа ба үүнд дараах асуудлуудад хариулт өгөх шаардлагатай.

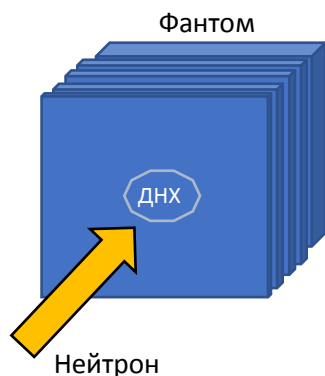
- ВНС урвалаар үүсэх цэнэгт бөөмсийн шууд болон дам нөлөөний хувь хэмжээг илрүүлэх

* Electronic address: erdenetogtokhj@mas.ac.mn

• Хавдрын эсийн ойр орчмын эрүүл хэсгүүдэд учруулах хор нөлөөг үнэлэх Иймд бид дээрх асуудлуудын хариултыг хайх зорилгоор BNCT-ийн механизмыг илрүүлэх хоёр шаттай судалгааг хийв. Эхний хэсэгт Япон улсын Яаёой судалгааны реакторыг ашиглаж хүний биеийн загвар фантом дотор байрлах ДНХ-ийн дан утасны эвдрэл (SSB) болон давхар утасны эвдрэл (DSB)-ийг үнэлэх туршилт тавив. Туршилтаар дулааны нейтрон болон хурдан нейтроны нөлөөг харьцуулан үнэлсэн. Мөн нейтрон болон BNC урвалын дүнд үүсэх цэнэгт бөөмсийн нөлөөгөөр бий болох ДНХ-н утасны эвдрэлийг судалж, хүний биеийн загвар фантом дахь түгэлтийг шинжлэв. Дараагийн хэсэгт BNC урвалаар үүсэх альфа бөөмийн ДНХ-н утасны эвдрэлд нөлөөлөх хувь хэмжээг GEANT4-PDB4DNA програмаар тооцоолов.

СУДАЛГААНЫ МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ

Уг судалгааны туршилтад 4361 сууриас тогтох E. Coli бактерийн pBR322 плазмид ДНХ ашигласан. ДНХ-ийн 10.4 ug/ml концентрацтай уусмал бэлтгэж фантом ялтсаны завсар байрлуулан нейтроноор шарах туршилтыг гүйцэтгэв (Зураг 1). Мөн BNCT-ийн туршилтад цэвэр ^{10}B изотопыг ДНХ-ийн уусмалд хольсон.



Зураг 1. Нейтроноор ДНХ-г шарах туршилтын схем.

Туршилтыг Япон улсын Яаёой хурдан нейтроны реактор (Нейтроны урсгал: $8 \cdot 10^{11} \text{ см}^{-2} \text{ сек}^{-1}$, нейтроны урсгалын пийк: 2МэВ [9]) дээр гүйцэтгэв. Нейтрон фантомоор нэвтрэх үеийн энергийн алдагдлыг Монте-Карлогийн аргаар (PHITS програмаар) тооцож ДНХ-ийн эвдрэлийн шинжилгээний дүнтэй харьцуулав. ДНХ-ийн эвдрэлийн шинжилгээнд гель электрофорезын аргыг ашиглав. Туршилтад ашигласан соленойд хэлбэр бүхий ДНХ-ийн

молекул эвдрэхэд ДНХ-ийн бүтэц өөрчлөгдөх ба цагираг (SSB) юмуу шулуун (DSB) хэлбэрт орно. Тиймээс ДНХ-г электрофорезд оруулахад цахилгаан орны нөлөөгөөр ДНХ гель дотор шилжиж хөдлөх ба бүтцээс хамаарч шилжилтийн хурд өөр өөр байх тул эвдрэлд орсон ДНХ-г хялбархан ялгах боломжтой юм. Ялгасан ДНХ-г *murid* гель дүрсжүүлэх систем болон *scion image* програмаар дүрсжүүлж, ДНХ-ийн хэмжээг үнэлэв (Тэгшитгэл-2, 3 [10]).

$$OC = \frac{S(OC)}{S}, CC = \frac{S(CC) * 1.42}{S}, L = \frac{S(L)}{S} \quad (2)$$

$$S = S(OC) + S(CC) * 1.42 + S(L) \quad (3)$$

S(OC), S(CC), S(L): Цагираг, соленойд болон шулуун бүтэц бүхий ДНХ-д харгалзах “Scion image” програмаар үнэлсэн дүрсийн талбай. Нэгж плазмидад харгалзах SSB болон DSB-ийн хэмжээг үнэлэхэд “Тэгшитгэл-4” –ийг ашиглав [11].

$$\frac{SSBs}{Plasmid} = \ln\left(\frac{1-L}{CC}\right), \frac{DSBs}{Plasmid} = \frac{L}{1-L} \quad (4)$$

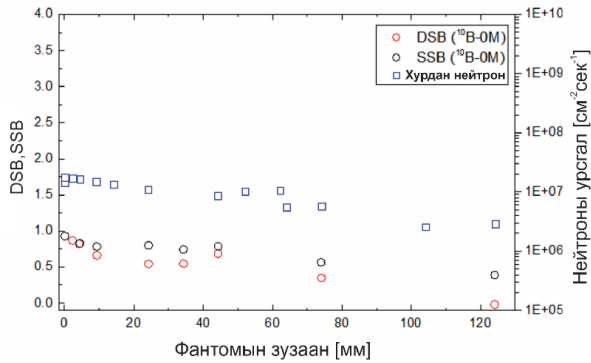
ДНХ-г альфа бөөмөөр шарах тооцоонд “GEANT4-PDB4DNA” Монте-Карло загварчлалын програмыг ашигласан. 3 ялгаатай хэмжээ бүхий ДНХ (12 бп урттай ДНХ болон 146 бп, 347 бп урттай нуклеосом)-ын геометр бүтцийг усны молекулаар орлуулан бүтээсэн загварыг тооцооны объект болгон ашиглав. BNC урвалаар үүсэх 1.47 МэВ энерги бүхий альфа бөөмөөр ДНХ-г шарж, SSB болон DSB-г тооцов.

ҮР ДҮН БА ХЭЛЭЛЦҮҮЛЭГ

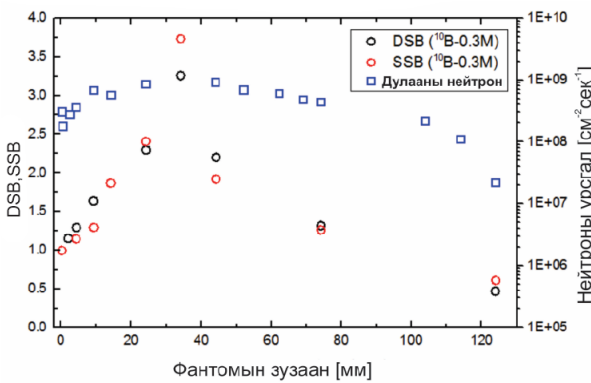
ДНХ-ийн уусмалыг фантом дотор байрлуулж нейтроноор шарах туршилтыг гүйцэтгэв. ^{10}B изотопыг уусмалд хольсон (^{10}B -ын концентрац: 0.003M болон 0.3M) болон холиогүй тохиолдлуудад туршилт явуулсан ба үр дүнг фантом дахь нейтроны түгэлттэй харьцуулж зураг-2, 3-д харуулав.

Зураг 2, 3-д харуулсан ёсоор ДНХ-ийн уусмалд ^{10}B изотоп холиогүй үед фантом дахь ДНХ-ийн эвдрэлийн түгэлт болон хурдан нейтроны түгэлт тохирч байв. Дулааны нейтроны хэмжээ хурдан нейтроноос 10-100 дахин их утгатай хэдий ч ДНХ-ийн эвдрэлд хурдан нейтрон гол үүрэг гүйцэтгэж байна. Харин ^{10}B изотоп хольсон тохиолдолд дулааны нейтроны хэмжээнээс

хамаарч ДНХ-ийн эвдрэл өөрчлөгдөж байв. ВНС урвал явагдаж био-эффект өндөртэй цэнэгт бөөмс үүссэн болох нь харагдав.

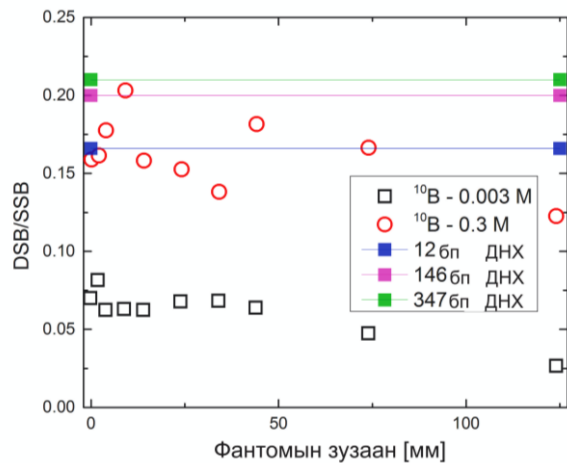


Зураг 2: ДНХ-г нейтроноор үйлчлэх үеийн ДНХ-ийн эвдрэлийн үнэлгээ.



Зураг 3: ДНХ болон ¹⁰B изотопын уусмалыг нейтроноор үйлчлэх үеийн ДНХ-ийн эвдрэлийн үнэлгээ.

Үүний дараагаар DSB/SSB харьцааг үнэлж ¹⁰B концентрацын хамаарлыг судлав. Үр дүнг альфа бөөмөөр 3 төрлийн ДНХ-г үйлчилсэн тооцооны үр дүнтэй харьцуулж зураг 4-д харуулав. ¹⁰B концентрацыг 100 дахин нэмэхэд DSB/SSB харьцаа 3-4 дахин нэмэгдэв.



Зураг 4: BNCT-ийн туршилт болон ВНС урвалаар үүссэн альфа бөөмийн био-эффектийн тооцоо.

Мөн ВНС урвалаар үүсэх альфа бөөмөөр ДНХ-г үйлчилсэн тооцооны үр дүн ¹⁰B –ыг хангалттай их хэмжээгээр уумалд хольсон (0.3M) туршилтын үр дүнтэй тохирч байв. Үүнээс үзэхэд BNCT-ийн үед альфа бөөм гол үүрэг гүйцэтгэдэг ба ⁷Li ионы оролцоо харьцангуй бага болох нь харагдаж байна.

ДҮГНЭЛТ

Тус ажлаар BNCT-ийн механизмыг судлах зорилгоор ДНХ болон ДНХ-¹⁰B хольцыг нейтроноор шарах туршилт хийлээ. Мөн ВНС урвалаар үүсэх альфа бөөмөөр ДНХ-г шарах тооцоо хийж туршилтын дүнтэй харьцуулав. Туршилтыг Япон улсын Яаёой судалгааны реактор дээр гүйцэтгэсэн ба туршилтад оролцогч бөөмсийн ДНХ-ийн эвдрэлд нөлөөлөх хувь хэмжээг харьцуулахад:

- “Дулааны нейтрон” << “Хурдан нейтрон” << “Цэнэгт бөөмс (альфа бөөм, ⁷Li ион)”
- “Альфа бөөм” << “⁷Li ион”

болох нь харагдаж байна.

НОМ ЗҮЙ

- [1] William F, Roman W. Passage of particles through matter. Oxford phys 2009; Chapter 4.
- [2] Kevin M. Prise. Ionizing radiation therapy. Encyclopedia of cancer 2011; 1907-1909.
- [3] Baskar R, Lee K. A, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci 2012; 9(3): 193–9.
- [4] Schreiber, G. J. & Meyers, A. D. General principles of radiation therapy. Medscape 2015.
- [5] Barth R. F, Soloway A. H, Fairchild R. G. Boron neutron capture therapy for cancer. Scientific American 1990. 263 (4): 100-3, 106-7.
- [6] Chu W. K, Energy loss of charged particles, Material characterization using ion beams 1978, pp 3-34
- [7] Coderre J. A, Morris G. M, The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiation Research 1999. 151 (1): 1–18.
- [8] Soloway A. H, Tjarks W, Barnum B. A, et al. The chemistry of neutron capture therapy. Chemical Rev 98 1998: 1515-62.
- [9] YAYOI research reactor: University of Tokyo (Glory Hole).(https://bit.ly/2BPX9Ub)

- [10] Lloyd R. S, Haidle C. W, Robberson D. L. Bloemycin-specific fragmentation of double-stranded DNA. *Biochem* 1978; 17:1890–6.
- [11] Cowan R, Collis C. M, Grigg G. W. Breakage of double-stranded DNA due to single-stranded nicking. *J Theor Biol* 1987; 127:229–45.