

## **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДУКЦИИ И РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ ИЗЛУЧЕНИЙ С РАЗНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

*А.Н. Бугай, М. Батмунх, Л. Баярчимэг, М.А. Васильева, Э.Б. Душанов, А.Ю. Пархоменко*

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия  
e-mail: bugay@jinr.ru

*Резюме.* Разработана иерархия математических моделей для расчета формирования и репарации повреждений ДНК, в первую очередь, двунитевых разрывов, при действии ионизирующих излучений с различной линейной передачей энергии на нормальные и опухолевые клетки млекопитающих и человека.

Ключевые слова: повреждения ДНК, репарация ДНК, математические модели

## **MATHEMATICAL MODELING OF INDUCTION AND REPAIR OF DNA DAMAGE UNDER EXPOSURE TO RADIATIONS WITH DIFFERENT PHYSICAL CHARACTERISTICS**

*A.N. Bugay, M. Batmunkh, L. Bayarchimeg, M.A. Vasilyeva, E.B. Dushanov, A.Yu. Parkhomenko*

Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia  
e-mail: bugay@jinr.ru

*Summary.* A hierarchy of mathematical models has been developed to calculate the formation and repair of DNA lesions, primarily double-strand breaks, under the action of ionizing radiation with different linear energy transfer on normal and tumor cells in mammals and humans.

Key words: DNA lesions, DNA repair, mathematical models

Среди широкого спектра различных повреждений ДНК, возникающих при действии ионизирующих излучений, наиболее тяжёлыми нарушениями, приводящими к клеточной гибели, структурным мутациям и генетической нестабильности, являются двунитевые разрывы (ДР) ДНК. Несмотря на большое число экспериментальных работ, посвященных исследованиям индукции и репарации ДР ДНК при действии ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками, целый ряд эффектов, в особенности быстрых первичных физико-химических процессов передачи энергии при прохождении частиц через молекулярные структуры, недоступен для прямого измерения. В связи с этим особое значение приобретает развитие математических моделей.

В последние годы авторами активно развивается иерархия биофизических моделей радиационно-индуцированных эффектов, включающая физические, химические и биологические процессы. Ключевым элементом этой иерархии является описание начального физического взаимодействия с элементами клетки на молекулярном уровне. Для этой цели в основном нами применялся специализированный Монте Карло код Geant4-DNA. Исторически сложилось, что практически все Монте Карло коды моделируют взаимодействия частиц в жидкой воде как биологическом фантоме из-за преобладания ее в клетке, а также из-за ее роли в качестве источника реактивных свободных радикалов. Формирование прямых повреждений ДНК в ходе процессов ионизации и разрывов связей приходится

описывать дополнительными модификациями кода, вводя эмпирические сечения соответствующих процессов. Для этого разработан подход, основанный на применении методов молекулярной динамики. Важным этапом модельной иерархии также является моделирование физико-химических и химических стадий радиолиза воды, а также реакционно-диффузионных явлений, приводящих к косвенным повреждениям ДНК. В ходе расчетов удалось вычислить соотношение между прямыми и косвенными первичными ДР ДНК в широком диапазоне линейных передач энергии (ЛПЭ) частиц.

Далее необходимо смоделировать цепочку биохимических реакций, чтобы описать пути репарации ДР ДНК и ее конечные этапы, связанные с формированием мутаций и, в конечной степени, возможной гибелью клетки, которые можно непосредственно сравнить с экспериментальными данными. Авторами были разработаны математические модели разной степени сложности, описывающие кинетику репарации ДР ДНК и выживаемость различных типов клеток, в том числе фибробластов, лимфоцитов, нервных клеток-предшественников, стволовых клеток и т.д. Верификация результатов кинетики репарации проводилась путем сравнения с экспериментальными данными, полученными с помощью иммуно-гистохимических методов и метода преждевременной конденсации хроматина. Показано, что даже относительно простые кинетические модели, не учитывающие полную цепочку биохимических процессов, лежащих в основе индукции повреждений ДНК и клеточной гибели, позволяют достаточно хорошо воспроизвести широкий набор экспериментальных данных. Повышение уровня детализации в кинетических моделях репарации позволяет, с одной стороны, учесть особенности радиочувствительности различных линий клеток, в том числе с дефектами в работе определенных генов. С другой стороны, это достигается ростом числа неизвестных параметров модели, рассчитать или определить из эксперимента которые становится весьма затруднительным. Таким образом, в каждом индивидуальном случае требуется нахождение определенного баланса между сложностью и затратами на создание модели и ее предсказательной способностью.

Показано также, что математическое моделирование в ряде случаев позволяет предсказать структуру и изменение функций белков, кодируемых генами, в которых ошибочная репарация завершилась формированием мутаций. Проведенные расчеты для определения структур глутаматных рецепторов NMDA и AMPA в нервных клетках выявили согласие с имеющимися экспериментальными данными по измерению вольт-амперных характеристик синапсов, содержащих белки с рассмотренными мутациями.

Таким образом, на сегодняшний день теоретическая радиобиология достигла достаточно высокого уровня описания экспериментов *in vitro*, что в основном обусловлено успехами в разработке методов Монте Карло моделирования начальных процессов передачи энергии излучения веществу на молекулярном уровне. Дальнейшее развитие теоретической радиобиологии по мере накопления наших знаний будет состоять в дальнейшем пополнении и выстраивании элементов иерархии математических моделей.