



Математическое моделирование в радиационной биологии и ядерной медицине

А.Н. Бугай

**Объединенный институт ядерных
исследований**

bugay@jinr.ru

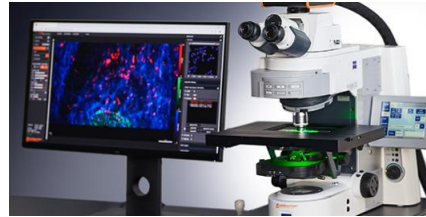
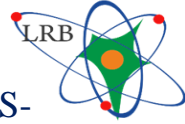
Инфраструктура ОИЯИ

Циклотрон U-400M
Ионы (Li-Ar) 50 МэВ/н



Инфраструктура для исследований на клеточных культурах и животных

Микроскопия, томография, LS-MS, NGS ...



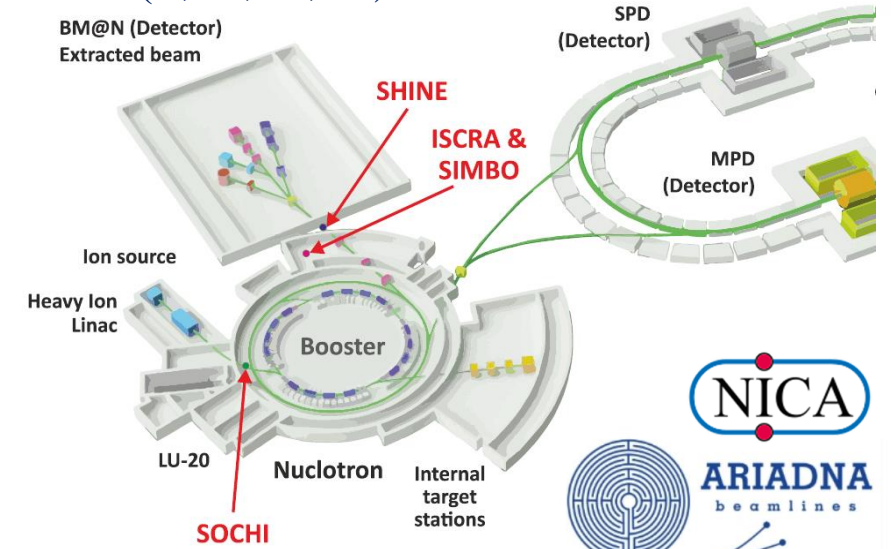
Виварий



Нуклотрон

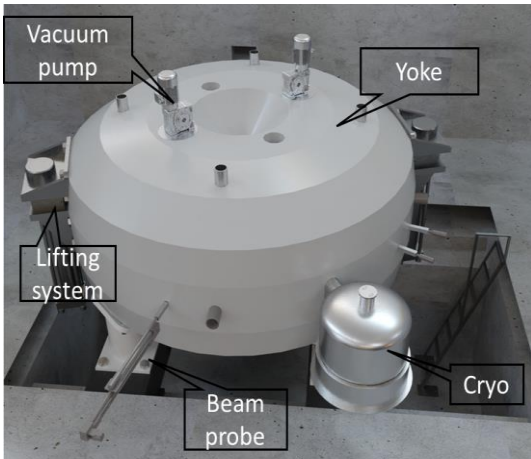
Ионы (C, Ar, Fe, Kr) 0.3-1 ГэВ/н

BM@N (Detector)
Extracted beam



MSC230

Мед. пучок протонов
230 МэВ



Linac200

электроны
20-200 МэВ



МИВК

суперкомпьютер



SARRP рентген

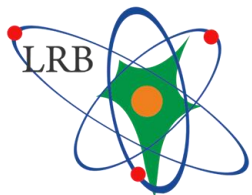


IBR-2, IREN нейтроны



Межлабораторная программа ОИЯИ в области наук о жизни: фундаментальные и прикладные исследования

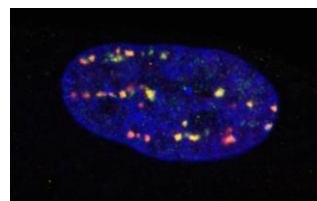




Лаборатория радиационной биологии



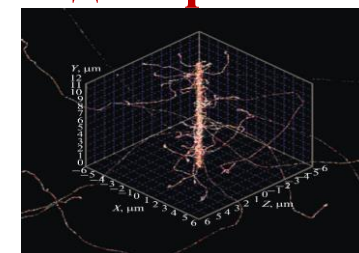
Молекулярная радиобиология



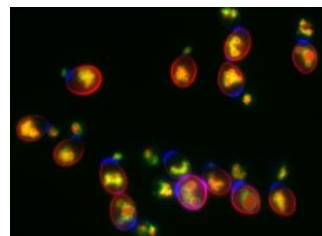
Радиационная физиология



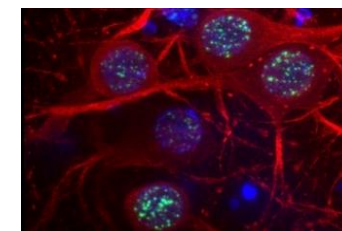
Математическое моделирование



Радиационная генетика



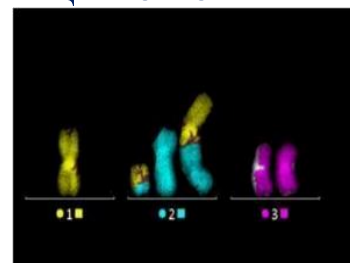
Нейро-радиобиология



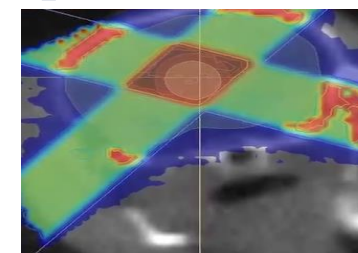
Радиационные исследования



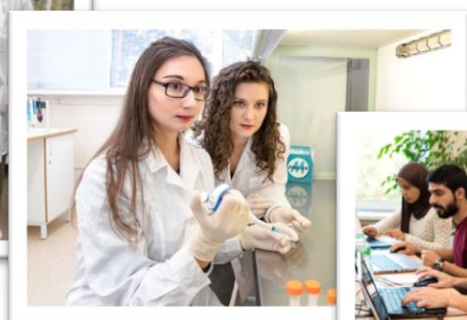
Радиационная цитология



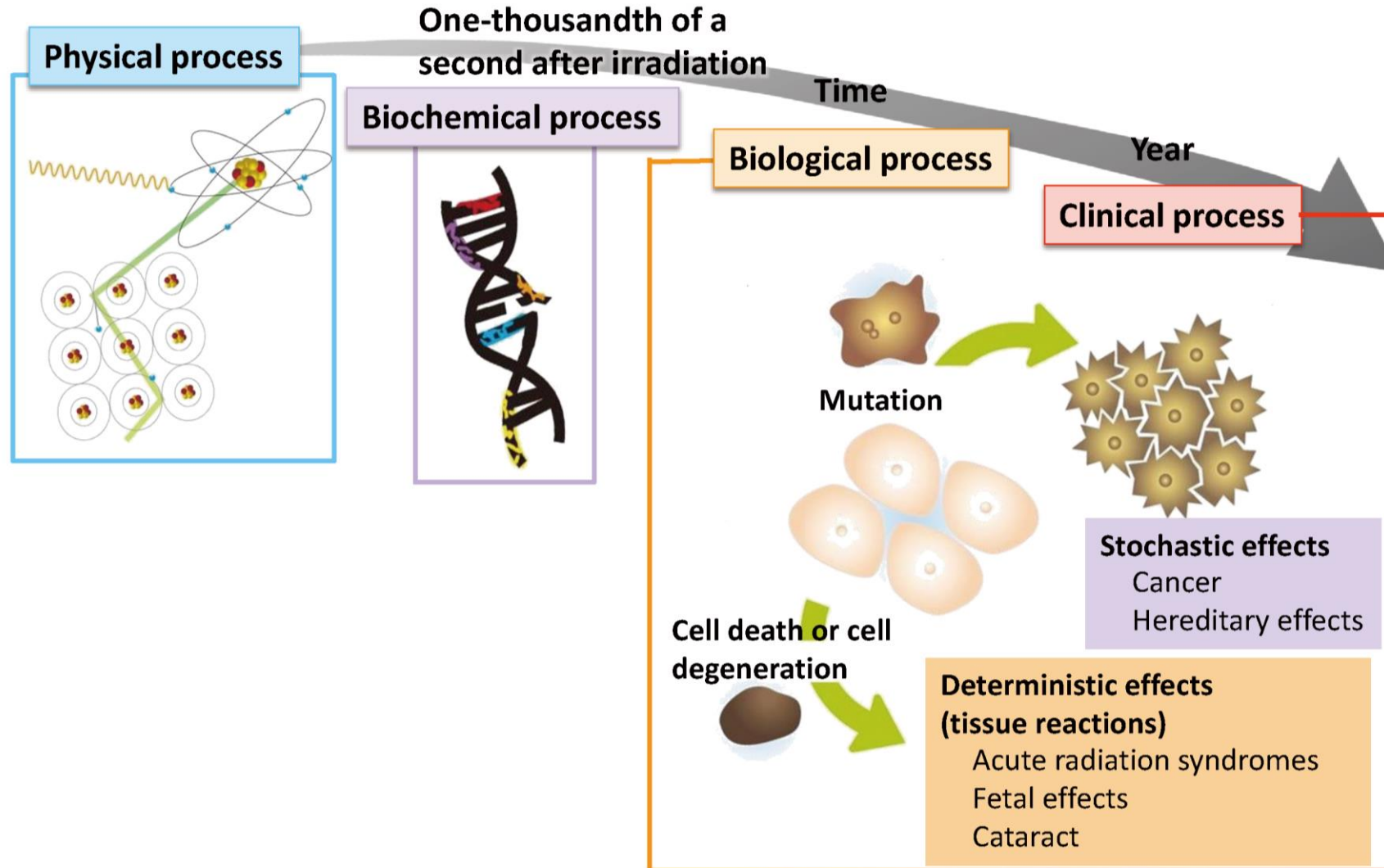
Медицинская радиобиология



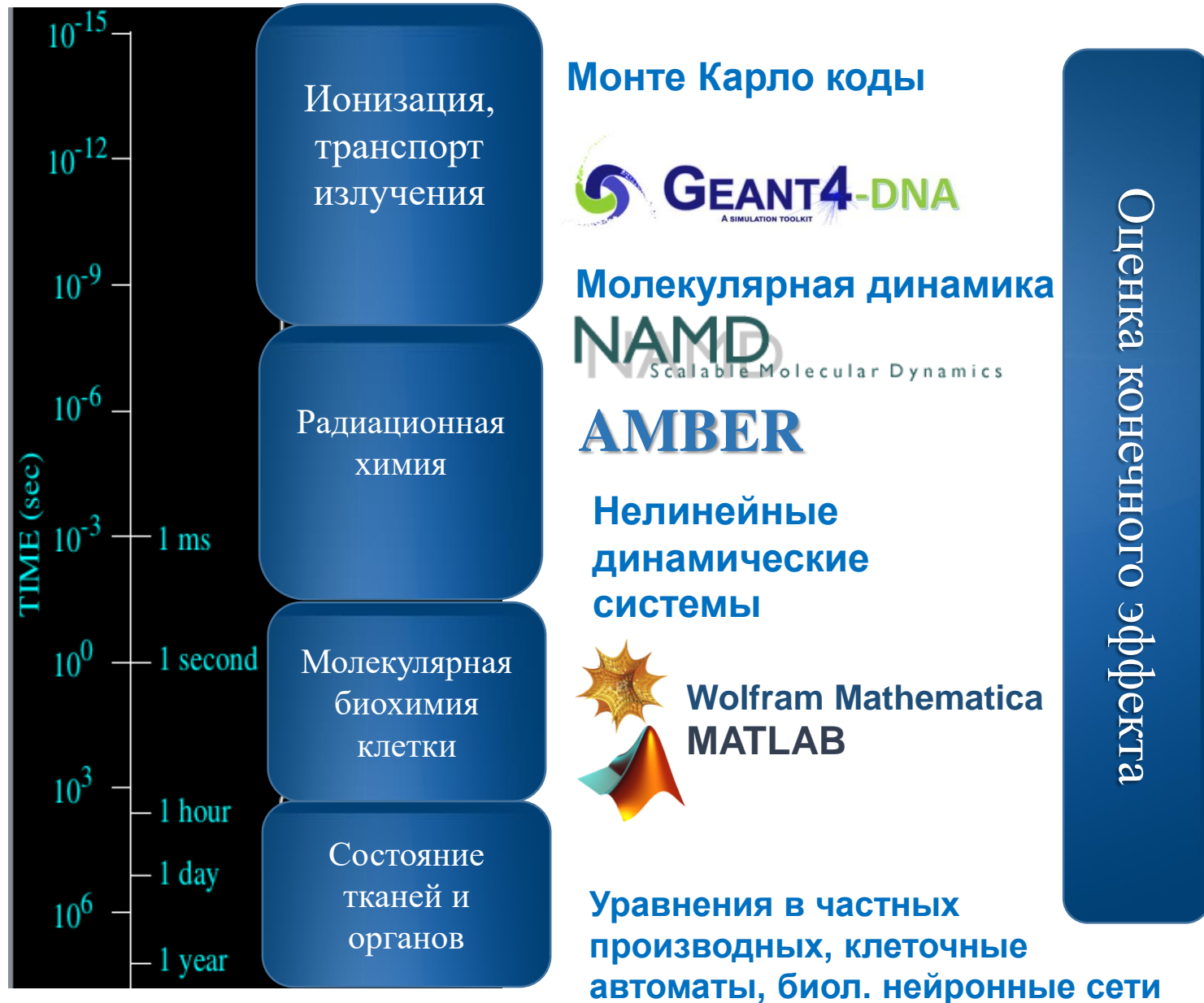
Астробиология



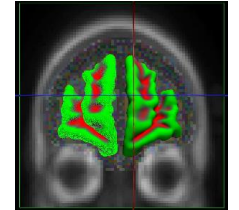
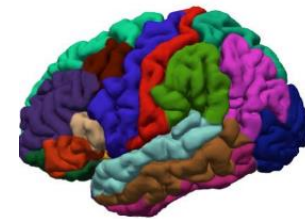
Иерархичность в моделировании ответа на действие радиации



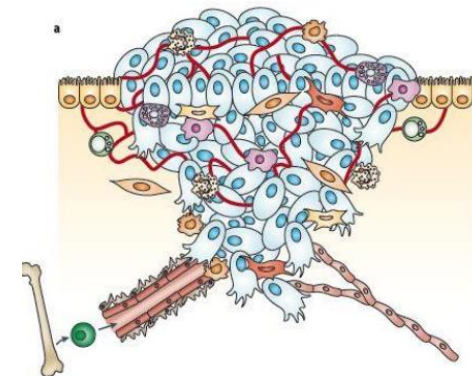
Иерархичность в моделировании ответа на действие радиации



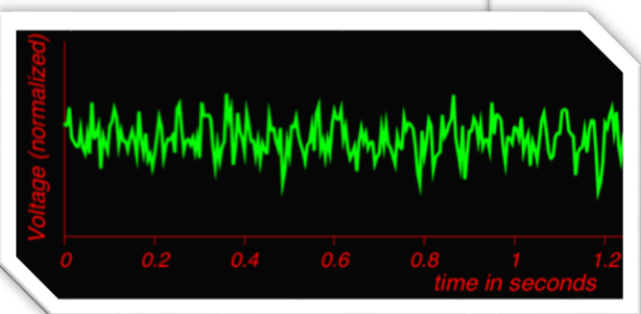
Нейрорадиобиология:
Модели нейронных сетей мозга



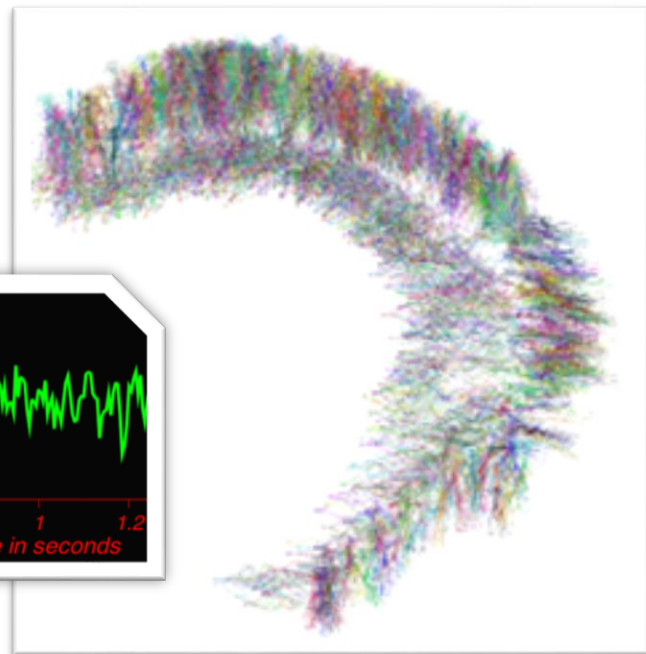
Медицинская радиобиология:
Модели роста опухоли



Примеры построения иерархии



Функциональная
активность
мозга ?



Структуры и отделы мозга

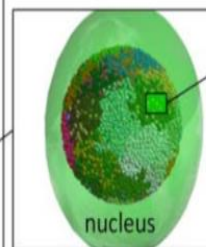


Pyramidal neurons

Нервные
клетки



Dendritic tree



nucleus

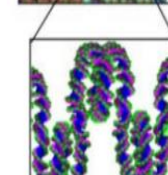
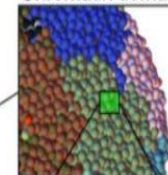
Soma

Субклеточные
структуры

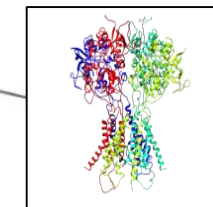


Dendritic spine

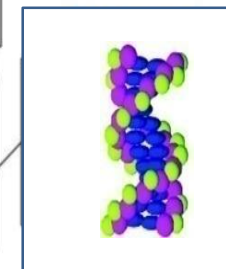
Chromatin domains



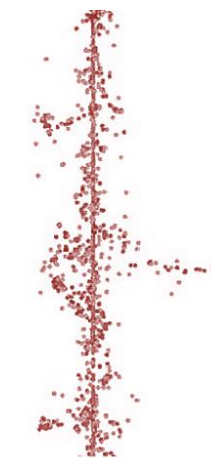
Chromatin fiber



Белки



ДНК



Параметры
излучения

Моделирование
работы нейронных
сетей

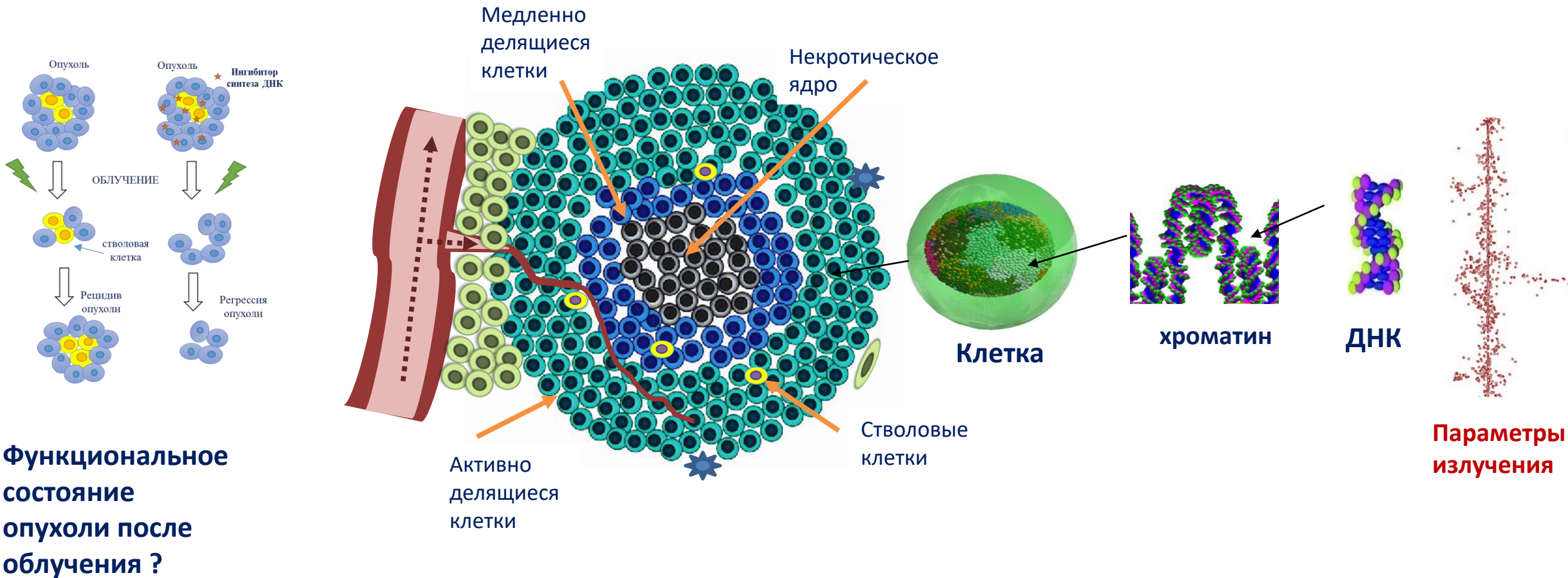
Модели
популяционной
динамики

Кинетика
биохимических
процессов

Молекулярная
динамика

Моделирование
структуры трека

Примеры построения иерархии



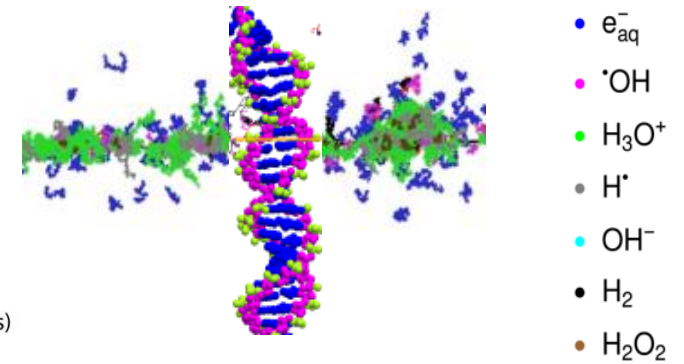
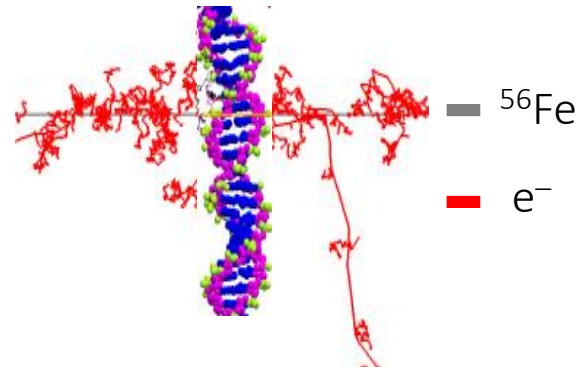
- Уравнения в частных производных
- Агент-ориентированные модели

Кинетика биохимических процессов

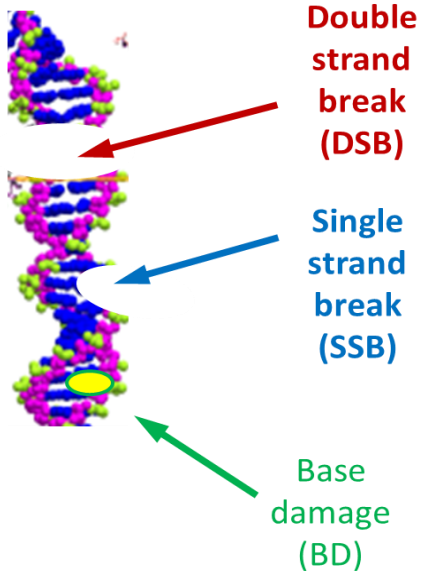
Молекулярная динамика

Моделирование структуры трека

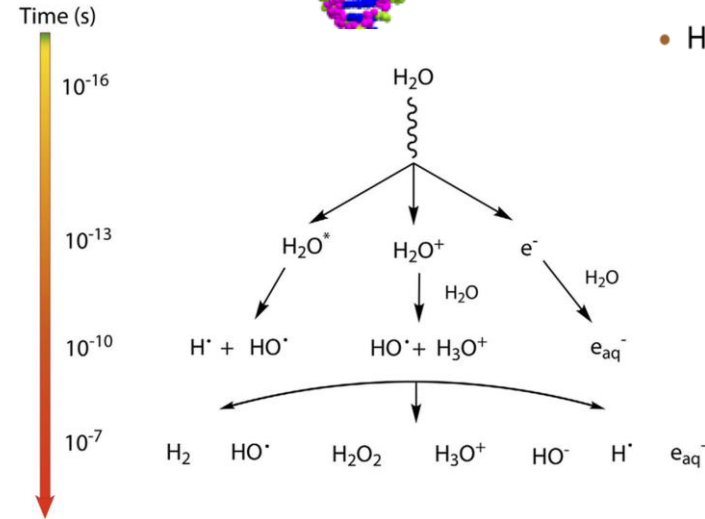
1.1 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц



DNA lesions



| Частица | Взаимодействие, диапазон энергии | Модель |
|---|--|--|
| e^- | ионизация $\geq 1\text{МэВ}$ 10 кэВ – 1 МэВ 10 эВ – 10 кэВ | (<i>Med. Phys.</i> 2010) Moller-Bhabha Born Emfietzoglou |
| | возбуждение 10 кэВ – 1 МэВ 8 эВ – 10 кэВ | (<i>Med. Phys.</i> 2010) Born Emfietzoglou |
| | упругое рассеяние 0.025 эВ – 1 МэВ | (<i>Rad. Phys.</i> 2009) Champion |
| ^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{28}Si , ^{56}Fe | ионизация 1-1000 МэВ/нук | (<i>Rev. Phys.</i> 1992) Rudd |
| | многократное рассеяние | (<i>J. Phys.</i> 2010) Urban |

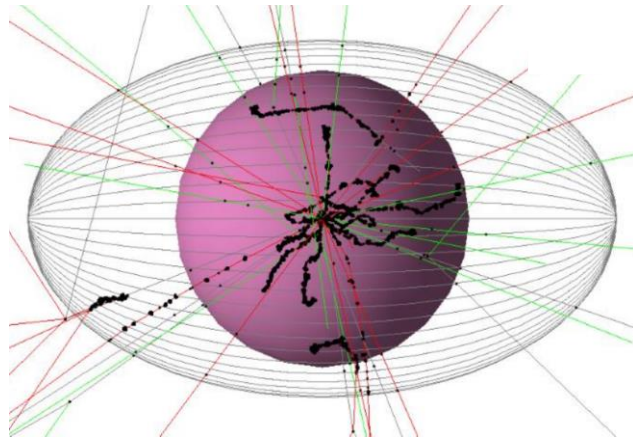
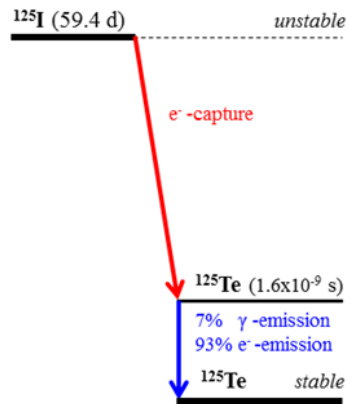


$$\frac{\partial p(r, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [D [\nabla p(r, t) - \beta F(r)(r, t)]]$$

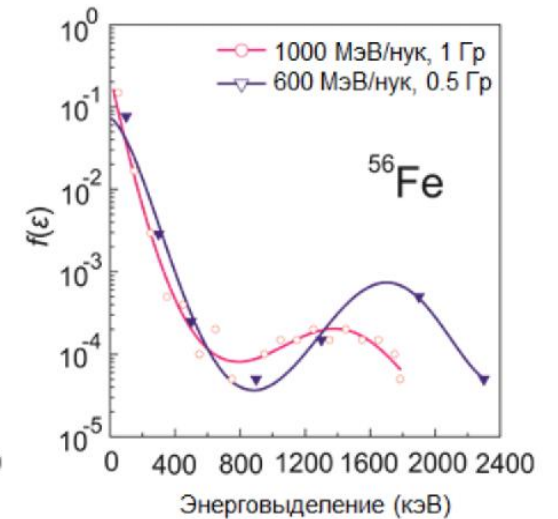
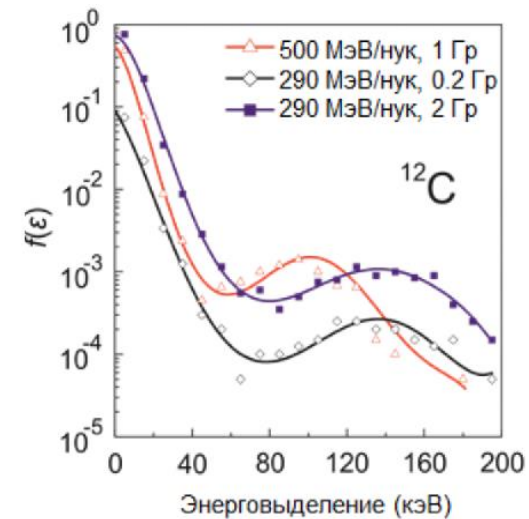
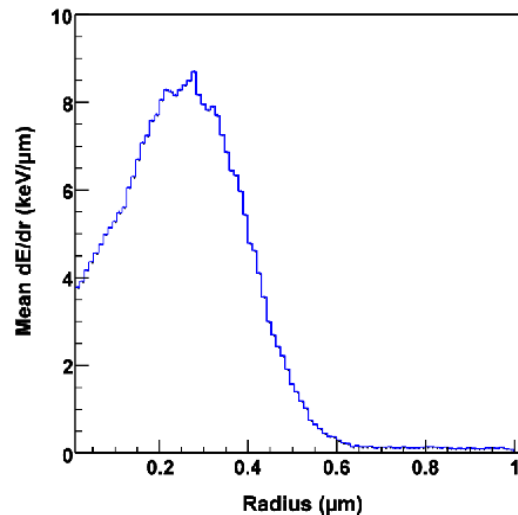
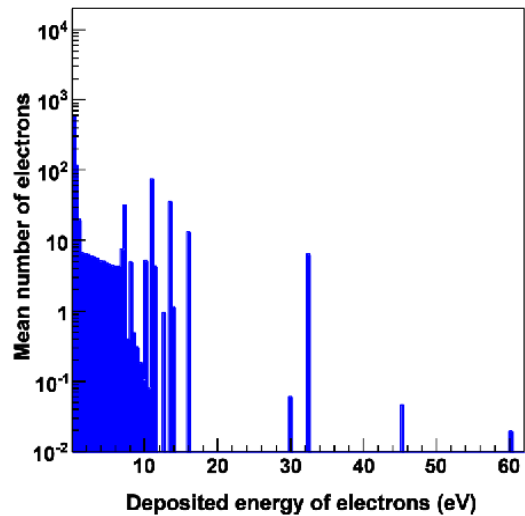
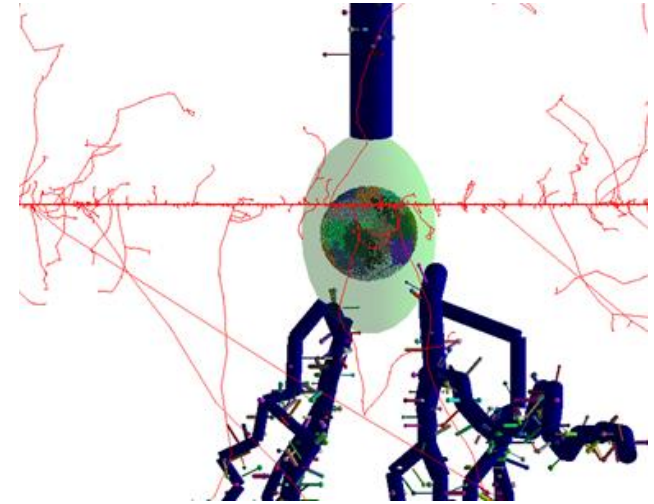
1.2 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц



Примеры геометрии мишени и подсчета событий



^{125}I
0,8 Бк/мкг



1.3 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц



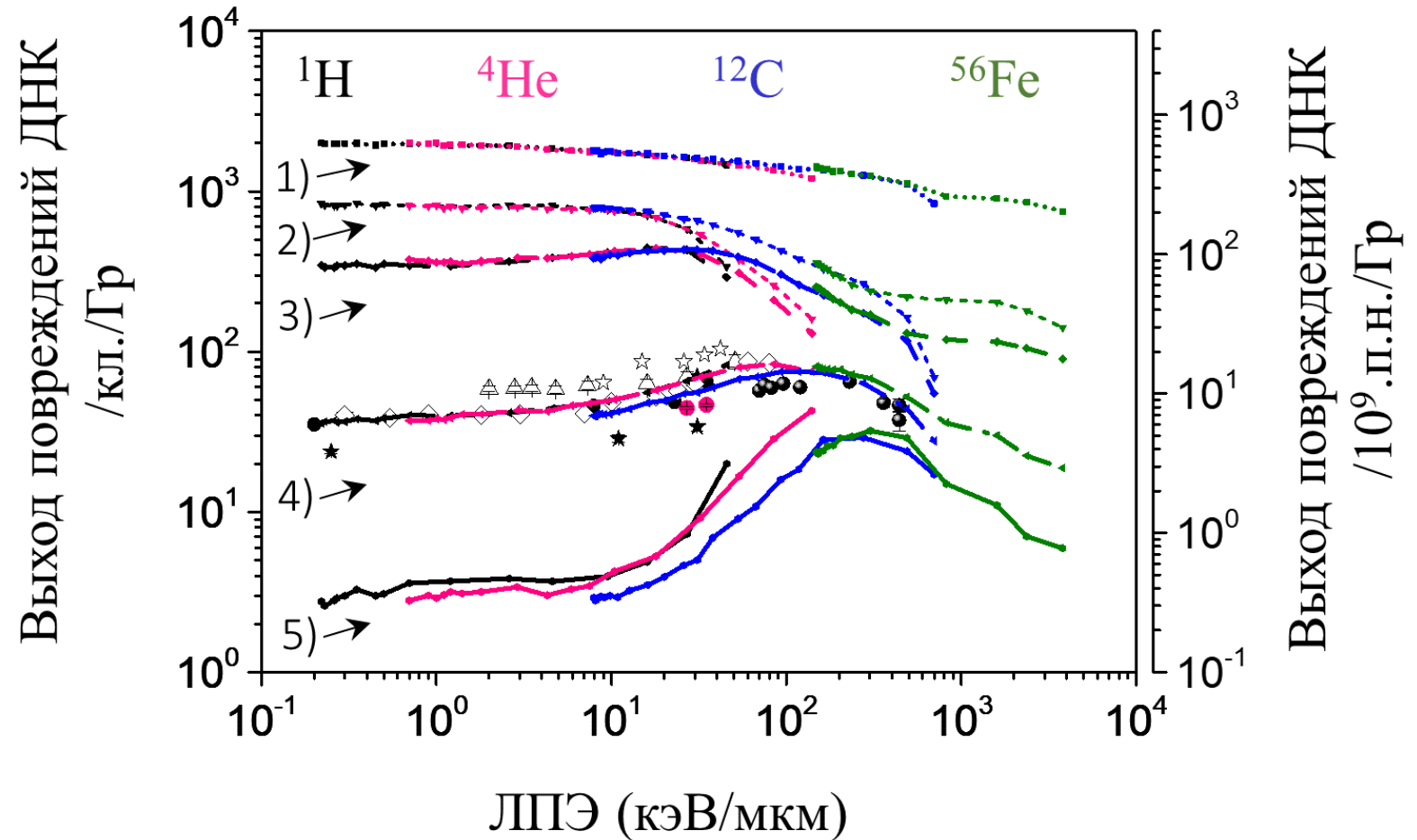
- 1) Повреждения оснований
- 2) Однонитевые разрывы (ОР)
- 3) Кластерные ОР
- 4) Двунитевые разрывы (ДР)
- 5) Кластерные ДР

Экспериментальные данные (ДР)

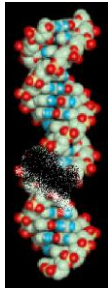
- Frankenberg 1999
- ★ Belli 2001
- Belli 2006

Иные расчётные данные (ДР)

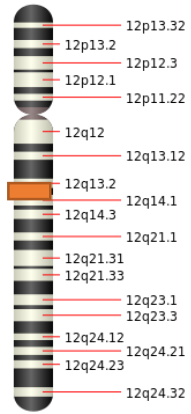
- ★--- Nikjoo 2001
- ◇--- Friedland 2011
- △--- Rosales 2018



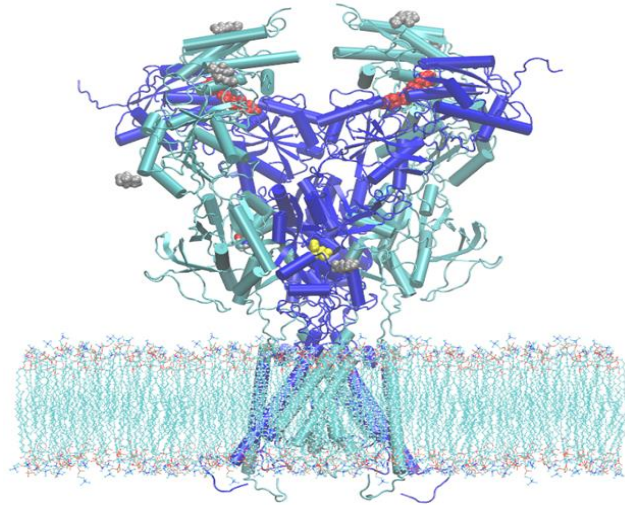
2.1 Молекулярные и генетические механизмы нейродегенерации



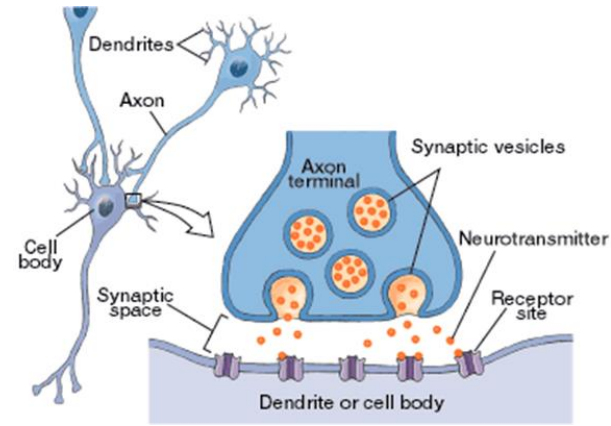
DNA damage



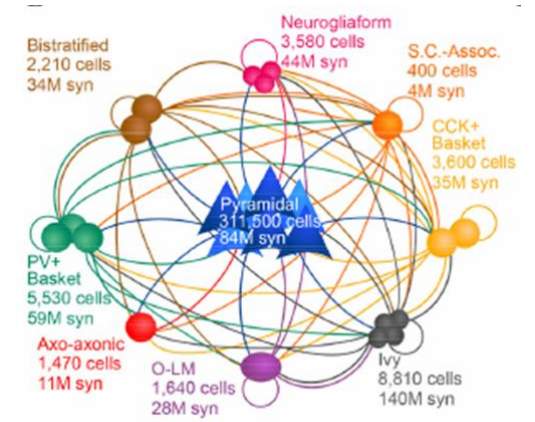
Chromosome 12
GRIN2B gene



NMDA synaptic receptor



Interconnections between neurons,



Brain neural networks

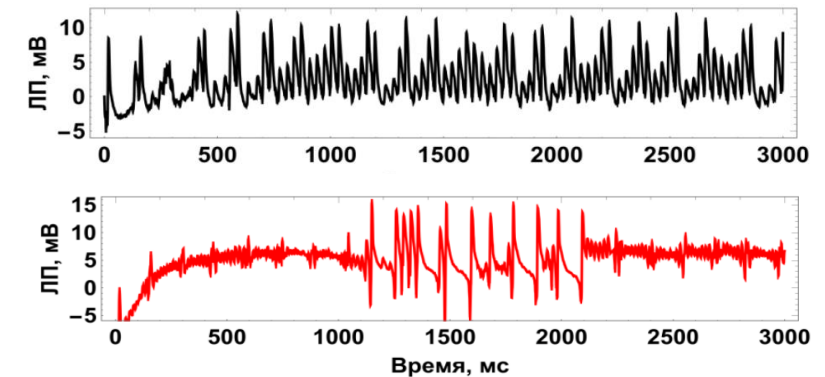
Multiscale simulation approach

- Monte Carlo simulations
- Bioinformatics
- Molecular dynamics
- Biochemical kinetics
- Neural networks

| Mutation | Phenotype |
|-----------------------------------|---|
| p.Asn615Leu p.Phe671_Gln672del | West syndrome (epilepsy) Mild ID, Autism |

Native

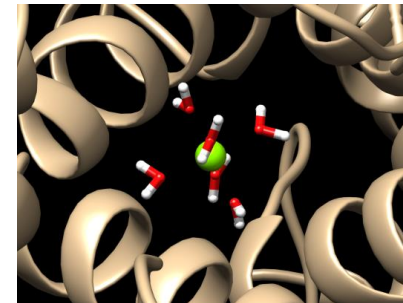
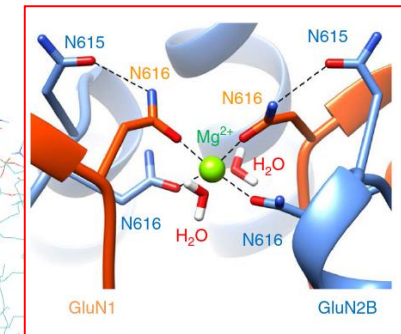
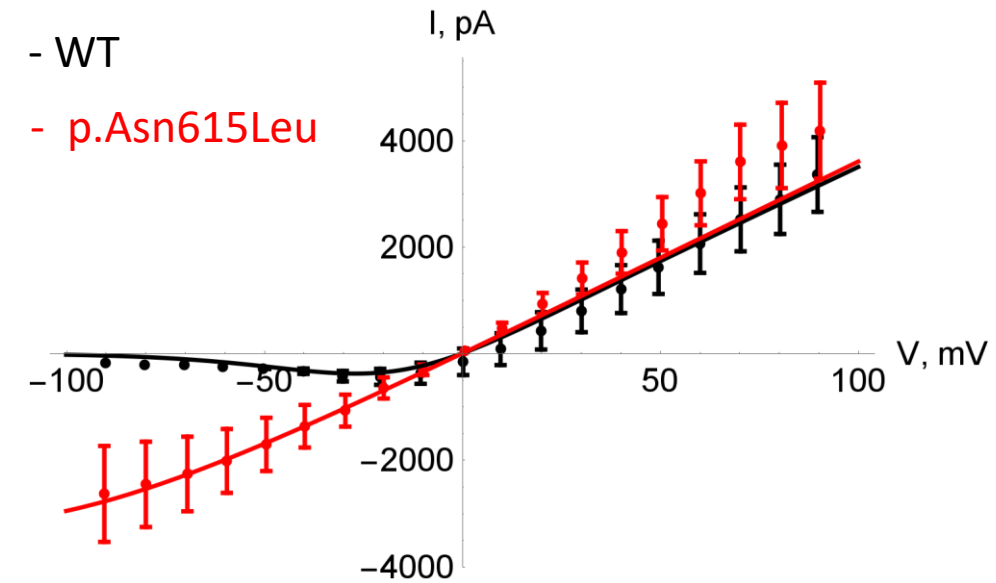
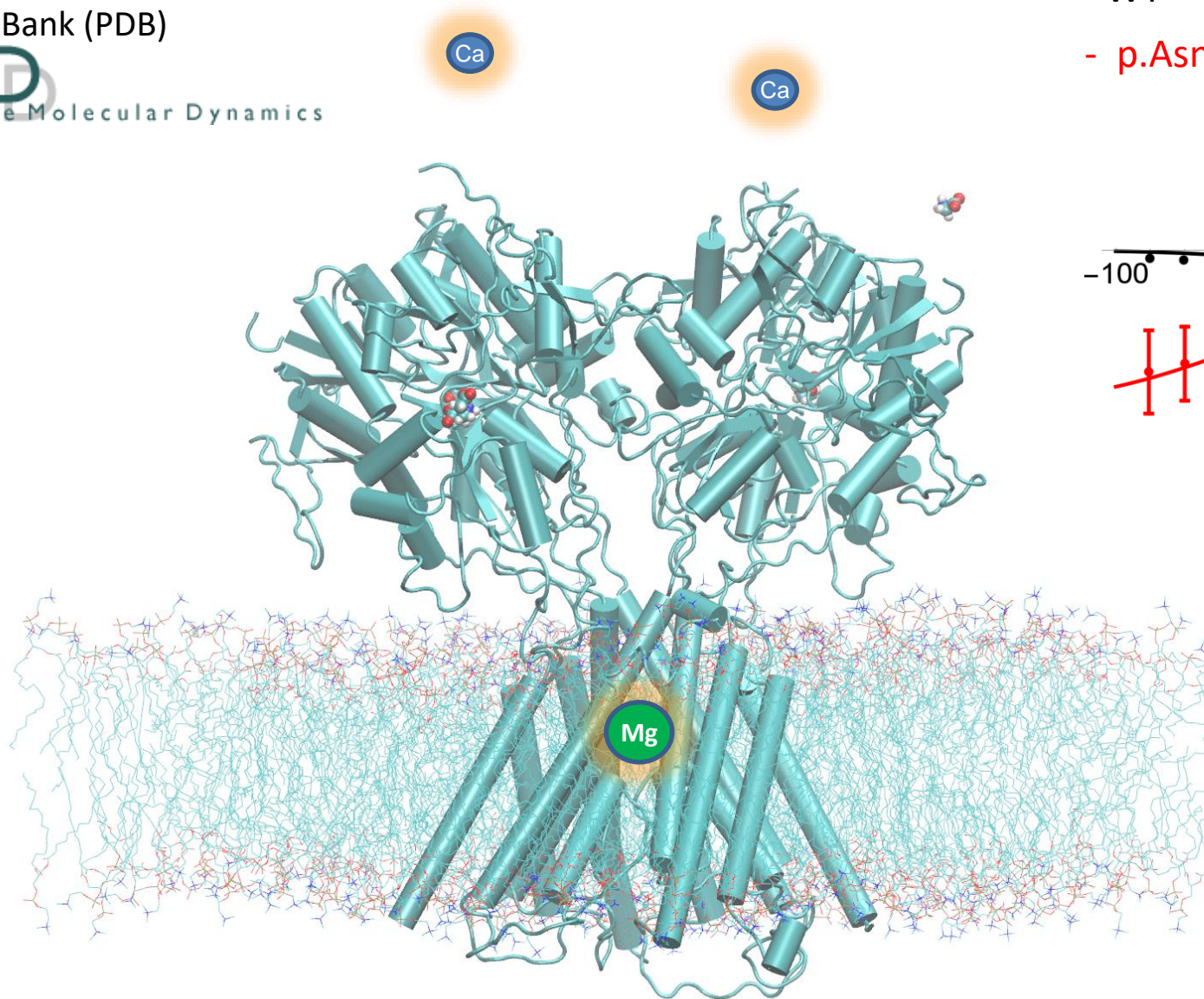
p.ASN615LEU
Epileptic seizure



2.2 Молекулярные и генетические механизмы нейродегенерации

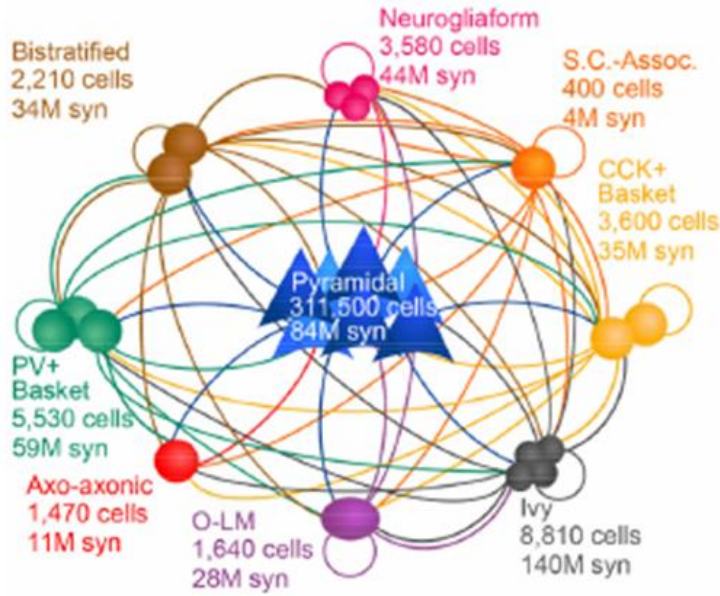
5FXJ crystal structure from the Protein Data Bank (PDB)

NAMD
Scalable Molecular Dynamics



p.Asn615Leu

2.3 Молекулярные и генетические механизмы нейродегенерации



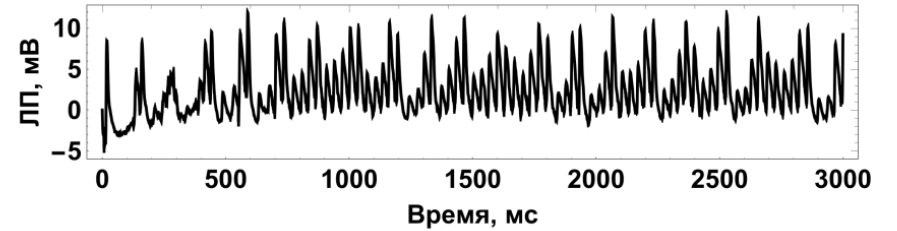
Интегральный сигнал (ЭЭГ)

$$C \frac{dV_p}{dt} = g_{Na} m_p^3 h_p (E_{Na} - V_p) + (g_K n_p^4 + g_{K(A)} a_p b_p) (E_K - V_p) + g_h r_p (E_h - V_p) + g_L (E_L - V_p) + \sum_{p,n,m} g_m(V_p) w_{p,n} s_{n,m}(t) (E_m - V_p) + I_{ext}$$

Синаптические контакты нейрона с номером 'p' с нейронами других типов p=1 ... 10³-10⁶

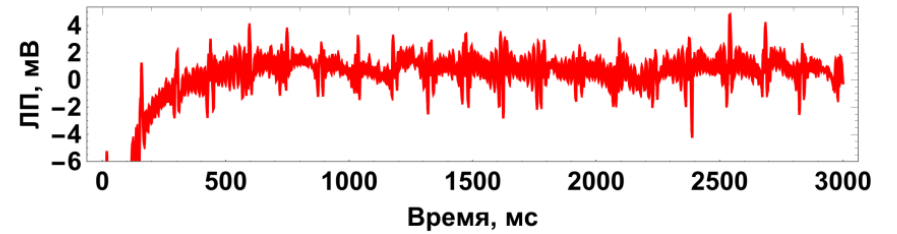
$$\frac{ds_i}{dt} = \rho(V_i) \frac{1 - s_i}{\tau_R} - \frac{s_i}{\tau_D}$$

Норма



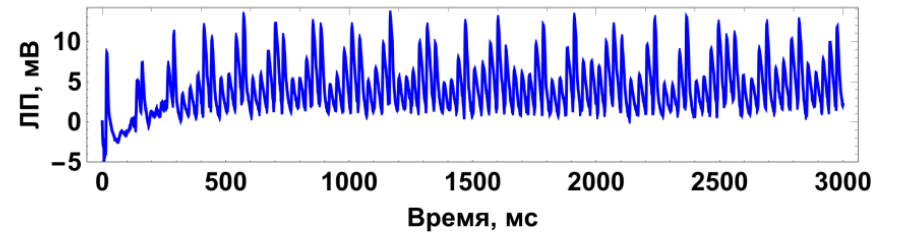
p.ASN615LEU

West syndrome



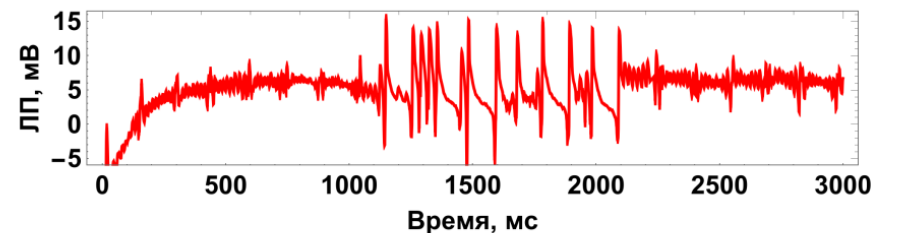
p.PHE671_GLN672del

Mild ID, autism



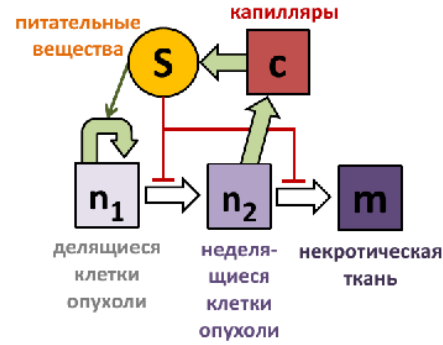
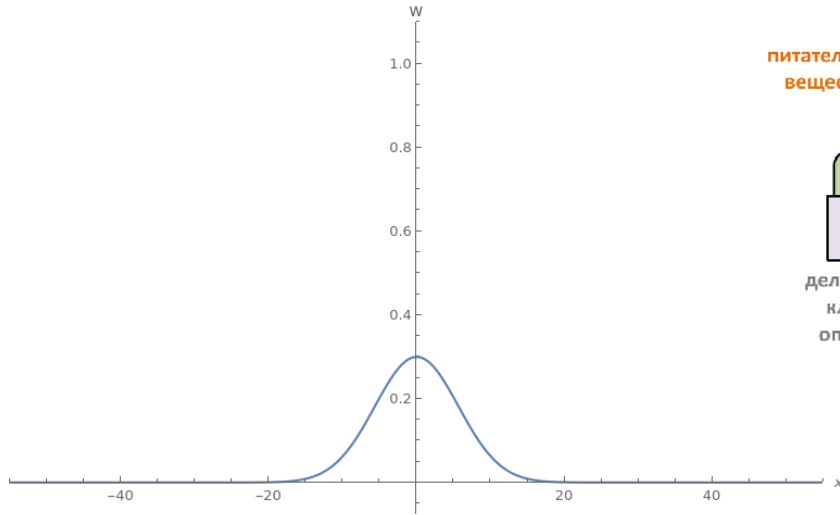
p.ASN615LEU

Epileptic seizure

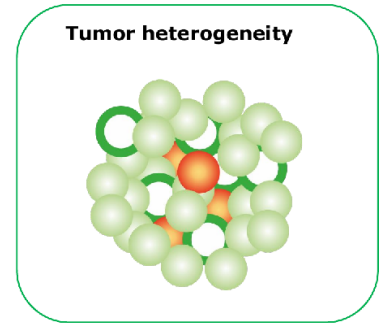


(d)

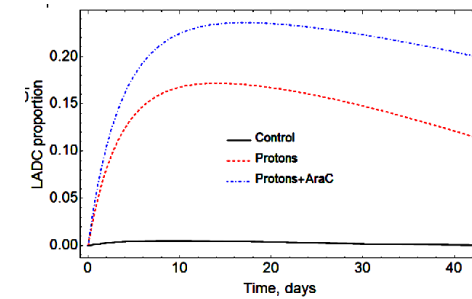
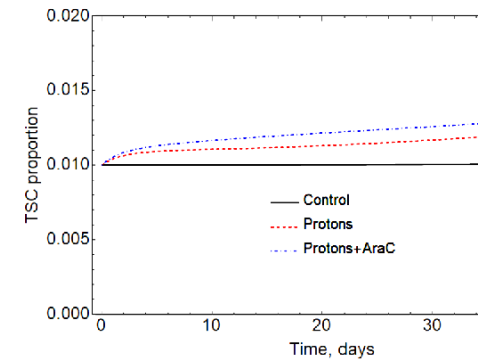
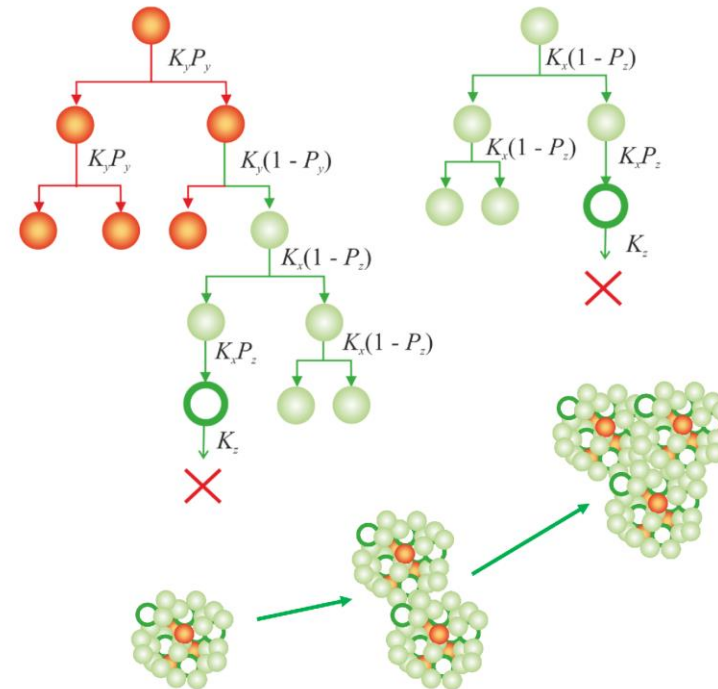
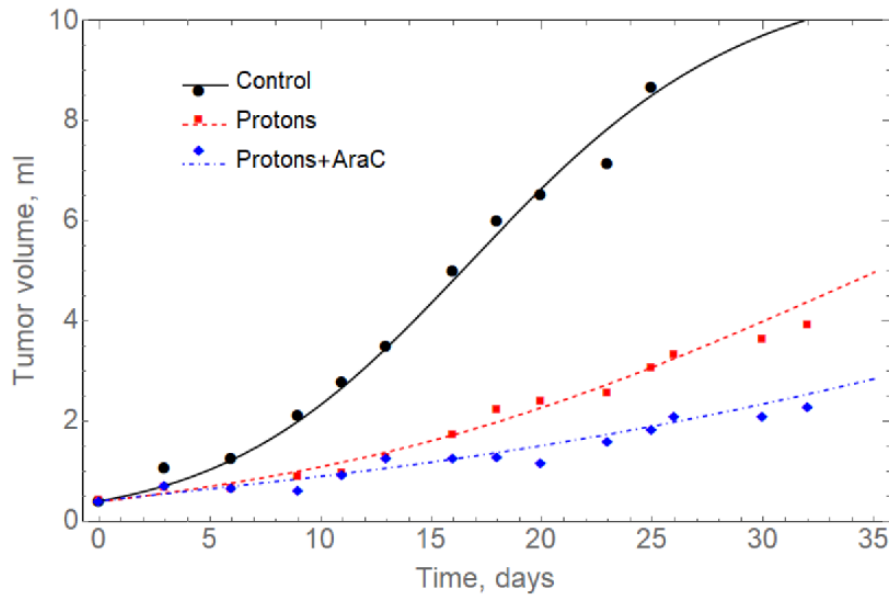
3. Моделирование динамики роста опухоли



- – X - tumor cells (TC);
- – Y - tumor stem cells (TSC);
The smallest subpopulation.
Equilibrium proportion of TSC is about 1%.
- – Z - cells lost the ability to divide (LADC)



$$\frac{\partial n_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{I}_i n_i) = \nabla \cdot (D_i \nabla n_i) + \lambda_i(n, C)$$



4.1 Машинное обучение в анализе биологических данных



ЮУрГУ

3DiVi



BIOHLIT

<https://it4bio.jinr.ru>

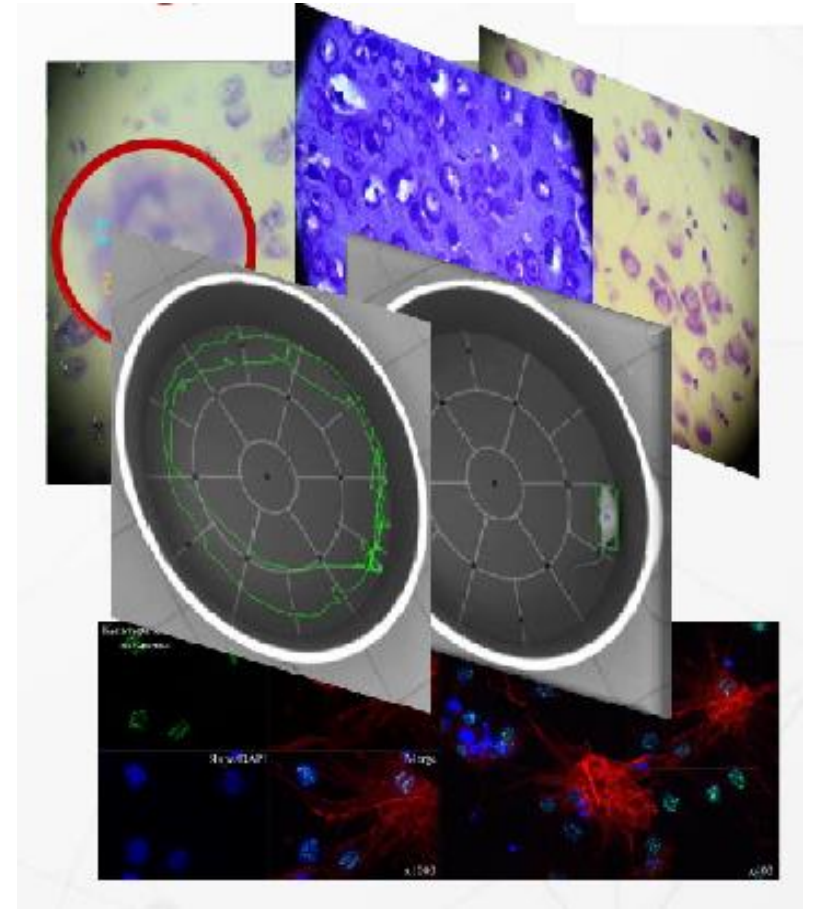


Информационная система BIOHLIT

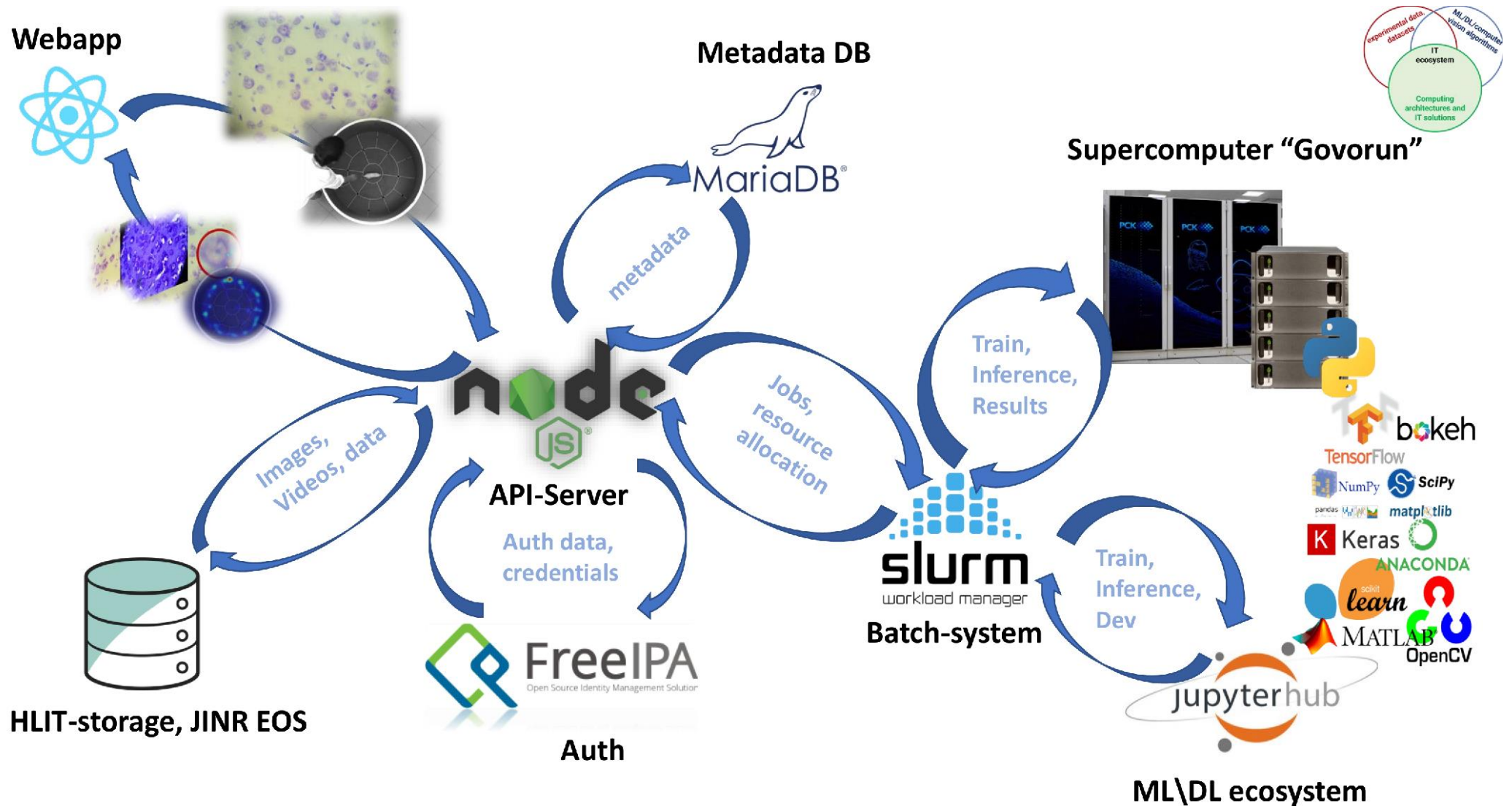
- алгоритмы компьютерного зрения на основе технологий машинного обучения и глубокого обучения;
- современные IT-решения для хранения, обработки и визуализации данных;

Используемые данные

- видеозаписи поведения животных
- фото гистологических срезов
- изображения конфокальной микроскопии



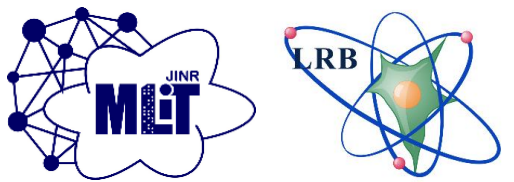
4.2 Машинное обучение в анализе биологических данных



4.3 Машинное обучение в анализе биологических данных

```
1994
1995
1996 for (auto nn : names) {
1997     auto markup = std::make_shared<markupInfo>();
1998     markupOpenField(nn, markup);
1999
2000     boost::filesystem::path p(nn);
2001     ///std::cout << "filename and extension : " << p.filename() << std::endl; // file.ext
2002     std::string __prefix = p.stem().string();
2003     std::string output_dirpath = p.parent_path().string();
2004
2005     ///auto __prefix = getFileName(nn);
2006     trackMOUSE_new(nn, markup, split_second, output_dirpath, __prefix);
2007
2008
2009
2010
2011     return 0;
}
```

| | |
|--|---|
| <p>Tracked activities: grooming hole stands_up</p> | 0 |
| <p>Action: — Confidence: —</p> | |
| | |





JOINT INSTITUTE
FOR NUCLEAR RESEARCH

<http://www.jinr.ru>



<http://lrj.jinr.ru>



Спасибо за внимание!