



# **Роль информационных технологий в научной программе Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ**

**А.Н. Бугай**

**Объединенный институт ядерных  
исследований**

**[bugay@jinr.ru](mailto:bugay@jinr.ru)**

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



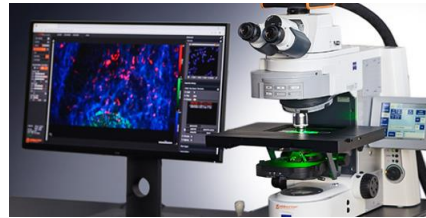
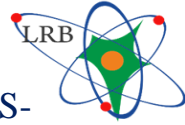
# Инфраструктура ОИЯИ

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



**Инфраструктура для исследований на клеточных культурах и животных**

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



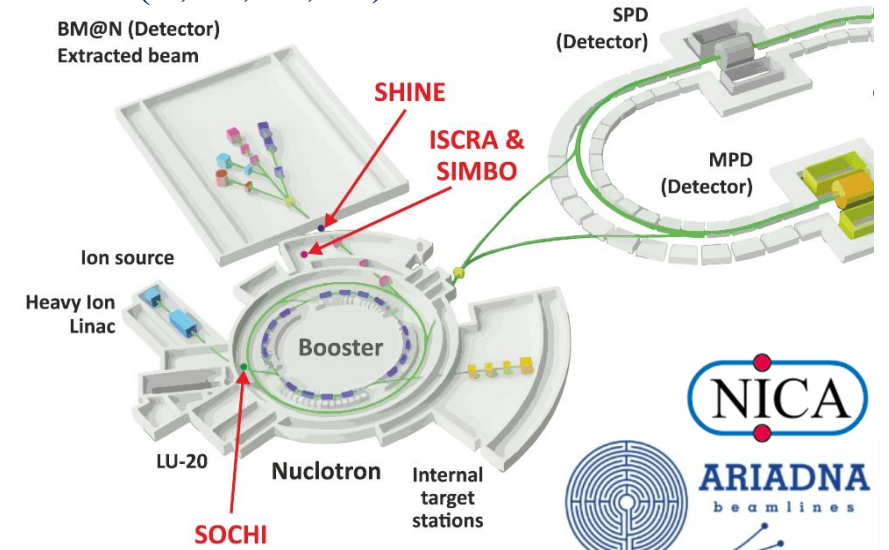
**Виварий**



**Нуклотрон**

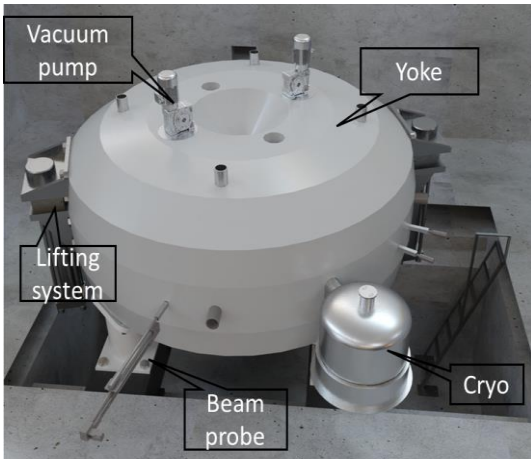
Ионы (C, Ar, Fe, Kr) 0.3-1 ГэВ/н

BM@N (Detector)  
Extracted beam



**MSC230**

Мед. пучок протонов  
230 МэВ



**Linac200**

электроны  
20-200 МэВ



**МИВК**

суперкомпьютер



**SARRP** рентген



**IBR-2, IREN** нейтроны



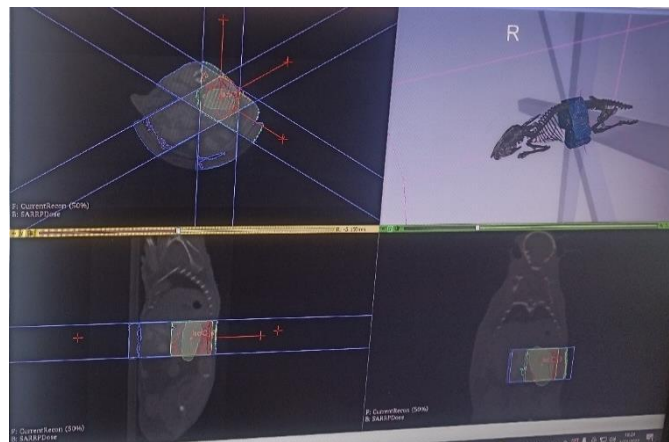


# SARRP (Small Animal Radiation Research Platform)

Уникальная платформа для исследований на животных в ЛРБ ОИЯИ

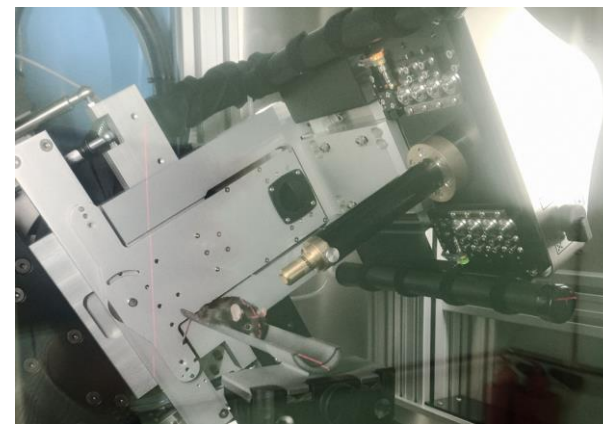


SARRP воспроизводит современные системы лучевой терапии (Кибер-нож и др).  
Международный сертификат для предклинических исследований на животных



Планирование облучения

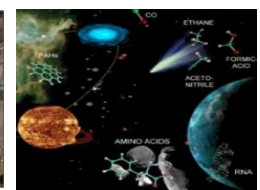
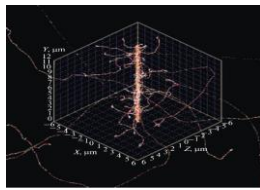
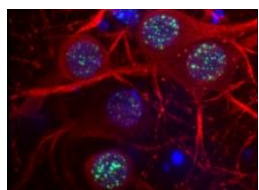
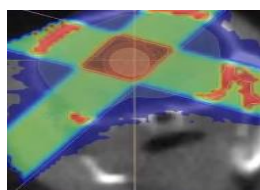
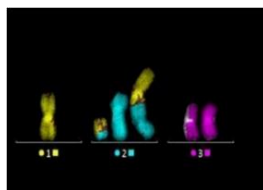
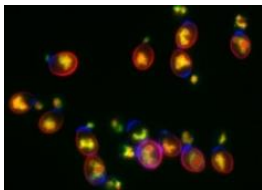
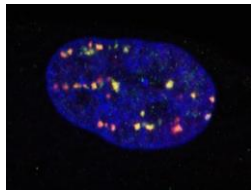
Методы:  
статические пучки, 3D облучение,  
IMRT, RapidArc



Конформное облучение

Гантри с поворотом на 360°, моторизованный столик и коллиматор позволяют направлять пучок на опухоль под любым углом с точностью до 1мм, минимизируя поражение нормальных тканей.

# Научная программа ЛРБ



Молекулярная радиобиология

Радиационная генетика

Радиационная цитогенетика

Медицинская радиобиология

Радиационная физиология

Радиационная нейробиология

Математическое моделирование

Радиационные исследования

Астробиология

## Фундаментальные исследования

Радиационная медицина

Радиационная безопасность

Радиационные факторы

Биологические факторы

Космическая радиобиология

рентген

протоны и ионы

нейтрон-захватные реакции

радионуклиды

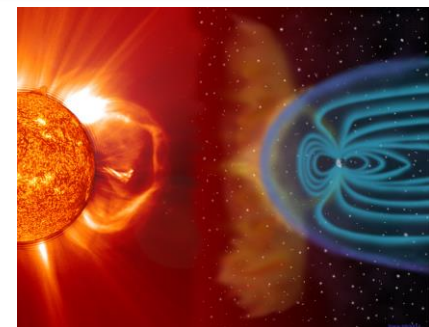
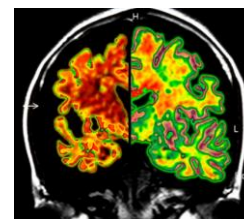
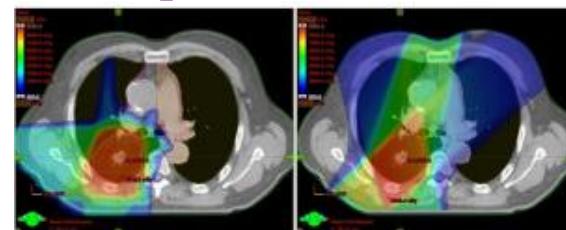
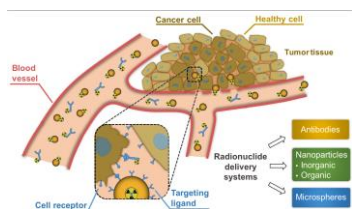
Сенсибилизаторы

Радиопротекторы

Адресная доставка препаратов

Негативные последствия лучевой терапии

Нейронауки





# Направления исследований

## Молекулярная радиобиология

### Молекулярная радиобиология

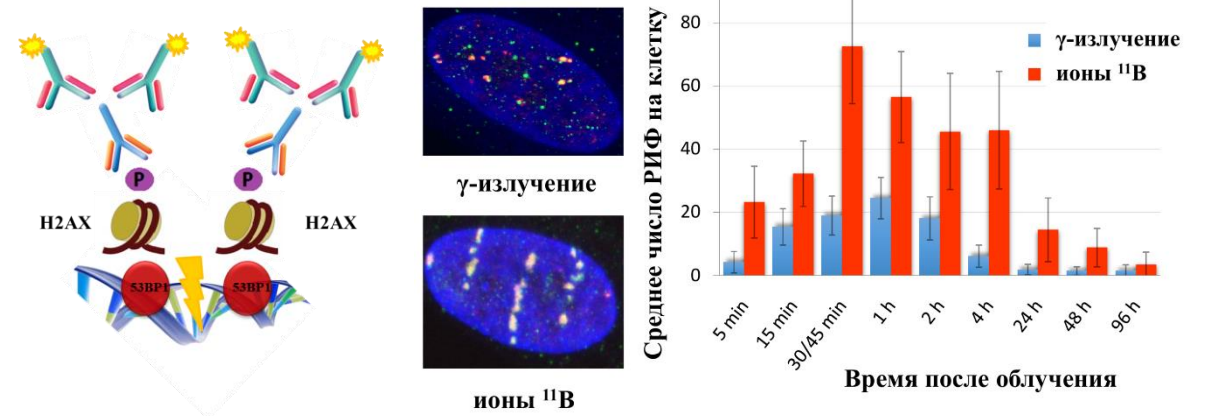
Повреждения ДНК и механизмы их репарации в нормальных и опухолевых клетках.

Микроскопия сверхвысокого разрешения

### Механизмы радиомодификации

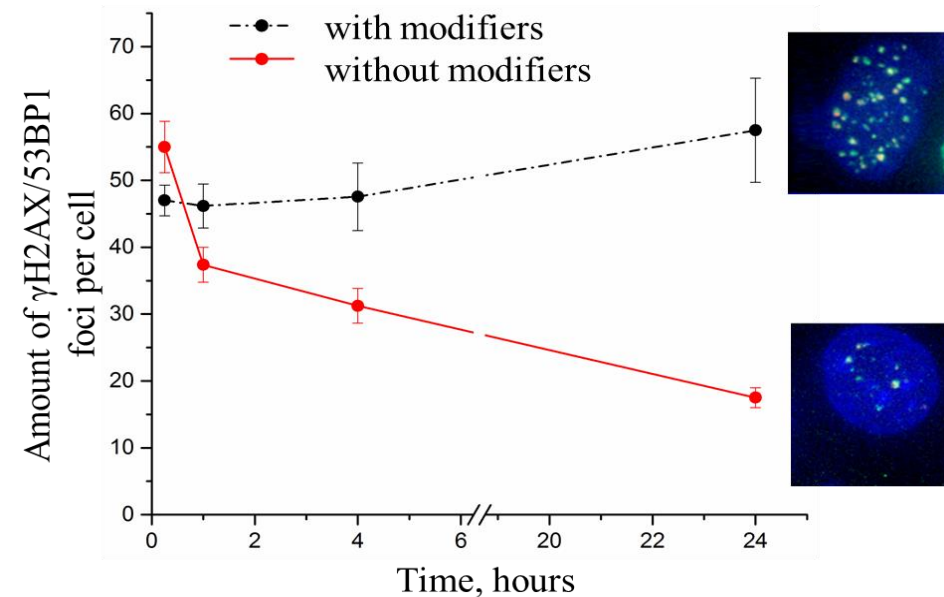
молекулярные агенты для лучевой терапии рака,  
молекулярные механизмы радиозащитных препаратов

Визуализация формирования и репарации двунитевых разрывов ДНК



### Глиобластома человека (U87)

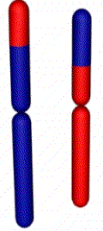
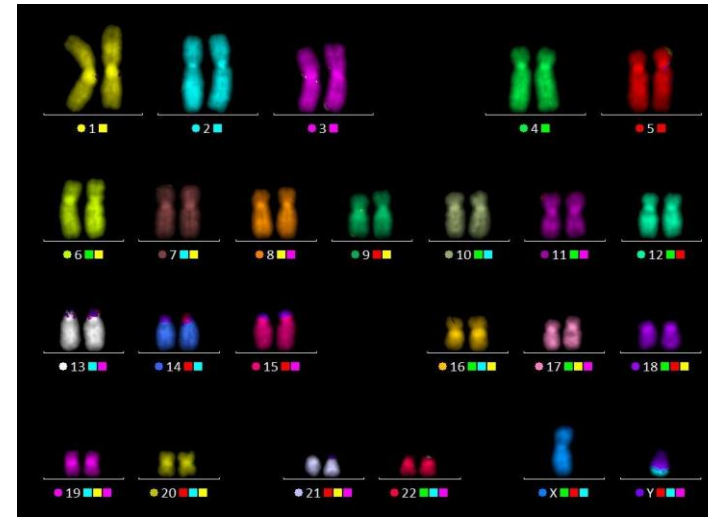
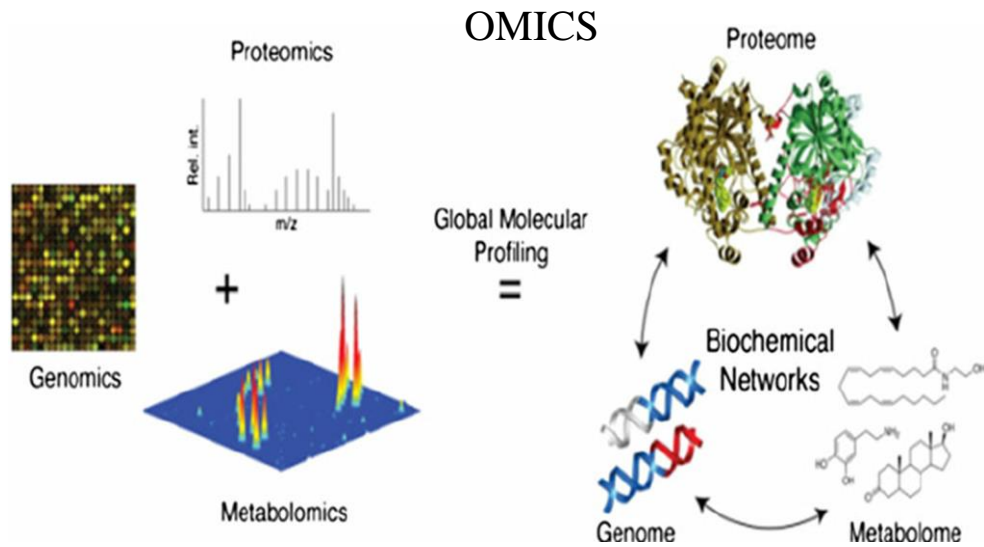
Облучение протонами (доза 1.25 Гр) в расширенном пике Брэгга



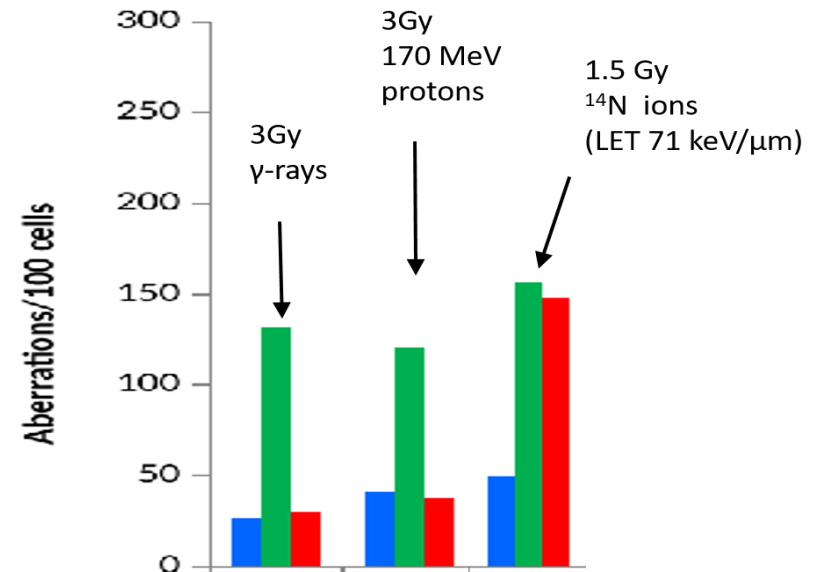
# Направления исследований

## Радиационная генетика и цитогенетика:

генные мутации, комплексные хромосомные aberrации, нестабильность генома, отдаленные последствия радиации, биодозиметрия



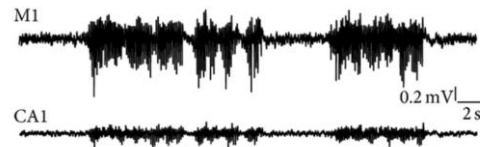
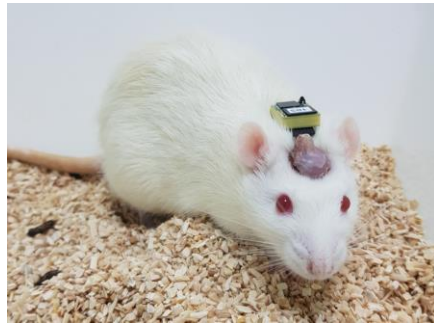
Комплексная хромосомная aberrация



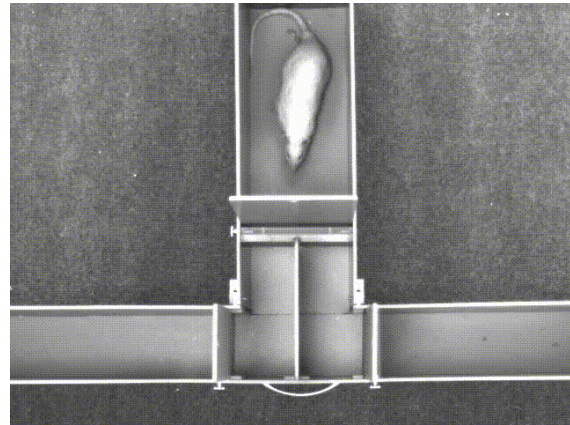
# Направления исследований

## Радиационная физиология

поведение животных, гистология и патоморфология,  
тестирование радиопротекторов



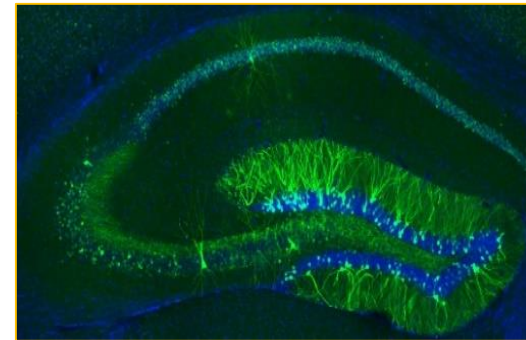
Беспроводная  
регистрация ЭЭГ



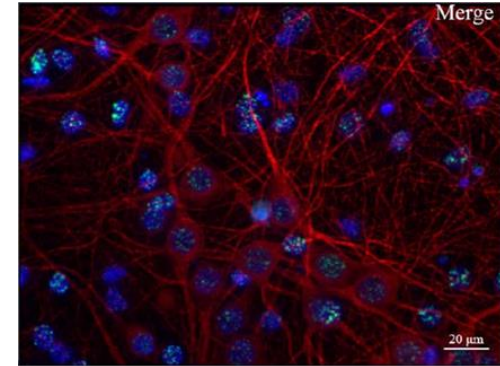
Комплекс поведенческих тест-систем

## Нейро-радиобиология

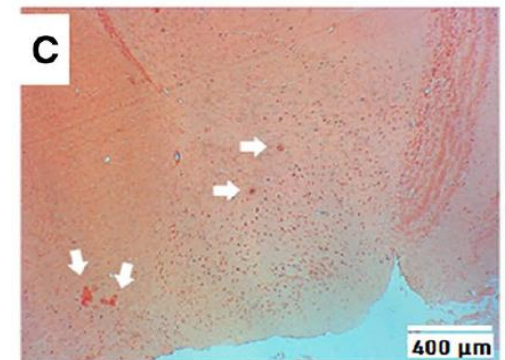
механизмы развития заболеваний головного  
мозга и радиационной нейродегенерации



визуализация жизнеспособности клеток в срезе гиппокампа  
(справа) и повреждения ДНК в культуре клеток гиппокампа  
(слева)



Амилоидные бляшки в  
переднем мозге крыс после  
облучения протонами с  
энергией 170 МэВ



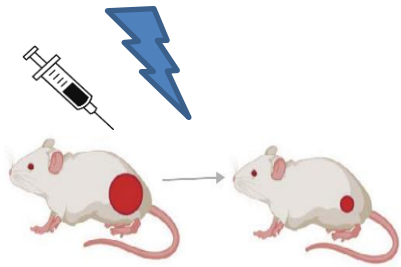


# Направления исследований

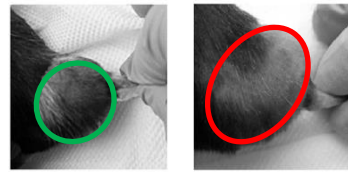
## Медицинская радиобиология

- новые подходы для повышения эффективности лучевой терапии на основе бинарных методов

- новые методы доставки для мишенной терапии с РФП

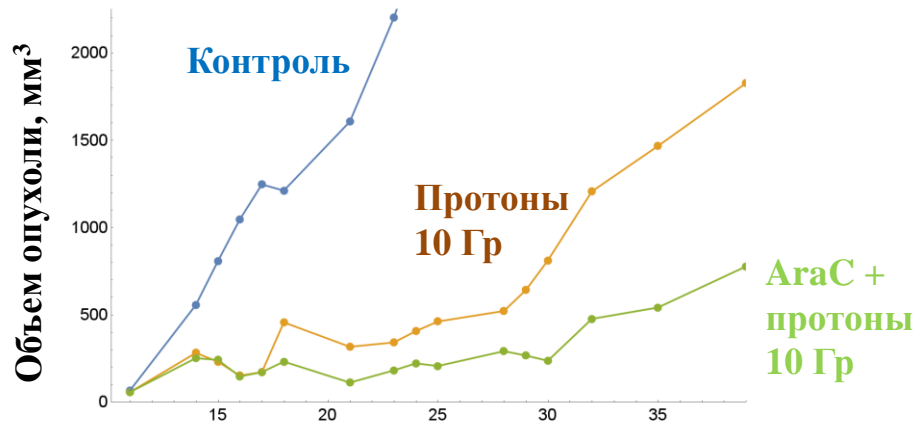
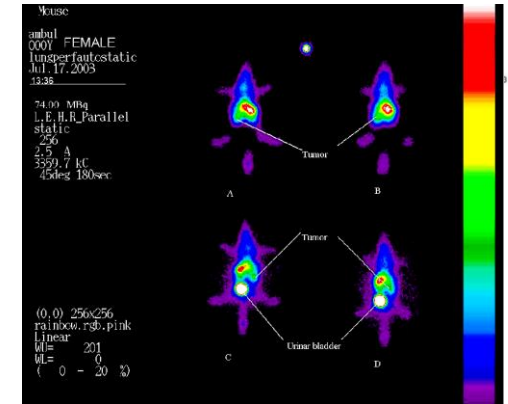
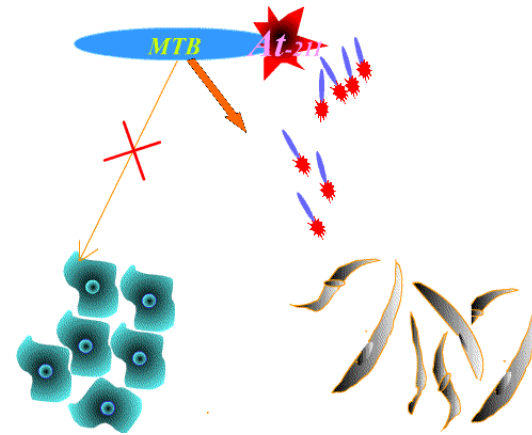


Размер опухоли меланомы В16 на 18 сутки



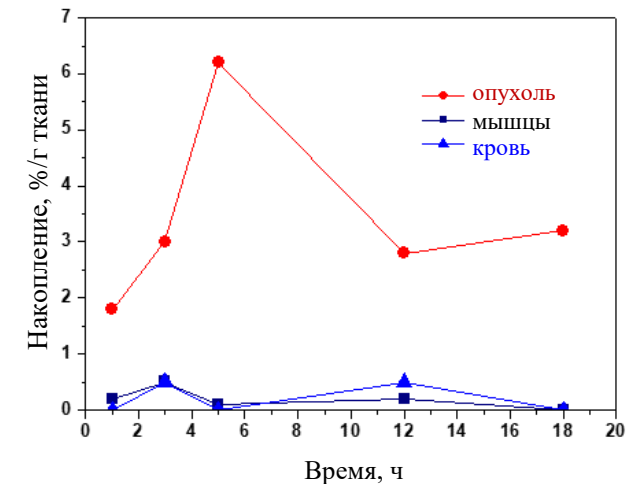
AraC +  
Протоны  
10 Гр

Протоны 10  
Гр



Время после перевивки опухолевых клеток, сутки

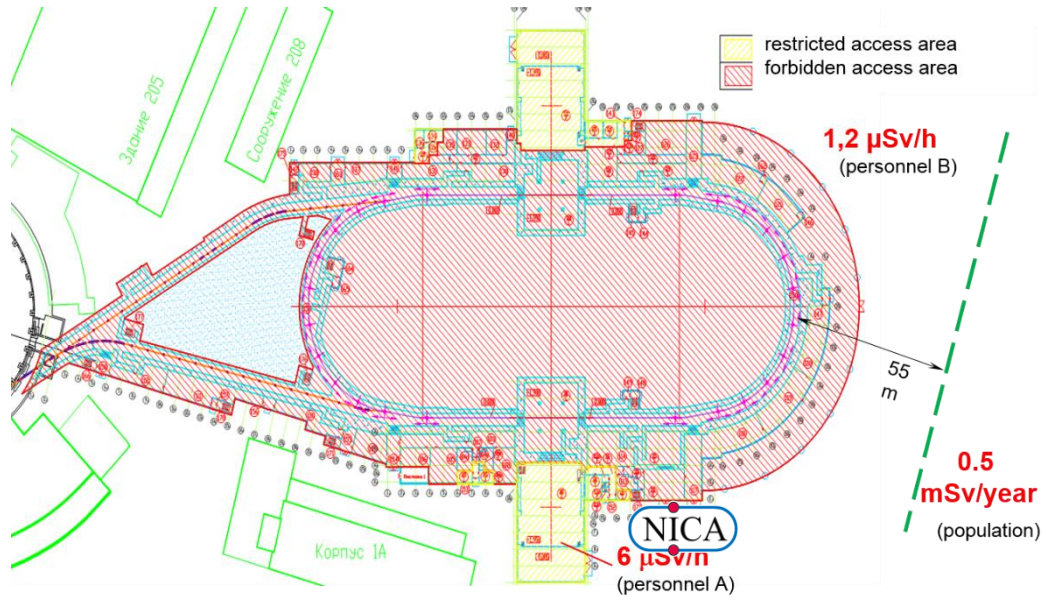
Патенты РФ  
2798733 (2023)  
2774032 (2022)  
2699670 (2019)



# Направления исследований

## Радиационные исследования

оценка радиационных рисков на ядерных объектах, ускорительных комплексах и космических кораблях, воспроизведение смешанных полей, инструменты для ядерной планетологии

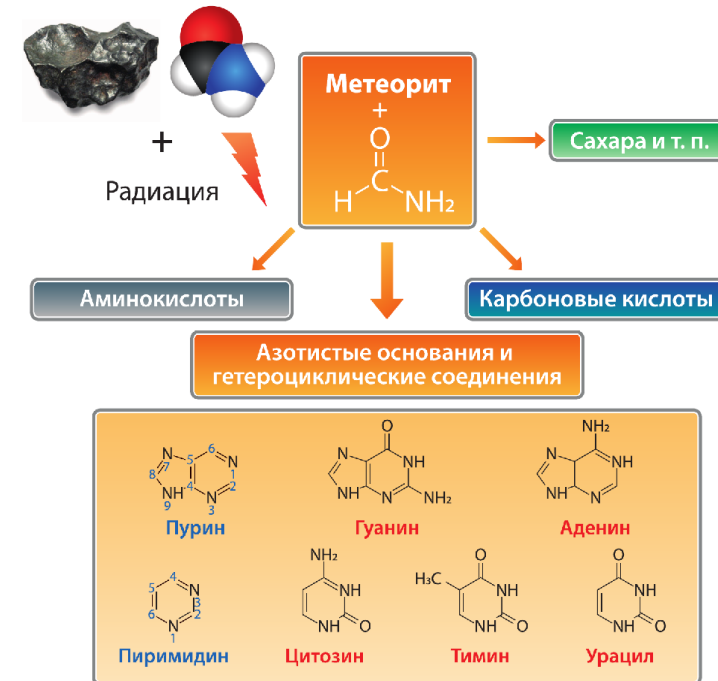


Radiation zoning around the collider

RADAT: RADiation Dose Assessment Team

## Астробиология

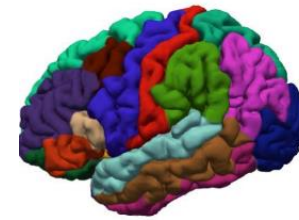
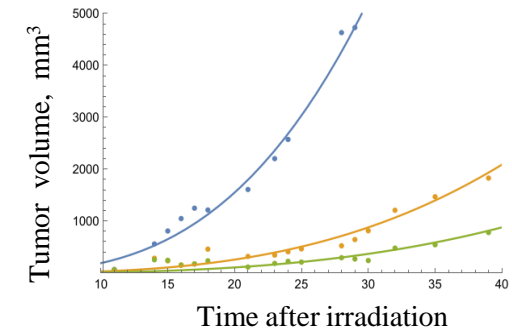
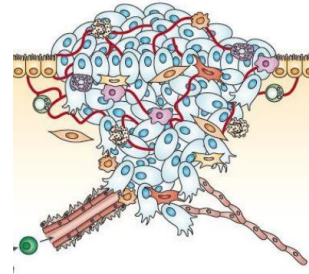
- поиск окаменелых микроорганизмов в метеоритах
- механизмы синтеза пребиотических соединений при облучении



# Направления исследований

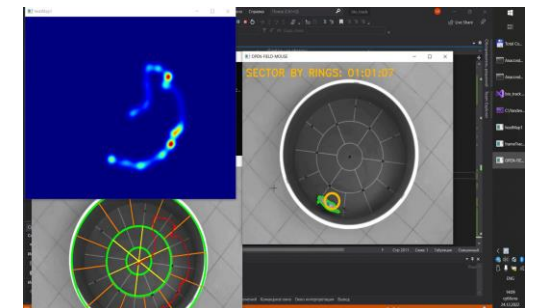
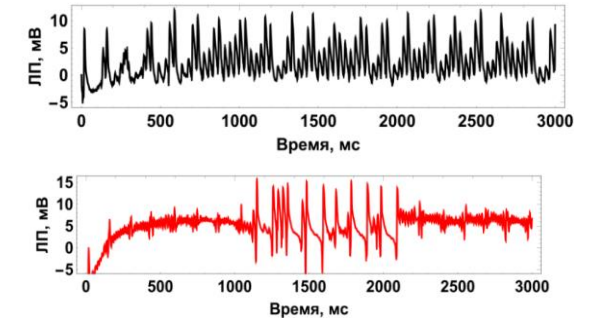
## Математическое моделирование

- Моделирование динамики роста опухолей при действии пучков ионизирующих излучений или введения радионуклидов
- Оценка радиационных рисков для нормальных тканей (механизмы радиационной нейродегенерации)
- Системы автоматизированной обработки данных с применением искусственного интеллекта



Native

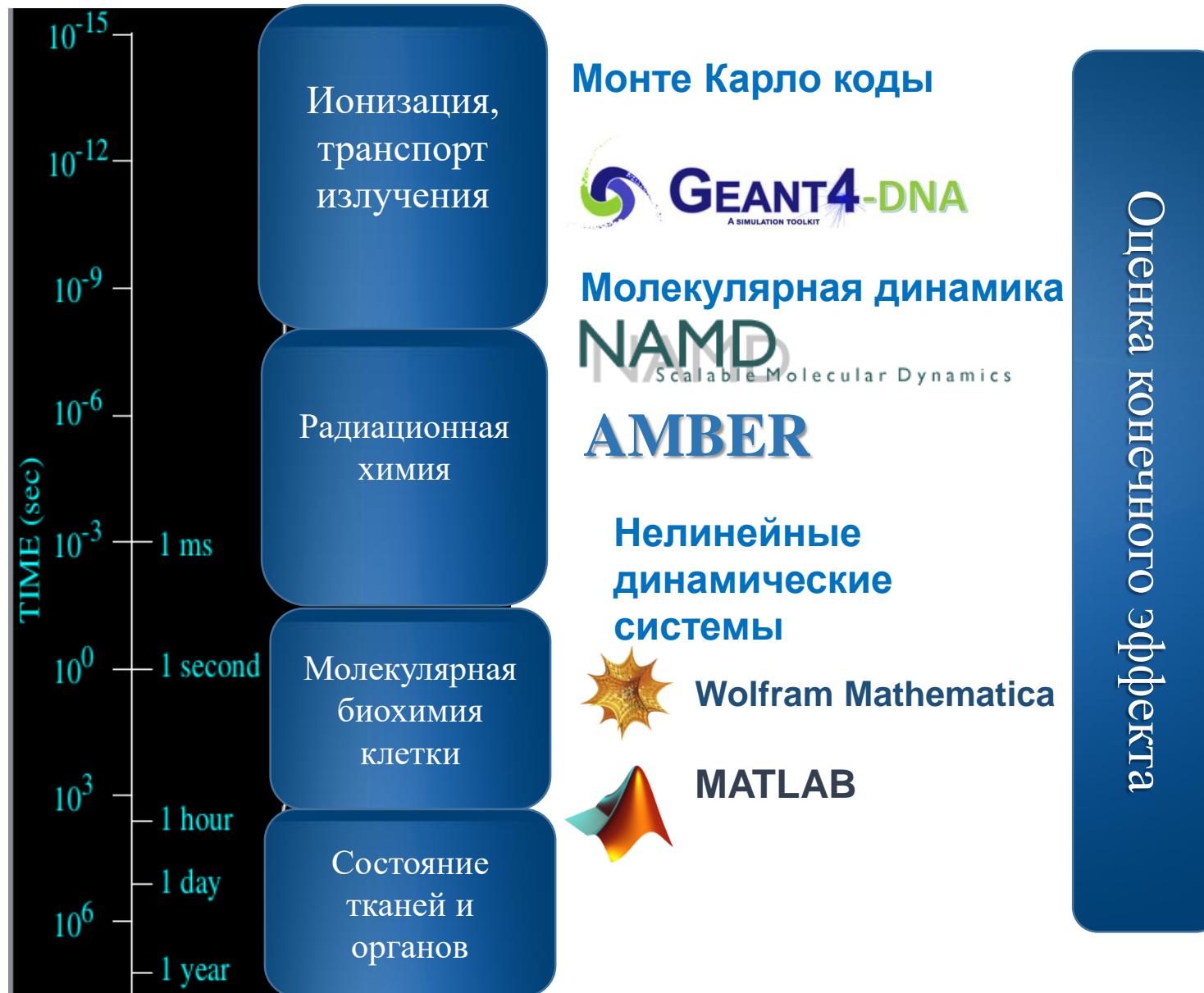
p.ASN615LEU  
Epileptic seizure



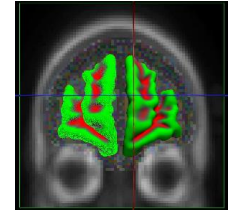


**Методы математического и  
компьютерного моделирования в  
радиобиологии**

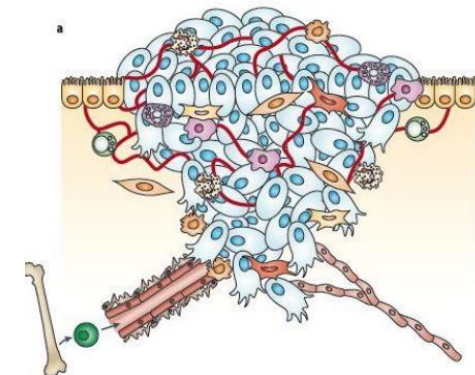
# Иерархичность в моделировании ответа на действие радиации



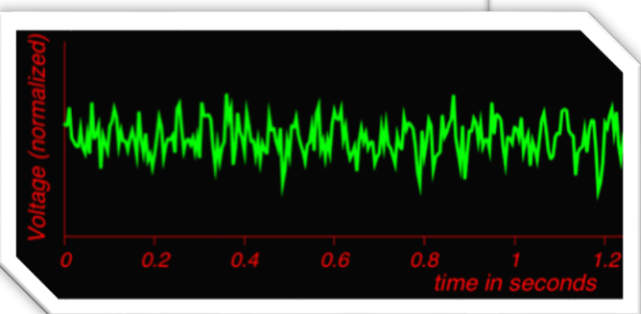
Нейрорадиобиология:  
**Модели нейронных сетей мозга**



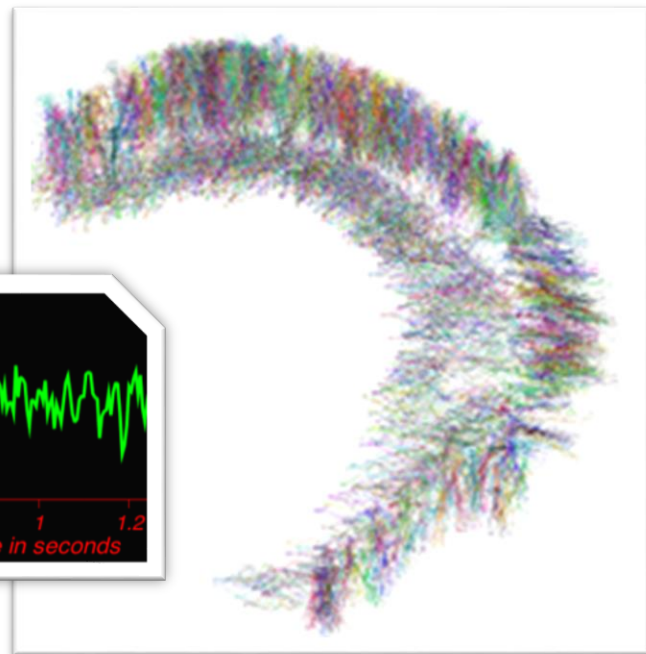
Медицинская радиобиология:  
**Модели роста опухоли**



# Примеры построения иерархии



Функциональная  
активность  
мозга ?



Структуры и отделы мозга

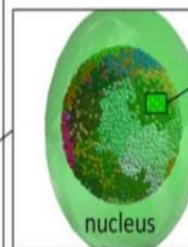


Pyramidal neurons

Нервные  
клетки



Dendritic tree



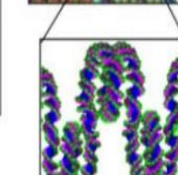
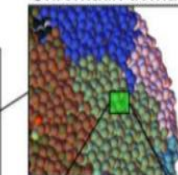
nucleus

Soma



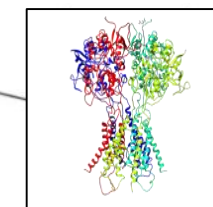
Dendritic spine

Chromatin domains

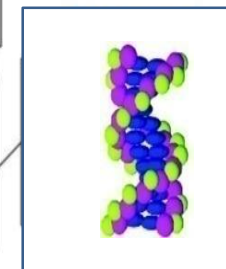


Chromatin fiber

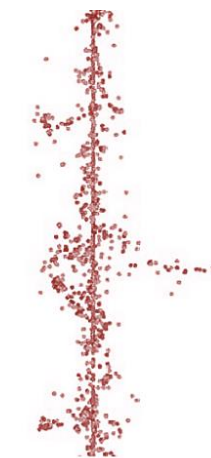
Субклеточные  
структуры



Белки



ДНК



Параметры  
излучения

Моделирование  
работы нейронных  
сетей

Модели  
популяционной  
динамики

Кинетика  
биохимических  
процессов

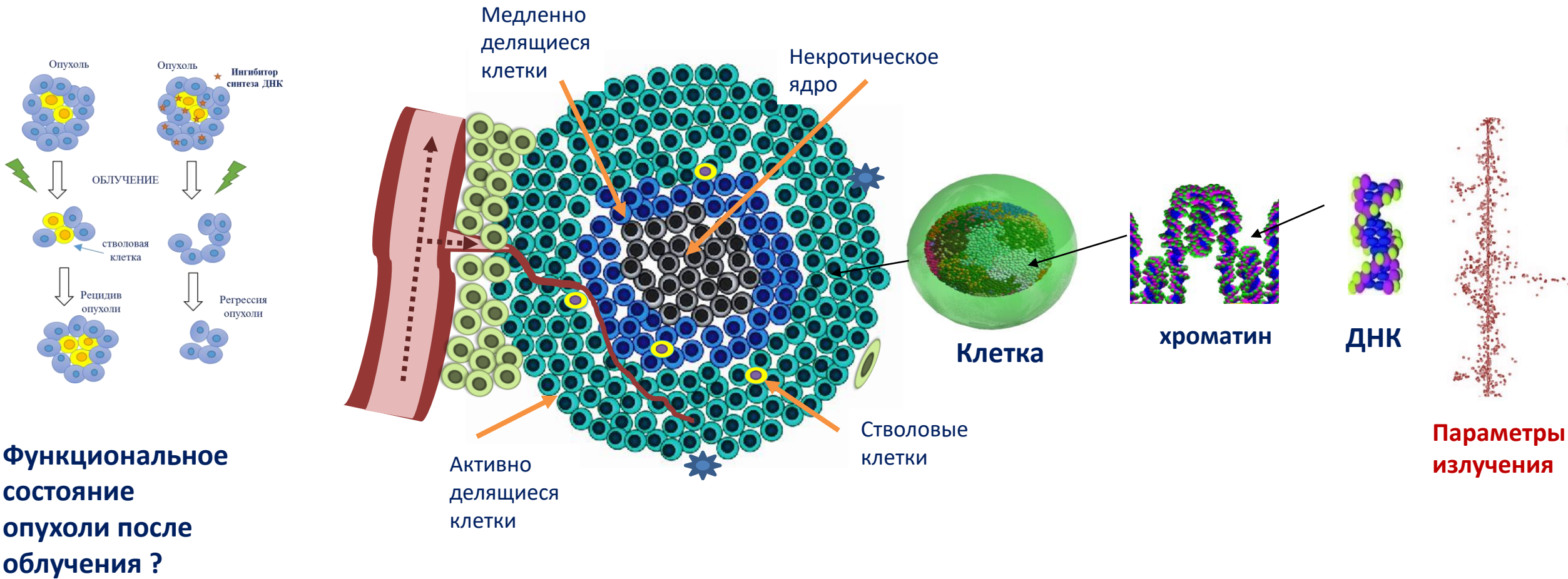
Молекулярная  
динамика

Моделирование  
структуры трека





# Примеры построения иерархии



**Функциональное состояние опухоли после облучения ?**



- Уравнения в частных производных
- Агент-ориентированные модели



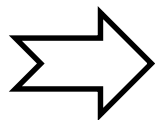
Кинетика биохимических процессов

Молекулярная динамика

Моделирование структуры трека

# Сдвиг парадигмы в моделировании

Расчет макроскопических  
дозовых распределений



Определение  
биологического эффекта

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$



Расчет элементарных событий на клеточном и молекулярном уровне

1. Расчет формирования повреждений ДНК

2. Модели репарации ДР ДНК

3. Выживаемость клеток

$$\alpha = ?$$

$$\beta = ?$$

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

General purpose codes

MCNP, EGS, GEANT, FLUKA, PENELOPE, PHITS, SHIELD ...

Treatment planning in radiotherapy

PEREGRINE, DPM, VMC++, MCV, MMC, ORANGE ...

Low-energy codes for radiation biophysics

- Extensions of general purpose codes

MCNP (v6), GEANT4-DNA, PENELOPE/penEasy, PHITS

- Dedicated software

NOREC, PARTRAC, RITTRACKS, TRAX, KURBUC ...

TRION

*Lappa, Bigildeev et al. (1993)*

RADAMOL/TRIOL

*Bigildeev and Michalik (1996)*

GEANT4-DNA/neuron

*Batmunkh et al, @LRB JINR (2017)*



# Monte Carlo simulations particle interactions with cells

«Neuron» — new application of

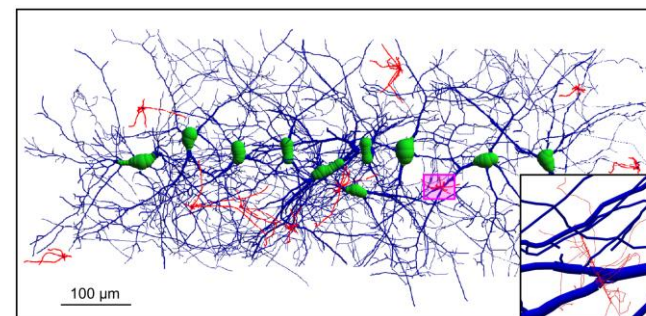
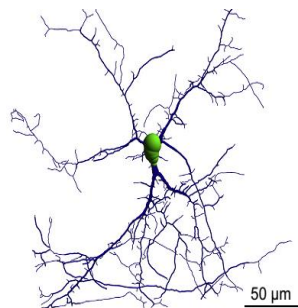
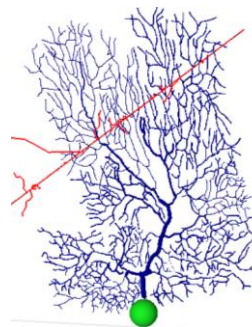
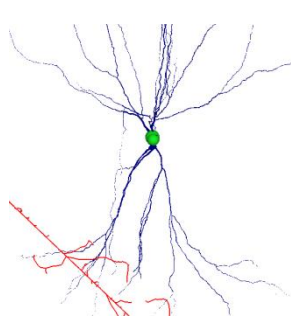
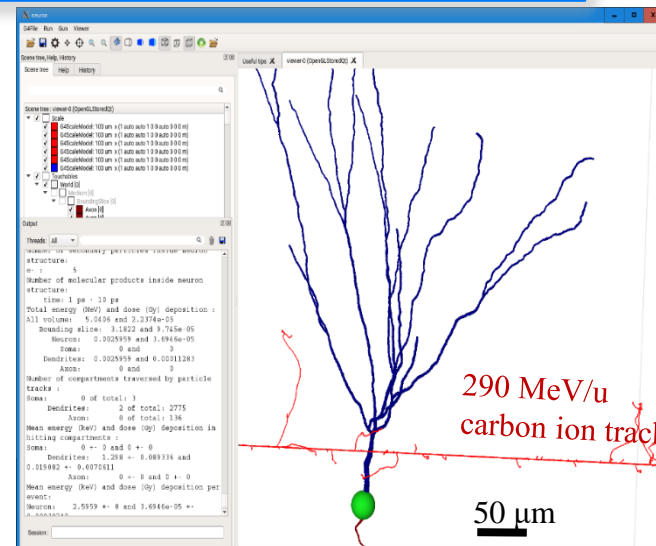


- The Geant4 « **neuron** » **extended/medical/dna** example shows how to simulate a neural network including physics and radiolysis.

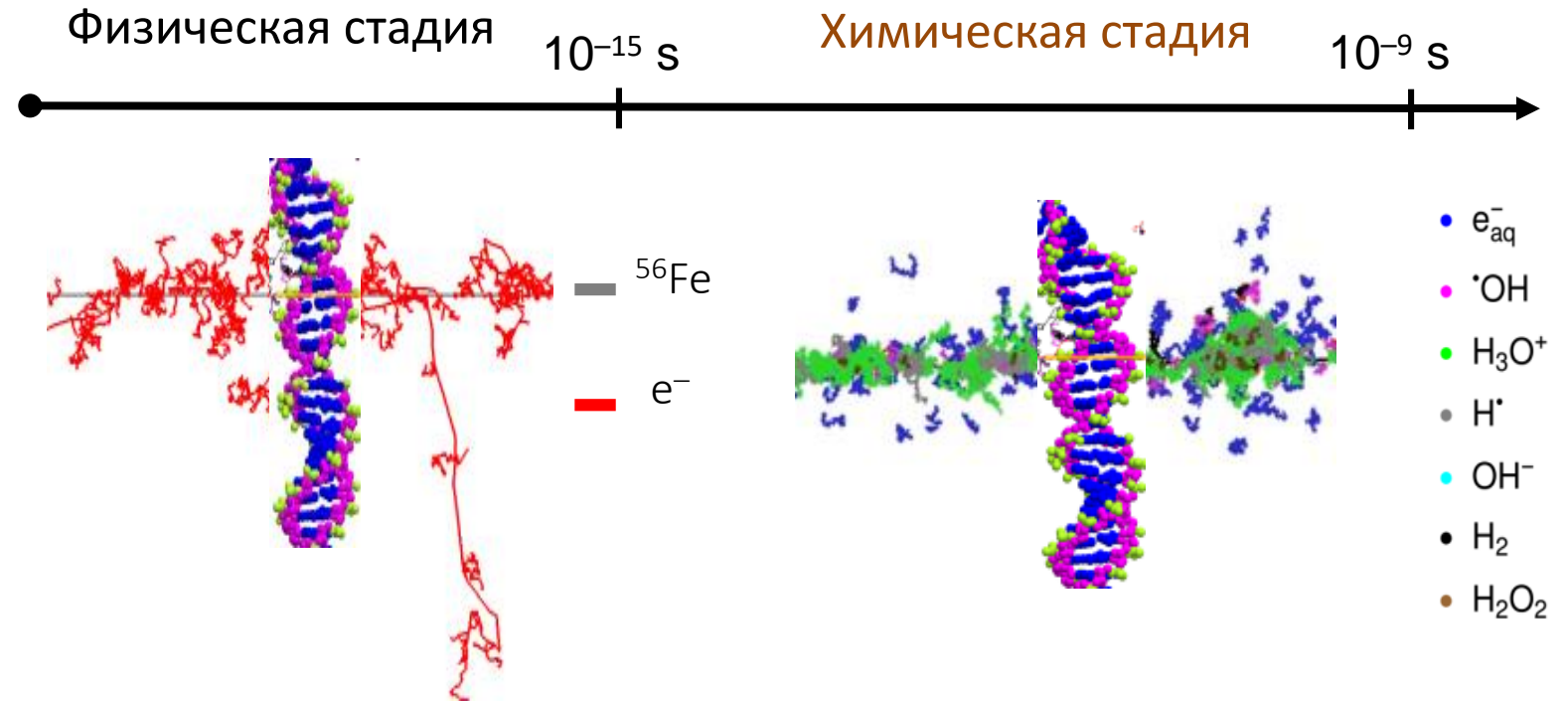


Software  
Physics >  
Chemistry  
Examples & tutorials  
Publications  
Collaboration  
Funding

<https://geant4.web.cern.ch>  
<http://geant4-dna.org/examples/neuron>



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

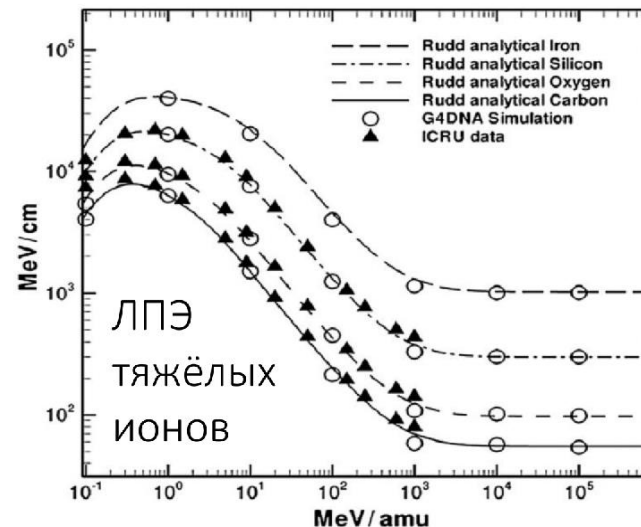
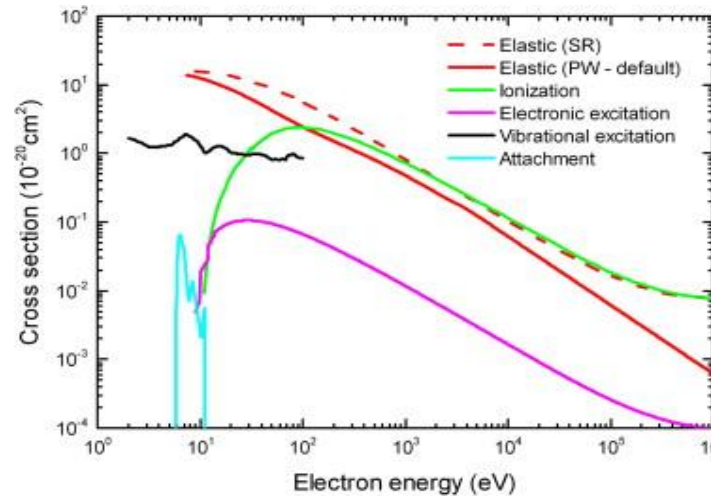


# 1.1 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц

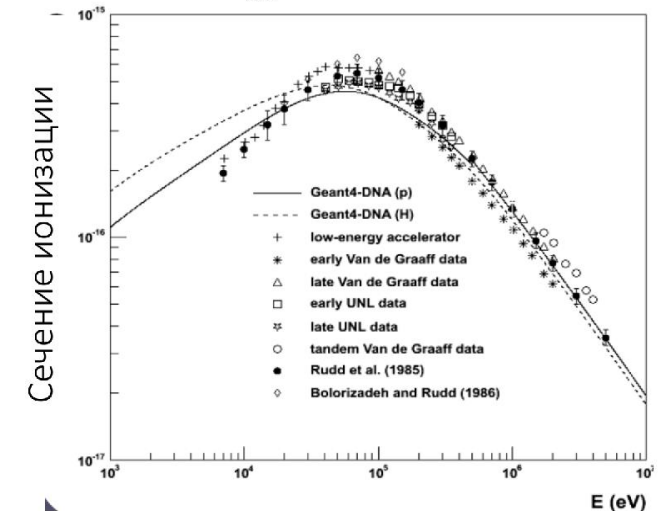
## Физические процессы

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

Сечения взаимодействий электронов



Сечения ионизации (протоны)



## Двунитевые разрывы (ДР)

$$P_{\text{ДР}} = 1 - e^{-(\varepsilon/\varepsilon_0)^2};$$

$\varepsilon$  – передача энергии (эВ) в ДНК

$\varepsilon_0 = 8.22$  – энергия разрыва связи



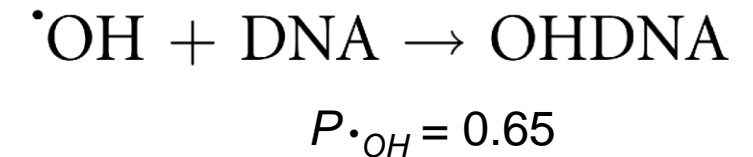
# 1.1 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц



## Процессы радиоллиза

Процесс	Скорость реакции, $10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	0.5
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}^\bullet + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2.65
$e_{\text{aq}}^- + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2.95
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^\bullet + \text{H}_2\text{O}$	2.11
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \bullet\text{OH}$	1.41
$\bullet\text{OH} + \bullet\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.44
$\bullet\text{OH} + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1.44
$\text{H}^\bullet + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2$	1.2
$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$	14.3

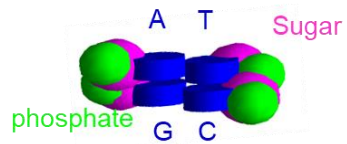
Продукты радиоллиза воды	Коэффициент диффузии, $\text{nm}^2/\text{сек}$
$e_{\text{aq}}^-$	4.9
$\bullet\text{OH}$	2.8
$\text{H}^\bullet$	7.0
$\text{H}_3\text{O}^+$	9.0
$\text{H}_2$	4.8
$\text{OH}^-$	5.0
$\text{H}_2\text{O}_2$	2.3



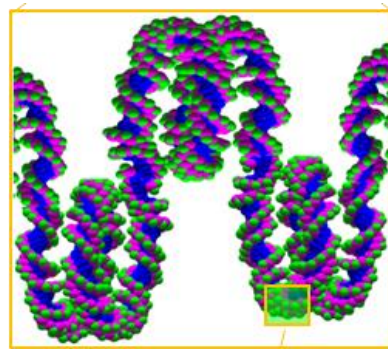
$$\frac{\partial p(r, t)}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot \left[ D \left[ \vec{\nabla} p(r, t) - \beta F(r)(r, t) \right] \right]$$

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

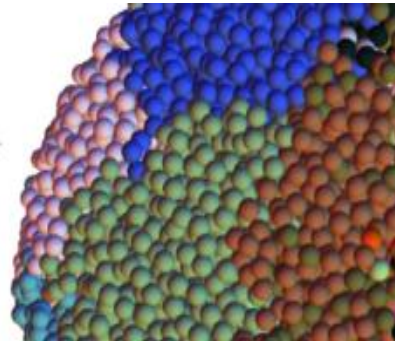
## Геометрия мишени



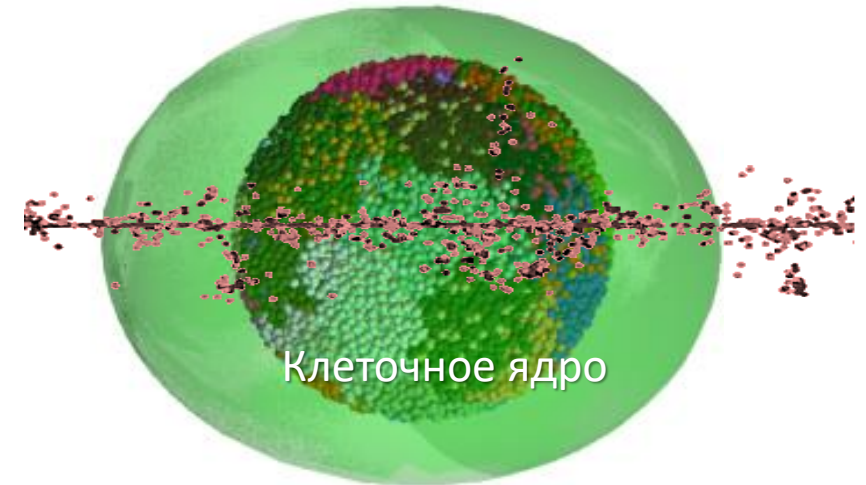
нуклеозид



хроматин



хромосомные территории

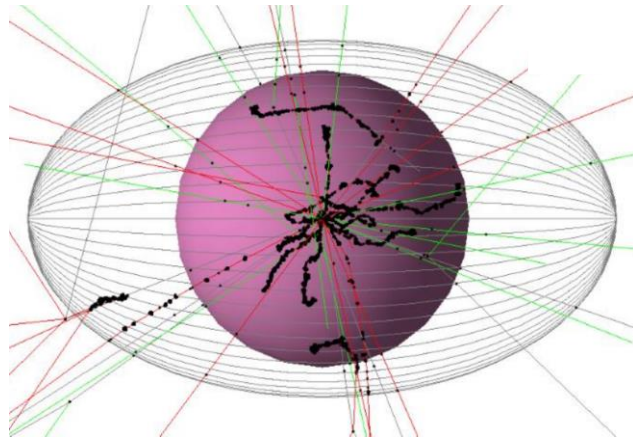
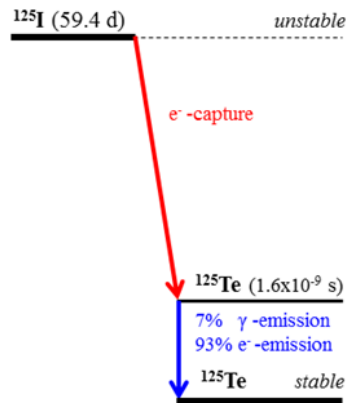


клетка

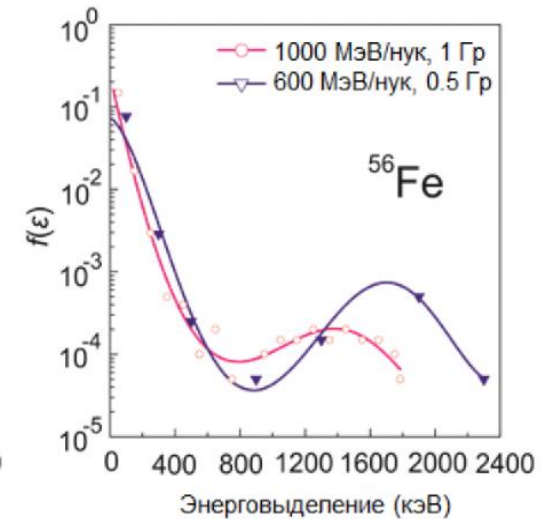
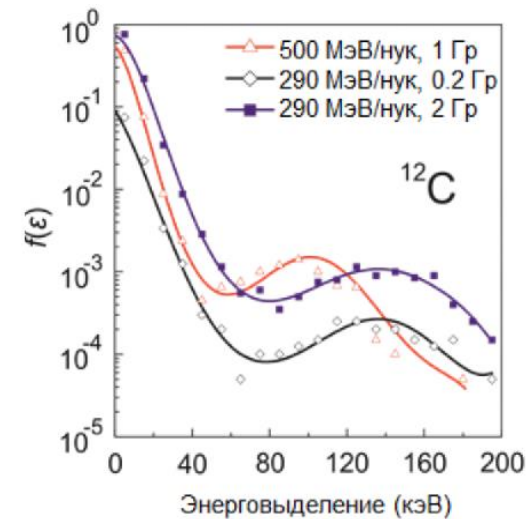
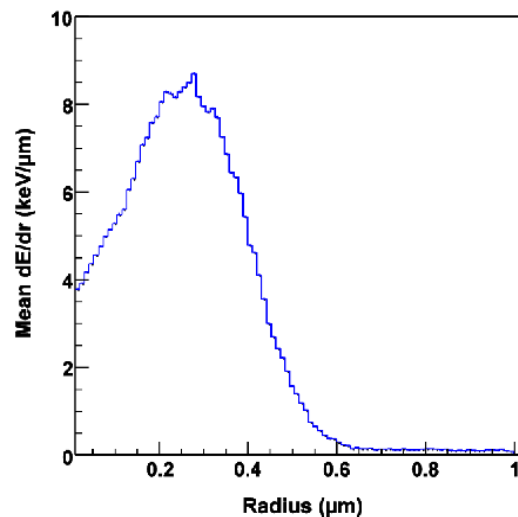
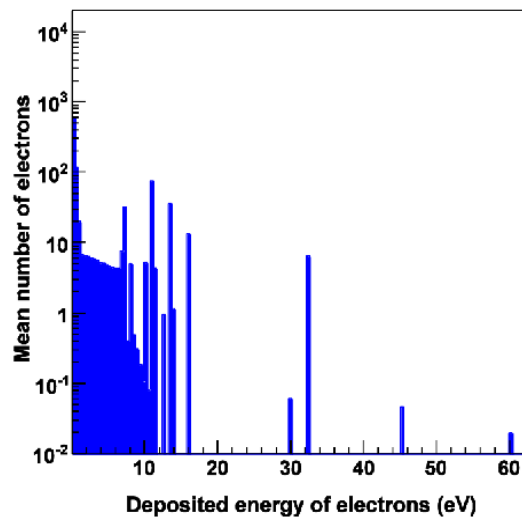
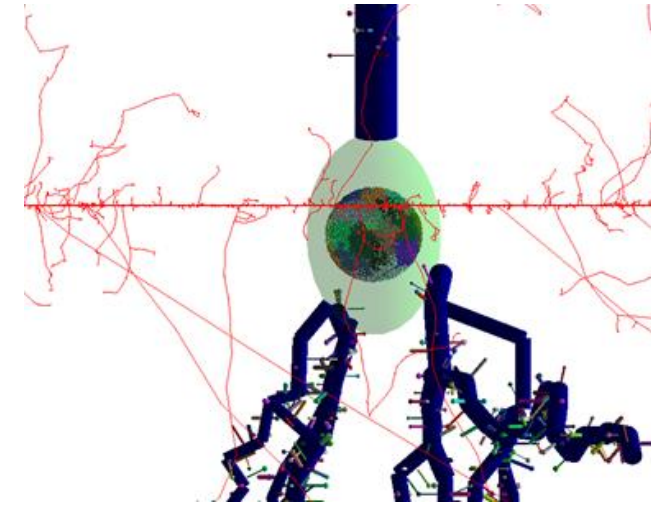
# 1.1 Монте Карло моделирование индукции повреждений ДНК в треках ускоренных заряженных частиц



## Примеры подсчета событий

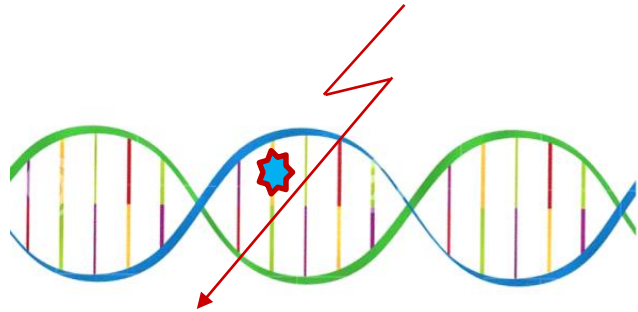


$^{125}\text{I}$   
0,8 Бк/мкг

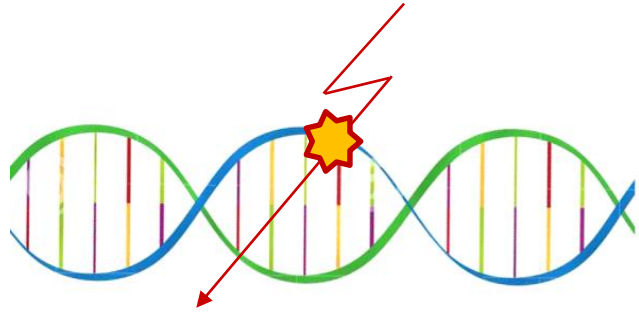




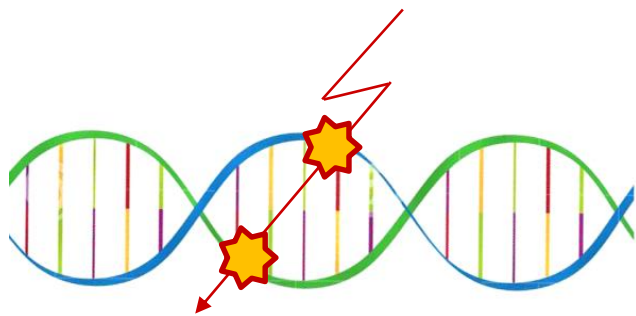
## 2. Рассматриваемые типы повреждений ДНК



Повреждения оснований (ПО)

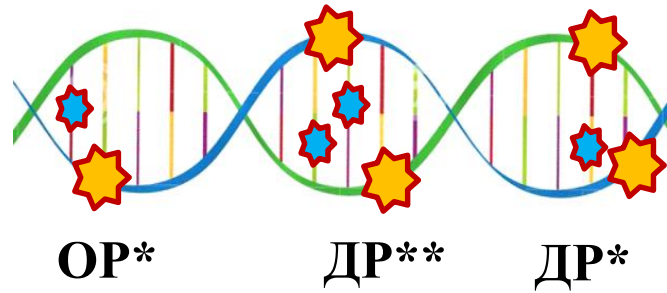


Однонитевой разрыв (ОР)



Двунитевой разрыв (ДР)

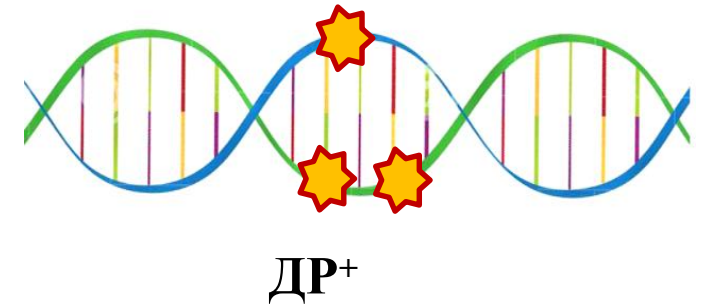
Обозначения кластерных повреждений  
(область < 10 п.н.)



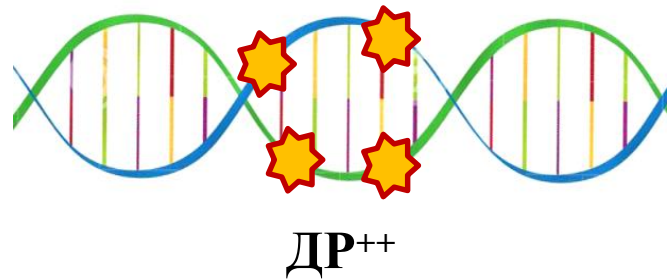
ОР\*

ДР\*\*

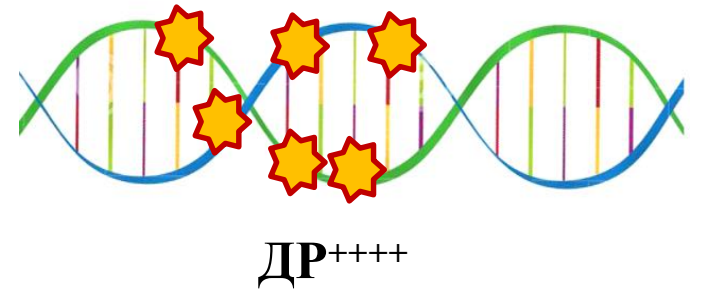
ДР\*



ДР+



ДР++



ДР++++

# 1.2 Расчет индукции основных типов прямых повреждений ДНК в зависимости от ЛПЭ ускоренных заряженных частиц

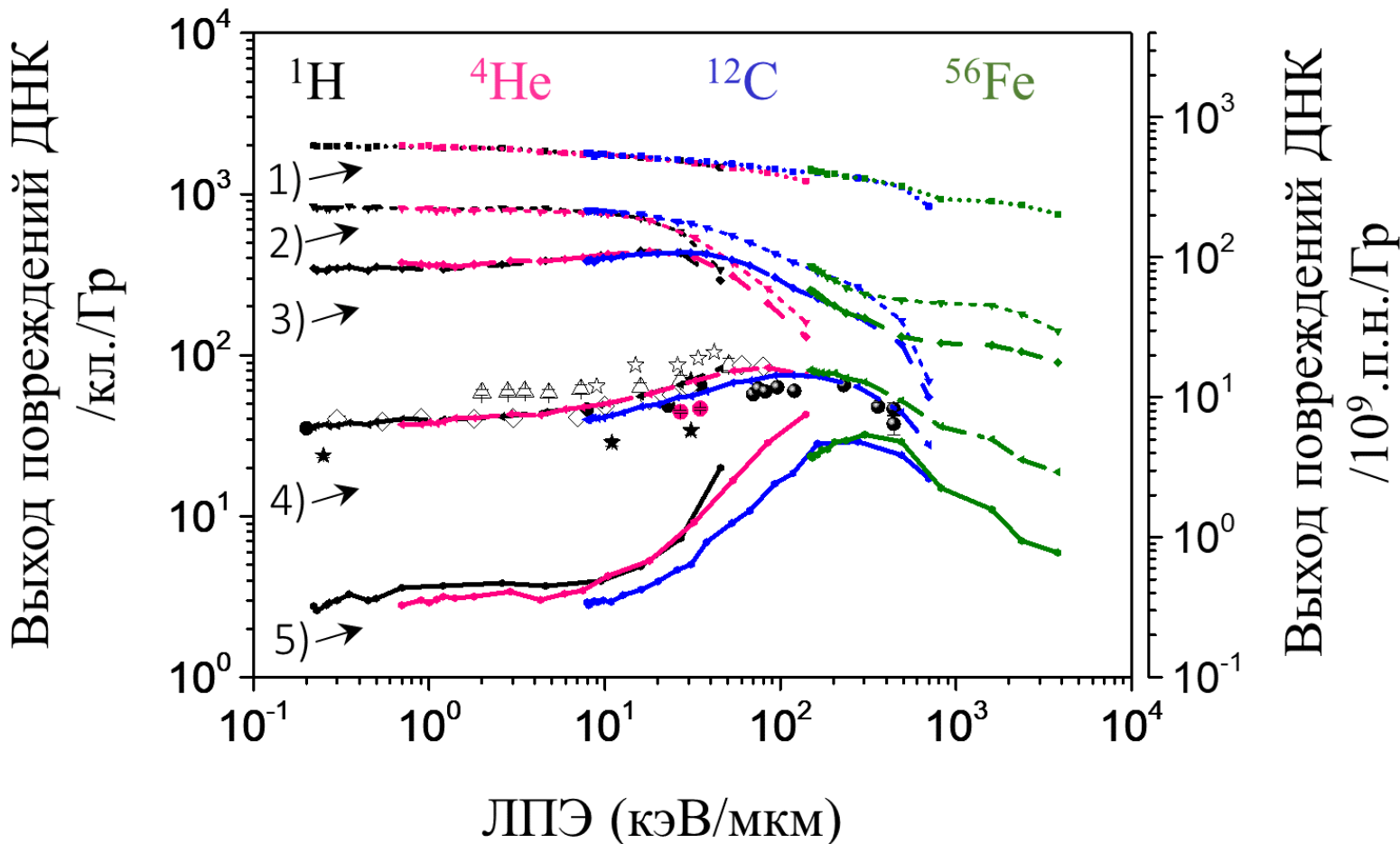
- 1) Повреждения оснований
- 2) Однонитевые разрывы (ОР)
- 3) Кластерные ОР
- 4) Двунитевые разрывы (ДР)
- 5) Кластерные ДР

Экспериментальные данные (ДР)

- Frankenberg 1999
- ★ Belli 2001
- Belli 2006

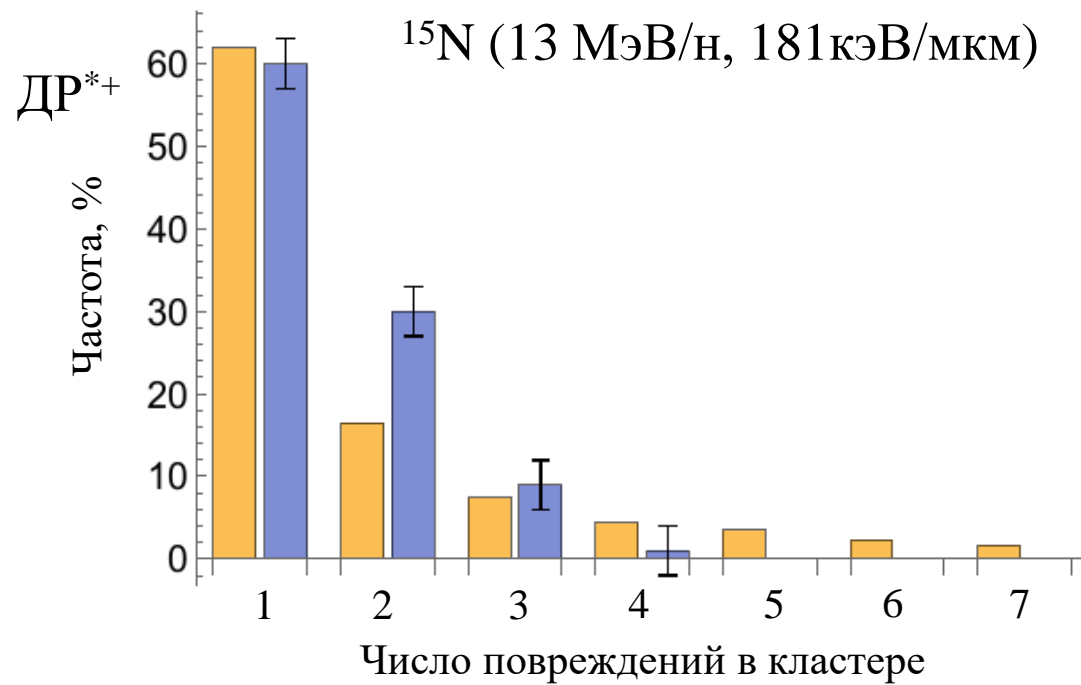
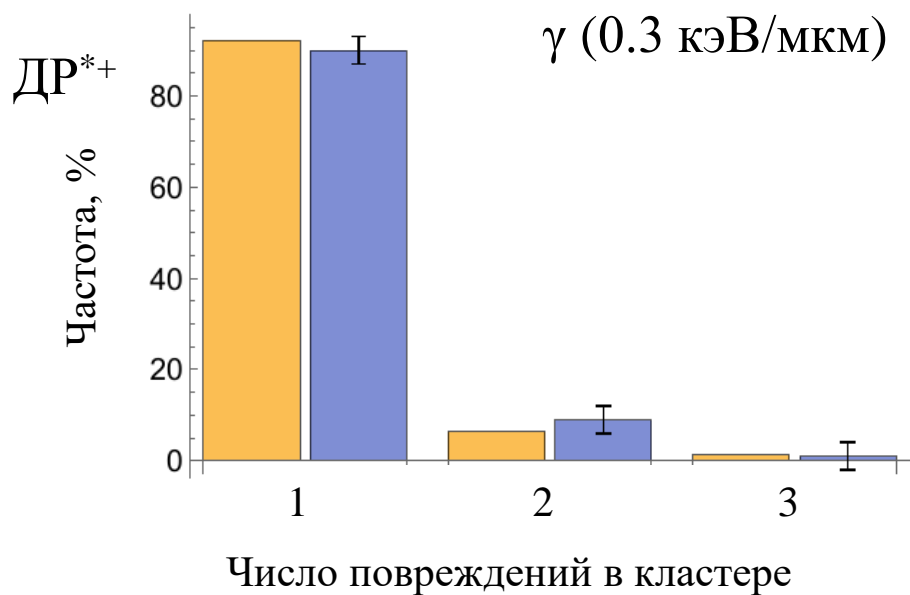
Иные расчётные данные (ДР)

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



# 1.2 Состав кластерных двунитевых разрывов

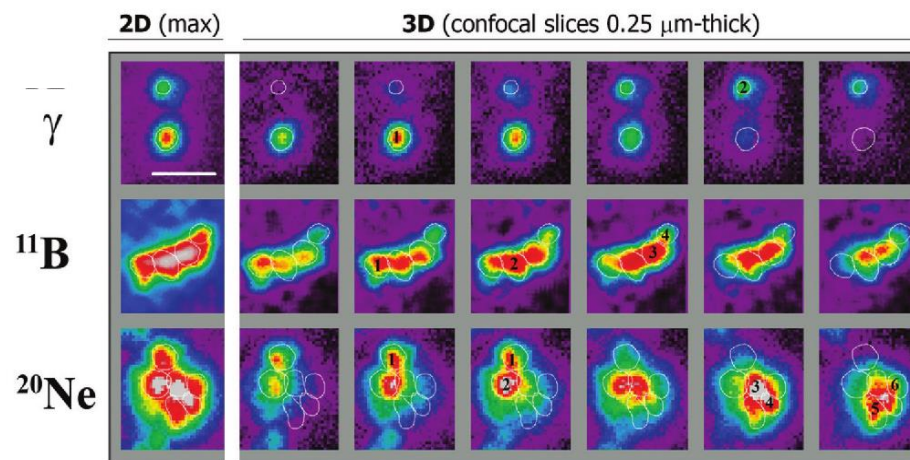
Клетки фибробластов человека



■ Расчеты по модели  
■ Эксперимент

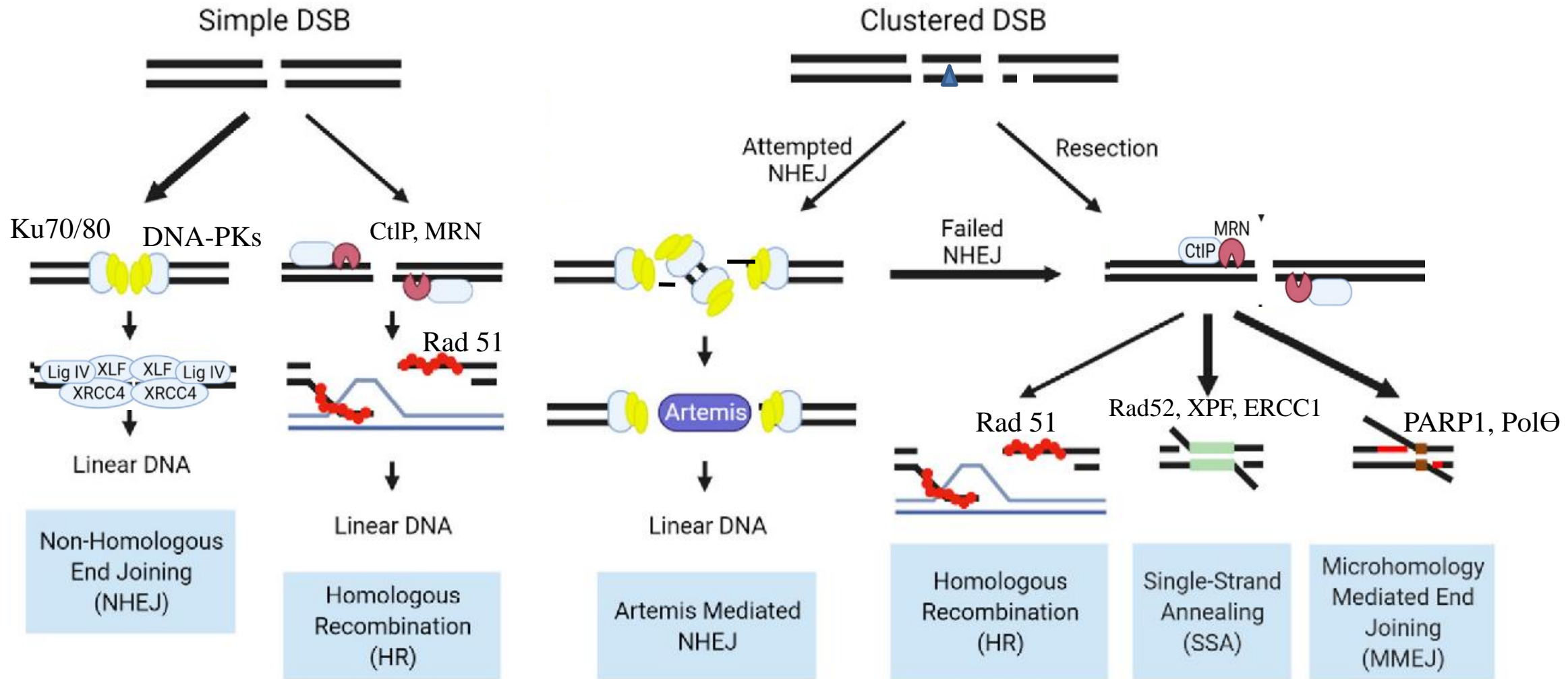
Boreyko A.V. et al, *PEPAN Lett*, 2022, Vol. 19, p. 440.

Пример измерения структуры кластера  
*Nanoscale*, 2018, 10, 1162–1179 /

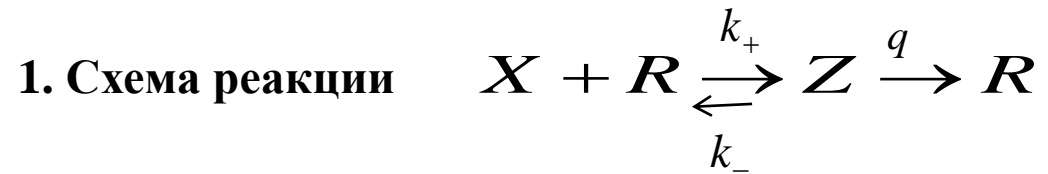




## 2. Моделирование репарации двуниевых разрывов ДНК



## 2.1 Принципы моделирования репарации ДНК



### 2. Кинетические уравнения

$$\frac{dX}{dt} = -k_+XR + k_-Z$$

$$\frac{dR}{dt} = -k_+XR + k_-Z + qZ$$

$$\frac{dZ}{dt} = k_+XR - k_-Z - qZ$$

### 3. Начальные условия

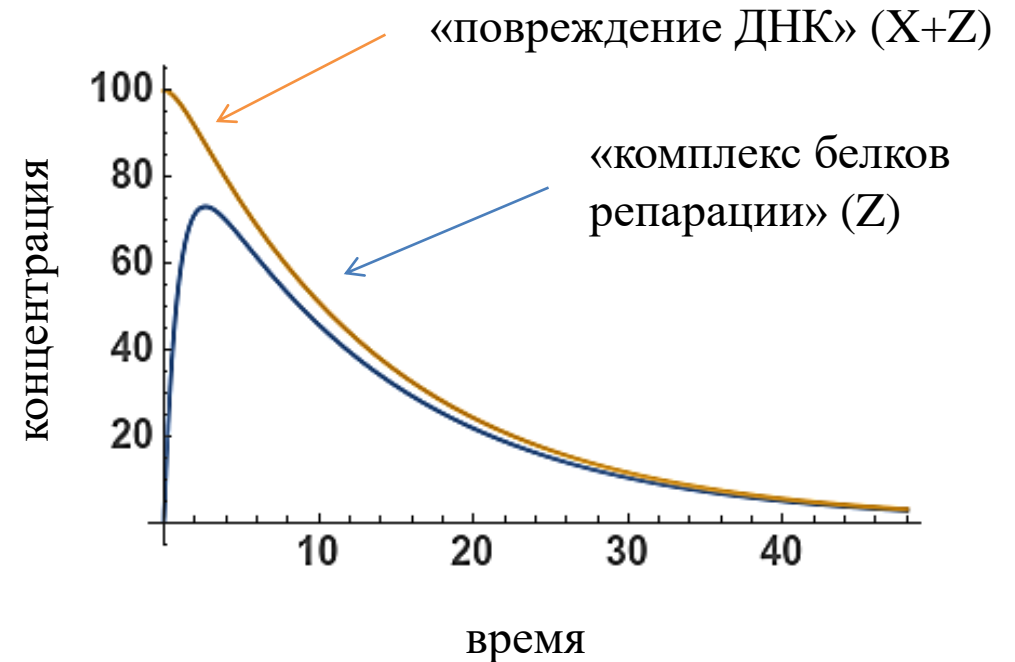
$$X(0) = N_0$$

$$R(0) = R_0$$

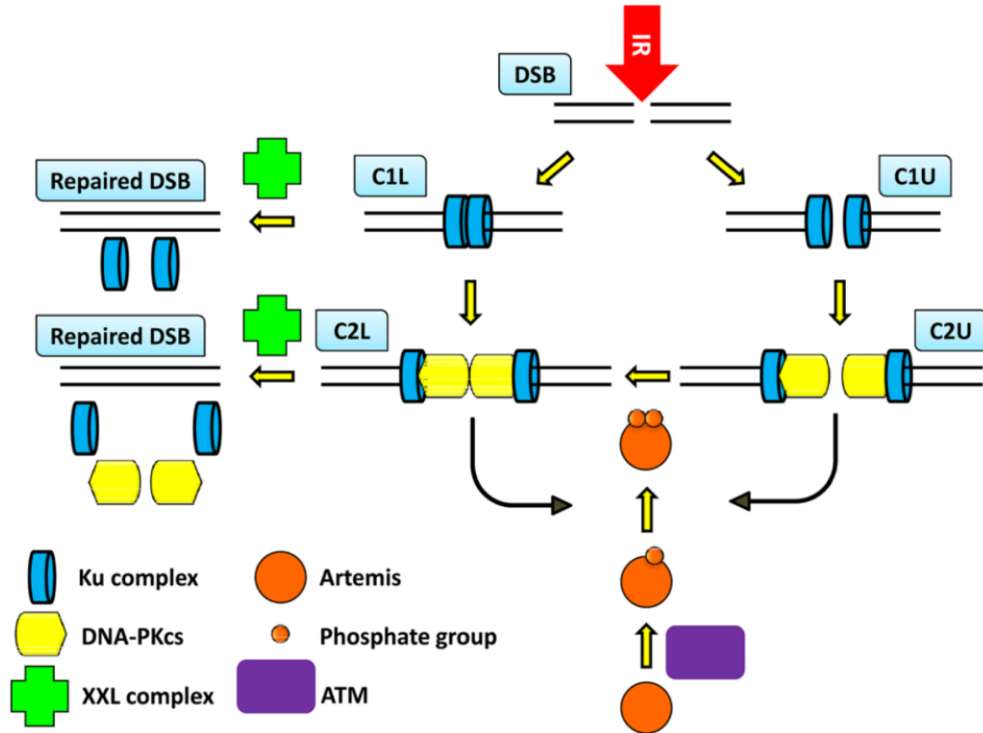
$$Z(0) = 0$$

### 4. Параметры

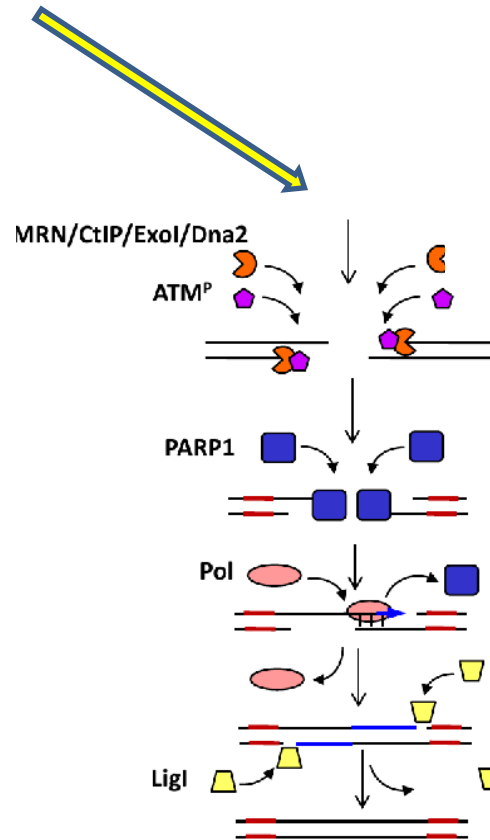
$$k_+ \quad k_- \quad q$$



## 2.1 Моделирование репарации ДР в G0/G1 фазе клеточного цикла



cNHEJ



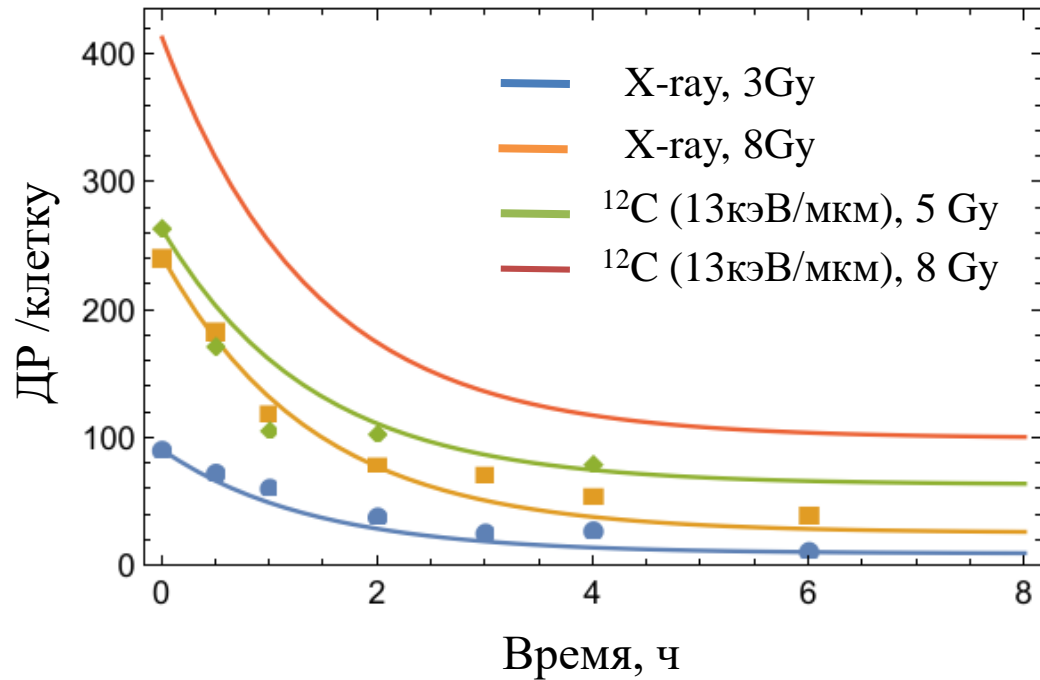
alt-NHEJ

$$\begin{aligned} \dot{X}_{31}(t) &= -v_{31}X_{31}(t)X_{32}^2(t), \\ \dot{X}_{32}(t) &= -2v_{31}X_{31}(t)X_{32}^2(t) + 2v_{34}A_{38}X_{33}(t) + 2v_{35}X_{36}(t)A_{38}, \\ \dot{X}_{33}(t) &= 0.85v_{31}X_{31}(t)X_{32}^2(t) - v_{32}X_{33}(t)X_{35}^2(t) - v_{34}X_{33}(t)A_{38}, \\ \dot{X}_{34}(t) &= 0.15v_{31}X_{31}(t)X_{32}^2(t) - v_{33}X_{34}(t)X_{35}^2(t), \\ \dot{X}_{35}(t) &= -2v_{32}X_{35}^2(t)X_{33}(t) - 2v_{33}X_{34}(t)X_{35}^2(t) + 2v_{35}X_{36}(t)A_{38}, \\ \dot{X}_{36}(t) &= v_{32}X_{33}(t)X_{35}^2(t) - v_{35}X_{36}(t)A_{38} + 2v_{36}X_{37}(t)X_{39}(t), \\ \dot{X}_{37}(t) &= v_{33}X_{34}(t)X_{35}^2(t) - 2v_{36}X_{37}(t)X_{39}(t), \\ \dot{X}_{40}(t) &= v_{34}X_{33}(t)A_{38} + v_{35}X_{36}(t)A_{38}(t), \\ \dot{X}_{41}(t) &= -v_{37}X_{41}(t)A_{42}, \\ \dot{X}_{43}(t) &= v_{37}X_{41}(t)A_{42} - 2v_{38}X_{43}(t)(X_{36}(t) + X_{37}(t)), \\ \dot{X}_{39}(t) &= 2v_{38}X_{43}(t)(X_{36}(t) + X_{37}(t)). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{X}_{51} &= -v_{31}X_{51}(t)X_{32}^2(t), X_{51}(0, D) = 25D, \\ \dot{X}_{52} &= v_{31}X_{51}(t)X_{32}^2(t) - v_{32}X_{52}(t)X_{35}^2(t), X_{52}(0, D) = 0, \\ \dot{X}_{53} &= v_{32}X_{52}(t)x_{35}^2(t) - v_{51}X_{53}(t)A_{70}^2, X_{53}(0, D) = 0, \\ \dot{X}_{54} &= v_{51}X_{53}(t)A_{70}^2 - v_{52}X_{54}(t)A_{50}^2, X_{54}(0, D) = 0, \\ \dot{X}_{55} &= v_{52}X_{54}(t)A_{50}^2 - v_{53}X_{55}(t)A_{30}^2, X_{55}(0, D) = 0, \\ \dot{X}_{56} &= v_{53}X_{55}(t)A_{30}^2 - v_{54}X_{56}(t)A_{60}^2, X_{56}(0, D) = 0. \end{aligned}$$

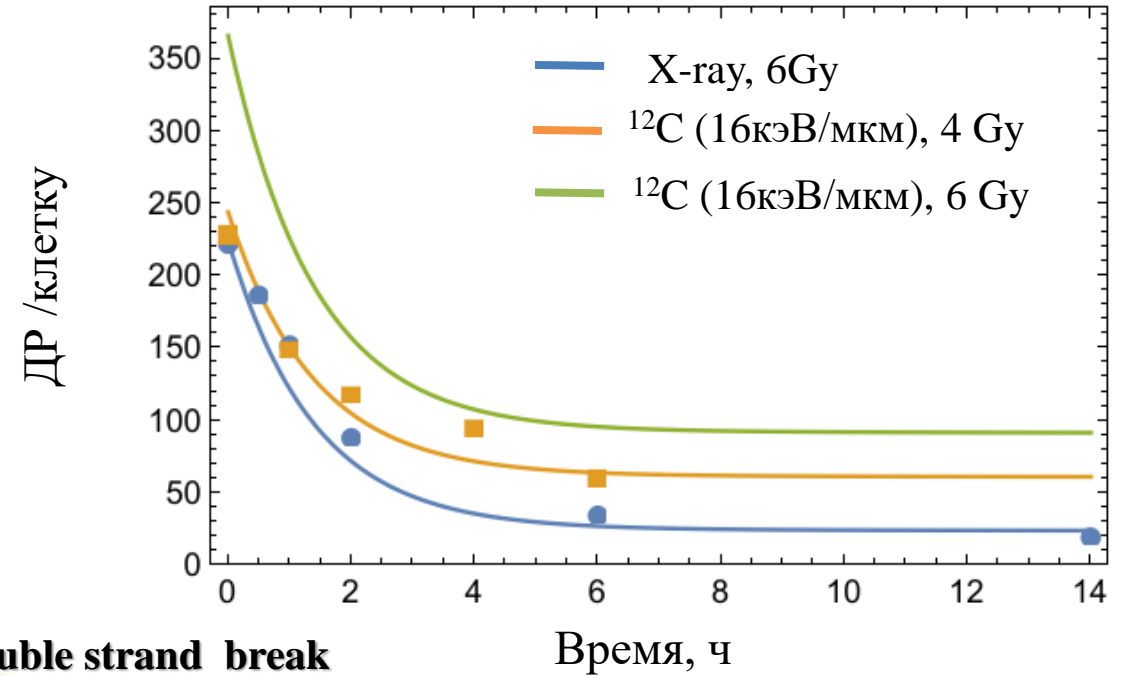


## 2.2 Моделирование репарации ДР в G0/G1 фазе клеточного цикла



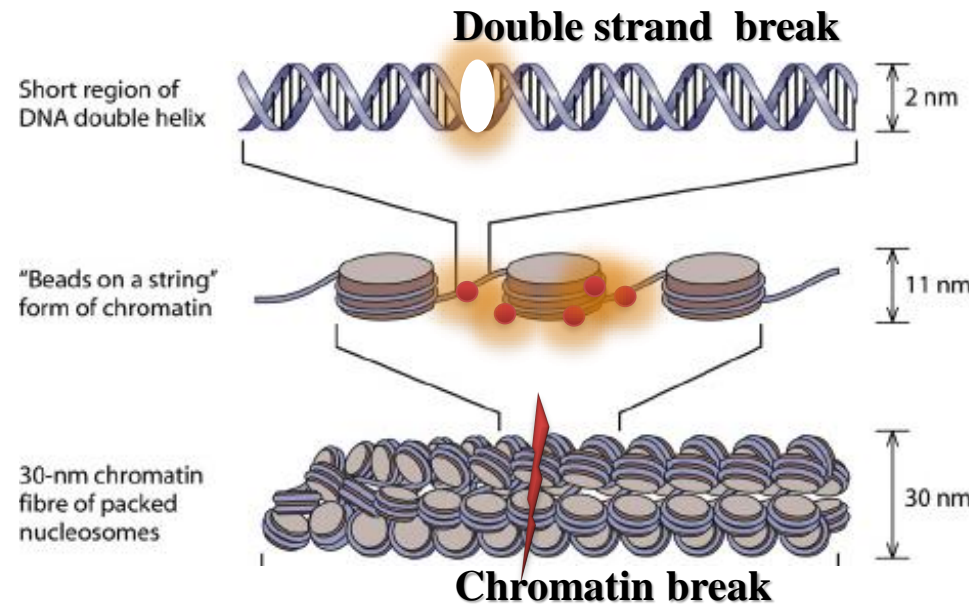
Клетки китайского хомяка V79

$$\frac{N_{dsb}}{N_{psc}} = 10$$



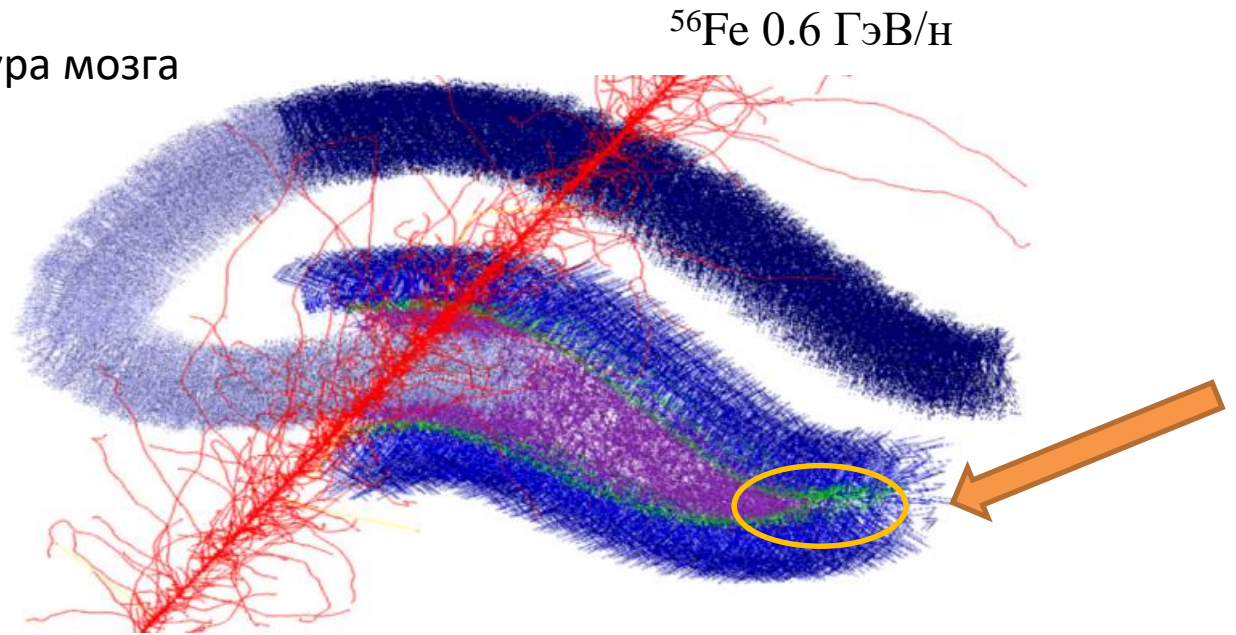
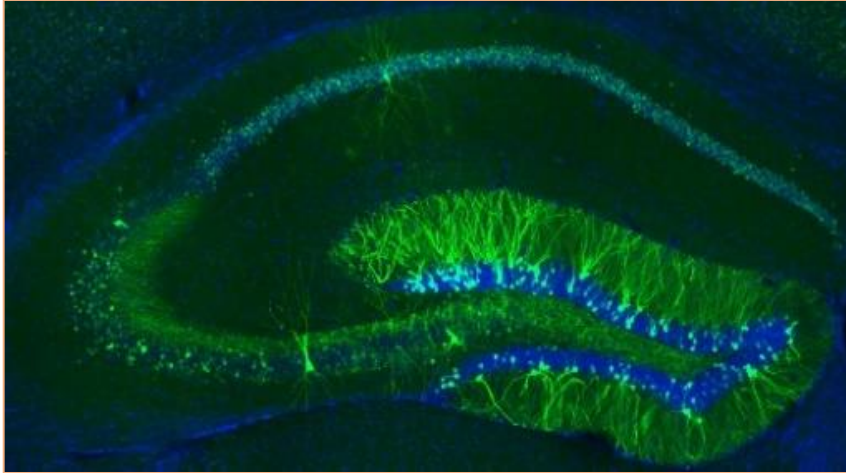
Фибробласты кожи человека

$$\frac{N_{dsb}}{N_{psc}} = 7.4$$



### 3. Расчет выживаемости в гетерогенной клеточной популяции

Гиппокамп — Чувствительная к облучению структура мозга



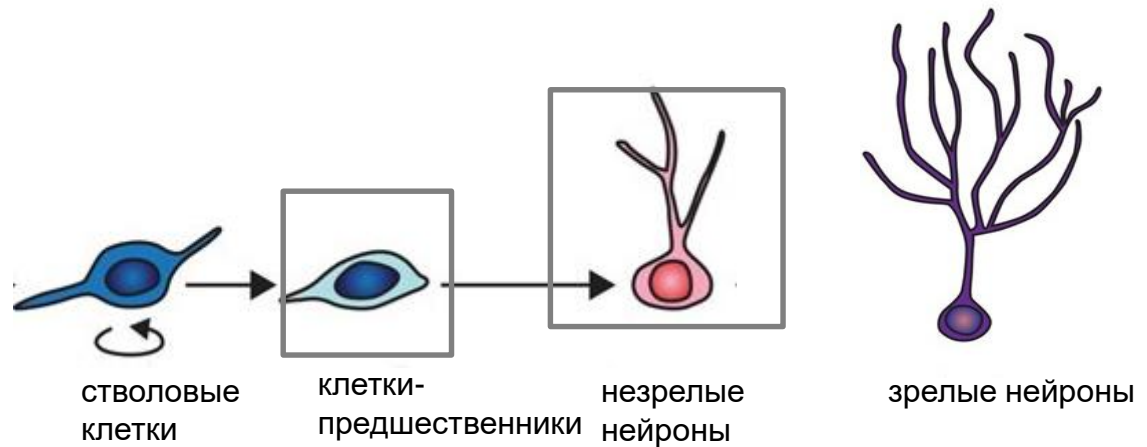
$$S(D, Y_{DSB}, N_{particle}) = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$$

$$\alpha = Y_{DSB} \cdot P_{contrib} \cdot (1 - P_{correct})$$

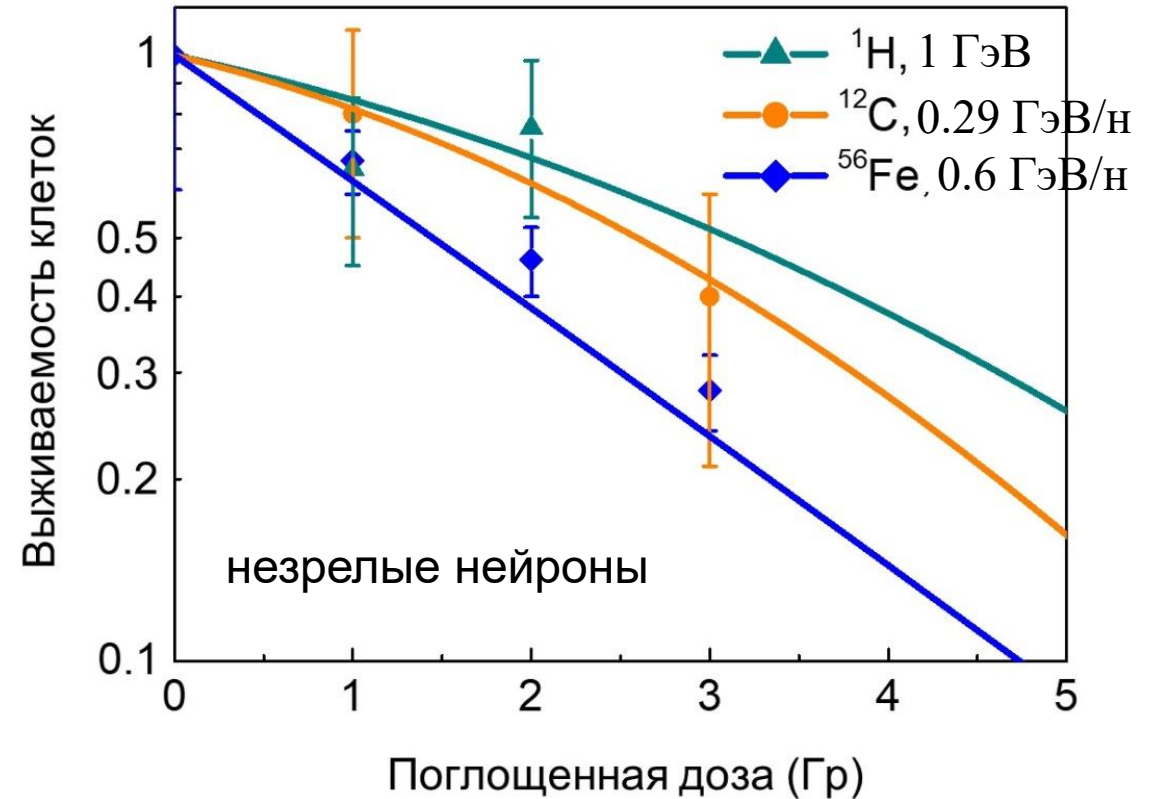
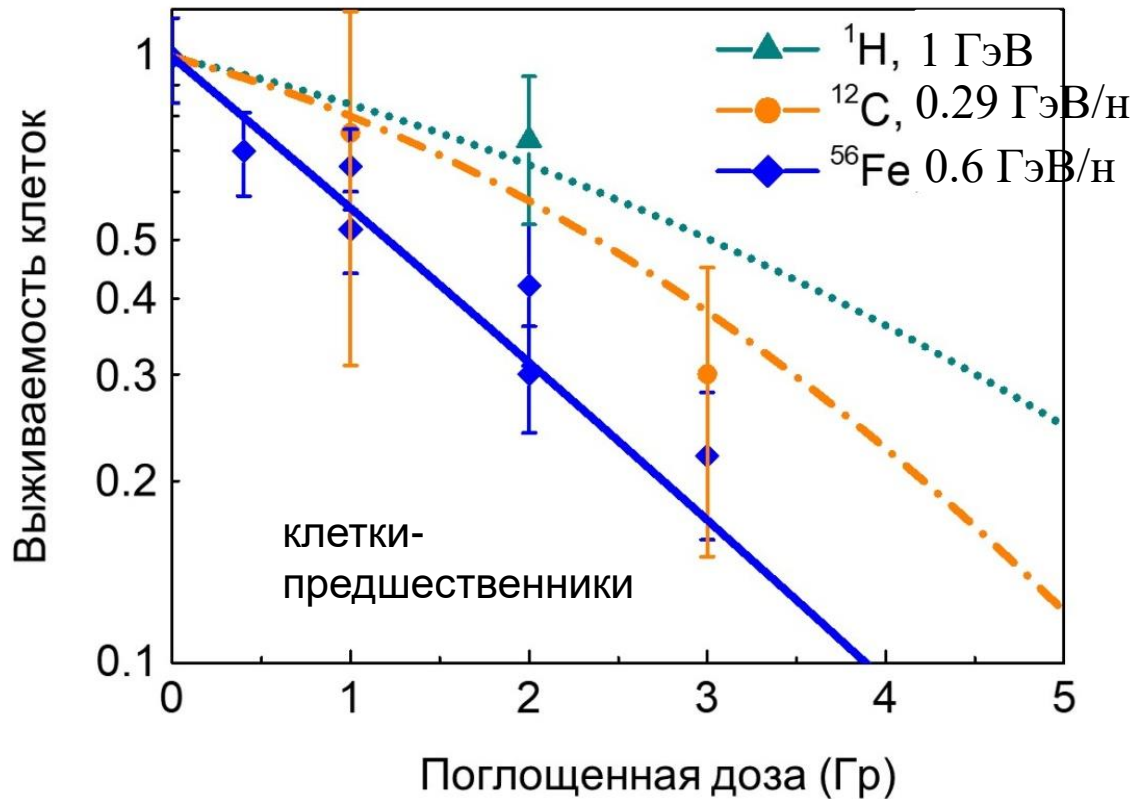
$$\beta = 0.5 \cdot Y_{DSB} \cdot P_{contrib} \cdot Y_{DSB} \cdot P_{correct} / N_{particle}$$

$$P_{contrib} = 1 - \exp(-Y_{DSB})$$

$$P_{correct} = [1 - \exp(-N_{particle})] \cdot [1 - \exp(-Y_{DSB})]$$



### 3. Расчет выживаемости в гетерогенной клеточной популяции



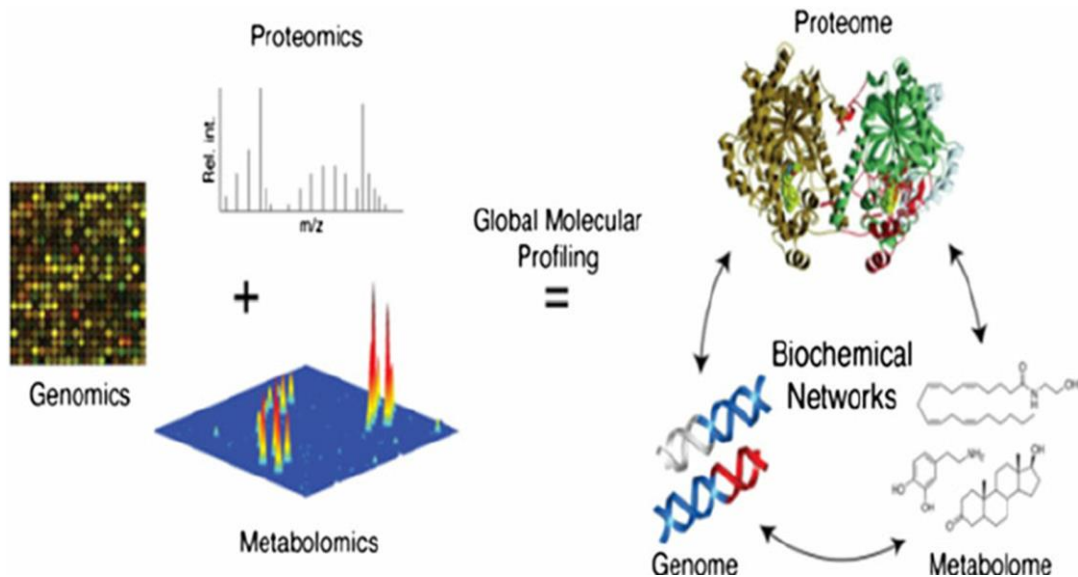
**Линии** — результаты расчета  
**Символы с ошибкой** —  
экспериментальные данные (Sweet  
2014, Rola 2005, Tseng 2014)

Расчет выживаемости радиочувствительной  
популяции нервных клеток гиппокампа

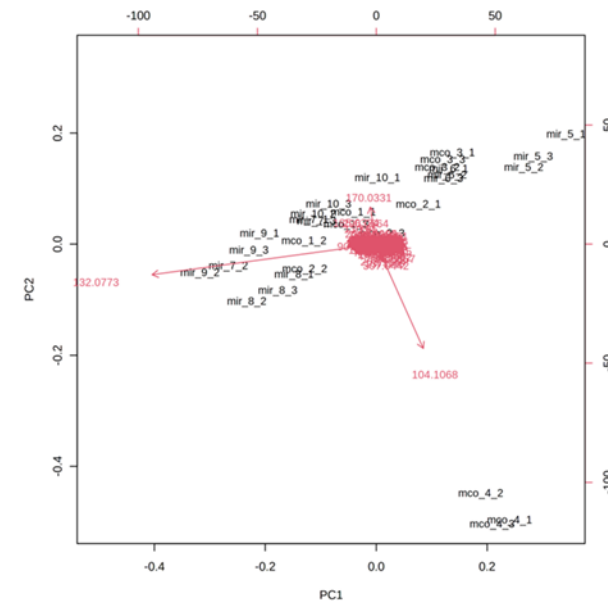
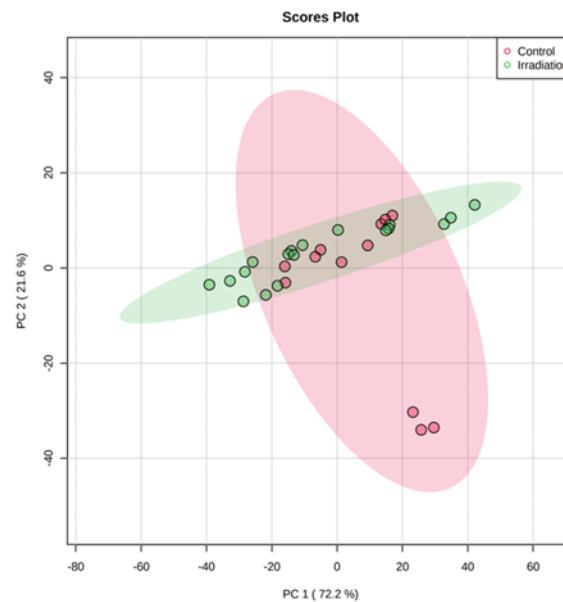
**Автоматизированная обработка данных  
– ключ к повышению эффективности  
исследований и диагностики**



# BIG DATA в биологии и медицине



Анализ данных ЖХ-МС метаболома мозга мыши после протонного облучения



OMICS-технологии:  
Анализ сложных биологических сетей на основе больших данных

# Машинное обучение в анализе биологических данных



ЮУрГУ

3DiVi



BIOHLIT

<https://it4bio.jinr.ru>

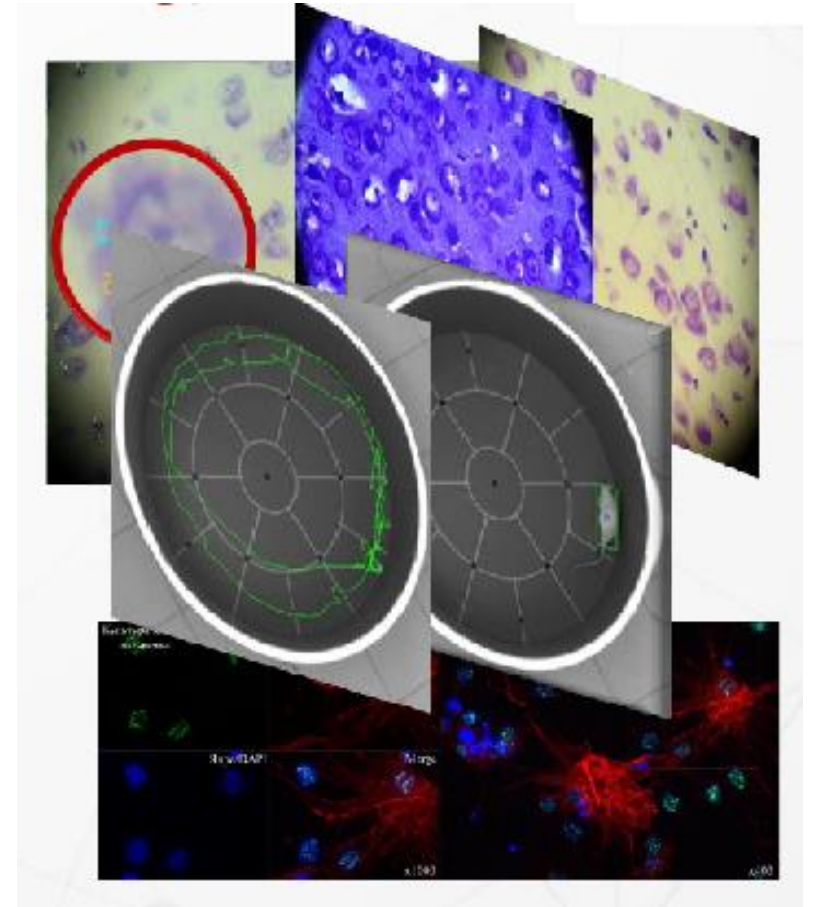


## Информационная система BIOHLIT

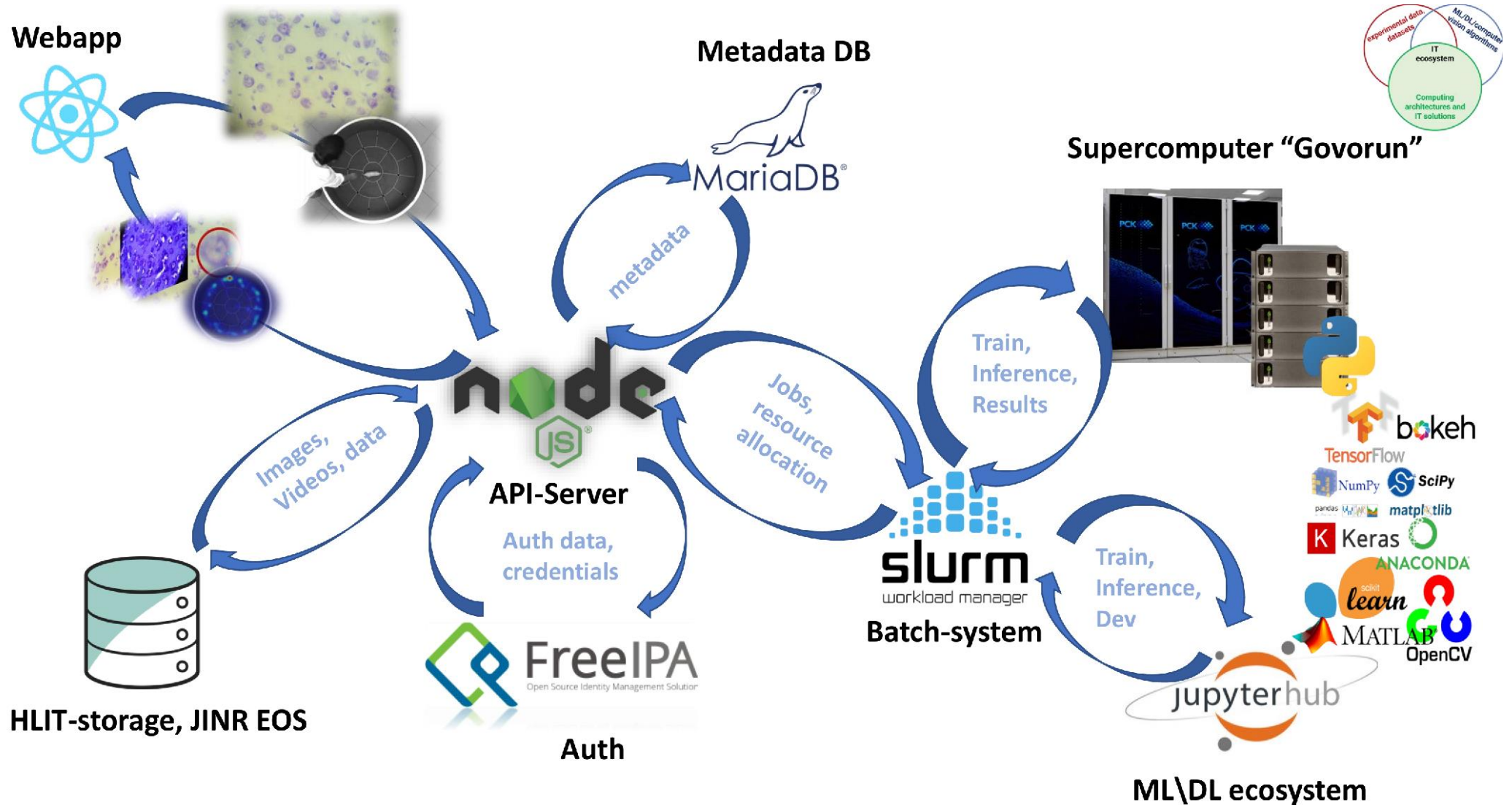
- алгоритмы компьютерного зрения на основе технологий машинного обучения и глубокого обучения;
- современные IT-решения для хранения, обработки и визуализации данных;

### Используемые данные

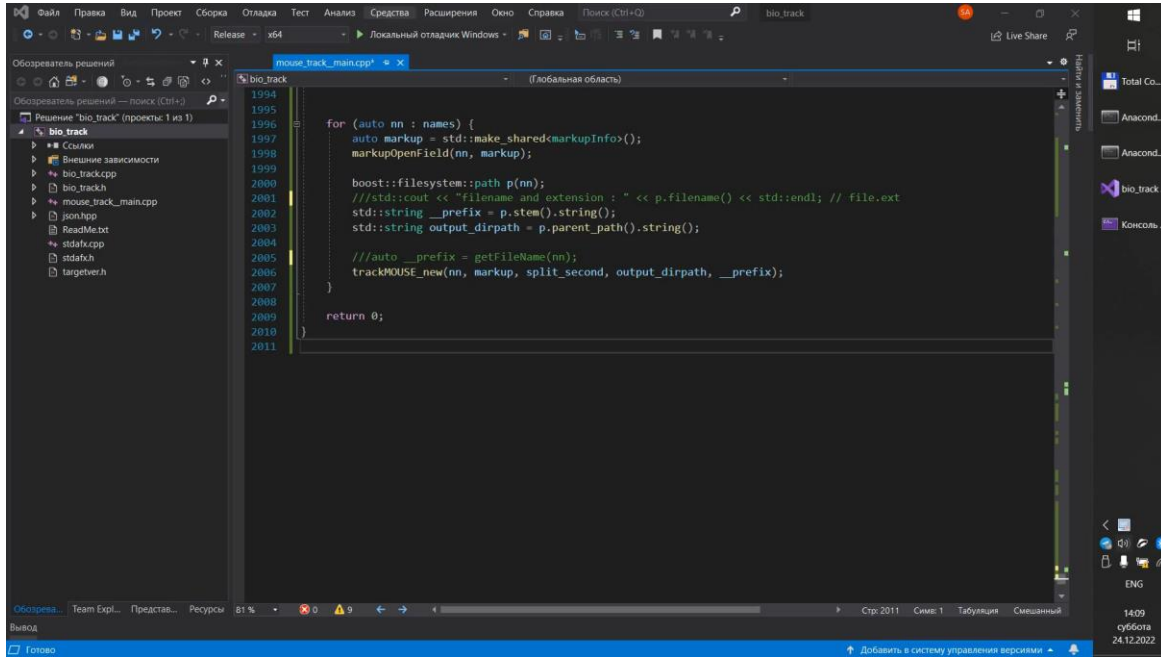
- видеозаписи поведения животных
- фото гистологических срезов
- изображения конфокальной микроскопии



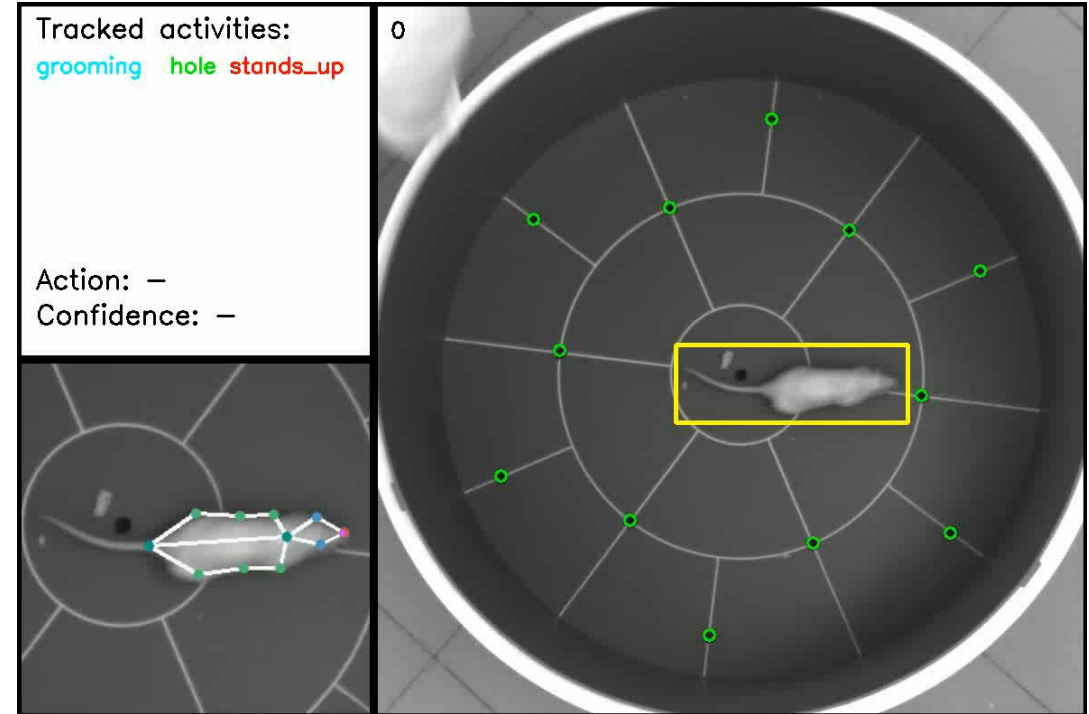
# Машинное обучение в анализе биологических данных



# 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 = getFileNmame(nn);
2006     trackMOUSE_new(nn, markup, split_second, output_dirpath, __prefix);
2007
2008
2009
2010
2011     return 0;
}
```







JOINT INSTITUTE  
FOR NUCLEAR RESEARCH

<http://www.jinr.ru>



<http://lrb.jinr.ru>



**Спасибо за внимание!**