

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА*

П.А. Андросенко, В.И. Белоусов, А.Г. Царина

*Обнинский государственный технический университет атомной энергетики,
г. Обнинск*



Приведено описание и обоснование алгоритма моделирования воздействия облучения на состав клеток тканей на основе метода статистических испытаний. Основным исследуемым показателем является динамика изменения концентраций свободных радикалов и веществ, составляющих структурные элементы клетки. Полученные результаты хорошо согласуются с теоретическими и экспериментальными данными.

СТРУКТУРНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ

Свободные радикалы – это побочные продукты сжигания организмом кислорода для производства энергии, это молекулы, утратившие электрон, и в поисках его они могут атаковать соседние молекулы. Если они забирают электрон из таких необходимых организму компонентов, как ДНК, жиры или белки, то происходит повреждение клеточных структур, что влечет за собой проблемы со здоровьем. Более того, это не единичный обмен электронами, а цепная реакция, которая приводит к образованию все новых и новых свободных радикалов. Число радикалов начинает возрастать в геометрической прогрессии, они вступают во взаимодействие с белками, липидами, молекулами ДНК, повреждают их молекулярную структуру.

Молекула ДНК изменяется сразу же после облучения. Сильно поврежденная молекула ДНК утрачивает способность реплицироваться, следовательно, и клеточное деление становится невозможным. Менее выраженные повреждения могут проявляться в форме мутаций. Для проявления этих изменений в жизнедеятельности клетки нужно какое-то время, т.к. ДНК служит хранилищем информации о структуре клеточных белков, и если она изменена, то клетка некоторое время живет за счет белков, синтезированных по старой программе, и лишь после того как они кончатся, начинает использовать новые белки. Поэтому возникает эффект “отсрочки” результата облучения, но изменения в ДНК, хотя могут не проявиться у данного организма, проявятся у потомков [1].

© П.А. Андросенко, В.И. Белоусов, А.Г. Царина, 2007

* Работа частично поддержана грантом РФФИ номер 07-01-96421-р_центр_а

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТКАНИ

Модель строится на основе подхода, описанного в работе [2].

Для описания состояния системы используется вектор состояния системы, определяющий химический состав клеток ткани. Следовательно, каждый элемент этого вектора соответствует количеству (концентрации) молей веществ в системе. По данным, представленным в [3], рассматриваем 72 разновидности реагентов и 90 химических реакций. Каждое из веществ, участвующее в реакции или получающееся в ее результате, закодировано индексом координаты вектора состояния от 0 до 71. Соответственно, вектор имеет вид:

$$(N_0(t), N_1(t), N_2(t), \dots, N_{71}(t)),$$

где $N_m(t)$ – число молей реагента типа m в момент времени t .

Химическую реакцию можно условно представить как коагуляцию двух элементов, и дальнейшее возможное расщепление продукта реакции на несколько других элементов происходит в соответствии с уравнением реакции.

Для описания химических реакций в тканях можно записать уравнение Смолуховского:

$$\frac{\partial n_m}{\partial t} = \frac{1}{2} \sum_{i+j=m} K_{i,j} n_i n_j - n_m \sum_{i=0}^{71} K_{m,i} n_i, \quad m = 0, 1, 2, \dots, 71$$

с начальными условиями, соответствующими начальным концентрациям в момент начала исследования изменений, происходящих в системе.

Здесь $n_m(t)$ – концентрация вещества типа m в момент времени $t > 0$.

Для описания типа взаимодействия между реагентами используем ядро, представленное в [3]:

$$K_{i,j}(t) = \frac{a_{i,j}}{d_{i,j}} \operatorname{erfc} \left(\frac{d_{i,j} - a_{i,j}}{\sqrt{4D'_{i,j} t}} \right), \quad k_{ij} = 4 \cdot p \cdot D_{ij} \cdot a_{ij},$$

где a_{ij} – радиус реакции, d_{ij} – расстояние между реагентами, D, D' – константа диффузии, k_{ij} – скорость реакции.

Значения коэффициентов известны для каждого типа реакции.

Рассмотрим систему, в которой располагаются N молей реагентов, при этом они диффундируют по всему объему системы.

Состояние системы меняется во времени и зависит от параметра N и дискретных моментов $t_k, k = 0, 1, \dots, t_0 = 0$, согласно правилам, описанным далее. Эволюция системы характеризуется вступлением в химическую реакцию веществ (коагуляцией) и появлением новых продуктов. Рассматриваются только парные взаимодействия.

В начальный момент времени система состоит из N молей, что соответствует начальному условию.

$$N = \sum_m N_m(0), \quad \frac{N_m(0)}{c_0} \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{p} n_m^{(0)},$$

при некоторой нормализующей последовательности c_0 .

Нормализующая последовательность выбирается по следующему принципу

$$\frac{N}{c_0} = \sum_m \frac{N_m(0)}{c_0} \xrightarrow[N \rightarrow \infty]{p} \sum_m n_m^{(0)} > 0,$$

таким образом

$$\lim_{N \rightarrow \infty} c_0 = \infty.$$

Начальное значение для нормализующей последовательности выбирается в виде:

$$c_0 = \frac{N}{\sum_m n_m(0)}.$$

Рассмотрим изменение системы во времени.

Пусть дано состояние системы в момент времени t_k ($N_0(t_k), N_1(t_k), \dots, N_{71}(t_k)$), для некоторого $k = 0, 1, \dots$ и нормализующая последовательность c_k , тогда состояние системы в следующий момент времени t_{k+1} определяется за несколько шагов.

1. Выбирается шаг по времени

$$\Delta_k = \frac{\alpha}{\max_{|i| \leq 2^k L} \left\{ \sum_j \frac{N_j(t_k)}{c_k} K_{i,j} \right\}}$$

и каждый следующий момент времени вычисляется через текущий: $t_{k+1} = t_k + \Delta_k$.

2. Обозначим

$$N'_0 = N'_0(t_{k+1}) = N_0(t_k),$$

$$N'_1 = N'_1(t_{k+1}) = N_1(t_k),$$

$$N'_2 = N'_2(t_{k+1}) = N_2(t_k),$$

...

$$N'_{71} = N'_{71}(t_{k+1}) = N_{71}(t_k).$$

3. Для каждого реагента вычисляется вероятность взаимодействия

$$P_m = \frac{1}{2} \Delta_k \sum_j \frac{N_j(t_k)}{c_k} K_{m,j},$$

которая определяет, будет ли он вступать во взаимодействие с другими веществами, присутствующими в системе.

3.1. Если реагент вступает во взаимодействие, то необходимо определить случайным образом по вероятности

$$p_{m,l} = \frac{N_l(t_k) K_{m,l}}{\sum_j N_j(t_k) K_{m,j}}, \quad l = 0, 1, 2, \dots, 71,$$

тип протекающей химической реакции.

В соответствии с типом реакции происходят следующие изменения вектора состояния системы:

$$N'_{l_1} = N'_{l_1} - 1, \quad N'_{l_2} = N'_{l_2} - 1, \dots,$$

$$N'_{m_1} = N'_{m_1} + 1, \quad N'_{m_2} = N'_{m_2} + 1, \dots,$$

где l_1, l_2, \dots – индексы веществ, вступающих в реакцию, m_1, m_2, \dots – индексы веществ, являющихся продуктами реакции.

3.2. Если розыгрыш по вероятности P_m определил, что реагент типа m не будет вступать во взаимодействие, то состояние системы не меняется.

При появлении отрицательных значений в компонентах вектора состояний, их значения обнуляются.

Воздействие электронного переноса на ДНК играет значительную роль в биосинтезе, радиационно-индуцированном вырождении и пострadiационном восстановлении молекулы.

В качестве основы для тестирования модели, описывающей воздействие электронного облучения на ДНК, были взяты результаты, представленные в работе [3]. В ней опубликованы результаты экспериментальных исследований и итоги вычислений, выполненных по химическим превращениям, происходящим между радиохимическими молекулами воды, радикалами, составляющими ДНК аминокислотами (аденином, тиминном, гуанином и цитозином), рибозой и поглотителями, такими как ионы формиатов. Радиоэкологические и психогенные факторы приводят к активации процессов свободнорадикального окисления и угнетению активности факторов антиоксидантной защиты на молекулярно-клеточном уровне [4]. Активация свободнорадикальных процессов составляет физико-химическую основу действия ионизирующего облучения. Возникающие в результате облучения свободные радикалы вызывают повреждение генома и далее репродуктивную гибель клетки. Воздействие ионизирующих излучений приводит к окислительному повреждению ДНК. Индикатором окисдации ДНК является повышение концентрации 8-оксо-2-деоксигуанозина.

На основании принципов построения модели, описанных выше, был разработан алгоритм и его программная реализация. Данные о возможных химических реакциях, скорости их протекания (k) и расстояния между реагентами, вступающими в реакцию (a), взяты из [3]. Как уже отмечалось, были рассмотрены 72 разновидности реагентов и 90 химических реакций. Для примера в табл. 1 приведены данные только по реакциям с участием гидратированных электронов. Для того чтобы передать необходимые значения параметров в программу были созданы соответственно две матрицы размерностью 72×72 для скоростей реакций (K) и расстояний (A). Для каждого элемента k_{ij} матрицы K индексы i и j соответствуют кодам веществ, присутствующих в системе. Если реакция между компонентами i и j возможна, т. е. приведена в табл. 1, то тогда значение элемента k_{ij} соответствует значению из третьего столбца таблицы для данного типа реакции. В противном случае, оно равно нулю. Аналогично формируется матрица A .

Расчеты были проведены по двум элементам: электронам и ионам водорода. Результат представлен на приведенном ниже графике (рис. 1) и сопоставлен с результатами экспериментальных исследований.

Динамика изменения концентрации для двух компонент системы (e_{aq}^- и H^\bullet) при моделировании соответствует экспериментальным исследованиям, что видно из приведенного выше графика.

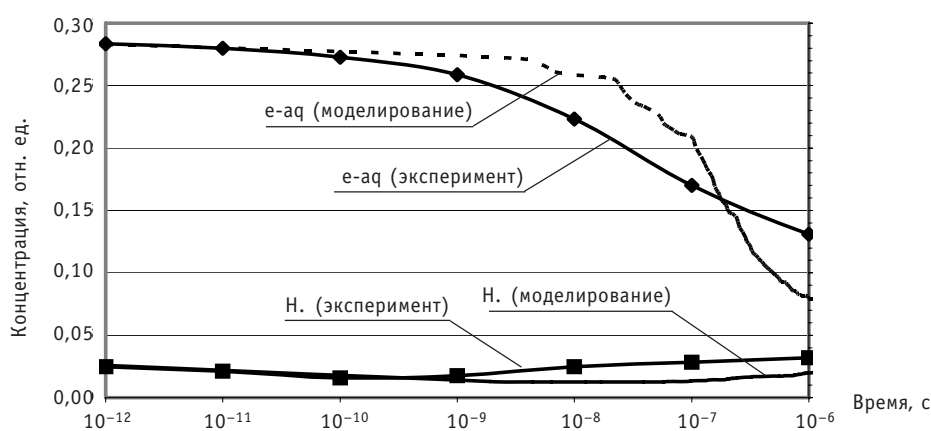


Рис. 1. Изменение концентрации ионов водорода и электронов (количество шагов по времени 200, количество реагентов в системе 72).

Таблица 1

Значения скорости реакции и радиуса взаимодействия между гидратированными электронами и радиохимическими молекулами воды, радикалами, составляющими ДНК аминокислотами (18 из 90 возможных реакций)

| № п/п | Уравнение химической реакции | k , дм ³ /(моль·с) | a , Å |
|-------|--|------------------------------------|---------------------|
| 1 | $e_{aq}^- + e_{aq}^- \rightarrow H_2 + 2OH^-$ | $5.5 \cdot 10^9$ | 0.8 |
| 2 | $e_{aq}^- + H^\bullet \rightarrow H_2 + OH^-$ | $2.5 \cdot 10^{10}$ | 2.87 |
| 3 | $e_{aq}^- + OH^\bullet \rightarrow OH^-$ | $2.5 \cdot 10^{10}$ | 4.52 |
| 4 | $e_{aq}^- + H_{aq}^+ \rightarrow H^\bullet$ | $1.7 \cdot 10^{10}$ | 1.66 |
| 5 | $e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^{\bullet -}$ | $1.9 \cdot 10^{10}$ | 3.8 |
| 6 | $e_{aq}^- + H_2O_2 \rightarrow OH^\bullet + OH^-$ | $1.3 \cdot 10^{10}$ | 2.56 |
| 7 | $e_{aq}^- + HO_2 \rightarrow HO_2^-$ | $2.0 \cdot 10^{10}$ | 4.06 |
| 8 | $e_{aq}^- + O_2^{\bullet -} \rightarrow HO_2^- + OH^-$ | $1.3 \cdot 10^{10}$ | 2.60 |
| 9 | $e_{aq}^- + HO_2^- \rightarrow OH^\bullet + 2OH^-$ | $3.5 \cdot 10^9$ | 0.711 |
| 10 | $e_{aq}^- + O^{\bullet -} \rightarrow 2OH^-$ | $2.2 \cdot 10^{10}$ | 3.87 |
| 11 | $e_{aq}^- + DMSO \rightarrow DMS^\bullet$ | $1.7 \cdot 10^6$ | 0.0004 |
| 12 | $e_{aq}^- + ADENINE \rightarrow ADE(+e) + THY(+e)$ | $1.34 \cdot 10^{10}$ | 3.96 |
| 13 | $e_{aq}^- + CYTOSINE \rightarrow CYT(+e) + THY(+e)$ | $1.54 \cdot 10^{10}$ | 4.55 |
| 14 | $e_{aq}^- + GUANINE \rightarrow GUA(+e) + THY(+e)$ | $1.59 \cdot 10^{10}$ | 4.70 |
| 15 | $e_{aq}^- + THYMINE \rightarrow THY(+e)$ | $1.79 \cdot 10^{10}$ | 5.287 |
| 16 | $e_{aq}^- + AC_8OH^\bullet \rightarrow AdeFAPy$ | $2.7 \cdot 10^4$ | $8.0 \cdot 10^{-6}$ |
| 17 | $e_{aq}^- + GC_8OH^\bullet \rightarrow GuaFAPy$ | $2.0 \cdot 10^5$ | $5.9 \cdot 10^{-5}$ |
| 18 | $e_{aq}^- + TC_6OH^-yl \rightarrow Tperoxyd$ | $9.8 \cdot 10^5$ | $2.9 \cdot 10^{-4}$ |

Литература

1. Кемп П., Армс К. Введение в биологию. – М., Мир. – 1988.
2. Kolodko A.A., Wagner W. Convergence of a Nanbu type method for the Smoluchowski equation // Monte Carlo Methods and Applications. – 1997. – Vol. 3. – №4. – P. 255-273.
3. Nikjoo H., O'Neill P., Terrissol M., Goodhead D. T. Modelling of radiation-induced DNA damage: the early physical and chemical event // International journal of radiation biology. – 1994. – Nov; 66(5). – P. 453-457
4. Барабой В. А. Ионизирующая радиация, перекисление, окисление и стресс. В кн.: Вопросы теоретической и прикладной радиобиологии. / Материалы всесоюзной школы-семинара по радиобиологии. – Пермь, 1988. – С. 60-72.

Поступила в редакцию 2.05.2007

code that is a model of degradation of a water-cooled reactor fuel rod under severe accidents.

УДК 621.039.5+519.85

Monte Carlo Precise Solution of Electron Transport Problem \ P.A. Androsenko, V.I. Belousov, A.G. Tsarina; Editorial board of journal «Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika» (Communications of Higher School. Nuclear Power Engineering). – Obninsk, 2007. – 6 pages, 2 illustrations. – References – 8 titles.

The approach of the work is to consider questions of the semi-analytic Monte Carlo method application for the problems decision of charged particles deep transmission, and also albedo, in conditions of barrier geometry. Estimation recurrent formulas for building of the sampling process without simulating of the particles free path length are deduced that allow the researcher to solve problems of deep penetration by simulating of electrons transport with the individual collisions technique successfully. The results of calculations from new BRAND version code that based on developed algorithms are given.

УДК 621.039.5+519.85

Monte Carlo Simulation of Ionizing Radiation Influence on Chemical Composition of Human Tissues \ P.A. Androsenko, V.I. Belousov, A.G. Tsarina; Editorial board of journal «Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika» (Communications of Higher School. Nuclear Power Engineering). – Obninsk, 2007. – 5 pages, 1 table, 1 illustration. – References – 4 titles.

The description and justification of the algorithm for modeling of radiation influence on tissue cells structure is developed on the basis of a statistical testing method. The main researched parameter is a dynamics of the concentration changes of free radicals and substances that are structural elements of cells. The received results agree well with theoretical and experimental data.

УДК 621.362

Universal mathematical model of electricity generation channel for heat, electrical and physical characteristics calculation \ D.G. Lazarenko; Editorial board of journal «Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika» (Communications of Higher School. Nuclear Power Engineering). – Obninsk, 2007. – 12 pages, 2 illustrations. – References – 16 titles.

Mathematical model of cylindrical geometry electricity generation channel for termionic reactor-converter for heat, electrical and physical characteristics calculation is considered. Proposed calculation method is suitable for multivariate calculations including optimization of output characteristics of electricity generation channels.

УДК 621.039.58

Mathematical Model of the Automated Technological Complex «Protection Object - Safety System» Function Process with Renewable Unit and Recurrent Control of Safety System \ A.I. Pereguda, D.A. Timashov; Editorial board of journal «Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika» (Communications of Higher School. Nuclear Power Engineering). – Obninsk, 2007. – 9 pages, 2 illustrations. – References – 9 titles.

In the paper mathematical model of the automated technological complex «protection object - safety system» function process is proposed, in which system of scheduled recovery procedures is considered. The aim of this system is to provide safety operation of protection object. Cascade of integral equations was obtained and solved to calculate propability of complex crash on time interval $[0, t]$.

УДК 621.534:519.7

Scattering Problem for Model Potential of Fission for Heavy Nucleus and Program Systems in Applied Mathematical Programs \ A.V. Tikhonenko; Editorial board of journal «Izvestia visshikh uchebnikh zavedeniy. Yadernaya energetika» (Communications of Higher School. Nuclear Power Engineering). – Obninsk, 2007. – 10 pages, 5 tables, 8 illustrations. – References – 16 titles.

Models of two- and tree-peaked fission barriers for heavy nucleus are formulated and program systems are developed in order to obtain exact solutions for wave functions, calculate transmission