

# ЛАБОРАТОРИЯ РАДИАЦИОННОЙ БИОЛОГИИ

В 2012 г. в лаборатории продолжались работы по теме 04-9-1077-2009/2014 «Исследования биологического действия тяжелых заряженных частиц различных энергий» по следующим направлениям: фундаментальные радиобиологические и радиационно-генетические исследования с тяжелыми заряженными частицами, исследования влияния

ускоренных заряженных частиц на структуру глаза; молекулярно-динамические исследования; математическое моделирование радиационно-индуцированных эффектов; радиационные исследования и радиационная защита от излучений базовых установок ОИЯИ и окружающей среды.

## РАДИАЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА И РАДИОБИОЛОГИЯ

Изучено действие ингибиторов репаративного и репликативного синтеза ДНК арабинозидцитозина (Ара Ц) и гидроксимочевины (ГМ) на индукцию апоптотической гибели лимфоцитов периферической крови человека при действии ускоренных ионов  $^{18}\text{O}$  (линейная передача энергии (ЛПЭ) 130 кэВ/мкм). Известно, что действие ингибиторов репликативного и репаративного синтеза ДНК связано с нарушением работы систем репарации одностранных разрывов цепи ДНК (ОР ДНК), что в конечном итоге

приводит к формированию энзиматических двунигтевых разрывов ДНК (ДР ДНК). Показано, что при действии ускоренных ионов  $^{18}\text{O}$  в нормальных условиях уровень индукции апоптоза достигает максимального значения через 48 ч после облучения. В отличие от действия  $\gamma$ -квантов (рис. 1, а) при облучении ускоренными ионами  $^{18}\text{O}$  в условиях влияния радиомодифицирующих агентов увеличения выхода апоптотических клеток не наблюдается (рис. 1, б).

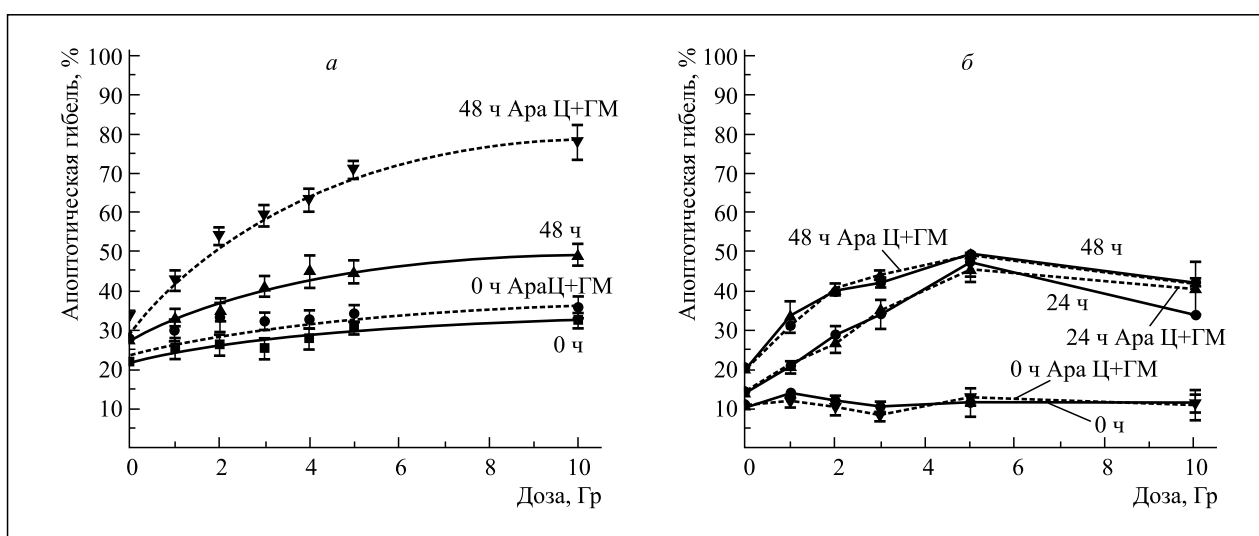


Рис. 1. Индукция апоптотической гибели в условиях влияния Ара Ц и ГМ при действии  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  (а), ускоренных ионов  $^{18}\text{O}$  (б)

Отсутствие модифицирующего влияния Ара Ц и ГМ на выход апоптотических клеток при действии ускоренных ионов  $^{18}\text{O}$  можно объяснить тем, что тяжелые заряженные частицы с высокими значениями ЛПЭ индуцируют главным образом прямые ДР ДНК, при этом выход ОР ДНК снижается, что приводит к резкому уменьшению вклада ДР ДНК энзиматической природы [1].

Совместно с институтами Чешской Республики начаты исследования по индукции и репарации ДР ДНК в клетках человека при действии ионизирующих излучений разного качества. Для анализа ДР ДНК, индуцируемых в фибробластах кожи, лимфоцитах и гранулоцитах периферической крови человека, применен метод ДНК-фокусов (DNA-foci), основанный на регистрации специфических белков, участвующих в начальных этапах репарации ДНК. Иммуноцитохимическое окрашивание с помощью конъюгированных с флуоресцентными красителями антител, специфичных к данному конкретному белку, позволяет выявлять эти структуры в виде ярко флуоресцирующих микрообластей — фокусов репарации (repair foci). Идентификация этих ДНК-фокусов позволяет получить информацию о локализации ДР в ядре, их количестве, эффективности и кинетике репарации, вкладе и участии тех или иных белков в процессе репарации, а также оценить, по какому из основных путей осуществляется репарация (негомологичное воссоединение концов или гомологичная рекомбинация). С использованием методов флуоресцентной микроскопии

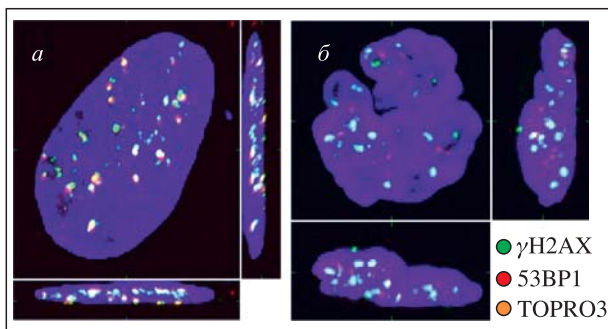


Рис. 2. Индукция ДР ДНК (образование  $\gamma\text{H2AX}$ -фокусов) в клетках, облученных  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (1,5 Гр): *a* — фибробласты кожи человека; *б* — незрелые гранулоциты/моноциты. Изображения составлены из 40 конфокальных оптических срезов с шагом по  $z$ -оси 0,3 мкм и показаны во всех трех планах ( $x-y$ ,  $x-z$  и  $y-z$ ). Ко-локализация  $\gamma\text{H2AX}$ -фокусов с белком 53BP1 наблюдается в фибробластах и отсутствует в незрелых гранулоцитах/моноцитах

высокого разрешения выполнена количественная оценка активации ко-локализованных белков  $\gamma\text{H2AX}$  и 53BP1 (рис. 2) и изучено их распределение в ядрах клеток при действии  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  в дозе 1,5 Гр.

Показано, что ДР ДНК успешно репарируются в лимфоцитах, однако оба репарационных пути (негомологичное воссоединение концов и гомологичная репарация) неактивны в незрелых гранулоцитах (рис. 3) [2].

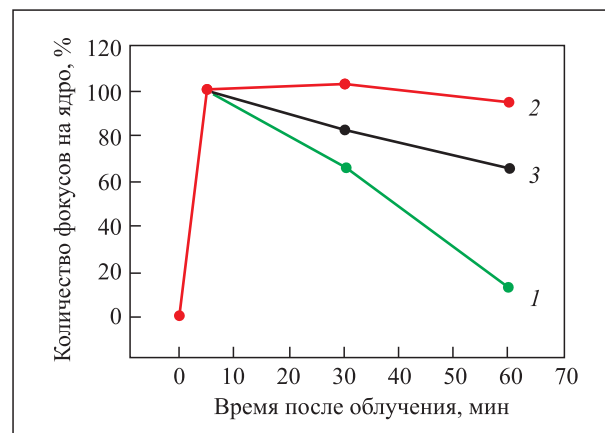


Рис. 3. Кинетика репарации ДР ДНК ( $\gamma\text{H2AX}$ -фокусов) в фибробластах кожи человека и в незрелых гранулоцитах/моноцитах при действии  $\gamma$ -квантов  $^{60}\text{Co}$  (1,5 Гр) и 1,5 %  $\text{H}_2\text{O}_2$  (кривые 1, 2 и 3 соответственно)

Исследован выход первичных радиационно-индуцированных разрывов ДНК в клетках карциномы молочной железы человека *cal51* с использованием метода преждевременной конденсации хроматина (ПКХ). Для изучения скорости репарации вводили каликулин через различные промежутки времени после облучения. Облучение проводили на циклотроне У-400М (ионы  $^{18}\text{O}$ , ЛПЭ  $\sim 130$  кэВ/мкм) и на установке «Рокус» ( $\gamma$ -кванты  $^{60}\text{Co}$ ). Как видно из графика (рис. 4), количество первичных разрывов хроматина на клетку при действии ускоренных ионов  $^{18}\text{O}$  вдвое превышает этот показатель для  $\gamma$ -квантов, что в полной мере отражает специфику действия тяжелых заряженных частиц. Высокая плотность ионизационных событий в треках тяжелых ионов не только увеличивает количественный выход первичных повреждений ДНК, но и обуславливает их кластеризацию. Известно, что репарация таких повреждений крайне затруднена. В связи с этим была исследована кинетика репарации первичных разрывов хроматина в клетках, облученных  $\gamma$ -квантами и ускоренными ионами  $^{18}\text{O}$ . Выявлено, что при действии  $\gamma$ -квантов около 90 % первичных разрывов успешно репарируются в течение 10 ч (рис. 5). Различий в скорости быстрой репарации (до двух часов), которая, как известно, устраняет легко репарируемые повреждения, не обнаружено. Однако после четырех часов становится заметным снижение скорости элиминации разрывов, индуцированных ускоренными ионами  $^{18}\text{O}$ . Можно предполагать, что для плотноионизирующих излучений уровень неотрепарированных разрывов будет значительно превосходить этот показатель для редкоионизирующих

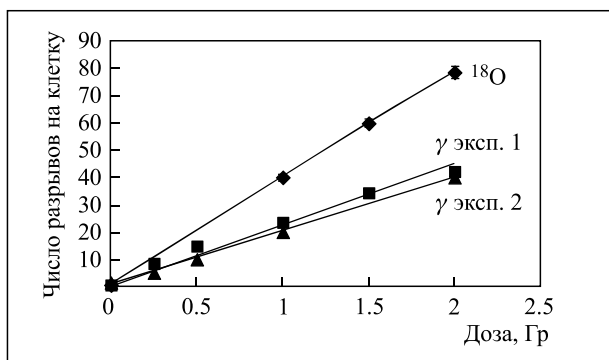


Рис. 4. Дозовая зависимость выхода первичных разрывов хроматина в клетках cal51, облученных  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (два независимых эксперимента) и ионами  $^{18}\text{O}$

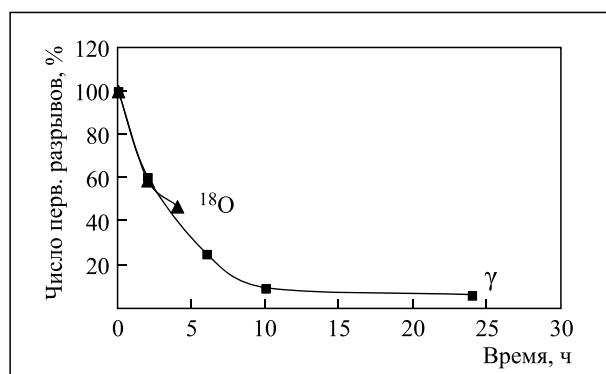


Рис. 5. Кинетика элиминации первичных разрывов хроматина в клетках cal51, облученных  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  с дозой 2 Гр

$\gamma$ -квантов. Для выяснения этого планируются эксперименты, в которых временной интервал будет значительно расширен.

Методом HTRF, позволяющим измерять на микропланшетном ридере (фирма Bio Tek) активацию различных белков с применением флуоресцентных антител, измерен уровень активированной протеинкиназы ERK в клетках cal51 в различное время после облучения  $\gamma$ -квантами в дозах 2 сГр и 1 Гр. Протеинкиназа ERK может выполнять в клетках как про-апоптотическую, так и цитопротекторную функции при действии различных стрессовых факторов. Каким образом происходит функциональная направленность в каждом конкретном случае, до настоящего времени не выяснено. Известно, в частности, что при повреждении структур центральной нервной системы активация этого белка приводит к апоптотической гибели нейронов. Однако в выживших нервных клетках он играет ключевую роль в нейропластичности мозга и процессах консолидации долговременной памяти. Результаты эксперимента показали, что облучение  $\gamma$ -квантами приводит к актива-

ции протеинкиназы ERK. Максимум активации наблюдался через 1 ч после облучения (рис. 6). Интересным оказалось то, что малая и большая дозы вызывали сопоставимый по величине эффект, однако характер кинетики различался существенно: при дозе 2 сГр помимо продолжительной активации в поздние времена имела место кратковременная ранняя активация. Такой двухфазный характер активации ERK при воздействии различных стрессовых факторов наблюдался ранее и другими авторами. На основании этих данных выдвинуто предположение, что быстрая кратковременная активация ERK протеинкиназы выполняет в клетке защитную функцию, в то время как поздняя продолжительная активация данного белка ведет к клеточной гибели. В последующем для изучения роли ERK в нейрофизиологических процессах предполагается проведение работ на нейроподобных клетках феохромоцитомы PC12 и на первичных культурах нервных клеток.

Обнаружены нестандартные типы роста мутантных субклонов, выделенных из клеток китайского хомячка, облученных ускоренными ионами  $^{18}\text{O}$

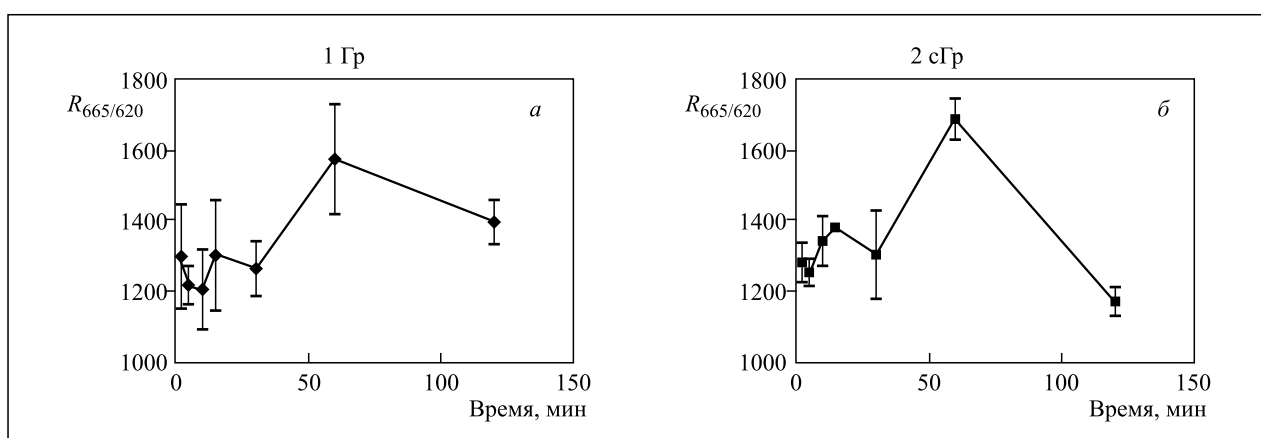


Рис. 6. Временная зависимость активации протеинкиназы ERK в клетках cal51, облученных  $\gamma$ -квантами в дозе 1 сГр (а) и 2 Гр (б). По оси ординат  $R_{665/620}$  — отношение интенсивности эмиссии при 665 и 620 нм

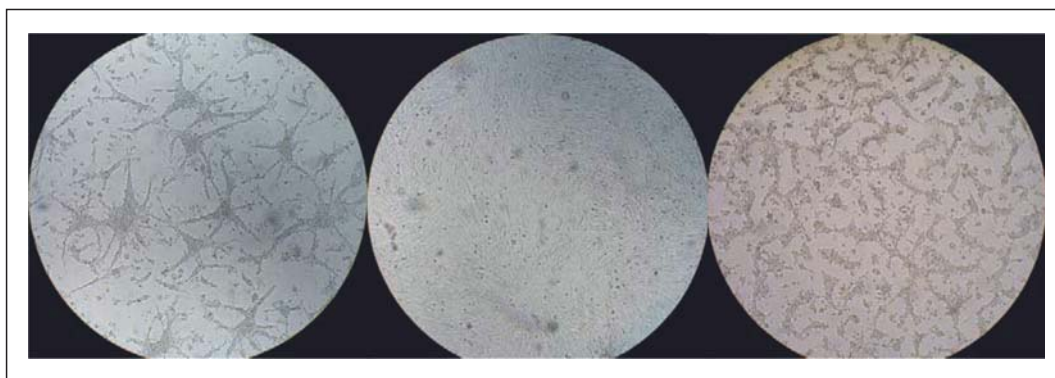


Рис. 7. Нестандартные типы роста мутантных субклонов

(ЛПЭ  $\sim 130$  кэВ/мкм) в дозах 0,5, 1 и 2 Гр. В одинаковых условиях роста некоторые мутанты демонстрируют необычные морфологические признаки по сравнению с контрольной популяцией клеток — цепочечный и звездчатый характер роста (рис. 7) [3]. Также зафиксировано появление колоний до достижения плотного монослоя клеток мутантных субклонов. Данные признаки могут свидетельствовать об инициации процесса злокачественной трансформации клеток.

В экспериментах на дрожжевых клетках завершен цикл работ по изучению контроля генетической стабильности, в ходе которых выявлено участие центральной протеинкиназы клеточного цикла CDK1/CDC28 в контроле стабильности хромосомной и митохондриальной ДНК, а также в чекпойнтах, контролирующих наследование генетического материала. Показано, что мутация *cdc28-*strg** влияет на G1-чекпойнт, но не на S- и G2-чекпойнты, контролирующие наследование генетического материала [4].

Совместно с сотрудниками МТК ОИЯИ разработаны технические условия для изучения влияния про-

тонов в области пика Брэгга на организм экспериментальных животных (мышей) при тотальном облучении на фазотроне. Осуществлена фоторегистрация прохождения пучка протонов через тело животного. Выполнен пилотный проект по оценке действия протонов в расширенном пике Брэгга на состояние кроветворения у мышей через 24 ч после облучения в дозе 5 Гр. Отдельные группы мышей облучены  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  на установке «Рокус-М» (доза 5 Гр) и протонами с энергией 171 МэВ (доза 5 Гр). Эксперимент выполнен на четырех группах мышей CD-1. Через 24 ч после облучения отмечено выраженное нарушение кроветворения. Так, число ядросодержащих клеток на бедро составило в группе биоконтроля  $63,4 \cdot 10^6$ , облученных  $\gamma$ -квантами —  $32,6 \cdot 10^6$ , протонами 171 МэВ —  $20 \cdot 10^6$  и протонами в пике Брэгга —  $14,7 \cdot 10^6$  клеток. Число лейкоцитов в периферической крови составило 4,47; 1,87; 1,78 и  $1,04 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно. Полученные данные показывают, что облучение протонами в пике Брэгга обладает более выраженным эффектом поражения кроветворения по сравнению с протонами на входе в объект и  $\gamma$ -квантами  $^{60}\text{Co}$  (табл. 1).

Таблица 1. Влияние облучения на состояние кроветворения и иммунитета ( $M \pm m$ ) мышей CD-1 через 24 ч после облучения протонами в пике Брэгга (доза 5 Гр)

Группа	Количество мышей ( <i>n</i> )	Масса тела, г	Масса тимуса		Масса селезенки		Клеточность костного мозга $n \cdot 10^6$ ядросодержащих клеток на бедро		Число лейкоцитов периферической крови $n \cdot 10^9/\text{л}$
			абс., мг	индекс, %	абс., мг	индекс, %	абс., мг	на 1 г массы тела	
$\gamma$	6	30,1 $\pm$ 0,8	25,0 $\pm$ 2,7	0,08 $\pm$ 0,01	48,6 $\pm$ 4,1	0,16 $\pm$ 0,01	32,6 $\pm$ 2,9	1,08 $\pm$ 0,10	1,87 $\pm$ 0,36
Протоны 171 МэВ	6	28,5 $\pm$ 2,5	44,5 $\pm$ 9,6	0,15 $\pm$ 0,03	64,6 $\pm$ 12,9	0,22 $\pm$ 0,03	20 $\pm$ 4,3 *	0,69 $\pm$ 0,10 *	1,78 $\pm$ 0,7
Протоны в пике Брэгга	6	27,8 $\pm$ 2,0	40,6 $\pm$ 13,4	0,14 $\pm$ 0,05	55,8 $\pm$ 7,2	0,20 $\pm$ 0,03	14,7 $\pm$ 0,2 *	0,53 $\pm$ 0,09 *	1,04 $\pm$ 0,25
Необлуч. контроль	12	29,4 $\pm$ 1,0	52,9 $\pm$ 10,4	0,18 $\pm$ 0,04	103,5 $\pm$ 10,2	0,35 $\pm$ 0,03	63,4 $\pm$ 4,2	2,15 $\pm$ 0,12	4,47 $\pm$ 1,75

\* Статистически значимая разница по сравнению с группой  $\gamma$ , критерий Стьюдента,  $t = 5,7-12,6$ ;  $P < 0,01$ .

## ФОТОРАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложена модель шапероноподобной функции альфа-кристаллина хрусталика глаза. Предполагается, что поврежденный белок образует временный комплекс с альфа-кристаллином, который распадается на альфа-кристаллин меньшего размера. Низкомолекулярный комплекс и поврежденный белок, у которого под действием полярного окружения происходит конформационная перестройка и агрегационные сайты скрываются внутри молекулы, определяют условие, когда поврежденный белок  $\beta_L$ -кристаллин не агрегирует. Предлагаемая схема лучше вписывается в цепь патогенетических процессов, приводящих к образованию катаракты [5].

Исследовано действие генотоксических факторов (метилнитрозомочевины (МНМ) и ионизирующей радиации) на сетчатку глаза мышей. Выявлено, что облучение  $\gamma$ -квантами или ускоренными протонами в дозе до 15 Гр не вызывает структурных и функциональных изменений сетчатки глаз у животных. Доза МНМ в концентрации 70 мг/кг приводит к необратимой утрате активности сетчатки и сопровождается морфологической дегенерацией фоторецепторов. При дозе, равной 35 мг/кг МНМ, отсутствует цитотоксическое действие МНМ: наблюдается обратимое снижение показателей электроретинограммы.

Установлено наличие адаптивного ответа физиологической активности сетчатки на введение генотоксического агента: после двух последовательных воздействий МНМ в дозе 17 и 70 мг/кг электроретинограмма у мышей восстанавливается через 6 ч. Полученные результаты указывают на эффект ретиногормезиса, аналогичного нейрогормезису, обнаруживаемому при действии ионизирующей радиации и некоторых химических веществ. Описан ответ на генотоксическое воздействие глиальных клеток Мюллера в сетчатке, играющих важную роль в регенерации ткани [6].

Методом молекулярного моделирования проведено сравнительное исследование молекулярной динамики нативного родопсина и его мутантной формы E181K, характерной для пигментного ретинита. Показано, что в мутантной форме родопсина E181K в хромофорном центре не формируется устойчивой ковалентной связи 11-*cis*-ретинала с остатком Lys296. Такие повреждения должны приводить к нарушению процесса регенерации зрительного пигмента в ходе темновой адаптации. В цитоплазматическом домене опсина при этом не блокируется активный центр связывания опсина с трансдуцином [7].

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭФФЕКТОВ

Продолжены работы по математическому моделированию биологического действия тяжелых заряженных частиц на разных уровнях, от нарушения молекулярных механизмов до изменения функций отдельных физиологических систем.

Сформулирован модельный подход к описанию основных путей репарации ДР ДНК путем негомологического воссоединения концов. С помощью кинетических уравнений описаны три основных этапа восстановления двунитевых разрывов, соответствующие

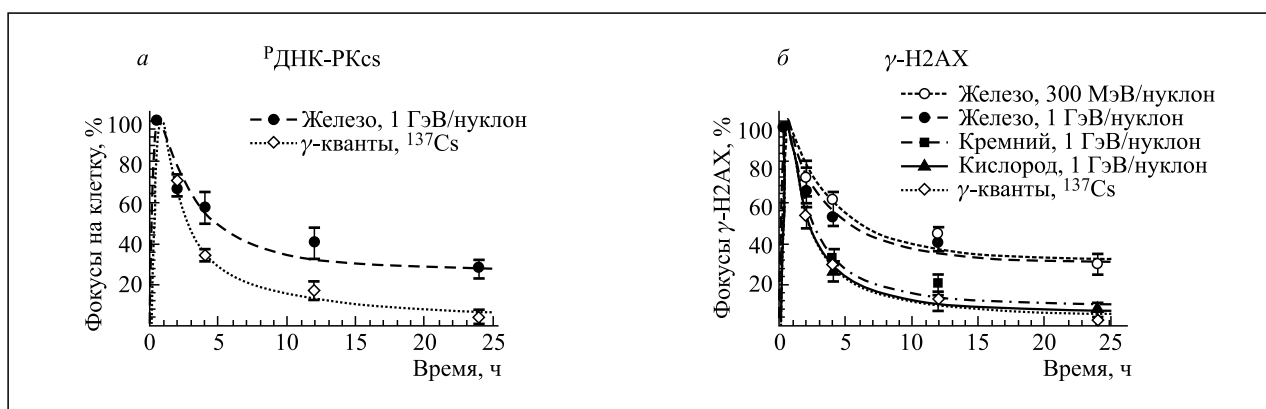


Рис. 8. Кинетика изменения уровня фосфорилированной ДНК-зависимой протеинкиназы (а) и фокусов  $\gamma$ -H2AX (б) в культуре фибробластов кожи человека HSF42 при действии ионизирующих излучений с разными физическими характеристиками в дозе 1 Гр. Кривые — результаты расчета, точки — экспериментальные данные (Asaithamby et al. 2008)

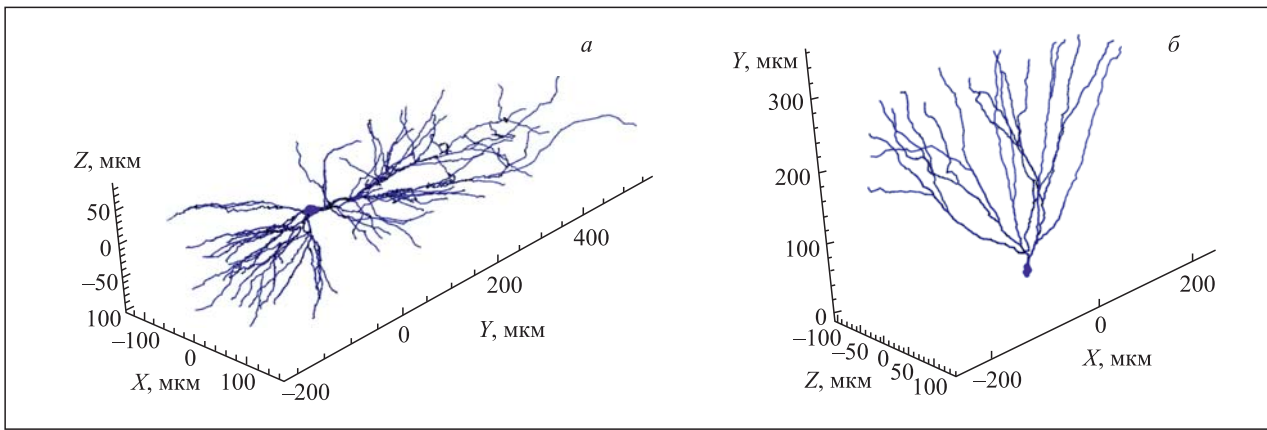


Рис. 9. а) Объемная модель пирамидного нейрона поля CA1 гиппокампа крыс. б) Объемная модель гранулярной клетки зубчатой фации гиппокампа крыс. Результаты получены с использованием разработанного алгоритма

ющие образованию синаптического комплекса, фазам обработки концов и лигирования. Модель корректно воспроизводит кинетику репарации в культуре фибробластов кожи человека HSF42 при облучении  $\gamma$ -квантами  $^{137}\text{Cs}$  и ускоренными ионами O, Si, Fe (1 ГэВ/нуклон) в дозе 1 Гр (рис. 8). Предложенный подход обобщил значительное количество экспериментальных данных о кинетике отдельных этапов репарации радиационно-индуцированных ДР ДНК у млекопитающих и человека. С использованием построенной модели возможно предсказывать временные характеристики восстановления ДР ДНК при действии ионизирующих излучений с разными физическими свойствами [8, 9].

Организовано новое направление работ, связанное с математическим моделированием действия тяжелых заряженных частиц на структуры и функции центральной нервной системы. Получены первые результаты, относящиеся к математическому моделированию экспрессии рецепторов глутамата NMDA, присутствующих в синапсах гиппокампа и играющих важную роль в реализации функций обуче-

ния и памяти. Предложена динамическая модель, характеризующая синтез субъединиц рецептора, их сборку и дальнейший транспорт к постсинаптической мембране. Математическое описание указанных механизмов выполнено путем построения системы обыкновенных дифференциальных уравнений. В рамках модели предложены возможные способы учета радиационного фактора, определяющего изменение уровня субъединиц NMDA в синапсах гиппокампа крыс после облучения ускоренными тяжелыми ионами в относительно низких дозах. Сформулированы подходы к оценке дозовой нагрузки на разные виды нейронов головного мозга по сравнению с другими клетками, не обладающими столь сложной геометрией. Для этой цели разработан алгоритм, позволяющий создавать объемные модели нейронов разных видов для микродозиметрических расчетов (рис. 9). В качестве входных данных для предложенного алгоритма используются результаты экспериментов по сравнительному изучению морфологии клеток головного мозга.

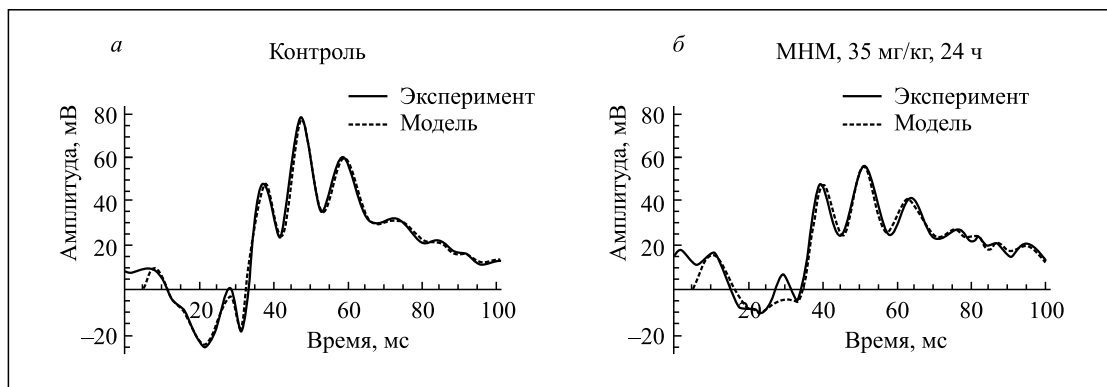


Рис. 10. Результаты моделирования, описывающие изменение функциональной активности сетчатки глаза мышей в ответ на действие МНМ в дозе 35 мг/кг (через 24 ч). Кривые, полученные расчетным путем, представлены в сравнении с экспериментальными данными (Островский М. А. и др. 2011)



Предложен расчетный метод, позволяющий определять численные значения некоторых физиологических параметров сетчатки глаза мышей на основе результатов электроретинографического исследования. Выполнен сравнительный анализ ответа фоторецепторов и их чувствительности после воздействия химического агента метилнитрозомочевины (МНМ), вызывающего в определенных концентрациях дегенеративные изменения в сетчатке (рис. 10).

В сотрудничестве с Дальневосточным федеральным университетом (Владивосток, Россия) разработан модельный подход, описывающий физические механизмы формирования повреждений ДНК разных типов при действии тяжелых заряженных частиц. С использованием программных кодов TRIOL, GEANT4 и RITRACKS, основанных на методе Монте-Карло и описывающих транспорт частиц в веществе, смоделированы первичные акты вза-

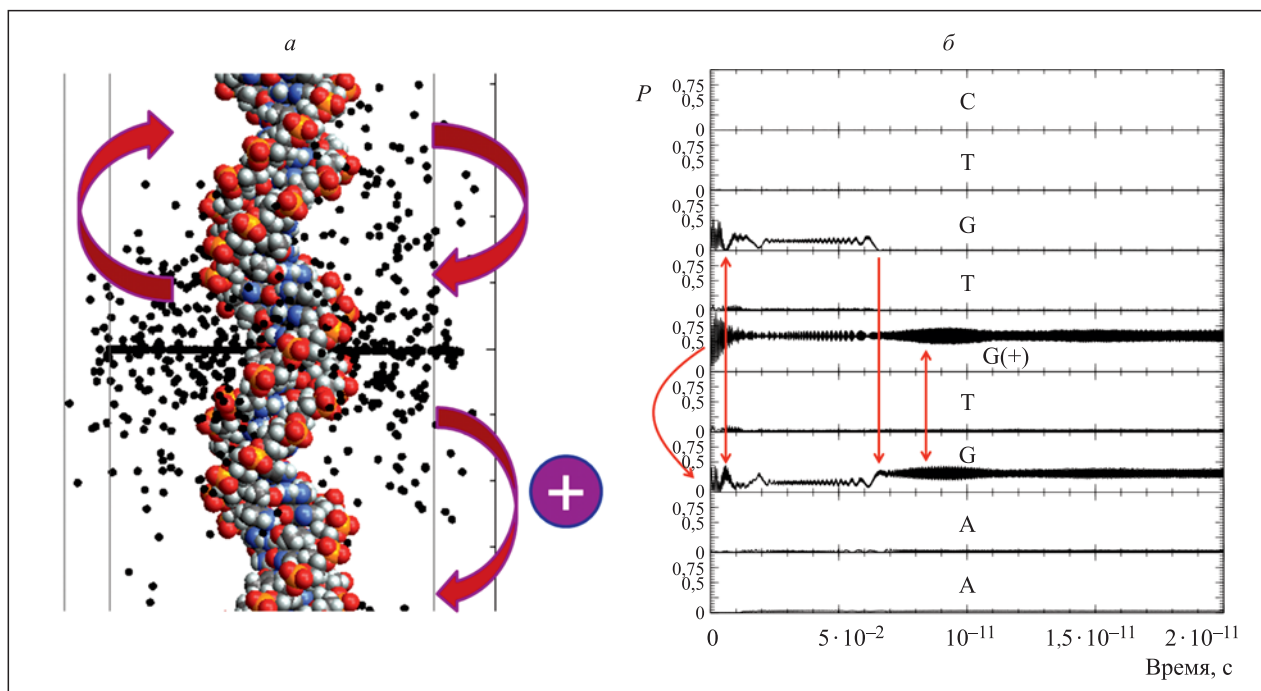


Рис. 11. а) Объемная модель ДНК, совмещенная с моделью трека ускоренного иона углерода (3,3 МэВ/нуклон). б) Временная динамика локализации заряда на одной из нитей короткой последовательности ДНК CTGTGTGAA

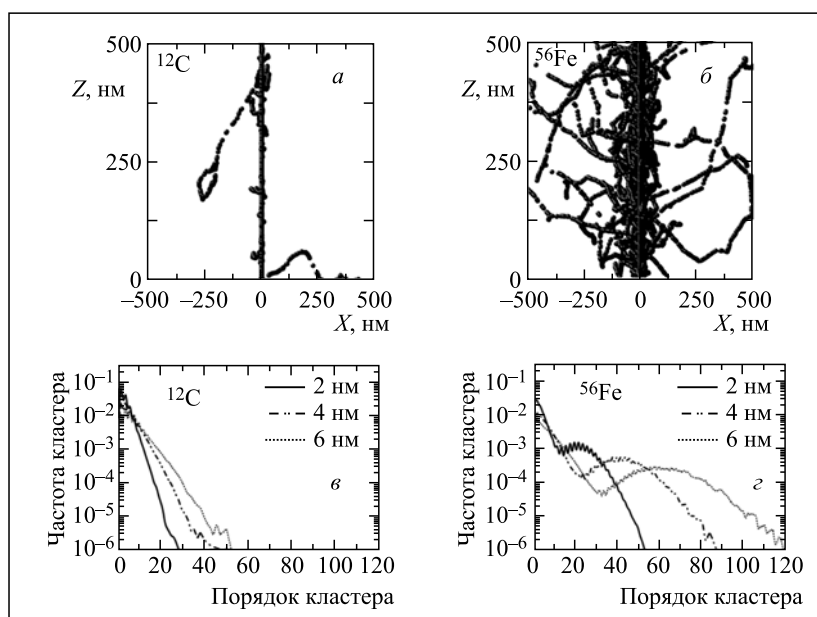


Рис. 12. Двумерные проекции треков ионов углерода (а) и железа (б) с энергией 100 МэВ/нуклон, полученные с использованием программного кода GEANT4, и соответствующие им распределения кластеров ионизаций для разных размеров мишени (в, г)

имодействия ускоренных ионов углерода и железа (1 ГэВ/нуклон) с короткой последовательностью двунитовой ДНК, находящейся в водной среде. На основании полученных результатов определены наиболее вероятные места начальной локализации заряда, внесенного частицей. Для описания дальнейших этапов взаимодействия излучения с ДНК построена модель миграции заряда, позволяющая найти наиболее вероятные сайты возникновения первичных повреждений ДНК разных типов (рис. 11). Предложенный подход позволяет объяснить квантово-механическую природу возникновения кластерных повреждений ДНК различной сложности [10–12].

Продолжены совместные работы с Монгольским национальным университетом (Улан-Батор). Предложен усовершенствованный алгоритм для кластерного анализа треков тяжелых заряженных частиц, производящих большое количество ионизаций в среде. С помощью разработанного метода выполнен сравнительный анализ частоты ионизаций, создаваемых в биологических мишенях с размерами 1–6 нм ускоренными протонами, альфа-частицами, ядрами углерода и железа с энергиями 3,5–100 МэВ/нуклон (рис. 12) [13, 14].

В сотрудничестве с Каирским университетом (Египет) получены результаты по теоретическому исследованию роли репарации ошибочно спаренных оснований (MMR) в реализации мутационного процесса, индуцированного ультрафиолетовым излучением в бактериальных клетках *E. coli*. Для этой цели разработана математическая модель данного вида репарации, в рамках которой описаны ключевые пути удаления ошибок с участием ДНК-экзонуклеаз. Результаты расчетов соответствуют гипотезе о том, что репарация ошибочно спаренных оснований отвечает за удаление нуклеотидов, оши-

бочно вставленных ДНК-полимеразой V в ходе SOS-ответа (рис. 13) [15, 16].

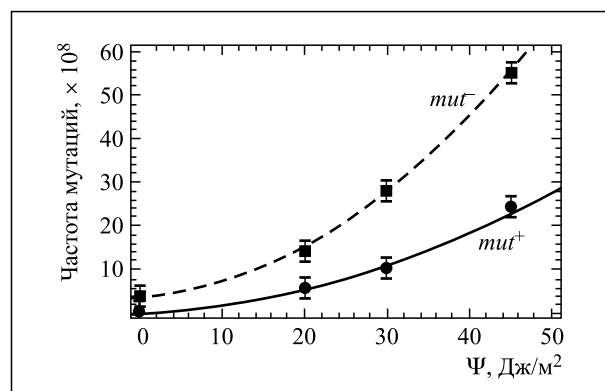


Рис. 13. Зависимость частоты мутаций в гене *lacZ E. coli* от флюенса энергии ультрафиолетового излучения. Расчеты выполнены для штаммов с нормальной функцией MMR ( $mutS^+$ ) и при ее отсутствии ( $mutS^-$ ). Точки — экспериментальные данные (Hongbo et al. 2000)

Построена модель коллективной динамики туннелирования протонов в водородных связях между основаниями ДНК. Рассчитана вероятность образования таутомерных форм оснований ДНК в зависимости от температуры, степени деформированности структуры ДНК и распределения заряда. Исследован динамический механизм прямого возбуждения таутомерных форм оснований ДНК. В рассмотренном случае таутомерный переход может происходить за счет двух факторов: резонансных туннельных переходов протонов или деформации водородных связей при действии электромагнитных излучений с частотами, лежащими в терагерцевом диапазоне [17].

## КОМПЬЮТЕРНОЕ МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Выполнено молекулярно-динамическое моделирование ДНК-фотолиазы с целью изучения конформационного поведения фотоактивного кофактора флаavin-аденин-динуклеотида (FAD) внутри полости фермента. ДНК-фотолиаза — высокоэффективный, активируемый светом фермент, восстанавливающий индуцированный ультрафиолетовым излучением циклобутан-пиримидиновый ди-

мер в поврежденной ДНК. Изучены конформационные и динамические изменения FAD во всей структуре белка ДНК-фотолиазы (включающей молекулы FADH, MTHF и ДНК) в водном растворе. Проведено сравнение конформационных изменений кофактора FAD и других фрагментов рассматриваемой молекулярной системы [18].

## ФИЗИКА ЗАЩИТЫ И РАДИАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Завершена разработка раздела проекта коллайдера NICA, касающегося вопросов радиационной безопасности, совместно со специалистами подрядчика ЗАО «Комета». Выполнен окончательный расчет ра-

диационной обстановки вокруг коллайдера в детальной геометрии методом Монте-Карло с использованием программы GEANT4 для режима накопления и столкновения ядер <sup>197</sup>Au с энергией 4,5 ГэВ/нуклон.



При расчетах учитывался вклад в эффективную дозу нейтронов от следующих источников вторичного излучения, формируемых за счет потерь пучка ядер:

- все перехватчики пучка в обоих кольцах (по 24 в каждом) — локальные потери;

- равномерно распределенные по кольцам потери;

- рекомбинация ионов на электронах системы электронного охлаждения (создает дополнительные локальные потери на нескольких перехватчиках);

- потери ядер в кикерах (септум-магнитах) при вводе пучков в коллайдер.

Точки встречи пучков в качестве источников вторичного излучения не рассматривались.

В геометрии учитывались эффективные размеры элементов магнитной оптики, их расположение в кольцах друг над другом с учетом направления движения ядер в каждом кольце, конструкция ионопровода, корпуса криостата, реальное расположение колец в туннеле коллайдера и его размеры, толщины защит, предложенные ЗАО «Комета» в проекте, наличие пристроек к зданию коллайдера и их геометрия, многократное рассеяние нейтронов утечки из защиты в воздухе и грунте окружающей среды. Результатом расчетов явились данные о вкладе каждого отдельного источника в эффективную дозу нейтронов в выбранных точках за защитой коллайдера, нормированные на одно потерянное в источнике ядро. Это позволило смоделировать радиационную обстановку за защитой коллайдера и в окружающей среде при различных сценариях работы коллайдера и распределениях потерь пучка. Установлено, что в случае реалистического режима работы коллайдера и

наиболее вероятных потерь пучков на различных источниках мощности эффективных доз для персонала категории А на рабочих местах в помещениях вокруг коллайдера, на границе зоны исключенного доступа (персонал категории Б) и на границе санитарно-защитной зоны (население) не превысят допустимых величин с заданным коэффициентом запаса [19, 20].

Основная неопределенность при прогнозировании радиационной обстановки вокруг коллайдера связана с несовершенством физических моделей, используемых для описания механизма ядро-ядерных соударений в области масс и энергий ядер, характерных для коллайдера NICA. Для оценки диапазона возможной погрешности проведено сравнение расчетов базового «source term» (дважды дифференциальных по углу и энергии выходов вторичных нейтронов при столкновении ядра  $^{197}\text{Au}$  с энергией 4,5 ГэВ/нуклон с ядром  $^{\text{nat}}\text{Fe}$ ) по трем признанным программам GEANT4 (ЦЕРН), SHIELD (Россия) и MCNPX (США), использующим различные физические модели ядро-ядерных взаимодействий. Результаты показали, что расхождение не превышает коэффициента 2, что приемлемо с точки зрения радиационной безопасности. Выполнено моделирование динамики накопления наведенной активности в перехватчиках пучка в ходе месячного сеанса работы коллайдера и за весь его проектный срок эксплуатации (рис. 14).

В коллаборации с ЛНФ ОИЯИ и Институтом космических исследований РАН продолжены работы по разработке приборов для исследования поверхностей планет ядерно-физическими методами [21]. Прибор ДАН, в создании которого принимали активное участие сотрудники ЛРБ, в настоящее время успешно

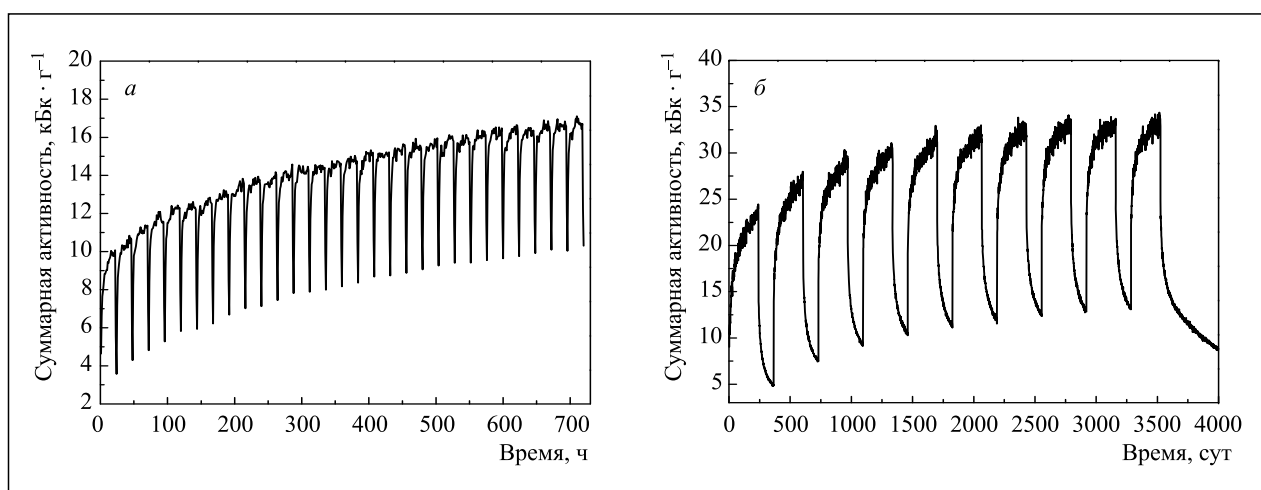


Рис. 14. Динамика накопления наведенной активности в перехватчике пучка: *a* — за месяц работы коллайдера в режиме 22 ч работы в сутки + 2 ч перерыв; *б* — за 10 лет работы коллайдера в режиме 8 месяцев подряд в году работа + 4 месяца остановка

работает на поверхности Марса в составе космического аппарата НАСА «Кьюриосити».

Завершены работы по созданию портативного варианта многосферного спектрометра нейтронов [22]

## КОНФЕРЕНЦИИ И ОБРАЗОВАНИЕ

В течение 2012 г. сотрудники лаборатории приняли участие в девяти научных конференциях в России и в пяти конференциях, проходивших в различных странах мира.

Совместно с Отделением физиологии и фундаментальной медицины РАН проведена выездная сессия бюро Отделения. В ходе совещания рассмотрены вопросы действия тяжелых заряженных частиц высоких энергий на структуры и функции центральной нервной системы; закономерности и механизмы радиационного катарактогенеза, нарушения зрительной рецепции; вопросы прогнозирования опасности галактических тяжелых ядер при осуществлении межпланетных пилотируемых полетов. В сессии приняли участие девять действительных членов РАН и девять членов-корреспондентов РАН. Сессия проходила под председательством академиков РАН А. И. Григорьева (вице-президента Российской академии наук), директора ОИЯИ, академика-секретаря Отделения физических наук В. А. Матвеева, Ю. В. Наточина (академика-секретаря Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН). В ходе дискуссии академик А. И. Григорьев особо подчеркнул важность решения задач космической радиобиологии с использованием потенциала ОИЯИ.

Проведено пятое российско-японское международное совещание «Молекулярно-динамическое моделирование в науках о веществе и биологии» (MSSMBS-2012). Результаты своих исследований представили ученые из США, Канады, Франции, Италии, Монголии, Японии и стран СНГ. Тема-

и облучательной установки «Геном» для проведения радиобиологических экспериментов на пучках ядер циклотрона У-400М Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ [23].

тика совещания включала широкие аспекты современного молекулярного и математического моделирования: молекулярно-динамическое моделирование протеинов (белков); исследование фолдинга (укладки) белков на базе методов обобщенных ансамблей; эффекты мутационных замещений в структуре белков; МД (молекулярно-динамическое) и МК (Монте-Карло) моделирование радиационно-индуцированных мутаций; моделирование генетических регуляторных сетей в клетках бактерий и млекопитающих; моделирование повреждений ДНК под действием ионизирующих излучений; химический и наноструктурный дизайн (кристаллов, жидкостей и полимеров); дизайн лекарств (связывание одной молекулы с другой, ферменты, ингибирующая активность); новейшие вычислительные методы МД (DFT, QM/MM, MD, MD/CFD, гибридные подходы); МД-компьютеры многоцелевого и специализированного назначения с современной коммуникационной архитектурой.

Продолжался учебный процесс на кафедре «Биофизика» университета «Дубна». В настоящее время по специальности «Радиационная безопасность человека и окружающей среды» обучается 58 студентов, по специальности «Радиобиология» 5 аспирантов. В 2012 г. на кафедру было принято 10 студентов. 10 студентов успешно закончили обучение и получили диплом инженера-физика. На базе кафедр химии, геохимии и космохимии ведется образовательная программа по курсу «Молекулярная динамика» со студентами старших курсов университета «Дубна».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Savelyeva M. et al. The Effect of DNA Synthesis Inhibitors on the Induction and Repair of Double-Strand Breaks as Apoptosis Inductors under Ionizing Radiations // Proc. of 12th Intern. Workshop on Radiation Damage to DNA, 2–7 June 2012, Prague, Czech Republic. Prague, 2012. P. 98.
2. Baranova E. Comparison of DNA  $\gamma$ H2AX/53BP1 Foci Formation, Nuclear Distribution and DNA Double Strand Break Repair for Skin Fibroblasts and Lymphocytes Either Irradiated with Gamma-Rays or Incubated with Hydrogen Peroxide // Ibid. P. 72.
3. Blaha P. Influence of Accelerated  $^{18}\text{O}$  Ions on the Growth of HPRT-Mutant Subclones of Chinese Hamster Cells // Ibid. P. 76.
4. Колтовая Н.А. Регуляция клеточного цикла циклинзависимой киназой CDK1/CDC28 // Генетика. 2013 (в печати).
5. Muranov K. O., Poliansky N. B., Ostrovsky M. A. Interaction of Alpha-Crystallin with UV Radiation-Damaged  $\beta_L$ -Crystallin // Proc. of XX Biennial Meeting of the Intern. Society for Eye Research. July 21, 2012. Berlin, 2012. P. 024.

6. Тронов В.А. и др. Механизмы радиорезистентности терминально дифференцированных клеток зрелой сетчатки глаза // Цитология. 2012. Т. 54(3). С. 261–269.
7. Feldman T. et al. Model of Abnormal Chromophore-Protein Interaction for E181K Rhodopsin Mutation: Computer Molecular Dynamics Study // Open Biochem. J. 2012. V. 6. P. 94–102.
8. Белов О.В., Ляшко М.С., Тимофеева И.Л. Динамическая модель репарации двуниевых разрывов ДНК в клетках млекопитающих // «Симбиоз-Россия-2012»: материалы V Всероссийского с международным участием медико-биологического конгресса молодых ученых. 3–8 дек. 2012 г., Тверь, Россия. Тверь: Заповедник времени, 2012. С. 250–252.
9. Ляшко М.С., Белов О.В. Математическое моделирование механизма гомологичной рекомбинации в клетках человека // Тр. XVI науч. конф. молодых ученых и специалистов ОИЯИ. 6–11 февр. 2012 г., Дубна. Дубна, 2012. С. 265–268.
10. Belov O., Boyda D., Shirmovsky S. Quantum Mechanical Nature of Complex DNA Lesions // Proc. of 12th Intern. Workshop on Radiation Damage to DNA. June 2–7, 2012. Prague, Czech Republic. Prague, 2012. P. 43.
11. Belov O., Boyda D., Shirmovsky S. Mathematical Model of DNA Lesions // Proc. of XXI Intern. Baldin Seminar on High Energy Physics Problems. Dubna. September 10–15, 2012. Dubna, 2012. P. 042.
12. Аксенова С.В., Белов О.В., Лхагва О. Моделирование пространственного распределения объемной энергии и поглощенной дозы излучения в структуре ДНК при действии ускоренных тяжелых ионов // Письма в ЭЧАЯ. 2012. Т. 9, № 1(177). С. 161–168.
13. Batmunkh M. et al. Cluster Analysis of the Highly Charged Particle's Tracks for the Space Radiobiology Studies // Proc. of 5th Japan–Russia Intern. Workshop MSSMBS'12 «Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences». Sept. 9–12, 2012. Dubna–Moscow. Dubna, 2012. P. 27–28.
14. Bayarchimeg L. et al. Heavy Ion's Track Structure by Geant4 // Proc. of Intern. Conf. «ICMS 2012», Aug. 20–23, 2012. Ulaanbaatar, Mongolia. Ulaanbaatar, 2012. P. 2–4.
15. Belov O. et al. Modeling the Mismatch Repair System in Bacterial Cells // Proc. of 12th Intern. Workshop on Radiation Damage to DNA. June 2–7, 2012. Prague, Czech Republic. Prague, 2012. P. 74.
16. Belov O. et al. The Role of the Bacterial Mismatch Repair System in SOS-Induced Mutagenesis: a Theoretical Background. JINR Preprint E19-2012-96. Dubna, 2012. 19 p.
17. Bugay A.N. Interaction of Terahertz Radiation with DNA // Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. 2012. V. 3, No. 1. P. 51–55.
18. Kholmurodov K., Dushanov E., Yasuoka K. Molecular Dynamics Simulations of a DNA Photolyase Protein: High-Mobility and Conformational Changes of the FAD Molecule at Low Temperatures // Advances in Bioscience and Biotechnology. 2012. V. 3, No. 3. P. 169–180.
19. Timoshenko G., Paraipan M. Estimating the Main Radiation Source Terms for the NICA Collider // Part. Nucl., Lett. 2012. V. 9, No. 8. P. 643–647.
20. Timoshenko G., Paraipan M. Conceptual Data and Models for the NICA Collider Radiation Shielding Simulation // 2nd Eur. Nucl. Phys. Conf. September 16–21, 2012. Bucharest (in press).
21. Котельников С.Г. и др. Портативный и автономный вариант многосферного спектрометра нейтронов с мониторным датчиком для измерений в полевых условиях // ПТЭ. 2012. № 4. С. 104–105.
22. Безбах А.А. и др. Модернизация установки «Геном» для проведения радиобиологических экспериментов на пучках тяжелых ионов // Письма в ЭЧАЯ (в печати).
23. Литвак М.Л. и др. Градуировка LaBr<sub>3</sub>(Ce)-детектора для исследований элементного состава поверхности планет методом гамма-спектрометрии // Третья междунар. конф. «Инженерия сцинтилляционных материалов и радиационные технологии» (ИСМАРТ): тез. докл. Дубна, 19–23 нояб. 2012. Дубна, 2012. С. 7.