

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ ФИЗИКА АТОМНОГО ЯДРА И ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЧАСТИЦ

Модель эволюции числа свободных радикалов в клетке под действием ионизирующего излучения

О. И. Василенко^a, Г. В. Петрунькин^b

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет,
кафедра общей ядерной физики. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.*

E-mail: ^avasilenko@depni.sinp.msu.ru, ^bgrigorpetrunkin@mail.ru

Статья поступила 23.03.2011, подписана в печать 18.05.2011

Предложена математическая модель эволюции числа свободных радикалов в клетке при воздействии ионизирующего излучения. Модель имеет стохастический характер. Она позволяет описать образование свободных радикалов в ходе радиолитического взаимодействия, взаимодействие радикалов различного типа друг с другом и взаимодействие свободных радикалов с внутриклеточными структурами, приводящее к радиобиологическим эффектам. Учтена возможность нахождения в клетке к моменту начала облучения определенного равновесного количества радикалов нерадиационного происхождения. Полученные результаты показывают, что при определенных значениях свободных параметров модели возможно уменьшение общего числа свободных радикалов в клетке при ее облучении. Этот эффект может служить объяснением «положительного» воздействия малых доз радиации.

Ключевые слова: клетка, свободные радикалы, ионизирующее излучение, радиобиология.

УДК: 539.1.04. PACS: 87.53.-j.

Введение

Проблема соотношения вкладов прямого и косвенного воздействия излучения в радиобиологический эффект до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем радиобиологии. Существует ряд математических моделей, позволяющих описать прямое воздействие радиации на биологические структуры. Среди них наиболее разработанной является теория мишеней [1, 2]. В то же время задача построения моделей, описывающих косвенное воздействие радиации на клетки, в общем виде до сих пор не решена. Под косвенным воздействием обычно подразумевается целый набор различных механизмов клеточной инактивации, не связанных напрямую с ионизационным повреждением клетки пролетающей частицей. Среди этих механизмов наибольший вклад вносит повреждение клетки свободными радикалами, образующимися в результате радиолитического [3]. Известно, что даже в отсутствие облучения молекула ДНК испытывает примерно 8000 повреждений в час за счет наличия в клетке некоторой равновесной концентрации свободных радикалов химического происхождения (в первую очередь это радикалы $\text{H}\cdot$, $\text{OH}\cdot$, $\text{HO}_2\cdot$) [4]. При этом репарационные механизмы позволяют клетке справляться с этими повреждениями. Под действием ионизирующего излучения возможно образование дополнительных свободных радикалов (например, под воздействием фотонов с энергией порядка 7 МэВ имеет место диссоциация молекул воды $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^{*\cdot} \rightarrow \text{H}\cdot + \text{OH}\cdot$) [5].

Динамика числа свободных радикалов в клетке при воздействии ионизирующего излучения с учетом косвенного действия радиации рассматривалась в работе [5]. В работах [6, 7] сформулирован подход, поз-

воляющий учесть как косвенное, так и прямое действия радиации. Настоящая работа является развитием этого подхода.

1. Один тип радикалов

Будем предполагать, что из молекул воды, содержащихся в клетке, под действием излучения могут образовываться радикалы только одного типа. В таком случае изменение со временем числа молекул воды $N_{\text{mol}}(t)$ может быть описано уравнением

$$dN_{\text{mol}} = -\bar{\lambda}N_{\text{mol}} dt, \quad (1)$$

где $\bar{\lambda}$ — вероятность образования радикала под действием излучения в единицу времени. При этом уравнение, описывающее изменение со временем числа свободных радикалов, имеет вид

$$dN = -dN_{\text{mol}} - \rho NN_x dt - \kappa N^2 dt, \quad (2)$$

где первый член отвечает за образование радикалов из молекул, второй член отвечает за «выход из игры» радикалов в результате их взаимодействия с различными внутриклеточными структурами, количество которых N_x мы будем считать неизменным во времени (именно эти взаимодействия ответственны за проявление радиобиологического эффекта), а третий член — за репарации радикалов.

С учетом (1) уравнение (2) принимает вид

$$dN = \bar{\lambda}N_{\text{mol}} dt - \rho NN_x dt - \kappa N^2 dt. \quad (3)$$

Если пренебречь уменьшением со временем числа молекул воды внутри клетки за счет образования из них радикалов, то уравнение (3) примет вид

$$dN = \lambda dt - \alpha N dt - \kappa N^2 dt, \quad (4)$$

где $\lambda = \bar{\lambda}N_{\text{mol}} = \text{const}$, $\alpha = \rho N_x = \text{const}$. Разделив обе части уравнения (4) на dt , получим нелинейное дифференциальное уравнение первого порядка

$$\frac{dN}{dt} + \alpha N + \kappa N^2 = \lambda. \tag{5}$$

Это уравнение относится к классу дифференциальных уравнений с разделяющимися переменными и легко интегрируется:

$$N(t) = \frac{1}{2} \frac{-\alpha + \text{th} \left(\frac{1}{2} t \sqrt{4\lambda\kappa + \alpha^2} + \frac{1}{2} c \sqrt{4\lambda\kappa + \alpha^2} \right) \sqrt{4\lambda\kappa + \alpha^2}}{\kappa}. \tag{6}$$

Для определения постоянной интегрирования c необходимо задать начальное значение N . Выберем его из условия, что до начала облучения число свободных радикалов в клетке равнялось нулю

$$N(0) = 0. \tag{7}$$

При таком начальном условии константа интегрирования принимает значение

$$c = \frac{2}{\sqrt{4\lambda\kappa + \alpha^2}} \text{arcth} \left(\frac{\alpha}{\sqrt{4\lambda\kappa + \alpha^2}} \right). \tag{8}$$

Таким образом, мы нашли решение уравнения (5) с начальным условием (7). Видно, что число свободных радикалов в клетке монотонно увеличивается со временем (рис. 1).

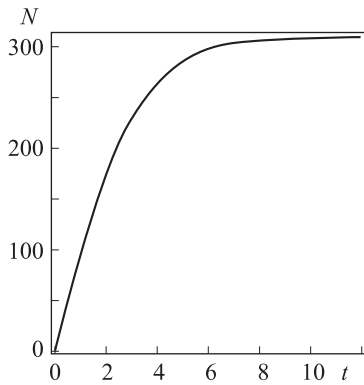


Рис. 1. Решения $N(t)$ уравнения (5) при $\alpha = 0.01$, $\kappa = 0.001$, $\lambda = 100$

2. Учет наличия в клетке радикалов нерадиационного происхождения. Эффект уменьшения общего числа свободных радикалов в клетке под действием излучения

Теперь рассмотрим случай, когда в клетке до облучения имеется равновесная концентрация некоторого типа радикалов (например, это могут быть радикалы химического происхождения). Также будем полагать, что в результате радиолитического облучения образуется еще два типа радикалов. Тогда изменение со временем числа свободных радикалов каждого типа описывается следующей

системой дифференциальных уравнений

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = \lambda_1 - \alpha_1 N_1 - \kappa_{11} N_1^2 - \kappa_{12} N_1 N_2 - \kappa_{13} N_1 N_3, \\ \frac{dN_2}{dt} = \lambda_2 - \alpha_2 N_2 - \kappa_{22} N_2^2 - \kappa_{12} N_1 N_2 - \kappa_{23} N_2 N_3, \\ \frac{dN_3}{dt} = c - \alpha_3 N_3 - \kappa_{33} N_3^2 - \kappa_{13} N_1 N_3 - \kappa_{23} N_2 N_3, \end{cases} \tag{9}$$

где c — некоторая константа, отвечающая за нерадиационное образование радикалов третьего типа. Начальные условия имеют вид $N_1(0) = 0$, $N_2(0) = 0$, $N_3(0) = N_3^0 > 0$, где N_3^0 — равновесное значение свободных радикалов нерадиационного происхождения. Величина N_3^0 не задается произвольно, а определяется из условия $dN_3/dt(0) = 0$, которое приводит к квадратному уравнению

$$c - \alpha_3 N_3^0 - \kappa_{33} (N_3^0)^2 = 0. \tag{10}$$

На рис. 2, 3 изображены решения (9) при различных значениях свободных параметров. Стоит отметить, что сразу после начала облучения наблюдается увеличение общего числа радикалов (на графиках отчетливо виден характерный всплеск). Однако по прошествии некоторого времени общее число радикалов выходит на постоянное значение, которое может оказаться как больше равновесного значения N_3^0 (рис. 2), так и меньше него (рис. 3).

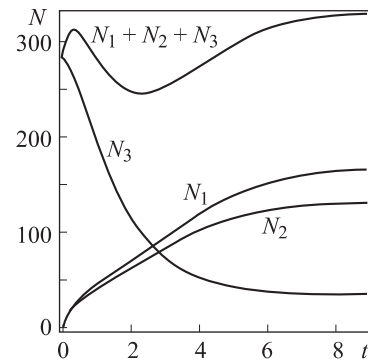


Рис. 2. Решения $N_1(t)$, $N_2(t)$ и $N_3(t)$ системы (9) при $\alpha_1 = 0.01$, $\alpha_2 = 0.02$, $\alpha_3 = 0.03$, $\kappa_{11} = 0.001$, $\kappa_{22} = 0.002$, $\kappa_{33} = 0.001$, $\kappa_{12} = 0.001$, $\kappa_{13} = 0.008$, $\kappa_{23} = 0.009$, $\lambda_1 = 100$, $\lambda_2 = 100$, $c = 90$

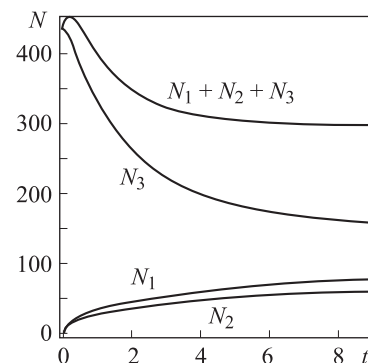


Рис. 3. Решения $N_1(t)$, $N_2(t)$ и $N_3(t)$ системы (9) при $\alpha_1 = 0.01$, $\alpha_2 = 0.02$, $\alpha_3 = 0.03$, $\kappa_{11} = 0.001$, $\kappa_{22} = 0.002$, $\kappa_{33} = 0.001$, $\kappa_{12} = 0.001$, $\kappa_{13} = 0.007$, $\kappa_{23} = 0.009$, $\lambda_1 = 100$, $\lambda_2 = 100$, $c = 200$

Заключение

В работе сформулирована модель, позволяющая учесть как прямое, так и косвенное воздействие радиации. Модель может быть применена к любой среде, содержащей свободные радикалы. Ее численное исследование показало, что если рассматриваемая среда обладает определенными свойствами (т. е. если свободные параметры модели принимают определенные значения), то под воздействием облучения возможно уменьшение в ней общего числа свободных радикалов. Данный эффект может объяснить «положительное» действие малых доз радиации. В дальнейшем мы предполагаем рассмотреть возможности реализации данного эффекта для конкретных биологических структур.

Список литературы

1. Циммер К.Г. Проблемы количественной радиобиологии. М., 1962.
2. Капульцевич Ю.Г. Количественные закономерности лучевого поражения клеток. М., 1978.
3. Кудряшов Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующее излучение). М., 2004.
4. Булдаков Л. А. // Энергия: экономика, техника, экология. 2003. № 1.
5. Barilla J., Locajicek M., Simr P. Mathematical model of DSB formation by ionizing radiation. arXiv:0801.4880 [physics.bio-ph].
6. Василенко О.И. // Тр. XI межвуз. науч. школы молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине». Москва, МГУ, 22–23 ноября 2010 г. М., 2010. С. 61.
7. Василенко О.И. // III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика — 2010». 21–25 июня 2010 г.: Сб. материалов. М., 2010.

Mathematical model of evolution of free radical's concentration in a cell under the action of ionizing radiation

O. I. Vasilenko^a, G. V. Petrunkin^b

Department of General Nuclear Physics, Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.

E-mail: ^avasilenko@depni.sinp.msu.ru, ^bgrigorpetrunkin@mail.ru.

A probabilistic mathematical model describing the evolution of free radicals concentration in a cell under the action of ionizing radiation is proposed. The model takes into account formation of free radicals by dissociation of water molecules, interaction between different species of free radicals and between radicals and cell's constituents (the latter is responsible for radiobiological effect), different reparation mechanisms. The arising of free radicals in chemical reactions also is considered. The achieved results show that under the certain conditions the total number of free radicals in a cell may decrease. This effect could be responsible for the positive influence of ionizing radiation.

Keywords: cell, free radicals, ionizing radiation, radiobiology.

PACS: 87.53.-j.

Received 23 March 2011.

English version: *Moscow University Physics Bulletin* 5(2011).

Сведения об авторах

1. Василенко Олег Иванович — докт. физ.-мат. наук, профессор; тел.: (495) 939-16-97, e-mail: vasilenko@depni.sinp.msu.ru.
2. Петрунькин Григор Викторович — студент; e-mail: grigorpetrunkin@mail.ru.