



## شبیه‌سازی الکترون‌های کم انرژی در هسته سلول و محاسبه آسیب‌های آن با سطح مقطع‌های تجربی و کد Geant4-DNA

حسین معینی<sup>۱\*</sup>، مجتبی مکاری<sup>۲</sup>

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، صندوق پستی ۷۱۴۵۴، شیراز، ایران  
۲. گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا (ص) بهبهان، صندوق پستی ۴۷۱۸۹-۶۳۶۱۶، بهبهان، ایران

### چکیده

برهمکنش تابش‌های یونیزان با سلول زنده می‌تواند موجب آسیب بازی DNA و شکست‌های تک رشته‌ای و دورشته‌ای آن شود. آسیب‌هایی که ترمیم کامل نمی‌شوند به مرگ سلولی، بیماری‌های ژنتیک و یا سرطان منجر خواهند شد. شبیه‌سازی مونت کارلو امکان تعیین انواع آسیب DNA و نرخ آنها را فراهم می‌آورد. در این مطالعه، با بکار بردن سطح مقطع‌های اعمال شده در کدهای Geant4-DNA و CPA100، باریکه‌های الکترونی با انرژی‌های ۰/۰۱۱ تا ۱۰۰ keV داخل آب مایع ترابرد شده و برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی که عامل بالقوه آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم به DNA می‌باشند شبیه‌سازی شده‌اند.

کلیدواژه‌ها: تابش یونیزان، آسیب DNA، سطح مقطع.

## Simulations for low-energy electrons in the cell nucleus and calculating the resulting damage, utilizing experimental cross sections within Geant4-DNA

Hossein Moeini<sup>1\*</sup>, Mojtaba Mokari<sup>2</sup>

1. Department of Physics, School of Science, Shiraz University, P.O.BOX: 71454, Shiraz, Iran.

2. Department of Physics, Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, P.O.BOX: 6361647189, Behbahan, Iran.

### Abstract

Interaction of ionizing radiations with living cell could instigate DNA base damage and single-/double-strand breaks. Mis-repaired damage could end up with cancer or genetic disease. Simulations allow us to calculate various DNA damage types and frequencies. In this study, we have utilized the implemented cross sections in Geant4-DNA and CPA100 codes to transport 0.011 – 100 keV electrons in water and to calculate the resulting damage to the DNA by taking account of physical and chemical interactions.

**Keywords:** Ionizing radiation, DNA damage, Cross sections.

## ۱. مقدمه

آثار اولیه تابش‌های یونیزان شامل اثرات فیزیکی بواسطه یونیزاسیون و برانگیختگی و اثرات شیمیایی بواسطه واکنش رادیکال‌های شیمیایی و بخصوص رادیکال هیدروکسیل می‌باشد. آسیب‌های DNA به انواع آسیب ساده و پیچیده در هسته سلول طبقه‌بندی می‌شود و شامل شکست‌های تک‌رشته‌ای  $SSB^2$  و دورشته‌ای  $DSB^3$  و نیز آسیب باری می‌باشد. ترمیم ناکامل یا عدم ترمیم چنین آسیب‌هایی (به ویژه  $DSB$ ) می‌تواند منجر به مرگ سلولی گردد [۱]. شواهد، دلالت بر آن دارند که نوسانات در الگوهای مسیر حرکت و برهمکنش پرتوهای یونیزان در بافت دلیل تفاوت‌های انواع این پرتوها در اثربخشی بیولوژیکی آنها می‌باشد. محدودیت مفید بودن پارامترهای کیفیت پرتو نظیر انتقال انرژی خطی (LET) در پیش‌بینی یا توصیف اثربخشی بیولوژیکی پرتوهای مختلف به کرات در مطالعات آزمایشی و نظری گوناگون نشان داده شده است [۲]. در مقابل، الگوی مسیر پرتوهای مختلف و ارتباط آن با اثربخشی بیولوژیکی مشاهده شده قادر به آشکار کردن ویژگی‌هایی است که از لحاظ بیولوژیکی مرتبط می‌باشند. در این مطالعه، با بکاربردن جعبه ابزار Geant4-DNA [۳]، برهمکنش و اثرات بیولوژیکی پرتوها در بافت زنده از طریق ترابرد آنها در محیط آب، به عنوان جایگزینی مناسب برای ساختارهای معادل بافت زنده، شبیه‌سازی شده است. فرایندها و مدل‌های تعریف شده در این جعبه ابزار امکان شبیه‌سازی مرحله به مرحله ترابرد ذرات در موادی همچون آب مایع را تا انرژی‌های پایینی در حد  $eV$  فراهم می‌آورد [۴]. فهرستی از کدهایی که امکان مطالعه الگو و تاریخچه مسیر حرکت ذرات در محیط را میسر می‌سازند شامل PENELOPE [۵]، Geant4 [۶]، PARTRAC [۷]، KURBUC [۸]، و CPA100 [۹] می‌باشند. امکان استفاده از سطح مقطع‌های کد CPA100 داخل شبیه‌ساز Geant4-DNA این پتانسیل را فراهم می‌آورد که از قابلیت‌های شناخته شده این کد در بازسازی نسبتاً موفق نتایج تجربی مربوط به پرتوهای الکترونی استفاده شود. در پژوهش حاضر، آسیب‌های DNA ناشی از پرتوهای الکترونی با انرژی‌های  $0.11/0.11$  تا  $100 keV$  از طریق ترابرد آنها در آب و با استفاده از سطح مقطع‌های Geant4-DNA و CPA100 محاسبه شده‌اند. علت انتخاب این محدوده انرژی، تولید الکترون‌ها با بازه انرژی مذکور در اثر پرتودهی درون بافت و همچنین وجود نتایج قبلی شبیه‌سازی و تجربی در این بازه انرژی جهت مقایسه نتایج است. همچنین، عملکرد این سطح مقطع‌ها با مقایسه کمیت‌های بازده بر واحد دز با نتایج تعدادی از کدهای دیگر و نیز نتایج آزمایشی موجود مورد بررسی قرار گرفته است.

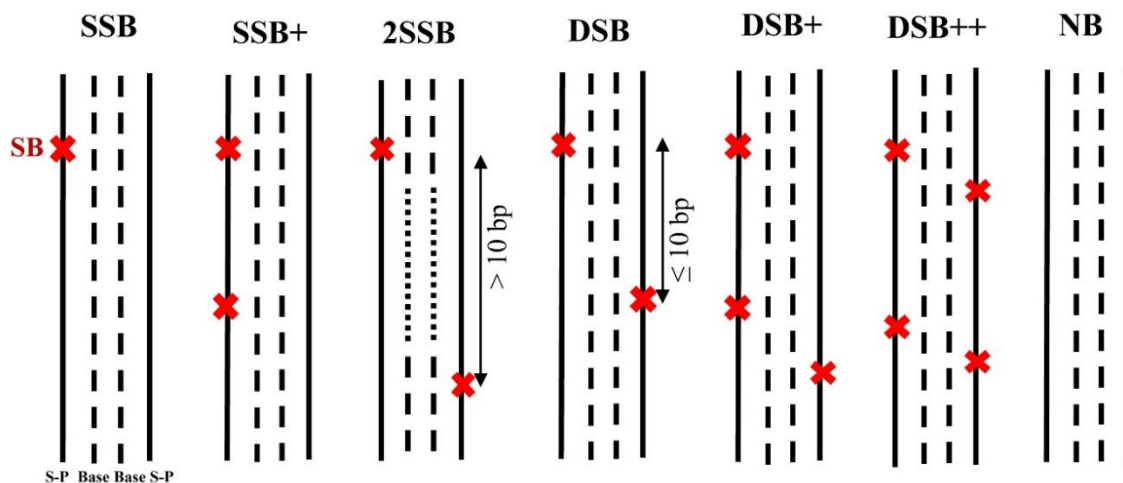
## ۲. مواد و روش‌ها

این مطالعه به کمک کد Geant4-DNA که بر بستر Geant4 V10.4 توسعه داده شده انجام شده است که امکان شبیه‌سازی ترابرد پرتوها را در محیط‌های با ابعاد نانومتری نظیر DNA میسر ساخته و از قابلیت محاسبه برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی ذرات در محیط آب (به‌عنوان تقریب مناسبی از محیط سلول) برخوردار می‌باشد. فرایندهای مورد استفاده برای محاسبه آسیب DNA شامل الاستیک، یونیزاسیون، برانگیختگی و اوزه می‌باشد و الکترون‌ها تا انرژی برش  $7/4 eV$  داخل محیط آب که به صورت کروی شکل در نظر گرفته شده و چشمه الکترونی همسانگرد در مرکز آن قرار دارد ترابرد می‌شوند. مدل‌های پیش فرض Geant4-DNA برای برهمکنش‌های الکترون شامل پراکندگی الاستیک ( $7/4 eV - 1 MeV$ )، برانگیختگی ( $9 eV - 1 MeV$ )، یونیزاسیون ( $11 eV - 1 MeV$ )، برانگیختگی ارتعاشی ( $2 eV - 11 eV$ )، و برهمکنش‌های اتصال مولکولی ( $4 eV - 13 eV$ ) می‌باشند و به ترتیب عبارتند از: G4DNAChampionElasticModel، G4DNABornExcitationModel، G4DNABornIonisationModel، G4DNAMeltonAttachmentModel، و G4DNASancheExcitationModel. همچنین، مدل‌های سطح مقطع CPA100 مورد استفاده برای پراکندگی الاستیک، برانگیختگی، و یونیزاسیون در بازه انرژی ( $11 eV - 255 keV$ ) تعریف شده و عبارتند از G4DNACPA100ElasticModel، G4DNACPA100ExcitationModel، و G4DNACPA100IonisationModel. پس از

<sup>2</sup> Single Strand Break

<sup>3</sup> Double Strand Break

مرحله شبیه‌سازی و ترابرد پرتوها در آب، انرژی‌های انباشت و مختصات آنها و همچنین مختصات رادیکال‌های هیدروکسیل تولید شده در آب (که در بین رادیکال‌ها و مولکول‌های شیمیایی بیشترین سهم را در آسیب DNA دارند [۱۰]) پس از یک نانو ثانیه (معادل بازه زمانی برهمکنش‌های اولیه شیمیایی رادیکال‌ها با DNA و ایجاد آسیب‌های اولیه) استخراج شده و نوع شکست‌ها با توجه به تقسیم‌بندی نیکجو و همکاران (شکل ۱) تعیین گشت. مدل DNA استفاده شده در شبیه‌سازی B-DNA می‌باشد که از عمومی‌ترین انواع DNA دورشته‌ای است [۱۱]. قطر مولکول DNA استوانه‌ای در این پژوهش برابر با  $3/2 \text{ nm}$  است و زنجیره‌های شکر-فسفات آن محور مرکزی استوانه را با قطری برابر  $1 \text{ nm}$  و چرخش مارپیچ  $36$  درجه‌ای احاطه می‌کنند [۱۲]. طول DNA مورد استفاده  $216 \text{ bp}$  (با طول کل  $73/44 \text{ nm}$  شامل  $432$  نوکلئوتید) و قطر آن  $23$  آنگستروم در نظر گرفته شده است. نمونه‌های DNA در مختصات و سمت‌گیری‌های تصادفی داخل کره آب توزیع شدند و دقت این نمونه‌سازی با دو آزمون روش  $\mu\text{-randomness}$  [۱۳] مورد بررسی قرار گرفت. انرژی آستانه برای انجام یک شکست فیزیکی برابر با  $17/5 \text{ eV}$  [۱۴] و احتمال شکست به واسطه واکنش رادیکال هیدروکسیل با گروه‌های شکر-فسفات برابر با  $13\%$  در نظر گرفته شده است [۱۰].

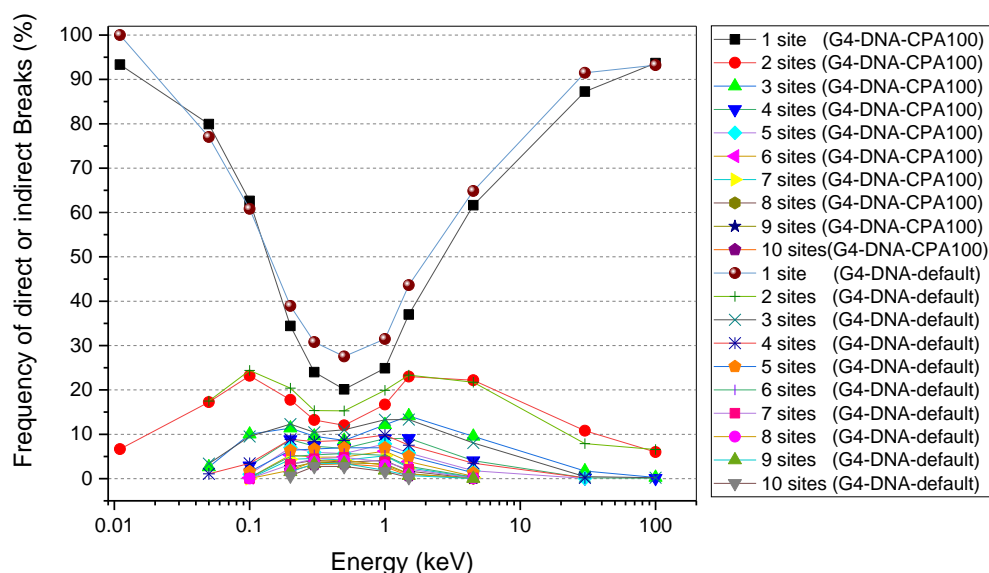


شکل ۱. انواع شکست‌های تک رشته‌ای و دورشته‌ای ساده و پیچیده در DNA [۸].

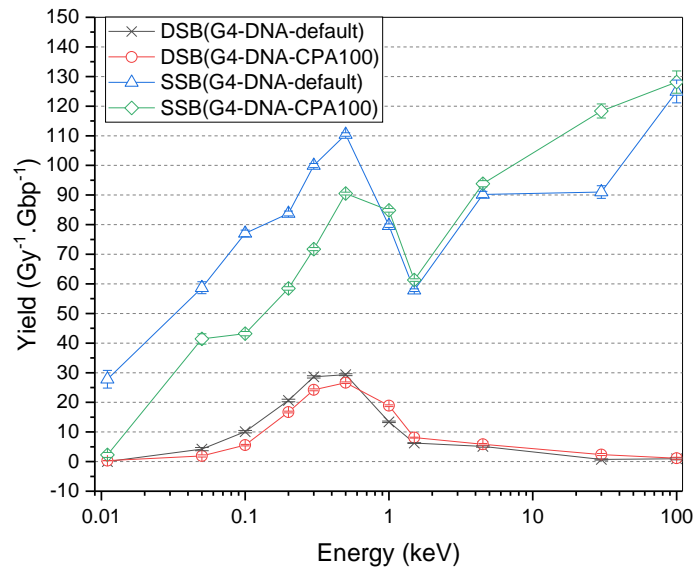
### ۳. نتایج و بحث

شکل ۲ درصد توزیع تعداد کل شکست‌های رشته‌ای در نمونه‌های DNA در اثر برهمکنش مستقیم یا غیر مستقیم الکترون‌ها در انرژی‌های مختلف را به ازای یک پرتو اولیه نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود، درصد شکست‌های تک موضعی در انرژی‌های  $0/1 \text{ keV}$  بیشترین و توزیع درصد شکست‌های مرتبه بالاتر در انرژی‌های میانی بیشتر مشاهده می‌شود. شکل ۳، کمیت بازده شکست‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای را به ازای یک گری و طول برابر  $1 \text{ Gbp}$  مقایسه می‌کند. در انرژی‌های کمتر از  $0/5 \text{ keV}$  شکست‌های تک رشته‌ای با سطح مقطع‌های تجربی بسیار کمتر از مدل اصلی Geant4-DNA است و به جز انرژی  $30 \text{ keV}$  در همه نمودارها نتایج نزدیک به هم هستند. در شکل ۴ نیز نتایج بازده شکست‌های دورشته‌ای این پژوهش با نتایج کارهای شبیه‌سازی نیکجو و همکاران با کد KURBUC [۸]، سمنکو و همکاران با کد MCDS [۱۵]، برنال و همکاران با کد PENELOPE [۱۶]، فردلند و همکاران با کد PARTRAC [۱۷]، ماتسویا و همکاران با کد PHITS [۱۸]، و مکاری و همکاران با کد Geant4-DNA و مدل اصلی این کد [۱۲] و همچنین نتایج تجربی فولفورد و همکاران [۱۹]، فولکورود و همکاران [۲۰]، بوچاوی و همکاران [۲۱]، و دی لارا و همکاران [۲۲] مقایسه شده است. در انرژی‌های

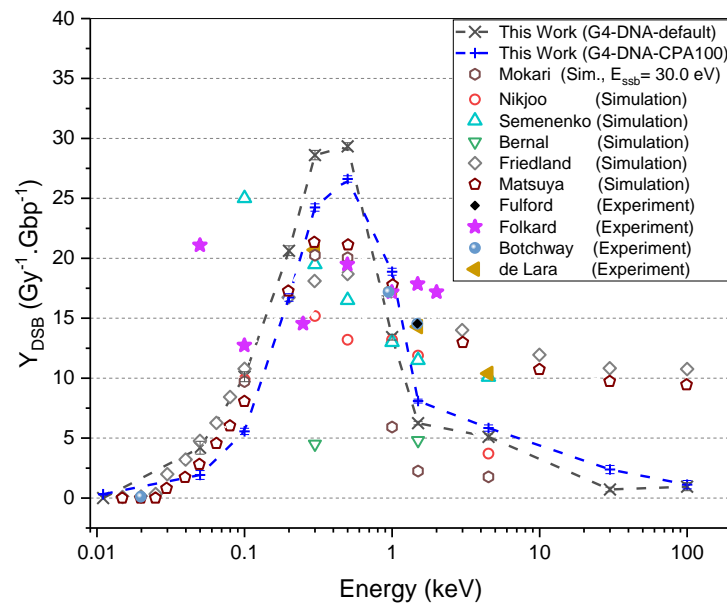
کمتر از  $0.7 \text{ keV}$  نتایج بازده دو رشته‌ای با سطح مقطع‌های تجربی کمتر از نتایج کد با سطح مقطع‌های اصلی است. اما برای انرژی‌های بیشتر از  $0.7 \text{ keV}$  برعکس است. دلیل این تفاوت‌ها در تولید الکترون‌های ثانویه کمتر در انرژی‌های ذکر شده برای سطح مقطع‌های انتخابی می‌باشد. همچنین تفاوت‌های مشاهده شده بین نتایج بازده شکست دورشته‌ای این کار و دیگر شبیه‌سازی‌ها را می‌توان به تفاوت هندسه DNA در کارهای مختلف، مدل‌های فیزیکی و نوع فرایندهای شیمیایی در نظر گرفته شده، و نیز پارامترها و معیارهای استفاده شده برای ثبت یک‌تک شکست ناشی از فرایندهای فیزیکی یا شیمیایی نسبت داد. به عنوان نمونه در کارهای نیکجو [۸]، و نیز در این پژوهش، معیار رخ دادن یک شکست انرژی آستانه و احتمال برهمکنش شیمیایی است، در حالیکه در کارهای فردلند و همکاران [۱۷] معیار اصلی احتمالات خطی است. همچنین در کد Geant4-DNA برای الکترون‌های کم‌انرژی، سطح مقطع یونیزاسیون و برانگیختگی نسبت به دیگر کدها کمتر است [۲۳] ولی سطح مقطع‌های تجربی CPA100 در برانگیختگی برای انرژی‌های الکترونی بیش از  $100 \text{ keV}$  حدود ده برابر Geant4-DNA است [۲۴]. همچنین مقادیر آهنگ تولید رادیکال‌های هیدروکسیل (در طرف دوم معادله شیمیایی) در Geant4-DNA بیش از مقادیر تجربی و آهنگ مصرف این رادیکال‌ها (در طرف اول معادله شیمیایی) کمتر از مقادیر تجربی می‌باشد [۲۵].



شکل ۲. در صد تعداد کل شکست‌ها یا احتمال ایجاد شکست‌های مستقیم یا غیرمستقیم به صورت تابعی از انرژی الکترون برحسب تعداد بخش‌های آسیب دیده (میانگین‌گیری شده به ازای یک الکترون).



شکل ۳. کمیت بازده SSB و DSB بر واحد Gbp به صورت تابعی از انرژی الکترون برای سطح مقطع‌های پیش‌فرض (G4-DNA-default) و (G4-DNA-CPA100).



شکل ۴. کمیت بازده شکست‌های دورشته‌ای به ازای  $P_{OH} = 0.13$  و  $E_{ssb} = 17.5 \text{ eV}$  (و نیز  $30 \text{ eV}$ ) به صورت تابعی از انرژی اولیه الکترون در مقایسه با سایر نتایج آزمایشگاهی و شبیه‌سازی.

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این کار سعی شده نسبت به کارهای قبل انجام شده در زمینه آسیب میکروسکوپ الکترونی به سلول، با در نظر گرفتن تمامی عوامل مثل برهمکنش‌های مستقیم الکترون‌های اولیه و ثانویه و هم‌چنین برهمکنش‌های غیرمستقیم رادیکال هیدروکسیل با DNA و انتخاب سطح مقطع‌های تجربی، دقت محاسبات بالاتر رفته و نتایج دقیق‌تری نسبت به شبیه‌سازی‌های قبلی برای بررسی شکست‌ها در DNA ارائه شود. در این پژوهش با در نظر گرفتن کلیه مراحل فیزیکی، فیزیکی-شیمیایی و شیمیایی پرتوهای الکترون با ماده، آسیب‌های اولیه DNA به وسیله الکترون‌های کم انرژی و کمیت بازده شکست‌های دو رشته‌ای که در پرتودرمانی و محاسبه آسیب پرتوهای یون‌ساز بسیار مهم است، با استفاده از انرژی‌های انباشت شده و توزیع آماری آنها در مولکول‌های DNA محاسبه شده‌است. هم‌چنین مشاهده می‌شود، نتایج به دست آمده با سطح مقطع‌های تجربی کد CPA100 نسبت به نتایج سطح مقطع‌های مدل اصلی Geant4-DNA، نزدیکی بهتری به نتایج تجربی دارند.

#### ۵. مراجع

- [1] D.T. Goodhead and H. Nikjoo, Track structure analysis of ultrasoft X-rays compared to high- and low-LET radiations, *Int. J. Radiat. Biol.* **55**, 513 (1989).
- [2] T. Friedrich et al., Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation, *J. Radiat. Res.* **54**, 494 (2013).
- [3] S. Incerti et al., Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Med. Phys.* **37**, 4692 (2010).
- [4] M. Beranl et al., Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit, *Phys. Med.* **31**, 861 (2015).
- [5] J. Baro et al., PENELOPE: an algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B* **100**, 31 (1995).
- [6] S. Agostinelli et al., Geant4—a simulation toolkit, *Nucl. Instr. Meth. Phys. A* **506**, 250 (2003).
- [7] W. Friedland et al., Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **711**, 28 (2011).
- [8] H. Nikjoo et al., Radiation track, DNA damage and response—a review, *Rep. Prog. Phys.* **79**, 116601 (2016).
- [9] M. Terrissol and A. Beaudre, Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water, *Radiation Protection and Dosimetry* **31**, 171 (1990).
- [10] J.R. Milligan et al., Characterization of the reaction rate coefficient of DNA with the hydroxyl radical, *Radiat. Res.* **146**, 510 (1996).
- [11] R.E. Dickerson et al., The Anatomy of A-, B-, and Z-DNA, *Science* **216**, 475 (1982).
- [12] M. Mokari et al., Track structure simulation of low energy electron damage to DNA using Geant4-DNA, *Biomed. Phys. Eng. Express* **4**, 065009 (2018).
- [13] A. Kellerer, *Fundamental of microdosimetry*, in *The Dosimetry of Ionizing Radiation*, Academic Press (1975).
- [14] R.F. Martin and W.A. Haseltine, Range of radiochemical damage to DNA with decay of iodine-125, *Science* **213**, 896 (1981).
- [15] V.A. Semenenko and R.D. Stewart, Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions, *Phys. Med. Biol.* **51**, 1693 (2006).
- [16] M.A. Bernal and J.A. Liendo, An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry, *Med. Phys.* **36**, 620 (2009).
- [17] W. Friedland et al., Monte Carlo simulation of the production of short DNA fragments by low-linear energy transfer radiation using higher-order DNA models, *Radiat. Res.* **150**, 170 (1998).
- [18] Y. Matsuya et al., Modeling of yield estimation for DNA strand breaks based on Monte Carlo simulations of electron track structure in liquid water, *J. Appl. Phys.* **126**, 124701 (2019).
- [19] J. Fulford et al., Yields of SSB and DSB induced in DNA by AIK ultrasoft X-rays and  $\alpha$ -particles: comparison of experimental and simulated yields, *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 1053 (2001).
- [20] M. Folkard et al., Measurement of DNA damage by electrons with energies between 25 and 4000 eV, *Int. J. Radiat. Biol.* **64**, 651 (1993).
- [21] S.W. Botchway et al., Induction and rejoining of DNA double-strand breaks in Chinese hamster V79-4 cells irradiated with characteristic aluminium K and copper L ultrasoft x-rays, *Radiat. Res.* **148**, 317 (1997).



- [22] C.M. De Lara et al., Dependence of the Yield of DNA Double-strand Breaks in Chinese Hamster V79-4 Cells on the Photon Energy of Ultrasoft X Rays, *Radiat. Res.* **155**, 440 (2001).
- [23] G. Famulari, et al., Microdosimetry calculations for monoenergetic electrons using Geant4-DNA combined with a weighted track sampling algorithm, *Phys. Med. Biol.* **62**, 5495 (2017).
- [24] M. C. Bordage, et al., Implementation of new physics models for low energy electrons in liquid water in Geant4-DNA, *Physica Medica* **32**, 1833 (2016).
- [25] M. Karamitros, et al., Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA, *Journal of Computational Physics* **274**, 841 (2014).