



شبیه‌سازی آسیب اولیه DNA توسط ذرات آلفا در مقایسه با پروتون‌ها و الکترون‌ها

حسین معینی^۱ و مجتبی مکاری^{۲*}

^۱ گروه فیزیک، دانشگاه شیراز، شیراز

^۲ گروه فیزیک، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء (ص) بهبهان، بهبهان

* خوزستان، بهبهان، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء (ص) بهبهان، گروه فیزیک، کدپستی: ۶۳۶۱۶-۴۷۱۸۹

چکیده:

برهم‌کنش پرتوهای یون‌ساز با سلول‌ها می‌تواند منجر به شکست‌های تکرار شونده و دور شونده و هم‌چنین آسیب بازها در DNA آنها شود. در این پژوهش، به منظور مطالعه این‌گونه آسیب‌ها، با استفاده از جعبه ابزار Geant4-DNA، تراپرد ذرات آلفای اولیه و ذرات ثانویه در آب مایع شبیه‌سازی شده است. بدین منظور با استفاده از مدل DNA از نوع B-DNA و یک محیط آب کروی شکل که در آن ذرات آلفا به صورت هم‌سانگرد از مرکز کره ساطع می‌شوند طبقه‌بندی انواع و پیچیدگی آسیب DNA صورت پذیرفت. بررسی نتایج احتمال انواع شکست‌ها برای انرژی‌های آلفا بین ۲ و ۲۰ MeV نشان می‌دهد که بیش از ۶۵٪ از موارد انباشت انرژی داخل DNA منجر به حداقل یکی از انواع شکست رشته‌ای می‌شود. در مقایسه با نتایج شبیه‌سازی‌ها و آزمایش‌های مختلف از کمیت بازده شکست دور شونده‌ای، نتایج این پژوهش از نقطه نظر مقدار و روند از سازگاری با داده‌های آزمایشی برخوردار است. مقایسه نتایج کمیت بازده تکرار شونده‌ای و دور شونده‌ای برای ذرات اولیه آلفا، پروتون، و الکترون به صورت تابعی از انتقال انرژی خطی (LET)، استقلال از نوع ذره به‌کار گرفته شده را نشان می‌دهد. این به نوبه خود نشان‌دهنده سهم غالب الکترون‌های ثانویه نسبت به ذرات اولیه می‌باشد.

کلمات کلیدی: ذره آلفا، شبیه‌سازی مونت کارلو، Geant4-DNA، آسیب DNA، شکست دور شونده‌ای.

مقدمه:

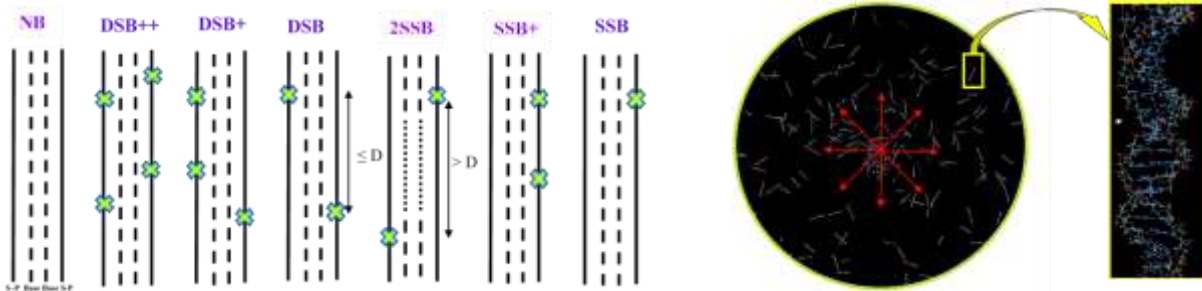
شناخت مشخصه‌های تابش یون‌ساز در بیوفیزیک، زیست پرتویی، و پزشکی نقش مهمی در درمان سرطان دارد. پرتودهی با یون‌های سبک، به‌واسطه توزیع دُز متمرکزتر آنها، با گذشت زمان مورد اقبال بیشتری واقع می‌شود. به غیر از پروتون‌ها، پرتودهی با یون‌های سبکی نظیر ذرات آلفا می‌تواند در مقابله با بعضی تومورها مفید واقع شود [۱]. انرژی انباشت ناشی از ذرات آلفا در طول مسیر حرکت آنها از دو تا سه مرتبه بزرگی نسبت به رادیونوکلیدهای تابش‌کننده الکترون که به‌طور متعارف در درمان هدفمند تومورها استفاده می‌شوند، برخوردار می‌باشد. از این‌رو استفاده از رادیونوکلیدهای تابش‌کننده ذرات آلفا، به‌واسطه انتقال انرژی خطی (LET) بالا و برد کوتاه پرتو، در درمان هدفمند



تومورها مورد توجه می‌باشد. تابش‌های کوتاه‌برد امکان هدف قرار دادن جمعیت‌های سلولی را با کمترین تاثیر بر سلول‌های سالم اطراف فراهم می‌آورند، در صورتی که تابش‌های با LET زیاد، با احتمال قابل توجه، منتهی به آسیب‌های عموماً غیرقابل ترمیم دور شته‌ای می‌شوند (عبور تنها تعداد کمی پرتو از داخل هسته سلول می‌تواند آنرا عقیم سازد). برهم‌کنش پرتوهای یون‌ساز با سلول‌ها می‌تواند اثرات بیوفیزیکی اولیه و دراز مدتی شامل مرگ سلولی، ناهنجاری ژنتیکی، و سرطان به همراه داشته باشد. نتایج آزمایشی از زیست پرتویی مولکولی و سلولی بیانگر این است که DNA می‌تواند در اثر پرتوها شکسته شده و تعداد و تنوع این شکست‌های ایجاد شده، خصوصاً از نوع دور شته‌ای، رابطه مستقیمی با اثرات زیستی تابش‌ها دارد [۲،۳]. اثرات اولیه تابش‌ها ناشی از برهم‌کنش‌های فیزیکی نظیر یونیزاسیون و برانگیختگی به علاوه واکنش‌های شیمیایی رادیکال‌ها به ویژه رادیکال هیدروکسیل می‌باشد [۴]. اهمیت اصلی مطالعه طیف دور شته‌ای شکست‌ها از این جهت است که این‌گونه شکست‌ها در صورت منتهی شدن به ترمیم ناقص و یا عدم ترمیم DNA، می‌توانند مرگ سلولی را به همراه داشته باشند [۵]. در مورد تابش آلفا، از لحاظ کلینیکی شکست دور شته‌ای به‌عنوان مهمترین آسیب در نظر گرفته می‌شود. این شکست‌های ایجاد شده توسط پرتو آلفا بسیار پیچیده بوده و مقاومت زیادی نسبت به ترمیم از خود نشان می‌دهند که آنها را از لحاظ ژنی مهلک‌تر از شکست‌های دیگر می‌سازد [۶]. از آنجا که بررسی کمی پارامترها و اثرات پرتو دهی تاکنون از راه مستقیم قابل بررسی نبوده است، روش‌های شبیه‌سازی به‌عنوان مکمل مطالعات آزمایشگاهی موجود، با کمک کدهایی مثل CPA100 [۷]، KURBUC [۵]، PARTRAC [۸] و Geant4 یا نسخه توسعه داده شده آن برای انرژی‌های در حد الکترون ولت در آب به نام Geant4-DNA [۹] به‌ترابرد پرتوها در محیط پرداخته و به فهم رابطه میان نوع تابش و میزان انواع آسیب‌ها کمک می‌کنند. در پژوهش حاضر، ذرات اولیه آلفا با انرژی‌های ۲ تا ۲۰ MeV به همراه ذرات ثانویه در آب مایع ترابرد و شبیه‌سازی شده‌اند. این محدوده انرژی انتخاب شده، انرژی‌های متوسط آلفا در حدود ۶،۸، ۷،۸، ۸، و ۵،۷ MeV می‌باشند پوشش می‌دهد. کمیت‌های بازده بر واحد دز و بر واحد نوکلئوتید با تعدادی داده‌های شبیه‌سازی و آزمایشی موجود مقایسه شده و مقایسه‌ای از نتایج کمیت بازده به‌دست آمده در این کار با نتایج مربوط به پروتون‌ها [۱۰] و الکترون‌های [۱۱] اولیه صورت می‌گیرد.

مواد و روش‌ها:

این کار به کمک کد Geant4-DNA که بر پایه Geant4 V10.04 توسعه داده شده انجام گرفته است. این کد امکان شبیه‌سازی ترابرد پرتوها را در محیط‌های کوچک در ابعاد DNA یعنی محدوده نانومتری فراهم می‌آورد و توانایی محاسبه مسیر و برهم‌کنش‌های فیزیکی و شیمیایی ذرات را در محیط آب (معادل محیط سلول) دارد.



شکل شماره (۱): تعداد ۲۰۰ رشته DNA که در محیط کروی آب نمونه‌سازی شده‌اند (راست) و انواع شکست‌های تکرار شده‌ای او دورشته‌ای ساده و پیچیده DNA (چپ) [۵].

فرایندهای مهم در محاسبات آسیب DNA در این کار شامل الاستیک، یونیزاسیون، برانگیختگی و آبشارهای اوژه بوده و ذرات تا محدوده تعریفی هندسه مادر و انرژی برش برابر شده‌اند. مطابق سطح مقطع‌های پیش فرض کد، الکترون‌ها تا انرژی برش $7/4 \text{ eV}$ برابر شده و با رسیدن به انرژی‌های کمتر انرژی باقی‌مانده خود را به صورت یکجا و موضعی انباشت می‌کنند. مدل‌های به کار رفته برای برهم‌کنش آلفا شامل برانگیختگی الکترونی ($1 \text{ keV} - 400 \text{ MeV}$)، پراکندگی هسته‌ای ($1 \text{ MeV} - 100 \text{ eV}$) و یونیزاسیون ($0 - 400 \text{ MeV}$) می‌باشند. مدل‌های برهم‌کنش الکترون، پروتون، و اتم هیدروژن و محدوده‌های انرژی متناظر آنها پیشتر در [۱۰] تشریح شده‌اند. در این کار، پرتوهای آلفا به صورت همسانگرد از مرکز کره آب به شعاع $3 \mu\text{m}$ که برابر میانگین شعاع هسته سلول‌های پستانداران است تولید شدند (شکل ۱- راست). پس از شبیه‌سازی پرتوها در محیط آب، مختصات و انرژی انباشت برهم‌کنش‌های فیزیکی و مختصات رادیکال‌های شیمیایی تولیدی در محیط آب بعد از 1 ns در کره آب استخراج شد. پس از شبیه‌سازی پرتوها، نوع شکست‌ها با توجه به تقسیم‌بندی نیکجو و همکاران (شکل ۱- چپ) محاسبه شد. پس از اتمام مرحله فیزیکی، در مرحله شیمیایی رادیکال‌ها و مولکول‌های شیمیایی $H_2O_2, H_2, e_{aq}^-, OH^-, OH^\cdot, H^+, H^\cdot$ در محیط تولید می‌شوند که به دلیل سهم عمده رادیکال OH^\cdot (یا هیدروکسیل) در آسیب DNA، از اثر بقیه رادیکال‌ها چشم‌پوشی شده است [۵]. مدل DNA به کار رفته از نوع B-DNA انتخاب شده است که یکی از عمومی‌ترین انواع DNA دورشته‌ای یافت شده در سلول‌های زنده می‌باشد [۱۲]. DNA مورد استفاده به طول 216 bp (هر جفت باز $3,4 \text{ \AA}$ است) و قطر 23 \AA در نظر گرفته شده

¹Single Strand Break (SSB)

²Double Strand Break (DSB)



است. به منظور بالا بردن دقت آماری کار، داخل کره آب به تعداد زیاد از مولکول DNA نمونه‌سازی شده است. این نمونه‌ها به صورت کاملاً تصادفی در نقاط و جهت‌گیری‌های مختلف در کره از طریق روش μ -randomness تولید شدند [۱۳]. نمونه‌سازی با دو آزمون سنجیده شد. در آزمون اول نسبت انرژی انباشت در کره اصلی به حجم آن و نسبت انرژی انباشت در DNAها به حجم آنها مقایسه شد. در آزمون دوم معکوس میانگین انرژی ویژه $\frac{1}{Z_f}$ با فرکانس انرژی‌های انباشت $f (> 0)$ مقایسه شد [۱۴]. برای اینکه آسیب مستقیم در جریان برهم‌کنش پرتو با DNA رخ دهد، انرژی آستانه $E_{ssb} = 17.5 \text{ eV}$ در نظر گرفته شد که معمول‌ترین مقدار استفاده شده برای انرژی آستانه می‌باشد [۱۵]. برای احتساب برهم‌کنش رادیکال هیدروکسیل با گروه‌های شکر-فسفات نیز احتمال 0.13 با توجه به نتایج کارهای قبل در نظر گرفته شد [۱۶].

نتایج :

پس از انجام مراحل شبیه‌سازی، استخراج آسیب‌های DNA توسط یک الگوریتم و با استفاده از مقدار کل انرژی انباشت در هر نوکلئوتید و یا موقعیت رادیکال‌هایی که به محدوده شعاعی DNA رسیده‌اند و نیز با در نظر گرفتن فرضیات ذکر شده در قسمت قبل، انجام شد. در جدول ۱ نتایج نسبی شکست‌های DNA برای هر یک از انواع شکست‌های شکل ۱ محاسبه شده است. شکل ۲-الف نتایج کمیت بازده DSB^3 را در مقایسه با تعدادی از شبیه‌سازی‌ها و آزمایش‌های دیگر به صورت تابعی از انرژی آلفا نشان می‌دهد. این نتایج از نزدیکی و سازگاری با داده‌های تجربی فرانکنبرگ^۴ [۱۷] و نیروی^۵ [۱۸] برخوردارند. مقدار اختلاف بازده دورشته‌ای نتایج ما با اندازه‌گیری‌های فرانکنبرگ بین $1/11$ تا $2/19$ ($13/37\%$ تا $30/17\%$) و نیروی بین $0/17$ تا $1/33$ ($2/26\%$ تا $19/19\%$) است که این اختلاف برای کارهای دیگر شبیه‌سازی در مقایسه با مراجع تجربی ذکر شده، بیش از $80/73\%$ است. شکل ۲-ب نتایج کمیت بازده تکرشته‌ای و دورشته‌ای را برای ذرات مختلف به صورت تابعی از کمیت LET نشان می‌دهد. نتایج این داده‌ها محدوده $0/1$ تا $keV/\mu m$ $156/5$ را برای این کمیت‌ها در بر می‌گیرند.

جدول ۱: کمیت بازده نسبی برای آسیب‌های مختلف پرتوهای آلفا ۲ تا ۲۰ MeV.

E_a MeV	LET keV/ μm	بدون شکست %	SSB %	SSB+ %	2SSB %	DSB %	DSB+ %	DSB++ %	SSB _c %	DSB _c %
--------------	---------------------	----------------	----------	-----------	-----------	----------	-----------	------------	-----------------------	-----------------------

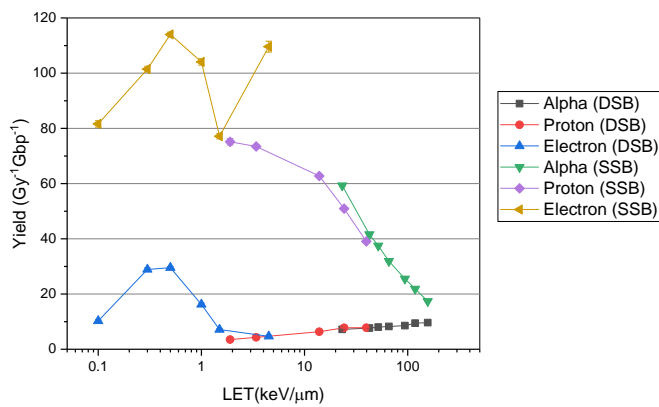
^۳Yield

^۴ Frankenberg

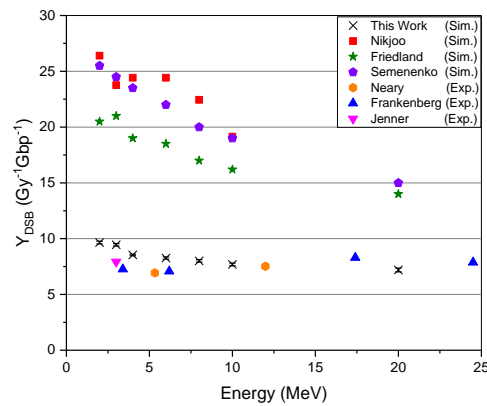
^۵ Neary



۲	۱۵۶/۵	۵/۷۸	۱۴/۶۱	۵/۲۶	۱۸/۳۷	۱۵/۴۶	۱۷/۰۴	۲۳/۴۸	۶۱/۷۸	۷۲/۳۸
۳	۱۱۸/۲	۷/۹۵	۱۸/۵۸	۴/۹۷	۲۰/۴۳	۱۵/۴۰	۱۵/۱۶	۱۷/۵۱	۵۷/۷۵	۶۷/۹۶
۴	۹۳/۹	۱۱/۵۱	۲۱/۷۲	۵/۲۹	۲۰/۰۶	۱۴/۲۵	۱۳/۲۶	۱۳/۹۱	۵۳/۸۶	۶۵/۶۰
۶	۶۵/۸	۱۷/۰۰	۲۵/۷۳	۴/۶۹	۱۹/۹۳	۱۲/۸۰	۱۰/۸۵	۹/۰۰	۴۸/۹۰	۶۰/۸۰
۸	۵۱/۹	۲۰/۹۵	۲۸/۹۳	۴/۱۶	۱۹/۲۷	۱۱/۲۲	۹/۱۴	۶/۳۳	۴۴/۷۵	۵۷/۹۵
۱۰	۴۲/۶	۲۴/۹۵	۲۹/۹۰	۳/۹۳	۱۸/۱۴	۱۰/۹۴	۷/۷۹	۴/۳۶	۴۲/۴۷	۵۲/۶۰
۲۰	۲۳/۲	۳۵/۹۹	۳۲/۹۳	۳/۳۹	۱۴/۰۹	۷/۷۳	۴/۵۹	۱/۲۹	۳۴/۶۷	۴۳/۱۹



(ب)



(الف)

شکل شماره (۲): (الف) نتایج شبیه‌سازی کار حاضر برای کمیت بازده DSB در مقایسه با شبیه‌سازی‌های نیکجو با کدهای PITS و CPA100 [۱۹]، فریدلند با کد PARTRAC [۲۰]، سِمننکو با یک الگوریتم MCDS [۲۱]، و کارهای تجربی نیری [۲۲]، فرانکنبرگ [۱۷]، و نیر^۸ [۲۳]. (ب) نتایج شبیه‌سازی کمیت بازده ذرات آلفا در مقایسه با نتایج پروتون [۱۰] و الکترون [۱۱].

بحث و نتیجه‌گیری :

تحلیل نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد که برای انرژی‌های کمتر از ۱۰ MeV، جمع احتمالاتی انواع مختلف شکست با نرخ‌های در حدود ۲/۴٪ بر واحد MeV کاهش می‌یابد و احتمال شکست SSB با نرخ‌های در حدود ۹/۸٪/Ea بر واحد MeV افزایش می‌یابد. این در حالی است که احتمال شکست‌های SSB+ و 2SSB بستگی محسوسی به انرژی ذره آلفا نشان نمی‌دهد. از

^۱ Friedland

^۲ Semenenko

^۸ Jenner



این‌رو، این کاهش احتمال شکست‌های DSB، DSB+، و DSB++ (به ترتیب با نرخ‌های $3/2/E\alpha$ ، $5/8/E\alpha$ و $11/8/E\alpha$ -) است که در تقابل با نرخ افزایش SSB نرخ شکست کلی $2/4\%$ بر واحد MeV را نتیجه می‌دهد. شکل ۲-الف مقایسه‌ای بین نتایج کمیت بازده دورشته‌ای این پژوهش با نتایج کارهای تجربی و شبیه‌سازی‌های دیگر انجام داده‌است. نتایج پژوهش ما از سازگاری بهتری با داده‌های تجربی برخوردارند، هر چند کار تجربی نیز تنها شامل یک داده می‌باشد که امکان استنتاج در مورد تغییرات کمیت بازده بر حسب انرژی را نمی‌دهد. شکل ۲-ب نتایج کمیت بازده DSB این پژوهش را برای ذرات آلفا، پروتون، و الکترون به ترتیب در محدوده انرژی‌های ۲ تا ۲۰ MeV، ۰٫۵ تا ۲۰ MeV، و ۰٫۱ تا ۴٫۵ keV نشان می‌دهد. بدین ترتیب، با کاربرد پروتون‌های ۱ تا ۲۰ MeV و ذرات آلفای ۲ تا ۲۰ MeV، کمیت بازده $2/75 + \ln(LET) \times 1/36$ به صورت تابعی از LET مورد انتظار می‌باشد. با این وجود، کمیت بازده دورشته‌ای را می‌توان در محدوده وسیعی از LET مربوط به پروتون و آلفا ثابت در نظر گرفت. الگوی زیگزاگ مشاهده شده برای الکترون‌های کم انرژی ناشی از سطح مقطع‌ها و نرخ واکنش‌های شیمیایی و همچنین طول‌های تابش در Geant4 می‌باشد [۲۴]. مقایسه نتایج کمیت بازده تکرار شده‌ای و دورشته‌ای برای ذرات اولیه آلفا، پروتون، و الکترون به صورت تابعی از LET، استقلال از نوع ذره به کار گرفته شده را نشان می‌دهد. نتایج بازده شکست نه تنها به LET که به آسیب غیرمستقیم رادیکال‌های هیدروکسیل نیز بستگی دارد که این به نوبه خود وابسته به الکترون‌های ثانویه حرارتی می‌باشد و بیانگر سهم غالب الکترون‌های ثانویه در ایجاد آسیب می‌باشد. به طور کلی دلایل تفاوت نتایج کار ما و کدهای دیگر (شکل ۲-الف) در تفاوت مدل‌های فیزیکی و شیمیایی Geant4-DNA با کدهای دیگر، نوع فرایندهای شیمیایی مورد توجه در شبیه‌سازی، هندسه DNA و نوع انتخاب فرضیات و پارامترها است. به عنوان مثال در کارهای نیکجو معیار اصلی انرژی آستانه و احتمال برهمکنش شیمیایی دقیق برای شکست است [۷] ولی در کارهای فریدلند معیار اصلی احتمالات خطی است [۸]. در این پژوهش با در نظر گرفتن کلیه برهم‌کنش‌های فیزیکی و شیمیایی پرتو با ماده (با فرضیات کامل‌تر نسبت به کارهای شبیه‌سازی قبلی و همچنین با توجه به قدرت کد Geant4-DNA)، همچنین انتخاب هندسه و DNA مشابه با کارهای تجربی، آسیب‌های اولیه DNA به وسیله پرتوهای آلفا محاسبه شده و سعی شده نسبت به شبیه‌سازی‌های پیشین در زمینه آسیب پرتوهای آلفا در DNA، با در نظر گرفتن تمامی عوامل مثل برهم‌کنش‌های مستقیم پرتوهای اولیه و ثانویه و همچنین برهم‌کنش‌های غیرمستقیم رادیکال هیدروکسیل با DNA، نتایج دقیق‌تری برای بررسی شکست‌ها در DNA ارائه شود.

مراجع:

- [1] Brahme, A., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **58**, 603–616, 2004.
- [2] Hofer, K. G., Schneiderman, M. H. & Lin, X., *Radiat. Res.* **153**, 428-435, 2000.
- [3] De Lara, C. M., et al., *Radiat. Res.* **155**, 440-448, 2001.
- [4] Nikjoo, H. & Uehara, S., *Track Structure Studies of Biological Systems*, New York: Marcel Dekker (2004).



- [5] Nikjoo, H., *et al.*, *Rep. Prog. Phys.*, **79**, 116601, 2016.
- [6] Franken, N. A., *et al.*, *Oncology Reports* **27**, 769-774, 2012.
- [7] Nikjoo H., *et al.*, *Radiation Research* **156**, 577-583, 2001.
- [8] Friedland, W., *et al.*, *Sci. Rep.* **7**, 45161, 2017.
- [9] Incerti, S., *et al.*, *Medical Physics* **37**, 4692-4708, 2010.
- [10] Mokari, M., *et al.*, *Phys. Med. Biol.* **63**, 175003, 2018.
- [11] Mokari, M., *et al.*, *Biomed. Phys. Eng. Express* **4**, 065009, 2018.
- [12] Meylan, S., *et al.*, *Computer Physics Communications* **204**, 159-169, 2016.
- [13] Kellerer, A., *Fundamental of microdosimetry*, Academic Press 77-162, 1975.
- [14] H. Nikjoo, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **71**, 467-483, 1997.
- [15] Charlton, D., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **56**, 1-19, 1989.
- [16] Milligan, J. R., *et al.*, *Radiation Research* **146**, 510-513, 1996.
- [17] Frankenberg, D., *et al.*, *Radiation Research* **151**, 540-549, 1999.
- [18] Neary, G. J., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.*, **22**, 527-537, 1972.
- [19] Nikjoo, H., *et al.*, *Radiation Research* **156**, 577-583, 2001.
- [20] Friedland, W., *et al.*, *Radiat. Phys. Chem.* **72**, 279-286, 2005.
- [21] Semenenko, V., Stewart, R., *Phys. Med. Biol.* **51**, 1693-1706, 2006.
- [22] Neary, G. J., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **22**, 527-537, 1972.
- [23] Jenner, T. J., *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **64**, 265-273, 1993.
- [24] Francis, Z., *et al.*, *Nuc. Inst. Methods in Phys. Res. B* **269**, 2307-2311, 2011.