

## شبیه‌سازی انواع آسیب DNA و بسامد آنها، توسط یون‌های کربن

حسین معینی<sup>۱</sup> و مجتبی مکاری<sup>۲</sup>

۱. بخش فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز

۲. گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء(ص) بهبهان، بهبهان

پست الکترونیکی: h.moeini@shirazu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۱/۰۵؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۲/۰۳/۱۴)

### چکیده:

توزیع دز پرتو یون کربن، در مقایسه با پرتوهای هادرونی سبک‌تر، از مزیت درمانی برخوردار است که به دلیل اثر زیستی نسبتاً بالای این یون‌ها در بافت تومور است. در این مطالعه، با شبیه‌سازی برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی یون‌های کربن در یک حجم کروی آب با ابعاد سلولی، تعداد میانگین انرژی‌های انباشت به ازای واحد دز برای هر قطعه DNA متشکل از ۲۱۶ جفت باز به صورت تابعی از انرژی انباشت در آن قطعه استخراج و بسامد شکست‌های چندگانه از حیث تعدد مراکز شکست در DNA به صورت تابعی از انرژی کربن به دست آمده است. همچنین بازده شکست انواع شکست‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای به صورت تابعی از انرژی انباشت در قطعه DNA محاسبه شده و به طور مشخص میانگین شکست‌های ساده تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای در هر قطعه بر حسب انرژی انباشت در آن قطعه مقایسه شده است.

**واژه‌های کلیدی:** بازده شکست، آسیب DNA، کد Geant4-DNA، یون کربن، روش میو-رندومنس

### ۱. مقدمه

شکست‌های DSB از انواع دیگر بیشتر است که خود به دلیل احتمال بالاتر ترمیم ناپذیری این شکست‌ها است. تفاوت‌های ذاتی پرتوهای یونیزان مختلف، از لحاظ تأثیرگذاری زیستی آنها، ریشه در ساختار میکروسکوپیکی مسیر آنها در بافت و نیز برهمکنش‌های مرتبط با آنها دارد. محدودیت‌های پارامترهای کیفی تابش نظیر LET در پیش‌بینی و توصیف میزان اثرگذاری زیستی پرتوهای مختلف، لزوم شناسایی مشخصه‌های زیستی مرتبط با ساختارهای میکروسکوپی مسیر ذرات داخل بافت را در قیاس مستقیم با اثرگذاری زیستی آن پرتوها پررنگ‌تر می‌کند [۱-۴]. بدین جهت، شبیه‌سازی مونت کارلوی پرتوهای یونیزان در ارتباط با ساختارهای زیستی

اثر تابش‌های یونیزان بر ساختارهای زنده شامل اثرات آنی و تأخیری است که منتهی به آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم می‌شود. اثرات فیزیکی تابش‌های یونیزان مرتبط با یونش و برانگیختگی بوده و اثرات شیمیایی به واسطه واکنش رادیکال‌های شیمیایی (به‌ویژه رادیکال هیدروکسیل) در محیط بافت هستند که می‌توانند منجر به شکست DNA شوند. آسیب‌های DNA به دو نوع ساده و پیچیده طبقه‌بندی شده و مشتمل بر شکست‌های تک‌رشته‌ای (SSB) و دورشته‌ای (DSB) و نیز شکست بازی می‌شوند. احتمال مرگ سلولی به واسطه

شکست برای آسیب‌های مختلف با محاسبه سهم یون‌های کربن و الکترون‌های ثانویه به دست آمده است. اهمیت انجام این پژوهش امکان ارزیابی جامعی از اثرات این پرتو با استفاده از کد Geant4-DNA و با در نظر گرفتن هر دو سهم برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی در سلول است که لزوم انجام این کار را خصوصاً با توجه به دقت و فراگیری استفاده از این کد، حائز اهمیت کرده است.

## ۲. روش کار

با استفاده از کد Geant4-DNA، یون‌های کاملاً یونیده کربن و ذرات ثانویه در آب مایع ترابرد شده و آسیب‌های DNA در مقیاس نانومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه با توجه به این که سطح مقطع‌های CPA100 نسبت به موارد پیش فرض Geant4-DNA از انطباق بهتری با مقادیر تجربی برای قدرت توقف‌آب مایع برخوردارند [۴] و [۱۶]، از سطح مقطع‌های G4DNACPA100ElasticModel، G4DNACPA100ExcitationModel و G4DNACPA100IonizationModel به ترتیب برای پراکندگی کشسان، برانگیختگی، و یونش الکترون‌ها استفاده شده است. برای یونش کربن‌ها نیز از مدل G4DNARuddIonisationExtendedModel استفاده شده است [۱۷] و فقط سهم رادیکال‌های هیدروکسیل که فراوانی بیشتری نسبت به رادیکال‌های دیگر دارند در نظر گرفته شده است. سلول شبیه‌سازی شده یک کره آب به قطر ۶ میکرومتر است (شکل ۱) که میانگینی از اندازه سلول‌های انسان (۲ تا ۱۱/۱ میکرومتر) است.

مولکول‌های دورشته‌ای مورد استفاده، که از نوع B-DNA انتخاب شده و متشکل از ۲۱۶ جفت‌باز<sup>۴</sup> (۴۳۲ نوکلئوتید) هستند، داخل محیط کره آب به روش میو-رندمنس [۱۸]

میکروسکوپی می‌تواند، در کنار روش‌های تجربی موجود، به فهم مسائلی از جمله میزان اثرپذیری وابسته به کیفیت پرتوها کمک کند. کد Geant4-DNA که مبتنی بر کد Geant4 برای شبیه‌سازی برهمکنش ذره با ماده است [۵]، امکان مطالعه اثرات زیستی پرتوها را با احتساب انرژی‌های انباشت بسیار پایین در حد الکترون‌ولت فراهم کرده است. از جمله تحقیقات انجام شده با استفاده از Geant4-DNA می‌توان به بررسی اثر پرتو پروتون در هسته سلول فیروبلست توسط میلان و همکاران [۶] و نیز مطالعه آسیب DNA ناشی از تابش الکترون و پروتون در هسته باکتری با استفاده از مدل کامل ژنوم سلول اشریچیا کلی<sup>۱</sup> توسط لامپه و همکاران [۷] و همچنین پژوهش‌های مکاری و همکاران [۸-۱۰] و معینی و همکاران [۱۱ و ۱۲] با پرتوهای پروتون، الکترون و آلفا در DNA و سلول اشاره کرد. در خصوص پژوهش‌ها در زمینه یون‌های کربن که در سال‌های اخیر انجام شده است، به کارهای شبیه‌سازی طالعی [۱۳] با کد MCDS، احمدی گنجه و همکاران [۱۴] با کد Geant4-DNA و پژوهش تجربی دیلان و همکاران [۱۵] در سلول‌های همستر چینی می‌توان اشاره کرد. یون‌های کربن در مقایسه با پروتون از مزیت‌هایی نسبی برخوردارند؛ از جمله افزایش اثرگذاری بیولوژیکی نسبی<sup>۲</sup> (RBE) در انتهای مسیر پرتو (قله براگ) و نیز کاهش نسبی آن در ورود به بافت سالم. در این مطالعه، تراکنش یون‌های کربن در آب در بازه انرژی ۸ تا ۸ MeV/u با استفاده از کد Geant4-DNA شبیه‌سازی شده و آسیب‌های DNA با منشأ فیزیکی و شیمیایی به روش میو-رندمنس<sup>۳</sup> محاسبه شده‌اند. بدین منظور، بازده نسبی

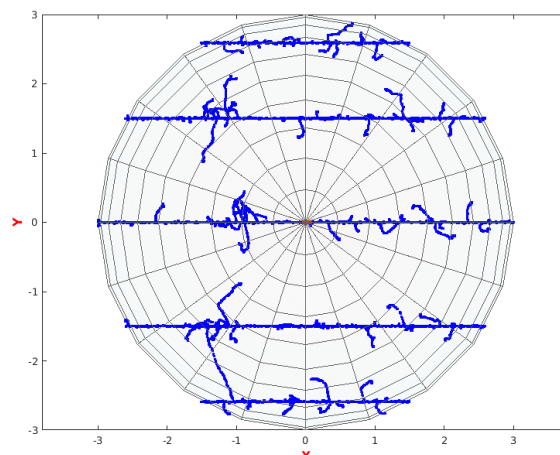
۱. Escherichia coli

۲. Relative Biological Effectiveness

۳.  $\mu$ -randomness

۴. Base-pair (bp)

شکل نشانگر تعداد میانگین انرژی انباشت در بازه  $20 \text{ eV}$  حول آن نقطه است. شکل ۳ توزیع تعداد انرژی‌های انباشت را که مقدار آنها در هر نقطه از شکل بیشتر از مقدار انرژی انباشت (مقادیر نشان شده توسط محور افقی) در قطعه DNA به طول  $216$  جفت باز باشد نمایش می‌دهد. نتایج به ازای واحد دز و به واسطه پرتودهی با یون‌های کربن با انرژی‌های اولیه  $8$  تا  $256 \text{ MeV/u}$  نشان داده شده‌اند. شکل ۴ احتمال شکست DNA توسط یون‌های کربن را برای تعداد نقاط شکست مختلف نشان می‌دهد. شکل ۵ نتایج بازده نسبی شکست را به صورت تابعی از میزان انرژی انباشت الکترون‌های ثانویه برای انواع مختلف شکست نشان می‌دهد. در استخراج این نتایج، هر رخداد شامل تمام فرایندهای مربوط به تولید یک یون کربن برحسب نوع شکست‌ها و انرژی انباشت کلی که ایجاد می‌کند مورد تحلیل قرار گرفته است. به عنوان مثال، جدول ۱ توزیع انواع شکست DNA را بر حسب میزان انرژی انباشت در تعداد  $20$  هزار قطعه DNA به واسطه یون‌های کربن با انرژی  $256 \text{ MeV/u}$  نشان می‌دهد. داده‌های ستون NB (بدون شکست) نشان می‌دهند که برای یون‌های کربن  $256 \text{ MeV/u}$ ، بیش از نیمی از موارد انباشت انرژی در صورتی که به طور میانگین بیشتر از حدود  $20 \text{ eV}$  باشند منجر به نوعی از شکست رشته‌ای می‌شوند. بیشتر موارد انرژی انباشتی که منتهی به شکست شده‌اند در بازه  $40 \text{ eV}$  -  $20$  بوده و منجر به شکست SSB شده‌اند و بیشینه بسامد شکست‌های SSB+, DSB, DSB+, 2SSB در بازه  $150 \text{ eV}$  -  $100$  اتفاق افتاده‌اند. شکل ۶ میانگین عددی تعداد شکست در هر قطعه DNA را برای انواع شکست SSB و DSB حاصل از یون‌های کربن با انرژی‌های مختلف اولیه به صورت تابعی از انرژی انباشت در هر قطعه نشان می‌دهد.

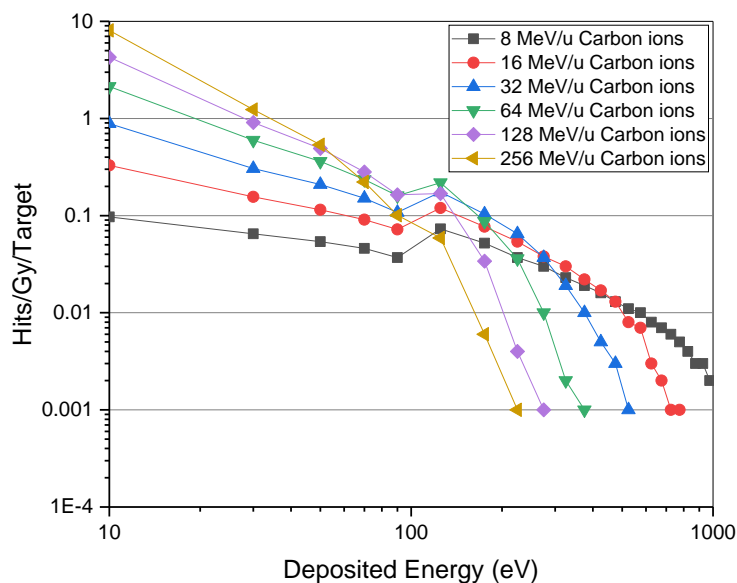


شکل ۱. کره آب شبیه‌سازی شده به عنوان سلول. برای نمونه ۵ پروتون کربن تراورد شده نشان داده شده است.

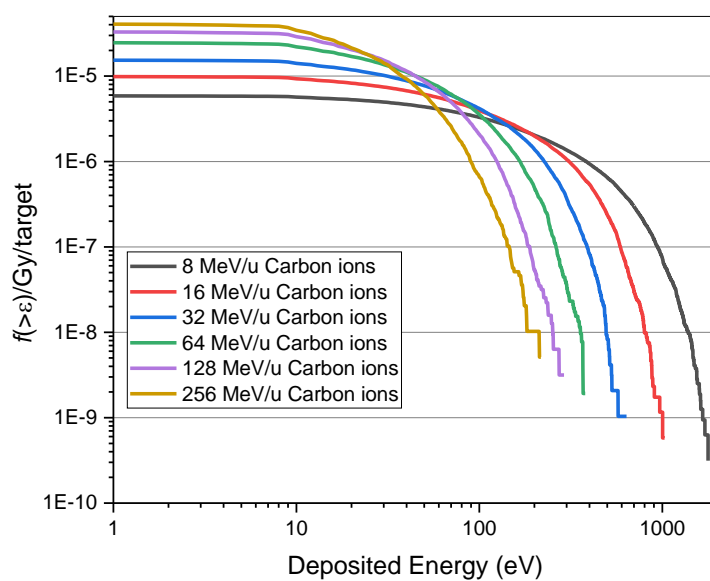
نمونه‌گیری و توزیع آماری شده و بازده شکست DSB محاسبه شد. همچنین انرژی آستانه  $17.5 \text{ eV}$  برای ایجاد شکست تک‌رشته‌ای (در تطابق با مدل‌سازی داده‌های آزمایشی توسط مارتین و هسلتین [۱۹]) و احتمال  $13\%$  برای این که واکنش شیمیایی رادیکال هیدروکسیل منتهی به شکست تک‌رشته‌ای شود (در تطابق با نتایج آزمایشی کانداپا و همکاران [۲۰]) در نظر گرفته شده است. انواع آسیب DNA و طبقه‌بندی آنها در مرجع [۸] توضیح داده شده است.

### ۳. نتایج

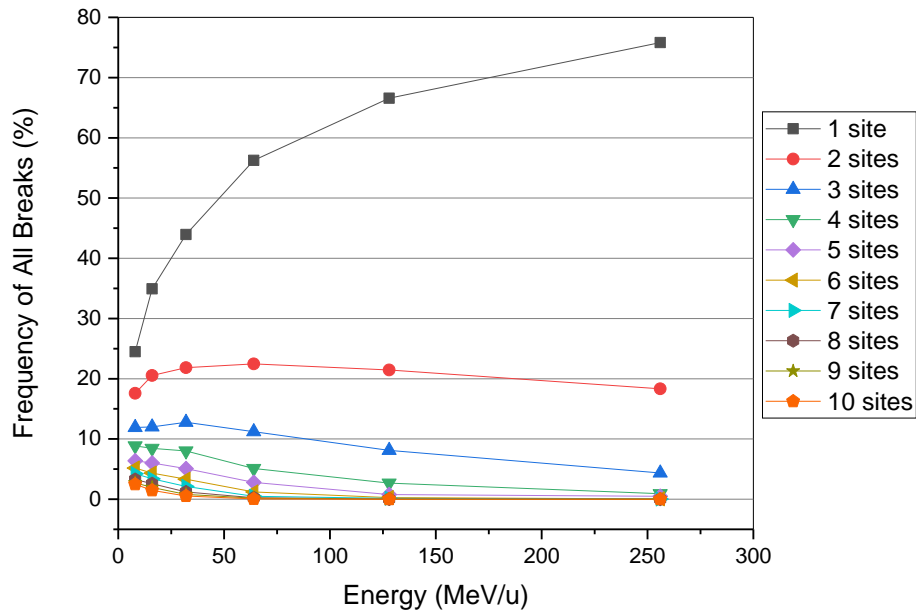
شکل ۲ تعداد (بسامد) انرژی‌های انباشت بر واحد دز در قطعه DNA به طول  $216$  جفت باز و قطر  $2/3$  نانومتر را برحسب انرژی کل انباشت در قطعه DNA نشان می‌دهد. قابل ذکر است که نتایج این شکل پس از وزن کردن هر مقدار بسامد بر اساس اندازه بازه انرژی متناظر به دست آمده است؛ بدین معنی که برای بازه‌های  $20 \text{ eV}$  ضریب وزنی ۱ در نظر گرفته شده و برای نقاطی که متناظر با بازه‌های بزرگ‌تر انرژی انباشت در این شکل هستند ضریب وزنی بزرگ‌تر از ۱ که متناسب با عرض بازه باشد در نظر گرفته شده است. بر این اساس، هر نقطه در این



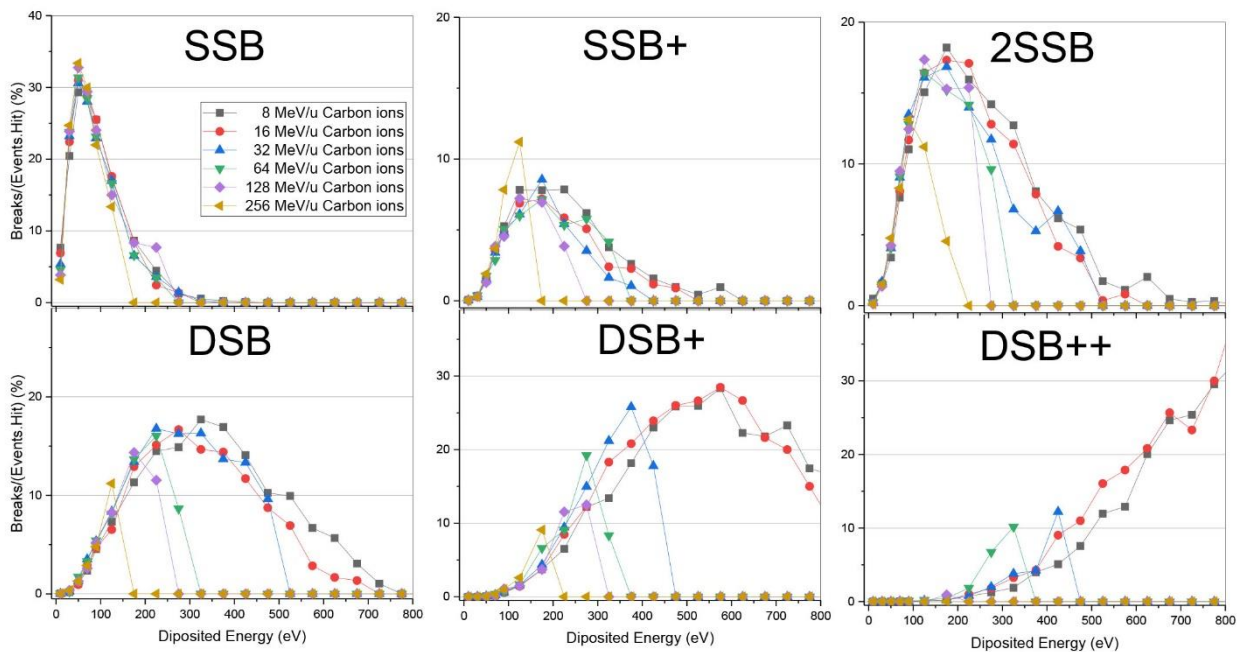
شکل ۲. تعداد انرژی‌های انباشت بر واحد دز در قطعه DNA به طول ۲۱۶ جفت باز و قطر ۲٫۳ نانومتر به صورت تابعی از میزان انرژی انباشت در قطعه DNA، به واسطه پرتودهی با یون‌های کربن ۸ تا ۲۵۶ MeV/u.



شکل ۳. توزیع انرژی‌های انباشت (که مقدار آنها در هر نقطه بیشتر از مؤلفه افقی آن نقطه در این شکل، یعنی میزان انرژی انباشت در قطعه DNA باشد) بر واحد دز در قطعه DNA به طول ۲۱۶ جفت باز و قطر ۲٫۳ نانومتر، پرتودهی شده با یون‌های کربن ۸ تا ۲۵۶ MeV/u.



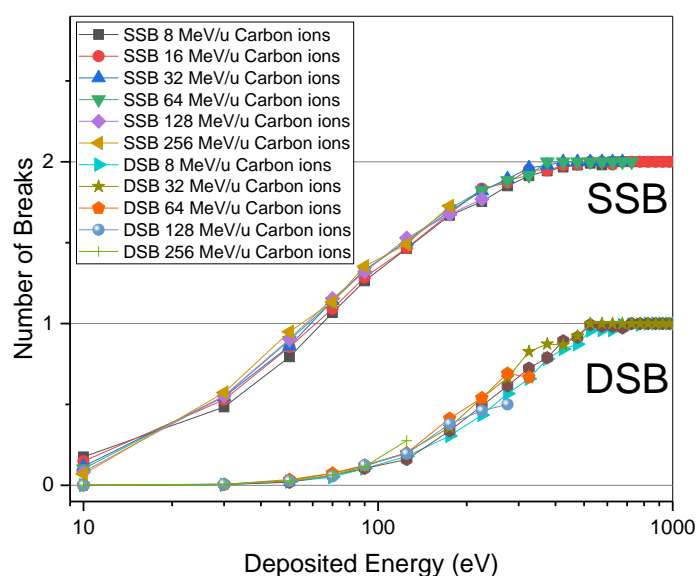
شکل ۴. احتمال ایجاد شکست مستقیم یا غیرمستقیم برحسب انرژی یون‌های کربن. نتایج میانگین‌گیری شده به ازای هر یون کربن، برای ۱ تا ۱۰ نقطه شکست در DNA نشان داده شده‌اند.



شکل ۵. شبیه‌سازی Geant4-DNA برای بازده نسبی شکست رشته‌ای برحسب مقدار انباشت انرژی در DNA ها، برای شکست‌های با پیچیدگی‌های مختلف و با فرض انرژی آستانه ۱۷,۵ eV برای شکست مستقیم و احتمال شکست ۱۳٪ برای شکست غیرمستقیم.

جدول ۱. توزیع انواع شکست بر اساس انرژی ذخیره شده در تعداد ۲۰۰۰۰ رشته DNA به طول ۲۱۶ bp برای یونهای کربن با انرژی اولیه ۲۵۶ MeV/u.

DSB++	DSB+	DSB	2SSB	SSB+	SSB	NB	تعداد انرژی انباشت (eV)	انرژی انباشت (eV)
۰	۱	۵	۳۱	۷	۱۰۴۳	۱۲۴۲۴	۱۳۵۱۱	۲۰-۰
۰	۱	۲۱	۷۸	۱۷	۱۳۷۱	۱۳۸۵	۲۸۷۳	۴۰-۲۰
۰	۲	۴۰	۱۳۲	۴۰	۱۰۱۸	۳۲۲	۱۵۵۴	۶۰-۴۰
۰	۳	۴۶	۱۶۸	۶۸	۵۲۱	۸۰	۸۸۶	۸۰-۶۰
۰	۱۱	۵۴	۱۲۹	۴۷	۲۴۹	۲۸	۵۱۸	۱۰۰-۸۰
۰	۱۶	۸۸	۱۸۵	۷۷	۱۶۰	۷	۵۳۳	۱۵۰-۱۰۰
۲	۸	۳۱	۳۳	۱۵	۱۸	۱	۱۰۸	۲۰۰-۱۵۰
۰	۳	۳	۴	۱	۲	۰	۱۳	۲۵۰-۲۰۰
۱	۱	۰	۲	۰	۰	۰	۴	۳۰۰-۲۵۰



شکل ۶. تعداد میانگین شکستهای SSB و DSB به ازای هر قطعه DNA برحسب میزان انرژی انباشت در قطعه DNA. نتایج برای انرژیهای مختلف پرتو یون کربن رسم شده است.

#### ۴. بحث و نتیجه گیری

آسیب دارد. بر اساس نتایج شکل ۴، اگر چه تعداد تک شکستها در قطعه DNA با افزایش انرژی پرتو افزایش می یابد، بسامد ایجاد شکستهای قطعه DNA در بیش از یک نقطه از رشتههای آن چندان متأثر از انرژی یون کربن نیست. هرچند در مجموع، افزایش تعداد شکستهای ایجاد شده بر روی هر قطعه DNA، کاهش بسامد رخداد آنها را به همراه خواهد داشت. نتایج شکل ۵ نشان می دهد که با افزایش پیچیدگی شکستها، بسامد شکستها به سمت انرژیهای انباشت بالاتر گسترش می یابد. در مقادیر زیادتر انرژی انباشت، تعداد بیشتری از انرژیهای انباشت

از جمله عوامل مؤثر در مطالعات شبیه سازی مربوط به محاسبه انواع آسیب DNA می توان انرژی پرتو، سطح مقطع واکنشها، انرژیهای آستانه برای ثبت یک تک شکست در رشته DNA و نیز احتمال در نظر گرفته شده برای این که رادیکال هیدروکسیل تولید شده در آب بتواند منجر به ایجاد شکست در یک رشته شود را برشمرد. بررسی انواع شکست قطعه B-DNA به طول ۲۱۶ جفت باز در پرتودهی آب (که تقریب مناسبی از ماده درون سلول است) با یون کربن، نشان از سهم قابل توجه الکترونهای ثانویه در بازده

چهار نوع شکست الزاماً در بازه انرژی مورد نیاز برای انجام دو تک‌شکست SSB، یعنی بازه  $80 - 40$  eV نباشد. همان‌گونه که نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد، این بیشینه به طور تقریبی در بازه  $150 - 100$  eV اتفاق می‌افتد. الگوی رفتاری شکست‌های نوع SSB و DSB در شکل ۶ نشان‌دهنده یک اثر اشباع شدگی در مقادیر زیاد انرژی انباشت است که در آن احتمال ایجاد یک شکست بر واحد انرژی انباشت با افزایش میزان انباشت انرژی کاهش می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهند که رفتار انواع شکست SSB و DSB به صورت تابعی از انرژی انباشت مستقل از انرژی یون کربن است. این نتیجه در توافق با نتایج مشابه برای پرتوهای پروتون و آلفا نیز است [۸ و ۱۱].

با قابلیت شکست ثبت شده‌اند که پس از آن نیز با دسته‌بندی شکست‌های ثبت شده، نوع (پیچیدگی) شکست تعیین می‌شود. این بدان معناست که با ایجاد شکست‌های بیشتر، احتمال بیشتری برای طبقه‌بندی شکست‌ها در قالب انواع پیچیده‌تر شکست وجود خواهد داشت. به همین صورت بر پایه نتایج جدول ۱، اگر انرژی‌های انباشت در بازه  $20$  eV قادر به ایجاد تک‌شکست در قطعه DNA باشند، تعداد قابل توجهی از انرژی‌های انباشت از چنین مرتبه‌ای مورد نیاز است تا بتوان دو شکست را در قطعه DNA به گونه‌ای ایجاد کرد که منطبق با تعاریف متناظر 2SSB، DSB، DSB+، SSB+ باشند. از این‌رو، منطقی است که بیشینه احتمال انجام هر یک از این

## مراجع

1. T Friedrich, U Scholz, T Elsasser, M Durante, and M Scholz, *J. Radiat. Res.* **54** (2013) 494.
2. W Friedland, E Schmitt, P Kundrat, M Dingfelder, G Baiocco, S Barbieri, and A Ottolenghi, *Sci. Rep.* **7** (2017) 45161.
3. S J McMahon, A L McNamara, J Schuemann, H Paganetti, and K M Prise, *Sci. Rep.* **7** (2017) 10790.
4. S Incerti, I Kyriakou, M Bernal, M Bordages, Z Francis, S Guatelli, et al., *Med. Phys.* **45** (2018) 722.
5. S Incerti, A Ivanchenko, M Karamitros, A Mantero, P Moretto, H N Tran, et al., *Med. Phys.* **37** (2010) 4692.
6. S Meylan, S Incerti, M Karamitros, N Tang, M Bueno, I Clairand, and C Villagrasa, *Sci. Rep.* **7** (2017) 11923.
7. N Lampe, M Karamitros, V Breton, et al., *Physica Medica* **48** (2018) 146.
8. M Mokari, M H Alamatsaz, H Moeini, and R Taleei, *Physics in Medicine & Biology* **63** (2018) 175003.
9. M Mokari, H Moeini, and M H Alamatsaz, *Iranian Journal of Physics Research* **16** (2019) 621 (Persian).
10. M Mokari, H Moeini, and M Eghbali, *Iranian Journal of Radiation Safety and Measurement* **23** (2020) 65 (Persian).
11. H Moeini, M Mokari, M H Alamatsaz, and R Taleei, *International Journal of Radiation Biology* **96** (2020) 767.
12. H Moeini, and M Mokari, "Simulation of primary DNA damage by alpha particles compared to protons and electrons", *The Annual Nuclear Conference of Iran* (2020) (Persian).
13. R Taleei, *Protection Dosimetry* **183** (2019) 75.
14. Z Ahmadi-Ganjeh, M Eslami-Kalantari, M Ebrahimi-Loushab, and A Asghar-Mowlavi, *Radiation Physics and Chemistry* **179** (2021) 109249.
15. D J Buglewicz, K D Walsh, H Hirakawa, et al., *Frontiers in Oncology* **17** (2022) 788293.
16. ICRU, "Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications", Bethesda, MD, USA: (The International Commission on Radiation Units and Measurements) 2014.
17. L De la Fuente Rosales, S Incerti, Z Francis, M A Bernal, *Phys. Med.* **51** (2018) 108.
18. A M Kellerer, "Fundamental of microdosimetry, in *The Dosimetry of Ionizing Radiation*", vol. 1, K R Kase, B E Bjarngaard, F H Attix, Eds., (Academic Press) 1975.
19. R F Martin and W A Haseltine, *Science* **213** (1981) 896.
20. S Kandaiya, P N Lobachevsky, G D'cunha, and R F Martin, *Acta Oncologica* **35** (1996) 803.