

## بررسی آسیب‌های ماده وراثتی سلول ناشی از پرتوهای پروتون و یون‌های کربن با کد MCDS در مقایسه با نتایج شبیه‌سازی مونت کارلوی Geant4-DNA

مجتبی مکاری<sup>۱</sup>، الهه بیگدلی<sup>۲</sup> و محمدحسن علامت‌ساز<sup>۳</sup>

۱. گروه فیزیک، دانشکده علوم، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیا (ص) بهبهان، بهبهان

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان

پست الکترونیکی: mokari@bkatu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۷/۱۳؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷)

### چکیده:

پرتوهای یونساز در اثر برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی با DNA سلول‌ها، باعث ایجاد آسیب‌های اولیه و طولانی مدت در ماده وراثتی می‌شوند. این نوع آسیب‌ها عمدتاً به صورت شکست‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای در DNA ایجاد می‌شود و در صورت عدم ترمیم توسط سلول، می‌تواند به جهش‌های ماده وراثتی و یا مرگ سلول منجر شوند. در این پژوهش آسیب‌های ناشی از پرتوهای پروتون و همچنین یون‌های کربن که امروزه اهمیت بالایی در مطالعات پرتودرمانی دارند، در DNA سلول زنده با کد MCDS مورد بررسی قرار گرفته است. به منظور بررسی دقت نتایج کد MCDS در این پژوهش، احتمال هر نوع شکست و بازده شکست‌های مختلف محاسبه شده و با نتایج کارهای قبلی با Geant4-DNA مقایسه شده است. نتایج این پژوهش، خصوصاً از نظر شکست‌های دو رشته‌ای به نتایج محاسبه شده با کد Geant4-DNA بسیار نزدیک است. البته اختلاف‌هایی در نتایج نیز وجود دارد که به دلیل تفاوت در سطح مقطع‌های دو کد خصوصاً در برهمکنش‌های یونیزاسیون و برانگیختگی و همچنین سرعت واکنش‌های شیمیایی رادیکال‌های شیمیایی است. نتایج این پژوهش در زمینه بازده شکست‌های دو رشته‌ای، می‌تواند در طراحی درمان با پرتوهای پروتون و یون‌های کربن بسیار مفید باشد.

**واژه‌های کلیدی:** شبیه‌سازی مونت کارلو، آسیب DNA، پروتون، یون کربن، کد MCDS، شکست دو رشته‌ای

### ۱. مقدمه

از نوع ساده و پیچیده در هسته سلول می‌شوند. این آسیب‌ها شامل شکست‌های تک‌رشته‌ای<sup>۱</sup> و دو رشته‌ای<sup>۲</sup> و نیز آسیب بازی<sup>۳</sup> می‌باشند. بیشتر شکست‌های تک‌رشته‌ای در زمان‌های اولیه اثر پرتو، ترمیم می‌شوند. اما شکست‌های دو رشته‌ای بسته به میزان پیچیدگی، دیرتر ترمیم می‌شوند. ترمیم ناکامل یا عدم ترمیم شکست‌ها می‌تواند طی فرایندی درون سلول، منجر به مرگ سلولی شود [۱]. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که تصادفی بودن الگوهای مسیر حرکت و برهمکنش پرتوهای

تابش‌های اطراف ما به دو دسته یونیزان و غیر یونیزان دسته‌بندی می‌شوند. تابش‌های یونیزان به دلیل اثرات ثانویه در بافت و سلول‌ها، بیشتر مورد توجه هستند. آثار اولیه تابش‌های یونیزان شامل اثرات فیزیکی یونش و برانگیختگی و اثرات شیمیایی واکنش رادیکال‌های شیمیایی و به خصوص رادیکال‌های اکسیژن دار هستند. این تابش‌ها باعث ایجاد آسیب‌های DNA

<sup>1</sup> Single strand break

<sup>2</sup> Double strand break

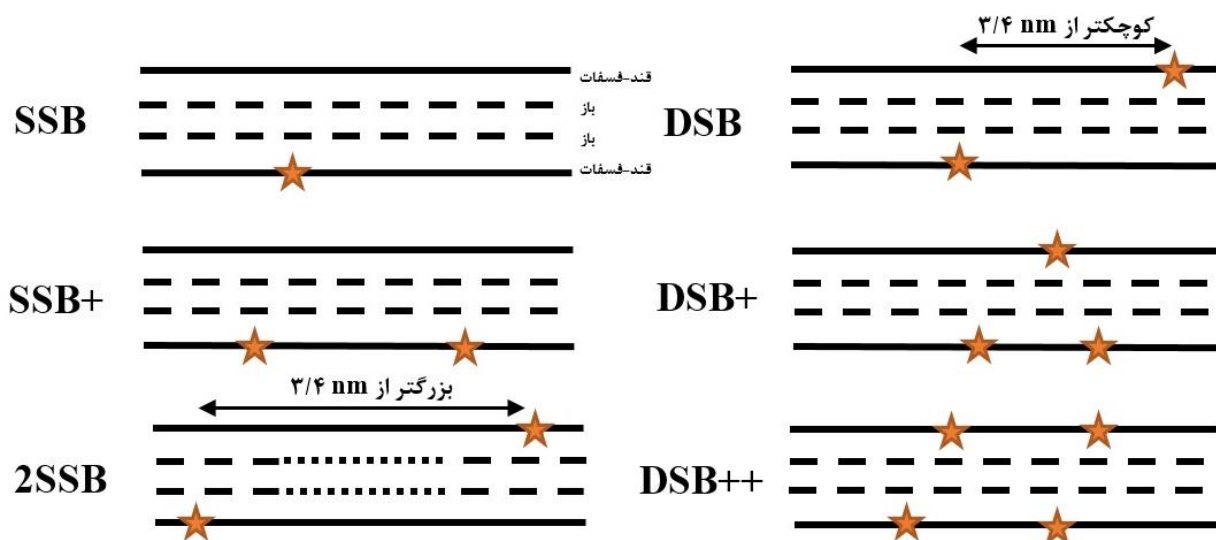
<sup>3</sup> Base lesion

در DNA و هسته سلول بررسی و محاسبه کرده و با کارهای تجربی و شبیه‌سازی قبلی اعتبارسنجی کرده‌اند [۱۱-۱۷]. در پژوهشی دیگر، نیکجو و همکاران برای الکترون‌ها و یون‌های سنگین، با کد KURBUC توزیع آسیب DNA در هسته سلول را محاسبه کرده‌اند [۶]. امروزه با توجه به نوع و محل سرطان، از پرتوهای مختلف با انرژی‌های متعدد برای پرتودرمانی استفاده می‌شود. از جمله این پرتوها به یون‌های سبک مثل پروتون و کربن می‌توان به اشاره کرد. پروتون‌درمانی در چند سال اخیر بسیار مورد توجه بوده و اهمیت و کاربرد آن به دلیل اثرگذاری دقیق و قابل کنترل، روز افزون است. ذرات یون کربن نیز، با توجه به انتقال انرژی خطی بالا، این قابلیت را دارند که مقدار انرژی زیادی در برد کم در محیط هدف انتقال داده و با انباشت انرژی زیاد در ماده وراثتی سلول، آسیب‌های زیادی خصوصاً از نوع دو رشته‌ای ایجاد کنند [۶]. در مطالعه حاضر برای پرتوهای پروتون در بازه انرژی ۰/۵ تا ۲۰ MeV و یون‌های کربن ( $C^{6+}$ ) در بازه انرژی ۸ تا ۱۲۸ MeV/u با استفاده از کد MCDS<sup>۲</sup> انواع آسیب‌های DNA محاسبه می‌شود. انتخاب محدوده انرژی‌های مطالعه شده برای پرتوهای پروتون و یون‌های کربن، به دلیل کاربرد در پرتودرمانی سرطان و همچنین وجود داده‌های قبلی در این بازه‌ها برای پرتوهای مذکور و به جهت اعتبارسنجی و مطالعه کد MCDS است [۱۲ و ۱۶]. سپس نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش‌های قبلی با کد Geant4-DNA مقایسه و بررسی می‌شود. در کد MCDS از شبیه‌سازی مستقیم فیزیکی و شیمیایی فرایندها (مانند کد Geant4-DNA) صرف‌نظر می‌شود و به کمک الگوریتمی شبه پدیده شناختی و کتابخانه‌های توزیع انرژی پرتوهای تعریف شده در کد، به محاسبه شکست‌های DNA و توزیع آنها پرداخته می‌شود [۱۰].

یونیزان در بافت، دلیل تفاوت‌های اثرات زیستی این پرتوها است. لذا برهمکنش‌های مذکور منجر به انباشت انرژی و توزیع فضایی نقاط برهمکنشی، به صورت تصادفی در ماده می‌شود. مطالعه توزیع‌های فضایی، زمانی و تصادفی فرایندهای انباشت انرژی در سطوح میکروسکوپی، نیازمند استفاده از مفاهیم میکروذیمتری است که با معرفی پارامترهایی مانند انرژی ویژه Z و انرژی خطی y، مطالعه اثرات زیستی را دقیق‌تر می‌کند [۲]. تأثیر کمیت‌های کیفیت پرتو نظیر انتقال انرژی خطی در پیش‌بینی یا توصیف اثربخشی زیستی پرتوهای مختلف به دفعات در مطالعات آزمایشی و نظری گوناگون نشان داده شده است [۳]. تاکنون بررسی اثر پرتوها در بافت‌های زنده در پژوهش‌های تجربی متعددی مورد بررسی قرار گرفته است [۴ و ۵]. اما به دلیل محدودیت‌های قوانین پزشکی و خطرات کار با پرتو، در سال‌های اخیر، شبیه‌سازی و روش‌های محاسباتی، جهت پیش‌بینی اثرات پرتو، بیشتر مورد استفاده قرار گرفته است [۶]. در این بین کدهای شبیه‌سازی نقش به‌سزایی در پیشرفت مطالعات بیوفیزیکی پرتوها ایفا کرده‌اند. فهرستی از کدهایی که امکان مطالعه الگو و تاریخچه مسیر حرکت ذرات در محیط را میسر می‌سازند شامل PENELOPE [۷]، Geant4-DNA [۸]، PARTRAC [۹]، KURBUC [۶] و MCDS [۱۰] هستند. تاکنون پژوهش‌های متعدد تجربی و شبیه‌سازی برای بررسی آسیب DNA ناشی از پرتوهای انجام شده است که از جمله کارهای تجربی در این زمینه، به پژوهش‌های دی لارا و همکاران در سلول‌های همستر چینی با پرتو ایکس می‌توان اشاره کرد [۴]. مکاری و همکاران در سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۲، با کمک کد Geant4-DNA و چندین برنامه نوشته شده با زبان برنامه‌نویسی برای شبیه‌سازی محیط سلول با کمک فایل PDB<sup>۱</sup> ماده وراثتی، آسیب پرتوهای الکترون، پروتون، آلفا و کربن را

۱. Protein data bank

۲. Monte Carlo damage simulation



شکل ۱. انواع آسیب‌های رشته‌ای در DNA (\* نشان‌دهنده شکست در DNA است).

## ۲. مواد و روش‌ها

این پژوهش به کمک کد MCDS انجام گرفته است که با استفاده از نتایج تجربی و شبیه‌سازی‌های قبلی در زمینه آسیب DNA و سلول و همچنین الگوریتمی خاص تعریف شده توسط سازندگان کد، آسیب برخی پرتوهای کاربردی را محاسبه می‌کند [۱۰]. این کد اولین بار توسط سمینکو و استوارت در سال ۲۰۰۴ معرفی شد. هدف از ارائه این کد، پیش‌بینی آسیب پرتوهای یونساز در DNA و سلول بود. بعدها در نسخه‌های جدیدتر امکاناتی در خصوص میکرودمتری نیز به آن اضافه شد. در این پژوهش از نسخه ۳/۰۰ این کد استفاده شده است که این نسخه کلیه برهمکنش‌های پرتوهای یونساز را در محیط آب معادل سلول انسان در نظر می‌گیرد.

در این پژوهش، هندسه کار شامل هسته سلول به قطر ۶ میکرومتر (برابر متوسط شعاع سلول‌های انسانی [۱۸]) و سلول به قطر ۳۰ میکرومتر انتخاب شده است. همچنین به منظور بالابردن دقت نتایج، تعداد ۱۰۰۰ سلول تعریف شده و بر روی نتایج، میانگین‌گیری انجام شده است. کلیه برهمکنش‌های فیزیکی شامل پراکندگی کشسان، یونش و برانگیختگی در این کد در نظر گرفته شده است. با انتخاب نوع پرتو و انرژی آن، به کمک کتابخانه‌های کد، توزیع انرژی در محیط شامل آب

مایع فراخوانی شده و سپس در مولکول DNA هدف، آسیب‌ها به کمک الگوریتم‌های خاص، بررسی و گزارش می‌شود. در این پژوهش، دو پرتو کاربردی پروتون و یون کربن که هم اکنون بسیار مورد توجه تحقیقات پرتودرمانی هستند، در نظر گرفته شده است. تعداد پرتوهای اولیه با توجه به این که عدم قطعیت نتایج در تکرار شبیه‌سازی با تعداد پرتوهای اولیه مشخص و یا درصدی بیشتر از آن تعداد، کمتر از ۵٪ باشد، انتخاب شده است. نوع ماده وراثتی در این شبیه‌سازی، مولکول‌های DNA از نوع B-DNA است. طول کل DNA های بررسی شده در هر سلول ۱ Gbp انتخاب شده است که هر bp معادل ۰/۳۴ nm است. هر مولکول DNA از نوع B-DNA شامل دو رشته با طول برابر است که هر رشته شامل تعدادی نوکلئوتید مشخص است و هر نوکلئوتید یک گروه فسفات و یک حلقه قند و همچنین یک گروه بازی از چهار نوع باز: آدنین، تیمین، گوانین و سیتوزین دارد. پرتوها با انباشت انرژی در اثر برهمکنش‌های فیزیکی در نوکلئوتیدها، باعث شکست پیوندها در بخش‌های مختلف DNA می‌شوند. اگر شکست در ناحیه قند یا فسفات رخ دهد، شکست رشته‌ای<sup>۱</sup> نام دارد و اگر در ناحیه باز رخ دهد، آسیب بازی<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. در پرتودرمانی، مهم‌ترین هدف، ایجاد شکست‌های دو رشته‌ای خصوصاً از نوع

۱. Strand break  
۲. Base lesion

(۱)  $Yield_{SB} = N_{SB} / D \times L$  ،  
 که در آن  $N_{SB}$  تعداد شکست‌های کل از نوع تکرشته‌ای یا دو رشته‌ای است و  $D$  مقدار دز در محیط شبیه‌سازی بر حسب Gy و همچنین  $L$  طول کل DNA ها بر حسب Gbp است. کمیت بازده به دست آمده در DNA را به روش سیتومتری می‌توان به ازای یک سلول نیز محاسبه کرد. با این فرض که هر سلول ۲۲ کروموزوم داشته باشد و میانگین طول هر کروموزوم ۲۴۵ Mbp است. بدین ترتیب کمیت بازده آسیب به ازای یک سلول محاسبه می‌شود [۱۲]. کمیت  $N_{SB}$  نیز برای شکست تکرشته‌ای و دو رشته‌ای به صورت زیر محاسبه می‌شود [۲۰]:

$$N_{SB}(SSB) = SSB + SSB^+ + 2 \times (2SSB + DSB + DSB^+ + SB^{++})$$

$$N_{SB}(DSB) = DSB + DSB^+ + DSB^{++} \quad (۳)$$

### ۳. بحث و بررسی نتایج

پس از شبیه‌سازی آسیب پرتوهای اولیه پروتون در بازه انرژی ۰/۵ تا ۲۰ MeV و یون‌های کربن ( $C^{6+}$ ) در بازه انرژی ۸ تا ۱۲۸ MeV/u با کد MCDS، نتایج کار در جدول ۱ برای پروتون و جدول ۲ برای کربن ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، برای پرتوهای پروتون و یون‌های کربن، با افزایش انرژی پرتوهای اولیه، احتمال شکست‌ها کمتر می‌شود. در هر دو جدول مذکور، احتمال آسیب‌های تکرشته‌ای با افزایش انرژی، تقریباً کاهش کمتری دارد ولی برای انواع آسیب‌های دو رشته‌ای این کاهش درصد احتمال، بسیار بیشتر است و در انرژی‌های بالای محدوده شبیه‌سازی این پژوهش، به صفر نزدیک می‌شود. از آنجا که پرتوهای با انرژی‌های پایین‌تر (کربن و پروتون)، LET بزرگ‌تری دارند در یک محیط محدود (سلول زیستی) انرژی بیشتری انباشت کرده و آسیب بیشتری می‌توانند ایجاد کنند. البته لازم به ذکر است که وقتی پرتوهای خارجی با LET بالا، به محیط سلول می‌رسند، در اثر برهمکنش‌های فیزیکی، ذرات ثانویه کم انرژی‌تری در محیط پراکنده شده و همان ذرات، سهم آسیب بالایی برای یون‌درمانی ایجاد می‌کنند.

پیچیده است که ترمیم آنها دشوار یا غیرممکن است و بدین ترتیب، پرتودهی می‌تواند به کشتن سلول‌های سرطانی با مداخله پروتئین P52 منجر شود. در شبیه‌سازی‌ها، دو نوع شرط ایجاد شکست در DNA تعریف می‌شود: الف) انرژی آستانه ایجاد آسیب مستقیم از مجموع انباشت انرژی برهمکنش‌های فیزیکی در شعاع ۲ nm از مرکز DNA. ب) احتمال آسیب غیرمستقیم ناشی از رادیکال‌های شیمیایی (خصوصاً مؤثرترین رادیکال به نام هیدروکسیل<sup>۱</sup>) در بخش‌های مختلف DNA [۱۹]. در این پژوهش، انرژی آستانه آسیب مستقیم رشته‌ای eV ۱۷/۵ و احتمال آسیب غیرمستقیم ۱۳٪ برای رادیکال هیدروکسیل در نظر گرفته شده است. البته این مقادیر به صورت پیش‌فرض با توجه به الگوریتم‌های محاسباتی کد، تعریف شده است. انواع مختلف شکست‌های رشته‌ای در DNA شامل آسیب‌های ساده و پیچیده، SSB، 2SSB، SSB<sup>+</sup>، DSB، DSB<sup>+</sup>، DSB<sup>++</sup> هستند [۶]. آسیب SSB در حالتی است که یک شکست در تنها یکی از رشته‌های DNA رخ دهد. اگر دو شکست در رشته‌های مقابل DNA در فاصله کمتر یا مساوی ۱۰ bp (معادل ۳/۴ nm) از یکدیگر ایجاد شود، آسیب DSB در نظر گرفته می‌شود. اگر دو شکست در دو رشته مقابل، بیش از ۱۰ bp از هم فاصله داشته باشند با 2SSB تعریف می‌شود، و اگر دو شکست در فاصله کمتر از ۱۰ bp و در یک رشته باشند، SSB<sup>+</sup> نامیده می‌شود. یک DSB همراه با یک (یا بیشتر) شکست رشته‌ای در فاصله کمتر از ۱۰ bp با DSB<sup>+</sup> و آسیب بیش از یک DSB در فاصله کمتر از ۱۰ bp با DSB<sup>++</sup> مشخص می‌شود (در شکل ۱ انواع آسیب‌های رشته‌ای تعریف شده در متن، نمایش داده شده‌اند). به منظور بررسی قدرت آسیب پرتو با توجه به فرایند ترمیم سلولی، نوع دیگری از آسیب به صورت  $SSB_c (= 2SSB + SSB^+)$  و  $DSB_c (= DSB^+ + DSB^{++})$  نیز تعریف می‌شود [۶]. همچنین برای بررسی اثر پرتوها در DNA و سلول، دو کمیت بازده شکست تکرشته‌ای و دو رشته‌ای مورد بررسی قرار می‌گیرد که در این پژوهش نیز برای پرتوهای اولیه در هر انرژی محاسبه و بررسی شده است. کمیت بازده شکست از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

<sup>۱</sup> Hydroxyl

جدول ۱. احتمال آسیب‌های مختلف DNA برای پرتوهای پروتون ۰/۵ تا ۱۰ MeV با کد MCDS.

انرژی MeV	بدون شکست (%)	SSB (%)	SSB+ (%)	2SSB (%)	DSB (%)	DSB+ (%)	DSB++ (%)	SSBc (%)	DSBc (%)
۰/۵	۶۰/۸۴	۳۱/۷۷	۳/۲۳	۰/۷۶	۲/۴۵	۰/۷۴	۰/۲۱	۱۱/۱۶	۲۷/۹۲
۱	۶۶/۱۸	۲۹/۷۸	۱/۸۴	۰/۲۹	۱/۵۷	۰/۲۹	۰/۰۵	۶/۶۷	۱۷/۴۴
۱۰	۷۰/۷۶	۲۷/۶۱	۰/۷۷	۰/۰۶	۰/۷۳	۰/۰۶	۰/۰۰۵	۲/۹۲	۸/۵۱
۲۰	۷۱/۰۶	۲۷/۴۳	۰/۷۲	۰/۰۵	۰/۶۹	۰/۰۵	۰/۰۰۳	۲/۷۲	۷/۶۹

جدول ۲. احتمال آسیب‌های مختلف DNA برای یون‌های کربن (C<sup>6+</sup>) ۸ تا ۱۲۸ MeV/u با کد MCDS.

انرژی MeV/u	بدون شکست (%)	SSB (%)	SSB+ (%)	2SSB (%)	DSB (%)	DSB+ (%)	DSB++ (%)	SSBc (%)	DSBc (%)
۸	۴۹/۳۵	۳۳/۳۲	۶/۷۳	۲/۵۷	۴/۱۶	۲/۳۱	۱/۵۶	۲۱/۸۱	۴۸/۲۰
۱۶	۵۸/۸۵	۳۲/۳۰	۳/۷۸	۱/۰۰	۲/۷۷	۰/۹۶	۰/۳۴	۱۲/۸۶	۳۱/۹۰
۳۲	۶۵/۱۸	۳۰/۲۵	۲/۰۸	۰/۳۶	۱/۷۱	۰/۳۵	۰/۰۷	۷/۴۵	۱۹/۵۸
۶۴	۶۸/۱۳	۲۸/۹۴	۱/۳۴	۰/۱۸	۱/۲۲	۰/۱۷	۰/۰۲	۴/۹۷	۱۳/۵۳
۱۲۸	۶۹/۵۸	۲۸/۲۱	۱/۰۲	۰/۱۱	۰/۹۶	۰/۱۱	۰/۰۱	۳/۸۶	۱۱/۲۶

جدول ۳. بازده شکست‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای در DNA و سلول ناشی از پروتون‌های ۰/۵ تا ۱۰ MeV محاسبه‌شده با کد MCDS.

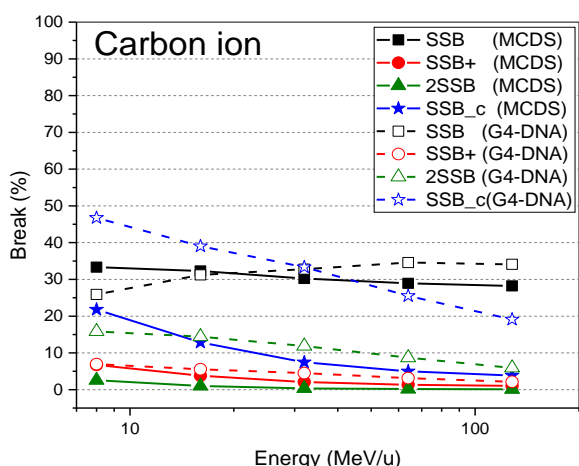
انرژی MeV	Yield <sub>SSB</sub> در سلول (Gy.cell) <sup>-1</sup>	Yield <sub>DSB</sub> در سلول (Gy.cell) <sup>-1</sup>	Yield <sub>SSB</sub> در DNA (Gy.Gbp) <sup>-1</sup>	Yield <sub>DSB</sub> در DNA (Gy.Gbp) <sup>-1</sup>
۰/۵	۱۱۵/۸۷	۱۰/۹۷	۲۱/۵۰	۲/۰۴
۱	۱۱۲/۲۰	۶/۶۳	۲۰/۸۲	۱/۲۳
۱۰	۱۱۴/۵۸	۳/۱۸	۲۱/۲۶	۰/۵۹
۲۰	۱۱۴/۹۷	۳/۰۲	۲۱/۳۳	۰/۵۶

جدول ۴. بازده شکست‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای در DNA و سلول ناشی از یون‌های کربن ۸ تا ۱۲۸ MeV/u محاسبه‌شده با کد MCDS.

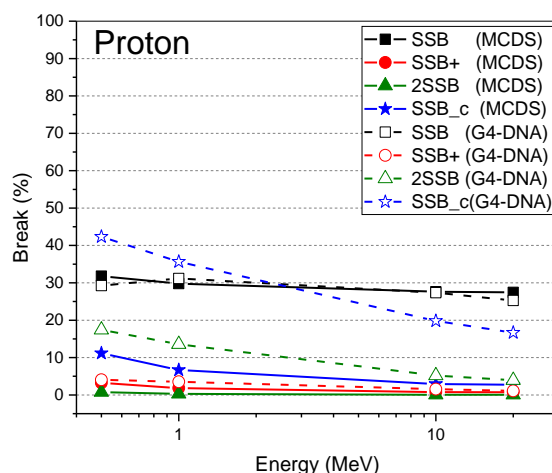
انرژی MeV/u	Yield <sub>SSB</sub> در سلول (Gy.cell) <sup>-1</sup>	Yield <sub>DSB</sub> در سلول (Gy.cell) <sup>-1</sup>	Yield <sub>SSB</sub> در DNA (Gy.Gbp) <sup>-1</sup>	Yield <sub>DSB</sub> در DNA (Gy.Gbp) <sup>-1</sup>
۸	۱۰۷/۹۱	۲۰/۲۶	۲۰/۰۲	۳/۷۶
۱۸	۱۱۶/۲۴	۱۲/۷۱	۲۱/۵۷	۲/۳۶
۳۲	۱۱۳/۰۳	۷/۳۶	۲۱/۴۰	۱/۳۷
۶۴	۱۱۱/۶۲	۵/۱۴	۲۰/۷۱	۰/۹۵
۱۲۸	۱۱۲/۵۰	۴/۰۷	۲۰/۸۷	۰/۷۶

است و به طور کلی آسیب‌های پیچیده در کد MCDS بیشتر پیش‌بینی شده است. این اختلاف نسبی در بازه انرژی بررسی شده بین [۷۳/۶٪ و ۸۵/۳٪] است و از نظر اندازه، بیشترین اختلاف بین دو کد، در انرژی ۰/۵ MeV مشاهده می‌شود. در شکل ۳ نیز احتمال آسیب‌های دو رشته‌ای پرتوهای پروتون با

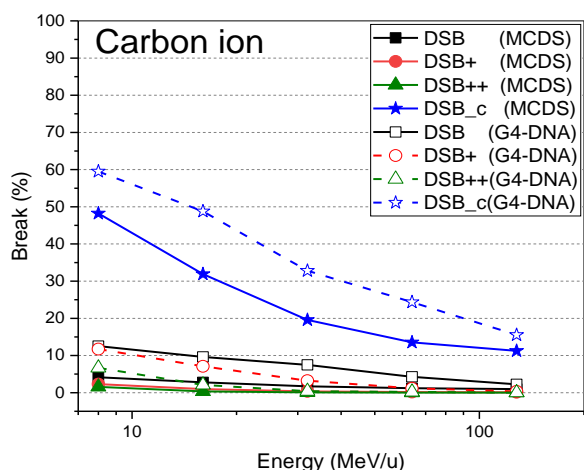
در شکل ۲ احتمال آسیب پرتوهای پروتون از نوع تک‌رشته‌ای با نتایج به‌دست آمده از کد Geant4-DNA [۱۲] مقایسه شده است. مشاهده می‌شود برای آسیب‌های SSB و SSB+ نتایج هر دو کد نزدیک به هم است ولی نتایج 2SSB در انرژی‌های پایین اختلاف دارد. در خصوص آسیب SSBc اختلاف دو کد بیشتر



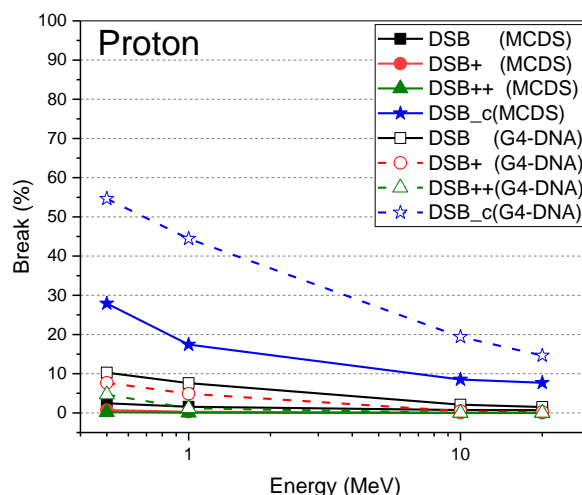
شکل ۴. مقایسه احتمال شکست‌های تک‌رشته‌ای یون‌های کربن در DNA سلول، محاسبه شده در این پژوهش با کد MCDS (خطوط پررنگ و اشکال توپر) در مقایسه با نتایج کد Geant4-DNA (خطوط نقطه‌چین و اشکال توخالی) [۱۶].



شکل ۲. مقایسه احتمال شکست‌های تک‌رشته‌ای پروتوهای پروتون در DNA سلول، محاسبه شده در این پژوهش با کد MCDS (خطوط پررنگ و اشکال توپر) در مقایسه با نتایج کد Geant4-DNA (خطوط نقطه‌چین و اشکال توخالی) [۱۲].



شکل ۵. مقایسه احتمال شکست‌های دو رشته‌ای یون‌های کربن در DNA سلول، محاسبه شده در این پژوهش با کد MCDS (خطوط پررنگ و اشکال توپر) در مقایسه با نتایج کد Geant4-DNA (خطوط نقطه‌چین و اشکال توخالی) [۱۶].



شکل ۳. مقایسه احتمال شکست‌های دو رشته‌ای پروتوهای پروتون در DNA سلول، محاسبه شده در این پژوهش با کد MCDS (خطوط پررنگ و اشکال توپر) در مقایسه با نتایج کد Geant4-DNA (خطوط نقطه‌چین و اشکال توخالی) [۱۲].

سطح مقطع‌های انتخابی در Geant4-DNA اغلب محاسباتی است ولی سطح مقطع‌های MCDS تجربی است [۲۱]. سطح مقطع‌های Geant4-DNA در مراجع [۱۲] و [۱۶] شرح داده شده و همچنین انرژی برش الکترون  $7/4 \text{ eV}$  مطابق مدل اصلی کد انتخاب شده است. در آسیب  $DSB_c$  اختلاف نسبی نتایج دو کد MCDS و Geant4-DNA نمایان‌تر است و در بازه انرژی بررسی شده برای پروتوهای اولیه پروتون، بین  $47/5\%$  و  $60/8\%$  به دست آمده است.

کد MCDS با نتایج به دست آمده از پژوهش قبلی با کد Geant4-DNA [۱۲] مقایسه شده است. مشاهده می‌شود که احتمال آسیب‌های دو رشته‌ای تقریباً در هر دو کد نزدیک به هم است و با افزایش انرژی، اختلاف آنها بسیار کمتر می‌شود. دلیل تفاوت نتایج دو پژوهش در انرژی‌های پایین نسبت به انرژی‌های بالاتر، اختلاف بیشتر سطح مقطع کدهای ذکر شده برای الکترون‌های کم انرژی است که با توجه به تولید الکترون‌های ثانویه بیشتر در انرژی‌های پایین، تفاوت بیشتری را ایجاد می‌کند. لازم به ذکر است

نیکجو و همکاران با کد KURBUC [۶] و فردلند و همکاران با کد PARTRAC [۹] استفاده شده، تجربی هستند. سرعت واکنش‌های شیمیایی تعریف شده در کد Geant4-DNA نیز بیشتر از مقادیر تجربی است که در نتایج نهایی آسیب مؤثر است. همچنین تعداد سلول‌های هدف در پژوهش با MCDS، ۱۰۰۰ سلول انتخاب شده ولی در پژوهش با کد Geant4-DNA تعداد یک سلول شبیه‌سازی شده است و این انتخاب می‌تواند در تفاوت نتایج مؤثر باشد.

در مرحله نهایی این پژوهش با توجه به توضیحات ذکر شده در قسمت روش کار و روابط (۱) تا (۳)، کمیت بازده شکست‌های تک و دو رشته‌ای در DNA و سلول با روش سیتومتری محاسبه شده است. بازده شکست برابر تعداد شکست از نوع تک یا دو رشته‌ای در واحد دز و در طول ۱ Gbp مولکول DNA یا یک سلول هدف است. این کمیت در انتخاب نوع پرتو و بررسی اثر یک پرتو خاص در بافت زنده، می‌تواند بسیار مفید باشد. لذا کمیت مذکور اهمیت ویژه‌ای در پرتودرمانی یا حفاظت پرتوی دارد. بازده شکست‌ها برای پرتوهای پروتون در جدول ۳ و برای یون‌های کربن در جدول ۴ گزارش شده است. مشاهده می‌شود، درخصوص پرتوهای پروتون و یون‌های کربن، بازده شکست‌های تک رشته‌ای در DNA و سلول تقریباً یکسان است ولی بازده شکست‌های دو رشته‌ای با افزایش انرژی کاهش می‌یابد. علت کاهش شکست‌های دو رشته‌ای با افزایش انرژی پرتوهای پروتون و یون‌های کربن، به دلیل برهمکنش پرتوها در فواصل بیشتر از هم و در نتیجه انباشت انرژی یا تولید رادیکال شیمیایی در فواصل بیشتر از هم جهت ایجاد آسیب دو رشته‌ای در DNA است. لازم به ذکر است برای ایجاد شکست دو رشته‌ای، شرط بیشترین فاصله ۱۰ bp شکست‌ها در رشته‌های مقابل، ضروری است.

به‌منظور بررسی کیفی آسیب پرتوهای به‌دست آمده در این پژوهش، در شکل ۶ نتایج پرتوهای پروتون و در شکل ۷ نتایج یون‌های کربن در خصوص بازده شکست‌های تک و دو رشته‌ای با نتایج کد Geant4-DNA مقایسه شده است. نتایج شکل ۶ نشان می‌دهد که بازده شکست‌های تک رشته‌ای پرتوهای پروتون، در کد MCDS تقریباً ثابت است اما بازده محاسبه شده با کد Geant4-DNA با افزایش انرژی پرتوهای

در شکل ۴ و ۵ نتایج آسیب یون‌های کربن در DNA سلول با نتایج محاسبه‌شده با کد Geant4-DNA [۱۶] مقایسه شده است. در شکل ۴ احتمال آسیب‌های تک رشته‌ای دو کد ذکر شده مقایسه شده و در شکل ۵ احتمال آسیب‌های دو رشته‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. در خصوص شکست‌های تک رشته‌ای، تفاوت در آسیب ساده SSB و پیچیده SSB نسبت به انواع دیگر بیشتر است. اختلاف نسبی آسیب 2SSB در بازه [۸۳/۷٪ و ۹۸/۲٪] و برای آسیب SSB [۵۳/۴٪ و ۸۰/۵٪] است. بررسی شکل ۵ نیز نشان می‌دهد که نتایج شکست‌های دو رشته‌ای پیش‌بینی شده در دو کد نزدیک به هم است و فقط اختلافی نسبی بین [۱۸/۹٪ و ۴۴/۴٪] در آسیب DSB وجود دارد.

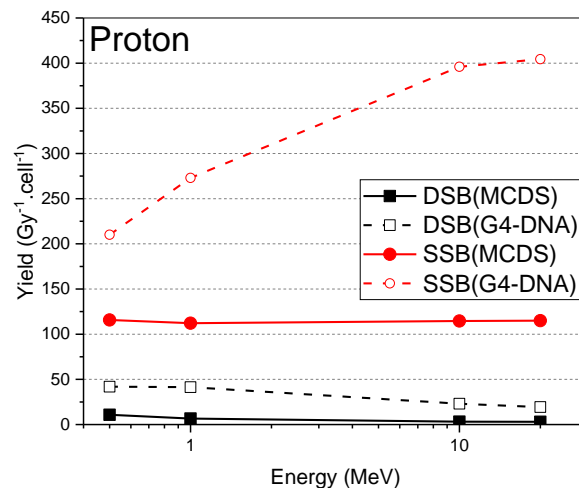
جداول ۱ و ۲ و شکل‌های ۲ تا ۵ نشان دادند که نتایج احتمال شکست‌های مختلف در DNA سلول، محاسبه شده از طریق دو کد MCDS و Geant4-DNA در بیشتر موارد نزدیک به هم هستند. البته محاسبات Geant4-DNA استفاده شده در این پژوهش از مراجع [۱۲] و [۱۶] مستقیم از کد به‌دست نیامده است. چون کد Geant4-DNA امکان محاسبه مستقیم آسیب را ندارد و نام‌گذاری آن فقط به دلیل انجام شبیه‌سازی مونت کارلوی پرتوها در ابعاد نانومتری و اندازه‌های مشابه ماده وراثتی DNA است. در این دو پژوهش اشاره شده در این مقاله با کد Geant4-DNA، ابتدا پرتوهای اولیه پروتون یا یون‌های کربن در محیط آب (مشابه سلول) و با ابعاد هسته سلول ترابرد شده و سپس مختصات نقاط انباشت انرژی و همچنین رادیکال‌های هیدروکسیل در زمان ۱ ns پس از شروع تابش پرتو، از کد استخراج می‌شود. در مرحله بعد با برنامه‌ای به زبان پایتون و استفاده از PDB مولکول DNA، احتمال انواع آسیب‌ها در DNA و همچنین بازده شکست‌های تک و دو رشته‌ای محاسبه شده است.

تفاوت‌های موجود در احتمال شکست‌ها به تفاوت در سطح مقطع‌های دو کد خصوصاً در برهمکنش‌های یونش و برانگیختگی و همچنین سرعت واکنش‌های شیمیایی رادیکال‌های شیمیایی تولیدی در آب که در دو کد در نظر گرفته شده، دارد. سطح مقطع‌های فیزیکی در کد Geant4-DNA بیشتر به روش‌های محاسباتی تعیین می‌شوند. اما سطح مقطع‌های MCDS با توجه به این که در نوشتن این کد عمدتاً از نتایج

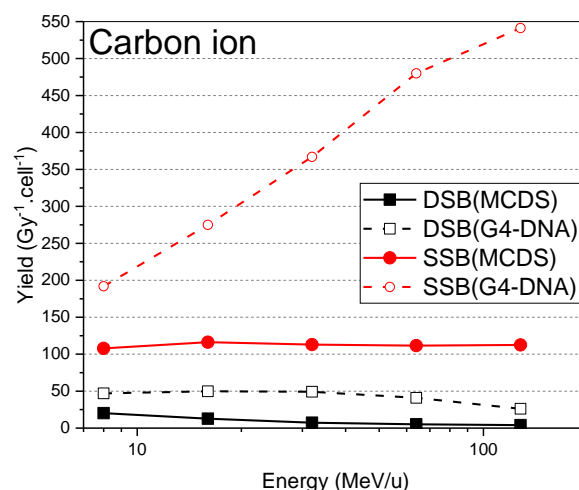
توافق بسیار خوبی نشان داده است [۱۶ و ۱۲]. به دلیل این که بسیاری از فرضیات اولیه شبیه‌سازی کنونی با پژوهش انجام شده با کد Geant4-DNA از مراجع [۱۶ و ۱۲] یکسان است، لذا مقایسه نتایج این پژوهش با دو مرجع ذکر شده انجام شده است. در شکل ۷ نیز نتایج بازده شکست یون‌های کربن محاسبه شده در این پژوهش با نتایج پژوهش قبلی با کد Geant4-DNA مقایسه شده است. بازده شکست دو رشته‌ای به هم نزدیک ولی بازده شکست تک رشته‌ای هم از نظر روند تغییرات و هم مقدار متفاوت است. اختلاف نسبی بازده شکست تک رشته‌ای بین [۴۳/۸٪ و ۷۹/۲٪] و شکست دو رشته‌ای بین [۵۶/۹٪ و ۸۷/۴٪] محاسبه شده است.

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش به کمک کد MCDS آسیب‌های اولیه DNA و سلول به وسیله پرتوهای پروتون در بازه انرژی ۰/۵ تا ۱۰ MeV و یون‌های کربن ( $C^{6+}$ ) در بازه انرژی ۸ تا ۱۲۸ MeV/u محاسبه شده و کمیت بازده شکست‌های دو رشته‌ای که در پرتودرمانی و ارزیابی آسیب پرتوهای یون‌ساز بسیار مهم است، محاسبه شده است. همچنین نتایج ذکر شده با نتایج به دست آمده از پژوهش‌های قبلی با کد Geant4-DNA که با نتایج تجربی اعتبارسنجی شده، مقایسه و بررسی شده است. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که با افزایش انرژی پرتوهای اولیه، احتمال شکست‌ها برای پرتوهای بررسی شده پروتون و کربن کمتر می‌شود و برای انواع آسیب‌های دو رشته‌ای این کاهش احتمال، بسیار بیشتر است. با مقایسه نتایج این پژوهش با کد MCDS در مقایسه با کد Geant4-DNA مشاهده می‌شود که به طور کلی برای کلیه آسیب‌ها، نتایج هر دو کد نزدیک به هم است. البته تفاوت‌های مشاهده شده بیشتر در زمینه آسیب‌های پیچیده است که در کد MCDS مقدار بزرگ‌تری پیش‌بینی شده است. در خصوص بازده شکست‌های تک رشته‌ای برای پرتوهای پروتون و یون‌های کربن از این پژوهش در مقایسه با مقادیر Geant4-DNA، مقادیر MCDS بسیار کوچک‌تر است اما بازده شکست‌های دو رشته‌ای هر دو کد نزدیک به هم محاسبه شده است. دلیل تفاوت‌های موجود



شکل ۶. مقایسه بازده شکست‌های تک و دو رشته‌ای ناشی از پرتوهای پروتون در سلول به کمک کد MCDS با نتایج پژوهش‌های قبلی با Geant4-DNA [۱۲].



شکل ۷. مقایسه بازده شکست‌های تک و دو رشته‌ای ناشی از یون‌های کربن در سلول به کمک کد MCDS با نتایج پژوهش‌های قبلی با Geant4-DNA [۱۶].

اولیه، بزرگ‌تر می‌شود. اختلاف نتایج نسبی دو کد در محاسبه بازده شکست تک رشته‌ای در بازه [۴۴/۹٪ و ۷۱/۷٪] است. همچنین تفاوت نسبی بازده شکست دو رشته‌ای دو کد مقایسه شده در شکل ۶ در بازه [۷۴/۲٪ و ۸۶/۲٪] است. البته بازده شکست‌های دو رشته‌ای پروتون به دست آمده از دو کد MCDS و Geant4-DNA به هم نزدیک است. این نوع بازده، با توجه به اهمیت آسیب دو رشته‌ای در کشتن سلول‌های سرطانی بسیار مهم است. نزدیکی نتایج این نوع بازده نتیجه خوبی است که هر دو کد با هم توافق دارند. لازم به ذکر است نتایج بازده کد Geant4-DNA در کارهای قبلی با نتایج تجربی مقایسه شده و



تجربی هستند. سرعت واکنش‌های شیمیایی تعریف شده در کد Geant4-DNA نیز بیشتر از مقادیر تجربی است که در نتایج نهایی آسیب مؤثر است. به‌طور کلی نتایج MCDS با توجه به دقت کار، می‌تواند برای استفاده در پرتودرمانی مورد استفاده قرار گیرد و در بازه‌های انرژی خارج محدوده این پژوهش نیز، قابل اطمینان باشد.

در محاسبات دو کد به تفاوت در سطح مقطع‌های استفاده‌شده در برهمکنش‌های فیزیکی و همچنین سرعت واکنش‌های رادیکال‌های شیمیایی تولیدی در آب است. سطح مقطع‌های فیزیکی در کد Geant4-DNA بیشتر محاسباتی بوده و برای الکترون‌های کم‌انرژی مقدار کوچک‌تری نسبت به کدهای دیگر و مقادیر تجربی دارند. ولی سطح مقطع‌های MCDS بیشتر

## مراجع

1. D Goodhead, *Int. J. Radiat. Biol.* **65** (1994) 7.
2. H H Rossi and WA Rozenzweig, *Radiology* **64** (1955) 404.
3. T Friedrich et al., *J. Radiat. Res.* **54** (2013) 494.
4. C M de Lara, M A Hill, D Papworth, and P O'Neill, *Radiat. Res.* **155** (2001) 440.
5. M Lobrich, P Cooper, and B Rydberg, *Radiat. Res.* **150** (1998) 619.
6. H Nikjoo et al., *Rep. Prog. Phys.* **79** (2016) 116601.
7. J Baro et al., *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. B* **100** (1995) 31.
8. S Incerti et al., *Med. Phys.* **37** (2010) 4692.
9. W Friedland, M Dingfelder, P Kunderát, and P Jacob, *Mutat. Res.* **711** (2011) 28.
10. V A Semenenko and R D Stewart, *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) 1693.
11. M Mokari et al., *Biomed. Phys. Eng. Express* **4** (2018) 065009.
12. M Mokari, M H Alamatsaz, H Moeini, and R Taleei, *Phys. Med. Biol.* **63** (2018) 175003.
13. M Mokari, H Moeini, M Soleimani and E Fereidouni, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **480** (2020) 56.
14. M Mokari, H Moeini and M H Alamatsaz, *Iran. J. Phys. Res.* **19** (2019) 621 (in Persian).
15. M Mokari, H Moeini and M Eghbali, *Iranian J. Radiat. Safety Meas.* **8** (2020) 65.
16. H Moeini and M Mokari, *Med. Phys.* **49** (2022) 4823.
17. H Moeini, M Mokari, M H Alamatsaz and R Taleei, *Int. J. Radiat. Biol.* **96** (2020) 767.
18. E Polig, D B Kimmel, and WSS Jee, *Phys. Med. Biol.* **29** (1984) 939.
19. H Nikjoo, P O'Neill, D T Goodhead, and M Terrisol, *Int. J. Radiat. Biol.* **71** (1997) 467.
20. D Charlton, H Nikjoo, and JL Humm, *Int. J. Radiat. Biol.* **56** (1989) 1.
21. G Famulari, P Pater, and S Enger, *Phys. Med. Biol.* **62** (2017) 5495.