



## مقایسه آسیب مستقیم DNA ناشی از پروتون‌ها و یون‌های اکسیژن، کربن و هلیوم با استفاده از کد Geant4-DNA

علی عزیزی گنجگاه و پیوند طاهرپرور\*

گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، کدپستی: ۳۳۶۹۷-۴۱۹۳۸، گیلان

پست الکترونیکی: p.taherparvar@guilan.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۰؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۲/۰۹/۲۳)

### چکیده

تابش‌های یونیزان می‌توانند با القای شکست DNA به صورت مستقیم بر سلول‌ها تأثیر بگذارند. این اثرگذاری شامل شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای است که ممکن است باعث مرگ سلولی و نارسایی میتوزی شود. در مطالعه حاضر، به کمک یک مدل اتمی DNA ساخته شده در کد Geant4-DNA و اعتبارسنجی اولیه آن، آسیب مستقیم DNA به واسطه برهمکنش با یون‌های کربن  $114/2 \text{ MeV/u}$ ، اکسیژن  $134/21 \text{ MeV/u}$ ، هلیوم  $62/83 \text{ MeV/u}$  و پرتوهای پروتون  $62 \text{ MeV}$  مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور، پس از اعتبارسنجی اولیه، نتایج حاصل از شکست‌های تک-رشته‌ای، دو-رشته‌ای (بر واحد رخداد) و بازده شکست دو-رشته‌ای در اعماق ۵ تا  $30/7$  میلی‌متر برای یون‌های یاد شده ارزیابی شد. نسبت شکست‌های تک-رشته‌ای (بر واحد رخداد) برای یون‌های اکسیژن در ۵ میلی‌متر (و محل رخداد قله براگ؛  $30/7$  میلی‌متر) به ترتیب  $1/85$  ( $1/55$ )،  $4/19$  ( $9/42$ ) و  $10/6$  ( $22/24$ ) برابر بیشتر از یون‌های کربن، هلیوم و پرتوهای پروتون است. از سوی دیگر، شکست دو-رشته‌ای (بر واحد رخداد) در عمق ۵ میلی‌متر برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون به ترتیب برابر با  $0/09$ ،  $0/05$ ،  $0/01$  و  $0/05$  است. این مقادیر در محل رخداد قله براگ (با افزایش محسوس)، به ترتیب برابر با  $2/09$ ،  $1/34$ ،  $0/22$  و  $0/03$  محاسبه شد. نتایج نشان می‌دهد یون‌های سنگین از دید اثرات زیستی (به شکل شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای) بسیار مؤثرتر از یون‌های سبک و پروتون‌ها رفتار می‌کنند، بنابراین احتمال اثرگذاری آنها در مهار یا کنترل سلول‌های سرطانی بیشتر است.

واژه‌های کلیدی: هادرون‌درمانی، شکست دو-رشته‌ای، شکست تک-رشته‌ای، Geant4-DNA، آسیب DNA

### ۱. مقدمه

که ممکن است به بی‌ثباتی ژنومی، تومورزایی و مرگ سلولی منجر شود [۱]. تابش‌های یونیزان همچنین سبب تجمع گونه‌های اکسیداتیو فعال درون‌زا<sup>۳</sup> (ROS) در سلول‌های تحت تابش می‌شود. در این باره، هر روز هر سلول انسانی بیش از  $50000$  ضایعه را به دلیل استرس اکسیداتیو تجربه می‌کند که می‌تواند منجر به جهش DNA از طریق ROS شود. مبنای درمان در پرتودرمانی به کمک پرتوهای یونیزان به منظور از بین بردن

قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان، علاوه بر اثرات ظاهری شناخته شده، انواع مختلفی از آسیب در مقیاس مولکولی و DNA را ایجاد می‌کند شکست‌های تک-رشته‌ای (SSB<sup>۱</sup>) و نیز شکست‌های دو-رشته‌ای (DSB<sup>۲</sup>) DNA از قابل توجه‌ترین و برخی اوقات حادث‌ترین موارد در این زمینه محسوب می‌شوند

<sup>1</sup> Single strand break

<sup>2</sup> Double Strand Break

<sup>3</sup> Reactive oxidative species

بافت‌های ناسالم، برپایه همین آسیب به بافت تومور استوار است. بدین منظور، مطالعه اثرات زیستی پرتوهای یونیزان (علی‌الخصوص هادرون‌ها که این روش درمانی تحت عنوان هادرون‌درمانی شناخته می‌شود) در بسیاری از زمینه‌ها اهمیت زیادی یافته و مورد توجه قرار گرفته است [۲]. به صورت رایج، در حدود نیمی از بیماران سرطانی به منظور درمان، از روش‌های پرتودرمانی استفاده می‌کنند. با توجه به نهشت انرژی متفاوت پرتوهای پروتونی و پرتوهای شامل یون‌های سنگین‌تر مانند هلیوم، کربن و یا اکسیژن (نسبت به پرتوهای فوتونی و نوترونی) که ضمن ایجاد یونیزاسیون به نسبت کمتر پیش از رسیدن به انتهای بردشان، می‌توانند یونش مضاعفی را در انتهای مسیر خود ایجاد کنند (که به قله براگ معروف است)، بهره‌گیری از روش‌های هادرون‌درمانی اخیراً بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۳].

این ذرات با تنظیم درست انرژی، سبب آسیب (به نسبت) کمتر به بافت‌های پیش (و یا پس) از ناحیه تومور (که از آن عبور می‌کنند) می‌شوند و انرژی بسیار بالایی در نزدیکی انتهای مسیرشان (که بر مکان تومور تنظیم شده است) به نهشت می‌گذارند که منجر به نابودی و از بین رفتن سلول‌های سرطانی در آن ناحیه می‌شود. عمق نفوذ ذرات علاوه بر نوع و انرژی باریکه، به مشخصات محیط مانند چگالی و ترکیب اتمی نیز وابسته است [۴]. به منظور بررسی آسیب پرتو در مقیاس مولکولی بهره‌گیری از مباحث میکرو و نانودزیمتری بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این راستا، مولکول‌های DNA به واسطه این که حامل‌های اطلاعات ژنتیکی محسوب می‌شوند، مهم‌ترین بخش در سلول محسوب می‌شوند و اطلاع از سازوکار آسیب DNA می‌تواند ماهیت حساسیت پرتو را از دیدگاه زیستی کاملاً منعکس کند و معیار مناسب‌تری برای بررسی اثرات پرتو و یون درمانی در نظر گرفته شود. از آنجایی که برهمکنش‌های ایجاد شده در مقیاس مولکولی بسیار پیچیده و قابل ارزیابی تحلیلی مستقیم نیستند، بهره‌گیری از روش‌هایی برپایه تکنیک مونت‌کارلو به منظور محاسبه آسیب DNA بسیار مورد توجه است [۲]. به کمک شبیه‌سازی‌هایی برپایه روش مونت‌کارلو، می‌توان توزیع برخوردها در داخل یک هسته و

حتی در مقیاس DNA را با دقت بالایی محاسبه کرد. در این راستا، کدهای متفاوتی برپایه این روش، توسعه یافته‌اند که از جمله آنها می‌توان به کدهای PENELOPE [۵]، PARTRAC [۶]، EPOTRAN [۷]، Geant4-DNA [۸-۹] و MCNP [۱۰] اشاره کرد.

کد Geant4-DNA یک ابزار منبع-باز است که در کنار کاربردهای گسترده آن در موارد ترابرد پرتوها در مقیاس ماکروسکوپی، در کاربردهای میکرو و نانودزیمتری نیز توسعه یافته و بسیار مورد توجه قرار گرفته است. قابلیت انجام شبیه‌سازی ساختار-مسیر در انرژی‌های پایین (در حدود eV) در این کد با دقت بالایی گنجانده شده است. علاوه بر آن، Geant4-DNA با مجهز شدن به چند مدل فیزیکی مختلف به منظور شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های الکترون‌های بسیار کم‌انرژی در آب مایع، امکان شبیه‌سازی‌های در مقیاس میکرومتر و پایین‌تر را با دقت بالایی فراهم کرده است [۱۱].

در این راستا و به منظور ارزیابی دقیق‌تر آسیب‌ها در مقیاس سلولی و کوچک‌تر، مطالعات گسترده‌ای توسط پژوهشگران صورت پذیرفته است که بخشی از آنها به مدل‌سازی هندسه پیچیده DNA (به دلیل ساختار مارپیچ دوگانه‌اش) اختصاص یافته است؛ چراکه در کنار بهبود مدل‌های فیزیکی برای تحلیل مسئله، بالابردن دقت هندسه می‌تواند نتایج شبیه‌سازی را به واقعیت هرچه بیشتر نزدیک کند. در روند تکامل مدل‌های اختصاص یافته به DNA، مدل‌های ابتدایی شامل مدل‌های استوانه‌ای خطی (ساده‌ترین مدل)، مدل‌های حجمی و مدل‌های اتمی است که در مرجع [۱۲] بدان اشاره شده است. در مدل خطی از اشکال استوانه‌ای برای مدل‌سازی ساختار DNA استفاده می‌شود. در مدل حجمی، از اشکال ساده‌ای برای مدل‌سازی بازها، گروه‌های قند-فسفات و سایر بخش‌های مولکول DNA استفاده می‌شود. در مدل اتمی [۴] نیز، اتم‌های تشکیل دهنده ساختار DNA، توسط کره‌هایی با شعاع و اندروالی شبیه‌سازی می‌شوند که مدل دقیق‌تری نسبت به سایرین محسوب می‌شود و در پژوهش حاضر نیز از این مدل بهره گرفته شده است.

[۱۷]، به بررسی جنبه‌های مختلف رادیوبیولوژیکی پرتوهای پروتونی و الکترونی برای کاربرد مؤثر در درمان سرطان پرداختند.

حسینی و همکاران [۱۸]، به بررسی برهمکنش پروتون‌ها در محدوده انرژی  $0.1 \text{ MeV}$  تا  $20 \text{ MeV}$  در کره آبی به عنوان حجم هدف، حاوی مولکول‌های DNA با استفاده از جعبه ابزار Geant4-DNA پرداختند و به تعیین تعداد آسیب DNA در غیاب و با حضور نانوذرات پرداختند. نتایج آنها نشان داد که افزودن نانوذرات طلا منجر به افزایش بازده بین  $10$  تا  $50$  درصد برای SSB و DSB می‌شود.

احمدی و همکاران [۴]، به پیش‌بینی آسیب‌های DNA ناشی از یون‌های کربن و پروتون‌ها در اعماق مختلف با مقایسه مابین پرتوهای مختلف به کمک یک مدل اتمی DNA پرداختند. آنها نشان دادند که یون‌های کربن در اثرات زیستی مؤثرتر از پروتون‌ها هستند.

از دید محاسباتی، اگر انرژی نهشت یافته در ناحیه DNA، بالاتر از مقدار انرژی آستانه در ساختار DNA برای آسیب مستقیم ذرات باشد، یک SSB شمارش می‌شود. به فراخور SSB، یک DSB زمانی شمارش می‌شود که دو SSB بروی دو-رشته با فاصله کمتر از  $10$  جفت پایه روی دهد. برای تمایز DSBها از SSBها، از الگوریتمی به نام DBSCAN (Density-Based Spatial Clustering of Application with Noise) استفاده می‌شود که در تحقیقات مختلف مانند: فرانسیس و همکاران  $2010$  [۱۹]، هنتورن و همکاران  $2019$  [۲۰]، لیو و همکاران  $2019$  [۲۱]، احمدی و همکاران  $2021$  [۴]، استر و همکاران،  $1996$  [۲۲] از این مدل استفاده کرده‌اند. در مطالعه حاضر به منظور محاسبه شکست‌ها از روش ارائه شده توسط احمدی و همکاران [۴] استفاده شده است. در این شیوه هر نوکلئوزوم و هر نوکلئوتید با یک عدد خاص متمایز می‌شود و به تبع آن، هر نوکلئوتید، فیبرکروماتین و نوکلئوزوم‌های موجود در فیبرکروماتین و همچنین نوکلئوتیدهای آنها با شماره‌گذاری از یکدیگر تفکیک می‌شوند. در نتیجه فاصله بین دو شکست و در نتیجه نوع آسیب را می‌توان از طریق این شناسه‌گذاری تعیین کرد.

پس از مدل‌سازی هندسه DNA، بازده شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای در آسیب DNA به کمک محاسبه میزان دز نهشت یافته در مکان‌های متفاوت رشته‌های مارپیچ DNA تخمین زده می‌شود و در این راستا مطالعات گسترده‌ای صورت پذیرفته است که از جمله آنها می‌توان به مطالعات چن و همکاران [۱۳]، شمسایی ظفرقندی و همکاران [۱۴]، وو و همکاران [۱۵]، ابراهیمی لوشاب و همکاران [۱۶]، فوکاس و همکاران [۱۷]، حسینی و همکاران [۱۸] و نیز احمدی و همکاران [۴] اشاره کرد.

چن و همکاران [۱۳]، با استفاده از یک مدل DNA اتمی به نسبت ساده، آسیب DNA ناشی از پروتون‌ها و ذرات آلفای کم انرژی را با کد Geant4-DNA مطالعه کرده‌اند. بازده آسیب (شامل: بازده شکست کل رشته (SBY)، بازده شکست تک-رشته (SSBY))، و بازده شکست دو-رشته (DSBY)) را محاسبه کردند. با توجه به نتایج شبیه‌سازی، بازده شکست رشته مستقیم تقریباً مستقل از ویژگی‌های پرتابه است.

شمسایی ظفرقندی و همکاران [۱۴]، مطالعه محاسبه دقیق آسیب توسط الکترون‌های اوژه رادیونوکلئیدها و مولکول‌های DNA در مقیاس سلولی را با استفاده از کد Geant4-DNA محاسبه کردند. آنها نشان دادند بیشترین آسیب برای الکترون‌هایی با انرژی کمتر از  $1 \text{ keV}$  و در مجاورت مولکول DNA رخ می‌دهد.

وو و همکاران [۱۵]، پاسخ هدف DNA را پس از تابش باریکه پروتونی شبیه‌سازی کردند. نتایج آنها نشان داد که تفاوت در فهرست فیزیکی می‌تواند تا  $56/4\%$  تغییر در بازده شکست دو-رشته‌ای (DSB) ایجاد کند.

ابراهیمی لوشاب و همکاران [۱۶]، با استفاده از یک مدل DNA اتمی به نسبت پیچیده، بازده آسیب (شامل: بازده شکست تک-رشته‌ای (SSBY))، و بازده شکست دو-رشته‌ای (DSBY)) ناشی از پروتون‌ها را در انرژی‌های مختلف محاسبه کردند. آنها نشان دادند برد پروتون با انرژی‌های کمتر از  $0.5 \text{ MeV}$  از اندازه سلول ( $10$  میکرومتر) کوچک‌تر است و  $100\%$  انرژی در ناحیه سلول ذخیره می‌شود. همچنین این انرژی‌ها بهترین انتخاب برای افزایش تعداد DSBها هستند. فوکاس و همکاران

در خرداد قلّه براگ در یک عمق یکسان در فانتوم آبی، استفاده شد. از فهرست فیزیکی G4HadronElasticPhysics که برای برهمکنش‌های پروتونی و باریکه‌های هادرونی توصیه شده است [۴] استفاده شد، و از مقادیر سطح مقطع تجربی و نیز صورت‌مندی-Brueckner-Bethe (BBG) Goldstone بهره‌برده شد [۲۵]. ابعاد فانتوم آبی به صورت  $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$  انتخاب شد و به منظور محاسبه شارش (Fluence) ذرات در عمق‌های متفاوت فانتوم نیز از تعریف فیلم‌های نازک ( $30 \times 30 \times 0.1 \text{ cm}^3$ ) به عنوان آشکارساز برای محاسبه طیف پرتوها استفاده شد.

به منظور شبیه‌سازی برهمکنش در مقیاس هندسه اتمی DNA، از فهرست فیزیکی مدل G4EmDNAPhysics که به منظور برهمکنش در مقیاس سلولی [۲۳] و کوچک‌تر اعتبارسنجی [۴] و [۲۴] شده‌اند، استفاده شد. این فهرست شامل مدل‌های مختلفی از سطح مقطع‌ها تا مقیاس eV برای برهم‌کنش‌هاست که امکان مدل‌سازی دقیق ساختار نهشت انرژی و تولید ذرات ثانویه را تا طول‌هایی در حد نانومتر (که برای شبیه‌سازی‌های میکروذیمتری ضروری است) ردیابی می‌کند. مدل‌هایی مانند "Screened Rutherford" (بر اساس نظریه رادرفورد غربال‌شده)، که شامل روابط برازش سطح مقطع دیفرانسیلی زاویه‌ای برنر و زاید (Zaider و Brenner) در پایین‌تر از ۲۰۰ eV است و مدل "Champion" که در چارچوب امواج جزئی توسعه یافته است، از سطح مقطع‌های مهم و قابل اشاره است [۲۵ و ۲۶]. فهرست فیزیکی Geant4-DNA امکان مدل‌سازی مراحل فیزیکی، شیمیایی و زیستی برهمکنش پرتوهای یونیزان شامل فوتون‌های پرتو ایکس و گاما، الکترون‌ها و پرتوهای بتای مثبت و منفی، ذرات آلفا، هادرون‌ها و مجموعه‌ای از یون‌های سنگین‌تر (شامل هادرون‌هایی از قبیل Li, Be, B, C, N, O) را میسر می‌سازد [۲۷]. در این راستا، علاوه بر پژوهش صورت پذیرفته و اشاره شده در مرجع [۴] به منظور پیش‌بینی آسیب‌های DNA ناشی از یون‌های کربن و پروتون‌ها، کاسیراگی و شولت از کد Geant4-DNA برای محاسبه مقادیر نانوذیمتری برای پرتوهای پروتون و یون‌های سنگین‌تر کربنی در یک محیط آبی استفاده کردند [۲۸].

در مطالعه حاضر، با پیاده‌سازی یک مدل هندسی اتمی برای مدل‌سازی نوکلئوتیدها بر پایه مدل اتمی و توسعه آنها به منظور دستیابی به ماریچ دوگانه، نوکلئوزوم، هیستون<sup>۱</sup> و سرانجام فیبرکروماتین، در ابتدا و به منظور صحت‌سنجی نتایج، آسیب‌های مستقیم DNA شامل شکست‌های تک/دو-رشته‌ای، و همچنین بازده شکست دو-رشته‌ای در پرتودرمانی خارجی تحت تابش توسط باریکه پروتونی و کربنی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج حاصل با یافته‌های ارائه شده توسط احمدی و همکاران مقایسه و اعتبارسنجی شده است. در ادامه و به منظور توسعه مطالعات، از سایر هادرون‌های مورد استفاده در روش هادرون‌درمانی شامل یون‌های هلیوم و اکسیژن به عنوان باریکه فرودی در تابش به فانتوم آبی حاوی فیبرکروماتین مدل‌سازی شده توسط کد Geant4-DNA به منظور محاسبه آسیب‌های مستقیم DNA بهره‌برده‌ایم، که پیش‌تر ارائه نشده است. در انتها نتایج حاصل مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است.

## ۲. مواد و روش

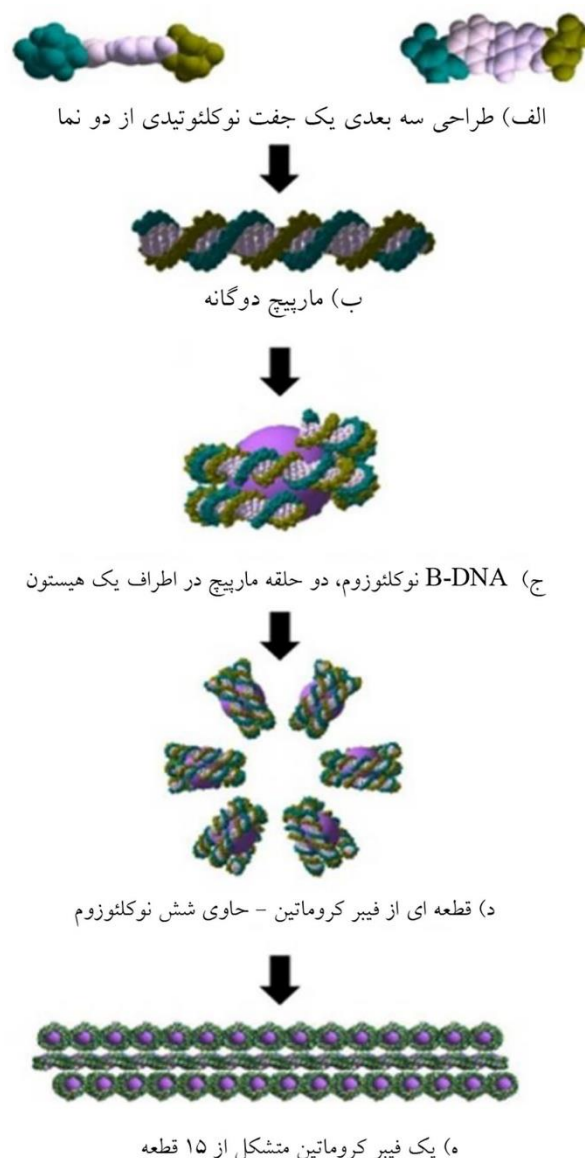
### ۲.۱. روش شبیه‌سازی

همانطور که گفته شد، به منظور شبیه‌سازی ذرات در برهمکنش‌ها در مقیاس مولکولی از کد مونت کارلو Geant4-DNA استفاده شده است. این کد برای شبیه‌سازی محیط‌های زیستی توسعه یافته است و توانایی محاسبه مسیر و برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی ذرات را در محیط آب (معادل محیط سلول) دارد. در نظرگیری برهمکنش‌های فیزیکی ذرات تا انرژی‌های در حدود eV، ثبت و ارائه جزئیات برهمکنش‌ها، انرژی انباشت و مختصات ذرات اولیه و ثانویه ذرات از دیگر توانایی‌های این کد همه-منظوره محسوب می‌شود [۲۳-۲۴]. نسخه مورد استفاده Geant4.11.1 بود که مجموعه کاملی از مدل‌ها برای مراحل فیزیکی، فیزیکی-شیمیایی و شیمیایی برهمکنش پرتوهای یونیزان با محیط را ارائه می‌کند. به منظور ارزیابی اولیه، در ابتدا نمایه (پروفایل) دُز عمقی برای یون‌های کربن  $114/2 \text{ MeV/u}$ ، اکسیژن  $134/21 \text{ MeV/u}$ ، هلیوم  $62/83 \text{ MeV/u}$  و پروتون  $62 \text{ MeV}$  در یک فانتوم آبی به منظور

<sup>۱</sup> Histone

می‌شود. در مرحله بعدی، شبیه‌سازی هندسی، نوکلئوزوم با تا کردن دو حلقه مارپیچ دوگانه در اطراف یک کره به نام هیستون ساخته شد. هیستون پروتئین بار مثبت دارد که با گروه‌های فسفات DNA که بار منفی دارند واکنش می‌دهند. هیستون‌ها از گره خوردن DNA جلوگیری کرده و از آسیب DNA محافظت می‌کنند. پنج خانواده از هیستون‌ها وجود دارد: H1، H2، H3، H4 که به عنوان هیستون‌های پیونددهنده یا لینکر نامیده می‌شوند. H3 و H4 که به عنوان هیستون‌های هسته‌ای شناخته می‌شوند. هسته نوکلئوزوم از دو دایمر H2A-H2B و یک تترامر H3-H4 تشکیل شده است. پس از نوکلئوزوم، فیبرکروماتین توسط یک مارپیچ با ۶ نوکلئوزوم مدل‌سازی شد و با تکرار این ساختار فیبرکروماتین ایجاد و در نهایت هسته سلول شبیه‌سازی شد. به منظور محاسبه آسیب‌های مربوط به شکست تک و دو-رشته‌ای مربوط به باریکه‌های یاد شده، به کمک محاسبه درصد دز عمقی (PDD) و شارش در فانتوم آب، شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای به کمک نهشت انرژی آستانه ۸/۲۲ الکترون ولت (بر اساس مرجع [۴]) در پایه‌های سیتوزین و گوانین (C-G) تعیین شد. یکای شکست تک و دو-رشته‌ای بر واحد رخداد تعریف شده است که برابر است با تعداد شکست تک و دو-رشته‌ای تقسیم بر تعداد ذرات اولیه یون‌های اکسیژن، کربن و هلیوم و پروتون. واحد دز بر واحد رخداد نیز به صورت مشابه صورت گرفت.

بازده شکست رشته بر حسب  $(GbpGy)^{-1}$  تعریف می‌شود که برابر با تعداد شکست‌های رشته تقسیم بر حاصل ضرب دز (Gy) در تعداد جفت‌های پایه کل فیبرکروماتین (Gbp) است. چشمه به صورت باریکه استوانه‌ای با شعاع ۵ میکرومتر انتخاب شد. راستای حرکت آنها در امتداد محور z و فاصله آنها از فانتوم به میزان ۰/۱ میکرومتر انتخاب شد. تعداد ذرات اولیه در نظر گرفته شده برای یون‌های اکسیژن، کربن و هلیوم شامل ۱۰۰ هزار ذره و برای پروتون‌ها شامل ۱ میلیون ذره انتخاب شد. میزان بیشینه خطای آماری محاسبه شده که توسط خروجی کد Geant4 ثبت شده کمتر از ۲ درصد بود.



شکل ۱. ترسیم سه بعدی یک فیبرکروماتین و نحوه دستیابی به طرح نهایی آن (تصاویر الف تا ه) طراحی شده با استفاده از کد Geant4.

به منظور ساخت یک فیبر کروماتین، مطابق با روند صورت پذیرفته در مرجع عمل شده است [۴]. شکل ۱ مراحل طراحی مختلف هندسه فیبر کروماتین را نشان می‌دهد. اولین بخش جفت نوکلئوتیدی به صورت جفت باز (bp) تعریف شد که از ۶۳ اتم تشکیل شده است. خواص اتم‌ها مانند عنصر شیمیایی، موقعیت و پایه نیتروژن بر اساس هندسه ارائه شده توسط برنال و همکاران شبیه‌سازی شده است [۲۹]. سپس ساخت مارپیچ دوگانه<sup>۲</sup> که شامل ۱۵۴ جفت باز است مد نظر قرار گرفت که با چرخاندن هر جفت باز به اندازه ۳۶° + ایجاد

<sup>۱</sup> Base pair

<sup>۲</sup> Double helix

### ۳. نتایج

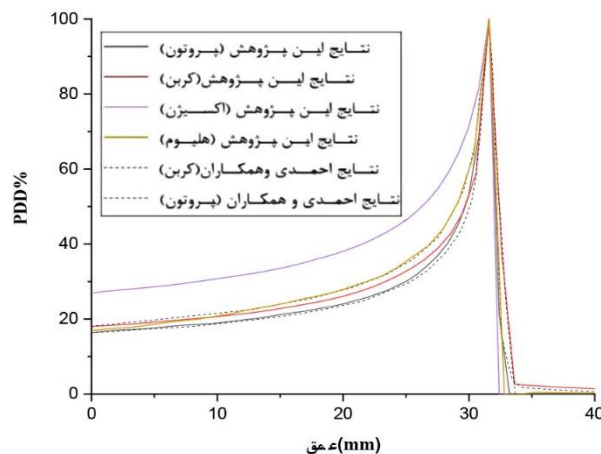
#### ۳.۱. محاسبه درصد دُز عمقی و شارش

در ابتدا و به منظور اعتبارسنجی اولیه، میزان دز عمقی در فانتوم آبی برای یون‌های کربن  $114/2 \text{ MeV/u}$ ، اکسیژن  $134/21 \text{ MeV/u}$ ، هلیوم  $62/83 \text{ MeV/u}$  و پروتون  $62 \text{ MeV}$  انجام شد. شکل ۲ نمایه‌های درصد دُز عمقی (PDD) را برای چهار گروه تابش یاد شده نشان می‌دهد. قله براگ ایجاد شده برای تمامی یون‌ها تقریباً در فاصله عمقی  $30/7$  میلی‌متر به وقوع می‌پیوندد که مطابقت خوبی با نتایج ارائه شده در مرجع [۳۰] را نشان می‌دهد. به منظور ارزیابی بیشتر نتایج، از تخمین شارش عبوری ذرات کربن و اکسیژن در فواصل ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰ و  $30/7$  میلی‌متر استفاده شد و نتایج در دسترس در مرجع [۴]؛ برای یون‌های کربن مورد مقایسه قرار گرفت. طیف انرژی یون کربن با نتایج احمدی و همکاران در شکل ۳ الف به نمایش درآمده است که بیانگر همخوانی نتایج و صحت‌سنجی شبیه‌سازی در نظر گرفته شده است. در شکل ۳ ب نیز نتایج حاصل از شارش ذرات اکسیژن در عمق‌های انتخابی به تصویر کشیده شده است که از روندی مشابه با کربن تبعیت می‌کند.

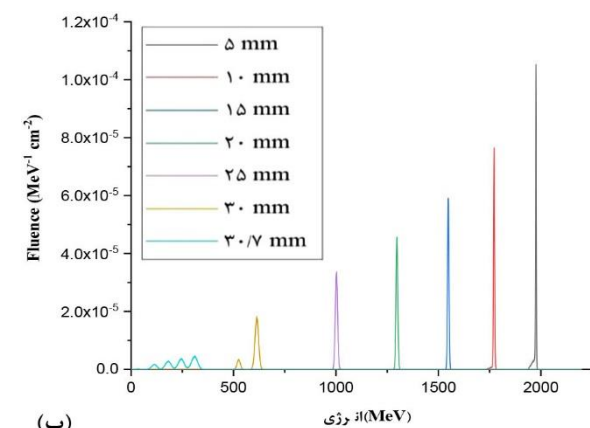
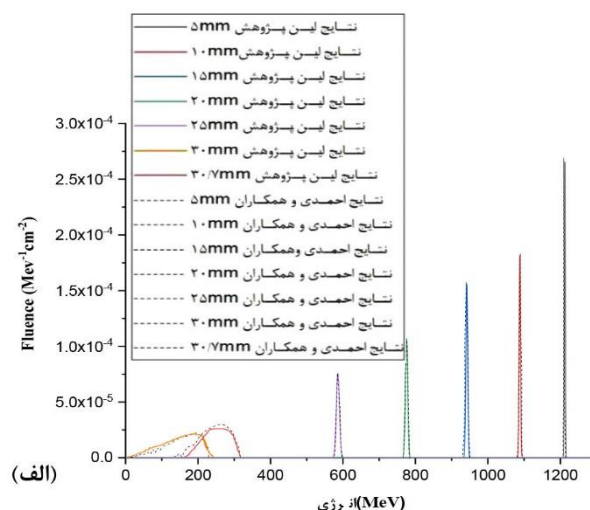
#### ۳.۲. DSB، SSB و بازده DSB

در ادامه به ارزیابی شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای بر واحد رخدادهای یون‌های کربن و پروتون به عنوان تابعی از عمق پرداخته شد. درصد انحراف نسبی بین نتایج پژوهش حاضر و نتایج احمدی و همکاران (با میزان بیشینه خطای آماری کمتر از ۱ درصد) [۴] در شکست تک-رشته‌ای برای یون کربن در عمق ۵ میلی‌متر و  $30/7$  میلی‌متر به ترتیب برابر با  $2/3$  و  $3/1$  درصد است. این نتایج برای پروتون نیز به ترتیب برابر با  $2/1$  و  $1/2$  درصد است که نشان دهنده تطابق خوبی میان نتایج این پژوهش و نتایج گزارش شده توسط احمدی و همکاران است.

از سوی دیگر، درصد انحراف نسبی مابین نتایج این پژوهش و نتایج احمدی و همکاران در شکست دو-رشته‌ای برای یون کربن در عمق ۵ میلی‌متر و  $30/7$  میلی‌متر به ترتیب برابر با  $1/7$  درصد و ۱ درصد و برای پروتون نیز به ترتیب برابر با  $2/3$  درصد و  $6/7$  درصد است که تطابق بسیار خوبی را نشان می‌دهد.



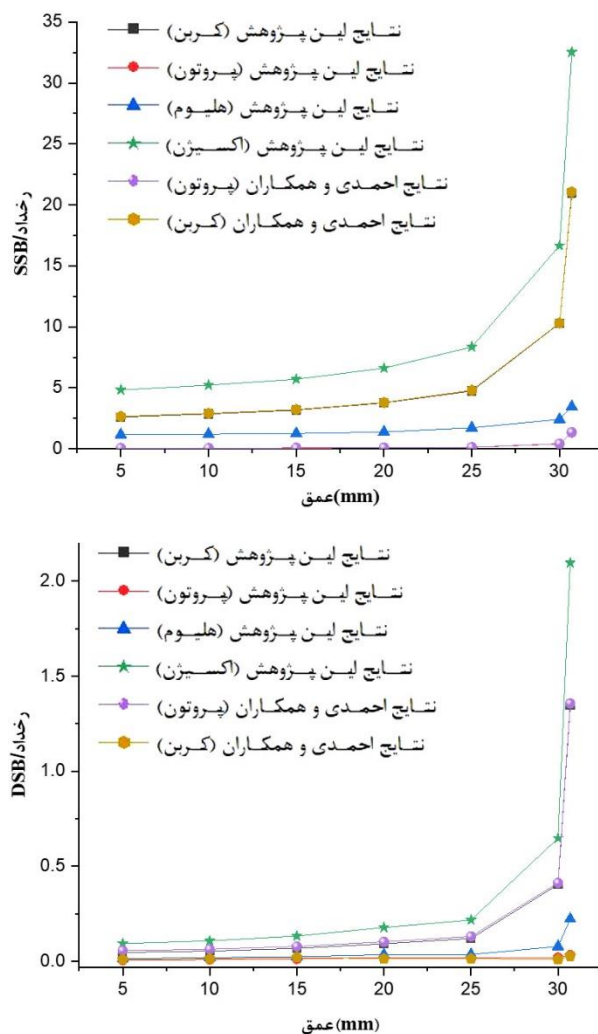
شکل ۲. توزیع دُز عمقی حاصل از برهمکنش باریکه‌های پروتون، کربن، اکسیژن و یون‌های هلیوم با فانتوم آبی و قله براگ حاصل از آن.



شکل ۳. مقایسه طیف‌های انرژی باریکه‌های (الف) کربن  $114/2 \text{ MeV/u}$  و (ب) اکسیژن  $134/21 \text{ MeV/u}$  در اعماق مختلف (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰ و  $30/7 \text{ mm}$ ) در فانتوم آبی، حاصل از پژوهش حاضر و نتایج احمدی و همکاران [۴].

۳۰/۷ میلی‌متر ۱/۵۵، ۹/۴۲ و ۲۲/۲۴ برابر بیشتر از یون‌های کربن، هلیوم و پروتون است. نتایج به وضوح نشان می‌دهد که یون‌های سنگین مانند اکسیژن و کربن شکست‌های بیشتری بر DNA تحمیل می‌کنند و شکست‌های تک-رشته‌ای بیشتری بر جای می‌گذارند. شکست دو-رشته‌ای در عمق ۵ میلی‌متر برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون به ترتیب برابر با ۰/۰۹، ۰/۰۵، ۰/۰۱ و ۰/۰۵ است. این مقادیر در عمق ۳۰/۷ میلی‌متر به ترتیب برابر با ۲/۰۹، ۱/۳۴، ۰/۲۲ و ۰/۰۳ است. نتایج نشان می‌دهد که یون‌های اکسیژن و کربن شکست‌های دو-رشته‌ای بیشتری را در مدل DNA ایجاد کرده‌اند؛ اما این نسبت، در مقایسه با شکست تک-رشته‌ای کمتر است. در مجموع با انتخاب یون‌های سنگین‌تر به واسطه پتانسیل یونش بالاتر، این افزایش در شکست‌ها در DNA به وقوع می‌پیوندد. از سوی دیگر، اگرچه در عمق‌های نزدیک به محل برخورد باریکه به هدف، نتایج مربوط به باریکه‌های متفاوت به هم نزدیک است اما با افزایش عمق (و در واقع نزدیک شدن به محل قلّه براگ)، تفاوت بین نتایج مربوط به ذرات تغییرات محسوسی خواهد داشت. این تفاوت به واسطه یونش شدید محیط در انتهای برد ذرات سنگین است که منجر به شکست-های (تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای) بسیار بیشتر در این فواصل می‌شود. دُز نهشت یافته بر واحد رخداد (رخداد/Gy) (که بیانگر متوسط دز جذبی در حجم در نظر گرفته شده به ازای هر رخداد است) برای یون‌های کربن و پروتون‌ها به‌عنوان تابعی از عمق در شکل ۶ نشان داده شده است. درصد انحراف نسبی بین نتایج این پژوهش و نتایج احمدی و همکاران در بازده شکست دو-رشته‌ای همچنان در تطابق بسیار خوبی است.

بازده شکست دو-رشته‌ای (شکل ۵) در عمق ۵ میلی‌متر برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون به ترتیب برابر با ۲/۶۶، ۱/۱۷، ۱/۰۱ و ۰/۸۲ است و در عمق ۳۰/۷ میلی‌متر به ترتیب برابر با ۵/۹، ۳/۰۸، ۱/۵۸ و ۱/۱۴ است. دُز نهشت یافته (شکل ۶) در عمق ۵ میلی‌متر برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون به ترتیب برابر با ۰/۰۳، ۰/۰۱ و ۰/۰۱۳ و ۰/۰۵ است و در عمق ۳۰/۷ میلی‌متر به ترتیب برابر با ۰/۲۱، ۰/۱۲، ۰/۰۵ و ۰/۰۱ است.



شکل ۴. الف) SSB و ب) DSB بر واحد رخداد برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون در اعماق مختلف (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۰/۷mm) در فانتوم آبی، حاصل از پژوهش حاضر و نتایج احمدی و همکاران [۴].

ارزیابی شکست تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای بر واحد رخداد برای تمامی یون‌های مورد مطالعه در این پژوهش، در شکل ۴ الف و ب، به نمایش داده شده است. نتایج مربوط به شکست تک-رشته‌ای در عمق ۵ میلی‌متر برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون به ترتیب برابر با ۴/۸۲، ۲/۵۹، ۱/۱۵ و ۰/۰۵ است که در عمق ۳۰/۷ میلی‌متر (محل رخداد قلّه براگ) به بیشینه مقدار خود می‌رسد که به ترتیب برابر با ۳۲/۵۲، ۲۰/۹۸، ۳/۴۵ و ۱/۳۳ است.

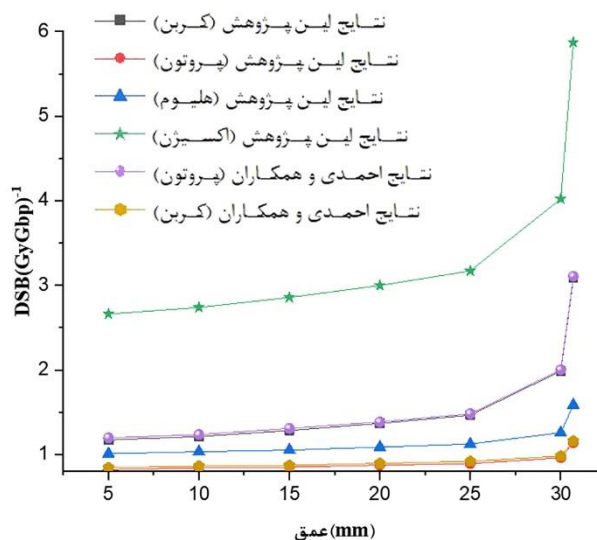
با توجه به شکل ۴، نسبت SSB ها برای یون‌های اکسیژن در ۵ میلی‌متر، به ترتیب ۱/۸۵، ۴/۱۹ و ۱۰/۶ برابر بیشتر از یون‌های کربن، هلیوم و پرتوهای پروتون است و همچنین در

است که برتری استفاده از یون‌های سنگین در پرتودرمانی را کاملاً به اثبات می‌رساند.

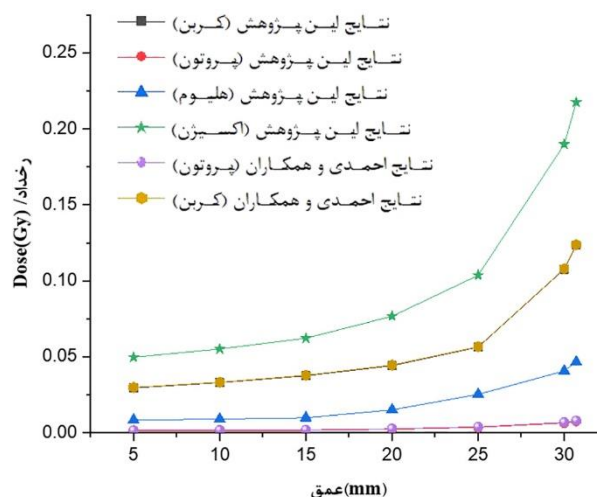
#### ۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش با استفاده از کد Geant4 آسیب‌های مستقیم بر روی یک مدل به نسبت دقیق اتمی DNA از فیبر کروماتین در پرتودرمانی به کمک یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون محاسبه شد. علاوه بر این، اثرات زیستی یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون‌ها با روشی جدید برای محاسبه شکست‌های DNA توسط Geant4 مورد ارزیابی قرار گرفت.

شکست دو-رشته‌ای به عنوان یک آسیب مخرب برای از بین بردن DNA سلول سرطانی در نظر گرفته شد و نتایج نشان داد که احتمال شکست دو-رشته‌ای در یون اکسیژن بسیار بیشتر از یون‌های کربن و هلیوم و همچنین پروتون است. با توجه به نتایج، SSB اکسیژن در ۵ میلی‌متر (۳۰/۷ میلی‌متر) در حدود ۱/۸۶ (۱/۵۵) برابر بیشتر از کربن در همان اعماق و DSB اکسیژن ۱/۹۷ برابر در ۵ میلی‌متر و ۱/۵۷ برابر در ۳۰/۷ میلی‌متر (قله براگ) بیشتر از کربن بود. نتایج نشان می‌دهد اگرچه یون‌های سنگین از منظر نهشت دز در ناحیه براگ، برتری نسبی‌ای در مقایسه با یون‌های سبک‌تر دارند، از دید آسیب به DNA نیز در قالب شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای بسیار مؤثر عمل کرده و در ارتباط با از بین بردن سلول‌های سرطانی و یا بافت آسیب دیده در ارزیابی‌های میکروذیمتری بسیار فعال‌تر عمل می‌کنند. این امر با توجه به این که هدف بنیادی در روش‌های بالینی پرتودرمانی، آسیب رساندن به DNA سلول‌های تومور و در نهایت، مهار یا کنترل سلول‌های سرطانی است، نتایج مربوط به باریکه اکسیژنی در خصوص شکست DNA، بسیار جالب توجه است.



شکل ۵. بازده DSB برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون در اعماق مختلف (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰ و ۳۰/۷ mm) در فانتوم.



شکل ۶. دُز بر واحد رخداد برای یون‌های اکسیژن، کربن، هلیوم و پروتون در اعماق مختلف (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰ و ۳۰/۷ mm) در فانتوم.

نمودارهای مربوط به بازده شکست نیز از روندی مشابه با نمودارهای قبل تبعیت می‌کنند. رفتار خطی نمودارها تا پیش از رسیدن به ناحیه براگ و اوج‌گیری شدید نمودارها در ناحیه براگ از نکات قابل توجه در نمودارهای مربوط به شکست

#### مراجع

1. K Kawamura, F Qi, and J Kobayashi. *J. Radiat. Res.* **59** (2018) ii91.
2. H Nikjoo, et al., *Rep. Prog. Phys.* **79** (2016) 116601.
3. Z A Ganjeh, et al., *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. B.* **473** (2020) 10.
4. Z A Ganjeh, et al., *Radiat. Phys. Chem.* **179** (2021) 109249.
5. M A Bernal and J A Liendo, *Med. Phys.* **36** (2009) 620.



6. W Friedland, *et al.*, *Mutat. Res.* **711** (2011) 28.
7. C Champion, *et al.*, *Int. J. Radiat. Biol.* **88** (2012) 54.
8. E Poon, *et al.*, *Med. Phys.* **32** (2005) 1696.
9. T Andr'e, *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B.* **319** (2014) 87.
10. U. Titt, *et al.*, *Phys. Med. Biol.* **57** (2012) 6381.
11. R Salim and P Taherparvar, *Radiat. Phys. Chem.* **195** (2022) 110063.
12. L Lindborg and H Nikjoo, *Radiat. Protect. Dosim.* **143** (2011) 402.
13. J Chen, *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. B.* **494** (2021) 59.
14. M S Zafarghandi, *et al.*, *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. B.* **483** (2020) 22.
15. C Wu, *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **23** (2022) 6343.
16. M E Loushab, *et al.*, *Int. J. Radiat. Res.* **18** (2020) 4.
17. E Fokas, *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta.* **1796** (2009) 216.
18. S Hosseini, *et al.*, *JINST.* **17** (2022) P05034.
19. Z Francis, V Carmen, and C Isabelle. *Comput. Methods Programs Biomed.* **101** (2011) 265.
20. N T Henthorn, *et al.*, *RSC. Adv.* **9** (2019) 6845.
21. R Liu, *et al.*, *Med. Phys.* **46** (2019) 5314.
22. M Ester, *et al.*, *kdd.* **96** (1996) 226.
23. R Salim and P Taherparvar, *Appl. Radiat. Isot.* **188** (2022) 110380.
24. R Salim and P Taherparvar, *Ann. Nucl. Med.* **34** (2020) 742.
25. S Agostinelli, *et al.*, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. Sec. A.* **506** (2003) 250.
26. S Incerti, *et al.*, *Med. Phys.* **37** (2010) 4692.
27. I Kyriakou, *et al.*, *Cancers* **14** (2022) 35-61.
28. M Scholz, *et al.*, *Radiat. Environ. Biophys.* **36** (1997) 59.
29. M A Bernal, *et al.*, *Comput. Phys. Commun.* **184** (2013) 2840.
30. D Schardt, *et al.*, *RMP.* **82** (2010) 383.