

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: ۴۱۹۳۸-۳۳۶۹۷، گیلان، ایران

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

چکیده:

تابش‌های یونیزان می‌توانند با القای شکست DNA به صورت مستقیم بر سلول‌ها تأثیر بگذارند. این اثرگذاری شامل شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای می‌باشد؛ 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 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 307 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؛ 0.7 میلی‌متر)، به ترتیب $1/85$ ($1/55$)، $4/19$ ($9/42$) و $10/6$ ($22/24$) برابر بیشتر از یون‌های کربن، هلیوم و 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 گردید. 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

می‌گردند که ممکن است به بی‌ثباتی ژنومی، تومورزایی و مرگ سلولی منجر شود [۱]. تابش‌های یونیزان همچنین سبب تجمع گونه‌های اکسیداتیو فعال درون‌زا^۳ (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، که شکست‌های تک-رشته‌ای (SSB) و نیز شکست‌های دو-رشته‌ای (DSB^۲) DNA از قابل توجه‌ترین و گاهی حادث‌ترین موارد در این زمینه محسوب

¹ Single strand break

² Double Strand Break

³ 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 هادرون درمانی 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 می‌گردد. 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 پرتوی در مقیاس مولکولی بهره‌گیری از مباحث میکرو و نانوذیمتری بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این راستا؛ مولکول‌های DNA به واسطه اینکه حامل‌های اطلاعات ژنتیکی محسوب می‌شوند، مهم‌ترین بخش در سلول محسوب می‌گردند و اطلاع از سازوکار آسیب DNA می‌تواند ماهیت حساسیت پرتوی را از دیدگاه زیستی کاملاً منعکس نماید و معیار مناسب‌تری برای بررسی اثرات پرتو و یون درمانی در نظر گرفته شود. از آنجائیکه 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 [۹-۸] و MCNP [۱۰] اشاره نمود.

کد Geant4-DNA یک ابزار منبع-باز است که در کنار کاربردهای گسترده آن در موارد ترابرد پرتوها در مقیاس ماکروسکوپی، در کاربردهای میکروذیمتری و نانوذیمتری 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 مساله، بالا بردن دقت هندسه می‌تواند نتایج شبیه‌سازی را به واقعیت هرچه بیشتر نزدیک نماید. در روند تکامل مدل‌های اختصاص یافته به DNA، مدل‌های ابتدایی شامل مدل‌های استوانه‌ای خطی (ساده‌ترین مدل)، مدل‌های حجمی و مدل‌های اتمی می‌باشد 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 می‌گردد. در مدل اتمی [۴] نیز، اتم‌های تشکیل دهنده ساختار DNA، توسط کره‌هایی با شعاع واندروالسی شبیه‌سازی می‌شوند که مدل دقیق‌تری نسبت به سایرین محسوب می‌شود و در پژوهش حاضر نیز از این مدل بهره گرفته شده است.

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 نمود.

چن و همکاران [۱۳]، با استفاده از یک مدل DNA اتمی به نسبت ساده، آسیب DNA ناشی از پروتون‌ها و ذرات آلفا کم انرژی را با کد Geant4-DNA مطالعه نموده‌اند. بازده آسیب (شامل: بازده شکست کل رشته (SBY)، بازده شکست تک-رشته (SSBY))، و بازده شکست دو-رشته (DSBY))، محاسبه نمودند. 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 رادیونوکلیدها 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 ۱ 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 ۵۶/۴٪ 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 نمودند. آنها نشان دادند؛ برد پروتون با انرژی‌های کمتر از ۵/۰ MeV از اندازه سلول (۱۰ میکرومتر) کوچکتر است و ۱۰۰٪ انرژی در ناحیه سلول ذخیره می‌شود. همچنین این انرژی‌ها بهترین انتخاب برای افزایش تعداد DSB ها هستند. فوکاس و همکاران

[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 ۰/۱ تا ۲۰ 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 ۱۰ تا ۵۰ درصد برای SSB و DSB می‌گردد.

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 موثرتر 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 بر روی دو-رشته با فاصله کمتر از ۱۰ 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؛ فرانسس و همکاران ۲۰۱۰ [۱۹]، هنتورن و همکاران ۲۰۱۹ [۲۰]، لیو و همکاران ۲۰۱۹ [۲۱]، احمدی و همکاران ۲۰۲۱ [۴]، استر و همکاران، ۱۹۹۶ [۲۲] از این مدل استفاده شده است. 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 نمود.

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^۱ 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 و 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 هلیم 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 بهره برده‌ایم، که پیشتر ارائه نشده است. در آنها نتایج حاصل مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته است.

۲. مواد و روش

۲.۱. روش شبیه‌سازی

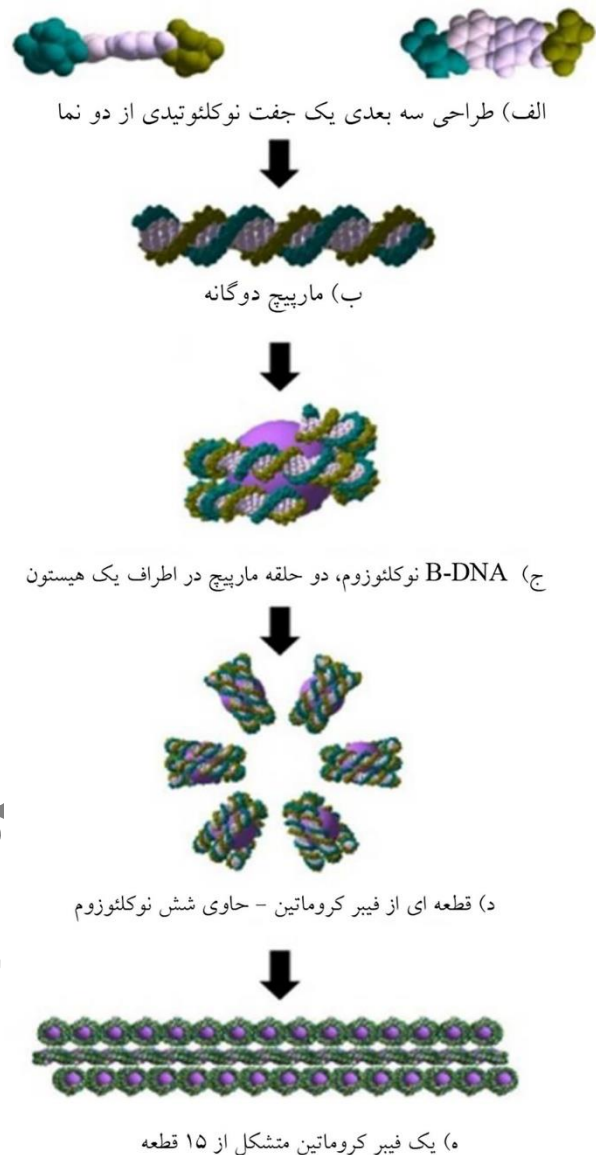
همانطور که گفته شد، به منظور شبیه‌سازی ذرات در برهمکنش‌ها در مقیاس مولکولی از کد مونت‌کارلو Geant4-DNA استفاده شده است. این کد برای شبیه‌سازی محیط‌های زیستی توسعه یافته است و توانایی محاسبه مسیر و برهمکنش‌های فیزیکی و شیمیایی ذرات را در محیط آب (معادل محیط سلول) دارد. در نظرگیری برهمکنش‌های فیزیکی ذرات تا انرژی‌های در حدود ۷eV، 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 را 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 $134/21 \text{ MeV/u}$ ، هلیم $62/83 \text{ MeV/u}$ و پرتون 62 MeV در یک فانتوم آبی به منظور رخداد قله براگ در یک عمق یکسان در فانتوم آبی، استفاده

گردید. از فهرست فیزیکی G4HadronElasticPhysics که برای برهمکنش‌های پروتونی و باریکه‌های هادرونی توصیه شده است [۴] و از مقادیر سطح مقطع تجربی و نیز فرمالیسم Brueckner-Bethe-Goldstone (BBG) بهره می‌برد [۲۵]، استفاده شد. ابعاد فانتوم آبی بصورت $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ انتخاب گردید 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 [۲۴،۴] شده‌اند، استفاده گردید که 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 زاویه ای بزیر و زاید (Zaider و Brenner) در پایین‌تر از ۷eV است و مدل "Champion" که در چارچوب امواج جزئی توسعه یافته است؛ از سطح مقطع‌های مهم و قابل اشاره می‌باشد [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 پرتون‌ها، 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].

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 دارای بار مثبت است که با گروه‌های فسفات DNA که دارای بار منفی هستند واکنش می‌دهند. هیستون‌ها از گره خوردن DNA جلوگیری نموده و از آسیب DNA محافظت می‌کنند. پنج خانواده از هیستون‌ها وجود دارد؛ H1، H2، H3، 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 گردید. به منظور محاسبه آسیب‌های مربوط به شکست تک و دو-رشته‌ای مربوط به باریکه‌های یاد شده، به کمک محاسبه درصد در 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 گردید. واحد 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 $GbpGy$ ^۱ 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 گشت. 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)^۲ 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^۲ که شامل ۱۵۴ جفت باز است مد نظر قرار گرفت که با چرخاندن هر جفت باز به اندازه ۳۶° + ایجاد

^۱ Base pair

^۲ Double helix

۳. نتایج

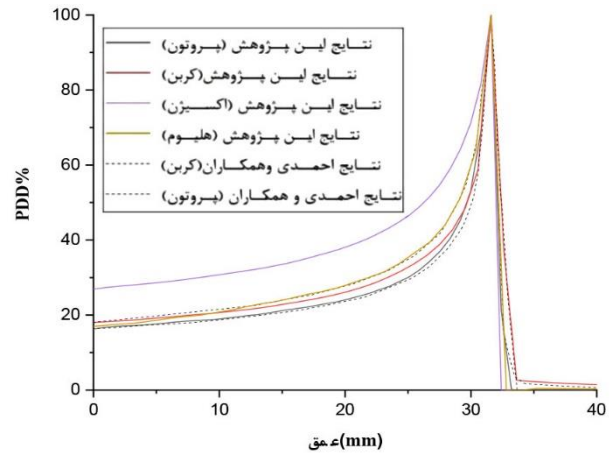
۳.۱. محاسبه درصد دُز عمقی و شارش

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 MeV انجام شد. شکل ۲ پروفایل‌های درصد دُز عمقی (PDD) را برای چهار گروه تابش یاد شده را 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 گردید و با توجه به نتایج در دسترس در مرجع [۴]؛ نتایج 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 می‌باشد. 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.

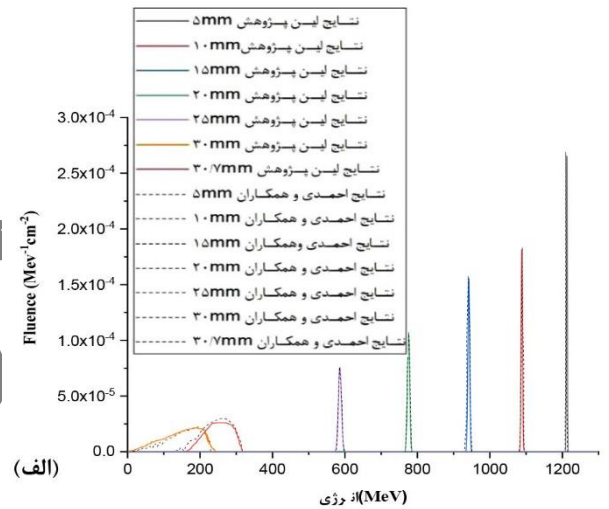
۳.۲. SSB، DSB و بازده DSB

در ادامه به ارزیابی شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای بر واحد رخداد برای 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 می‌باشد.

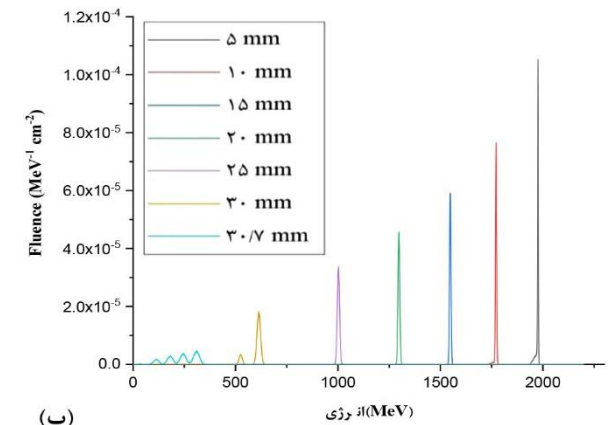
از سوی دیگر؛ درصد انحراف نسبی مابین نتایج این پژوهش و نتایج احمدی و همکاران در شکست دو-رشته‌ای برای یون کربن در عمق ۵ میلی‌متر و $30/7$ میلی‌متر به ترتیب برابر $1/7$ درصد و ۱ درصد و برای پروتون نیز به ترتیب برابر با $2/3$ درصد و $6/7$ درصد می‌باشد که تطابق بسیار خوبی را نشان می‌دهد.



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



(الف)

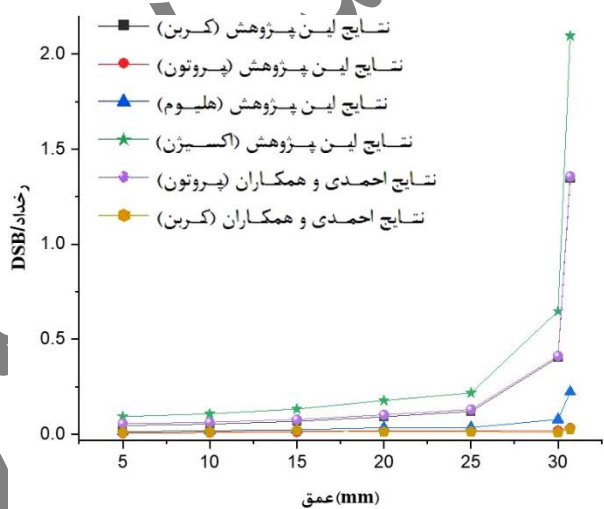
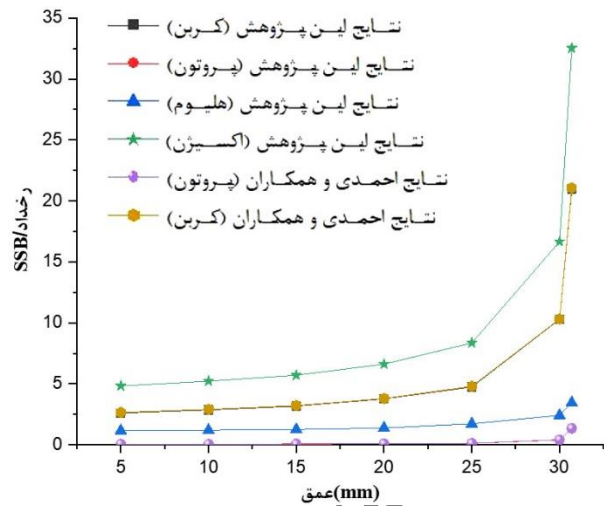


(ب)

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 می‌باشد. 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 می‌باشد. اما 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 قله 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 می‌گردد. دُز نهشت یافته بر واحد رخداد (رخداد/Gy) (که بیانگر متوسط دز جذبی در حجم در نظر گرفته شده در ازای هر رخداد است) برای یون‌های کربن و پروتون‌ها به عنوان تابعی از عمق در شکل ۶ نشان داده شده است. درصد انحراف نسبی بین نتایج این پژوهش و نتایج احمدی و همکاران در بازه 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 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، ۳۰، ۲۵، و 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 قله براگ) به بیشینه مقدار خود می‌رسد که به ترتیب برابر با ۳۲/۵۲، ۲۰/۹۸، ۳/۴۵ و ۱/۳۳ می‌باشد.

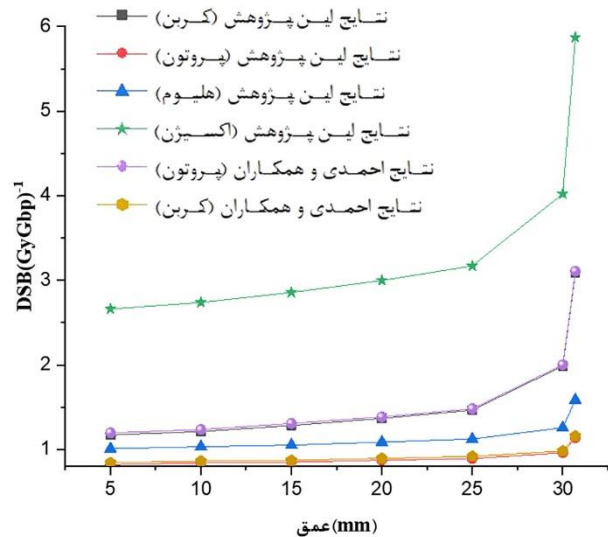
با توجه به شکل ۴، نسبت SSBها برای یون‌های اکسیژن در ۵ میلی‌متر، به ترتیب ۱/۸۵، ۴/۱۹ و ۱۰/۶ برابر بیشتر از یون‌های کربن، هلیوم و پروتون است و همچنین در

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

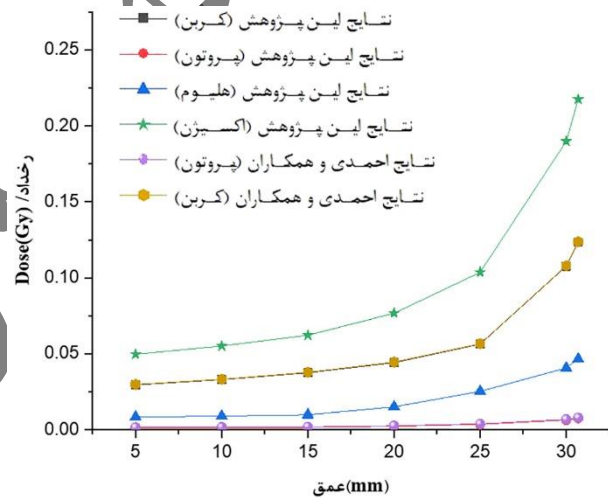
۴. نتیجه‌گیری

در این پژوهش با استفاده از کد Geant4- DNA 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 نسبت به یون‌های سبک‌تر دارند، از دید آسیب به DNA نیز در قالب شکست‌های تک-رشته‌ای و دو-رشته‌ای بسیار موثرتر عمل نموده و در ارتباط با از بین بردن سلول‌های سرطانی و یا بافت آسیب دیده در ارزیابی‌های میکرودوزیمتری بسیار فعال‌تر عمل می‌نمایند. این امر با توجه به اینکه هدف بیادی 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 می‌باشد.



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 اوج گیری شدید نمودارها در ناحیه براگ از نکات قابل توجه در نمودارهای مربوط به شکست

مراجع

1. K. Kawamura et al. Potential relationship between the biological effects of low-dose irradiation and mitochondrial ROS production, J. Radiat. Res. 59, ii91-ii97 (2018).
2. H. Nikjoo et al. Uehara, Radiation track, DNA damage and response-a review, Rep. Prog. Phys. 79, 116601 (2016).

3. Z. Ahmadi Ganjeh et al. Simulation of direct DNA damages caused by alpha particles versus protons, *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 473,10-15 (2020).
4. Z. Ahmadi Ganjeh et al. Calculation of direct DNA damages by a new approach for carbon ions and protons using Geant4-DNA, *Radiat. Phys. Chem.* 179 (2021).
5. M.A. Bernal, J.A. Liendo, An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry. *Med. Phys.* 36 (2), 620–625 (2009).
6. W. Friedland et al. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC, *Mutat. Res.* 711, 28–40 (2011).
7. C. Champion et al. EPOTRAN: a full-differential Monte Carlo code for electron and positron transport in liquid and gaseous water, *Int. J. Radiat. Biol.* 88 (1–2), 54–61 (2012).
8. E. Poon et al. Accuracy of the photon and electron physics in GEANT4 for radiotherapy applications, *Med. Phys.* 32, 1696–1711 (2005).
9. T. Andr e et al. Comparison of Geant4-DNA simulation of S-values with other Monte Carlo codes, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B*. 319, 87–94 (2014).
10. U. Titt et al. Comparison of MCNPX and Geant4 proton energy deposition predictions for clinical use, *Phys. Med. Biol.* 57, 6381–6393 (2012).
11. R. Salim, P. Taherparvar, A Monte Carlo on the effects of a static uniform magnetic field on micro-scale dosimetry of Auger-emitters using Geant4-DNA, *Radiat. Phys. Chem.* 195, 110063 (2022).
12. L. Lindborg, H. Nikjoo, Microdosimetry and radiation quality determinations in radiation protection and radiation therapy, *Radiat. Protect. Dosim.* 143, 402–408 (2–4) (2011).
13. J. Chen et al. Investigate the radiation-induced damage on an atomistic DNA model by using Geant4-DNA toolkit, *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 494-495, 59–6 (2021).
14. M. Shamsaei Zafarghandi et al. Calculation of direct and indirect damages of Auger electron-emitting radionuclides based on the atomic geometric model: A simulation study using Geant4 -DNA toolkit, *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 483, 22–28 (2020).
15. C. Wu et al. Nanoscale Calculation of Proton-Induced DNA Damage Using a Chromatin Geometry Model with Geant4-DNA, *Int. J. Mol. Sci.* 23(11), 6343 (2022).
16. M. Ebrahimi Loushab et al. Investigation of the direct DNA damages irradiated by protons of different energies using geant4-DNA toolkit, *Int. J. Radiat. Res.* 18, 4 (2020).
17. E. Fokas et al. Ion beam radiobiology and cancer: time to update ourselves, *Biochim. Biophys. Acta* . 1796 (2), 216–229 (2009).
18. S. Hosseini et al. DSB and SSB damages by 0.1–20 MeV protons enhanced by High-Z nanoparticles computed using Geant4-DNA, *JINST*. 17 (2022).
19. Z. Francis et al. Simulation of DNA damage clustering after proton irradiation using an adapted DBSCAN algorithm, *Cmpb*, 101 (3). 265–270 (2010).
20. [20] N.T. Henthorn et al. Clinically relevant nanodosimetric simulation of DNA damage complexity from photons and protons, *RSC Adv*. 9 (12), 6845–6858 (2019).
21. R. Liu et al. Modeling gold nanoparticle radiosensitization using a clustering algorithm to quantitate DNA double-strand breaks with mixed-physics Monte Carlo simulation, *Med. Phys.* 46 (11), 5314–5325 (2019).
22. M. Ester et al. A density-based algorithm for discovering clusters a density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. In: *Proceedings of the Second International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, AAAI Press Portland, Oregon, pp. 226–231 (1996).
23. R. Salim, P. Taherparvar, Dosimetry assessment of theranostic Auger-emitting radionuclides in a micron-sized multicellular cluster model: A Monte Carlo study using Geant4-DNA simulations, *Appl Radiat Isot.* 188, 110380 (2022).

24. R. Salim, P. Taherparvar, Cellular S values in spindle-shaped cells: a dosimetry study on more realistic cell geometries using Geant4-DNA Monte Carlo simulation toolkit, *Ann. Nucl. Med.* 34, 742-756 (2020).
25. S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, and et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. Sec. A* 506, 250–303 (2003).
26. S. Incerti, A. Ivanchenko, M. Karamitros and et al. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Medical Physics*, 37(9), 4692–4708 (2010).
27. I. Kyriakou et al., Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level, *Cancers*, 14(1), 35-61, (2022).
28. M. Scholz, M. Kellerer, W. Kraft-Weyrather, G. Kraft. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. *Radiat Environ Biophys*, 36:59-66 (1997).
29. M.A. Bernal et al. An atomistic geometrical model of the B-DNA configuration for DNA–radiation interaction simulations, *Comput. Phys. Commun.* 184 (12), 2840–2847 (2013).
30. D. Schardt et al. Heavy-ion Tumor Therapy: Physical and Radiobiological Benefits, *RMP*. 82(1):383–425 (2010).

پایان
از انتشار