

شبیه‌سازی اثرات نانو مقیاس تابش پروتون در مولکول DNA

احمدی گنجی، زهرا^۱، اسلامی کلانتری، محمد*^۱، ابراهیمی لوشاب، مهدی^۲، مولوی، علی اصغر^۳

^۱ گروه فیزیک، دانشگاه یزد، دانشگاه یزد، یزد

^۲ گروه فیزیک، دانشکده شهید رجایی، دانشگاه فنی حرفه‌ای استان خراسان رضوی، خراسان رضوی

^۳ گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری

* آدرس پست الکترونیکی (meslami@yazd.ac.ir)

چکیده

در اثر تابش پرتوهای یون ساز، دو زنجیره‌ی مولکول DNA با احتمال شکست روبرو هستند. با توجه به مطالعات زیست‌شناختی، هر نوع فرایند یونش یا برانگیزش در مولکول آب که مقدار انرژی بیش از آستانه‌ی آسیب در یک نوکلئوتید بر جای بگذارد به عنوان یک آسیب DNA در نظر گرفته می‌شود. در این مطالعه مولکول DNA در ابعاد نانو با تمام جزئیات درون یک سلول شبیه‌سازی شده و سپس با استفاده از روش‌های مختلف، پرتوهای یونیزان در این هندسه تراپرد شده و تعداد و نوع آسیب‌های ایجاد شده بر روی مولکول DNA سلول را به ازای مقدارهای مختلف انرژی آستانه برای پرتو پروتون تخمین زده‌ایم. از ابزار GEANT4 برای کلیه‌ی شبیه‌سازی‌ها استفاده شده است.

کلمات کلیدی

GEANT4-DNA، چشمه‌ی پروتون، شکست تک رشته‌ای، شکست دو رشته‌ای، انرژی آستانه

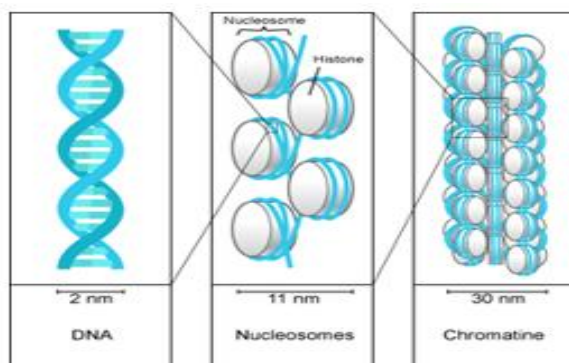
۱- مقدمه

بعد از بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان دومین علت شایع مرگ و میر است. گرچه جزئیات مکانیزم سرطان‌زایی مشخص نشده است، با این وجود فرض بر این است که آسیب به مولکول سرطانی DNA باعث نابودی سرطان می‌شود. نواحی آسیب‌دیده گاهی ترمیم می‌شود، اما گاهی بر حسب شدت آسیب می‌توانند باقی بمانند. ترمیم نشدن و باقی ماندن آسیب‌ها منجر به جهش، سرطانی شدن و گاهی مرگ سلول می‌شود. هنگامی که پرتوی یون ساز وارد محیط زیستی اعم از بافت یا سلول می‌گردد این امکان وجود دارد که به صورت مستقیم با مولکول برخورد کند و در نتیجه آن اتم‌های سازنده مولکول DNA دچار یونیزاسیون یا برانگیختگی و نهایتاً تغییرات فیزیکی - شیمیایی شوند که در صورت عدم ترمیم DNA، در عملکرد زیستی آن تاثیر ویژه خواهند گذاشت [۱-۲]. هر نوع فرایند یونش یا برانگیزش در مولکول آب که مقدار انرژی بیش از آستانه‌ی آسیب در یک نوکلئوتید بر جای بگذارد به عنوان یک آسیب DNA در نظر گرفته می‌شود. در بسیاری از کارهای پژوهشی انرژی آستانه واکنش مقدارهای متفاوت $17/5 \text{ eV}$, $12/61 \text{ eV}$, $10/79 \text{ eV}$, $8/23 \text{ eV}$ در نظر گرفته شده است [۳-۸]. در این مطالعه از GEANT4 (۲-۹-۱۰) جهت محاسبه‌ی شکست‌های ناشی از چشمه‌ی پروتون استفاده شده است. جهت دیدن اثر انرژی آستانه‌ی واکنش بر بازده شکستگی‌ها، در هر مرحله این انرژی تغییر داده شد و نتایج گزارش شدند.

۲- مواد و روش‌ها

برای ارزیابی شکستگی‌های ناشی از چشمه‌ی پروتون از روش شبیه‌سازی رشته‌ی DNA استفاده کرده‌ایم. برای این کار مدل اتمی رشته‌ی DNA را درون یک هسته‌ی سلول به طول ۱۰ میکرومتر شبیه‌سازی کردیم و با تراپرد پرتوهای یونیزان در هندسه تعداد و نوع آسیب‌های ایجاد شده بر روی مولکول DNA سلول را محاسبه کردیم. مراحل طراحی هندسه در این مطالعه شامل ساخت نوکلئوتید، ابرماریج دو شاخه DNA، نوکلئوزوم، فیبر کروماتین است. طرح‌واره‌ای از مراحل ساخت فیبر

کروماتین در شکل ۱ نشان داده شده است. هر جفت نوکلئوتید در این شبیه‌سازی به عنوان بخش پایه در نظر گرفته شده است و بقیه‌ی DNA با چرخاندن و تغییر مکان و تکرار این عنصر پایه به دست می‌آید. جفت نوکلئوتید شامل دو بخش جفت باز نیتروژنی و گروه قند فسفات می‌باشد. چهار باز آلی گوانین، سیتوزین، آدنین و تیمین بازهای تشکیل‌دهنده‌ی جفت باز نوکلئوتیدها می‌باشند. این چهار باز دو به دو به روش‌های مختلفی با هم پیوند می‌خورند. با چرخیدن هر جفت نوکلئوتید به اندازه‌ی ۳۶ درجه حول محور مارپیچ و جابه‌جایی به اندازه‌ی ۳/۳ نانومتر در راستای محور، مارپیچ دو شاخه ساخته می‌شود.



شکل ۱: نمایش طرح واره‌ای از مراحل ساخت هسته‌ی سلول

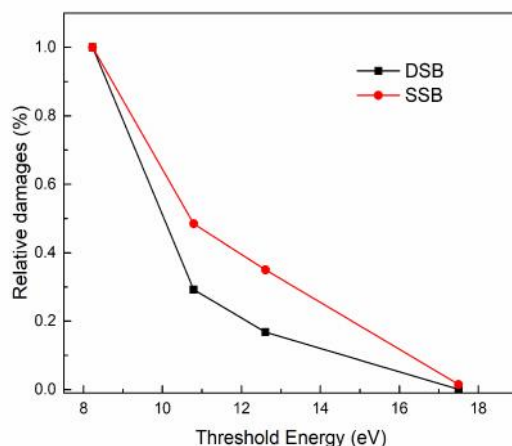
رشته‌ی DNA شامل ۶ میلیارد جفت باز است که بطور میانگین طولی در حدود ۲ متر دارد. این مولکول بزرگ به شکل خاصی در هم تنیده شده است و سبب شده است که در حجم کوچک سلول جای داده شود. در اثر تابش پرتوهای یون‌ساز، دو زنجیره‌ی مولکول DNA با احتمال شکست روبرو هستند. هرگاه یکی از رشته‌های ابرمارپیچ دو شاخه‌ی DNA انرژی بیش از آستانه‌ی آسیب دریافت کند شکست تک‌رشته‌ای رخ داده و با شاخص SSB نشان داده شده است. زمانی که فاصله‌ی دو آسیب کمتر از ۱۰ جفت باز بوده و روی دو شاخه‌ی متقابل رخ دهد آسیب را شکست دو رشته‌ای با شاخص DSB می‌نامند. در هر مرحله انرژی آستانه تغییر داده شده و نتایج شکستگی‌ها ارائه شده‌اند [۹].

۳- نتایج

برای دیدن اثر انرژی آستانه بر بازده شکستگی‌ها، نتایج برای چشمه‌ی پروتون با انرژی ۰/۱ MeV با در نظر گرفتن مقدارهای متفاوت برای انرژی آستانه در یک هندسه‌ی یکسان در جدول ۱ نشان داده شده است. نسبت شکستگی‌ها در شکل ۲ نشان داده شده است. مقایسه انرژی آستانه نشان می‌دهد انتخاب این انرژی تاثیر زیادی در محاسبه‌ی تعداد شکست‌ها دارد.

جدول (۱): بازده شکستگی‌های ناشی از چشمه‌ی پروتون با انرژی ۰/۱ MeV و انرژی‌های آستانه‌ی مختلف

| انرژی آستانه | DSB (Gy Gbp) ⁻¹ | SSB (Gy Gbp) ⁻¹ |
|--------------|----------------------------|----------------------------|
| ۸/۲۳ eV | ۴/۳۲ ± ۰/۰۸۲ | ۶۰/۱۰ ± ۰/۰۹۸ |
| ۱۰/۷۹ eV | ۱/۲۶ ± ۰/۰۶۲ | ۲۹/۱۲ ± ۰/۰۸۸ |
| ۱۲/۶۱ eV | ۰/۷۳ ± ۰/۰۴۸ | ۲۱/۰۲ ± ۰/۰۷۷ |
| ۱۷/۵۰ eV | ۰/۰۴ ± ۰/۰۰۵۳ | ۰/۹۱ ± ۰/۰۶۳ |



شکل ۲: مقایسه‌ی آسیب‌ها به ازای انرژی‌های آستانه مختلف

با افزایش مقدار انرژی آستانه بازده شکستگی‌ها به خصوص شکست‌های دو رشته‌ای به مقدار قابل توجهی کاهش یافته است. به گونه‌ای که بازده شکست‌های دورشته‌ای و تکرشته‌ای با انتخاب انرژی $17/50 \text{ eV}$ به ترتیب حدود $0/0001$ و $0/015$ بازده شکست‌های دورشته‌ای و تکرشته‌ای در انرژی $8/23 \text{ eV}$ است.

۸- نتیجه‌گیری

مدل اتمی DNA که پیچیده ترین مدل ابرمارپیچ دوشاخه است با استفاده از ابزار GEANT4 شبیه‌سازی شد. هندسه سلول در این مطالعه در سطوح مختلف شامل نوکلئوتید، ابرپیچ دو شاخه DNA، نوکلئوزوم و فیبر کروماتین طراحی گردید. برای مشاهده اثرگذاری مقدار انرژی آستانه، بازده شکستگی‌ها در انرژی‌های مختلف محاسبه گردید. بازده آسیب‌های دورشته‌ای در انرژی آستانه $17/50 \text{ eV}$ حدود $0/0001$ بازده آسیب‌ها در انرژی $8/23 \text{ eV}$ و برای شکست‌های تکرشته‌ای این نسبت $0/015$ است. نتایج نشان‌دهنده‌ی اثرگذار بودن قابل توجه مقدار انرژی آستانه بر بازده آسیب‌ها است و باید در مطالعات مختلف در نظر گرفته شود.

مراجع

- [1] Sridhar T, Symonds R.P, Principles of chemotherapy and radiotherapy. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, pp. 61-67, 2009.
- [2] Alpen E.L, Preface to the Second Edition, in Radiation Biophysics (Second Edition), E.L. Alpen, Editor. 1998, Academic Press: San Diego. p. xxiii.
- [3] A., B.M. and L.J. A., An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry. Medical Physics, 36(2): p. 620-625, 2009.
- [4] A., B.M, et al., The invariance of the total direct DNA strand break yield. Medical Physics, 38(7): p. 4147-4153, 2011.
- [5] Delage E, et al., PDB4DNA: Implementation of DNA geometry from the Protein Data Bank (PDB) description for Geant4-DNA Monte-Carlo simulations. Computer Physics Communications, 192: p. 282-288, 2015.
- [6] Friedland W, et al., Simulation of DNA fragment distributions after irradiation with photons. Radiat Environ Biophys, 38(1): p. 39-47, 1999.
- [7] Goorley T, M. Terrissol, and H. Nikjoo, Calculated strand breaks from 125I in coiled DNA. International Journal of Radiation Biology, 84(12): p. 1050-1056, 2008.
- [8] Pomplun E, A new DNA target model for track structure calculations and its first application to I-125 Auger electrons. Int J Radiat Biol, 59(3): p. 625-42, 1991.
- [9] Nikjoo H, et al., Perspectives in radiation biophysics: From radiation track structure simulation to mechanistic models of DNA damage and repair. Radiation Physics and Chemistry, 128: p. 3-10, 2016.