



Benemérita Universidad Autónoma de  
Puebla  
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Efecto de la concentración de *scavenger* de Hidroxilo al  
daño al ADN debido a la radiación ionizante, un estudio  
utilizando códigos Monte Carlo de estructura del track

Tesis Presentada a la  
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

como requisito para obtener el título de  
Licenciado en Física

Por  
José Aarón López Portillo

Asesorado por

Eduardo Moreno Barbosa  
Jorge Naoki Domínguez Kondo

Puebla, Pue.  
Mayo 2022

# Efecto de la concentración de *scavenger* de Hidroxilo al daño al ADN debido a la radiación ionizante, un estudio utilizando códigos Monte Carlo de estructura del track

Tesis

Eduardo Moreno Barbosa

Jorge Naoki Domínguez Kondo

José Aarón López Portillo



Título: Efecto de la concentración de *scavenger* de Hidroxilo al daño al ADN debido a la radiación ionizante, un estudio utilizando códigos Monte Carlo de estructura del track

Estudiante: José Aarón López Portillo

COMITÉ

---

Javier Hernández López

Presidente

---

Jorge Velázquez Castro

Secretario

---

Lucio Fidel Rebolledo Herrera

Vocal

---

Eduardo Moreno Barbosa

---

Jorge Naoki Domínguez Kondo

Asesores

# Agradecimientos

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, a mi querida facultad de Ciencias Físico Matemáticas, a los profesores que la conforman y por último a mis compañeros por todo su apoyo.

Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Super cómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados bajo el número de proyecto 202001012c.

*Dedicado a todas las personas  
que me ayudaron y acompañaron a llegar hasta esta instancia.  
Siempre estaré en deuda con ustedes.*

# Índice

1	Introducción .....	10
2	Teoría .....	13
2.1	Métodos Monte Carlo .....	13
2.2	Caminata Aleatoria .....	14
2.3	Radiación ionizante y no ionizante .....	15
2.4	Potencial de frenado.....	17
2.5	Energía Lineal Transferida.....	17
2.6	Transporte de la radiación ionizante en Monte Carlo .....	18
2.7	Efecto Compton, fotoeléctrico y creación de pares .....	20
2.8	Cantidades físicas de interés .....	22
2.9	Radiación en medio biológicos .....	23
2.10	Radiólisis del agua .....	23
2.11	Algoritmo IRT para simulaciones de reacciones químicas.....	25
2.12	Reacciones Químicas .....	28
2.12.1	Reacciones tipo I y II.....	30
2.12.2	Reacciones tipo III.....	31
2.12.3	Reacciones tipo IV.....	32
2.12.4	Reacciones tipo V.....	33
2.12.5	Reacciones tipo VI.....	34
2.12.6	Reacciones de contacto.....	35
2.13	Especies químicas .....	36
2.14	Mecanismos de daño al ADN .....	39
3	Metodología .....	41
3.1	Geant4-DNA .....	41
3.2	Simulación del daño al ADN .....	41
3.2.1	Plásmido .....	42
3.2.2	Scavengers .....	43
3.2.3	Geometría general.....	44
3.2.4	Irradiación.....	44
4	Resultados y Discusiones .....	46
5	Conclusiones .....	52
6	Índice de Figuras y Tablas .....	53
7	Bibliografía.....	54

# Resumen

Estudiar cuantitativamente los efectos nocivos en plásmidos de ADN debidos al transporte e interacción de la radiación ionizante, así como de especies químicas creadas por la disociación de las moléculas de agua, en función de la concentración del compuesto químico conocido como *scavenger* Dimetil Sulfóxido (DMSO por sus siglas en inglés) capaz de mitigar las ionizaciones y excitaciones producidas por especies químicas reactivas distribuidas en el medio. Para el cumplimiento de dicha tarea se realizaron simulaciones Monte Carlo empleando el algoritmo *Independent Reaction Time* (IRT por sus siglas en inglés) que se caracteriza por ser computacionalmente eficiente respecto al método *Step By Step* (SBS por sus siglas en inglés).

Haciendo uso de GEANT4-DNA, TOPAS MC y del algoritmo IRT, se realizó una simulación Monte Carlo en la que 9 modelos de ADN (pUC19) equivalentes a una concentración de  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  inmersa en una esfera de 1 mm de diámetro con solución acuosa en su interior, fue irradiada por una fuente isotrópica de electrones secundarios que simulan el decaimiento del Cesio 137 hasta obtener una dosis prescrita de 30 Gy.

Se encontró una respuesta lineal en el número de rompimientos simples en las hebras de ADN en función de la concentración del *scavenger*. Se encontró que existe una diferencia promedio porcentual entre los resultados obtenidos en este trabajo de tesis y los valores  $G$  encontrados en la literatura de  $10.62\% \pm 3.76\%$ . Además, se mostró la evolución temporal de los valores  $G$  de las especies químicas responsables del daño al ADN. Se aproximó el tiempo de mitigación de dichas especies y se observaron las diferencias en la evolución

temporal de los valores  $G$  para los casos en los que los plásmidos se encuentran distribuidos o no en el medio a distintas concentraciones del *scavenger*.

Geant4 permite recrear resultados experimentales de distintas áreas del conocimiento como lo son la física de radiaciones, física de altas energías, física médica etc. [1]. Geant4-DNA, una extensión de Geant4 permite simular fenómenos de interacción a escala nanométrica que son de utilidad para áreas como la nano dosimetría y la radiobiología. Los fenómenos de ionización y excitación creados por radiación incidente, los modelos de disociación del agua debida a la interacción de la radiación ionizante en la materia, así como la inclusión de los esquemas de reacciones químicas implementados en Geant4-DNA permitieron recrear los resultados experimentales obtenidos por Milligan et. al [2]

# Abreviaturas

MC	Monte Carlo
LET	Linear Energy Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
SBS	Step By Step
IRT	Independent Time Reaction
ICRU	Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación
ESA	Agencia Espacial Europea
NHGRI	Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano
SSB	Single Strand Break
ADN	Ácido desoxirribonucleico
GEANT4	Geometry and Tracking 4
TOPAS	Tool for Particle Simulation

# 1 Introducción

El ser humano se encuentra expuesto a fuentes de radiación naturales y artificiales de manera cotidiana (vuelos internacionales, exposición a rayos X en radiografías, eliminación de microorganismos y bacterias de los alimentos con el uso de radiación ionizante entre otros). Es por ello que el estudio del daño producido por la radiación ionizante en medios biológicos es relevante en campos como la radioquímica, medicina, biología y biofísica debido a las lesiones que esta puede producir en el material genético, responsable de mutaciones que pueden devenir en cáncer. Una de las técnicas experimentales que ha permitido estudiar en detalle el daño producido es irradiando concentraciones de ADN in vitro, segregando mediante electroforesis en gel de agarosa las cadenas de material genético que contienen rompimientos de en las hebras y finalmente cuantificando el número de rompimientos haciendo uso de la inmunofluorescencia [3][4]. Estudiar en detalle este proceso es una tarea compleja y una manera de cuantizar el daño producido en la cadena de ADN es haciendo uso de las simulaciones Monte Carlo que permiten obtener una solución aproximada de un problema que es en sí mismo complejo: conocer las deposiciones de energía a escalas nanométricas. Dichas simulaciones permiten modificar con facilidad parámetros que caracterizan la simulación e implementar geometrías tan complejas como lo permita el equipo de cómputo disponible [5].

Existe una gran variedad de códigos empleados para la realización de simulaciones Monte Carlo de la estructura del track (TSMC), Geant4-DNA ha sido validada como una herramienta capaz de simular la interacción de las partículas en el rango de keV hasta MeV, gracias a que los resultados obtenidos por esta herramienta han sido evaluados respecto a otros códigos Monte Carlo de estructura del track, y a mediciones experimentales de

referencia obteniendo resultados más que respetables [1]. Geant4-DNA ofrece modelos encargados de simular los procesos de interacción entre partículas en el agua a escala nanométrica, además de incluir los procesos químicos responsables del daño indirecto debido a la radiación ionizante [6].

Dos algoritmos que son utilizados con frecuencia para la simulación de la radiólisis (disociación de la molécula de agua que da paso a la creación de especies químicas capaces de crear un daño al material genético) del agua son *Step By Step* (SBS por sus siglas en inglés) que posee una gran resolución a costa de necesitar mucho tiempo de cómputo, por otro lado, el método *Independent Time Reaction* (IRT por sus siglas en inglés) es un algoritmo que goza de ser computacionalmente eficiente respecto al algoritmo SBS a costa de carecer de el suficiente detalle.

En esta sección se da una perspectiva breve y general del contenido de cada uno de los capítulos a fin de que el lector tenga una idea general del contenido de la tesis. En el capítulo 2, se describen los conceptos necesarios para comprender el complejo fenómeno del transporte de la radiación ionizante en la materia haciendo uso de uno de los métodos computacionales más efectivos, el método IRT. El capítulo 3 aborda la metodología empleada para la realización de dicha encomienda, proporciona una descripción detallada de las condiciones del sistema a simular: características del plásmido irradiado, fuente de radiación ionizante, geometría de la simulación, descripción del *scavenger* DMSO encargado de neutralizar las especies químicas responsables del daño al material genético disuelto en el medio. En el capítulo 4 se muestran los resultados de la simulación y se comparan con los datos experimentales obtenidos de la literatura disponible; se analiza el comportamiento de las especies químicas que realizan daño a las cadenas de ADN en función de la concentración

del *scavenger*. En el capítulo 5 se realiza una conclusión sobre los resultados obtenidos del trabajo realizado en esta tesis.

# 2 Teoría

## 2.1 Métodos Monte Carlo

La resolución de problemas en los que se hacía uso del muestreo de números aleatorios se remontan al año 1777, cuando el conde de Buffon realizó un procedimiento en el que una aguja de longitud  $L$  era lanzada con una trayectoria aleatoria sobre un tablero marcado por dos líneas paralelas de longitud  $d$  cuyo valor era menor a la longitud de la aguja ( $d > L$ ). El objetivo de este proceso era calcular la probabilidad  $P$  de que la aguja intersecara a cualquiera de las líneas. Después de realizar este procedimiento repetidas veces, determinó que la probabilidad  $P$  de que dicho suceso ocurriera estaba determinado por la siguiente relación:

$$P = \frac{2L}{\pi d}$$

Laplace utilizaría este mismo método basado en el muestreo de números aleatorios para la determinación del valor de  $\pi$ . Siglos más tarde, el método recibiría el nombre de método *Monte Carlo* acuñado por los científicos John von Neumann, Stanislaw Ulam y Nicholas Metropolis inspirados en los juegos de azar en Mónaco, trabajaron en el desarrollo de armas nucleares en Los Álamos, Nuevo México para los aliados, en los que eran necesarios cálculos precisos sobre el transporte de neutrones [7]. El método es una herramienta que ayuda a resolver problemas en los que no se cuenta con solución analítica o el modelo se vuelve demasiado complejo [8]. Después de la guerra, el método tuvo un auge debido a que se mostró en distintas publicaciones tener utilidad para la solución de problemas en mecánica estadística, transporte de la radiación, finanzas y otros campos [9][10][11][12]. Este auge se detuvo debido a que la solución de problemas se veía limitado por la capacidad computacional del momento, puesto que no existía la tecnología suficiente para modelar problemas de gran envergadura y complejidad. Fue décadas más tarde con el desarrollo de

computadoras de nueva generación que el método obtuviera relevancia científica. Otros avances teóricos y técnicas de reducción de varianza fueron implementadas para aumentar la velocidad de cómputo y reducir la cantidad de recursos necesarios para realizar simulaciones Monte Carlo.

Uno de los problemas que el método Monte Carlo es capaz de resolver es la caminata aleatoria, que está relacionada con el transporte de la radiación ionizante a través de la materia, por lo que en la siguiente sección se explicará la relación entre ambos.

## 2.2 Caminata Aleatoria

La caminata aleatoria es frecuentemente usada como una aproximación discreta de procesos físicos continuos, tales como, el movimiento de partículas en difusión que puede describirse haciendo uso de la teoría de ecuaciones diferenciales [9].

La simulación del transporte de la radiación ionizante en un medio para la cual se deben realizar los siguientes pasos:

1. Formular una descripción de la fuente de radiación. Interpretar esa descripción como una función de distribución de probabilidad.
2. Formular el trazado de una trayectoria y la descripción de las interacciones entre los elementos de la radiación y el medio. Muestrear la función de distribución de probabilidad para la distancia recorrida y varias probabilidades para determinar si la radiación continua o si se crea otro tipo de radiación.
3. Repetir el paso 2 hasta que la radiación sea absorbida o se vuelva irrelevante.
4. Durante la iteración del paso 2, se registran los eventos interesantes para los propósitos de la simulación.

Los pasos 1 al 3 son reglas que también son apropiadas para transportar un objeto de un sitio a otro de manera aleatoria en una región del espacio. Además, será necesario caracterizar el espacio en donde ocurre el proceso físico (transporte de la radiación ionizante), seguidamente de la descripción de la fuente de radiación. Una regla estocástica deberá ser pronunciada para mover a la partícula de un punto  $X'$  a otro punto  $X$ . Esta regla será una función de distribución  $T(X|X')$  tal que

$$T(X|X') \geq 0$$
$$\int T(X|X')dX \leq 1$$

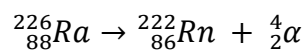
Por último, se necesitará de la formulación de algunas variables de interés para los propósitos de la simulación.

### 2.3 Radiación ionizante y no ionizante

El término “radiación” es utilizado con frecuencia para referirse al transporte de energía, misma que viajar de un punto del espacio a otro en forma de partícula u onda hasta que el medio en el que se transmite absorba toda la energía o bien sea aniquilada por el material. El ser humano, así como los distintos animales que habitan el planeta, se han adaptado a la radiación que emana de manera natural de los minerales sobre la corteza terrestre, así como de la radiación emitida por el Sol, los alimentos que consumimos etc. La radiación térmica por ejemplo es la energía emitida por la materia cuya temperatura es mayor a cero y es transportada en forma de ondas electromagnéticas [14], la radiación electromagnética se compone de un campo eléctrico y otro magnético que se retroalimentan entre sí, por tanto, este tipo de radiación se describe usando propiedades de ondas. La radiación es dividida en dos categorías: ionizante y no ionizante. La radiación ionizante es responsable de dos fenómenos

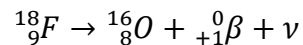
físicos capaces de producir daño al medio: ionizaciones y excitaciones [15]. Las ionizaciones ocurren cuando la partícula incidente cuenta con la suficiente energía para liberar un electrón de un átomo o molécula, produciendo un átomo o molécula según sea el caso, con carga positiva y un electrón libre es eyectado. Por otro lado, las excitaciones ocurren cuando la energía transmitida por la radiación incidente no es suficiente para la liberación de un electrón, en su lugar el átomo o molécula se encuentra en un estado de energía mayor y eventualmente retornará a su nivel de energía original. La radiación ionizante comprende dos tipos: radiación electromagnética y partículas cargadas: la radiación electromagnética conformada por rayos gamma y luz ultravioleta. La radiación gamma ( $\gamma$ ) son paquetes de energía sin masa que usualmente son llamados como fotones. Similares a la luz visible, los rayos de este tipo de radiación son muchísimos más energéticos y son sumamente peligrosos para las distintas formas de vida debido a que su poder de penetración es muchísimo mayor que el resto de tipo de desintegraciones; puede producir daños irreparables debido a las ionizaciones que va realizando a través del cuerpo humano.

Por otro lado, las partículas cargadas se clasifican de la siguiente manera: la radiación alfa ( $\alpha$ ) compuesta por dos neutrones y dos protones, debido a su composición idéntica a los núcleos de helio se consideran sinónimos uno de otro. Cuentan con una carga positiva y es producto de la desintegración nuclear que ocurre en núcleos que tienen un exceso de protones en su núcleo (es decir, estarán por encima de la línea de estabilidad) [16]. El decaimiento del Radio-226 es un ejemplo en el que se obtiene una partícula alfa de 4.78 MeV y un núcleo de Radón-222.



Esta partícula tiene una carga  $+2 q_e$  y una masa 800 veces mayor que un electrón y, por lo tanto, no penetra como el resto de las radiaciones previamente mencionadas.

La radiación beta ( $\beta$ ) se refiere a positrones o electrones que son emitidos del núcleo de un elemento radiactivo en un proceso de decaimiento de un átomo inestable. Si se trata de un positrón, la masa es igual que la del electrón mientras que la carga es la misma, pero de signo contrario a la del electrón. Un ejemplo de un decaimiento que produce este tipo de partículas y que tiene una importancia significativa en medicina nuclear es el decaimiento del Fluor-18 a Oxígeno-18 con un positrón [16][17].



Por otro lado, la radiación no ionizante no es de interés para los propósitos de esta tesis y cada vez que se refiera al término radiación, se referirá a la radiación ionizante.

#### 2.4 Potencial de frenado

El *stopping power* o potencial de frenado es una cantidad que describe la tasa a la que una partícula cargada pierde energía conforme viaja a través de la materia, por lo que dicha cantidad depende de la naturaleza de la partícula incidente y el material en cuestión. Cabe notar que esta cantidad no representa la pérdida de energía por unidad de tiempo:

$$S = - \frac{dE}{dx}$$

El signo negativo significa que la partícula pierde energía conforme viaja en el medio [13].

Las unidades típicas del potencial de frenado son  $\frac{\text{MeV}}{\text{cm}} = \frac{\text{J}}{\text{m}}$

#### 2.5 Energía Lineal Transferida

La Energía lineal transferida (LET por sus siglas en inglés) es una cantidad de gran relevancia en radiobiología y micro dosimetría [16]. Definida por el ICRU como “el cociente  $dE$  entre  $dl$ , donde  $dl$  es la distancia recorrida por la partícula y  $dE$  es el promedio de la energía perdida localmente impartida debida a las colisiones con transferencia de energía inferiores a un valor determinado  $\Delta$ ”.

$$L_{\Delta} = \left( \frac{dE}{dL} \right)_{\Delta}$$

Cuyas unidades en el sistema internacional son  $\text{KeV} / \mu\text{m}$  [18]. En dicha definición, deben ser consideradas las contribuciones debidas a los depósitos de las partículas secundarias que son creadas a través del track de la partícula primaria. Conforme la radiación atraviesa el medio por donde se propaga, se realizan depósitos de energía, esto implica que la partícula viajará cada vez con menos velocidad y la probabilidad de interactuar con el medio aumenta hacia el final del recorrido. Si el corte de energía es de 100 eV, aún los electrones secundarios más energéticos producen en promedio a lo más tres ionizaciones subsecuentes. En general, el valor del subíndice delta, permite discernir entre las partículas que realizan depósitos locales de las que aún conservan la suficiente energía para no realizar depósitos locales.

Las radiaciones de alta LET caracterizadas por partículas  $\alpha$  y por iones pesados, han demostrado inducir una cantidad menor de rompimientos del tipo *Double Strand Break* (DSB por sus siglas en inglés) en cadenas de ADN, mientras que las radiaciones de baja LET, caracterizadas por rayos X y  $\gamma$  producen rompimientos del tipo *Single Strand Break* (SSB por sus siglas en inglés) [19].

## 2.6 Transporte de la radiación ionizante en Monte Carlo

El transporte de la radiación ionizante a través de la materia es un proceso que se modela de manera estocástica debido a la naturaleza aleatoria de las interacciones entre las partículas incidentes y las partículas que conforman el material objetivo. Por otro lado, el proceso es modelado de tal manera, debido a que los sistemas a simular se conforman por una cantidad inmensa de cuerpos, en los que una solución analítica exacta no es posible obtener debido a la misma complejidad de este. Por proceso estocástico nos referimos a una secuencia de procesos cuya evolución temporal será determinada por eventos aleatorios. Las variables independientes del sistema serán la energía, posición y dirección de la partícula que se esté por simular y cada una de estas variables será aleatoria y vendrá descrita por una función de distribución de probabilidad. Una vez que la radiación ionizante llegue al medio, interactúa con cada átomo que se encuentre a su paso; la distancia recorrida por la partícula depende de la energía de esta misma, así como de la trayectoria libre media que, a su vez, es inversamente proporcional a densidad  $\rho_n$  y la sección eficaz total del medio  $\sigma$  [13]. En general se tiene que la trayectoria media libre viene dada por

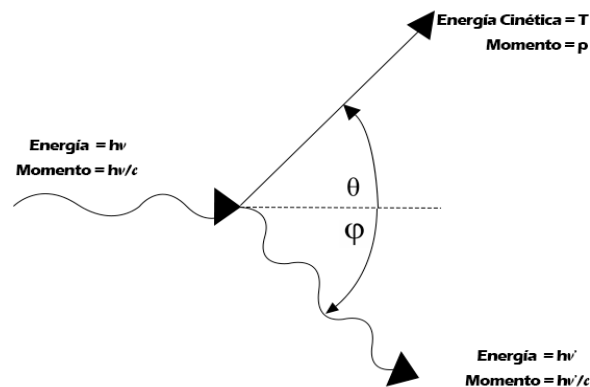
$$\lambda_m = \frac{1}{\sigma \cdot \rho_n}$$

La interacción involucra que la partícula que atraviesa el medio, intercambie energía con los electrones del átomo haciendo que la partícula pierda energía y cambie de dirección; si la partícula ha perdido la suficiente energía entonces se dice que la historia termina. En cualquier simulación de transporte de la radiación, se deben conocer las funciones de distribución de probabilidad que rigen a cada uno de los procesos estocásticos que ocurren. Estas funciones de distribución de probabilidad son conocidas del desarrollo teórico o por un experimento que la describa.

## 2.7 Efecto Compton, fotoeléctrico y creación de pares

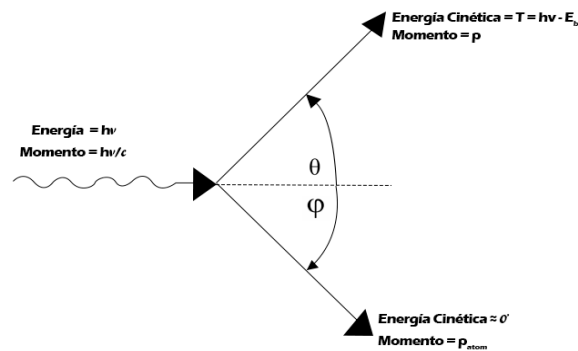
Tras el paso de fotones a través de la materia, nueve tipos de interacciones son posibles, de los cuales solo tres son de importancia para los propósitos de la medicina nuclear [20]. Estos tres tipos de interacción de la materia con fotones. Estos son el efecto Compton, fotoeléctrico, creación de pares y se describen a continuación.

- Efecto Compton: Un fotón con energía  $E_\gamma = h\nu$  incidente colisiona con un electrón estacionario, provocando que el electrón ahora se mueva formando un ángulo  $\theta$  respecto a la dirección inicial del fotón incidente que ahora se desplazará formando un ángulo  $\phi$  respecto a la dirección inicial. Una parte de la energía del electrón es transferida a la energía de un electrón del orbital. En la figura 1 se muestra un diagrama del efecto Compton.



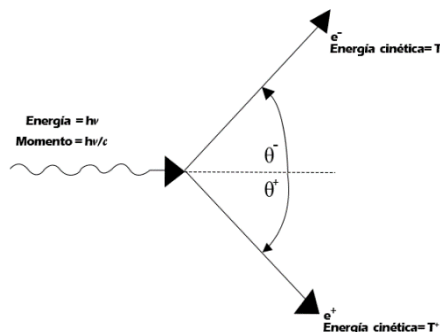
**Figura 1:** Esquema del efecto Compton. Para obtener más información, visitar de *Physics in Nuclear Medicine*, S. Cherry et al (2003) [20]

- Efecto Fotoeléctrico: Considérese un electrón incidente que interactúa con un electrón de las capas internas de un átomo. El fotón incidente desaparece e imparte una energía cinética menor a la del fotón incidente formando un ángulo  $\theta$  respecto a la dirección inicial del fotón incidente, mientras que el átomo se mueve formando un ángulo  $\phi$  respecto a la dirección inicial con una energía apenas mayor a cero. En la figura 2 se muestra un diagrama del efecto fotoeléctrico.



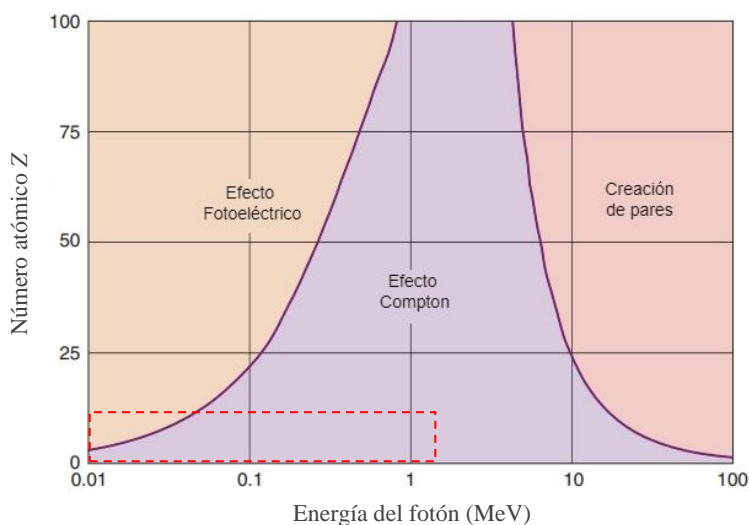
**Figura 2:** Esquema del efecto fotoeléctrico. Para obtener más información, visitar de *Physics in Nuclear Medicine*, S. Cherry et al (2003) [20]

- Creación de pares: se trata de un proceso de absorción en el cual un fotón desaparece y da lugar a un electrón y un positrón. Solo puede ocurrir en presencia de un campo de fuerzas de Coulomb, usualmente cerca del núcleo atómico. En la figura 3 se muestra un diagrama de dicho proceso.



**Figura 3:** Esquema de la creación de pares. Para obtener más información, visitar de *Physics in Nuclear Medicine*, S. Cherry et al (2003) [20]

La predominancia de cada uno de los procesos de interacción depende de la energía del fotón incidente y del número atómico  $Z$  del material en el que la radiación electromagnética se transmite. En la figura 4 se aprecia de manera gráfica lo antes dicho.



**Figura 4:** Predominancia de la interacción en función de la energía del fotón incidente y del número atómico  $Z$  del material por el que la radiación viaja. La región que encierra el contorno punteado de color rojo corresponde a las condiciones que se simulan en este trabajo de tesis ( $Z < 10$  y Energía de los fotones  $< 2$  MeV). Figura obtenida de *Physics in Nuclear Medicine*, S. Cherry et al (2003) [20].

## 2.8 Cantidades físicas de interés

A continuación, se describen algunos elementos que se utilizan en distintas áreas de la física (física médica, fisicoquímica) que son necesarias para el desarrollo de los temas que involucran este trabajo de tesis:

- Dosis absorbida: Es la energía absorbida por unidad de masa en un determinado punto. En unidades internacionales, su unidad es el Julio sobre kilogramo y se le da una denominación especial llamada *Gray* [21].
- Valores G: También conocidos como rendimientos radiolíticos, los valores  $G(S)$  de una especie  $S$  son el número de moléculas o átomos formados o erradicados por cada 100 eV de energía absorbida [22][23]. Las unidades de esta cantidad son equivalentes, en el Sistema Internacional de Unidades a:

$$\frac{1}{100 \text{ ev}} = 1.036 \times 10^{-7} \frac{\text{mol}}{\text{Joule}}$$

- Concentración molar: la concentración de una especie que se encuentra diluida en un medio, frecuentemente se expresa escribiendo la especie química de interés entre corchetes. Ejemplo: concentración de DMSO  $\rightarrow$  [DMSO]. En el sistema internacional de unidades, la unidad que se usa es el mol/m<sup>3</sup> también conocido como Milimolar. Donde una unidad de molaridad está definida como 1 mol / L denotado como M.

$$1 \frac{\text{mol}}{\text{m}^3} = 10^{-3} \frac{\text{mol}}{\text{dm}^3} = 10^{-3} \frac{\text{mol}}{\text{L}} = 10^{-3} \text{ M}$$

## 2.9 Efecto biológico de la radiación

La radiación ionizante es generalmente aceptada como una consecuencia del daño al ADN.

En este sentido, el daño se divide en tres tipos:

1. Efecto directo (físico): La radiación ionizante interacciona directamente con el ADN, mediante ionizaciones en los átomos que componen al ADN.
2. Efecto indirecto (químico): La disociación del agua produce especies químicas reactivas capaces de reaccionar con el ADN.

En la siguiente sección se hablará a detalle del proceso de la radiólisis del agua.

### 2.10 Radiólisis del agua

La radiólisis del agua es el proceso en el que la molécula de agua se disocia, produciendo especies químicas que son las responsables de producir daño indirecto a los distintos plásmidos del medio. Dicho proceso se divide en tres: etapa física, etapa fisicoquímica y por

último la etapa química. En la figura 5 se muestra un diagrama que ayuda a describir dichas etapas:

1. Etapa física (0 fs – 1 fs): La radiación ionizante viaja a través del medio. La información de los puntos de interacción de la partícula se almacena tomando en cuenta las ionizaciones y excitaciones por separado.
  - Excitación es el proceso en el que la energía absorbida por un electrón lo lleva a un estado excitado para después ser regresado a su estado base o un nivel inferior con la emisión de radiación electromagnética.
  - En el proceso de ionización, un electrón es provisto con la suficiente energía para liberarse del campo eléctrico generado por el núcleo del átomo. Después de que el electrón libre ha sido desprendido de la nube electrónica, volverá a su estado base y un fotón será liberado para respetar la conservación de la energía.
2. Etapa físico – química (1 fs – 1 ps): durante esta etapa, se utiliza la información de los puntos de ionización y excitación del agua, para generar la posición inicial de las especies químicas. El tipo de especie química viene determinado por la tabla 1 en la que se aprecian los canales de disociación [24].
3. Etapa química (1 ps – 1  $\mu$ s): las especies químicas creadas en la etapa anterior se difunden/difuminan en el medio. Esta etapa se subdivide en otras dos etapas: inhomogénea y homogénea. En la primera de estas etapas, las especies se localizan cerca del sitio por el que la radiación ionizante atravesó el medio. Por otro lado, en la etapa homogénea, las especies químicas se encuentran distribuidas más allá de las

posiciones iniciales de creación y se inician las reacciones entre especies y con el medio.

Debido a que las especies químicas no se encuentran homogéneamente distribuidas en el medio, el uso de modelos convencionales de reacciones homogéneas no puede describir completamente las reacciones cinéticas de las especies químicas.

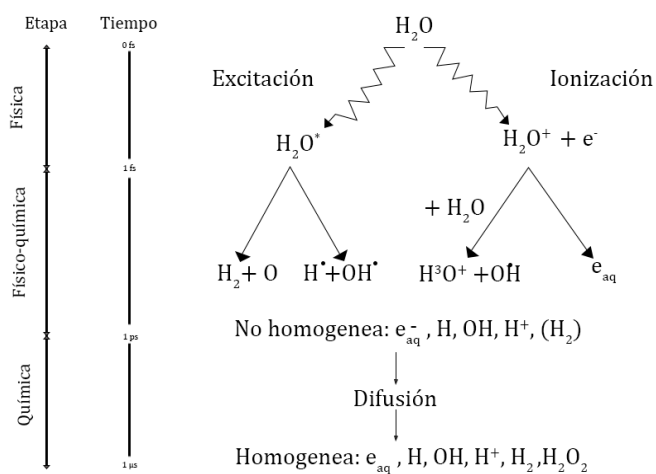
Proceso	Desencadenante	Especies química producidas	Probabilidad (%)
Estado de ionización	Decaimiento Disociativo	$H_3O^+ + \cdot OH$	100
$A^1B_1$	Decaimiento disociativo	$\cdot OH + H \cdot$	65
	Relajamiento	$H_2O + \Delta E$	35
$B^1A_1$	Auto – Ionización	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$	55
	Auto – Ionización	$\cdot OH + \cdot OH + H_2$	15
	Relajamiento	$H_2O + \Delta E$	30
Bandas de difusión de	Auto – Ionización	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$	50
Rydberg	Relajamiento	$H_2O + \Delta E$	50

**Tabla 1:** Canales de disociación del agua. El fenómeno de excitación se caracteriza de tres formas mientras que el de ionización solo considera una forma. Cada uno de dichos eventos produce sus especies químicas [24].

### 2.11 Algoritmo IRT para simulaciones de reacciones químicas

Existen dos algoritmos de reacción – difusión de especies: Paso-a-Paso (*Step By Step*: SBS por sus siglas en ingles) y Tiempos de Reacción Independientes (*Independent Reaction Time*: IRT por sus siglas en inglés). Ambos métodos están basados en la función de Green de ecuación de difusión [25]. Sin embargo, el método SBS supone un alto tiempo de ejecución (alrededor de 3 órdenes de magnitud más lento que el método IRT) [23] debido a que provee toda la información relevante de la radiación ionizante a través del *track*, así como las

posiciones de las especies químicas creadas en todo momento. En este trabajo de tesis, se utilizó el algoritmo IRT debido a que se trata de una técnica rápida para calcular los rendimientos radioquímicos. El método consiste en la creación de una lista de los tiempos de reacción y llevando a cabo las reacciones de manera ascendente con respecto al tiempo. A pesar de su aparente simplificación el método proporciona una descripción precisa a la naturaleza aleatoria del fenómeno de reacción – difusión [24]. Dicha lista es ordenada descendente de acuerdo con el tiempo de reacción muestreado estocásticamente para cada par de especies.



**Figura 5:** Esquema de las etapas de la radiación ionizante y la creación de especies químicas debidas a la radiólisis del agua, responsables del daño al ADN [26].

El método IRT asume que el tiempo de reacción de cada par de parejas de especies químicas que reaccionan es independiente de la existencia de otras especies químicas presentes en el medio, además que el método permite agregar de manera simple un tipo de pseudo reacciones de primer orden para especies radiolíticas que se encuentran distribuidas homogéneamente en el medio. Entre las fortalezas del método IRT, se encuentran:

1. Rapidez
2. Precisión
3. Implementación de interacciones del tipo Coulomb entre especies

#### 4. Tratamiento de reacciones de difusión parcialmente controladas

Con cada par de especies reactivas, un tiempo de reacción es muestreado de acuerdo con la función de supervivencia que depende del tiempo  $\Omega(t)$  que será la apropiada para las especies químicas involucradas y su posición inicial. Una vez que un reactivo ha participado en la reacción, deja de estarlo para el resto de las reacciones que siguen en la lista ordenada, así mismo, los productos de cada reacción constituyen nuevas especies y sus respectivas reacciones con las especies químicas del medio deben ser consideradas. A continuación, se describen los pasos para obtener los tiempos de reacción:

1. Un identificador se asigna a cada una de las reacciones de la tabla de reacciones. Junto con este identificador, se almacena el tiempo de reacción calculado para cada par de reactantes.
2. La tabla se ordena de manera ascendente con respecto al tipo de reacción.
3. Las reacciones se llevan a cabo conforme a la tabla.
4. Los productos resultantes de los pasos previos (1 a 3) son colocados en sus posiciones y se vuelve a muestrear el tiempo de reacción. Si una nueva especie es creada en el medio, deben muestrearse tiempos de reacción para aquellas reacciones en las que esté involucrada, debiendo agregar esta información a la tabla.
5. Debido a que nueva información ha sido agregada a la tabla, esta debe ser ordenada nuevamente y debe de regresarse al paso 3.

Dicho proceso se repete hasta que el tiempo de reacción de la primera reacción en la tabla sea mayor al tiempo de finalización de la simulación.

## 2.12 Reacciones Químicas

Para comprender la forma en la cual se dan las reacciones químicas, es necesario describir algunos elementos que se consideran en estas son: tasa de reacción, radios de reacción y coeficientes de difusión. La tasa de reacción  $k_{obs}$  describe la rapidez con la que una reacción química entre dos reactivos ocurre para crear una nueva especie (producto). Esta tasa de reacción depende de las especies químicas que se estén considerando; entre menor sea esta cantidad, menos probable será que ocurra la reacción. Las unidades de la tasa son  $M^{-1} s^{-1}$ .

Por otro lado, el radio de reacción  $R$  es la distancia mínima de separación necesaria para que una reacción sea llevada a cabo. Dos especies químicas podrán reaccionar solamente si se cumple que la distancia entre dichas especies sea menor que la suma de los radios de reacción. De otra manera, la reacción no ocurrirá dada la separación que hay entre estas. Como dentro del método IRT no se simula de manera explícita la difusión de las especies químicas, el radio de reacción es utilizado para calcular el tiempo de reacción.

Por último, el coeficiente  $D$  de difusión cuyas unidades son  $M s^{-1}$  representa la velocidad a la que una especie química puede difundirse por el medio. Entre mayor sea el valor de este coeficiente de difusión, mayor será la capacidad de la especie química para desplazarse en menor tiempo por el medio. La distancia recorrida de una especie química está relacionada con su coeficiente de difusión por la siguiente expresión:

$$\lambda = 6D\tau$$

donde  $\lambda$  es la distancia de recorrida y  $\tau$  el tiempo.

El modelo empleado para la modelación de la reacción entre especies químicas se basa en la caminata aleatoria en tres dimensiones, conocido como movimiento browniano [24]. La ecuación de difusión que describe el movimiento browniano de una partícula está dada por:

$$\frac{\partial p(\vec{r}, t | \vec{r}_0)}{\partial t} = D \nabla^2 p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \quad (1)$$

Donde  $\vec{r}$  es la posición de la partícula,  $D$  es el coeficiente de difusión y  $t$  es el tiempo. La condición inicial que debe satisfacer la solución de tal ecuación diferencial relaciona la delta de Dirac de la siguiente forma:

$$p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) = \delta(\vec{r} - \vec{r}_0) \quad (2)$$

La solución de dicha ecuación diferencial en derivadas parciales es una función de distribución de probabilidad, que también es una función de Green y está dada por la siguiente expresión:

$$p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{\frac{n}{2}}} \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_0)^2}{4Dt}\right] \quad (3)$$

En el caso en que las partículas se encuentren en presencia de un campo de fuerzas centrales, otro término es agregado a la ecuación de difusión, de tal manera que la expresión es de la forma:

$$\frac{\partial p(\vec{r}, t | \vec{r}_0)}{\partial t} = D \nabla^2 p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) - D\beta \nabla \cdot [p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \vec{F}(\vec{r})] \quad (4)$$

Donde  $\beta = \frac{1}{k_B T}$ ,  $k_B$  la constante de Boltzmann y  $T$  la temperatura. Tal ecuación es conocida como la ecuación de Debye-Smoluchowski [25]. Por tanto, queda claro que, para describir la difusión de partículas sin interacción electrostática, se utiliza la ecuación (1) y en caso

contrario, cuando las partículas interactúan electrostáticamente, se hace uso de la ecuación

(4). Dos cantidades son encontradas a través de estas dos expresiones anteriores:

- $Q(t|\vec{r}_0)$  obtenida de integrar  $p(\vec{r}, t|\vec{r}_0)$  en el intervalo  $r > R$  ( $R$ : suma de los radios de reacción de las especies químicas en cuestión)
- $P(t|\vec{r}_0)$  que es la probabilidad de reacción:

$$P(t|\vec{r}_0) = 1 - Q(t|\vec{r}_0) \quad (5)$$

Las reacciones químicas se clasifican en seis grupos diferentes y se describen a continuación.

### 2.12.1 Reacciones tipo I y II

Las reacciones del tipo I usualmente son llamadas reacciones totalmente controladas por difusión ( $k_a \rightarrow \infty$ ). Por otro lado, las reacciones del tipo II son conocidas como reacciones parcialmente controladas por difusión ( $0 < k_a < \infty$ ). Para las reacciones del tipo I,  $p_I(\vec{r}, t|\vec{r}_0)$  es de la forma:

$$4\pi r_0 p_I(\vec{r}, t|\vec{r}_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \left\{ \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_0)^2}{4Dt}\right] - \exp\left[-\frac{(\vec{r} + \vec{r}_0 - 2R)^2}{4Dt}\right] \right\} \quad (6)$$

La probabilidad de reacción, denotada por  $P_I(t|\vec{r}_0)$  es de la forma:

$$P_I(t|\vec{r}_0) = 1 - \int_R^\infty 4\pi r^2 p_I(\vec{r}, t|\vec{r}_0) dr = \frac{R}{r_0} \text{Erfc}\left[\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}\right] \quad (7)$$

Donde  $\text{Erfc}(z)$  es la función error complementaria definida como

$$\text{Erfc}(z) = 1 - \text{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^\infty \exp(-t^2) dt \quad (8)$$

Para las reacciones del tipo II, la correspondiente  $p_{II}(\vec{r}, t|\vec{r}_0)$  se escribe como:

$$\begin{aligned}
& 4\pi r_0 p_{II}(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \\
&= \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \left\{ \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_0)^2}{4Dt}\right] - \exp\left[-\frac{(\vec{r} + \vec{r}_0 - 2R)^2}{4Dt}\right] \right\} \\
&+ \alpha W\left(\frac{r + r_0 - 2R}{\sqrt{4Dt}}, -\alpha\sqrt{Dt}\right) \quad (9)
\end{aligned}$$

Donde

$$W(x, y) = \exp[2xy + y^2] \operatorname{Erfc}[x + y] \quad (10)$$

$$\alpha = -\frac{k_a + 4\pi RD}{4\pi DR^2} \quad (11)$$

Por último, la probabilidad de reacción denotada por  $P_{II}(t | \vec{r}_0)$  esta dada por:

$$P_{II}(t | \vec{r}_0) = \frac{k_{act}}{4\pi RD\alpha r_0} \left[ \operatorname{Erfc}\left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}\right) - W\left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}, -\alpha\sqrt{Dt}\right) \right] \quad (12)$$

Las reacciones del tipo I y II no toman en cuenta la carga eléctrica de las especies químicas. Por esto son comúnmente llamadas reacciones totalmente/parcialmente controladas por difusión entre especies sin carga.

### 2.12.2 Reacciones tipo III

Las reacciones del tipo III usualmente son llamadas reacciones totalmente controladas por difusión ( $k_a \rightarrow \infty$ ) entre especies con carga eléctrica [24][25]. En este caso, la solución  $p_{III}(\vec{r}, t | \vec{r}_0)$  debe ser solución de la ecuación de Debye-Smoluchowski. Además, la solución debe de cumplir la condición de frontera  $p_{III}(\vec{r}, t | \vec{r}_0) = 0$ .

El radio de Onsager  $r_c$  se define como la distancia a la cual la energía potencial de Coulomb entre dos cargas unitarias es igual a la energía térmica equivalente a  $k_B T$  donde T es la

temperatura absoluta del medio. Dicho radio es necesario para calcular las distancias efectivas  $r_{eff}$  y  $R_{eff}$ .

$$r_c = \frac{e^2}{4\pi\epsilon T k_B} \quad (13)$$

$$r_{eff} = \frac{-r_c}{1 - \exp\left(\frac{r_c}{r}\right)} \quad \text{y} \quad R_{eff} = \frac{-r_c}{1 - \exp\left(\frac{r_c}{R}\right)} \quad (14) \quad (15)$$

Las distancias efectivas son siempre positivas para  $r$  y  $R$  mayores que cero. Para solventes de alta permitividad como el agua, el radio de Onsager  $r_c$  es pequeño y la probabilidad de reacción puede ser expresada de forma similar a la expresión de la probabilidad para las reacciones del tipo I:

$$P_{III}(t | r_0) = \frac{R_{eff}}{r_{eff}} \text{Erfc} \left[ \frac{r_{eff} - R_{eff}}{\sqrt{4Dt}} \right] \quad (16)$$

### 2.12.3 Reacciones tipo IV

Las reacciones del tipo IV son llamadas reacciones parcialmente controladas por difusión entre partículas cargadas ( $0 < k_a < \infty$ ). La condición de frontera toma la siguiente forma:

$$D \exp\left(\frac{r_c}{r}\right) \frac{\partial}{\partial r} \left[ \exp\left(-\frac{r_c}{r}\right) p_{IV}(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \right] = k_{act} p_{IV}(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \quad (17)$$

La probabilidad de reacción puede ser expresada como:

$$P_{IV}(t | r_0) = \frac{R''_{eff}}{r_{eff}} [\text{Erfc}(b) - W(b, a)] \quad (18)$$

Donde

$$a = \frac{4R^2\alpha}{r_c^2} \sqrt{\frac{t}{D}} \sinh^2\left(\frac{r_c}{2R}\right) \quad \text{y} \quad b = \frac{r_c}{4\sqrt{Dt}} \left[ \coth\left(\frac{r_c}{2r}\right) - \coth\left(\frac{r_c}{2R}\right) \right] \quad (19) \quad (20)$$

$$k_{diff} = 4\pi DR_{eff} \quad \text{y} \quad \frac{1}{k_{obs}} = \frac{1}{k_{dif}} + \frac{1}{k_{act}} \quad (21) \quad (22)$$

$$\alpha = v + \frac{Dr_c}{R^2(1 - \exp(-\frac{r_c}{R}))} \quad \text{y} \quad v = \frac{k_{act}}{4\pi R^2} \quad (23) \quad (24)$$

$$R''_{eff} = \frac{r_c}{\exp\left(\frac{r_c}{R}\right) \left(1 + \frac{Dr_c}{vR^2}\right) - 1} \quad (25)$$

Cuando el radio de Onsager  $r_c \rightarrow 0$  la ecuación  $P_{IV}(\vec{r}, t | \vec{r}_0)$  se simplifica a la expresión que corresponde a la probabilidad  $P_{II}(\vec{r}, t | \vec{r}_0)$  de la reacción del tipo II. Tomando el límite cuando  $v \rightarrow 0$ , la expresión se simplifica a la expresión  $P_I(\vec{r}, t | \vec{r}_0)$ .

#### 2.12.4 Reacciones tipo V

Este tipo de reacciones involucra especies químicas que se encuentran en modo singlete. Se consideran parte de las reacciones del tipo I y III, pero se diferencian al incluir un factor estadístico de spin en la tasa de difusión  $k_{diff}$ . Tal factor estadístico tiene un valor de  $1/4$ .

Reacción	Coefficiente de reacción $k_{obs}$ ( $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )
$\text{H}^\bullet + \text{H}^\bullet \rightarrow \text{H}_2$	1.2
$e_{aq}^- + e_{aq}^- \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	0.5
$\text{H}^\bullet + e_{aq}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	2.65

Tabla 2: Reacciones del tipo V. Plante, I. (2021). Para más información: A review of simulation codes and approaches for radiation chemistry. *Physics in Medicine and Biology*, 66(3). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abbd19> [25]

La probabilidad de que una de estas reacciones ocurra también lleva un factor de  $1/2$  para diferenciarla de la probabilidad de reacción del tipo IV. En la tabla 2 se describen las reacciones del tipo V.

#### 2.12.5 Reacciones tipo VI

Estas reacciones son aquellas en la que uno de los reactantes se encuentra en una concentración conocida de una solución. En agua pura, estas reacciones son las que involucran a las especies químicas  $H_2O$ ,  $H^+$  y  $OH^-$ . Si el medio contiene oxígeno disuelto, se deben agregar las reacciones con el  $O_2$ . Las condiciones que debe haber para ser consideradas reacciones de este tipo son:

- 55.3 M de agua
- $9.9 \times 10^{-8}$  M de  $H^+$
- $9.9 \times 10^{-8}$  M de  $OH^-$
- 0.27 mM de  $O_2$  saturado a 1 atmósfera.

Estas reacciones usualmente son llamadas reacciones con el medio o reacciones de primer orden. La concentración de la especie distribuida homogéneamente debe ser la suficiente para no cambiar considerablemente debido a las reacciones con otras especies, pero no deberá ser mayor a 1 M o de otra manera deberán agregarse las reacciones entre las especies químicas y la molécula distribuida en el medio. Estas reacciones se describen por la ecuación:

$$\frac{d[A]}{[A]} = -k_{obs}[B]dt \quad (26)$$

El coeficiente  $K_{obs}[B]$  tiene unidades de  $s^{-1}$  es la cantidad conocida como “*scavenging capacity*” y es un indicativo del tiempo de vida de la especie A o el tiempo que le toma a

dicha reacción acabar con todas las especies del tipo A. Por último, la probabilidad de que una especie química A reaccione con una molécula del tipo B durante un periodo de tiempo  $\Delta t$  viene dado por  $1 - \exp(-k_{\text{obs}}[\text{B}] \Delta t)$  que viene de resolver la ecuación (26).

### 2.12.6 Reacciones de contacto

Si la distancia  $r$  entre dos especies químicas es menor al radio de reacción  $R$ , entonces las expresiones descritas anteriormente no son aplicables. Esto puede ocurrir cuando las especies químicas acaban de ser creadas. En tales casos, la probabilidad de reacción está descrita por:

$$P_{\text{react}} = \frac{\exp\left(-\frac{r_c}{R}\right) - \exp\left(-\frac{r_c}{R + R_s}\right)}{\exp\left(-\frac{r_c}{R}\right) - \exp\left(-\frac{r_c}{R + R_s}\right) - \left(\frac{k_{\text{diff}}}{k_{\text{act}}}\right)\left(1 - \exp\left(-\frac{r_c}{R}\right)\right)} \quad (27)$$

Donde  $R$  es el radio de reacción,  $k_{\text{diff}}$ ,  $k_{\text{act}}$ , y  $r_c$  han sido descritos en las secciones anteriores y  $R_s$  es la distancia de separación entre una pareja de especies que no ha reaccionado equivalente a 0.3 nm, que es la distancia aproximada entre moléculas vecinas en el agua.

Para reacciones de difusión parcialmente controladas,  $P_{\text{react}} = 1$  debido a que  $k_{\text{act}} \rightarrow \infty$ . Para partículas sin interacciones electrostáticas,  $P_{\text{react}}$  toma la siguiente forma:

$$P_{\text{react}} = \frac{R_s}{R_s - \left(\frac{k_{\text{diff}}}{k_{\text{act}}}\right)(R + R_s)} \quad (28)$$

Los productos creados por las reacciones son ubicados en sus nuevas posiciones, haciendo uso de los vectores  $S_1$  y  $S_2$

$$S_1 = r_2 - r_1 \quad (29)$$

$$S_2 = r_1 + \alpha r_2 \quad (30)$$

Donde  $\alpha = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}$  es tal que el vector  $S_2$  se difumina de manera independiente del vector separación  $S_1$ . Dicho vector se genera muestreando un vector Gaussiano alrededor de la media 0 y varianza  $\sigma_1^2(1 + \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2})$

$$S_2 = (r_1 + \alpha r_2) + \text{RandomGauss}\left(\mu = 0, \sigma^2 = \sigma_1^2 + \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2}\right) \quad (31)$$

La longitud del vector  $S_1$  es igual al radio de reacción  $R$ . Los ángulos  $\theta$  y  $\varphi$  proporcionan la dirección de dicho vector:

$$\theta = \cos^{-1}\left(1 + \frac{1}{\rho} \ln[1 - U_2(1 - \exp(-2\rho))]\right) \quad (32)$$

Donde  $\rho = \frac{Rr'}{2Dt}$ ,  $U_2$  es un número aleatorio independiente distribuido entre  $[0,1]$  y  $r'$  es la distancia inicial entre las especies químicas. Finalmente, los vectores  $r_1$  y  $r_2$  son las posiciones de las especies químicas nuevas

$$r_1 = \frac{S_1 D_1 + S_2 D_2}{D_1 + D_2} \quad (33)$$

$$r_2 = \frac{D_2(S_2 - S_1)}{D_1 + D_2} \quad (34)$$

### 2.13 Especies químicas

La interacción de la radiación ionizante con la materia da lugar a la creación de especies químicas ( $\text{H}^\bullet$ ,  $\bullet\text{OH}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  y  $\text{e}_{aq}^-$ ). Algunas de estas especies químicas son capaces de existir un breve periodo, esto debido a que contienen electrones no apareados por lo que la inestabilidad de estas especies químicas es inherente. Entre estas especies químicas las más

importantes para el daño al ADN son el  $\bullet\text{OH}$  y el  $\text{H}\bullet$ . A continuación, se da una breve descripción de las especies químicas más relevantes para el proceso de radiólisis:

- $\text{H}\bullet$ : Es un átomo de hidrógeno formado por un electrón y un protón. Debido a la naturaleza intrínseca de tales fermiones, no posee carga eléctrica.
- $\bullet\text{OH}$ : El radical hydroxyl es una especie química altamente reactiva conformada por 9 protones y 9 electrones de los cuales 4 se encuentran apareados y 1 no. El tiempo de vida de esta especie química puede ser controlada agregando al medio una sustancia conocida como *scavengers*. Su alta reactividad es inversamente proporcional a su vida media debido a que puede reaccionar con muchos compuestos y el ADN no es la excepción [27][28].
- $\text{H}_2$ : Hidrógeno diatómico creado tras el apareamiento de los electrones de dos radicales libres  $\text{H}\bullet$  que forman un enlace covalente [28]. Es una de las pocas especies químicas estables que sobreviven más allá de la química homogénea.  
 $\text{H}_2\text{O}_2$ : El peróxido de hidrógeno es una forma reactiva que posee la capacidad de generar el radical  $\bullet\text{OH}$  cuando se encuentra en presencia de metales como el hierro. Atraviesa fácilmente las membranas y accede a toda la célula [27][29]. Al igual que el  $\text{H}_2$  es una especie química estable que sobrevive a tiempos largos.
- $e_{aq}^-$ : especie química de carga negativa que se reacciona con  $\text{H}_3\text{O}_{aq}^+$  tienen un tiempo de vida muy corto, por lo que no son significativos en la contribución del daño en medios biológicos de manera directa.

En la tabla 3 se describen los radios de reacción y coeficientes de difusión utilizados para la etapa química.

<b>Especie química</b>	<b>Coefficiente de difusión (<math>10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}</math>)</b>	<b>Radio de reacción (nm)</b>
<b>•OH</b>	2.8	0.22
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup></b>	4.9	0.5
<b>H•</b>	7.0	0.19
<b>H<sub>2</sub></b>	5.0	0.14
<b>OH<sup>-</sup></b>	5.0	0.33
<b>O<sub>2</sub></b>	-	0.17

**Tabla 3:** Coeficientes de difusión y radios de reacción reportados en Geant4-DNA válidos para una temperatura de 25°C y pH de 7.

En la tabla 4 se describen las reacciones que se utilizaron para la simulación con buena precisión la radiólisis del agua. En la siguiente tabla únicamente se consideran 9 de las 70 reacciones químicas debido a que se trata de las reacciones predominantes.

<b>Reacción</b>	<b>Coefficiente de reacción <math>k_{obs}</math> (<math>10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}</math>)</b>
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup> + e<sub>aq</sub><sup>-</sup> → H<sub>2</sub> + 2OH<sup>-</sup></b>	0.5
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup> + •OH → OH<sup>-</sup></b>	2.95
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup> + H• → H<sub>2</sub> + OH<sup>-</sup></b>	2.65
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup> + H<sub>3</sub> → H•</b>	2.11
<b>e<sub>aq</sub><sup>-</sup> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → OH<sup>-</sup> + •OH</b>	1.41
<b>•OH + •OH → H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	0.44
<b>•OH + H• → H<sub>2</sub>O</b>	1.44
<b>H• + H• → H<sub>2</sub></b>	1.2
<b>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup> → H<sub>2</sub>O</b>	11.3

**Tabla 4:** Reacciones predominantes de la radiólisis del agua implementadas en la simulación. Las tasas de reacción son propuestas por Geant4.

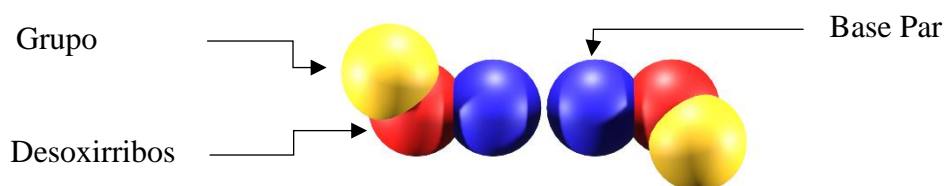
## 2.14 Mecanismos de daño al ADN

Diversas publicaciones han descrito en detalle la interacción entre especies químicas creadas por la radiólisis del agua y las distintas moléculas que conforman las bases pares integrantes de los plásmidos [18]. Es prioridad por tanto describir la estructura molecular del plásmido que se implementó en la simulación de este trabajo de tesis.

El ADN de doble hélice se conforma por:

- Base par: ya sea el par Adenina-Timina o Guanina-Citocina, que se encuentran unidas entre sí por un enlace de hidrógeno. El orden de estas bases determina la información disponible para construir y mantener un organismo. [30]
- Desoxirribosa: conformada por 5 átomos de hidrógeno, se trata de una molécula sólida, cristalina e incolora.
- Grupo fosfato: compuesto de 4 átomos de oxígeno y un átomo central de fósforo.

La base par se encuentra unida a la molécula de azúcar y esta a su vez se une a la molécula de fosfato. En la figura 6 se muestra un nucleótido reducido que ha sido modelado haciendo uso del software de código abierto *Blender* en el que se muestra lo antes mencionado.



**Figura 6:** Modelo simplificado de un nucleótido. Las esferas amarillas representan los grupos fosfatos, las esferas rojas representan las moléculas desoxirribosas y las esferas azules representan las bases pares.

Las especies químicas creadas por la radiólisis del agua, interaccionan con la desoxirribosa, provocando el rompimiento de la cadena de ADN. El modelo presentado con anterioridad

consiste en un modelo simplificado de un nucleótido, sin embargo, la molécula desoxirribosa es compleja y a continuación se describen los distintos procesos de interacción de dicha molécula con la radiación. La desoxirribosa consta de 5 átomos de carbono, 10 átomos de hidrógeno y 4 átomos de oxígeno; el daño a la molécula desoxirribosa produce rompimientos de la cadena de ADN, SB (*Strand-Breaks*). De los 5 posibles canales de disociación debidas a la interacción de las especies químicas con las moléculas de carbón de la desoxirribosa, solo 2 de estos canales producen el rompimiento de la hebra del ADN [31]. Finalmente, el 41 % de los rompimientos SBs producido al ADN se atribuye a la especie química  $\bullet\text{OH}$ , el 19% de los SBs corresponde a  $\bullet\text{H}$  mientras que el electrón acuoso  $e_{aq}^-$  no produce rompimientos de la cadena de ADN [32] a pesar de ser capaz de reaccionar con el ADN. En la tabla 5 se muestran las reacciones químicas utilizadas para simular la interacción de las especies químicas resultantes de la radiólisis del agua con el ADN.

<b>Reacción</b>	<b>Coefficiente de reacción <math>k_{\text{obs}}</math> (<math>10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}</math>)</b>
$\bullet\text{OH} + \text{ADN} \rightarrow \text{OHADN}$	$1.32 \times 10^4 \times ([\text{DMSO}]) \times 7.1 \times 10^9)^{0.29}$
$\bullet\text{H} + \text{ADN} \rightarrow \text{HADN}$	$3 \times 10^4$
$e_{aq}^- + \text{ADN} \rightarrow$	$10^4$

**Tabla 5:** Coeficientes de reacción de las especies químicas más químicas más relevantes. El coeficiente de reacción que involucra al  $\bullet\text{OH}$  y DNA depende de la concentración del DMSO

En la metodología descrita en el capítulo 3 se dará las características del plásmido utilizado, precisando el diámetro de la hélice, los nucleótidos por vuelta y demás cantidades que describen debidamente al plásmido que se utilizó.

# 3 Metodología

## 3.1 Geant4-DNA

Geant4 (*Geometry and Tracking 4*) es una herramienta de código abierto desarrollada por una colaboración mundial, que tiene como objetivo la simulación de partículas a través de la materia. Se trata de un conjunto de librerías completamente desarrolladas en el lenguaje de programación C++ con la que es posible modelar todos los aspectos del transporte de la radiación en la materia. En Geant4 es posible escoger entre una lista de físicas, creación de geometrías complejas y la selección de cantidades importantes a reportar para los intereses de la simulación. Geant4 es una herramienta utilizada en distintas áreas como lo son física de partículas, física nuclear, diseño de aceleradores, física médica, óptica entre otros.

Geant4-DNA es una extensión de la herramienta convencional, en el que se simulan medios biológicos para la estimación del daño a nivel celular causado por la interacción de la radiación ionizante [6]. Dicho proyecto fue iniciado originalmente por el Doctor Petteri Nieminen en la Agencia Espacial Europea (ESA por sus siglas en inglés) en el que se propuso estudiar las afecciones producidas por la radiación ionizante en astronautas mientras realizan misiones de exploración espacial, hoy en día es usada ampliamente para la descripción detallada de la dosimetría en escalas que la herramienta original no podía realizar. Debido a la naturaleza de la simulación que se realizó, fue necesario su implementación haciendo uso de Geant4-DNA

## 3.2 Simulación del daño al ADN

El algoritmo IRT descrito en la sección anterior fue implementado en Geant4-DNA para la simulación del daño al ADN debido a el transporte de la radiación ionizante. En las siguientes subsecciones se provee de una descripción general de la simulación realizada.

### 3.2.1 Plásmido

De acuerdo con NHGRI “un plásmido es una pequeña molécula de ADN circular que a menudo se encuentran en bacterias y otras células”. Estos plásmidos son ampliamente usados en laboratorio para estudiar los rompimientos en las cadenas del plásmido debido a la radiación. En el acervo de artículos dedicados al estudio de este fenómeno, Jamie R. Milligan et. al. [2] describe el daño producido por la radiación en distintos plásmidos (pUC18, pBR322, SV40 DNA y pEC) en presencia del disolvente químico DMSO. Para el desarrollo de este trabajo, se hizo uso del plásmido pUC19 que consta de 2686 bases pares, el cual fue generado utilizando un algoritmo de minimización de energía. Un total de 9 plásmidos fueron generados con el fin de contar con una concentración de  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

<b>Giro de hélice</b>	<b>Dextrógiro</b>
<b>Diámetro de hélice</b>	2.37 nano metros
<b>Número de bases pares por vuelta</b>	10.4
<b>Separación entre bases pares</b>	0.34 nano metros
<b>Rotación entre bases pares</b>	34.6°
<b>Número de bases pares</b>	2686

**Tabla 6:** Descripción del plásmido irradiado implementado en la simulación.

La concentración de plásmidos en el medio es tal, que sea posible comparar los resultados de la simulación con el artículo de referencia. Para ello, se consideró que el promedio por cada nucleótido es de  $660 \text{ g mol}^{-1}$  por lo que la concentración de cada plásmido es de 5.62

$\mu\text{g mL}^{-1}$ . En la tabla 6 se encuentran más detalles del plásmido utilizado para los propósitos de esta simulación.

Para la creación del plásmido a irradiar, se desarrolló una herramienta que fuera capaz de escribir un archivo que tomara los puntos en los que se encontraba el centro de masa de cada nucleótido. Dicha herramienta fue desarrollada en *python* y permite reescribir las posiciones de los archivos de DnaFabric [33] que originalmente fueron creados para estructuras de ribosomas y fibras de cromatina en vez de plásmidos.

### 3.2.2 Scavengers

El *scavenger* es un compuesto que reacciona con las especies químicas producidas por la disociación de la molécula del agua debida a ionizaciones y excitaciones desencadenadas por el transporte de la radiación ionizante. Milligan et. al. hace uso del dimetilsulfóxido (DMSO) por lo que tuvo que ser implementado en la simulación; la concentración de este compuesto varió en el rango de  $5 \times 10^{-4}$  hasta  $1 \text{ mol dm}^{-3}$ . En la tabla 7 se muestran las tasas de reacción del DMSO con las especies químicas responsables del daño al plásmido:

Reacción	$k_{\text{obs}}(\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$
$\cdot\text{OH} + \text{DMSO}$	$7.10 \times 10^9$
$\cdot\text{H} + \text{DMSO}$	$2.70 \times 10^7$
$e_{\text{aq}}^{-1} + \text{DMSO}$	$3.80 \times 10^6$

**Tabla 7:** Tasas de reacción del DMSO con las especies químicas responsables del daño al ADN

Además del *scavenger* disuelto en el medio, se encuentra disperso una concentración de oxígeno en condiciones que son llamadas *de laboratorio*, a  $25^\circ\text{C}$ , 1 atmósfera de presión y una concentración de 0.27 mM. Dicha concentración es tal que no es necesario considerar las reacciones del oxígeno

### 3.2.3 Geometría general

La región donde se desarrolló la simulación es conocida como mundo y este se modeló usando un cubo de 2 micrómetros de arista. En el centro de la región, se colocó una esfera de 1 micrómetro de radio en la cual fueron localizados los plásmidos pUC19 descritos anteriormente. El material del mundo fue definido como agua. Utilizando la definición existente de Geant4 de materiales (G4\_WATER). Dicho material se describe en la tabla 8.

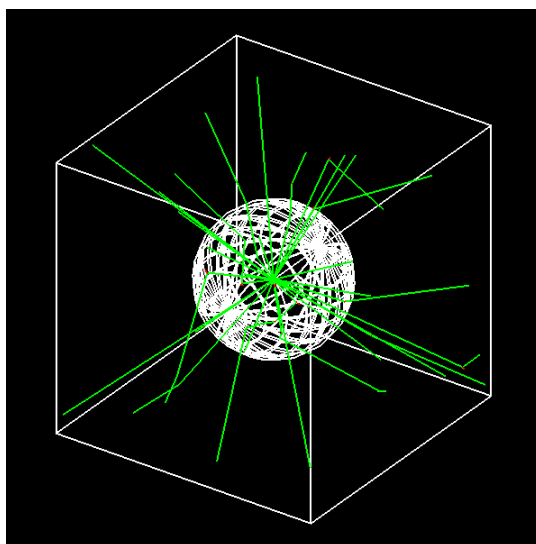
<b>Nombre</b>	<b>G4_WATER</b>
<b>Componentes</b>	2 moléculas de hidrógeno, 1 molécula de oxígeno
<b>Densidad</b>	1 g cm <sup>-3</sup>
<b>I (ev)</b>	78
<b>Formula química</b>	H <sub>2</sub> O
<b>Concentración</b>	55.3 M

**Tabla 8:** Propiedades del material G4\_WATER definido por Geant4. Para más información revise la tabla de materiales implementados en Geant4 [34]

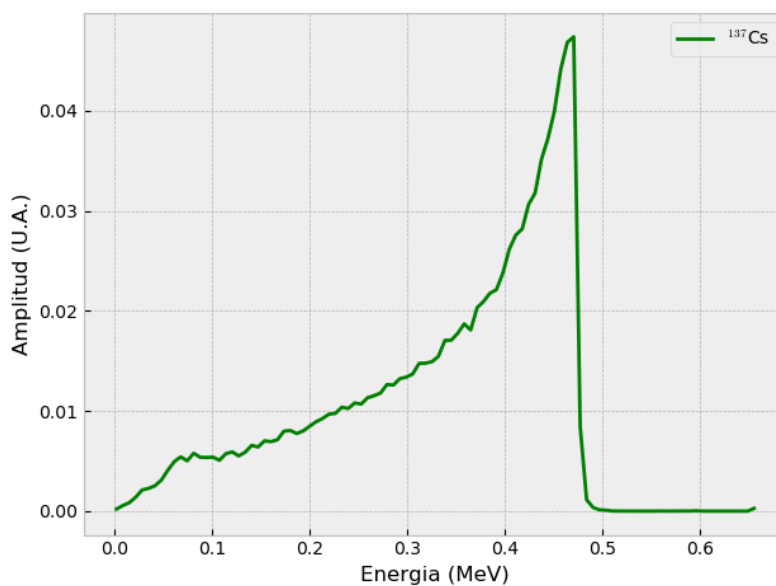
### 3.2.4 Irradiación

Para la fuente de irradiación fue necesario calcular el espectro de electrones secundarios producido por una fuente de rayos  $\gamma$  de <sup>137</sup>Cs, debido a que la probabilidad de interacción de los rayos  $\gamma$  con volúmenes tan pequeños como lo son los plásmidos del medio. Esta fuente colocada en el centro de la geometría emitía electrones isotrópicamente cuya energía estaba determinada por el espectro continuo previamente descrito; este espectro se obtuvo realizando una simulación haciendo uso de la herramienta TOPAS. Un total de 50 millones de fotones de 0.622 MeV fueron emitidos isotrópicamente hacia una esfera hueca, cuyos radios interior y exterior eran de 5 cm y 5.2 cm respectivamente. La superficie interna de la esfera fue provista de un *scorer* de espacio fase que reportó la energía de los electrones secundarios producidos por la interacción de los rayos  $\gamma$  con el agua que se encontraba en el

medio. El mundo de esta simulación constaba de un cubo de 20 cm de arista. En la figura 7 se observa la geometría de esta simulación en la que se muestran únicamente 30 fotones, de tal manera que sean distinguibles todos los aspectos antes mencionados. En la figura 8 se observa el espectro de electrones secundarios debido al decaimiento de  $^{137}\text{Cs}$ .



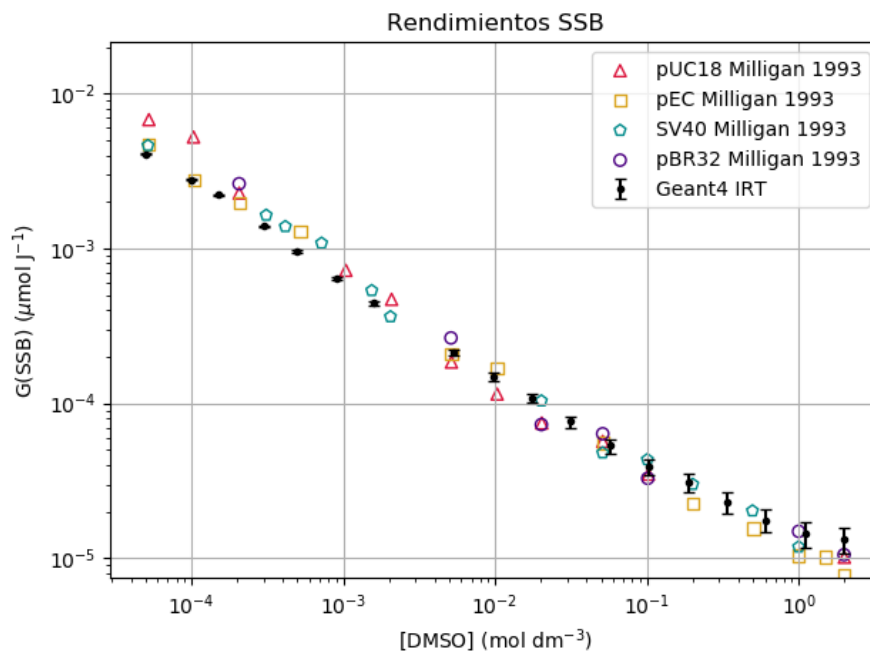
**Figura 7:** Esfera de 5.2 y 5 cm de radio exterior e interior respectivamente en la que 30 rayos gamma interactúan con la superficie interna de la esfera.



**Figura 8:** Espectro de electrones secundarios que simulan el decaimiento del  $^{137}\text{Cs}$ .

## 4 Resultados y Discusiones

En la figura 9 se observa la dependencia de los valores  $G$  en función de la concentración del *scavenger* DMSO obtenida por la simulación realizada, así como los datos de referencia proporcionados por Milligan et. al. para los plásmidos pUC18, pBR322, SV40 DNA y pEC [2].



**Figura 9:** Valores  $G$  en función de la concentración del *scavenger* DMSO. Se observan además los valores de referencia encontrados en la literatura [10]





Se realizaron dos ajustes para conocer los valores de las constantes que permiten conocer la función que se ajusta a los valores  $G$  en función de la concentración del *scavenger* para los datos obtenidos de la simulación en Geant4 y los datos encontrados en la literatura [2]. Dicha función es  $G(x) = Ax^B$  donde  $A$  y  $B$  son constantes, la variable  $x$  es independiente (que en nuestro caso es la concentración del *scavenger*). En la tabla 9 se muestran los valores de dichas constantes según sea el caso; se encontró que la diferencia promedio porcentual entre los datos encontrados en la literatura y los valores  $G$  obtenidos en este trabajo de tesis es de un  $10.62 \% \pm 3.76\%$ .

La eficiencia de daño producida por la especie química  $\cdot\text{OH}$  reportada por Milligan et. al. [2] es del 12% mientras que la eficiencia de daño obtenida en la realización de esta simulación para la misma especie química es de 13.77% [24]. Por otro lado, la eficiencia de daño producida por la especie química  $\cdot\text{H}$  reportada por Aydogan et.al [33] es del 0.8% mientras que la eficiencia de daño obtenida en este trabajo es del 0.74%. Cualitativamente, en cuanto la concentración de DMSO aumenta, el número de rompimientos debido al depósito de energía de las especies reactivas en la cadena de ADN disminuye, lo cual es un efecto de esperarse debido al decremento en el número de  $\cdot\text{OH}$  y  $\text{H}\cdot$  libres.

	<b>A</b>	<b>B</b>
<b>Geant4</b>	$6.979 \times 10^{-6}$	-0.687
<b>Milligan et. al.</b>	$9.608 \times 10^{-6}$	-0.612

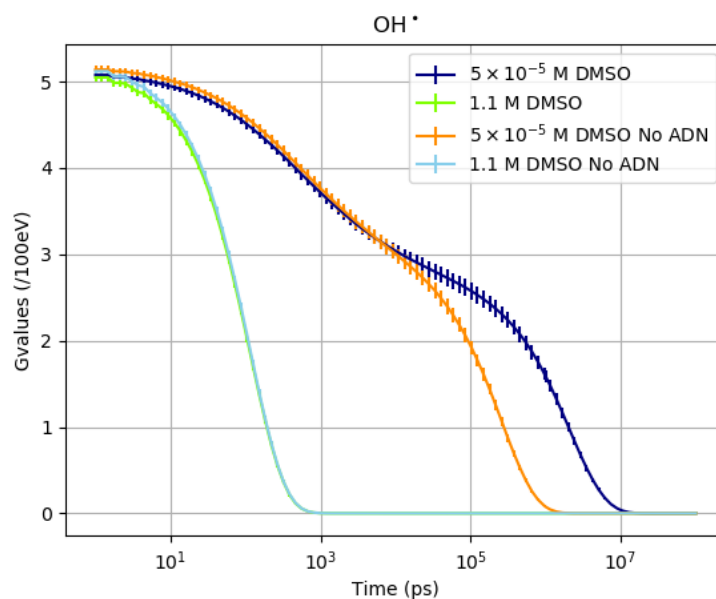
**Tabla 9:** Valores de las constantes obtenidas tras los ajustes obtenidos.

En las siguientes figuras se observan los valores  $G$  de las especies químicas  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}\cdot$ ,  $e_{aq}^-$  en distintos escenarios. Tales escenarios quedan descritos por la tabla 10. La concentración seleccionada corresponde a los valores extremos del rango estudiado observar las diferencias en el comportamiento de los valores  $G$ .

<b>Concentración DMSO (M)</b>	$5 \times 10^{-5}$	$5 \times 10^{-5}$	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>
<b>Presencia de ADN</b>	Si	No	Si	No
<b>Distintivo</b>				

**Tabla 10:** Descripción de los distintos escenarios para la descripción de la evolución temporal de los valores  $G$

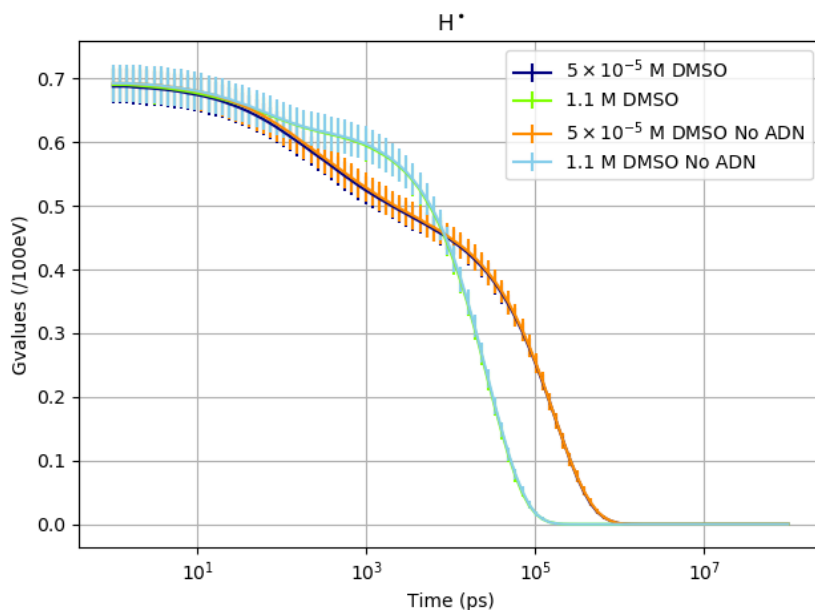
Debido a que el daño al ADN es causado principalmente por el radical  $\text{OH}^\bullet$  comencemos por observar la evolución temporal de dicha especie química, esto se aprecia en la figura 10. Cuando la concentración del *scavenger* DMSO es del orden de  $10^{-5}$  M, la especie química  $\text{OH}^\bullet$  es consumida en su totalidad hasta los  $10^7$  picosegundos si es que en el medio no hay presencia de plásmidos; por otro lado, si no hay presencia de material genético y la concentración es la misma entonces la especie química es erradicada antes, aproximadamente cuando han transcurrido  $10^6$  picosegundos. Cuando la concentración de DMSO es superior a 1 M no hay diferencia significativa en el tiempo en el que es erradicada el  $\text{OH}^\bullet$ , en presencia o no de plásmidos. Esto ocurre poco antes de que hayan transcurrido  $10^3$  picosegundos.



**Figura 10:** Evolución temporal del  $\text{OH}^\bullet$  para los distintos escenarios.

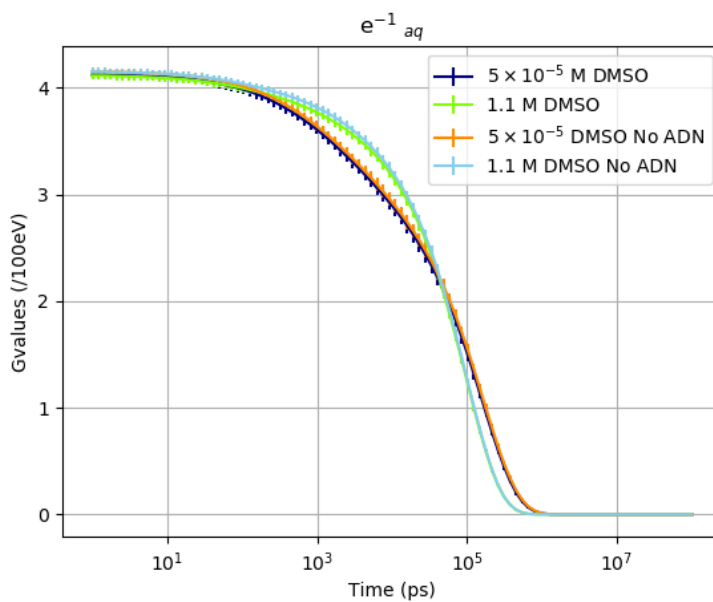
Cuando se trata de la especie  $\text{H}^\bullet$  (figura 11), para una concentración de 1.1 M son necesarios aproximadamente  $10^5$  picosegundos para erradicar tal especie. Además, que se observa que no hay diferencia significativa en la curva de evolución temporal de la especie en presencia o no de los plásmidos. Cuando la concentración de DMSO es el orden de  $10^{-5}$  M, habiendo o

no en el medio material genético, toma a la radiación ionizante aproximadamente  $10^6$  picosegundos erradicar dicha especie química.



**Figura 11:** Evolución temporal de los valores G de la especie química  $H^\bullet$ .

En el caso del electrón acuoso (figura 12) no existen diferencias significativas en el tiempo requerido para que la especie química sea erradicada en su totalidad, tampoco juega un papel

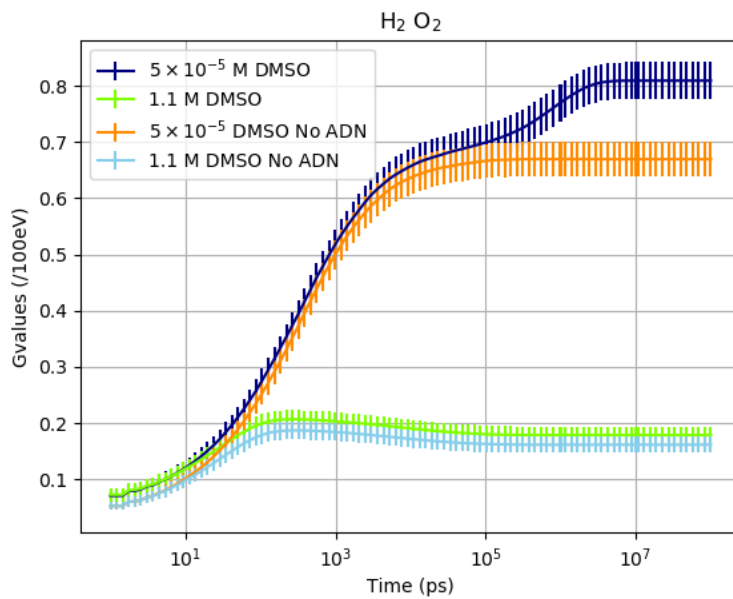


**Figura 12:** Evolución temporal del electrón acuoso para los distintos escenarios.

importante la presencia o no plásmidos en el medio y la concentración de DMSO tampoco es relevante, el tiempo aproximado para la aniquilación de dicha especie química es de aproximadamente de  $10^6$  picosegundos.

En la figura 13 se muestra la evolución temporal del peróxido de hidrógeno. En ella se observa una diferencia significativa en comparación con el resto de las especies, mientras que el resto de las especies se reducen conforme el tiempo transcurre, el número de especies químicas de peróxido de hidrógeno aumenta. Considerando el caso en el que la concentración es la misma y la variable es la presencia o no de plásmidos en el medio: una mayor cantidad de  $H_2O_2$  es creado siempre que haya presencia de plásmidos. Se puede observar que cuando la concentración de DMSO es de 1.1 M, la creación de nuevas especies de  $H_2O_2$  se ve pausada y se mantiene constante cuando han transcurrido aproximadamente  $10^3$  picosegundos. Por otro lado, cuando la concentración de DMSO es la mínima del rango estudiado, es evidente una diferencia significativa: si no hay presencia de ADN, la creación de nuevas especies es pausada aproximadamente cuando han transcurrido  $10^5$  picosegundos. Si hay presencia de

plásmidos en el medio, es necesario que transcurran hasta  $10^7$  picosegundos para que la creación de especies se detenga.



**Figura 13:** Evolución temporal del peróxido de hidrógeno para los distintos escenarios.

## 5 Conclusiones

El algoritmo IRT para la radiólisis del agua debido al paso de la radiación ionizante, responsable del daño producido en plásmidos de ADN implementado en Geant4-DNA [24], es capaz de reproducir los datos experimentales de los valores  $G$  obtenidos en función de la concentración del *scavenger* DMSO. La efectividad del daño de las especies químicas responsables del daño a la cadena de ADN concuerda con los datos experimentales que se encuentran en la literatura [24][35].

La implementación de las reacciones químicas responsables de la creación de nuevas especies químicas capaces de cambiar la estabilidad del agua, cuentan con relativa facilidad para su implementación, al igual que las reacciones químicas entre las especies reactivas y el *scavenger* disuelto en el medio.

La gráfica de los valores  $G$  en función de la concentración de *scavenger* disuelto en el medio permite observar la tendencia lineal en la escala log-log, que corresponde al comportamiento de una función potencia; tras el ajuste correspondiente fue posible determinar los valores de las constantes que relacionan ambas cantidades así como la diferencia promedio porcentual entre los resultados obtenidos y los encontrados en la literatura, siendo de  $10.62 \% \pm 3.76\%$ .

# 6 Índice de Figuras y Tablas

## Capítulo 2: Teoría.

- Figura 1: Esquema del efecto Compton.
- Figura 2: Esquema del efecto fotoeléctrico.
- Figura 3: Esquema creación de pares.
- Figura 4: Procesos predominantes en función de la densidad del medio y la energía del fotón incidente.
- Tabla 1: Procesos de creación de especies químicas debidas a la radiólisis del agua.
- Figura 5: Múltiples etapas del transporte de la radiación ionizante.
- Tabla 2: Reacciones químicas tipo V.
- Tabla 3: Radios de reacción y coeficientes de difusión de las especies químicas responsables del daño al material genético.
- Tabla 4: Reacciones predominantes debidas a la radiólisis de la molécula del agua.
- Figura 6: Nucleótido reducido implementado en la simulación.
- Tabla 5: Coeficientes de reacción de las especies químicas nocivas con el material genético.

## Capítulo 3: Metodología.

- Tabla 6: Características principales del plásmido pUC19 implementado.
- Tabla 7: Tasas de reacción de especies químicas importantes con el material genético.
- Tabla 8: Características del material G4\_WATER que conforma el medio.
- Figura 7: Visualización de la simulación que permite conocer el espectro simulado de  $^{137}\text{Cs}$ .
- Figura 8: Espectro de electrones emitidos isotrópicamente desde una fuente de  $^{60}\text{Co}$  utilizados para la simulación.
- 

## Capítulo 4: Resultados y discusiones.

- Figura 9: Valores  $G$  en función de la concentración de *scavenger*.
- Tabla 9: Valores de las constantes de los distintos ajustes.
- Tabla 10: Marcadores para distintos escenarios.
- Figura 10: Evolución temporal del  $\text{OH}^{\bullet}$  para los distintos escenarios.
- Figura 11: Evolución temporal del  $\text{H}^{\bullet}$  para los distintos escenarios.
- Figura 12: Evolución temporal del  $e_{aq}^{-}$  para los distintos escenarios.
- Figura 13: Evolución temporal del  $\text{H}_2\text{O}_2$  para los distintos escenarios.

## 7 Bibliografía

- [1] “CERN accelerating science,” Testing And Validation. [Online]. Available: [https://geant4.web.cern.ch/publications\\_validations/testing\\_and\\_validation](https://geant4.web.cern.ch/publications_validations/testing_and_validation).
- [2] J. R. Milligan, J. A. Aguilera, and J. F. Ward, “Variation of single-strand break yield with scavenger concentration for plasmid DNA irradiated in aqueous solution,” *Radiat. Res.*, vol. 133, no. 2, pp. 151–7, 1993.
- [3] C. Greubel et al, “Quantitative analysis of DNA-damage response factors after sequential ion microirradiation”, *Radiat Environ Biophys*, vol. 47, pp. 415 – 422, July, 2008.
- [4] S. Brunner, “Analysis of ionizing radiation induced DNA damage by superresolution dSTORM Microscopy”, *Pathology Oncoogy. Research*, vol. 27, Nov, 2021.
- [5] F. Fahey et al, “Use of Monte Carlo Techniques in Nuclear Medicine”, *The medical physics consult*, vol. 15, pp.446-448, Nov, 2017.
- [6] S. Incerti, “Review of Geant4-DNA application for micro and nanoscale simulations”, *Phys. Med.* vol. 32, no.10, pp 1187 – 1200, Sept, 2019.
- [7] F. Verhaegen and J. Seco, *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*, 2nd ed, Florida, USA, CRC Press 2013.
- [8] F. Fahey et al, “Use of Monte Carlo Techniques in Nuclear Medicine”, *The medical physics consult*, vol. 15, pp.446-448, Nov, 2017.
- [9] M. H. Kalos and P. A. Whitlock, *Monte Carlo Methods*, 2nd ed, Darmstadt, Germany: Wiley-VCH, 2008.

- [10] D.H Lehmer, Mathematical methods in large-scale computing units. Anaals of the Computation Laboratory of Harvard University, vol. 26, no. 141.
- [11] B. Jansson, Random Number Generators, Alquimist and Wiksell, Stockholm.
- [12] P. L'Ecuyer, Efficient and portable combined random number generators. *Communications of the ACM*, vol. 31, no. 742.
- [13] S. N. Ahmed, Physics and Engineering of Radiation Detection, 2nd ed, Elsevier, 2015.
- [14] H. Zhang, Modeling, Analysis, Desing and Test for Electronics Packaging beyond Moore. 1st. Ed. San Diego, USA, Elsevier, 2019.
- [15] H. Nikjoo, Interaction of Radiation with Matter, USA, Ed. CRC Press, Hoboken , 2012.
- [16] F. H. Attix, Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. 1st ed. Mörlenbach, Germany, Wiley-VCH, 1986.
- [17] Gammaimagen, “Fluor-18 (18F)”, [gammaimagen.es](http://gammaimagen.es).  
<https://www.gammaimagen.es/servicios/medicina-nuclear/isotopos/fluor-18-18f>
- [18] International Commision on Radiation Units and Measurements, “Linear Energy Transfer”, ICRU Report, Dec, 1991, Art. No. 16.
- [19] S. Roobol et al, “Comparison of High- and Low-LET Radiation-Induced DNA Double-Strand Break Processing in Living Cells”, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, pp. 1 – 19, 2020.
- [20] S. Cherry et al, Physics in Nuclear Medicine, 4th Ed., China, Elsevier, 2012.

- [21] IAEA, Radiation quantities and units. [https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content-es/InformationFor/HealthProfessionals/1\\_Radiology/QuantitiesUnits.htm#](https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content-es/InformationFor/HealthProfessionals/1_Radiology/QuantitiesUnits.htm#)
- [22] S. Lerouge and A. Simmons, “Sterilisation of healthcare products by ionising radiation: sterilisation of drug-device products and tissue allografts”, *Sterilisation of Biomaterials and Medical Devices*, United Kingdom Woodhead Publishing, 2012.
- [23] Y. Frongillo, T. Goulet, M.-J. Fraser, V. Cobut, J. P. Patau, and J.-P. Jay-Gerin, “Monte Carlo Simulation of Fast Electron and Proton Tracks in Liquid Water-II. Nonhomogeneous Chemistry,” *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 51, no. 3, pp. 245–254, 1998.
- [24] J. N. D. Kondo, “Desarrollo de algoritmos Monte Carlo Track – Structure para estudiar el efecto de la Interacción de la Radiación Ionizante con Tejido Biológico” Ph. D. dissertation, Benemérita Universidad de Puebla Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, BUAP, Puebla, Pue., 2021.
- [25] I. Plante and L. Devroye, “Considerations for the independent reaction times and step-by-step methods for radiation chemistry simulations,” *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 139, pp. 157–172, 2017.
- [26] X. L. Yan and R. Hino, *Nuclear Hydrogen Production*, 1st Ed, Florida, USA, CRC Press, 2011.
- [27] L. C. Corrales, M. M. Muñoz, “Oxidative stress: origin, evolution and consequences of oxygen toxicity” (in Spanish), *Nova: Publicación Científica*. vol. 10, num. 18, Jun-Dec, 2012.
- [28] W. A. Pryor *et al*, “Free radical biology and medicine: it’s a gas, man!”, *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. vol. 291. Apr. 2006.

- [29] I. Korc, M. Bidegain and M. Martell, “Free radicals. Biochemistry and antioxidant systems.
- [30] Medlineplus, ¿Qué es el ADN?, May, 2022, <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/basica/adn/>
- [31] M. Dizdaroglu and P. Jaruga, “Mechanisms of free radical-induced damage to DNA,” *Free Radic. Res.*, vol. 46, no. 4, pp. 382–419, 2012.
- [32] D. G. E, Lemaire, E. Bothe and D. Schulte-Frohlinde, “Yields of Radiation-induced Main Chain Scission of Poly U in Aqueous Solution: Strand Break Formation Via Base Radicals”, *Int. J. of Radiation Biologu and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*. vol. 45, pp.351-358, 1985.
- [33] Meylan, S., Vimont, U., Incerti, S., Clairand, I. and Villagrasa, C., 2016. Geant4-DNA simulations using complex DNA geometries generated by the DnaFabric tool. *Computer Physics Communications*, 204, pp.159-169.
- [34] Geant4, GEANT4 Material Database. <https://geant4-userdoc.web.cern.ch/UsersGuides/ForApplicationDeveloper/html/Appendix/materialNames.html>
- [35] B. Aydogan, W. E. Bolch, S. G. Swarts, J. E. Turner, and D. T. Marshall, “Monte Carlo simulations of site-specific radical attack to DNA bases,” *Radiat. Res.*, vol. 169, no. 2, pp. 223–231, 2008.