



Benemérita Universidad Autónoma de
Puebla
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Desarrollo de algoritmos Monte Carlo Track – Structure
para estudiar el efecto de la Interacción de la Radiación
Ionizante con Tejido Biológico

Tesis Presentada a la
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

como requisito para la obtención del grado de
Doctor en Ciencias Física Aplicada

Por

Jorge Naoki Dominguez Kondo

Asesores y Directores de Tesis:

Eduardo Moreno Barbosa & José Asunción Ramos
Méndez

Puebla, Pue.
Febrero 2022

Desarrollo de algoritmos Monte Carlo Track-Structure para estudiar el efecto de la Interacción de la Radiación Ionizante con Tejido Biológico

Tesis

Eduardo Moreno Barbosa

José Asunción Ramos Méndez

Jorge Naoki Dominguez Kondo



Título: Desarrollo de algoritmos Track-Structure para estudiar el efecto de la Interacción de la Radiación Ionizante con Tejido Biológico.

Estudiante: Jorge Naoki Dominguez Kondo

COMITÉ

Benito De Celis Alonso
Presidente

Javier Miguel Hernández
Secretario

Mercedes Rodríguez V.

Vocales

Jhonatan Carrasco H.

Christian H. Zepeda F.

Suplentes

Enrique Varela C.

Eduardo Moreno Barbosa

Asesores

José Asunción Ramos Méndez

Publicaciones y Presentaciones

Durante el transcurso de este trabajo de tesis, se publicaron los siguientes artículos gracias a las contribuciones marcadas.

- Artículo 1: “Independent reaction times method in Geant4-DNA Implementation and performance”, DOI: 10.1002/mp.14490 [1].
 - Contribución: Desarrollo de Geant4-DNA IRT y validación las herramientas de reacción difusión de especies químicas para diversos tipos de fuentes de radiación.
- Artículo 2: “LET-Dependent Intertrack Yields in Proton Irradiation at Ultra-High Dose Rates Relevant for FLASH Therapy”, DOI: 10.1667/RADE-20-00084.1 [2].
 - Contribución: Validación de las herramientas de reacción difusión de especies químicas para su uso en la simulación de la química homogénea ($> 1 \mu\text{s}$), al implementar el modelo de radiólisis para Fricke y escalamientos de las tasas de reacción con respecto al pH.
- Artículo 3: “TOPAS-nBio validation for simulating water radiolysis and DNA damage under low-LET irradiation”, DOI: 10.1088/1361-6560/ac1f39 [3].
 - Contribución: Desarrollo de las herramientas de clasificación de daño, e implementación de los cambios presentados en este trabajo de tesis para llevar a cabo la simulación de la química homogénea en daño al ADN.
- Artículo 4: “DNA damage modeled with Geant4-DNA: Effects of plasmid DNA conformation and experimental conditions”. DOI: 10.1088/1361-6560/ac3a22 [4].
 - Contribución: Autor principal.

- Artículo: 5*: “Geometrical structures for radiation biology research as implemented in the TOPAS-nBio toolkit”. DOI: 10.1088/1361-6560/aad8eb [5].
 - Contribución: Desarrollo de un algoritmo de generación de plásmidos de ADN para su uso en TOPAS-nBio.

*Otros trabajos fuera del trabajo de tesis, pero relacionados con el tema de daño al ADN.

Además, a partir del trabajo realizado, se presentó en congresos los siguientes trabajos:

- 7 de octubre de 2020: “Validación de una extensión para simular daño al ADN en plásmidos usando el método de pares independientes”. LXII Congreso Nacional de Física (Plática).
- 22 de Julio de 2020: “DNA Damage Simulations on TOPAS-nBio/Geant4-DNA: Current State and Future Plans”. 6th Loma Linda Workshop (Plática Invitada).
- 4 de agosto de 2021: “Gold Nanostars: Geant4-DNA Monte Carlo Simulations”. 7th Loma Linda Workshop (Plática Invitada).
- 4 de Agosto de 2021: “Plasmid DNA damage simulations in Geant4-DNA using radiation chemistry: Current Status and Future Developments”. 7th Loma Linda Workshop (Plática Invitada).

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo 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.

Índice

1. Introducción	11
1.1. Objetivos	14
1.2. Estructura de la Tesis	14
2. Teoría: Radiólisis del agua.....	16
2.1. Etapa física.....	18
2.2. Etapa físico – química.....	19
2.2.1. Termalización de las especies químicas.....	20
2.3. Etapa Química.....	21
2.3.1. Reacciones Químicas	25
2.3.2. Método Step-By-Step.....	32
2.3.3. Método IRT.....	34
3. Metodología	37
3.1. Desarrollo de Geant4-DNA IRT	37
3.2. Tiempos de Simulación IRT > 1 μ s	39
3.2.1. Escalamiento por cambios de pH.....	40
3.2.2. Reacciones químicas del dosímetro de Fricke.....	42
3.3. Simulación de daño al ADN Geant4-DNA	43
3.3.1. Reacciones químicas para el daño al ADN	44
3.3.2. Modelos de ADN	45
3.3.3. Eficiencia del daño al ADN.....	47
3.3.4. Contabilización de los Rompimientos de ADN	48
3.3.4. Configuración de las Simulaciones	49
4. Resultados y Discusiones	53
4.1. Desarrollo de Geant4-DNA IRT: Dependencia de la LET en los valores G.....	53
4.2. Simulaciones a tiempos > 1 μ s: Dosímetro de Fricke.....	55
4.3. Simulaciones de Daño al ADN en Geant4-DNA	56
5. Conclusiones	64
Índice de Figuras y Tablas	67
Bibliografía	68
Apéndice A1.....	81
Apéndice A2.....	84

Resumen

Propósito:

Extender los códigos Monte Carlo de estructura de *track* Geant4-DNA y TOPAS-nBio para que sean capaces de recrear y predecir el daño al ADN debido a la radiación ionizante utilizando plásmidos de ADN. Reproducir la respuesta del daño al ADN como función de la concentración de ADN, concentración de DMSO, torcimiento del ADN, y dosis impartida.

Metodología:

Se llevo a cabo una validación en diferentes etapas de los códigos Monte Carlo Geant4-DNA y TOPAS-nBio para asegurar estos pueden simular de forma exitosa el daño al ADN en plásmidos. En una primera etapa se analizó la respuesta del medio ante diferentes fuentes de radiación (valores G en función de la LET), posteriormente se validaron los algoritmos para su uso a tiempos mayores a los de la química inhomogénea en agua pura ($> 1\mu\text{s}$), desarrollando los modelos de ADN, finalmente se incorporaron todos los algoritmos implementados en una sola simulación.

Resultados:

Se encontró una respuesta favorable para los valores G en función de la LET para electrones, protones y partículas alfa utilizando Geant4-DNA al comparar los resultados con datos reportados en la literatura. Se incrementó la eficiencia computacional comparado con el método SBS por hasta tres órdenes de magnitud con diferencias de 3.9% entre IRT y SBS. El algoritmo IRT implementado en Geant4-DNA y TOPAS-nBio fue validado para su uso en la simulación de la química homogénea, recreando dentro del error experimental el resultado del dosímetro de Fricke mediante la simulación de fuentes de baja LET (0.3

keV/ μm). Con la implementación del dosímetro de Fricke, se obtuvo un valor comparable con el valor experimental aceptado de 15.5 moléculas / 100 eV con una desviación estándar de 0.1 moléculas / 100 eV. La eficiencia de daño para $\cdot\text{OH}$ y $\text{H}\cdot$ que se obtuvo en Geant4-DNA concordó bastante bien con los datos experimentales, con una diferencia de 1.77% y .06% respectivamente. Recreando los resultados experimentales con una diferencia promedio de 5%, una desviación estándar.

Conclusiones:

Se llevo a cabo la implementación y validación de las herramientas necesarias para simular daño al ADN en Geant4-DNA y TOPAS-nBio de manera exitosa, logrando recrear con precisión aceptable, no solo el comportamiento de los datos experimentales disponibles a la fecha, sino que además los valores de dichos datos están dentro de los errores estadísticos.

Abreviaturas

MC	Monte Carlo
TSMC	Track Structure Monte Carlo
DMSO	Dimetilsulfóxido
TRIS	Tris (hidroxi metil) amino metano
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
LET	Transferencia de Energía Lineal
TOPAS	<i>Tool for Particle Simulation</i>
IRT	<i>Independent Reaction Times</i>
SBS	<i>Step-by-Step</i>
ADN	Acido Desoxirribonucleico
SB	<i>Strand Break</i>
SSB	<i>Single Strand Break</i>
DSB	<i>Double Strand Break</i>
NM	Nelder-Mead
BPS	Bases Pares
ICRU	Comisión Internacional de Unidades y Medidas de Radiación

Capítulo 1

Introducción

Los códigos Monte Carlo de estructura de *track* (TSMC) [6] son herramientas poderosas para el estudio de los efectos de la radiación en el medio desde primeros principios. Capaces de proporcionar información de la interacción de la radiación con la materia con resolución nanométrica [6][7], estos métodos han apoyado al desarrollo de la nano dosimetría, y más importante, el entendimiento de los efectos biológicos causados por la radiación [9]. Antes de contar con las simulaciones MC para simular el transporte de la radiación en la materia, el método utilizado para obtener información de relevancia radioterapéutica era un estudio fenomenológico. En este tipo de estudios se irradiaban muestras celulares con diferentes tipos de fuentes de radiación y se contabilizaba la probabilidad de que dichas células sobrevivieran a diferentes tiempos de exposición, más tarde denominado dosis. Estos resultados son referidos como “curvas de supervivencia celular” [10] sirviendo como la base de la radioterapia que definen la relación “dosis-respuesta” [11]. El defecto de dichas técnicas es que uno no puede conocer los mecanismos del daño al ADN, estando limitado a un estudio completamente macroscópico. Esto ha limitado el desarrollo de técnicas de radioterapia teóricamente más efectivas como la terapia de iones pesados [12] y la terapia por captura neutrónica del boro [13][14]. Es por esto que los códigos TSMC ganaron popularidad como herramienta para estudiar efectos biológicos alrededor de los años 70s [15] siendo utilizados para calcular cantidades dosimétricas fundamentales por la falta de poder computacional. Entre los códigos TSMC existentes están ETRAN [16], EGS4 [17], MNCP [18] y PARTRAC [19] por nombrar unos cuantos. Generalmente, los diferentes códigos MCTS están dirigidos a diferentes aplicaciones por lo que sus modelos físicos están restringidos a ciertos rangos de

energías y/o partículas. Por ejemplo, ETRAN fue diseñado para simular electrones y fotones en el rango de 10 keV a 1 GeV sin importar el medio, sin embargo, MNCP se desarrolló para neutrones y fotones de 1 keV a 100 MeV. Durante la última década, dos de los códigos TSMC que han ganado popularidad son Geant4-DNA [20] y TOPAS-nBio [21]. Los cuales son extensiones de sus respectivos códigos; Geant4 [22] y TOPAS [23]. Geant4 y TOPAS se benefician de una arquitectura basada en objetos utilizando el lenguaje de programación C++, lo que les proporciona una estructura modular, en la cual el usuario no debe buscar en donde implementar segmentos de código. En vez de eso, se hace uso de la herencia de los objetos de C++ para definir clases que Geant4 y/o TOPAS administran internamente. Gracias a esta modularidad, es posible implementar modelos físicos fácilmente, incrementando el rango de energías y/o partículas soportadas por ambos códigos [17][18]. Esta labor, requiere de ser un experto en programación en C++ y tener conocimiento de la estructura de las clases de Geant4.

De entre los códigos TSMC existentes, existe un grupo reducido de ellos los cuales pueden simular la disociación del agua, y la química de las moléculas generadas por dicha disociación, en lo que se conoce como la radiólisis del agua. La radiólisis del agua juega un papel fundamental para comprender el efecto de la radiación en el tejido biológico [7][8][19] debido a que las células están constituidas en su mayoría de agua (J Selman, 1983) y a que las especies químicas producidas por la radiólisis del agua son capaces de causar daño al ADN . Recientemente las colaboraciones de Geant4-DNA y TOPAS-nBio han estado desarrollando los algoritmos necesarios para simular tanto la disociación del agua (etapa físico - química) y la etapa química de la radiólisis del agua en sus respectivos códigos. El objetivo, es poder simular los mecanismos de daño al tejido biológico desde primeros

principios. Con el objetivo de estudiar de manera detallada y precisa el rompimiento de las hebras de ADN por la radiación ionizante.

Simulaciones de la radioquímica han sido realizadas anteriormente [21][22]. Y de igual manera simulaciones de daño al ADN [23][24]. Recientemente, Geant4-DNA y TOPAS-nBio han ampliado su código para la simulación de la radioquímica [25] [26] [27][28]. Esto le ha permitido a la colaboración de Geant4-DNA llevar a cabo simulaciones capaces de contabilizar el número de rompimientos de ADN para células de fibroblastos irradiadas con protones [36], fibras de cromatina irradiadas con partículas alfa y protones [37], células bacterianas irradiadas con electrones y protones [38], y segmentos rectos de hebras de ADN irradiados con electrones [39]. Todos estos trabajos reprodujeron la tendencia de los resultados experimentales como función de la transferencia lineal de energía (LET) de la partícula primaria. Sin embargo, el algoritmo utilizado en todos estos trabajos es el conocido como *Step-By-Step*, el cual es conocido por ser bastante preciso. Sin embargo, el tiempo para llevar a cabo las simulaciones es lento debido a que lleva a cabo el desplazamiento de todas las especies químicas en cada paso.

En este trabajo, se realizó la implementación de un algoritmo para la simulación de la etapa química de manera diferente, conocido como el método de “Tiempos de Reacción Independientes”, el cual permite disminuir el tiempo de cómputo de las simulaciones en comparación en el método *Step-By-Step* manteniendo un nivel aceptable de precisión al simular la etapa química. El objetivo final de este trabajo de tesis es la implementación y validación del método de tiempos de reacción independiente para su uso en el cálculo de rompimientos de hebras de ADN (*Strand Breaks:SB*). Para de esta forma, proporcionar un

programa basado en TSMC capaz de contabilizar de manera eficaz y eficiente el número de SB.

1.1. Objetivos

El objetivo de este proyecto de tesis es el desarrollo e implementación de algoritmos que trabajen junto con la información obtenida de códigos TSMC para simular el daño al ADN utilizando plásmidos de ADN considerando la radioquímica utilizando el método de tiempos de reacción independientes.

Objetivos específicos:

1. Implementar un algoritmo basado en el método de tiempos de reacción independientes y validarlo en Geant4-DNA.
2. Validar el método de tiempos de reacción independientes para su uso en la simulación de la química homogénea (tiempos mayores a 1 μ s) utilizando el dosímetro de Fricke.
3. Simular el daño al ADN utilizando plásmidos pUC19 utilizando el algoritmo de tiempos de reacción independientes con un tiempo de finalización de .1 s.

1.2. Estructura de la Tesis

En los siguientes capítulos se presentará el trabajo de tesis, dividido en cinco capítulos contando la introducción. En el capítulo 2, se explica a detalle la modelación de la radiólisis del agua y su implementación dentro de Geant4-DNA y TOPAS-nBio. Dividiendo a la radiólisis del agua en tres etapas separadas: física, físico – química y química. Además de explicar los algoritmos de reacción – difusión de especies químicas existentes: SBS e IRT.

En el capítulo 3, se presenta la metodología de este trabajo de tesis, la cual se divide en tres trabajos enfocados en los tres objetivos específicos. Para ello, en la primera sección (3.1) se

presenta la metodología empleada para la implementación del IRT en Geant4-DNA junto con la metodología para la validación utilizando diferentes partículas y energías (LET). En la sección 3.2, se explica la validación del algoritmo IRT para su uso en simulaciones de química homogénea a partir del dosímetro de Fricke. Debido a que el dosímetro de Fricke está compuesto por una solución acida, fue necesario implementar un método de escalamiento de tasas de reacción en función del pH del medio. En la sección final (3.2) se presenta la metodología empleada para simular daño al ADN utilizando plásmidos pUC19.

El capítulo 4 está dedicado a los resultados obtenidos. De igual manera, se divide este capítulo en tres secciones, las cuales están dedicadas a presentar los resultados de cada objetivo específico por separado. En el capítulo 5 de este trabajo de tesis, se presentan las conclusiones del trabajo.

Capítulo 2

Teoría: Radiólisis del agua.

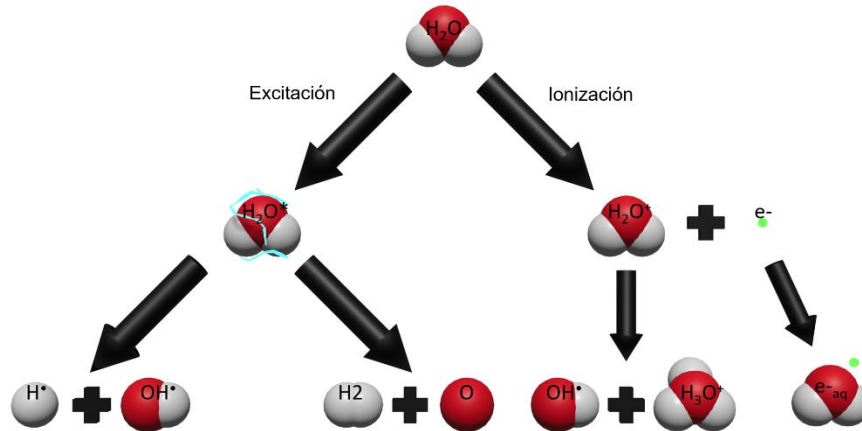


Figura 1: Etapa Físico – Química: Proceso de disociación del agua debido a la radiación ionizante. Esferas rojas son oxígenos, esferas blancas hidrógenos.

Se puede dividir la radiólisis del agua en tres etapas para su simulación: etapa física (0 – 1 fs), etapa físico – química (1 fs – 1ps) y etapa química (1 ps – 1 μ s). Además, la etapa química se puede dividir en la química inhomogénea (1 ps – 1 μ s) y química homogénea (1 μ s en adelante). Una breve explicación de las tres etapas se da a continuación:

- Etapa Física: Esta compuesta por el transporte de la radiación en el medio. Durante este proceso se dan las interacciones de la radiación con la materia, específicamente, las ionizaciones y excitaciones de las moléculas de agua. Los puntos de ionización y excitación son almacenados y utilizados en la siguiente etapa.
- Etapa Físico – Química: 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 H•, •OH, H₂, H₂O₂, e_{aq}⁻ mostradas en la figura 1.

- Etapa Química: Durante la etapa química, se lleva a cabo la difusión de las especies químicas (dependiendo del algoritmo), las reacciones químicas y la generación de los productos de estas últimas. Esta etapa se puede dividir en dos partes:
 - Química Inhomogénea: En esta etapa, las reacciones químicas predominantes son aquellas entre las especies químicas iniciales. Recibe el nombre de Inhomogénea debido a que las especies químicas se distribuyen alrededor del *track* de la partícula en vez de estar homogéneamente distribuidas en el medio como se observa en la figura 2.
 - Química Homogénea: Una vez que suficiente tiempo ha pasado desde que la partícula incidente generó las especies químicas iniciales, se dice que las especies químicas sobrevivientes ya se encuentran distribuidas homogéneamente. Por lo que las reacciones químicas predominantes ahora serán las del medio, cambiando la forma de modelar las reacciones químicas.

En las siguientes secciones se hablará con más detalle de las etapas de la radiólisis del agua y la forma en que se modelan para su uso en simulaciones Monte Carlo y más específicamente, en Geant4-DNA y TOPAS-nBio.

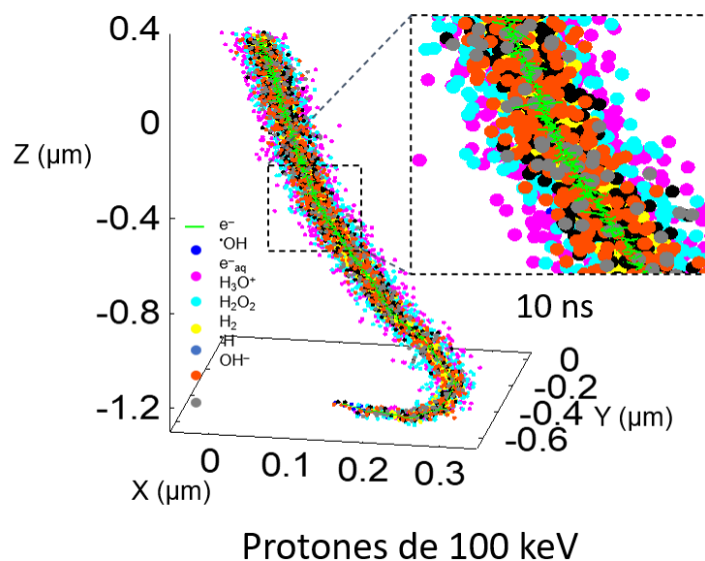


Figura 2: Imagen tomada justo al final de la etapa físico – química. Como se muestra en la imagen, las especies producidas se distribuyen alrededor del *track* en lugar de en todo el medio (química inhomogénea).

2.1. Etapa física

La etapa física es la primera y más rápida del proceso de la radiólisis del agua, con un tiempo de finalización de hasta 1 femtosegundo después de llevarse a cabo el evento de ionización o excitación. En esta etapa se lleva a cabo el transporte de la radiación a través del agua. Durante este proceso, las secciones eficaces para ionización, excitación y dispersión elástica desarrollan un papel importante. Estos modelos se encuentran incorporados dentro de ambos códigos Monte Carlo; Geant4-DNA y TOPAS-nBio.

En este trabajo de tesis no se profundizará en la etapa física, debido a que el enfoque de esta tesis es el desarrollo de las herramientas para la simulación de la etapa química. Para mayor referencias y trabajos previo sobre el tema, se puede encontrar una explicación completa de los modelos físicos de Geant4-DNA en [17][18][33] y, en la tesis de maestría “Simulación

Monte Carlo de plásmidos super enrollados de ADN para el estudio del daño directo e indirecto de radiación de baja LET”[41].

Durante la etapa física, se guarda la información del *track* de la partícula. En específico, para la simulación de la radiólisis del agua se necesitan los puntos de excitación y ionización para comenzar el proceso de disociación del agua que se explicara en la siguiente sección.

2.2. Etapa físico – química

Durante la etapa físico – química se utilizan los canales de disociación mostrados en la Tabla 1 [32] , para generar las especies químicas iniciales. Estos canales de disociación necesitan de la información generada durante la etapa física.

Proceso	Desencadenante	Especies químicas producidas	Probabilidad (%)
Estado de	Decaimiento		
Ionización	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	Auto – Ionización	$H_3O^+ + \cdot OH + e^-_{aq}$	50
difusión de			
Rydberg	Relajamiento	$H_2O + \Delta E$	50

Tabla 1: Canales de disociación del agua. En estos canales se considera una ionización y tres tipos diferentes de excitaciones, cada uno con sus respectivos productos químicos.

Existe poca información en la literatura sobre los porcentajes de cada canal de disociación que describen las especies químicas en agua pura. Además, estos canales no son independientes de las secciones eficaces utilizadas para modelar la etapa física debido a que estas determinan las frecuencias de ionización y excitación. Los canales junto con sus porcentajes mostrados en la Tabla 1 son los utilizados dentro de Geant4-DNA y TOPAS-nBio y fueron tomados de [42].

2.2.1. Termalización de las especies químicas.

Además de la elección de los canales de disociación del agua, se debe llevar a cabo el proceso de termalización de las especies químicas. Se entiende por termalización al proceso de pérdida de energía cinética que las especies químicas poseen al ser creadas. Esta energía debe ser menor a 1/40 de eV antes de poder comenzar su difusión en el medio. Utilizando modelos cinéticos, se ha demostrado que especies químicas con 1 eV de energía cinética y 18 unidades de masa atómica pueden viajar alrededor de 3 nm en 1 ps [43]. Para simular el proceso de termalización, se colocan las especies químicas a una determinada distancia del punto de creación (donde el evento de ionización/excitación ocurrió), esta distancia es conocida como “distancia de termalización”.

Actualmente, no se cuentan con experimentos o teorías directas que proporcionen las distancias de termalización para cada especie química. Por lo que el proceso hasta el momento para obtener las distancias es el uso de modelos simples que dependen de alguna cantidad fácil de modificar y con ello ajustar estas cantidades en base a los resultados de las simulaciones. Un modelo de este tipo es el presentado por [43], en el cual se muestrean isotrópicamente los desplazamientos r de una distribución normal tridimensional, siguiendo una distribución radial de la siguiente forma:

$$f(r) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{1}{\sigma^3} r^2 \exp\left(-\frac{1}{2} \frac{r^2}{\sigma^2}\right) \quad (1)$$

Donde σ es la desviación estándar (propuesta) de una distribución normal de una dimensión. El valor esperado de r esta dado por $\langle r \rangle = 2\sqrt{2/\pi}\sigma$, y la raíz del desplazamiento promedio (abreviado rms por sus siglas en inglés) elevado al cuadrado por $r = \sqrt[3]{3}\sigma$.

Este modelo es el implementado tanto por Geant4-DNA y por TOPAS-nBio. Y se utiliza para todas las especies químicas excepto para la termalización de los electrones. Para la termalización de electrones, Geant4-DNA sigue el modelo explicado por Bernal et al., 2015, en el caso de TOPAS-nBio se usa el modelo explicado por Ballarini et al., 2000. En el caso de Geant4-DNA el modelo utiliza una distancia muestreada a partir de $f_{r_e} = 4r e^{-2r}$, esta densidad de probabilidad es un ajuste a resultados obtenidos usando simulaciones Monte Carlo completas de electrones hasta energías de termalización. En el caso de TOPAS-nBio, se usa un modelo lineal en función de la energía de sub-excitación con una constante igual a 1.8.

2.3. Etapa Química.

Durante la etapa química se lleva a cabo la difusión y reacción de las especies químicas. En este punto se debe hablar de los algoritmos de reacción – difusión de especies que son utilizados por los códigos TSMC TOPAS-nBio y Geant4-DNA, los cuales son los llamados *Step-By-Step* (SBS) e *Independent Reaction Times* (IRT) o paso-a-paso y tiempos de reacción independientes respectivamente. Ambos algoritmos tienen enfoques diferentes; SBS está enfocado en el transporte explícito de todas las especies químicas, lo cual le otorga una buena resolución y la capacidad de simular medios inhomogeneos en los cuáles no puede haber

difusión de especies químicas (nano partículas). El IRT desprecia la posición temporal de las especies químicas a cambio de incrementar la eficiencia computacional, lo cual le permite simular medios con un alto número de especies químicas siempre y cuando no contengan regiones donde la difusión de especies químicas no sea posible.

Para comprender los algoritmos de reacción y difusión de especies químicas, se dará una introducción a los coeficientes de difusión, los radios de reacción y las tasas de reacción. El coeficiente de difusión D es una cantidad que representa la velocidad a la que una especie química puede moverse en el medio. Puede entenderse como la parametrización de una superficie esférica, definida como la superficie de la raíz del desplazamiento promedio cuadrado de un material difundiéndose desde un punto infinitesimal donde una masa esta originalmente concentrada. Esta superficie incrementa en tamaño con el tiempo y por lo tanto sus unidades son de área sobre tiempo. Esta cantidad nos da información sobre la “velocidad” de una especie química, en el sentido en el que, entre mayor sea su coeficiente de difusión, más lejos podrá llegar en menor tiempo. La relación entre coeficiente de difusión y distancia de desplazamiento de una especie química es de la forma:

$$\lambda = 6D\tau \quad (2)$$

En donde λ es la distancia recorrida, y τ el tiempo. En nuestro caso, las unidades para los coeficientes de difusión son $M s^{-1}$ ($M = \text{mol dm}^{-3}$).

El radio de reacción es una medida de la reactividad de una especie química específica. Cuando dos especies reactivas se encuentra a una distancia menor que la suma de sus radios de reacción, entonces se podrá llevar a cabo una reacción.

Finalmente, la tasa de reacción k_{obs} . A diferencia de los coeficientes de difusión y los radios de reacción que son específicos de una cierta especie química. Las tasas de reacción son específicas de una reacción química, es decir, depende de dos reactivos. Se entiende por tasa de reacción como la velocidad a la cual cierta reacción química sucede, y se expresa en unidades de $M^{-1} s^{-1}$.

Las cantidades antes mencionadas dependen del medio, por lo que variaciones en las condiciones físicas pueden afectarlas, como por ejemplo, el pH [44] o la temperatura [45]. En la Tabla 2 se muestra la información de las especies químicas utilizadas para la radiólisis del agua en los códigos TSMC TOPAS-nBio y Geant4-DNA [32].

Especie química	Coeficientes de Difusión D ($10^{-9} m^2 s^{-1}$) a 25 °C		Radio de reacción (nm)
	Geant4-DNA	TOPAS-nBio	
e^-_{aq}	4.9	4.9	0.5
$\cdot OH$	2.8	2.2	0.22
$H\cdot$	7.0	7.0	0.19
H_3O^+	9.0	9.46	0.25
H_2	5.	4.8	0.14
OH^-	5.0	5.3	0.33
H_2O_2	1.4	2.3	0.21
O_2	-	2.4	0.17
O_2^-	-	1.75	0.22
HO_2	-	2.3	0.21
HO_2^-	-	1.4	0.25

Tabla 2: Información de las especies químicas para la etapa química en Geant4-DNA y TOPAS-nBio reportadas en 2018. Estos valores son para 25 °C y pH de 7.

La ausencia de 4 especies químicas en Geant4-DNA en comparación con TOPAS-nBio es debido a que estas especies químicas no forman parte de las especies “principales”, aquellas

producidas directamente en la etapa físico – química. Estas especies químicas usualmente tienen tasas de reacción de hasta dos órdenes de magnitud por debajo de las especies principales, por lo que su contribución solo se verá reflejada en la química homogénea ($> 1 \mu\text{s}$). Tanto Geant4-DNA como TOPAS-nBio son capaces de simular con buena precisión la radiólisis del agua usando solo las 9 reacciones químicas de la Tabla 3, la cual es una simplificación de la radiólisis del agua que cuenta con más de 70 reacciones químicas [46], este esquema más completo se presenta en el apéndice A1. Las reacciones químicas predominantes de la radiólisis del agua y, por tanto, las utilizadas en este esquema reducido anteriormente mencionado se muestran en la tabla 3:

Reacción	Coeficientes de reacción k_{obs} ($10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	
	Geant4-DNA	TOPAS-nBio
$e^-_{aq} + e^-_{aq} \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	0.5	0.636
$e^-_{aq} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2.95	2.95
$e^-_{aq} + \text{H}^{\cdot} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2.65	2.5
$e^-_{aq} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^{\cdot}$	2.11	2.11
$e^-_{aq} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$	1.41	1.10
$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0.44	0.55
$\cdot\text{OH} + \text{H}^{\cdot} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1.44	1.55
$\text{H}^{\cdot} + \text{H}^{\cdot} \rightarrow \text{H}_2$	1.2	0.503
$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	14.3	11.3

Tabla 3: Reacciones químicas predominantes de la radiólisis del agua con sus tasas de reacción según Geant4-DNA y TOPAS-nBio en 2018.

k_{obs} coexiste junto a la tasa de activación y difusión k_{act} y k_{diff} . Las tasas de activación dan la velocidad de reacción en base a la energía de activación de las reacciones químicas, y se han llevado a cabo ajustes a datos experimentales para medirlos [38][40]. El coeficiente de difusión es la velocidad de una reacción en base a la difusión de las especies químicas

involucradas, este último se puede calcular usando las ecuaciones de Smoluchowsky y/o Debye dependiendo de las cargas de los reactivos [47]. La relación de Noyes que relaciona estas tres cantidades está dada por [48]:

$$\frac{1}{k_{obs}} = \frac{1}{k_{act}} + \frac{1}{k_{diff}} \quad (3)$$

Estas tres cantidades son necesarias para los algoritmos de reacción – difusión de especies químicas, como se verá en las siguientes secciones. No obstante, debido a que k_{diff} solo depende de los coeficientes de difusión (y otras características invariantes de las especies químicas involucradas), solo es necesario conocer k_{act} o k_{obs} y usando la relación de Noyes se puede obtener la tercera. Tanto Geant4-DNA como TOPAS-nBio hacen uso de k_{obs} al ser una cantidad experimentalmente medible, automáticamente calculando k_{act} y k_{diff} de ser necesario.

2.3.1. Reacciones Químicas

Para llevar a cabo las reacciones químicas, se utiliza un método basado en la caminata aleatoria en tres dimensiones. En el cual se obtiene la probabilidad de que una especie química se encuentre en un punto determinado en un tiempo determinado.

La ecuación de difusión utilizada para describir una caminata aleatoria de una partícula está dada por:

$$\frac{\partial p(\vec{r}, t | \vec{r}_0)}{\partial t} = D \nabla^2 p(\vec{r}, t | \vec{r}_0) \quad (4)$$

Donde \vec{r} es la posición (en una o varias dimensiones) de la partícula y t es el tiempo. La condición inicial para esta ecuación en la posición inicial $\vec{r} = \vec{r}_0$ al tiempo $t = 0$ es

$p(\vec{r}, 0|\vec{r}_0) = \delta(\vec{r} - \vec{r}_0)$, donde $\delta(x)$ es la función Delta de Dirac. La solución de la ecuación (4) es la distribución de probabilidad de que una partícula con posición inicial \vec{r}_0 sea encontrada en la posición r al tiempo t . La solución esta dada por la función de Green [49]:

$$p(\vec{r}, t|\vec{r}_0) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{n/2}} \exp\left[-\frac{(\vec{r} - \vec{r}_0)^2}{4Dt}\right] \quad (5)$$

En el caso en que las partículas se encuentren en un campo de fuerza $\vec{F}(\vec{r})$, se anexa un término a la ecuación (4):

$$\frac{\partial p(\vec{r}, t|\vec{r}_0)}{\partial t} = D\nabla^2 p(\vec{r}, t|\vec{r}_0) - D\beta\nabla \cdot (p(\vec{r}, t|\vec{r}_0)\vec{F}(\vec{r})) \quad (6)$$

Con $\beta = 1/k_B T$, k_B es la constante de Boltzmann, y T la temperatura. Esta es la ecuación de Debye-Smoluchowsky [50]. Para resolver esta ecuación es necesario definir a $\vec{F}(\vec{r})$, lo cual se hará cuando se trate el tema de las reacciones químicas entre partículas cargadas.

La difusión de las partículas sin interacción electrostática está dada por la ecuación (4) y con interacción electrostática por la ecuación (6). Por lo que se pueden obtener dos cantidades usando estas ecuaciones: La primera es la probabilidad de supervivencia $Q(t|\vec{r}_0)$ obtenida al integrar $p(\vec{r}, t|\vec{r}_0)$ en el intervalo $r > R$. Y la probabilidad de reacción $P(t|\vec{r}_0) = 1 - Q(t|\vec{r}_0)$, R siendo el radio de reacción de las especies químicas involucradas en la reacción ($R = r_{react1} + r_{react2}$).

La solución a las ecuaciones de difusión dependen del tipo de reacción química, por lo que se pueden clasificar a las reacciones químicas en seis grupos diferentes [51]:

- Tipo I: Reacciones totalmente controladas por difusión entre partículas neutras.
- Tipo II: Reacciones parcialmente controladas por difusión entre partículas neutras.

- Tipo III: Reacciones totalmente controladas por difusión entre partículas cargadas.
- Tipo IV: Reacciones parcialmente controladas por difusión entre partículas cargadas.
- Tipo V: Reacciones con factor estadístico de spin.
- Tipo VI: Reacciones con especies en el medio continuo.

En las siguientes secciones se explicara a detalle cada uno de los tipos de reacciones químicas citando el trabajo de [51].

2.3.1.1. Reacciones de Tipo I

Las reacciones de tipo I consideran que cada colisión dentro del radio de reacción R desencadenara una reacción entre los dos reactivos. La condición interna de frontera es $p_I(r = R, t|r_0) = 0$. La función de Green que es solución [52] a esta expresión tiene la forma:

$$4\pi r r_0 p_I(r, t|r_0) = \frac{1}{\sqrt{4\pi D t}} \left(\exp\left[-\frac{(r - r_0)^2}{4Dt}\right] - \exp\left[-\frac{(r + r_0 - 2R)^2}{4Dt}\right] \right) \quad (7)$$

La probabilidad de reacción se obtiene al integrar p_I de la siguiente forma:

$$P_I(t|r_0) = 1 - \int_R^\infty 4\pi r^2 p_I(r, t|r_0) dr = \frac{R}{r_0} \operatorname{Erfc}\left[\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}\right] \quad (8)$$

Donde $\operatorname{Erfc}(x)$ es la función de error complementaria:

$$\operatorname{Erfc}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty \exp(-\xi^2) d\xi \quad (9)$$

En este caso, el radio de reacción R se puede relacionar con k_{obs} mediante $k_{obs} = 4\pi R D$.

2.3.1.2. Reacciones de Tipo II

Diferentes a las reacciones de tipo I, las reacciones de tipo II consideran que las colisiones entre dos partículas no siempre desencadenaran en una reacción. Ya que dependen de la energía de activación. En este caso se utiliza una probabilidad de reacción que depende del coeficiente de reacción k_{obs} . La condición de frontera interna es:

$$D \frac{\partial p_{II}(r, t|r_0)}{\partial r} \Big|_{r=R} = k_{act} p_{II}(r, t|r_0) \quad (10)$$

La función de Green que resuelve dicha expresión es:

$$\begin{aligned} & 4\pi r r_0 p_{II}(r, t|r_0) \\ &= \frac{1}{\sqrt{4\pi R D}} \left(\exp \left[-\frac{(r - r_0)^2}{4Dt} \right] + \exp \left[-\frac{(r + r_0 - 2R)^2}{4Dt} \right] \right) \\ & - \alpha W \left(\frac{r + r_0 - 2R}{\sqrt{4Dt}}, \alpha \sqrt{Dt} \right) \end{aligned} \quad (11)$$

En donde $\alpha = (k_{act} + 4\pi R D)/(4\pi R^2 D)$ y la función $W(x, y)$ se define por:

$$W(x, y) = \exp(2xy + y^2) \operatorname{Erfc}(x + y) \quad (12)$$

La probabilidad de reacción se define por:

$$P_{II}(t|r_0) = \frac{k_{act}}{4\pi R D r_0 \alpha} \left[\operatorname{Erfc} \left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}} \right) - W \left(\frac{r_0 - R}{\sqrt{4Dt}}, \alpha \sqrt{Dt} \right) \right] \quad (13)$$

Para las reacciones de tipo II, k_{act} se obtiene utilizando la ecuación de Smoluchowsky dada por $k_{diff} = 4\pi\beta N_{Av} D r$ y la relación de Noyes.

2.3.1.3. Reacciones de Tipo III

Dada la carga de las especies químicas, existe una interacción electrostática. Por lo tanto $p_{III}(r = R, r|r_0)$ es solución de la ecuación (6). La condición de frontera interna es

$p_{III}(r = R, t|r_0) = 0$. En vez de utilizar las distancias comunes de las reacciones de tipo I y II, se utilizan distancias efectivas r_{eff} y R_{eff} :

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

r_c es el radio de Onsager. En este caso no existe una solución exacta para $p_{III}(r, t|r_0)$ [53]. Pero en solventes con alta permitividad, en los cuales r_c es pequeño se ha encontrado que la probabilidad puede expresarse de forma similar a las de tipo I [54]:

$$P_{III}(t|r_0) = \frac{R_{eff}}{r_{eff}} \text{Erfc} \left[\frac{r_{eff} - R_{eff}}{\sqrt{4Dt}} \right] \quad (15)$$

Continuando la analogía con las reacciones de tipo I, la tasa de reacción k_{obs} se puede relacionar con el radio de reacción efectivo R_{eff} usando $k_{obs} = 4\pi R_{eff}D$.

2.3.1.4. Reacciones de Tipo IV

Para las reacciones de tipo IV se utiliza la ecuación (6), pero la condición de frontera interna cambia:

$$De^{r_c/r} \frac{\partial}{\partial r} \left[e^{-\frac{r_c}{r}} p_{IV}(r, t|r_0) \right] = k_{act} p_{IV}(r, t|r_0) \quad (16)$$

La solución se puede expresar como una serie infinita de funciones de Laplace [55], pero no es de uso práctico computacionalmente. Por lo que se suele usar una aproximación para la probabilidad de la siguiente forma [53]:

$$P_{IV}(t|r_0) = \frac{R_{eff}''}{r_{eff}} [\text{Erfc}(b) - W(b, a)] \quad (22)$$

Donde:

$$a = \frac{4R^2\alpha}{r_c^2} \sqrt{\frac{t}{D}} \sinh^2 \left(\frac{r_c}{2R} \right) \quad (23)$$

$$b = \frac{r_c}{4\sqrt{Dt}} \left[\coth\left(\frac{r_c}{2r}\right) - \coth\left(\frac{r_c}{2R}\right) \right] \quad (24)$$

Con $k_{diff} = 4\pi DR_{eff}$. Además:

$$\alpha = v + \frac{r_c D}{R^2(1 - \exp(-r_c/R))} \quad \text{y} \quad v = \frac{k_{act}}{4\pi R^2} \quad (25)$$

Finalmente, R''_{eff} está definido como:

$$R''_{eff} = \frac{r_c}{\exp(r_c/R)} \quad (26)$$

En este caso, k_{diff} se obtiene con la ecuación de Smoluchowsky junto al factor de Debye

$f_D = \delta/(e^\delta - 1)$, dando la relación $k_{diff} = 4\pi\beta N_{Av} D r f_D$. Donde $\delta = \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 \epsilon r k_B T}$.

2.3.1.5. Reacciones de Tipo V

Las reacciones de tipo V son aquellas donde los reactivos involucrados solo pueden reaccionar cuando se encuentran en modo singlete. Este tipo de reacciones son consideradas totalmente controladas por difusión solo con una diferencia, un factor estadístico de spin con un valor de $1/4$ se incluye en la tasa de difusión k_{diff} , para diferenciar entre el modo singlete del triplete. Las reacciones que entran dentro de este tipo se, reducen a las tres siguientes:

1. $H^\cdot + H^\cdot \rightarrow H_2$
2. $H^\cdot + e^-_{aq} \rightarrow H_2 + OH^\cdot$
3. $e^-_{aq} + e^-_{aq} \rightarrow H_2 + 2OH^\cdot$

Debido a que las especies químicas involucradas tienen tiempos de relajación mayores al fin de la química inhomogénea (1 μ s), se considera que estas reacciones tienen solo una

oportunidad de suceder (para cada par de reactivos). Además del factor de $\frac{1}{4}$ en la tasa de difusión, la probabilidad de reacción también lleva un factor de $\frac{1}{2}$, para diferenciar si están en modo singlete o triplete. Cabe mencionar que las reacciones de tipo V son idénticas a las de tipo I y IV y el único cambio es k_{diff} .

2.3.1.6. Reacciones de Tipo VI

Las reacciones de tipo VI son aquellas que suceden con un reactivo que se encuentra homogéneamente distribuido en el medio y su concentración es conocida. En agua pura, estas reacciones son aquellas que involucran a las moléculas H_2O , H^+ y OH^- , además, si el medio contiene oxígeno disuelto (aireado) se agregan las reacciones con O_2 . Las concentraciones a $25\text{ }^\circ\text{C}$ (condiciones de laboratorio) de estas especies químicas son 55.3 M , $9.9 \times 10^{-8}\text{ M}$, $9.9 \times 10^{-8}\text{ M}$ y, a 1 atmósfera de presión 0.27 mM respectivamente. Estas reacciones son las más importantes para recrear las condiciones experimentales. Usualmente reciben el nombre de reacciones con el medio (*background reactions*), reacciones de primer orden, o reacciones “carroñeras” (*scavenging reactions*). La única condición necesaria es que el reactivo que esté distribuido en el medio debe tener una concentración lo suficientemente elevada para que la concentración no disminuya al reaccionar. Pero no tan alta ($< 1\text{ M}$) de lo contrario se deberá tomar en cuenta la radiólisis de dicha molécula. Bajo estas condiciones, las reacciones con el medio están descritas por la siguiente ecuación:

$$\frac{d[A]}{[A]} = -k_{obs}[B]dt \quad (27)$$

Al resolver dicha ecuación, encontramos que la probabilidad de reaccionar de:

$$P(t) = 1 - \exp(k_{obs}[B]t) \quad (28)$$

En donde [X] significa la concentración del reactivo X, utilizando la notación habitual de las ciencias químicas.

2.3.1.7. Probabilidades de Reacción al contacto

Cuando la distancia entre los reactivos es menor al radio de reacción ($r < R$), las funciones de difusión no son aplicables. Esto puede suceder cuando las especies químicas acaban de ser creadas, ya sea al final de la etapa físico – química o durante la generación de productos en la etapa química. Para estos casos se usa la probabilidad de reacciones de contacto, denotada como P_{react} . En general, reacciones de tipo I y III tienen una probabilidad de reacción $P_{react} = 1$, reaccionando siempre que $r < R$ (colisionen). Por otro lado, las reacciones de tipo II y IV tienen un $P_{react} < 1$, ya que no dependen solo de la distancia, sino además del tiempo de activación de la reacción que depende de k_{act} . P_{react} se puede obtener con la siguiente relación [56]:

$$P_{react} = \frac{\exp(r_c/R) - \exp[-r_c/(R + R_S)]}{\exp(-r_c/R) - \exp[-r_c/(R + R_S)] - (k_{diff}/k_{act})(1 - \exp(-r_c/R))} \quad (29)$$

R_S es la distancia de separación tras un encuentro no reactivo (0.3 nm). En el caso de reacciones de tipo I y III, $k_{act} = \infty$, dando un $P_{react} = 1$. Para partículas sin interacciones electrostáticas (tipo II), P_{react} se simplifica de la siguiente manera:

$$P_{react} = \frac{R_S}{R_S - (k_{diff}/k_{act})(R + R_S)} \quad (30)$$

2.3.2. Método Step-By-Step

En el método SBS, la difusión de las especies químicas se lleva a cabo utilizando “pasos” de tamaño Δt , que pueden ser constantes o variables. Para disminuir el tiempo de simulación,

Δt suele ser creciente, ya sea lineal o logarítmicamente. Esto es válido debido a que conforme el tiempo aumenta, la separación de las especies químicas también aumenta (hasta llegar a la química homogénea) y, por lo tanto, habrá menos reacciones. La distancia que las especies químicas viajan en un paso está determinada por [51]:

$$r(t + \Delta t) = r(t) + \text{RandomGauss}(\mu = 0, \sigma^2 = 2D\Delta t) \quad (31)$$

Donde *RandomGauss* es un número (tres en el caso de un sistema de tres dimensiones) aleatorio muestreado usando una distribución Gaussiana. Si una la especie química con carga eléctrica diferente de 0 se encuentra en la vecindad de otras especies químicas cargadas, se crea un campo eléctrico que se asume es constante durante el paso Δt . Para un campo eléctrico constante E , $c = eE$. La contribución del campo eléctrico al movimiento de la partícula cargada es tomada en cuenta cambiando la forma de la distribución usando $\mu = -D\beta c\Delta t$ y $\sigma^2 = 2D\Delta t$.

Para llevar a cabo las reacciones químicas, se utilizan las probabilidades de reacción, ecuaciones 29 y 30 al inicio de la etapa química o cuando las especies químicas acaban de ser creadas, en caso contrario se usan las ecuaciones 8, 10, 13, 15, 22 y, 28 dependiendo del tipo de reacción. Para las reacciones de tipo I: Se calcula la probabilidad $P_I(t|r_0)$, luego se lleva a cabo la difusión Gaussiana y si la distancia entre dos especies químicas $r < R$ entonces se considera una reacción de contacto con probabilidad 1. En caso contrario se usa un numero aleatorio y se compara con $P_I(t|r_0)$, si el numero aleatorio es menor a $P_I(t|r_0)$ se lleva a cabo la reacción.

Las reacciones de tipo II funcionan de forma diferente a las de tipo I, cuando $r < R$ se descarta el paso sin utilizar P_{react} . P_{react} solo se usa en el momento en que una especie

química es creada. Para determinar si una reacción de tipo II sucede, se usa $P_{II}(t|r_0)$, muestreando números aleatorios distribuidos uniformemente entre 0 y 1 y comparándolos con $P_{II}(t|r_0)$.

Reacciones de tipo III y IV son similares a las de tipo I y II respectivamente. Pero utilizan r_{eff} y R_{eff} para las probabilidades de reacción. Como se mencionó anteriormente las reacciones de tipo V se tratan de igual manera que las de tipo I y IV, pero con los factores estadísticos de spin y de diferenciación de configuración (singlete o triplete). Finalmente, las reacciones de tipo VI solo necesitan de la probabilidad de reacción, la cual se obtiene con la ecuación 28 y se compara con un numero aleatorio distribuido uniformemente entre 0 y 1.

Para colocar las especies químicas nuevas, el método SBS asume que la reacción ocurre en la posición r_r que se encuentra en el punto promedio de los reactivos calculado usando los coeficientes de difusión de los dos reactivos involucrados de la siguiente manera [57]:

$$r_r = \frac{\sqrt{D_2}}{\sqrt{D_1} + \sqrt{D_2}} r'_1 + \frac{\sqrt{D_1}}{\sqrt{D_1} + \sqrt{D_2}} r'_2 \quad (32)$$

Si solo hay un producto, se coloca en esta posición, si hay más de uno se colocan de manera aleatoria sobre una superficie esférica de radio R centrada en r_r .

2.3.3. Método IRT

El método IRT funciona de manera diferente al SBS, al centrarse solo en el tiempo de reacción, descartando la posición al tiempo t . En este caso, se utilizan números aleatorios para la probabilidad de reacción al calcular la función inversa de $random = P_x(r, t|r_0)$ se obtiene el tiempo de reacción independiente, los pasos del método son los siguientes:

1. Se calcula y guarda el tiempo de reacción de cada par de especies químicas. Los tiempos son almacenados en una tabla, junto con los identificadores de los reactivos.
2. Se ordena la tabla de manera ascendente con respecto al tiempo de reacción.
3. La primera reacción química de la tabla se llevarla a cabo. En este proceso, cualquier otra reacción de la tabla que incluyera cualquiera de los reactivos utilizados es removida de la tabla, debido a que ya no es posible llevarla a cabo.
4. Se colocan los productos y se vuelve a muestrear el tiempo de reacción. Los tiempos de reacción independientes de las nuevas especies químicas son muestreados e incluidos a la tabla.
5. Luego se vuelve a ordenar la tabla y se regresa al punto 3.

Este procedimiento se lleva a cabo hasta que la primera reacción de la tabla tenga un tiempo de reacción mayor al de finalización, o alternativamente, se limita la tabla a solo aceptar reacciones con tiempos de reacción menores al de finalización, en cuyo caso el método se repite hasta que no haya reacciones en la tabla.

Para colocar las especies químicas nuevas se utiliza un método más complejo que en el caso de SBS, pero igualmente valido para ambos [58][59]. Se inicia definiendo dos vectores S_1 y S_2 :

$$S_1 = r_1 - r_2 \quad \text{y} \quad S_2 = r_1 + br_2 \quad (33)$$

La constante $b = \sigma_1^2/\sigma_2^2$ se elige de tal manera que el vector S_2 se difumine de manera independiente del vector de separación S_1 , lo que significa que su covarianza es igual a 0. Tal vector se genera muestreando un vector Gaussiano aleatorio de media 0 y varianza $\sigma_1^2(1 + \sigma_1^2/\sigma_2^2)$:

$$S_2 = \left(r_1 + \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} r_2 \right) + \text{RandomGauss} \left(\mu = 0, \sigma^2 = \sigma_1^2 + \frac{\sigma_1^4}{\sigma_2^4} \right) \quad (34)$$

La longitud del vector S_1 es igual al radio de reacción R , por lo que solo es necesaria la dirección del vector, descrita por los ángulos Θ y ϑ en un sistema de coordenadas esférico. Debido a que se tiene una simetría cilíndrica alrededor d r' , el ángulo ϑ se puede obtener al muestrear un numero aleatorio entre 0 y 2π de manera uniforme. El ángulo Θ se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\Theta = \text{Cos}^{-1} \left(1 + \frac{1}{\alpha} \ln[1 - U_2(1 - \exp(-2\alpha))] \right) \quad (35)$$

Aquí, U_1 y U_2 son números aleatorios independientes, distribuidos uniformemente entre 0 y 1, r' es la distancia inicial entre los reactivos y $\alpha = Rr'/2Dt$. Los vectores de posición r_1 y r_2 son las posiciones de las nuevas partículas, obtenidas a partir de S_1 y S_2 :

$$r_1 = \frac{D_1 S_1 + D_2 S_2}{D_1 + D_2} \quad \text{y} \quad r_2 = \frac{D_2(S_2 - S_1)}{D_1 + D_2} \quad (36)$$

Capítulo 3

Metodología

Debido al estado de los códigos TSMC Geant4-DNA y TOPAS-nBio al momento de comenzar este trabajo de tesis, una serie de verificaciones/validaciones tuvieron que ser hechas antes de poder atacar el problema del daño al ADN. Esto se llevó a cabo desarrollando algoritmos que permitan: llevar a cabo la reacción – difusión de especies químicas en Geant4-DNA de manera rápida y eficiente, recrear y validar efectos de la composición del medio en la radiólisis del agua y la química homogénea, finalmente convertir información obtenida usando los algoritmos de reacción – difusión de especies químicas y moléculas de ADN en datos comparables experimentalmente. En esta sección, se hablará de cada parte del proceso.

3.1. Desarrollo de Geant4-DNA IRT

El método IRT de Geant4-DNA fue desarrollado utilizando las ecuaciones de las secciones 2.3 y 2.4, siguiendo el estándar de programación de Geant4, esto es, a partir de una estructura de programación basada en objetos. A continuación, se dará la lista de los objetos desarrollados en este trabajo de tesis, para el método IRT de Geant4-DNA junto con una explicación:

- `G4EmDNAChemistry_option3`: Esta clase incluye la lista de especies químicas, reacciones químicas y sus tipos. Las opciones 1 y 2 son para uso del método SBS, mientras que la opción 3 es para el uso del método IRT.
- `G4DNAMolecularReactionTable`: Contiene los métodos para pre calcular los parámetros de las reacciones químicas.

- G4ITTrackHolder: Al final de la etapa fisicoquímica, las especies químicas son almacenadas automáticamente en un vector, contenido en esta clase. Dentro de esta clase, el primer ciclo de reacciones químicas (reacciones de contacto) es llevado a cabo.
- G4ITReactionSet: Los pares reactivos sobrevivientes se definen automáticamente como “reacciones”, y la lista de tiempos independientes se almacena en esta clase. A estos tiempos, se les llama “tiempos de reacción aleatorios”. Esta clase también se encarga de ordenar la tabla como se mencionó en la sección 2.3.3.
- G4MoleculeCounter: Esta clase cuenta el número de especies químicas y calcula lo que se denomina “valores G”, los cuales se definen como “el número de especies químicas de cierto reactivo existentes al tiempo t por 100 eV de energía depositada”. Los valores G se denotan como $G(X)$, donde X es la especie química de interés (ej. $G(^{\bullet}\text{OH})$).

Un método ingenioso utilizado por TOPAS-nBio y heredado a Geant4-DNA es el de voxelizar el medio de simulación, asignándole una región a cada especie química. Una vez en este voxelizado, las reacciones químicas solo se checarán para los reactivos dentro del mismo voxel ó en voxeles vecinos (diagonales incluidas). Este método se implementó para la etapa química, ya que no forma parte del método IRT original, debido a que entre más lejos estén las especies químicas reactivas entre sí, menor será la probabilidad de reaccionar, por lo que estas moléculas tendrán tiempos más largos de reacción.

Además, para incorporar el método IRT dentro del marco químico de Geant4-DNA, nuevas clases fueron desarrolladas dentro del núcleo de Geant4. De esta forma, los usuarios pueden

cambiar fácilmente entre IRT y SBS. Además, el usuario puede crear sus propias listas de “listas de químicas” para definir sus propias tablas de reacciones.

Para este trabajo, elegimos usar el constructor de física “G4EmDNAPhysics_option2”, el cual proporciona el mayor rango de energías para electrones en Geant4-DNA (7.4 eV a 1 MeV). Este constructor describe las interacciones de electrones, fotones, protones, hidrógenos neutros, partículas alfas junto con sus estados cargados y, por último, iones pesados (${}^7\text{Li}$, ${}^9\text{Be}$, ${}^{11}\text{B}$, ${}^{12}\text{C}$, ${}^{14}\text{N}$, ${}^{16}\text{O}$, ${}^{28}\text{Si}$, ${}^{56}\text{Fe}$). Respecto a las interacciones electrónicas, este constructor describe procesos inelásticos basados en el formalismo de la respuesta compleja del dieléctrico del agua líquida, considerando cuatro capas de ionización y cinco estados de excitación electrónica.

Los valores G para electrones, protones y partículas alfas fueron calculados en función de la LET usando tanto IRT como SBS. Para IRT se utilizó el esquema de reacciones completo del apéndice A1, en el caso del SBS se usó el esquema reducido de la tabla 3.

La evolución temporal de las especies químicas fue calculada usando segmentos cortos del *track* de las partículas primarias, esto para asegurar que la LET fuese constante. En el caso de electrones de 1 MeV, solo se tomaron los primeros 10 keV de energía perdida. Los resultados obtenidos fueron comparados con datos experimentales.

3.2. Tiempos de Simulación IRT > 1 μs

Como se mencionó en la sección 2.4, la química inhomogénea termina a 1 μs . Pasando este punto, las reacciones de tipo VI toman el rol principal en lo que se conoce como química homogénea. Hasta este punto, el método IRT de Geant4-DNA y TOPAS-nBio solo había

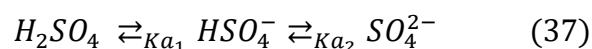
sido utilizado para calcular el número de moléculas hasta el fin de la química inhomogénea, por lo que su validez en cuanto a simulaciones de la química homogénea aún era cuestionable.

Debido a esto se realizó la validación a tiempos de simulación largos de hasta 50 s. Lo cual es indispensable para simulaciones de daño al ADN, en las que la composición del medio hace necesario llevar el tiempo de simulación dentro del alcance de la química homogénea.

La validación de la química homogénea requirió de un fenómeno conocido, bien estudiado y caracterizado experimentalmente. En este caso fue el dosímetro de Fricke [37][42] [43][44].

3.2.1. Escalamiento por cambios de pH.

El dosímetro de Fricke está compuesto por ácido sulfúrico (H_2SO_4) y sulfato de hierro ($FeSO_4$). Las proporciones de los elementos son generalmente 0.4 M de H_2SO_4 , 5 mM de $FeSO_4$ y 0.25 mM de O_2 . En el caso del sulfato de hierro, al entrar en contacto con el agua se asume que se separa por completo, creando Fe^{2+} y SO_4^{2-} . Por otro lado, el ácido sulfúrico es más complicado de tratar, al ser un ácido “diprótico”, lo que significa que puede perder dos hidrógenos cargados positivamente:



Lo que hace tan complicado de tratar al ácido sulfúrico, es que los productos pueden volver recombinarse, dificultando la determinación de la concentración de cada producto. Para determinar esta concentración se utilizan las constantes de disociación del ácido, las cuales son $pKa_1 = -3$ y $pKa_2 = 1.987$. Estas constantes se obtienen de la siguiente forma:

$$K_{a_1} = \frac{[HSO_4^-][H^+]}{[H_2SO_4]} \quad (38)$$

$$K_{a_2} = \frac{[SO_4^{2-}][H^+]}{[HSO_4^-]} \quad (39)$$

En donde [X] es la concentración de la especie química X. Y $pK_{a_N} = -\log_{10}(K_{a_N})$. Debido al cambio en el pH del medio por el incremento de $[H^+]$, existe un cambio en $[OH^-]$ el cual podemos obtener de la definición de la constante de disociación del agua dada por:

$$K_W = [OH^-][H^+] = 1 \times 10^{-14} \quad (40)$$

Además, por la ley de conservación de la masa, la concentración de las tres especies químicas producidas por la disociación del ácido debe ser igual a la concentración original de ácido sulfúrico:

$$[H_2SO_4] + [HSO_4^-] + [SO_4^{2-}] = C \quad (41)$$

Por último, también debe existir electroneutralidad en la solución acuosa esto es:

$$[H^+] = [HSO_4^-] + 2[SO_4^{2-}] + [OH^-] \quad (42)$$

Con estas relaciones, se obtiene un sistema de ecuaciones que puede usarse para encontrar $[H^+]$ como función de C (la concentración original de H_2SO_4), y con ello obtener $[HSO_4^-]$, $[SO_4^{2-}]$, $[OH^-]$ y $[H_2SO_4]$. Utilizando la ecuación:

$$\begin{aligned} [H^+]^4 + K_{a_1}[H^+]^3 + (K_{a_1}K_{a_2} - CK_{a_1} - K_W)[H^+]^2 - (K_{a_1}K_W + 2CK_{a_1}K_{a_2})[H^+] \\ - K_WK_{a_1}K_{a_2} = 0 \end{aligned} \quad (43)$$

Debido al cambio de pH del medio, existirá un cambio en la fuerza iónica de la solución acuosa que afectará a las tasas de reacción de todas las especies químicas que sucedan entre partículas cargadas (reacciones tipo III y IV). Para contabilizar el cambio de las tasas de reacción, primero se calcula la fuerza iónica del medio:

$$I = \frac{1}{2} \sum_i Z_i^2 C_i \quad (44)$$

Donde Z_i es la carga del i -ésimo ion y C_i es su concentración molecular. Usando I podemos calcular el cambio de k_{obs} usando la relación:

$$\log\left(\frac{k_{obs}}{k_{obs_0}}\right) = 1.02 \cdot Z_a Z_b \left(\frac{I^{\frac{1}{2}}}{1 + I^{\frac{1}{2}}}\right) - 2bI \quad (45)$$

El parámetro se obtiene con $b = 0.15 Z_a Z_b$.

3.2.2. Reacciones químicas del dosímetro de Fricke

Las reacciones químicas que involucran al ácido sulfúrico y el hierro necesarias para el dosímetro de Fricke se muestran en la tabla 4, y la información de las moléculas adicionales se encuentra en la tabla 5.

Número	Reacción	k_{obs} ($M^{-1} s^{-1}$)
1	$H^{\bullet} + SO_4^{\bullet-} \rightarrow HSO_4^-$	1×10^{10}
2	$H^{\bullet} + S_2O_8^{2-} \rightarrow SO_4^{\bullet-} + HSO_4^-$	2.5×10^7
3	$\bullet OH + HSO_4^- \rightarrow H_2O + SO_4^{\bullet-}$	1.5×10^5
4	$e_{aq}^- + S_2O_8^{2-} \rightarrow SO_4^{\bullet-} + SO_4^{2-}$	1.2×10^{10}
5	$H_2O_2 + SO_4^{\bullet-} \rightarrow OH_2^{\bullet} + HSO_4^-$	1.2×10^7
6	$OH^- + SO_4^{\bullet-} \rightarrow \bullet OH + SO_4^{2-}$	8.3×10^7
7	$SO_4^{\bullet-} + SO_4^{\bullet-} \rightarrow S_2O_8^{2-}$	4.4×10^8
8*	$HO_2^{\bullet} + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + H_2O_2$	7.9×10^5

9	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$	52
10	$\cdot\text{OH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$	3.4×10^8

Tabla 4: Lista de reacciones químicas añadidas a la radiólisis del agua para simular el dosímetro de Fricke. Usualmente se asume que la reacción 8 siempre tendrá un H^+ debido al pH del medio.

Especie química	D ($10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)
HSO_4^-	1.385
$\text{SO}_4^{\cdot-}$	1.385
SO_4^{2-}	1.065
$\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$	1.145
Fe^{2+}	*Solo en el medio
Fe^{3+}	**No reactivo

Tabla 5: Coeficientes de difusión de las especies químicas adicionales para simular el dosímetro de Fricke. *Especies que solo están involucradas en reacciones con el medio y por ende no necesitan un coeficiente de difusión para ser simuladas. **Especies que no continúan reaccionando, pero son necesarias para el resultado final del dosímetro de Fricke.

3.3. Simulación de daño al ADN Geant4-DNA

Se desarrollo una aplicación de Geant4-DNA que utiliza el método IRT para modelar el daño a plásmidos super enrollados de ADN debido a la radiación ionizante. La aplicación utilizó los modelos físicos para bajas energías disponibles en el módulo “G4EmDNAPhysics_option2” de Geant4 versión 10.07.p01 [24], [63]. La aplicación facilita el control de la fuente de radiación, el número de plásmidos, la densidad de super hélice del plásmido, y las condiciones del medio.

Las condiciones experimentales de irradiación de plásmidos de ADN incluyen criopreservativos los cuales reaccionan con las especies químicas del medio, importantes para el daño al ADN ($\cdot\text{OH}$, H^{\cdot} , e^-_{aq}), protegiendo al ADN de daño. Ejemplos de criopreservativos son: dimetil sulfóxido (DMSO), tris (hydroximetil) amino metano (TRIS) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La presencia de criopreservativos o “scavengers” (como usualmente se les llama a las especies químicas del medio) fue modelado a partir de

reacciones de primer orden (tipo VI) considerando sus capacidades de *scavenger* ($S(X) = [X]k_{obs}$). Las reacciones que involucran *scavengers* ocurren a tiempos largos, mayores a 1 μ s, extendiendo las simulaciones a tiempos dentro de la química homogénea. Dentro de Geant4-DNA se utiliza un método de filtrado de reacciones químicas, el cual no permite reacciones que tengan tiempos de reacción aleatorios mayores a 1 μ s para reacciones de tipo VI. Por lo que, usando los resultados del dosímetro de Fricke, se extendió el código de Geant4-DNA para que considerara tiempos de simulación mayores a este límite y maneje de manera adecuada las reacciones que ocurren a estos tiempos. Reacciones con el oxígeno disuelto en el medio también fueron consideradas para recrear las condiciones aeróbicas de diferentes datos experimentales [46] [47] [48] [49].

3.3.1. Reacciones químicas para el daño al ADN

Las reacciones químicas utilizadas para llevar a cabo las simulaciones de daño al ADN se encuentran resumidas en la tabla 6.

Reacciones para la radiólisis del agua pura			Reacciones de daño al ADN											
No.	Reacción	k_{obs} ($M^{-1}s^{-1}$)	No.	Reacción	k_{obs} ($M^{-1}s^{-1}$)									
1	$e_{aq}^{-1} + \cdot OH \rightarrow OH^{-}$	2.95×10^{10}	11	$\cdot OH + DNA \rightarrow OHDNA$	Ecuación 46									
2	$e_{aq}^{-1} + H_2O_2 \rightarrow OH^{-} + \cdot OH$	1.10×10^{10}	12	$H^{\cdot} + DNA \rightarrow HDNA$	3.00×10^7									
3	$\cdot OH + H^{\cdot} \rightarrow H_2O$	1.55×10^{10}	13	$e_{aq}^{-1} + DNA$	1.00×10^7									
4	$H^{\cdot} + H_2O_2 \rightarrow \cdot OH + H_2O$	9.00×10^7	Reacciones con Oxígeno											
5	$\cdot OH + \cdot OH \rightarrow H_2O_2$	5.50×10^9	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>No.</th> <th>Reacción</th> <th>k_{obs} ($M^{-1}s^{-1}$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14</td> <td>$e_{aq}^{-1} + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$</td> <td>$1.90 \times 10^{10}$</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>$H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2$</td> <td>$2.10 \times 10^{10}$</td> </tr> </tbody> </table>			No.	Reacción	k_{obs} ($M^{-1}s^{-1}$)	14	$e_{aq}^{-1} + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$	1.90×10^{10}	15	$H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2$	2.10×10^{10}
No.	Reacción	k_{obs} ($M^{-1}s^{-1}$)												
14	$e_{aq}^{-1} + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$	1.90×10^{10}												
15	$H^{\cdot} + O_2 \rightarrow HO_2$	2.10×10^{10}												
6	$e_{aq}^{-1} + e_{aq}^{-1} \rightarrow H_2 + OH^{-}$	6.36×10^9												
7	$H_3O^{+} + OH^{-} \rightarrow 2H_2O$	1.13×10^{11}												
8	$e_{aq}^{-1} + H_3O^{+} \rightarrow H^{\cdot} + H_2O$	2.11×10^{10}												

9	$e_{aq}^{-1} + H^{\bullet} \rightarrow OH^{\bullet} + H_2$	2.50×10^{10}	16	$\cdot OH + HO_2 \rightarrow O_2 + H_2O$	7.90×10^9
10	$H^{\bullet} + H^{\bullet} \rightarrow OH^{\bullet} + H_2$	5.03×10^{10}			
TRIS y EDTA			DMSO		
No.	Reacción	$k_{obs} (M^{-1}s^{-1})$	No.	Reacción	$k_{obs} (M^{-1}s^{-1})$
			17	$\cdot OH + DMSO$	7.10×10^9
20	EDTA + OH	1.5×10^9	18	$H^{\bullet} + DMSO$	2.70×10^7
21	TRIS + OH	1.2×10^9	19	$e_{aq}^{-1} + DMSO$	3.80×10^6

Tabla 6: Lista de reacciones químicas usadas en este trabajo con Geant4-DNA IRT para llevar a cabo las simulaciones de daño al ADN. Reacciones que involucran O_2 fueron tratadas como pseudo-primer-orden. Productos de las reacciones con DMSO no son considerados porque no continúan reaccionando.

La tasa de reacción de la reacción 11, fue medida por Milligan [66], y se muestra en la ecuación 46 en función de la capacidad de *scavenger* de $\cdot OH$, $S(\cdot OH)$:

$$k_{obs_{11}} = 1.32 \times 10^7 S(\cdot OH) \quad (46)$$

3.3.2. Modelos de ADN

Los modelos de plásmidos utilizados (pUC19) fueron generados utilizando un algoritmo de minimización de energía [68]–[70]. Los parámetros iniciales fueron 20 °C y una densidad de super hélice (σ) en el rango de -0.06 a -0.03. En total, un set de 40 plásmidos pUC19 fueron generados, 10 para cada valor de σ : -0.03, -0.04, -0.05 y, -0.06 (figura 3). El torcimiento promedio de estos plásmidos fue de -11.83 ± 0.37 , -9.9471 ± 0.46 , -7.85 ± 0.45 y -5.92 ± 0.51 , respectivamente, el torcimiento fue calculado usando el método de integración gaussiana reportado en la literatura [71].

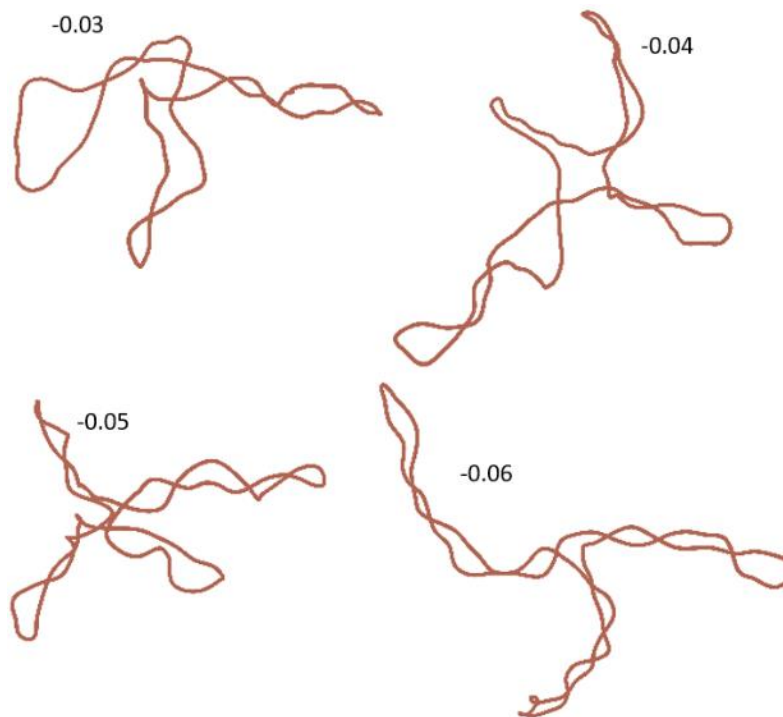


Figura 3: Plásmidos pUC19 generados con una σ de -0.03 a -0.06. Plásmidos utilizados para calcular las posiciones de ADN para el daño directo e indirecto.

Un modelo básico de ADN a base de semi esferas fue usado para envolver el “esqueleto” del plásmido como se muestra en la figura 4. Las 2686 bases pares del pUC19 fueron acomodadas en un polígono de 179 segmentos rectos de la misma longitud. Cada segmento está conformado por 14 o 15 bases pares acomodadas de tal manera que no existieran solapamiento. El número de segmentos rectos y/o número de bases por lado puede ser cambiado por el usuario al momento de cargar la información de los vértices del plásmido, sin embargo, se encontró en este trabajo que cualquier número entre 10 a 20 (3.4 – 6.8 nm) bases pares dan como resultado una figura suave. Las separaciones espaciales y angulares entre dos bases pares fueron 0.34 nm y 36° respectivamente. Cada base par fue modelada usando seis semi esferas; dos para las nucleobases, dos para las desoxirribosas y dos para los fosfatos. El radio fue de 2.45 Å, 2.93 Å y 2.7 Å respectivamente. Estos valores fueron

obtenidos para alcanzar el mismo volumen geométricos que el proporcionado por el software DNAfabric reportado en la literatura [72].

3.3.3. Eficiencia del daño al ADN

Debido a los diferentes esquemas de reacción, no todas las abstracciones de átomos de hidrógeno involucradas en las reacciones entre $\cdot\text{OH}$ y H con ADN producirán un SB [73].

Debido a esto, una eficiencia de daño al ADN fue considerada, dada una probabilidad de crear SB al ocurrir una reacción entre $\cdot\text{OH}$ y H con ADN. Múltiples valores de probabilidad han sido utilizados previamente, con rangos que van desde 25% a 50% [36], [39], [64]. En este trabajo, calibramos la eficiencia de generación de SB utilizando un algoritmo de optimización basado en el método de Nelder-Mead (NM) [74]. Comparando nuestros resultados obtenidos de las simulaciones con datos experimentales y minimizando su diferencia usando un método de dos parámetros dada por la función:

$$F(\lambda_{OH}, \lambda_H) = \int_{x_i}^{x_f} |y_{ref}(x) - (\lambda_{OH}SSB_{OH}(x) + \lambda_HSSB_H(x))| dx \quad (47)$$

y_{ref} son los datos experimentales de referencia, SSB_{OH} y SSB_H fueron los valores G calculados por la simulación. Los parámetros λ_{OH} y λ_H son las eficiencias de rompimiento de hebras para $\cdot\text{OH}$ y H respectivamente. Los valores iniciales de λ_{OH} y λ_H fueron muestreados aleatoriamente entre 0 – 1 y 0 – 0.1, respectivamente, ningún valor fue permitido ir debajo de 0 o arriba 1 durante el tiempo de ejecución del algoritmo. La condición para detener el algoritmo de NM fue cuando la diferencia entre el mejor y el peor valor de $F(\lambda_{OH}, \lambda_H)$ convergieron dentro de 0.1% de diferencia. El algoritmo fue repetido 100 veces con diferentes semillas aleatorias y los resultados fueron promediados. Esto fue llevado a cabo para mitigar el efecto del algoritmo de encontrar algún mínimo local en vez del mínimo

global. Se aplico el procedimiento de calibración al escenario S1 (Tabla 7) y las eficiencias de daño fueron usadas para el resto de los escenarios.

3.3.4. Contabilización de los Rompimientos de ADN

Para el daño directo al ADN, un SB fue contabilizado si al menos 17.5 eV de energía depositada fue acumulada entre una desoxirribosa y un fosfato (de la misma hebra y base par) [38], [75]. Para SB indirectos consideramos lo siguiente.

1. Las coordenadas espaciales del centro de cada volumen de desoxirribosa–fosfato del ADN fueron introducidas en el IRT para completar las reacciones con las especies radiolíticas de la tabla 6.
2. El número total de OHDNA y HDNA fueron convertidos a SB utilizando la relación:
$$SB = OHDNA \cdot \lambda_{OH} + HDNA \cdot \lambda_H.$$
3. El número total de SB fueron acumulados y clasificados en SSBs y DSBs para ser comparados con datos experimentales. Para esto, se clasifico un DSB como dos SSBs en hebras opuestas, pero con una distancia menor a 10 bases pares, los SSBs siguen contribuyendo al total de SSBs.

Debido al uso de modelos geométricos de ADN (de agua), se consideraron dos escenarios para la generación de especies químicas. En el primer escenario (A1), solo las especies químicas creadas afuera de los volúmenes de agua fueron consideradas para el IRT. Las especies creadas dentro de los volúmenes de ADN se descartaron sin contribuir al IRT. El segundo escenario (A2), la simulación incluyo todas las especies químicas, incluso aquellas creadas dentro de los volúmenes de ADN. A2 fue llevado a cabo para servir como

comparación de A1 dado que dentro de los volúmenes de agua no debería haber moléculas libres de agua capaces de ser disociadas.

3.3.4. Configuración de las Simulaciones

Cuatro diferentes configuraciones fueron usadas para comparar los resultados de las simulaciones con datos experimentales. Todas las configuraciones compartieron la misma geometría; una esfera de 1 μm de diámetro de agua (G4_Water) con densidad $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$. Dentro de esta esfera, hasta un máximo de 20 plásmidos fueron colocados de manera uniformemente aleatoria. En la Figura 4 se muestra la geometría básica de las simulaciones.

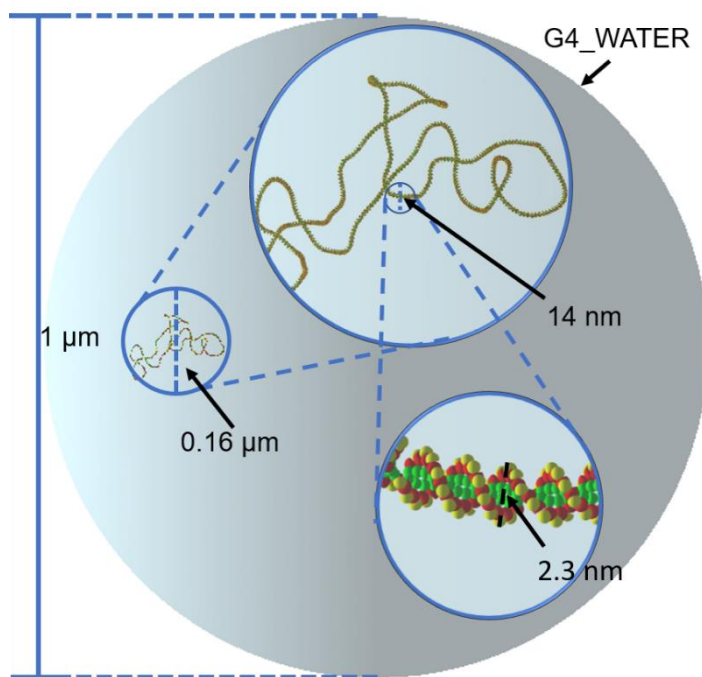


Figura 4: Configuración básica de las simulaciones. Una esfera de 1 μm de diámetro de agua (G4_Water). Dentro de la esfera, plásmidos pUC19 son colocados de manera aleatoriamente uniforme.

Dentro de esta esfera, un plásmido pUC19 con 2686 bases pares es equivalente a 5.62 $\mu\text{g/mL}$ de concentración de ADN. Los parámetros de la simulación se muestran en la Tabla 7. Los escenarios considerados se escogieron para determinar la dependencia de SSB con la concentración de DMSO (S1), la concentración de ADN (S2), la densidad de super hélice

(S3) y para la respuesta en el número de SSB y DSB como función de la dosis absorbida (S4). Cada escenario fue configurado para recrear de la mejor manera posible las condiciones experimentales de sus respectivas referencias.

Escenario	Dosis (Gy)	[DNA] ($\mu\text{g/mL}$)	[DMSO] (M)	σ	[O ₂] (mM)	Fuente	Referencia
S1	30	50.6	$10^{-4} - 1$	-0.03	0.27	¹³⁷ Cs	Milligan et al., 1993
S2	30	5.62 – 100.12	1.00×10^{-3}	-0.03	0.27	¹³⁷ Cs	Milligan et al., 1993,1996
S3	80	50.6	4.56×10^{-3}	-0.06 – -0.03	0.27	¹³⁷ Cs	Milligan et al., 1992
S4	0 – 120	33.73	2.28×10^{-4}	-0.03	0.27	⁶⁰ Co	H. Tomita et al., 1998

Table 7: Parámetros de configuración de las simulaciones: Todos los escenarios comparten la configuración de la Figura 4. Una esfera de 1 μm de diámetro con hasta 20 plásmidos pUC19. Σ es la densidad de super hélice del plásmido.

Los resultados para los escenarios S1, S2 y S3 fueron comparados con datos experimentales de Milligan et. al. [47] [48] [49]. Los resultados del escenario S4 fueron comparados con los datos experimentales de Tomita et. al. [46][58]. En este último, los autores utilizaron plásmidos pBR322 (4362 bases pares) con una concentración de 30 $\mu\text{g/mL}$ y una capacidad de scavenger de $\cdot\text{OH}$ de $1.62 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ (0.1 de regulador Tris EDTA). Debido a esto la concentración de DMSO para el escenario S4 fue calculada para empatar la capacidad de scavenger de $\cdot\text{OH}$. En todos los escenarios, un medio aireado a 1 atmosfera fue considerado (0.27 mM de O₂). La cinética de reacción para los productos de los *scavengers* no fue considerada en este trabajo. Cada escenario, con excepción del S3, fue simulado 100 veces, el escenario S3 fue simulado 24 para cada σ , para obtener una estadística aceptable. En todos los escenarios, la energía depositada por track de partícula fue acumulada en la esfera de 1 μm de diámetro de la Figura 4, hasta que una cierta dosis fuera alcanzada. Se Considero que cada track fue independiente.

Debido a la baja probabilidad de interacción de los rayos- γ en volúmenes tan pequeños ($1 \mu\text{m}$), se precálculo el espectro de electrones secundarios producido por rayos- γ de ^{60}Co o ^{137}Cs interactuando en agua (sin considerar producción de pares) para incrementar la eficiencia computacional.. Para ello, cada espectro fue calculado en una simulación por separado usando el código Monte Carlo de historia condensada (uso general) TOPAS [23], mostrados en la Figura 5. La configuración de dicha simulación fue una fuente de rayos- γ posicionada en el centro de un fantoma esférico de agua de 5 cm de radio. Se configuro la fuente de manera isotrópica, emitiendo rayos- γ de 0.662 MeV para ^{137}Cs , o dos rayos- γ de 1.33 MeV y 1.17 MeV para ^{60}Co . El espectro de energía cinética inicial (en el punto de transferencia de energía) de los electrones secundarios producidos por rayos- γ fue contabilizado a una profundidad de 5 – 5.2 cm de agua para contabilizar la dispersión de los fotones.

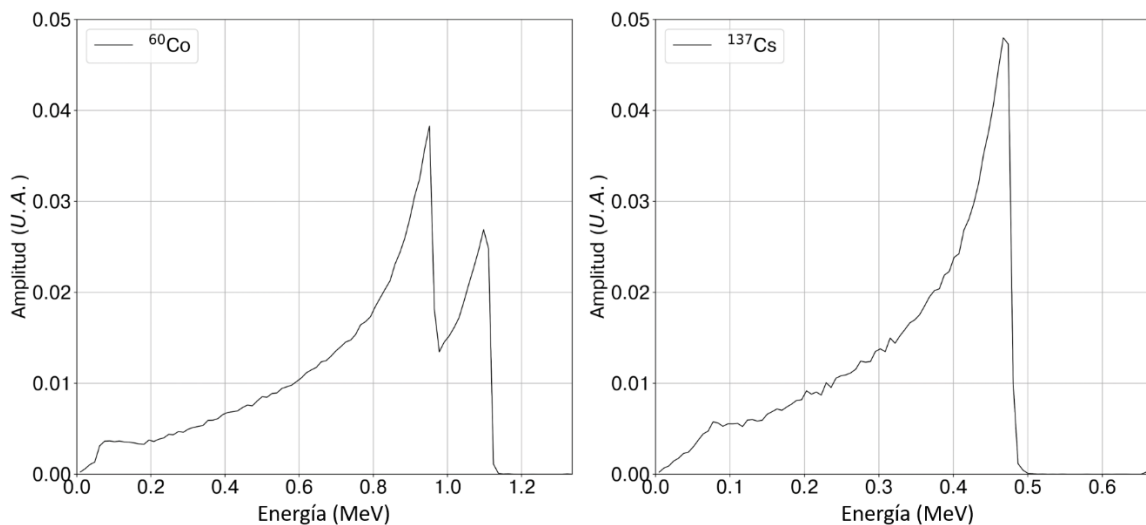


Figura 5: Espectro de electrones secundarios para ^{60}Co y ^{137}Cs . Espectros de energía fueron calculados usando MC de historia condensada en TOPAS.

Para las simulaciones de SSB y DSB (escenarios S1 a S4), la fuente de electrones se configuro de manera isotrópica y uniformemente distribuida en el fantoma de agua de $1 \mu\text{m}$

de diámetro. La energía inicial del electrón fue muestreada de los espectros obtenidos previamente (^{137}Cs o ^{60}Co).

Capítulo 4

Resultados y Discusiones

4.1. Desarrollo de Geant4-DNA IRT: Dependencia de la LET en los valores G.

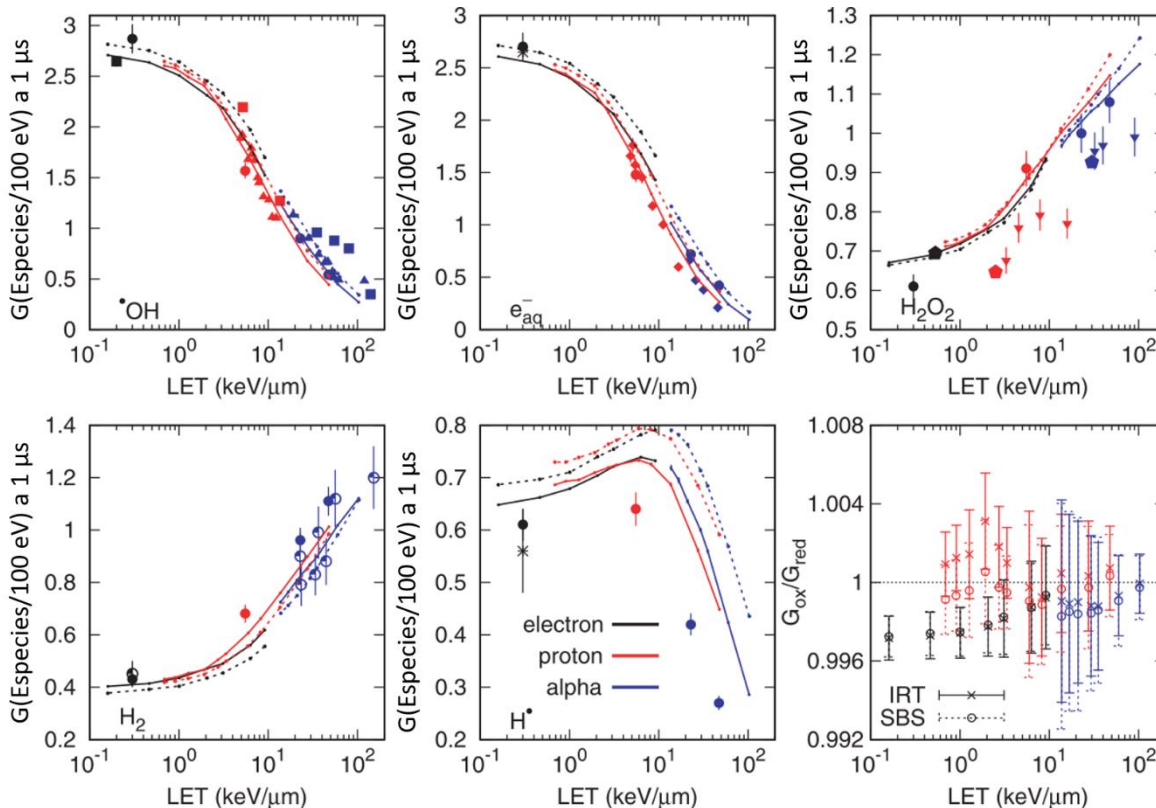


Figura 6: Valores G dependientes de la LET no restringida a $1\mu\text{s}$: Para electrones (negro), protones (rojo) y partículas alfa (azul). Cálculos usando IRT se muestran con líneas solidas conectando cruces y SBS se muestran con líneas punteadas conectando círculos vacíos. Datos experimentales para rayos- γ (negro), protones o deuterones (rojo) y partículas alfa (azul) se muestran con símbolos: cuadrados rellenos [77], círculos rellenos [78], triángulos llenados [79], diamantes llenados [80], estrellas [81], triángulos invertidos [82], polígonos llenados [83] y círculos semi rellenos [84]. Las barras de error representan una desviación estándar. Los valores de la tasa de especies oxidativas y reductivas con respecto a la LET se muestran en la gráfica de abajo a la derecha. Las barras de error representan la incertidumbre estadística combinada, una desviación estándar.

La Figura 6 muestra los resultados de la dependencia de los valores G en función de la LET para electrones, protones y partículas alfa. La ecuación de balance, la cual representa la tasa entre especies oxidativas y reductivas en función de la LET es mostrada en la esquina inferior derecha de la Figura 6. La tasa llega a la unidad con incertidumbres estadísticas de 0.3% para electrones, como se ve en la Figura 6. Los datos experimentales de la literatura también son mostrados para diferentes partículas. Para las especies químicas mostradas en la Figura 6, los

valores reproducen el cambio de los datos experimentales conforme la LET incrementa. A pesar de que los valores de H y H₂O₂ son significativamente mayores en las simulaciones que en los experimentos, la pendiente de los valores G con la LET concuerdan razonablemente, lo cual se menciona más adelante.

Una mejoría substancial en eficiencia computacional en comparación con el método SBS fue lograda, siendo hasta tres órdenes de magnitud para baja LET y esta eficiencia disminuye conforme la LET de las partículas incrementa. Este decremento es debido al incremento en la densidad de eventos de ionización y excitación de partículas de alta LET comparada con partículas de baja LET. Como consecuencia, el incremento en el número de especies químicas cercanas requirió de un mayor uso del algoritmo de búsqueda del IRT, tal cual esta implementado, demandando más operaciones dado que la complejidad de este algoritmo es $O(\frac{N(N-1)}{2})$. Por lo tanto, un deterioro de la eficiencia conforme la LET incrementa era esperado. Al implementar un algoritmo de árbol-kd disponible en Geant4-DNA [35], y la implementación de la distancia de corte [53] en función de la LET, podría mitigar potencialmente tal reducción en eficiencia.

Una reducción sistemática del 0.3% de la unidad fue encontrada para la tasa entre especies oxidativas a reductivas para los *tracks* de electrones calculados tanto con SBS como con IRT. La diferencia podría ser causada por la falta de un esquema de disociación para las moléculas de agua doblemente ionizadas inducidas por los electrones Auger producidas por nuestra implementación de las listas de física, pero que actualmente son consideradas como ionizaciones simples de moléculas de agua en nuestras simulaciones. Sin embargo, esta discrepancia está por debajo de la incertidumbre experimental típicamente reportada de 5%, y por lo tanto estos resultados tienen un error estadístico sistemático despreciable.

4.2. Simulaciones a tiempos > 1 μs: Dosímetro de Fricke.

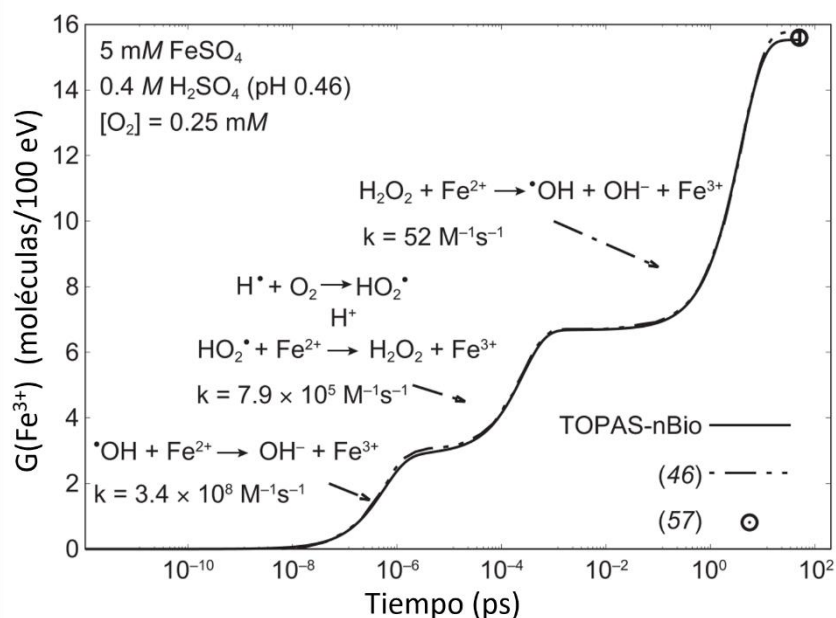


Figura 7: Dosímetro de Fricke. Evolución temporal de los valores G de Fe³⁺ de la irradiación de ⁶⁰Co de una solución de Fricke, calculado usando TOPAS-nBio (línea sólida). Las reacciones entre $\cdot\text{OH}$, HO₂ \cdot y H₂O₂ con Fe²⁺ que desencadenan en Fe³⁺, y sus tasas de reacción, también se muestran. Las flechas indican las etapas de tiempo donde estas reacciones contribuyen al valor G. Los datos simulados de Plante [51] y el valor aceptado por el reporte del ICRU número 34 [85] para ⁶⁰Co se muestran con líneas punteadas y el círculo abierto, respectivamente.

La evolución de los valores G de Fe³⁺ se muestra en la Figura 7. La evolución temporal de los valores G calculados con TOPAS-nBio concuerdan razonablemente con los datos publicados Plante (2011), con una diferencia máxima de 0.2 moléculas/100 eV a 50 s. El valor G calculado por TOPAS-nBio fue de 15.5 ± 0.1 moléculas / 100 eV calculado a 50 s, lo cual concuerda con el valor aceptado para ⁶⁰Co del reporte número 34 del ICRU [85] de 15.5 ± 0.2 moléculas / 100 eV.

Estudios de verificación para el comportamiento a tiempos largos, de hasta 50 s, de los valores G fueron llevados a cabo usando simulaciones del dosímetro de Fricke. Usando un espectro de rayos-γ de ⁶⁰Co en agua, se encontró una concordancia con el valor recomendado por el ICRU dentro del error experimental. Los resultados de las simulaciones obtuvieron una precisión mejor al 0.7%.

4.3. Simulaciones de Daño al ADN en Geant4-DNA

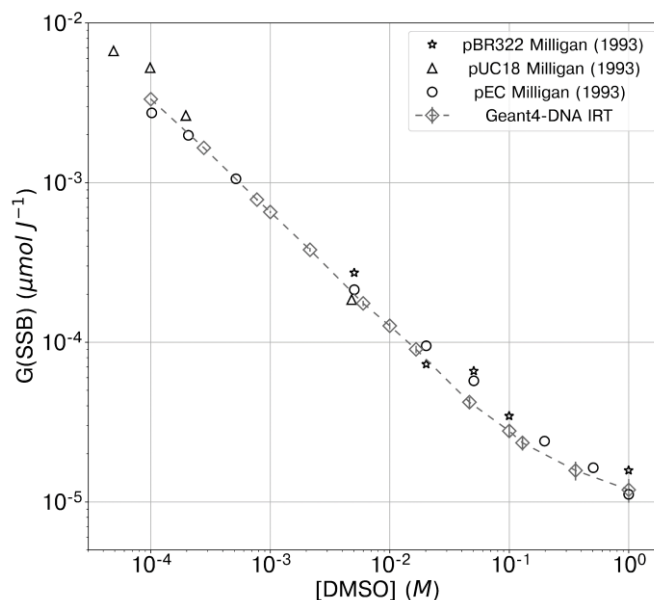


Figura 8: Respuesta de G(SSB) a [DMSO]. Los resultados de Geant4-DNA IRT son mostrados junto con sus barras de error estadístico (rombos huecos), una desviación estándar. Los datos experimentales de referencia fueron tomados de Milligan et. al. [65], están compuestos por plásmidos pBR322 (estrellas), pUC18 (triángulos), y pEC (círculos abiertos).

Los valores para G(SSB) como función de la concentración de DMSO (escenario S1) se muestran en la Figura 8 para la configuración A1, ver sección (3.3.3). Los valores para λ_{OH} de $13.77\% \pm 0.64\%$ y λ_H de $0.74\% \pm 0.07\%$ fueron obtenidos del algoritmo de minimización. Los resultados empatan con los datos experimentales dentro de los errores experimentales. Para la configuración A2, la cual incluye especies químicas creadas en todas las regiones de la simulación (ver sección 3.3.3), la eficiencia resultante para $\cdot OH$ es de 23.77%. Subsecuentes resultados en este trabajo usaran la configuración A1, y las eficiencias de 13.77% para $\cdot OH$ y 0.74% para $H\cdot$.

Las eficiencias de daño obtenidas en este trabajo usando el escenario A1, discrepan de los valores experimentales de 12% para $\cdot OH$ (contra los $13.77\% \pm 0.64\%$ de nuestras simulaciones) reportadas por Milligan et. al. [65] y 0.8% para $H\cdot$ (contra $0.74 \pm 0.07\%$) obtenidos por Aydogan et. al. [86]. Los valores para $\cdot OH$ calculados en agua líquida con el IRT implementado en Geant4-DNA [1][25] muestran una sobreproducción de $\cdot OH$ de

alrededor de 10% a 1 ns, alrededor del tiempo correspondiente a las capacidades de *scavenger* usadas en este trabajo. Al mitigar tal exceso, un incremento de la eficiencia de SB de alrededor del 20% podría ser esperada, excediendo los valores experimentales por 8%. La geometría del modelo de ADN podría ayudar a evitar tener este impacto en los valores de SSB. Por ejemplo, las especies químicas producidas dentro de las geometrías de ADN impactaron los valores de SB por un 10%, incrementando la eficiencia de $\cdot\text{OH}$ a 24%. Por lo tanto, reduciendo las dimensiones de las geometrías de ADN podría ayudar a compensar el exceso en λ_{OH} y λ_{H} . Esto puede ser explicado como sigue. Al aceptar especies químicas producidas dentro de los volúmenes de ADN, la oportunidad de que las reacciones de contacto con moléculas de ADN sucedan incrementa y, por ende, el número de SB. El estudio correspondiente a la dimensión de la geometría de ADN está sujeta a un futuro trabajo.

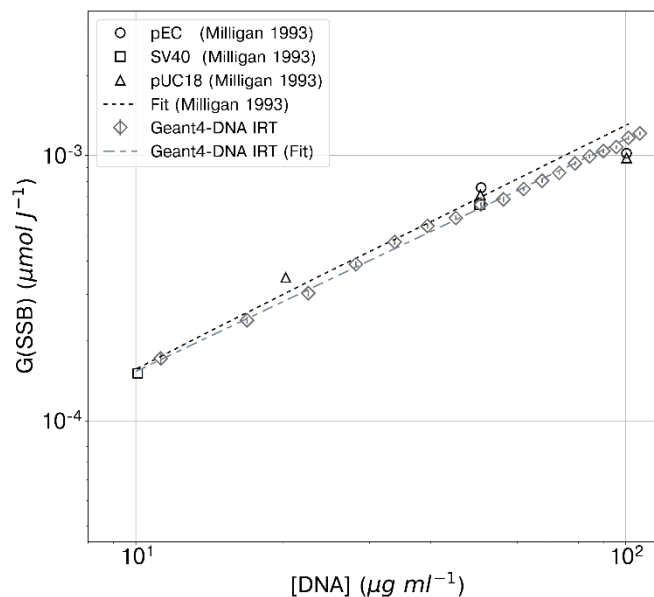


Figura 9: Respuesta de $G(\text{SSB})$ a $[\text{ADN}]$. Los resultados de Geant4-DNA IRT son mostrados (rombos abiertos) con barras de error mostrando una desviación estándar. Los datos experimentales son de Milligan [65] (cuadros, círculos y triángulos).

La dependencia de los valores de $G(\text{SSB})$ en función de la concentración de ADN (escenario S2) se muestra en la Figura 9. Como observa, los resultados de Geant4-DNA reproducen la respuesta lineal de los datos medidos dentro de la incertidumbre estadística de 2.4%. La

simulación concuerda con los datos medidos con una diferencia en la pendiente de $4.47 \pm 2.3\%$.

El escenario S2 simulado, recrea el comportamiento de los valores G medidos experimentalmente en función de la concentración de ADN dentro de una desviación estándar. Los valores de las pendientes difieren ligeramente con un $4.47 \pm 2.3\%$. Y los resultados simulados tienden a divergir de los valores experimentales ajustados conforme la [ADN] incrementa. Con una diferencia inicial de 4.07% a 5.62 $\mu\text{g/mL}$ a 5.62 $\mu\text{g/mL}$ y 8.04% a 101.19 $\mu\text{g/mL}$. Sin embargo, estos valores son comparados con el ajuste sin tomar en cuenta los errores estadísticos de ellos, podemos asumir una concordancia razonable para la respuesta de la [ADN] con los valores G(SSB).

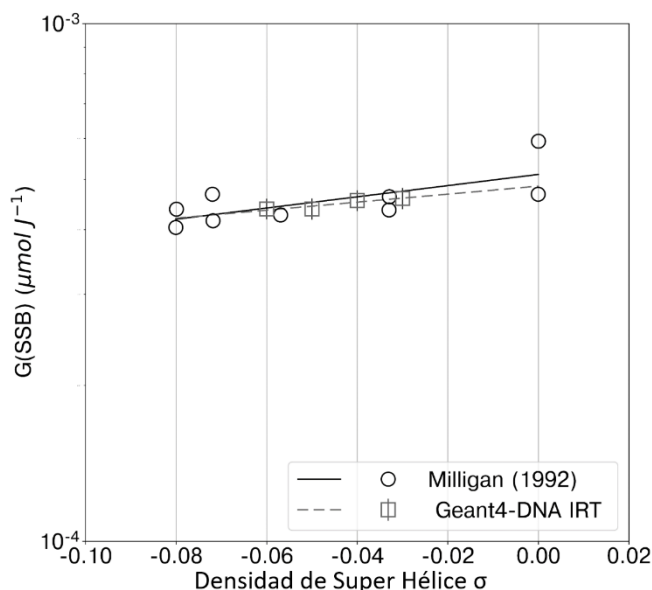


Figura 10: Respuesta de G(SSB) a σ . Resultados de Geant4-DNA IRT son mostrados junto con su error estadístico (cuadros abiertos). Datos experimentales de Milligan et. al. [67] también es mostrado (círculos abiertos). Tanto los datos experimentales (línea sólida) como los resultados de la simulación (línea punteada) fueron ajustados a una recta doble logarítmica para representar de mejor manera su comportamiento.

La respuesta de G(SSB) a la densidad de super hélice obtenida en el escenario S3 es mostrada en la Figura 10. Los resultados de la simulación se muestran junto con los datos experimentales. Se obtuvo una buena concordancia dentro de una desviación estándar con un

valor de 4.6% tras usar los factores descritos por Milligan et. al. [67] . Estos factores de corrección fueron utilizados para tomar en cuenta las ataduras de etidio al ADN super enrollado el cual va de 3.3 a 1.1 para 0 y -0.08σ respectivamente. Por lo que se tomó un punto medio para corrección por atadura de etidio de 2.2, logrando la concordancia con los datos medidos antes mencionada.

Tanto los datos experimentales como los resultados obtenidos en el escenario S3 mostraron una tendencia monótonica ascendente en el número de SSB conforme la densidad de super hélice aumenta. Esto podría ser explicado por un efecto “protectivo” causado por los volúmenes de ADN [87]. En otras palabras, debido a la gran región de ADN concentrado donde las especies químicas no pueden ser creadas, las distancias de separación entre las moléculas internas de ADN y las especies químicas incrementan, reduciendo la probabilidad de reaccionar. El incremento de σ de -0.06 a -0.03 tiene una diferencia del 4.5% de SSB, lo cual sugiere que entre más empaquetado este el ADN, menos probable es que se dañe, como menciona Takata (2013). Sin embargo, este efecto en plásmidos no es tan acentuado como con las fibras de cromatina, en las cuales el número de SB puede aumentar hasta 50 veces entre cromatina condensada y completamente des condensada.

Los resultados para el daño al ADN como función de la dosis absorbida (escenario S4) se muestra en la Figura 11. Tanto los SSB como los DSB concuerdan con los datos

experimentales con incertidumbres estadísticas de 5.84% y 14% para SSB y DSB respectivamente.

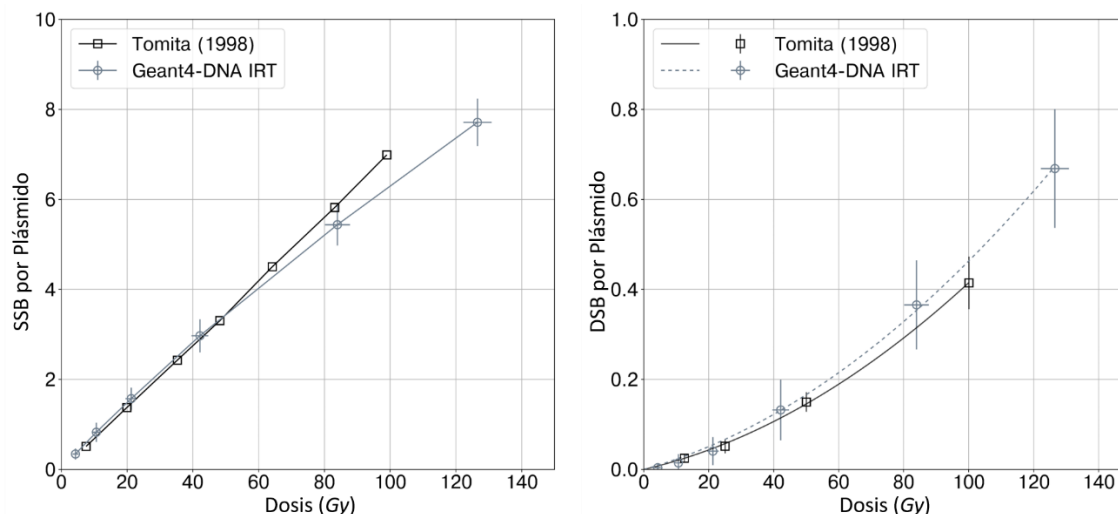


Figura 11: Respuesta de SSB (izquierda) y DSB (derecha) a la dosis. Los resultados de Geant4-DNA se muestran con desviaciones estándar en ambas cantidades. Los resultados de la simulación para SSB y DSB (círculos abiertos) se muestran junto con los datos experimentales de Tomita et. al.[64]. Un ajuste a un polinomio de segundo orden se muestra junto con DSB.

El número de SSB tuvo una respuesta lineal, eventualmente llegando a una curva a los 120 Gy. Esta reportado en la literatura que el número de SSB debe comportarse linealmente a bajas dosis [46][71], sin embargo, comportamientos no lineales de SSB a altas dosis también han sido observadas experimentalmente por Kassis et. al. [72][73]. Como muestra Kassis et. al., los SSBs muestran un punto de acumulación de dosis (alrededor de 30 Gy en ausencia de DMSO) después del cual se llega a un *plateau*, permaneciendo constante. Esto sugiere que conforme se crean SSBs a la par que aumenta la dosis; los SSBs se van creando más cerca uno de otro, llevando a la creación de DSBs. Tal comportamiento fue acelerado conforme el DMSO disminuye como se observa en la Figura 12. Este comportamiento fue consistente con los datos de Kassis et. al. Se espera que estos efectos sean vistos solo en el caso de altas

dosis en los medios celulares (equivalentes en el rango de .1 – 1 M [DMSO]). Por lo que las simulaciones de Geant4-DNA fueron capaces de reproducir este efecto.

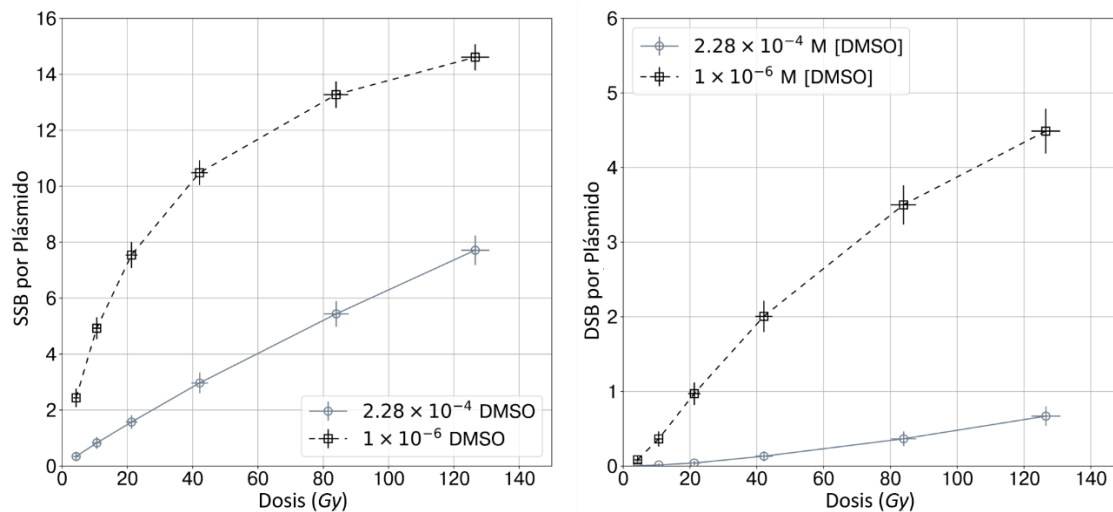


Figura 12: Efecto del DMSO en SSB y DSB a diferentes dosis. 1×10^{-6} M [DMSO] se muestran (cuadros abiertos) contra 2.28×10^{-4} M [DMSO] (círculos abiertos).

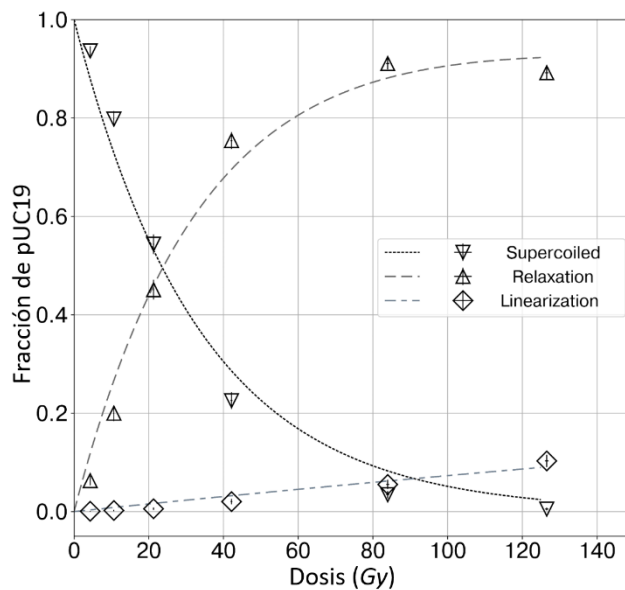


Figura 13: Fracción de pUC19. Resultados separados en fracción de plásmidos en estado super enrollado (∇), relajado (\triangle) y linealizado (\diamond). El modelo de Cowan [91] fue utilizado para ajustar los datos. Los resultados se muestran con barras de error estadístico en los ejes X y Y.

Las curvas de fracción de plásmido son mostradas en la Figura 13. Los resultados calculados fueron ajustados al modelo de Cowan [91]. Los parámetros de ajuste para el modelo de Cowan resulto en $\mu = 2.92 \times 10^{-2}$ SSB Plásmido⁻¹ Gy⁻¹ y $\Phi = 4.45 \times 10^{-4}$ DSB Plásmido⁻¹ Gy⁻¹. Para el ajuste, se asumió que no existían SB en 0 Gy ($\mu = 0$ y $\Phi = 0$).

Al usar los resultados del escenario S4, nos proporcionó un medio para obtener las curvas de fracción de plásmido con la dosis. Los resultados obtenidos se comportan de manera consistente con datos publicados. Por ejemplo, Vyšín[92] reporto curvas de respuesta de fracción de plásmido para protones de 20 MeV. En ese estudio, obtuvieron parámetros para SSB y DSB por plásmido de 3.27×10^{-1} y 1.26×10^{-2} , respectivamente, en contraste con los obtenidos en este trabajo de 2.92×10^{-2} y 4.45×10^{-4} . La diferencia observada puede ser atribuida a la diferencia en LET de ≈ 5.0 keV/ μ m contra 0.3 keV/ μ m para protones de 20 MeV, y rayos- γ de ⁶⁰Co, respectivamente.

Los resultados para daño directo para diferentes concentraciones de ADN se muestran en la tabla 8. Estos resultados fueron obtenidos con 50,000 electrones primarios interactuando en la esfera de 1 μ m de diámetro.

[ADN] (μ g mL ⁻¹)	⁶⁰ Co SSB (μ mol J ⁻¹)	¹³⁷ Cs SSB (μ mol J ⁻¹)
5.62	$3.58 \times 10^{-8} \pm 1.00 \times 10^{-8}$	$3.11 \times 10^{-8} \pm 7.70 \times 10^{-9}$
11.24	$7.20 \times 10^{-8} \pm 1.45 \times 10^{-8}$	$6.21 \times 10^{-8} \pm 1.10 \times 10^{-8}$
16.86	$9.89 \times 10^{-8} \pm 1.74 \times 10^{-8}$	$1.06 \times 10^{-7} \pm 1.45 \times 10^{-8}$
22.48	$1.47 \times 10^{-7} \pm 2.10 \times 10^{-8}$	$1.28 \times 10^{-7} \pm 1.60 \times 10^{-8}$
28.1	$1.59 \times 10^{-7} \pm 1.80 \times 10^{-8}$	$1.74 \times 10^{-7} \pm 2.40 \times 10^{-8}$
33.72	$2.18 \times 10^{-7} \pm 2.60 \times 10^{-8}$	$1.92 \times 10^{-7} \pm 1.90 \times 10^{-8}$

Tabla 8: Daño directo al ADN en función de la concentración para fuentes de ⁶⁰Co y ¹³⁷Cs respectivamente. Los resultados son mostrados junto con sus errores estadísticos, normalizados por μ mol J⁻¹ para que puedan ser comparados fácilmente con los demás resultados.

Las contribuciones de SSB producidos por acciones directa bajo radiaciones de baja LET ($< 0.91 \text{ keV}/\mu\text{m}$) [93] se esperaba que fuese baja [71][75]. La contribución calculada total fue menor al 0.01%, mientras que el valor experimental medido por Tomita et. al. [76] para la contribución de daño indirecto fue de $98.5 \pm 2.5\%$ ($1.5 \pm 2.5\%$ para daño directo). Las diferencias en valores de contribución cayeron dentro de la incertidumbre experimental. El resultado también puede depender en el modelo de ADN y los procesos físicos de bajas energías para electrones de muy baja energía. Este problema será sujeto de un trabajo futuro, donde los datos en plásmidos congelados irradiados por electrones de muy baja energía [94] ayudaran en la comparación.

Capítulo 5

Conclusiones

En este trabajo de tesis, se llevó a cabo el desarrollo e implementación de las herramientas necesarias para daño al ADN considerando la radioquímica. Comenzando con la implementación del método de tiempos de reacción independientes dentro de Geant4-DNA. Esta implementación logro alcanzar una eficiencia computacional por sobre el método existente de paso-a-paso (SBS) de Geant4-DNA de hasta tres órdenes de magnitud- Ambos métodos tienen precisiones similares al ser comparadas con datos de valores G con dependencia de la LET. La falta de consideraciones para las reacciones parcialmente controladas por difusión (Tabla3, contra Tabla A1) en el SBS con la selección de un tiempo de step dinámico causó una diferencia en valores G de 3.9% con respecto del IRT a 1 μ s. Considerando los resultados obtenidos en Geant4-DNA utilizando el método IRT para el cálculo de valores G con respecto a la LET, se cumplió el primer objetivo específico de este trabajo de tesis.

Por otro lado, utilizando el dosímetro de Fricke, se mostró que el método IRT tiene el detalle suficiente para llevar a cabo una simulación de química homogénea, con tiempos de simulación mayores a 1 μ s, implementando los algoritmos de escalamiento de pH dentro de TOPAS-nBio. Los resultados obtenidos empataron con los datos publicados por el ICRU con un buen margen de error (± 0.1 Molécula / 100 eV), logrando validar el método IRT para su uso en simulaciones de la química homogénea. Cumpliendo de esta manera nuestro objetivo específico número dos.

Y finalmente llevando a cabo simulaciones de daño al ADN que recrean datos experimentales de referencia dentro de las diferencias estadísticas de manera exitosa. Con los resultados mostrados en la sección 4.3, se cumplió el objetivo específico número tres y el objetivo general de la tesis.

Las contribuciones de este trabajo de tesis al desarrollo del método de tiempos de reacción independientes son:

- Validación del efecto de la LET en los valores G de las especies químicas de la radiólisis del agua.
- Implementación y validación de los algoritmos para la simulación del cambio de pH en la etapa química.
- Comparación/Validación del método de tiempos de reacción independientes de Geant4-DNA y TOPAS-nBio para su uso en simulaciones de daño al ADN en plásmidos de ADN a baja LET.

5.1. Trabajo Futuro

El efecto de la super helicidad en el número SSBs de los plásmidos mostro un resultado prometedor. Sin embargo, es necesario expandir los rangos de simulación para ver si es posible observar un cambio mayor y utilizar diferentes tipos de plásmidos para caracterizar completamente este efecto en plásmidos. Este trabajo se planea realizar en colaboración con Štěpán Vaclav y la colaboración de TOPAS-nBio.

En este trabajo de tesis, se llevó a cabo la caracterización de diferentes cantidades fisicoquímicas con respecto al número de rompimientos de hebras de ADN a baja LET para plásmidos de ADN. Un siguiente paso es la caracterización utilizando radiación de alta LET

y la contribución del daño debido a electrones de muy baja energía (< 15 ev), este último siguiendo el trabajo de Gao et al., (2021). Otros trabajos de interés enfocados al método de irradiación es la caracterización físico – química de técnicas de radioterapia novedosas como la captura neutrónica de boro [78][79]. Sin embargo, este tipo de trabajo requiere del cálculo de secciones eficaces para iones más pesados que el helio y sus estados cargados.

Además, el desarrollo de algoritmos híbridos entre SBS y IRT hace necesario un proceso similar al presentado en esta tesis para comparar su precisión para el cálculo de valores G y del daño al ADN.

Índice de Figuras y Tablas

Capítulo 2: Teoría.

- 2. Figura 1: Etapa Físico – Química.
- 2. Figura 2: Fin de la etapa Físico – Química.
- 2.2. Tabla 1: Canales de disociación del agua.
- 2.3. Tabla 2: Información de las especies químicas.
- 2.3. Tabla 3: Reacciones químicas predominantes de la radiólisis del agua.

Capítulo 3: Metodología.

- 3.2.2. Tabla 4: Reacciones químicas para simular H₂SO₄.
- 3.2.2. Tabla 5: Coeficientes de difusión de las especies químicas del dosímetro de Fricke.
- 3.3.1. Tabla 6: Lista de reacciones químicas para simular daño al ADN.
- 3.3.2. Figura 3: Plásmidos pUC19 generados con una σ de -0.03 a -0.06.
- 3.3.4. Figura 4: Configuración básica de las simulaciones.
- 3.3.4. Tabla 7: Parámetros de configuración de las simulaciones.
- 3.3.4. Figura 5: Espectro de electrones secundarios para ⁶⁰Co y ¹³⁷Cs.

Capítulo 4: Resultados y Discusiones.

- 4.1. Figura 6: Valores G dependientes de la LET no restringida a 1 μ s.
- 4.2. Figura 7: Dosímetro de Fricke.
- 4.3. Figura 8: Respuesta de G(SSB) a [DMSO].
- 4.3. Figura 9: Respuesta de G(SSB) a [ADN].
- 4.3. Figura 10: Respuesta de G(SSB) a σ .
- 4.3. Figura 11: Respuesta de SSB y DSB a la dosis.
- 4.3. Figura 12: Efecto del DMSO en SSB y DSB a diferentes dosis.
- 4.3. Figura 13: Fracción de pUC19.
- 4.3. Tabla 8: Daño directo al ADN en función de la concentración.

*Todas las Figuras utilizadas en este trabajo de tesis fueron renderizadas por el autor utilizando el visualizador de OpenGL de Geant4/TOPAS o utilizando Blender.

Bibliografía

- [1] J. Ramos-Méndez *et al.*, “Independent reaction times method in Geant4-DNA: Implementation and performance,” *Med. Phys.*, 2020.
- [2] J. Ramos-Méndez, N. Domínguez-Kondo, J. Schuemann, A. McNamara, E. Moreno-Barbosa, and B. Faddegon, “LET-dependent intertrack yields in proton irradiation at ultra-high dose rates relevant for FLASH therapy,” *Radiat. Res.*, vol. 194, no. 4, pp. 351–362, 2020.
- [3] J. A. Ramos-Mendez *et al.*, “TOPAS-nBio validation for simulating water radiolysis and DNA damage under low-LET irradiation,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 66, no. June, pp. 1–12, 2021.
- [4] D.-K. J. Naoki *et al.*, “DNA damage modeled with Geant4-DNA: effects of plasmid DNA conformation and experimental conditions,” *Phys. Med. Biol.*, no. 2, pp. 0–20, 2021.
- [5] J. S. Aimee L. McNamara, José Ramos-Méndez, Joseph Perl, Kathryn Held, Naoki Dominguez, Eduardo Moreno, Carmen Villagrasa, Sebastien Incerti, Bruce Faddegon, Harald Paganetti, “Geometrical structures for radiation biology research as implemented in the TOPAS-nBio toolkit,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 17, 2019.
- [6] L. Toburen, “Development of Monte Carlo Track Structure Codes,” *Nasa*, pp. 2–6, 2014.

- [7] J. Booz and L. E. Feinendegen, "A microdosimetric understanding of low-dose radiation effects," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 53, no. 1, pp. 13–21, 1988.
- [8] M. Zaider, D. J. Brenner, and W. E. Wilson, "The applications of track calculations to radiobiology I. Monte Carlo simulation of proton tracks," *Radiat. Res.*, vol. 95, no. 2, pp. 231–247, 1983.
- [9] H. Nikjoo, S. Uehara, W. E. Willson, M. Hoshi, and D. T. Goodhead, "Track structure in radiation biology: theory and applications," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 73, no. 4, pp. 355–364, 1998.
- [10] E. A. Blakely, C. A. Tobias, T. C. H. Yang, K. C. Smith, and J. T. Lyman, "Inactivation of human kidney cells by high-energy monoenergetic heavy-ion beams," *Radiat. Res.*, vol. 80, no. 1, pp. 122–160, 1979.
- [11] V. V. Moiseenko, A. A. Edwards, and N. Nikjoo, "Modelling the kinetics of chromosome exchange formation in human cells exposed to ionising radiation," *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 35, no. 1, pp. 31–35, 1996.
- [12] A. Pompos, M. Durante, and H. Choy, "Heavy ions in cancer therapy," *JAMA Oncol.*, vol. 2, no. 12, pp. 1539–1540, 2016.
- [13] K. Nedunchezian, N. Aswath, M. Thiruppathy, and S. Thirugnanamurthy, "Boron neutron capture therapy - a literature review," *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 10, no. 12, pp. ZE01–ZE04, 2016.
- [14] M. M. Islam *et al.*, "Monte Carlo track chemistry simulations of the radiolysis of water induced by the recoil ions of the $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ nuclear reaction. 1. Calculation

- of the yields of primary species up to 350 °C,” *RSC Adv.*, vol. 7, no. 18, pp. 10782–10790, 2017.
- [15] P. Andreo, “Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry,” *Radiat. Oncol.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–15, 2018.
- [16] S. M. Berger, M.J., Seltzer, “ETRAN, Monte Carlo code system for electron and photon transport through extended media.” 1973.
- [17] W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. Rogers, “The EGS4 Code System,” *Rep. SLAC-265, Stanford Linear Accel. Centre, Stanford, Calif.*, vol. 265, 1985.
- [18] J. F. Briesmeister, “MCNPTM – A General Monte Carlo N-Particle Transport Code,” *Los Alamos Natl. Lab.*, no. March, p. 790, 2000.
- [19] W. Friedland, M. Dingfelder, P. Kunderát, and P. Jacob, “Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC,” *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, vol. 711, no. 1–2, pp. 28–40, 2011.
- [20] S. Incerti *et al.*, “THE Geant4-DNA project,” *Int. J. Model. Simulation, Sci. Comput.*, vol. 1, no. 2, pp. 157–178, 2010.
- [21] J. Schuemann *et al.*, “TOPAS-nBio: An Extension to the TOPAS Simulation Toolkit for Cellular and Sub-cellular Radiobiology,” *Radiat. Res.*, vol. 191, no. 2, p. 125, 2019.
- [22] S. Agostinelli *et al.*, “GEANT4 - A simulation toolkit,” *Nucl. Instruments Methods*

- Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip.*, vol. 506, no. 3, pp. 250–303, 2003.
- [23] J. Perl, J. Shin, J. Schümann, B. Faddegon, and H. Paganetti, “TOPAS: An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications,” *Med. Phys.*, vol. 39, no. 11, pp. 6818–6837, 2012.
- [24] I. Kyriakou, S. Incerti, and Z. Francis, “Technical Note: Improvements in geant4 energy-loss model and the effect on low-energy electron transport in liquid water,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 7, pp. 3870–3876, 2015.
- [25] S. Incerti *et al.*, “Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water,” *Med. Phys.*, vol. 37, no. 9, pp. 4692–4708, 2010.
- [26] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, T. Liamsuwan, R. Taleei, D. Liljequist, and S. Uehara, “Radiation track, DNA damage and response - A review,” *Reports Prog. Phys.*, vol. 79, no. 11, 2016.
- [27] S. J. *Elements of Radiobiology*. Springfield, IL: C C Thomas, 1983.
- [28] H. A. Wright, J. L. Magee, R. N. Hamm, A. Chatterjee., J. E. Turner., and C. E. Klots., “Calculations of Physical And Chemical Reactions Produced in Irradiated Water Containing DNA,” *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 13, no. 1–4, pp. 133–136, 1985.
- [29] I. Plante, “A review of simulation codes and approaches for radiation chemistry,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 66, no. 3, 2021.

- [30] A. Chatterjee and J. L. Magee., “Theoretical Investigation of the Production of Strand Breaks in DNA by Water Radicals,” *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 13, no. 1–4, pp. 137–140, 1985.
- [31] H. P. Leenhouts and K. H. Chadwick., “Radiation Energy Deposition In Water Calculation of DNA Damage and Its Association with RBE,” *Radiat. Prot. Dosimetry*, vol. 13, no. 1–4, pp. 267–270, 1985.
- [32] J. Ramos-Méndez, J. Perl, J. Schuemann, A. McNamara, H. Paganetti, and B. Faddegon, “Monte Carlo simulation of chemistry following radiolysis with TOPAS-nBio,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, no. 10, pp. 0–12, 2018.
- [33] A. McNamara *et al.*, “Validation of the radiobiology toolkit TOPAS-nBio in simple DNA geometries,” *Phys. Medica*, vol. 33, pp. 207–215, 2017.
- [34] M. Karamitros *et al.*, “Modeling Radiation Chemistry in the Geant4 Toolkit,” *Prog. Nucl. Sci. Technol.*, vol. 2, no. 0, pp. 503–508, 2011.
- [35] M. Karamitros *et al.*, “Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA,” *J. Comput. Phys.*, vol. 274, pp. 841–882, 2014.
- [36] S. Meylan *et al.*, “Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA,” *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–15, 2017.
- [37] L. de la Fuente Rosales, S. Incerti, Z. Francis, and M. A. Bernal, “Accounting for radiation-induced indirect damage on DNA with the Geant 4-DNA code,” *Phys. Medica*, vol. 51, no. June, pp. 108–116, 2018.

- [38] N. Lampe *et al.*, “Mechanistic DNA damage simulations in Geant4-DNA Part 2: Electron and proton damage in a bacterial cell,” *Phys. Medica*, vol. 48, no. June, pp. 146–155, 2018.
- [39] N. Lampe *et al.*, “Mechanistic DNA damage simulations in Geant4-DNA part 1: A parameter study in a simplified geometry,” *Phys. Medica*, vol. 48, no. February, pp. 135–145, 2018.
- [40] M. A. Bernal *et al.*, “Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit,” *Phys. Medica*, vol. 31, no. 8, pp. 861–874, 2015.
- [41] J.-N. D-Kondo, “Simulación Monte Carlo de plásmidos super enrollados de ADN para el estudio del daño directo e indirecto de radiación ionizante de baja LET,” Benemérita Universidad Autónoma de Puebla Facultad de ciencias Físico-Matemáticas, 2018.
- [42] F. Ballarini *et al.*, “Stochastic aspects and uncertainties in the prechemical and chemical stages of electron tracks in liquid water: A quantitative analysis based on Monte Carlo simulations,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 39, no. 3, pp. 179–188, 2000.
- [43] M. S. Kreipl, W. Friedland, and H. G. Paretzke, “Time- and space-resolved Monte Carlo study of water radiolysis for photon, electron and ion irradiation,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 48, no. 1, pp. 11–20, 2009.
- [44] N. Autsavapromporn, J. Meesungnoen, I. Plante, and J.-P. Jay-Gerin, “Monte Carlo

- simulation study of the effects of acidity and LET on the primary free-radical and molecular yields of water radiolysis — Application to the Fricke dosimeter,” *Can. J. Chem.*, vol. 85, no. 3, pp. 214–229, 2007.
- [45] A. J. Elliot, “Rate Constants and G-Values for the Simulation of the Radiolysis of Light Water over the Range 0-300°C,” 1994.
- [46] 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.
- [47] M. A. H. De Penhoat, T. Goulet, Y. Frongillo, M. J. Fraser, P. Bernat, and J. P. Jay-Gerin, “Radiolysis of liquid water at temperatures up to 300 °c: A Monte Carlo simulation study,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 104, no. 50, pp. 11757–11770, Dec. 2000.
- [48] S. A. Rice, *Diffusion-Controlled Reactions in Solution*, vol. 25. New York: Elsevier Amsterdam, 1985.
- [49] H. S. Carslaw and J. C. Jaeger, *Conduction of Heat in Solids*, 2nd ed. London, 1959.
- [50] N. J. B. Green, M. J. Pilling, S. M. Pimblott, and P. Clifford, “Stochastic models of diffusion-controlled ionic reactions in radiation-induced spurs. 2. Low-permittivity solvents,” *J. Phys. Chem.*, vol. 93, no. 24, pp. 8025–8031, 1989.
- [51] I. Plante, “A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions. Part I: Theoretical framework and implementation,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 50, no. ORNL

report 10851, pp. 389–403, 2011.

- [52] N. Agmon, “Diffusion with back reaction,” *J. Chem. Phys.*, vol. 81, no. 6, pp. 2811–2817, 1984.
- [53] N. J. B. Green, M. J. Pilling, S. M. Pimblott, and P. Clifford, “Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track,” *J. Phys. Chem.*, vol. 94, no. 1, pp. 251–258, 1990.
- [54] P. Clifford, N. J. B. Green, and M. J. Pilling, “Analysis of the Debye-Smoluchowski equation. Approximations for high-permittivity solvents,” *J. Phys. Chem.*, vol. 88, no. 18, pp. 4171–4176, 1984.
- [55] K. M. Hong and J. Noolandi, “Solution of the Smoluchowski equation with a Coulomb potential. I. General results,” *J. Chem. Phys.*, vol. 68, no. 11, pp. 5163–5171, 1978.
- [56] T. Goulet and J. P. Jay-Gerin, “On the reactions of hydrated electrons with OH. and H₃O⁺. Analysis of photoionization experiments,” *J. Chem. Phys.*, vol. 96, no. 7, pp. 5076–5087, 1992.
- [57] W. E. Bolch *et al.*, *Monte Carlo Simulation of Indirect Damage to Biomolecules Irradiated in Aqueous Solution--The Radiolysis of Glycylglycine*, vol. 3. Tennessee: Oak Ridge National Laboratory, 1988.
- [58] 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.

- [59] P. Clifford, N. J. B. Green, M. J. Oldfield, M. J. Pilling, and S. M. Pimblott, “Stochastic models of multi-species kinetics in radiation-induced spurs,” *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases*, vol. 82, no. 9, pp. 2673–2689, 1986.
- [60] A. O. Allen, “Hugo Fricke and the Development of Radiation Chemistry: A Perspective View,” *Radiat. Res.*, vol. 17, no. 254, 1962.
- [61] K. R. Shortt, “The temperature dependence of $G(\text{Fe}^{3+})$ for the Fricke dosimeter,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 34, no. 12, pp. 1923–1926, 1989.
- [62] I. Plante, “A Monte-Carlo step-by-step simulation code of the non-homogeneous chemistry of the radiolysis of water and aqueous solutions-Part II: Calculation of radiolytic yields under different conditions of LET, pH, and temperature,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 50, no. 3, pp. 405–415, 2011.
- [63] S. Uehara, L. H. Toburen, and H. Nikjoo, “Development of a Monte Carlo track structure code for low-energy protons in water,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 77, no. 2, pp. 139–154, 2001.
- [64] H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, and A. Ito, “Monte Carlo simulation of DNA strand-break induction in supercoiled plasmid pBR322 DNA from indirect effects,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 36, no. 4, pp. 235–241, 1998.
- [65] 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.

- [66] J. R. Milligan, C. C. L. Wu, J. Y.-Y. Ng, J. A. Aguilera, and J. F. Ward, “Characterization of the Reaction Rate Coefficient of DNA with the Hydroxyl Radical,” *Radiat. Res.*, vol. 146, no. 5, p. 510, 1996.
- [67] J. R. Milligan, A. D. Arnold, and J. F. Ward, “The effect of superhelical density on the yield of single-strand breaks in γ -irradiated plasmid DNA,” *Radiat. Res.*, vol. 132, no. 1, pp. 69–73, 1992.
- [68] A. V. Vologodskii and C. R. Nicholas, “Conformational And Thermodynamic Properties of Supercoiled DNA,” *Annu. Rev. Biophys. Struct.*, no. 23, 1994.
- [69] A. M. D. and M. D. F. Konstantin V. Klenin, Alexander V. Vologodskii, Vadim V. Anshelevich, “Computer Simulation of DNA Supercoiling,” *Methods Enzymol.*, vol. 203, no. C, pp. 403–432, 1991.
- [70] E. P. Kummerle, E. A., “A computer-generated supercoiled model of the pUC19 plasmid,” *Eur Biophys*, vol. 34, no. 13–18, p. 6, 2004.
- [71] K. Klenin and J. Langowski, “Computation of writhe in modeling of supercoiled DNA,” *Biopolymers*, vol. 54, no. 5, pp. 307–317, 2000.
- [72] S. Meylan, U. Vimont, S. Incerti, I. Clairand, and C. Villagrasa, “Geant4-DNA simulations using complex DNA geometries generated by the DnaFabric tool,” *Comput. Phys. Commun.*, vol. 204, pp. 159–169, 2016.
- [73] M. Dizdaroglu and P. Jaruga, “Mechanisms of free radical-induced damage to DNA,” *Free Radic. Res.*, vol. 46, no. 4, pp. 382–419, 2012.

- [74] J. A. Nelder and R. Mead, "A Simplex Method for Function Minimization," *Comput. J.*, vol. 7, no. 4, pp. 308–313, 1965.
- [75] D. E. Charlton, H. Nikjoo, and J. L. Humm, "Calculation of Initial Yields of Single-Strand and Double-Strand Breaks in Cell-Nuclei From Electrons, Protons and Alpha-Particles," *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 56, no. 1, pp. 1–19, 1989.
- [76] H. Tomita, Y. Kai, and A. T. Kusama, "Strand Break Formation in Plasmid DNA Irradiated in Aqueous Solution: Effect of Medium Temperature and Hydroxyl Radical Scavenger Concentration," *Radiat. Res.*, vol. 36, pp. 46–55, 1995.
- [77] W. G. Burns and H. E. Sims, "Effect of radiation type in water radiolysis," *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases*, vol. 77, no. 11, pp. 2803–2813, 1981.
- [78] A. Appleby and H. A. Schwarz, "Radical and Molecular Yields in Water Irradiated by," vol. 79, no. 6, pp. 6–10, 1969.
- [79] A. R. Anderson and E. J. Hart, "Molecular product and free radical yields in the decomposition of water by protons, deuterons, and helium ions," *Radiat. Res.*, vol. 14, no. 6, pp. 689–704, 1961.
- [80] M. C. Sauer, K. H. Schmidt, E. J. Hart, C. A. Naleway, and C. D. Jonah, "LET dependence of transient yields in the pulse radiolysis of aqueous systems with deuterons and α particles," *Radiat. Res.*, vol. 70, no. 1, pp. 91–106, 1977.
- [81] A. J. Elliot, M. P. Chenier, and D. C. Ouellette, "Temperature Dependence of g Values for H₂O and D₂O irradiated with Low Linear Energy Transfer Radiation,"

- vol. 89, no. 8, pp. 1193–1197, 1993.
- [82] B. Pastina and J. A. Laverne, “Hydrogen Peroxide Production in the Radiolysis of Water with Heavy Ions,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 103, no. 40, pp. 1592–1597, 1999.
- [83] V. Wasselin-Trupin, G. Baldacchino, S. Bouffard, and B. Hickel, “Hydrogen peroxide yields in water radiolysis by high-energy ion beams at constant LET,” *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 65, no. 1, pp. 53–61, 2002.
- [84] F. Crumière, J. Vandendorre, R. Essehli, G. Blain, J. Barbet, and M. Fattahi, “LET effects on the hydrogen production induced by the radiolysis of pure water,” *Radiat. Phys. Chem.*, vol. 82, no. 1, pp. 74–79, 2013.
- [85] P. Almond, “The Dosimetry of Pulsed Radiation, ICRU Report No. 34,” *Med. Phys.*, vol. 11, no. 2, pp. 222–222, 1984.
- [86] 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.
- [87] H. Takata *et al.*, “Chromatin Compaction Protects Genomic DNA from Radiation Damage,” *PLoS One*, vol. 8, no. 10, pp. 1–11, 2013.
- [88] U. Klimczak, D. C. Ludwig, F. Mark, P. Rettberg, and D. Schulte-Frohlinde, “Irradiation of plasmid and phage DNA in water-alcohol mixtures: Strand breaks and lethal damage as a function of scavenger concentration,” *Int. J. Radiat. Biol.*, vol. 64, no. 5, pp. 497–510, 1993.

- [89] A. I. Kassis, R. S. Harapanhalli, and S. J. Adelstein, “Comparison of strand breaks in plasmid DNA after positional changes of Auger electron-emitting iodine-125,” *Radiat. Res.*, vol. 151, no. 2, pp. 167–176, 1999.
- [90] A. I. Kassis, R. S. Harapanhalli, and S. J. Adelstein, “Strand breaks in plasmid DNA after positional changes of auger electron- emitting iodine-125: Direct compared to indirect effects,” *Radiat. Res.*, vol. 152, no. 5, pp. 530–538, 1999.
- [91] R. Cowan, C. M. Collis, and G. W. Grigg, “Breakage of double-stranded DNA due to single-stranded nicking,” *J. Theor. Biol.*, vol. 127, no. 2, pp. 229–245, 1987.
- [92] L. Vyšín *et al.*, “Proton-induced direct and indirect damage of plasmid DNA,” *Radiat. Environ. Biophys.*, vol. 54, no. 3, pp. 343–352, 2015.
- [93] J. Meesungnoen, M. Benrahmoune, A. Filali-Mouhim, S. Mankhetkorn, and J.-P. Jay-Gerin, “Monte Carlo Calculation of the Primary Radical and Molecular Yields of Liquid Water Radiolysis in the Linear Energy Transfer Range 0.3–6.5 keV/?m: Application to ¹³⁷Cs Gamma Rays¹,” *Radiat. Res.*, vol. 155, pp. 269–278, 2001.
- [94] Y. Gao, Y. Zheng, and L. Sanche, “Low-energy electron damage to condensed-phase DNA and its constituents,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 15, 2021.
- [95] T. Sato, S. I. Masunaga, H. Kumada, and N. Hamada, “Microdosimetric Modeling of Biological Effectiveness for Boron Neutron Capture Therapy Considering Intra- and Intercellular Heterogeneity in ¹⁰B Distribution,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 2–11, 2018.
- [96] W. R. M. William G. Burns, “Radiation Chemistry of High-temperature (300-

410 °C),” pp. 197–215, 1981.

- [97] P. Neta, J. Grodkowski, and A. B. Ross, “Rate Constants for Reactions of Inorganic Radicals in Aqueous Solution,” *J. Phys. Chem. Ref. Data*, vol. 25, no. 3, pp. 709–1050, 1988.

Apéndice A1

Las reacciones completas de la radiólisis del agua utilizadas en simulaciones radioquímicas se muestran en la tabla A1. Esta tabla de reacciones fue tomada de [46]. Algunas de las reacciones se repiten al tener contrapartes de tipo VI.

No.	Reacción	$k_{\text{obs}} (\text{M}^{-1} \text{S}^{-1})$	R (nm)	P_{react}	Tipo
1	$\text{H} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2$	5.03×10^9	0.38	0.25 ó 0	5
2	$\text{H} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1.44×10^{10}	0.41	0.30	2
3	$\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{H}_2\text{O}$	5.15×10^7	0.40	7.9×10^{-4}	2
4	$\text{H} + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2.65×10^{10}	1.18	0.25 ó 0	5
5	$\text{H} + \text{OH}^- \rightarrow e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}$	2.51×10^7	0.52	1.9×10^{-4}	2,6
6	$\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$	1.27×10^{10}	0.36	0.31	2
7	$\text{H} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	1.00×10^{10}	0.40	0.19	2
8	$\text{H} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{HO}_2^-$	1.00×10^{10}	0.41	0.20	2
9	$\text{H} + \text{O}(^3\text{P}) \rightarrow \text{OH}$	$2.00 \times 10^{10*}$	0.30	1.00	1

10	$\text{H} + \text{O}^- \rightarrow \text{OH}^-$	$2.00 \times 10^{10*}$	0.29	1.00	1
11	$\text{H} \rightarrow \text{e}_{\text{aq}}^- + \text{H}^+$	5.94_{\ddagger}^*	-	-	6
12	$\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	4.40×10^9	0.44	0.38	2
13	$\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$	2.88×10^7	0.43	8.1×10^{-4}	2
14	$\text{OH} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H} + \text{H}_2\text{O}$	4.17×10^7	0.36	9.9×10^{-4}	2
15	$\text{OH} + \text{e}_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{OH}^-$	2.95×10^{10}	0.72	0.49	2
16	$\text{OH} + \text{OH}^- \rightarrow \text{O}^- + \text{H}_2\text{O}$	1.27×10^{10}	0.55	0.19	2, 6
17	$\text{OH} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$	9.49×10^9	0.43	0.45	2
18	$\text{OH} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^-$	1.02×10^{10}	0.44	0.58	2
19	$\text{OH} + \text{OH}_2^- \rightarrow \text{HO}_2 + \text{OH}^-$	8.32×10^9	0.47	0.42	2
20	$\text{OH} + \text{O}({}^3\text{P}) \rightarrow \text{HO}_2$	$2.00 \times 10^{10*}$	0.63	1.00	1
21	$\text{OH} + \text{O}^- \rightarrow \text{HO}_2^-$	7.61×10^9	0.47	0.29	2
22	$\text{OH} + \text{O}_3^- \rightarrow \text{O}_2^- + \text{HO}_2$	$8.50 \times 10^9 \ddagger$	0.42	0.42	2
23	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{e}_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{OH} + \text{OH}^-$	1.41×10^{10}	0.71	0.14	2
24	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}^- \rightarrow \text{HO}_2^- + \text{H}_2\text{O}$	1.27×10^{10}	0.54	0.20	2, 6
25	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}({}^3\text{P}) \rightarrow \text{H} + \text{OH}$	$1.27 \times 10^6 \ddagger$	0.41	4.0×10^{-4}	2
26	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}^- \rightarrow \text{HO}_2 + \text{OH}^-$	5.55×10^8	0.46	1.5×10^{-2}	2
27	$\text{H}_2 + \text{O}({}^3\text{P}) \rightarrow \text{H} + \text{OH}$	$4.80 \times 10^3*$	0.34	1.3×10^{-7}	2
28	$\text{H}_2 + \text{O}^- \rightarrow \text{H} + \text{OH}^-$	1.21×10^8	0.39	2.6×10^{-3}	2

29	$e_{aq^-} + e_{aq^-} \rightarrow H_2 + 2 OH^-$	6.36×10^9	1.00	0.25	6	5
30	$e_{aq^-} + H^+ \rightarrow H$	2.11×10^{10}	0.75	3.8×10^{-2}		4, 6
31	$e_{aq^-} + O_2 \rightarrow O_2^-$	1.84×10^{10}	0.67	0.23		2
32	$e_{aq^-} + HO_2 \rightarrow HO_2^-$	1.28×10^{10}	0.1	0.13		2
33	$e_{aq^-} + O_2^- \rightarrow H_2O_2 + 2 OH^-$	1.28×10^{10}	0.72	0.38		4
34	$e_{aq^-} + HO_2^- \rightarrow H_2O_2$	3.51×10^9	0.75	7.0×10^{-2}		4
35	$e_{aq^-} + O^- \rightarrow 2 OH^-$	2.31×10^{10}	0.75	0.96		4
36	$e_{aq^-} + H_2O \rightarrow H + OH^-$	15.8	-	-		6
37	$H^+ + OH^- \rightarrow H_2O$	1.13×10^{11}	0.58	1.00		3, 6
38	$H^+ + O_2^- \rightarrow HO_2$	4.78×10^{10}	0.47	0.27		4, 6
39	$H^+ + HO_2^- \rightarrow H_2O_2$	4.78×10^{10}	0.50	0.27		4, 6
40	$H^+ + O^- \rightarrow OH$	4.78×10^{10}	0.50	0.24		4, 6
41	$H^+ + O_3^- \rightarrow OH + O_2$	9.0×10^{10}	0.61	1.00		3, 6
42	$OH^- + HO_2 \rightarrow O_2^- + H_2O$	1.27×10^{10}	0.54	0.20		2, 6
43	$OH^- + O(^3P) \rightarrow HO_2^-$	4.20×10^8	0.53	5.2×10^{-3}		2, 6
44	$O_2 + O(^3P) \rightarrow O_3$	4.00×10^9	0.37	0.18		2
45	$O_2 + O^- \rightarrow O_3^-$	3.70×10^9	0.42	0.13		2
46	$HO_2 + HO_2 \rightarrow H_2O_2 + O_2$	6.76×10^5	0.42	3.9×10^{-5}		2
47	$HO_2 + O_2^- \rightarrow O_2 + HO_2^-$	7.48×10^7	0.43	2.3×10^{-3}		2

48	$\text{HO}_2 + \text{O}(^3\text{P}) \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}$	$2.00 \times 10^{10*}$	0.62	1.00	1
49	$\text{HO}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2^-$	$7.15 \times 10^5*$	-	-	6
50	$\text{O}_2^- + \text{O}^- \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{OH}^-$	$6.00 \times 10^5\dagger$	0.47	6.3×10^{-2}	4
51	$\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HO}_2 + \text{OH}^-$	0.15	-	-	6
52	$\text{HO}_2^- + \text{O}(^3\text{P}) \rightarrow \text{OH} + \text{O}_2^-$	$5.30 \times 10^9\dagger$	0.45	0.259	2
53	$\text{HO}_2^- + \text{O}^- \rightarrow \text{OH}^- + \text{O}_2^-$	$3.50 \times 10^8\dagger$	0.50	3.4×10^{-2}	4
54	$\text{HO}_2^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{OH}^-$	1.36×10^6	-	-	6
55	$\text{O}(^3\text{P}) + \text{O}(^3\text{P}) \rightarrow \text{O}_2$	$2.20 \times 10^{10*}$	1.45	1.00	1
56	$\text{O}(^3\text{P}) + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{OH}$	$1.90 \times 10^3*$	-	-	6
57	$\text{O}^- + \text{O}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{OH}^-$	$9.00 \times 10^8\dagger$	0.50	0.16	4
58	$\text{O}^- + \text{O}_3^- \rightarrow 2\text{O}_2^-$	$7.00 \times 10^8\dagger$	0.45	7.8×10^{-2}	4
59	$\text{O}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH} + \text{OH}^-$	1.36×10^6	-	-	6
60	$\text{O}_3^- \rightarrow \text{O}^- + \text{O}_2$	$2.66 \times 10^3*$	-	-	6

Tabla A1: Lista de reacciones químicas completas para la radiólisis del agua pura. Las tasas de reacción fueron obtenidas de * William G. Burns (1981), † Bjergbakke et. al. (1989), * Neta, Grodkowski, & Ross (1988) . De no tener símbolo, fueron obtenidas de [45]

Apéndice A2

Artículo 1



Independent reaction times method in Geant4-DNA: Implementation and performance

José Ramos-Méndez^{2,1}

Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, CA 94115, USA

Wook-Geun Shin

Centre d'Études Nucléaires de Bordeaux Gradignan, Université de Bordeaux, CNRS/IN2P3, UMR5797, Gradignan 33175, France

Department of Radiation Convergence Engineering, Yonsei University, Wonju 26493, Korea

Mathieu Karamitros

Radiation Laboratory, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556, USA

Jorge Domínguez-Kondo

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla PUE 72000, Mexico

Ngoc Hoang Tran and Sebastien Incerti

Centre d'Études Nucléaires de Bordeaux Gradignan, Université de Bordeaux, CNRS/IN2P3, UMR5797, Gradignan 33175, France

Carmen Villagrasa and Yann Perrot

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, IRSN, BP17, Fontenay-aux-Roses 92262, France

Václav Štěpán

Department of Radiation Dosimetry, Nuclear Physics Institute of the CAS, Prague, Czech Republic

Shogo Okada

KEK, 1-1, Oho, Tsukuba, Ibaraki 305-0801, Japan

Eduardo Moreno-Barbosa

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla PUE 72000, Mexico

Bruce Faddegon

Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, CA 94115, USA

(Received 10 July 2020; revised 7 September 2020; accepted for publication 13 September 2020; published xx xxxx xxxx)

Purpose: The simulation of individual particle tracks and the chemical stage following water radiolysis in biological tissue is an effective means of improving our knowledge of the physico-chemical contribution to the biological effect of ionizing radiation. However, the step-by-step simulation of the reaction kinetics of radiolytic species is the most time-consuming task in Monte Carlo track-structure simulations, with long simulation times that are an impediment to research. In this work, we present the implementation of the independent reaction times (IRT) method in Geant4-DNA Monte Carlo toolkit to improve the computational efficiency of calculating G-values, defined as the number of chemical species created or lost per 100 eV of deposited energy.

Methods: The computational efficiency of IRT, as implemented, is compared to that from available Geant4-DNA step-by-step simulations for electrons, protons and alpha particles covering a wide range of linear energy transfer (LET). The accuracy of both methods is verified using published measured data from fast electron irradiations for $^{\bullet}\text{OH}$ and e_{aq}^{-} for time-dependent G-values. For IRT, simulations in the presence of scavengers irradiated by cobalt-60 γ -ray and 2 MeV protons are compared with measured data for different scavenging capacities. In addition, a qualitative assessment comparing measured LET-dependent G-values with Geant4-DNA calculations in pure liquid water is presented.

Results: The IRT improved the computational efficiency by three orders of magnitude relative to the step-by-step method while differences in G-values by 3.9% at 1 μs were found. At 7 ps, $^{\bullet}\text{OH}$ and e_{aq}^{-} yields calculated with IRT differed from recent published measured data by $5\% \pm 4\%$ and $2\% \pm 4\%$, respectively. At 1 μs , differences were $9\% \pm 5\%$ and $6\% \pm 7\%$ for $^{\bullet}\text{OH}$ and e_{aq}^{-} , respectively. Uncertainties are one standard deviation. Finally, G-values at different scavenging capacities and LET-dependent G-values reproduced the behavior of measurements for all radiation qualities.

Conclusion: The comprehensive validation of the Geant4-DNA capabilities to accurately simulate the chemistry following water radiolysis is an ongoing work. The implementation presented in this work is a necessary step to facilitate performing such a task. © 2020 American Association of Physicists in Medicine [https://doi.org/10.1002/mp.14490]

Key words: Geant4-DNA, independent reaction times, LET, Monte Carlo, radiolysis, track-structure

LET-Dependent Intertrack Yields in Proton Irradiation at Ultra-High Dose Rates Relevant for FLASH Therapy

J. Ramos-Méndez,¹ N. Domínguez-Kondo,⁶ J. Schuemann,⁷ A. McNamara,⁷ E. Moreno-Barbosa⁸ and Bruce Faddegon⁷

¹ Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California; ⁶ Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, Mexico; and ⁷ Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Ramos-Méndez, J., Domínguez-Kondo, N., Schuemann, J., McNamara, A., Moreno-Barbosa, E. and Faddegon, B. LET-Dependent Intertrack Yields in Proton Irradiation at Ultra-High Dose Rates Relevant for FLASH Therapy. *Radiat. Res.* 194, 351–362 (2020).

FLASH radiotherapy delivers a high dose (≥ 10 Gy) at a high rate (≥ 40 Gy/s). In this way, particles are delivered in pulses as short as a few nanoseconds. At that rate, intertrack reactions between chemical species produced within the same pulse may affect the heterogeneous chemistry stage of water radiolysis. This stochastic process suits the capabilities of the Monte Carlo method, which can model intertrack effects to aid in radiobiology research, including the design and interpretation of experiments. In this work, the TOPAS-nBio Monte Carlo track-structure code was expanded to allow simulations of intertrack effects in the chemical stage of water radiolysis. Simulation of the behavior of radiolytic yields over a long period of time (up to 50 s) was verified by simulating radiolysis in a Fricke dosimeter irradiated by ^{60}Co γ rays. In addition, LET-dependent G values of protons delivered in single squared pulses of widths, 1 ns, 1 μs and 10 μs , were obtained and compared to simulations using no intertrack considerations. The Fricke simulation for the calculated G value of Fe^{2+} ion at 50 s was within 0.4% of the accepted value from ICRU Report 34. For LET-dependent G values at the end of the chemical stage, intertrack effects were significant at LET values below 2 keV/ μm . Above 2 keV/ μm the reaction kinetics remained limited locally within each track and thus, effects of intertrack reactions remained low. Therefore, when track structure simulations are used to investigate the biological damage of FLASH irradiation, these intertrack reactions should be considered. The TOPAS-nBio framework with the expansion to intertrack chemistry simulation provides a useful tool to assist in this task. © 2020 by Radiation Research Society

INTRODUCTION

Monte Carlo simulations for particle transport typically follow one particle at a time as it traverses the material along its trajectory. The shower induced by each initial particle is a computationally independent event or history. This approach is reasonable when the physical interactions of one history do not impact another. In conventional radiotherapy this assumption even holds for individual particles belonging to the same history, studied with biophysical simulations on a step-by-step basis (following all ionizations) at the nanometer scale. In this scenario, for typical clinical dose rates, several particles may interact in close spatial proximity within a single cell nucleus without impacting each other, in part due to the separation of particles in time. Radiation treatments are spread out over minutes, while physics events occur within femtoseconds, preserving the independence of each simulated particle track. When chemical reactions of reactive oxygen species (ROS) induced by radiolysis are considered, the assumption of independence still applies because the time lapse of the non-homogeneous chemical stage of each history (10^{-7} – 10^{-8} s) (*1*) is much shorter than the time delay between subsequent histories (conventional dose rates are ≤ 0.03 Gy/s). The likelihood of the ROS created by one history reacting with the ROS created by another is negligible in clinical or environmental exposures. ROS are scavenged within nanosecond (ns) in cells (*2*), and the heterogeneous chemistry of radiolysis ends within the first microsecond after the initiating radiation interaction.

This all changes with FLASH radiotherapy (FLASH-RT). This technique delivers a relatively high dose (10 Gy or more) at a very high dose rate (> 40 Gy/s) (*3, 4*). FLASH-RT, in some cases, has shown greatly reduced normal tissue toxicities without affecting tumor control in animal systems (*3, 5–7*). However, comparison between tumor control probability for FLASH and conventional radiotherapy has not been published, since assays in animal systems are typically terminated within days whereas at least one year of follow-up is recommended (*7*). Studies initially done

¹ Address for correspondence: Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, 1600 Divisadero Street, Suite HM006, San Francisco, CA 94115; email: Jose.RamosMendez@ucsf.edu.



PAPER

TOPAS-nBio validation for simulating water radiolysis and DNA damage under low-LET irradiation

J Ramos-Méndez¹, J A LaVerne², N Dominguez-Kondo³, J Milligan⁴, V Štěpán⁵, K Stefanová⁵, Y Perrot⁶, C Villagrana⁶, W-G Shin⁷, S Incerti⁸, A McNamara⁹, H Paganetti⁹, J Perl¹⁰, J Schuemann¹⁰ and B Faddegon¹¹

¹ Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, CA 94115, United States of America

² Radiation Laboratory and Department of Physics, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556, United States of America

³ Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla 72000, Mexico

⁴ Department of Basic Sciences, School of Medicine, Loma Linda University, Loma Linda, CA, 92350, United States of America

⁵ Department of Radiation Dosimetry, Nuclear Physics Institute of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic

⁶ Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants, Institut de Radioprotection et Sécurité Nucléaire, Fontenay aux Roses, BP. 17, F-92262, France

⁷ Department of Radiation Oncology, Seoul National University Hospital, Seoul 03080, Republic of Korea

⁸ Univ. Bordeaux, CNRS, CENBG, UMR 5797, F-33170 Gradignan, France

⁹ Department of Radiation Oncology, Physics Division, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, United States of America

¹⁰ SLAC National Accelerator Laboratory, Menlo Park, CA, United States of America

E-mail: jose.RamosMendez@ucsf.edu

Keywords: TOPAS-nBio, validation, radiation chemistry, track structure, DNA damage, plasmid DNA, Geant4-DNA

Abstract

The chemical stage of the Monte Carlo track-structure simulation code Geant4-DNA has been revised and validated. The root-mean-square (RMS) empirical parameter that dictates the displacement of water molecules after an ionization and excitation event in Geant4-DNA has been shortened to better fit experimental data. The pre-defined dissociation channels and branching ratios were not modified, but the reaction rate coefficients for simulating the chemical stage of water radiolysis were updated. The evaluation of Geant4-DNA was accomplished with TOPAS-nBio. For that, we compared predicted time-dependent G values in pure liquid water for $\cdot\text{OH}$, e_{aq}^- and H_2 with published experimental data. For H_2O_2 and H , simulation of added scavengers at different concentrations resulted in better agreement with measurements. In addition, DNA geometry information was integrated with chemistry simulation in TOPAS-nBio to realize reactions between radiolytic chemical species and DNA. This was used in the estimation of the yield of single-strand breaks (SSB) induced by ^{137}Cs γ -ray radiolysis of supercoiled pUC18 plasmids dissolved in aerated solutions containing DMSO. The efficiency of SSB induction by reaction between radiolytic species and DNA used in the simulation was chosen to provide the best agreement with published measurements. An RMS displacement of 1.24 nm provided agreement with measured data within experimental uncertainties for time-dependent G values and under the presence of scavengers. SSB efficiencies of 24% and 0.5% for $\cdot\text{OH}$ and H , respectively, led to an overall agreement of TOPAS-nBio results within experimental uncertainties. The efficiencies obtained agreed with values obtained with published non-homogeneous kinetic model and step-by-step Monte Carlo simulations but disagreed by 12% with published direct measurements. Improvement of the spatial resolution of the DNA damage model might mitigate such disagreement. In conclusion, with these improvements, Geant4-DNA/TOPAS-nBio provides a fast, accurate, and user-friendly tool for simulating DNA damage under low linear energy transfer irradiation.

1. Introduction

A reliable way to study the underlying channels of radiobiological damage is mechanistic modeling. The modeling task is accomplished with Monte Carlo track-structure (MCTS) codes that have the capability of

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DNA damage modeled with Geant4-DNA: effects of plasmid DNA conformation and experimental conditions.

D-Kondo N¹, Moreno-Barbosa E¹, Štěpán V², Stefanová K², Perrot Y³, Villagrasa C³, Incerti S⁴, De Celis Alonso B¹, Schuemann J⁵, Faddegon B⁶, Ramos-Méndez J^{6*}

¹Faculty of Mathematics and Physics Sciences, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Mexico.

²Department of Radiation Dosimetry, Nuclear Physics Institute of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic.

³Laboratoire de Dosimétrie des Rayonnements Ionisants, Institut de Radioprotection et Sécurité Nucléaire, Fontenay aux Roses, BP. 17, 92262, France

⁴Univ. Bordeaux, CNRS/IN2P3, CENBG, UMR 5797, F-33170 Gradignan, France.

⁵Physics Division, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

⁶University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California, USA.

*Corresponding author.

Abstract:

The Monte Carlo track-structure code Geant4-DNA offers the means to simulate the pre-chemical and chemical stages of water radiolysis, allowing users to study the response of biological tissue to ionizing radiation and the underlying radiation chemistry processes.

In this work, Geant4-DNA was extended to estimate the efficiency of DNA single strand break (SSB) yields of pUC19 plasmids (2686 bps), dissolved in a buffered solution of DMSO which was irradiated by ⁶⁰Co or ¹³⁷Cs γ -rays. A comprehensive evaluation of SSB yields was performed considering DMSO and DNA concentration as well as plasmids superhelix densities. The Geant4-DNA Independent Reaction Times (IRT) algorithm was extended to score the fraction of supercoiled, relaxed and linearized plasmid fractions as a function of the absorbed dose. The comparison with published data of the dose response of SSB and double strand break (DSB) yields was performed.

The estimated SSB efficiencies from indirect action for \bullet OH and H \bullet were 13.77% and 0.74% respectively, in reasonable agreement with published values of 12% and 0.8%. The SSB yields as a function of DMSO concentration, DNA concentration and super helix density recreated the expected published experimental behaviors within 5%, one standard deviation. The dose response of SSB and DSB yields agreed with published measurements within 5%, one standard deviation.

We demonstrated that the developed extension of IRT in Geant4-DNA facilitated the reproduction of experimental conditions leading to a satisfactory agreement with measure data, facilitating its use in radiobiological applications.

1. Introduction



HHS Public Access

Author manuscript

Phys Med Biol. Author manuscript; available in PMC 2019 September 06.

Published in final edited form as:

Phys Med Biol. ; 63(17): 175018. doi:10.1088/1361-6560/aad8eb.

Geometrical structures for radiation biology research as implemented in the TOPAS-nBio toolkit

Aimee L. McNamara¹, José Ramos-Méndez², Joseph Peri³, Kathryn Held¹, Naoki Dominguez⁴, Eduardo Moreno⁴, Nicholas T. Henthorn⁵, Karen J. Kirkby^{5,6}, Sylvain Meylan⁷, Carmen Villagrasa⁷, Sebastien Incerti⁸, Bruce Faddegon², Harald Paganetti¹, and Jan Schuemann¹

¹Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 30 Fruit St, Boston, MA 02114, USA

²University of California San Francisco Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California, USA

³SLAC National Accelerator Laboratory, Menlo Park, California, USA

⁴Department of Mathematics and Physics Sciences, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Mexico

⁵Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, UK

⁶The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

⁷IRSN, Institute de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France

⁸Université Bordeaux 1, CNRS/IN2P3, Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux Gradignan, CENBG, Chemin du Solarium, Gradignan, France

Abstract

Computational simulations, such as Monte Carlo track structure simulations, offer a powerful tool for quantitatively investigating radiation interactions within cells. The modelling of the spatial distribution of energy deposition events as well as diffusion of chemical free radical species, within realistic biological geometries, can help provide a comprehensive understanding of the effects of radiation on cells. Track structure simulations, however, generally require advanced computing skills to implement. The TOPAS-nBio toolkit, an extension to TOPAS (TOol for Particle Simulation), aims to provide users with a comprehensive framework for radiobiology simulations, without the need for advanced computing skills. This includes providing users with an extensive library of advanced, realistic, biological geometries ranging from the micrometer scale (e.g., cells and organelles) down to the nanometer scale (e.g., DNA molecules and proteins). Here we present the geometries available in TOPAS-nBio.

amcnamara2@mgh.harvard.edu.