

Estudio computacional de la dinámica estructural del ADN, posterior a su interacción con radiación ionizante

Informe Final de Pasantía



**UNIVERSIDAD DISTRITAL
FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS**

Autor: Jaiver Estiven Salazar Ortiz

Supervisor: Edwin Munévar

Co-Supervisor: Alfonso Leyva

Proyecto Curricular de Licenciatura en Física

Facultad de Ciencias y Educación

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

31 de octubre de 2019

“Now I’m a scientific expert;
that means I know nothing
about absolutely everything.”

— Arthur C. Clarke, 2001: A
Space Odyssey

Agradecimientos

Este trabajo marca una cumbre en mi vida y una transición de la que considero hasta el momento la mejor etapa de la misma hacia un futuro con infinitas posibilidades debido a lo que he aprendido en estos años, las experiencias tanto buenas como malas con todas las personas que llegue a conocer, junto con todo el apoyo que he recibido el cual sinceramente no siento que merezca.

Esto no habría sido posible sin el amor incondicional de mis padres, de mi hermano, y demás familiares.

Quiero agradecer especialmente a los Profesores Edwin Munévar y Alfonso Leyva quienes siempre estuvieron para apoyarme y nunca desistieron con mi aprendizaje.

A todos ellos:
No tengo las palabras suficientes para describir cuanto les debo.

Jaiver Estiven Salazar Ortiz

Bogotá D.C 22.10.2019

Índice

Índice de figuras	III
1 Consideraciones	1
1.1 Justificación	1
1.2 Objetivos	1
1.2.1 Objetivo General	1
1.2.2 Objetivos Específicos	1
1.2.3 Resultados alcanzados	1
2 Una revisión al ADN	3
2.1 Historia del ADN	3
2.2 Estructura del ADN	4
2.2.1 Daño inducido por radiación al ADN	5
2.2.1.1 Rompimientos simples	6
2.2.1.2 Rompimientos dobles	6
2.2.1.3 Daño base	6
2.2.1.4 Dímeros de pirimidina	7
2.3 Daño Celular	7
2.3.1 Reparación del ADN	8
2.3.1.1 Reparación por escisión	8
2.3.1.2 Reparación de rompimientos dobles	8
2.3.1.2.1 Recombinación homologa	9
2.3.1.2.2 Recombinación no homologa	9
2.3.2 Mecanismos de defensa	9
2.3.2.1 Contra las especies reactivas de oxígeno	9
2.3.2.2 Un grupo de células dañadas por ADN	9
2.3.2.3 Puntos de control en el ciclo celular	9
2.3.3 Respuesta adaptativa	10
3 Interacción radiación-materia	11
3.1 Interacciones de fotones en la materia	11
3.1.1 Dispersión de Compton(Dispersión incoherente)	11
3.1.2 Dispersión de Rayleigh(Dispersión coherente)	11
3.1.3 Efecto fotoeléctrico	12
3.1.4 Producción de pares	13
3.1.4.1 Producción nuclear de pares	14
3.1.4.2 Producción electrónica de pares	14
3.1.4.3 Reacciones fotonucleares	14
3.1.5 Interacciones de partículas cargadas en la materia	15
3.1.5.1 Colisión de radiación($b \ll a$)	15

3.1.5.2	Bremsstrahlung	15
3.1.5.3	Colisión fuerte($b \approx a$)	16
3.1.5.4	Colisión debil($b \gg a$)	16
4	GEANT4	18
4.1	PDB4DNA	18
4.1.1	PDB	18
4.1.2	pdb reader	19
4.1.3	Visualización	19
4.1.4	Simulación	19
4.1.5	Algoritmo para encontrar el átomo más cercano	21
4.1.6	Rompimientos simples y dobles	22
4.1.7	Archivos Relevantes	23
4.1.7.1	PhysicsList	23
4.1.7.2	PDBlib	23
4.1.7.3	DetectorConstruction	23
4.1.7.4	SteppingAction	24
5	Explorando PDB4DNA	25
6	Conclusiones	38
A	Anexo	39
B	Anexo	40
	Referencias	42

Índice de figuras

1	Fotografía cristalográfica del ADN	4
2	Diagrama esquemático del ADN	5
3	Esquema rompimientos simples y dobles	6
4	Esquema Daño base y Dímeros	7
5	Efecto Compton	12
6	Dispersión de Rayleigh	12
7	Efecto fotoeléctrico	13
8	Producción nuclear de pares	14
9	Producción electrónica de pares	14
10	Reacción fotonuclear	15
11	Colisión de radiación	16
12	Colisión fuerte	16
13	Colisión débil o suave	17
14	Esquema de un PDB	19
15	Barycentros	20
16	VDW	20
17	Residuos	20
18	Caja delimitadora	21
19	Esferas ligadas y nucleótidos	21
20	Esquema rompimientos simples y dobles en el ADN	22
21	Histograma de Root	22
22	Diagrama de flujo de PDB4DNA	23
23	Molécula de ADN 1ZBB	25
24	Molécula de ADN 1FZX	25
25	Puntos de deposición de energía 1ZBB	28
26	Rompimientos de 1ZBB, azúcar-base, fosfato-azúcar (e^-)	28
27	Rompimientos simples y dobles para 1ZBB (e^-)	30
28	Rompimientos simples y dobles para 1ZBB (<i>proton</i>)	31
29	Rompimientos simples y dobles para 1FZX (e^-)	32
30	Rompimientos simples y dobles para 1FZX (<i>proton</i>)	33
31	Comparación de centros de masa y baricentros en Geant4 1ZBB	34
32	Comparación de centros de masa y baricentros en Geant4 1FZX	34
33	Baricentros en x vs centros de masa en x para 1ZBB	35
34	Baricentros en y vs centros de masa en y para 1ZBB	35
35	Baricentros en z vs centros de masa en z para 1ZBB	36
36	Baricentros en x vs centros de masa en x para 1FZX	36
37	Baricentros en y vs centros de masa en y para 1FZX	37
38	Baricentros en z vs centros de masa en z para 1FZX	37

1. Consideraciones

1.1. Justificación

El siguiente trabajo fue llevado a cabo en la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá D.C, en colaboración con los profesores Edwin Munévar y Alfonso Leyva. El estudio del ADN es fundamental hoy día, comprender y evaluar el daño de este, junto con sus subsecuentes efectos biológicos tiene un sin fin de aplicaciones en las que se encuentran el tratamiento del cáncer, la protección radiológica, modificación de genes, etc. Este trabajo se basa en la interacción del ADN con la radiación y de su estudio con herramientas computacionales con el fin de entender más de como son las interacciones y los diversos fenómenos que acompañan.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

- Estudiar el efecto de la radiación ionizante sobre los enlaces químicos que definen la estructura tridimensional de una macromolécula de ADN.

1.2.2. Objetivos Específicos

- A partir de un código base “Geant4-DNA” estructurar un programa que permita realizar apropiadamente la simulación del ADN y su interacción con radiación ionizante.
- Basados en los resultados de la simulación se determina los efectos de la radiación sobre la estructura misma de la bio-macromolécula
- Mediante el análisis de los resultados obtenidos, tener la debida dinámica propia de la bio-macromolécula luego de haber sido irradiada.

1.2.3. Resultados alcanzados

En base al proyecto de grado junto con su debido cronograma de actividades se obtuvieron los siguientes resultados:

- Se construyo un referente bibliográfico a partir de diferentes fuentes de información tales como artículos, libros y manuales, con el fin de establecer los conceptos necesarios y tener la información adecuada.
- Se realizo el debido entrenamiento del software, entre lo que se encuentra el uso de ROOT para generar histogramas, VMD(**V**isual **M**olecular **D**inamics) un software desarrollado por la universidad Illinois para la visualización de moléculas, GEANT4 toolkit para el estudio de partículas cargadas a través de la materia y por ultimo Gromacs un software encargado de la simulación de la dinámica molecular de sistemas en los que se encuentran proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

- Se estudio y se modificó un ejemplo muy específico y complejo de Geant4 conocido como pdb4dna, de este se obtuvieron diversos resultados para el análisis de una macromolécula de ADN.

2. Una revisión al ADN

El ácido desoxirribonucleico conocido comúnmente como ADN debido a sus siglas, es una molécula compleja que se encuentra en todos los seres vivos junto con algunos virus, tiene la información necesaria para construir y mantener un organismo, además de que si el organismo lo quiere tiene la función de ser la unidad primaria de la herencia.

El objetivo de este capítulo es dar una breve introducción de cómo está compuesto el ADN, su historia, su estrecha relación con la radiación, los efectos que puede generar el alterarlo, y los diversos mecanismos asociados al ADN junto a las células para reparar daños e impedir algún mal funcionamiento.

2.1. Historia del ADN

La epopeya del ADN tiene sus inicios en 1869 con un bioquímico llamado Friedrich Miescher, quien estaba interesado en la estructura química de las fascinantes unidades fundamentales de la vida conocidas como células. Miescher viajaba todos los días a la clínica más cercana para tomar las vendas sucias, esto debido a que estaban recubiertas de pus (lo cual era una buena fuente de leucocitos), añadiendo álcali hizo que los núcleos se abrieran liberando sus componentes, de esta manera Miescher extrajo un componente (ADN), al que el nombre nucleína, realizando un análisis de esta nucleína mostró que era un ácido que contenía fósforo y por tanto no calificaba en los grupos conocidos en ese momento como carbohidratos y proteínas, este fue clasificado como un ácido nucleico y su relevancia biológica no fue descubierta hasta mucho tiempo después [1].

En 1928 Fredrick Griffith realizaba una investigación con neumococos, tenía dos tipos de muestras: la primera patógena fue cultivada en placas de Petri conocido como S(smooth-suave) debido a su apariencia, la segunda inofensiva y conocida como R(rough-áspero), Griffith descubrió que al añadir un extracto de los neumococos tipos S al tipo R, este último podría heredar las propiedades del tipo S, este fenómeno recibió el nombre de “principio de transformación” e indicaba que el extracto contenía la molécula de la herencia.

Oswald Avery junto con MacLeod y McCarty demostraron que la sustancia efectiva en el experimento de Griffiths era la molécula de ADN y que a su vez, era el portador de genes en la célula, también es importante mencionar que Alfred Hershey y Martha Chase quienes confirmaron la conclusión en 1952 mediante experimentos con trazadores radioactivos[7].

Es relevante mencionar otros aportes significativos:

1. Erwin Chargaff encontró una regularidad peculiar en los ratios de las bases de los nucleótidos.
2. Sven Furberg trabajo en la estructura de los componentes del ADN, encontró que la base plana (plano de la citosina) era perpendicular a la molécula de azúcar.
3. Rosalind Franklin logro distinguir dos tipos de ADN dependiendo de la hidratación y que ambos tenían estructura helicoidal mediante cristalografía, véase figura 1.

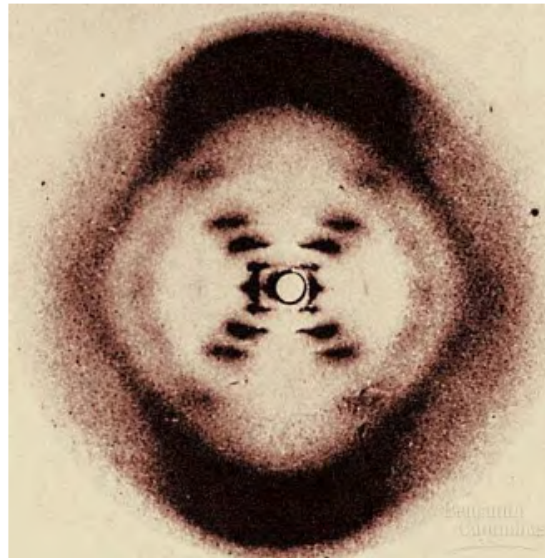


Figura 1: Fotografía cristalográfica del ADN tomada por Rosalind Franklin en 1952

El último paso hacia la estructura del ADN fue llevado a cabo por James Watson y Francis Crick en el laboratorio de Cavendish en Francia, juntos trabajaron en diferentes modelos de la molécula de ADN, en 1953 publicaron un artículo en la prestigiosa revista *Nature* titulado: "molecular Structure of Nucleid Acids", el artículo solo tenía una página, pero era de un impacto significativo debido al modelo de ADN que contenía, un modelo de doble hélice (figura 2), además de esto, sugerían que el emparejamiento específico que habían postulado intuía un posible mecanismo para copiar material genético.

2.2. Estructura del ADN

el ADN es una molécula compuesta por dos largas cadenas, estas cadenas están formadas de múltiples nucleótidos y cada nucleótido se compone de una base, una molécula de azúcar, y un grupo fosfato.

El código genético del ADN está representado por grupos de cuatro tipos de base con secuencias específicas. En el ADN, el azúcar es desoxirribosa, y está unida a un grupo fosfato, la base puede ser adenina (A), citosina (C), guanina (G), o timina (T), los nucleótidos están unidos covalentemente en una cadena mediante azúcar y fosfatos, y forman una estructura en forma de cadena alternando azúcar-fosfato-azúcar-fosfato. La



Figura 2: Diagrama esquemático del ADN publicado por Watson y Crick en 1953, imagen tomada de [12].

estructura tridimensional del ADN (Doble hélice) surge de las características químicas y estructurales de las dos cadenas de nucleótidos. Debido a que las dos cadenas se sostienen juntas debido a los enlaces de hidrógenos entre las bases (A y T; G y C), todas las bases se encuentran en el lado interno de las hélices mientras que los grupos azúcar fosfato en la parte exterior[6].

2.2.1. Daño inducido por radiación al ADN

Cualquier forma de radiación tiene el potencial de interactuar con estructuras claves como lo son los átomos para generar ionización, una vez suceda esto se inician eventos en cadena que llevan a cambios biológicos, estos efectos biológicos presentes en algún ser vivo debido a la radiación son relacionados a daños en el ADN.

Esto se conoce como acción directa de la radiación, y es el proceso dominante para radiación con gran cantidad de transferencia lineal de energía (LET) tales como partículas α o neutrones[6].

Por otro lado, se tiene la acción indirecta de la radiación, este tipo de daño se ha demostrado mediante múltiples investigaciones[9], la radiación puede interactuar con los átomos de moléculas de una célula (particularmente con agua) para producir radicales libres, los cuales se pueden difundir lo suficientemente lejos para interactuar con objetivos críticos y causar daños, los radicales libres tienen electrones desapareados lo que causa gran reactividad química. La mayoría de la energía depositada en células es inicialmente absorbida por el componente principal de las células, el agua, esto conlleva a una producción rápida de oxidantes y reductores de radicales hidroxilos reactivos. Los radicales hidroxilos pueden difundirse lo suficiente para interactuar con el ADN y causar daños. Afortunadamente, algunos sistemas defensivos o respuestas en las células pueden proteger a las células de los daños[6].

Evidencia acumulada en estudios radiológicos [8],[6], sugieren al ADN como el objetivo sensible a la radiación. Esto se traduce en lesiones o modificaciones a genes y cromosomas, entender estos cambios son fundamentales para investigar y comprender la carcinogénesis, la muerte celular inducida por la radiación, y la transformación celular.

2.2.1.1. Rompimientos simples Un rompimiento simple es un rompimiento en un enlace peptídico, es decir azúcar fosfato, este daño es usualmente fácil de reparar, ciertos experimentos han demostrado que aproximadamente el 90 % de los rompimientos simples son reparados en el curso de una hora a una temperatura de $37^{\circ}C$ [7]

2.2.1.2. Rompimientos dobles Este tipo de daño involucra las dos cadenas del ADN, Si el enlace peptídico se rompe a cada lado dentro de una distancia de unos cuantos pares base se presentará un rompimiento doble, estos suelen estar relacionados con muerte celular y daño a los cromosomas.

Los rompimientos dobles son posibles de reparar, sin embargo, es mucho más difícil de reparar que un rompimiento simple, la molécula de ADN contiene proteínas que soportan la estructura y previene que las piezas se caigan incluso cuando un rompimiento ocurre en ambas cadenas del ADN, de hecho, existen un numero de mecanismos que organismos complejos (como los humanos) han evolucionado para reparar los rompimientos dobles[7].

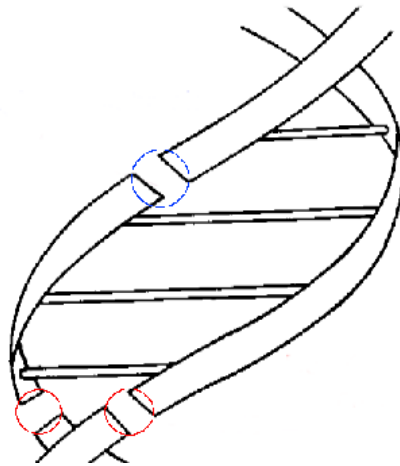


Figura 3: Rompimiento doble en rojo y rompimiento simple en azul, adaptada de [7]

2.2.1.3. Daño base Como resultado de un fallo al reparar o de una falta de reparación, el codon(una secuencia de tres nucleótidos) alterado puede insertar un aminoácido incorrecto en la proteína y a su vez, la proteína modificada podría no funcionar correctamente, Si una base es alterada, la información puede cambiar o perderse, es conveniente mencionar que el daño a la base es uno de los puntos iniciales para la mutación.

Experimentos indican que la sensibilidad a la radiación varia de una base a otra. Después de una ionización inicial, rápidas organizaciones electrónicas toman lugar con el resultado de que el daño es transportado a ciertas regiones de la macromolécula (La guanina es particularmente sensible) [7].

2.2.1.4. Dímeros de pirimidina Se conoce a dímeros de pirimidina cuando dos bases adyacentes, (T y T, para la figura 4) en la misma cadena se han alterado (sea químicamente o por cualquier otro motivo), sucede entonces que se necesita una de las cadenas para replicar la cadena siguiente, como efecto cuando ambas cadenas están dañadas en el mismo sitio no hay manera de que esto se lleve a cabo.

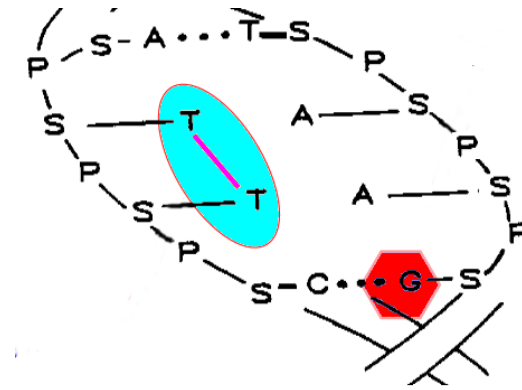


Figura 4: Daño de la base en rojo y dímeros de pirimidina en cian, adaptada de [7]

2.3. Daño Celular

Antes de seguir es importante aclarar porque es importante el daño ocasionado por radiación ionizante a las células. En general los organismos complejos como los animales y las plantas, están compuestos de células procariotas, estas células contienen la unidad molecular de información conocida como gen el cual se encarga de la herencia genética, o en otras palabras la transferencia de características de los individuos a su descendencia, esta información genética está codificada por el ADN y es empacada en cromosomas, el conjunto de todos los genes de los cromosomas se conoce como genoma. Lo anterior es relevante debido a que el ADN es extremadamente importante en la replicación celular, un daño a este puede ocasionar aberraciones de cromosomas, y mutación de genes, lo cual genera subsecuentes efectos biológicos.

A su vez también es notable mencionar que la irradiación puede afectar células malignas afectando la estructura, estabilidad, y reparación del ADN, invocando procesos como rompimientos dobles, induciendo efectos terapéuticos contra las células tumorales tales como apoptosis, necrosis, senescencia, y mitosis anormal como se menciona en [11].

2.3.1. Reparación del ADN

Las enzimas se encargan de la reparación en las células, dependiendo de su función algunas enzimas se encargan de ubicar el daño en el ADN mientras que otras son llamadas a reparar el daño, según [7] los procesos de reparación pueden ser divididos en tres tipos:

1. Las enzimas trabajan directamente en el sitio dañado. La secuencia original de la base se conserva.
2. Todo el tramo de ADN que contiene un sitio (o sitios) dañados se eliminan y se reemplazan, preservando la secuencia original.
3. El daño se ignora durante la replicación, se pasa por alto, si se tiene suerte se insertará la base correcta, si es incorrecta no importará. Debido a que este tipo de reparación es propenso a errores, se mantiene en reserva en caso de que los sistemas de reparación de mayor fidelidad pierdan o no puedan hacer frente al daño. Por esta razón, se le conoce como reparación "SOS".

2.3.1.1. Reparación por escisión Un mecanismo importante es encontrado en humanos y microorganismos es la Reparación por escisión", este mecanismo envuelve enzimas que cortan la parte dañada del ADN y lo reemplaza con una nueva parte sin daño alguno[7].

1. Las enzimas se encargan de buscar y encontrar los sectores dañados, si encuentran un sector dañado enviarán una señal de ayuda.
2. Ciertas enzimas específicas se encargarán de cortar la proximidad donde se encuentra el daño al ADN.
3. La enzima exonucleasa se encarga de cortar la parte dañada del ADN por completo y luego la polimerasa reemplazará con una parte completamente nueva sin daño alguno.
4. Por último una enzima conocida como ligasa se encargará de unir esta nueva parte con el resto de la cadena de ADN, de esta forma el ADN vuelve a su estado original.

2.3.1.2. Reparación de rompimientos dobles La protección del genoma requiere la capacidad de reparar rompimientos dobles y para asegurar que la reparación es llevada a cabo con suficiente fidelidad, existen dos caminos principales para reparaciones de rompimientos dobles, llamados recombinación homóloga, y recombinación no homóloga, la primera libre de errores y la segunda propensa a errores [6].

2.3.1.2.1. Recombinación homologa Este es un mecanismo de alta fidelidad y eficiente para reparar rompimientos dobles en el ADN, recupera la información perdida en el sitio del rompimiento de la cromátida hermana no dañada o del cromosoma homólogo, en el curso de la recombinación homologa, el ADN dañado contacta físicamente al DNA indemne con una secuencia homologa, luego usa esto como una plantilla para reparar[6].

2.3.1.2.2. Recombinación no homologa La reparación no homologa del ADN es un proceso que se basa en volver unir los dos extremos de un rompimiento doble sin el requisito de homología de secuencia entre los dos extremos. El proceso puede describirse como una serie de pasos que pueden ser consultados en [6].

2.3.2. Mecanismos de defensa

2.3.2.1. Contra las especies reactivas de oxígeno El daño al ADN puede ser causado en general por dos tipos de procesos:

endógenos(interior): son causado principalmente por radicales reactivos de oxígeno.

exógenos(exterior): debido a diferentes fuentes como radiación ionizante, rayos UV y sustancias químicas.

Las especies reactivas de oxígeno son producidas por el metabolismo del oxígeno. La mayor parte molecular del oxígeno se convierte en CO_2 .

mientras que una pequeña fracción (aproximadamente 5%) se convierte en especies reactivas de oxígeno. Las enzimas y los eliminadores de radicales libres se ocupan principalmente de esta producción endógena. Sin embargo, se produce algún daño en el ADN, proteínas, lípidos y carbohidratos[7].

2.3.2.2. Un grupo de células dañadas por ADN El número de daños en el ADN de los mecanismos endógenos y exógenos es muy grande, debido a esto se tiene un grupo de células dañadas. Mientras estas células estén en la fase de reposo G0 en la mitosis celular la situación está bajo control, sin embargo, cuando las células dañadas entran en el ciclo celular se da el paso inicial en el desarrollo del cáncer, una célula dañada que se promueve en el ciclo celular. En consecuencia, las rutas principales para tratar con este problema son:

Mecanismos de reparación: Estos ya se han mencionado anteriormente en el documento.

Muerte celular: La otra posibilidad es matar la célula dañada, las células tienen un mecanismo llamado "apoptosis" "muerte celular programada" que puede activarse con el resultado de que la célula dañada se destruya mientras que el organismo sobrevive[7].

2.3.2.3. Puntos de control en el ciclo celular En el ciclo celular se encuentran varios puntos de control a través del ciclo. Si en algún momento se presenta daño en el ADN, el ciclo celular se detiene y se da tiempo para reparar. Si la reparación no tiene resultados substanciales, puede desencadenarse la muerte celular, como la apoptosis.

2.3.3. Respuesta adaptativa

Se conoce como respuesta adaptativa al fenómeno que se presenta cuando se aumenta la resistencia a la radiación de una célula viva con pequeñas dosis de radiación. Los experimentos que exhiben una respuesta adaptativa comenzaron en 1984 con el trabajo sobre linfocitos humanos por G. Olivieri, J. Bodycote y S. Wolff en la Universidad de California. Con experimentos donde irradiaban las células con partículas B de tritio y rayos X , después se guardaban las aberraciones a los cromosomas para ser analizadas. Se descubrió que el número de aberraciones era menor después de la exposición a ambas fuentes (partículas B de tritio y rayos X) en comparación a después de solo los rayos X . Estos resultados mostraron que los bajos niveles de radiación pueden desencadenar o inducir una mayor reparación de roturas cromosómicas inducidas por la radiación. A lo largo de la década de 1990, se publicaron una gran cantidad de experimentos en diferentes sistemas que demuestran una respuesta adaptativa. Se han estudiado varios puntos finales, tales como destrucción celular, formación de micronúcleos, inducción de aberraciones cromosómicas, inducción de mutaciones y transformaciones neoplásicas[7].

3. Interacción radiación-materia

En general este apartado se basa en dar una pequeña explicación de algunos fenómenos físicos relevantes en la interacción radiación materia, estos se basan en las diversas interacciones de partículas cargadas o fotones con átomos, existen otros procesos que son relevantes como la interacción de partículas neutras, pero debido a que poco tienen que ver (por ahora) con el desarrollo de este trabajo no son incluidos.

3.1. Interacciones de fotones en la materia

A menudo se asume que son solo cuatro los eventos relevantes para fotones al interactuar con átomos: dispersión de Compton, dispersión de Rayleigh, efecto fotoeléctrico, y producción de pares. Pero en realidad las interacciones más importantes de fotones con la materia son principalmente seis, las cuales son: dispersión de Compton, dispersión de Rayleigh, efecto fotoeléctrico, producción nuclear de pares, producción electrónica de pares, y reacciones fotonucleares, esto es debido a que usualmente la producción nuclear de pares junto a la producción electrónica de pares se manejan bajo el nombre de producción de pares, y los efectos de las reacciones fotonucleares son ignorados. A continuación, se muestra una explicación sencilla de cada uno de ellos.

3.1.1. Dispersión de Compton(Dispersión incoherente)

El efecto Compton recibe su nombre en honor a Arthur Compton quien en 1922 fue la primer persona en realizar mediciones de una dispersión entre un fotón y un electrón libre, este fenómeno se basa en la interacción de un fotón con una energía $h\nu$ junto con un electrón débilmente ligado a un orbital de cierto átomo, cuando esto ocurre, se produce un fotón de energía menor $h\nu'$ y un electrón conocido como el electrón de Compton(dispersado) es expulsado del átomo con una energía cinética E_k , es pertinente mencionar que en estudios teóricos se asume que el electrón esta libre y estacionario[10], generalmente es posible usar los cálculos de mecánica clásica con la conservación de energía y momento, sin embargo, es importante entender la naturaleza cuántica del proceso, y en particular la transferencia de energía, y la asignación de momento a un fotón implicada, los cálculos clásicos funcionan mientras la velocidad no sea relativista, la energía de los fotones implicados no sea muy baja, o el material tenga un numero atómico Z muy alto. Sí alguna de estas situaciones se cumple es necesario realizar las correcciones apropiadas[2].

3.1.2. Dispersión de Rayleigh(Dispersión coherente)

Recibe el nombre de Rayleigh debido a el físico John W. Rayleigh quien en 1900 desarrollo una teoría para la dispersión de radiación electromagnética debido a átomos, este fenómeno ocurre principalmente con fotones a bajas energías $h\nu$ junto con un material que tenga número atómico Z alto, consiste en que un fotón incidente es dispersado

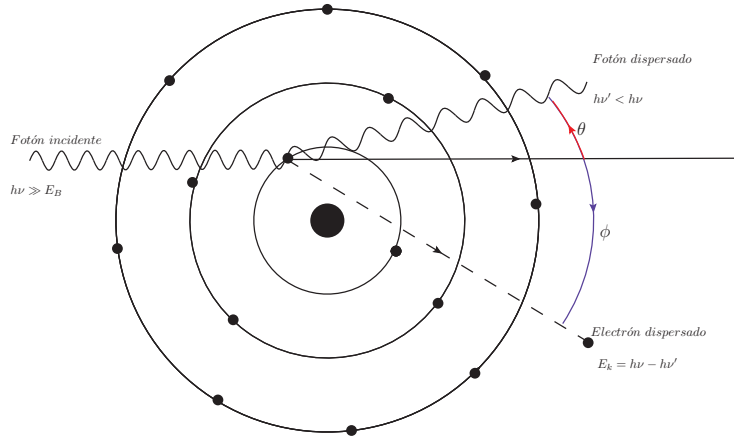


Figura 5: Efecto Compton: un fotón incidente con energía $h\nu$ colisiona con un electrón débilmente ligado de un átomo produciendo un fotón con energía menor $h\nu'$ con ángulo θ y a su vez es expulsando un electrón de Compton con energía cinética E_k y ángulo ϕ

cuando interactúa con alguno de los electrones ligados a un átomo, el átomo absorbe el momento transferido y el fotón es dispersado con un ángulo ϕ y con una energía relativamente igual a la que tenía antes de la interacción, los ángulos de este fenómeno son relativamente pequeños dado que la energía impartida al átomo no produce ionización o excitación y este vuelve a su estado original después de la interacción[10]. También se conoce como Dispersión coherente debido a que el fotón es dispersado por la acción combinada de todo el átomo, debido a esto el evento es elástico en el sentido de que el fotón no pierde casi nada de su energía[3].

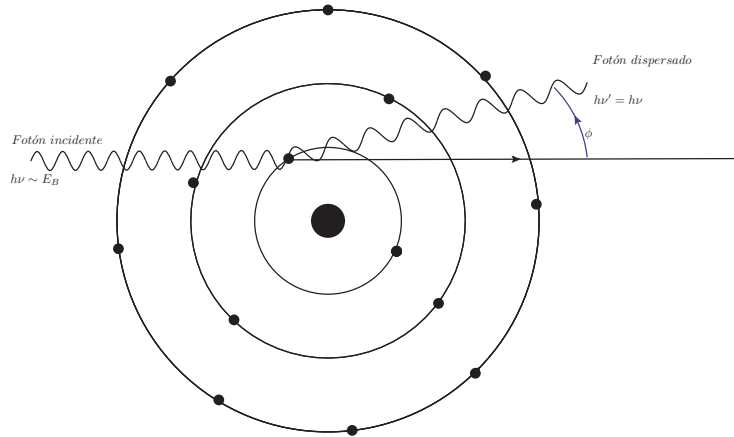


Figura 6: Dispersión de Rayleigh: un fotón incidente con energía $h\nu$ interactúa con un electrón ligado a un átomo, este fotón es dispersado con un ángulo pequeño ϕ y una energía $h\nu'$ relativamente igual a $h\nu$

3.1.3. Efecto fotoeléctrico

Se conoce como efecto fotoeléctrico a la interacción entre un fotón y un electrón orbital fuertemente ligado a un átomo, el fotón incidente con energía $h\nu$ interactúa con

el electrón del átomo, entonces es absorbido completamente y el electrón orbital conocido como fotoelectrón es expulsado con energía cinética $E_k = h\nu - E_B(K)$ Donde $E_B(K)$ es la energía de ionización del electrón, la vacante en el orbital es subsecuentemente tomada por con un electrón más alto y la energía de la transición del electrón será emitida en la forma de un fotón característico(fluorescencia) o como un electrón de Auger.

A diferencia del efecto Compton el cual ocurre cuando un fotón interactúa con un electrón "libre"(débilmente ligado), el efecto fotoeléctrico sucede entre un fotón y un electrón "ligado fuertemente", la diferencia entre estos radica en la magnitud relativa de la energía del fotón $h\nu$ y la energía necesaria para remover un electrón de un átomo(energía de ionización) E_B en vez de un valor absoluto de $h\nu$ o E_B , entonces cuando $E_B \ll h\nu$ se dice que el electrón está débilmente ligado o libre y cuando $E_B \lesssim h\nu$ se asume que el electrón está fuertemente ligado[10].

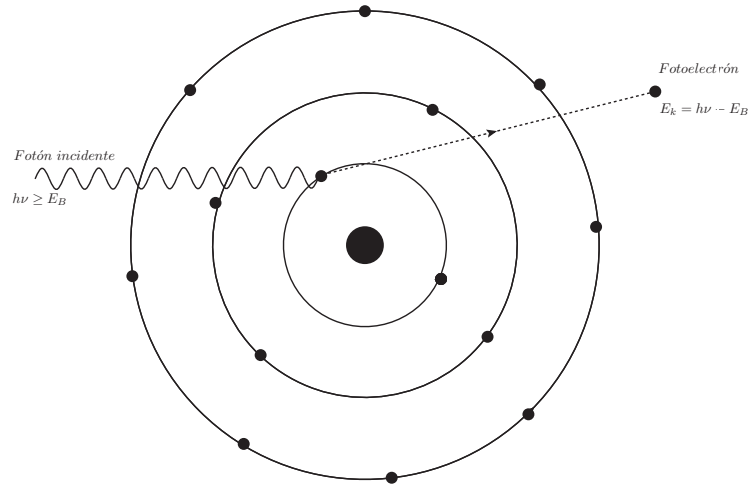


Figura 7: Efecto fotoeléctrico: un fotón incidente con energía $h\nu$ interactúa con el electrón del átomo, entonces es absorbido completamente y el electrón orbital conocido como fotoelectrón es expulsado con energía cinética E_k

3.1.4. Producción de pares

Si un fotón con una energía mayor a 1.02 MeV entra en un material, puede interactuar con los átomos de este por un proceso conocido como producción de pares, en este mecanismo de transferencia de energía el fotón al pasar cerca del átomo está sujeto a efectos de campo fuerte debido al núcleo, puede desaparecer y reaparecer como un par de electrones positivo y negativo.[2] Debido a que el momento p_ν antes de la interacción de producción de pares es mucho más grande que el momento total p_{pair} después de la interacción de producción de pares, el fotón debe poseer un exceso de momento que no puede ser absorbido por el par electrón-positrón, por tanto, debe ser absorbido por otro ente de colisión, sea el núcleo atómico, o un electrón orbital[10], dada alguna de estas condiciones tenemos:

3.1.4.1. Producción nuclear de pares Cuando el fotón interactúa con el núcleo atómico, este juega un rol más o menos pasivo, el estado del núcleo dispersado antes y después del evento es el mismo, excepto por un cambio en su energía cinética y momento. Simplemente un fotón se ha convertido en un electrón y un positrón[2].

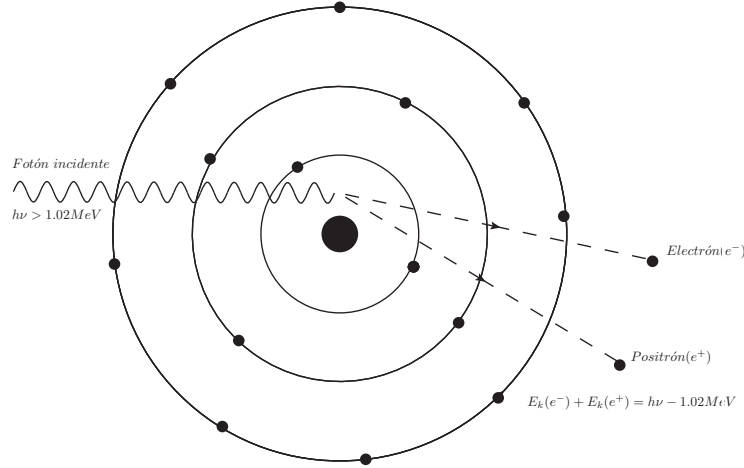


Figura 8: Producción nuclear de pares: Un fotón experimenta una producción de pares estándar, electrón-Positrón

3.1.4.2. Producción electrónica de pares El fotón incidente interactúa con un electrón orbital, en lugar de con un núcleo atómico, debido a esto el electrón es dispersado, dado que tiene una masa pequeña, tomará una energía cinética significativa y aparecerá como un producto de la interacción. Además, un electrón y un positrón se generan como resultado de la desaparición del fotón incidente [2].

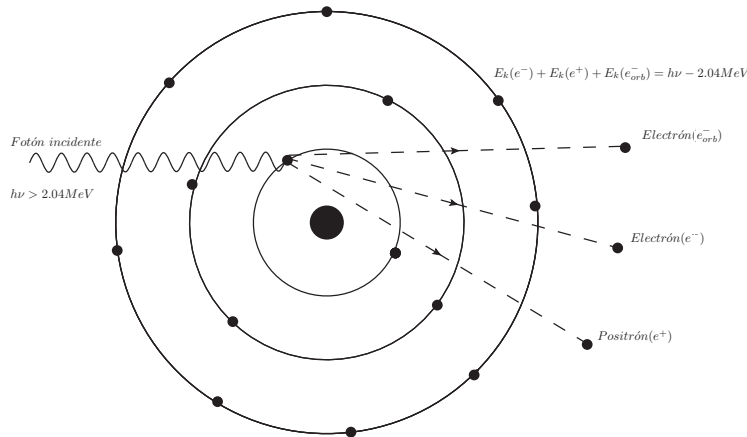


Figura 9: Producción electrónica de pares: Un fotón experimenta una producción de pares triple, un electrón dispersado-electrón-Positrón

3.1.4.3. Reacciones fotonucleares Usualmente este tipo de fenómeno también recibe el nombre de "fotodesintegración." "efecto nuclear fotoeléctrico", se basa en la interacción entre un fotón energético y un núcleo causando desintegración nuclear. En

la reacción fotonuclear el núcleo absorbe el fotón y el resultado más probable es la emisión de un solo neutrón, aunque es posible que se emitan otras partículas como α , rayos γ , más de un neutrón o fragmentos de fisión, aunque estos eventos son menos probables, un neutrón producido por este fenómeno se conoce como fotoneutrón[10].

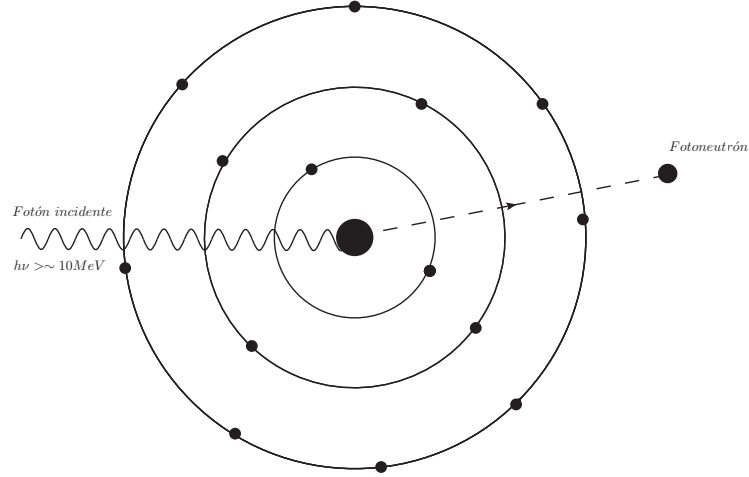


Figura 10: Reacción fotonuclear: Un fotón es absorbido por un núcleo atómico y este produce un fotoneutrón

3.1.5. Interacciones de partículas cargadas en la materia

A medida que una partícula viaja en un material experimenta interacciones de Coulomb con los núcleos y electrones de los átomos de este mismo, estas interacciones pueden ser divididas en tres categorías dependiendo del tamaño clásico del parámetro de impacto b de la trayectoria de la partícula cargada comparado al radio clásico del átomo a con el que la partícula interactúa.

3.1.5.1. Colisión de radiación($b \ll a$) Cuando el parámetro de impacto b de una partícula cargada es mucho más pequeño que el radio a del átomo, la partícula cargada interactúa más que todo con el núcleo y experimenta dispersión elástica o inelástica junto con un posible cambio en la dirección del movimiento. En la mayoría de los casos se presenta dispersión elástica en cuyo caso la partícula es dispersada por el núcleo pero solo sufre una pequeña pérdida de su energía cinética, sin embargo un pequeño porcentaje de estas interacciones son inelásticas y pueden resultar en pérdida significativa de energía para la partícula cargada acompañada por la emisión de fotones de rayos-x, este tipo de interacción se conoce como colisión de Bremsstrahlung[10].

3.1.5.2. Bremsstrahlung Bremsstrahlung es un tipo de fotón de rayos-x producido cuando partículas ligeras experimentan interacción radioactiva inelástica con núcleos de átomos de dado material, en esta interacción la partícula presenta ralentización dando una fracción significativa de energía cinética al fotón[3]. Las partículas cargadas de interés para la física médica y dosimetría se pueden clasificar en dos categorías:

1. Partículas ligeras cargadas: electrones e^- y positrones e^+ , ambos pueden producir fotones bremsstrahlung debido a su masa relativamente pequeña[10].
2. Partículas pesadas cargadas: protones p , deuterones d , partículas alfa α , iones pesados tales como Li^+ , Be^+ , C^+ , Ne^+ , etc. producen una cantidad insignificante de fotones Bremsstrahlung[10].

Bremsstrahlung es la palabra en alemán para designar radiación de frenado.

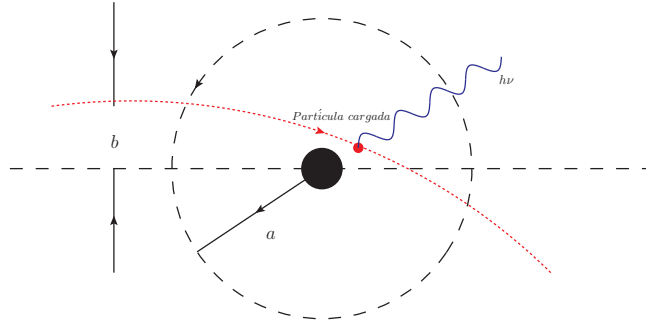


Figura 11: Colisión de radiación(producción de Bremsstrahlung)

3.1.5.3. Colisión fuerte ($b \approx a$) Cuando el parámetro b de la trayectoria de una partícula cargada sea aproximadamente del orden del radio a del átomo, la partícula cargada puede tener un impacto directo de Coulomb con un electrón de un orbital, a este fenómeno se le conoce como Colisión fuerte en el cual se transfiere una cantidad significativa de energía de la partícula al electrón, luego de la interacción el electrón deja el átomo como un rayo γ , el número de colisiones fuertes que experimenta una partícula cargada moviéndose en un material es generalmente pequeño, sin embargo la transferencia de energía asociada es relativamente grande[10].

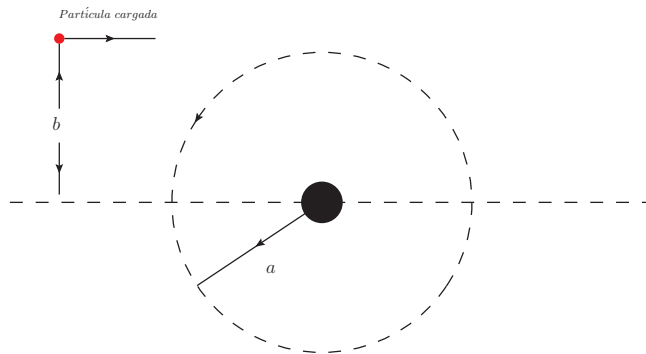


Figura 12: Colisión fuerte

3.1.5.4. Colisión debil ($b \gg a$) Cando el parámetro b de la partícula cargada es mucho más grande que el radio a del átomo, la partícula cargada interactúa con todo el átomo el cual se compone de electrones ligados, la energía transferida por la

partícula cargada en este evento a los electrones ligados es muy pequeña, sin embargo el número de estas interacciones es bastante grande, y debido a esto la partícula pierde mucha energía, estas mini interacciones pueden causar polarización atómica, excitación o ionización mediante la remoción de un electrón de valencia, este fenómeno recibe el nombre de colisión débil o colisión suave[10].

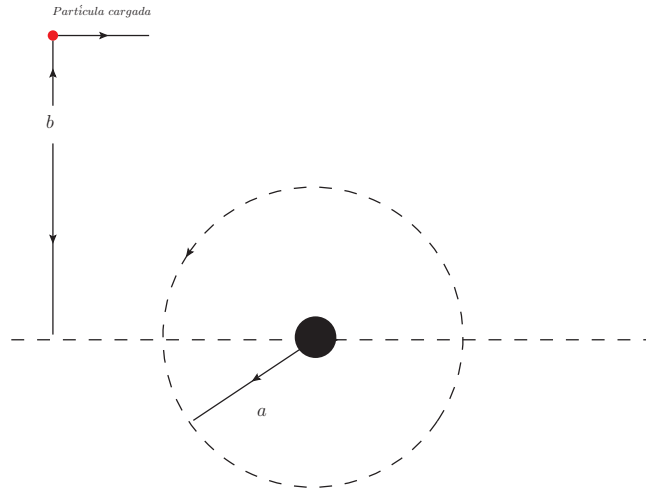


Figura 13: Colisión débil o suave

4. GEANT4

GEANT4(**GE**ometry **ANd** **T**racking - 4 versión) es una plataforma computacional para la simulación de diversos procesos físicos que se centra en la interacción de partículas viajando a través de la materia haciendo uso de Montecarlo. Geant es creado en 1974 por el CERN pensado originalmente para la simulación de experimentos en física de altas energías, esto cambiaría con el desarrollo de subsecuentes versiones las cuales serían empleadas en muchos otros campos, su cuarta versión Geant4 es publicada en 1998, esta última a su vez también ha tenido diversas versiones actualizadas cada año, su lanzamiento más reciente ha sido Geant4-10.5.p01 y su versión beta Geant4-10.6-beta ambas versiones liberadas en el presente año, cuenta con áreas de aplicación que incluyen física de altas energías, física espacial, física médica, transferencia tecnológica, entre otras, su desarrollo, aplicación y mantenimiento son debido al equipo colaborativo a nivel global Geant4 Collaboration los cuales se centran en que el software pueda ser lo mejor posible.

GEANT4 se proporciona bajo la licencia [Geant4 Software License](#).

4.1. PDB4DNA

PPB4DNA es una aplicación relativamente nueva de Geant4 creada por Geant4-DNA project, se basa en el uso adicional de una librería construida en c++ llamada PDBlib, la cual permite hacer uso de la estructura atómica de una molécula de ADN al extraer datos que se encuentran en un archivo .pdb para posteriormente ser usados en Geant4 para evaluar el daño inducido por partículas ionizantes al mismo, mediante un conteo de rompimientos simples, rompimientos dobles y su correspondiente deposición de energía.

El objetivo principal de Geant4-DNA project es extender Geant4 con diversos procesos para el modelar el daño biológico inducido por radiación ionizante en la escala del ADN, es coordinado desde el 2008 por el National Institute for Nuclear and Particle Physics (IN2P3) del National Centre for Scientific Research (CNRS) en Francia.

4.1.1. PDB

Un archivo .pdb (Protein Data Bank) es un archivo de texto que contiene la información estructural de una molécula, se compone de cientos a miles de líneas y en general debe contener lo siguiente

HEADER: Registra si la molécula es ADN o proteína.

REMARK: Designa comentarios los cuales pueden dar información relevante.

ATOM: Registra el símbolo del átomo, id de cadena, numero de residuo o nucleótido y coordenadas espaciales x y z.

Para observar un ejemplo de cómo está conformado un archivo pdb véase figura 14.

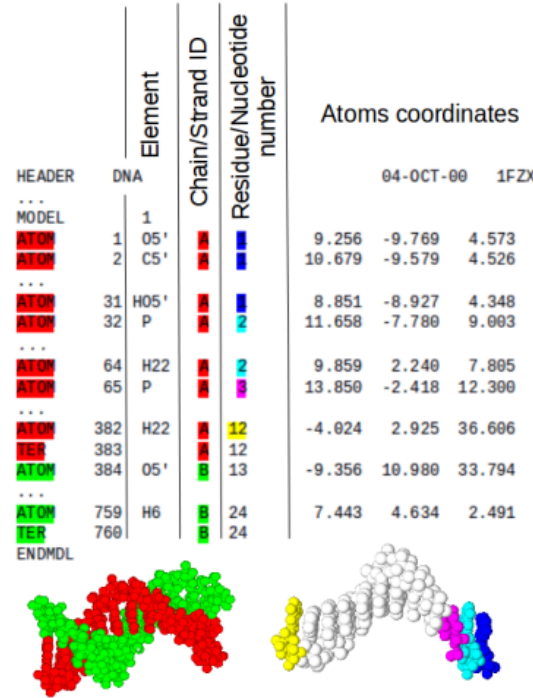


Figura 14: Esquema de un PDB, imagen tomada de[4]

4.1.2. pdb reader

Esta funcionalidad presente en PDBlib permite leer la estructura molecular de un pdb en Geant4 sin la necesidad de usar otras librerías de terceros, la función se encarga de recolectar la siguiente información: elemento, id de cadena, numero de residuo y coordenadas del átomo, mediante el uso de palabras clave como ATOM y TER[4].

4.1.3. Visualización

Pdb4dna viene preestablecido con la molécula 1ZBB esto debido a que describe la estructura de ADN más grande que se encuentre en formato pdb, el ejemplo hace uso de la geometría de Geant4 simplemente para objetivos de visualización como formas, distribución espacial, materiales y atributos de visualización para cada átomo, por ahora PDB4DNA solo presenta tres modos de visualización, esferas ligadas(baricentros), vista atómica (VDW) y residuos[4].

4.1.4. Simulación

Debido a que Geant4 no contiene secciones transversales definidas para ADN, las simulaciones son realizadas en agua y las deposiciones de energía resultantes son entonces alocadas en grupos de átomos constituyendo la molécula de ADN, para este propósito se hace uso de un bounding box(caja delimitadora) el cual es un volumen constituido de agua con dimensiones correspondientes a la respectiva molécula de ADN, la lista de física empleada es Geant4-DNA adaptada a micro y nano dosimetría, los procesos de esta extienden la física para electrones, hidrógeno, átomos de helio y algunos iones[4].

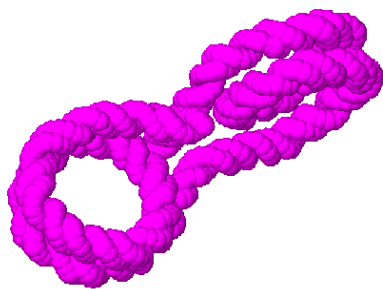


Figura 15: Barycentros

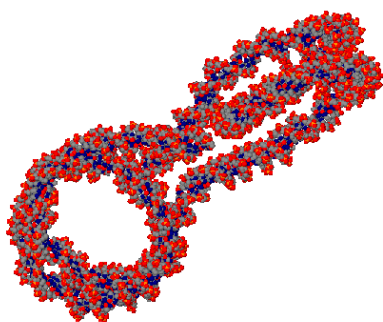


Figura 16: VDW

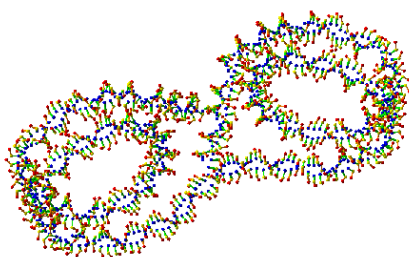


Figura 17: Residuos

4.1.5. Algoritmo para encontrar el átomo más cercano

Es necesario el uso de un algoritmo cuyo objetivo de este es alocar la deposición de energía en un elemento (azúcar base o fosfato) del nucleótido para luego deducir rompimientos de cadena simples y rompimientos dobles. Para empezar se forman múltiples esferas a partir del baricentro geométrico de cada nucleótido, el radio de cada esfera es la máxima distancia entre el baricentro y las coordenadas de los átomos que constituyen el nucleótido, incluyendo el máximo radio de Van der Waals (1.8 Angstrom para el elemento del fósforo), si una deposición de energía es localizada en una esfera ligada a un segundo proceso verifica los radios de Van der Waals, para encontrar el átomo del nucleótido más cercano a dicha deposición. debido a que las esferas ligadas de los nucleótidos se superponen, los dos nucleótidos más cercanos son incluidos en el algoritmo, cuando se cumple un evento, el algoritmo retorna la deposición de energía, la cadena de ADN, el id de nucleótido, y el id del grupo sea base, fosfato o azúcar, todo este proceso puede verse con más claridad en las figuras 18 y 19.

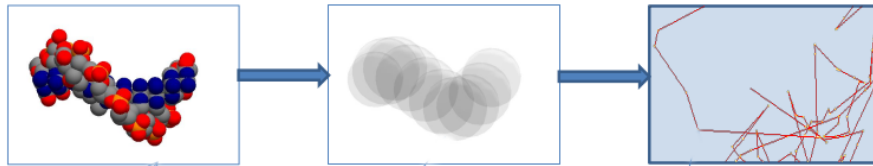


Figura 18: Caja delimitadora, lista de esferas, deposición de energía, imagen tomada de [5]

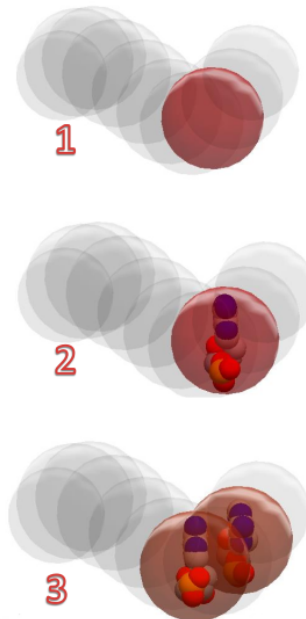


Figura 19: Esferas ligadas y nucleótidos, imagen tomada de [5]

4.1.6. Rompimientos simples y dobles

El cálculo de rompimientos simples se hace a partir de la asunción de que la energía sobrepase un estimado de 8.22 eV en un grupo de azúcar fosfato, es decir en un enlace fosfodiéster, para los rompimientos dobles se asume que la distancia máxima son diez pares base separando dos rompimientos simples en cadenas de ADN opuestas, cuando esto sucede se considera que ha sucedido un rompimiento doble[4], esto puede ser observado en la figura 20.

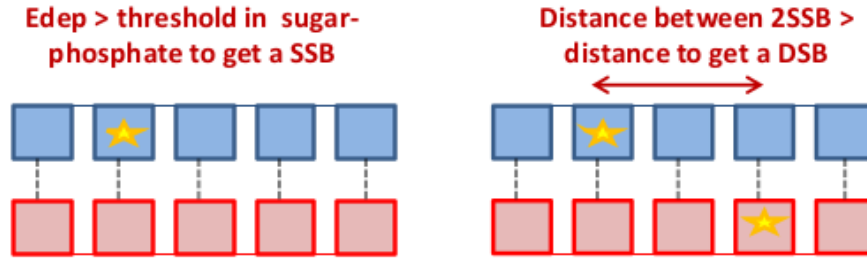


Figura 20: Esquema rompimientos simples y dobles en el ADN, imagen tomada de [5]

Al principio de la simulación se crea un registro para cada cadena de ADN, los valores de dicho registro corresponden a los id de los nucleótidos y la deposición total de energía por cada evento, lo cual se tiene correlación al seguimiento de una partícula primaria y todas sus secundarias, los registros son actualizados cada vez que el algoritmo para encontrar el átomo más cercano se completa correctamente, al final de cada evento, los registros son leídos para computar el número de rompimientos simples y dobles, cuando la simulación termina se almacena en un histograma de ROOT la energía total de deposición en la caja de agua, y el número de rompimientos simples y dobles[4], como muestra la figura 21.

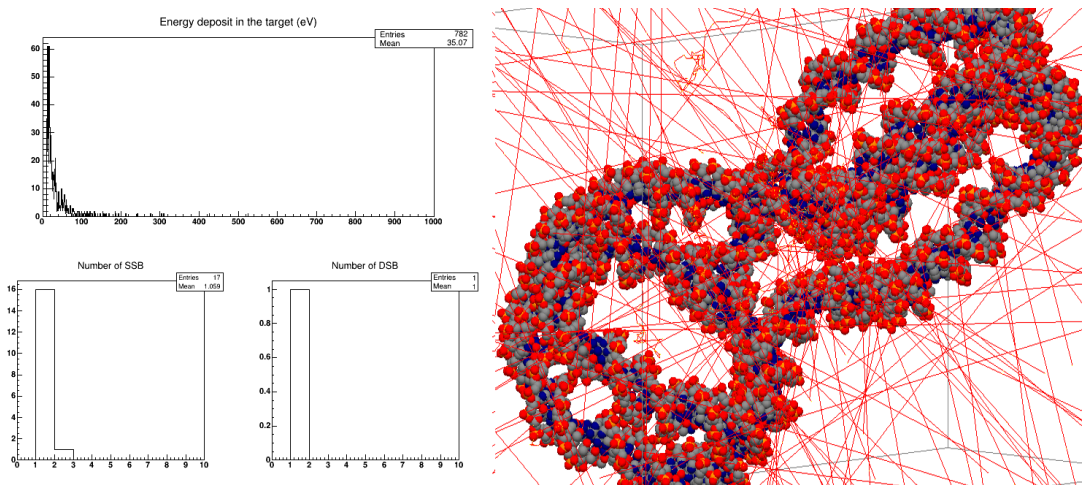


Figura 21: Histograma de Root y visualización en Geant4

4.1.7. Archivos Relevantes

Todos los ejemplos de Geant4 se componen de múltiples archivos cada uno con un propósito, esta sección aborda una explicación de los archivos fundamentales para entender pdb4dna. Un diagrama de flujo con todos los archivos de pdb4dna puede ser visto en la figura 22.

4.1.7.1. PhysicsList Se encarga de llamar la física relevante para cada ejemplo, en este caso se trata de la librería "G4EmDNAPhysics" la cual contiene diversos fenómenos y procesos adaptados para nano y micro dosimetría, algunos de estos fenómenos son dispersión de Compton, dispersión de Rayleigh, efecto fotoeléctrico, etc.

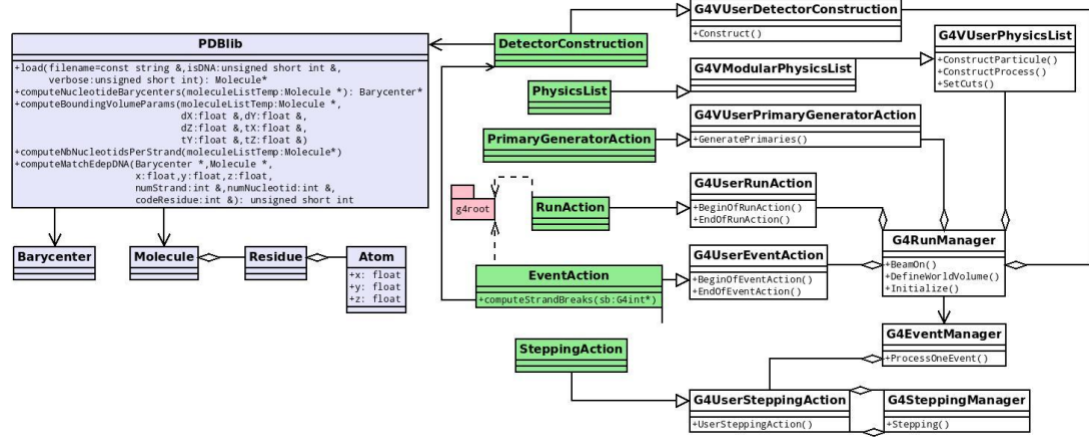


Figura 22: Diagrama de flujo de PDB4DNA:Geant4 user application: Clases virtuales Geant4 (blanco), clases implementadas Geant4 (verde), librería PDB (morado) e interfaz para análisis en Root (rojo), imagen tomada de [4].

4.1.7.2. PDBlib PDBlib es básicamente el corazón de PDB4DNA, es el encargado de leer el archivo de pdb, identificar si este es ADN, luego identifica las diferentes partes de la molécula de ADN como es la base, el fosfato, y el azúcar, y como el resto del código puede identificar estos para llevar a cabo el cálculo de rompimientos simples y dobles, además de ello se encarga de crear los diferentes tipos de visualización los cuales son exportados a DetectorConstruction, contiene el algoritmo para encontrar el átomo más cercano a la deposición de energía ya mencionado anteriormente.

4.1.7.3. DetectorConstruction En Geant4 este archivo se encarga de crear y posicionar los diferentes volúmenes que sean relevantes para la simulación, en el ejemplo pdb4dna es algo curioso que DetectorConstruction funciona como un archivo más de visualización para crear diferentes representaciones de la molécula de ADN, tal como se observa en las figuras: 15, 16, 17, sin embargo es pertinente mencionar que igual mantiene su objetivo de controlar características relevantes para la simulación como el tamaño del mundo(volumen madre donde se encuentran otros volúmenes) y el bounding box ya mencionado anteriormente.

4.1.7.4. SteppingAction Es el encargado de seguir la deposición de energía en el bounding box, primero el PDBlib se encarga de asignar un numero en base a la estructura del ADN es decir se asignan los valores numéricos: 0 para el fosfato, 1 para el azúcar y 2 para la base, esto se realiza mediante la estructura del pdb, cuando se corre un evento SteppingAction se encarga de calcular la deposición de energía en cada uno de estos, debido a que es un enlace fosfodiéster el programa solo retorna los valores de energía depositados en el fosfato o el azúcar, estos valores son enviados a subsecuentes librerías las cuales se encargan de realizar un conteo que consiste en que si la energía sobrepasa el valor de 8.22 eV cuenta como un rompimiento simple y si en 10 pares base en la cadena opuesta se presenta otro rompimiento se toma como rompimiento doble, como se muestra en la figura 20, luego todos estos datos para múltiples eventos son enviados a un archivo Root para la visualización del histograma.

5. Explorando PDB4DNA

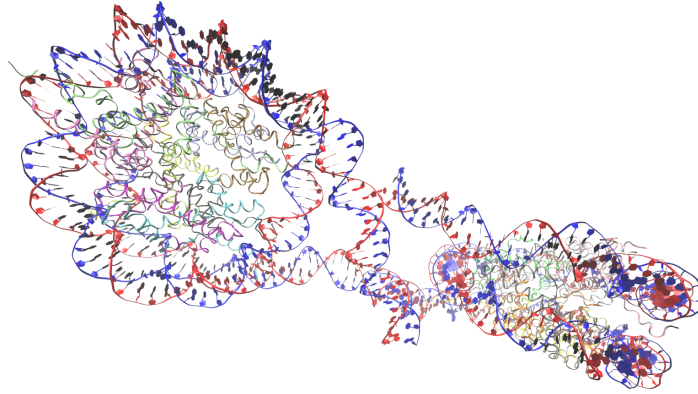


Figura 23: Molécula de ADN 1ZBB vista en VMD

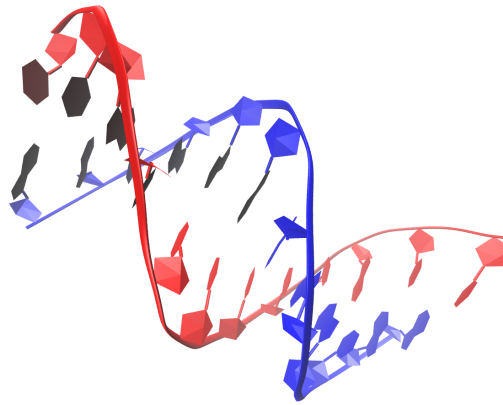


Figura 24: Molécula de ADN 1FZX vista en VMD

Con tal de entender el código de `pdb4dna`, sus alcances, y resultados, se hace necesario el explorarlo, para esto se hizo uso de dos diferentes moléculas de ADN, 1ZBB (véase figura 23) y 1FZX (véase figura 24). Se generaron histogramas de deposición de energía junto a los rompimientos simples y dobles, estos se realizaron con un 1000000 de eventos con diferentes valores de energía para un electrón y un barión con nombres en Geant4 “e-” y “proton” respectivamente, véase figuras 27, 28, 29, 30, de estos histogramas es interesante notar como los rompimientos simples y doble aumentan hasta cierto valor y luego empiezan a reducirse, esto puede deberse a diversos factores como el tamaño de la molécula y en cuantos enlaces se puede depositar la energía, también es necesario mencionar que en el stepping action, la energía y las posiciones donde se deposita la energía se obtienen mediante la librería `step` y para ser precisos con la siguiente línea de código:

```
// Get position and edep of current step
//
G4double x = theStep->GetPreStepPoint()->GetPosition().x()/nanometer
;
G4double y = theStep->GetPreStepPoint()->GetPosition().y()/nanometer
;
G4double z = theStep->GetPreStepPoint()->GetPosition().z()/nanometer
;
G4double edepStep = theStep->GetTotalEnergyDeposit()/eV;
```

Al graficar los baricentros de 1ZBB contra estas deposiciones de la energía debido a la partícula(figura 25) se puede ver en que partes se está depositando la energía para cierto evento con ciertas condiciones, nótese que bien lo que hace el código es filtrar la energía para que el programa genere un histograma de deposición de energía en donde solo se depositó energía en el fosfato o el azúcar , esto lo hace mediante varias líneas de código, primero PDBlic se encarga de leer el pdb y luego de la división de base fosfato y azúcar, mediante el código:

```
if(residueListTemp->fResSeq == 1)
{
    if(iii == 0) BSP = 0; //"Phosphate"
    else if(iii < 8) BSP = 1; //"Sugar"
    else BSP = 2; //"Base"
}
else
{
    if(iii < 4) BSP = 0; //"Phosphate"
    else if(iii < 11) BSP = 1; //"Sugar"
    else BSP = 2; //"Base"
}
```

Mediante esto se le da un valor numérico al fosfato 0, al azúcar 1 y a la base 0, luego en el stepping action si se encuentra un golpe ya sea en el azúcar o en el fosfato se retorna ese valor de energía, esto se hace mediante:

```
int numStrand=0;
int numNucl=0;
int intResidue=-1; // 0 for Phospat, 1 for Sugar, 2 for Base
unsigned short int hit = (fpDetector->GetPDBlib()).ComputeMatchEdepDNA
(
```



```

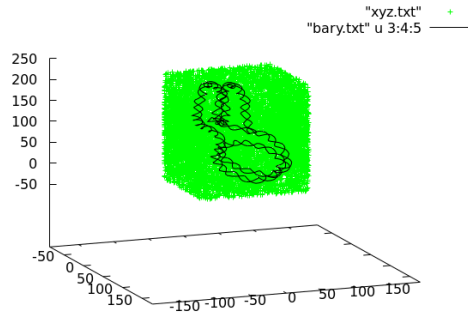
        fpDetector->GetBarycenterList(),
        fpDetector->GetMoleculeList(),
        x*10., y*10., z*10., // x10 => angstrom<->nm
        numStrand, numNucl, intResidue);

if (hit==1)
{
    if ((intResidue==0)|| (intResidue==1)) //Edep in Phosphate or Sugar
    {
        fpEventAction->AddEdepToNucleotide(numStrand,numNucl,edepStep);
        return true;
    }
    else
    {
        return false;
    }
}

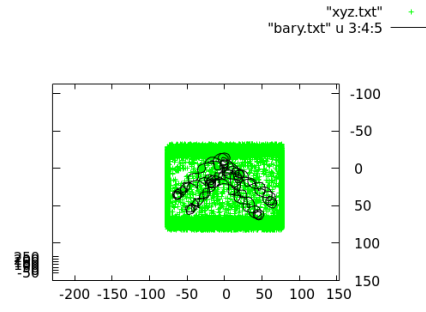
```

Modificando lo anterior reemplazando por (intResidue==1|intResidue=2) se puede analizar deposición de energía en el enlace azúcar-base, esto puede observarse en la comparación del programa original y la modificación en la figura 26 para 1zbb usando un millón de eventos y dos valores diferentes de energía junto a un electrón (e-), como se puede observar los valores de los rompimientos simples y dobles cambiaron, pero en sí, los valores relevantes son los de los rompimientos simples dado que no tendría sentido evaluar rompimientos dobles en enlaces azúcar base, por otro lado la energía depositada es la misma debido a que la deposición se está realizando en el nucleótido más no propiamente en cada enlace. Solo se realizaron dos histogramas debido a que sirven más de ejemplo dado que para poder realizar un análisis correcto es necesario hacer una investigación más profunda con tal de conocer con que valores de energía se realizan estos rompimientos y si el programa puede llegar a cumplir los requerimientos para su correcta evaluación, además de esto se podría hallar una forma de recolectar datos sobre donde se realizaron los rompimientos y con ello se podría hacer uso de Gromacs para estudiar la dinámica estructural de la molécula de ADN luego de la radiación realizada por Geant4.

Por otro lado se tienen las limitaciones de PDB4DNA, primero que nada tiene la restricción de como leer un archivo pdb, se basa en el uso del texto "TER."^{en}contrando en estos archivos para leer cada cadena de ADN, el problema con esto radica en que no todos los archivos de este tipo contienen este comando, además de que por el momento este número solo permite hacer uso de moléculas de ADN de dos cadenas y filtra el resto de la molécula para que no sea leída, esto nos podemos dar cuenta al comparar la figura de 1ZBB en Geant4(figura 31) y la vista en VMD(figura 23) como podemos observar

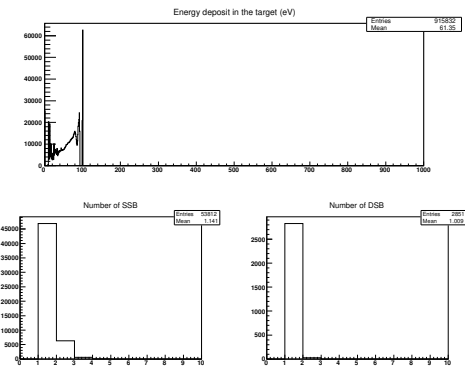


(a) Vista lateral

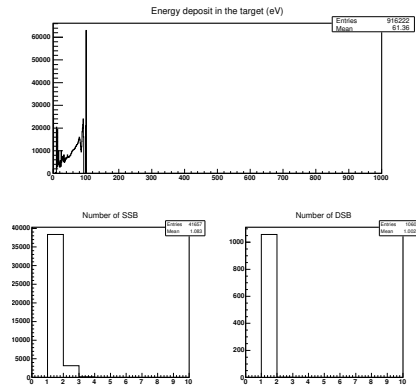


(b) Vista superior

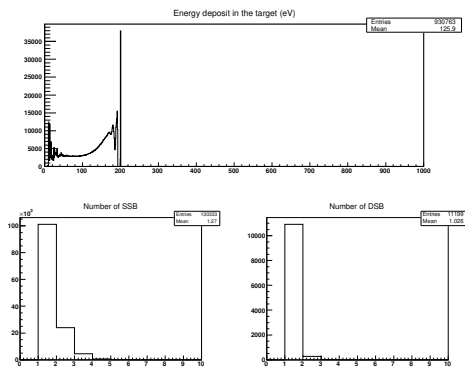
Figura 25: Puntos donde la partícula deposita energía en verde, y baricentros de 1ZBB en negro.



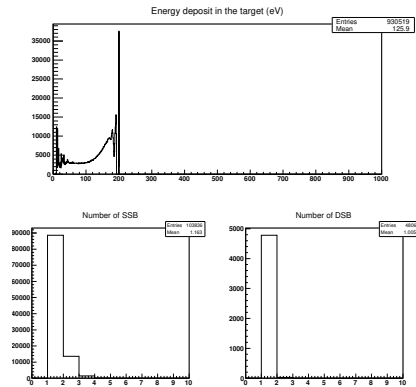
(a) Azúcar-Base 100 eV



(b) Fosfato-Azúcar 100 eV



(c) Azúcar-Base 200 eV

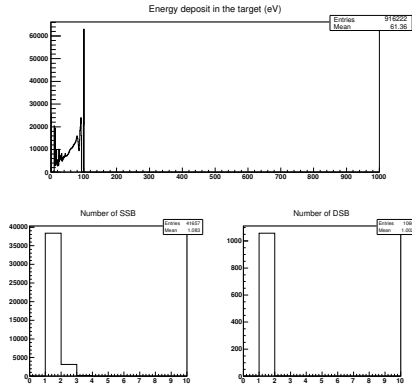


(d) Fosfato-Azúcar 200 eV

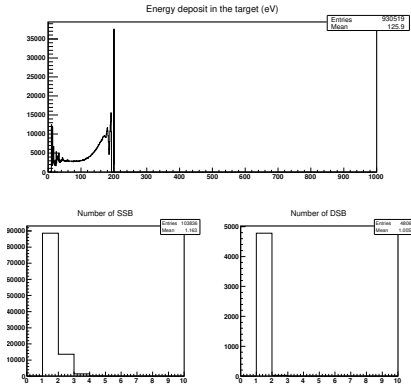
Figura 26: Rompimientos de 1ZBB, azúcar-base, fosfato-azúcar (e^-)

la vista en Geant4 no tiene en cuenta los átomos que se encuentran al interior de los anillos de 1ZBB, a pesar de ser capaz de leer moléculas diferentes a las de ADN, muchas veces no muestra estas moléculas correctamente debido en parte a lectura del término TER y a la selección de átomos que el programa realiza para formar los nucleótidos, aunque bien de modificarse correctamente se puede hacer posible la lectura y evaluación de estas moléculas.

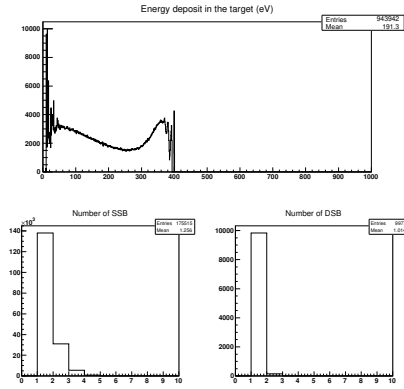
Por ultimo PDB4DNA fue modificado de tal manera que en vez de hacer uso de las esferas ligadas a partir de baricentros hiciera uso de centros de masa, para esto se usó el archivo PDBlib, primero se definió la masa de los diferentes elementos (véase anexo A), y luego se usaron las clases bases ya definidas en PDBlib para hacer los respectivos cálculos de centros de masa (véase anexo B)), al hacer esto y visualizar en Geant4 no se nota ningún cambio alguno para ninguna de las dos moléculas (véase figuras 31f y 32f), también al realizar los eventos con los centros de masa y generar los debidos histogramas de deposición para ambas moléculas con las mismas energías observadas en la figuras 27, 28, 29, 30, no se presenta cambio alguno y debido a esto no se incluyeron, esto se puede deber a que la influencia de la magnitud del término de la masa no afecta en mayor medida la posición de las partículas o el programa no está tomando correctamente los nuevos baricentros, de cualquiera manera esto requiere más estudio debido a que la inclusión de centros de masa presenta un cambio relevante al modelo propuesto por pdb4dna con el uso de baricentros, sin embargo al hacer histogramas de Root si es posible observar cambios respecto a las posiciones que de implementarse correctamente podrían alterar resultados en las deposiciones de energía en moléculas mucho más grandes y en consecuencia en los rompimientos dobles, los histogramas fueron realizados para cada cadena de ADN y su respectivas coordenadas x,y,z, para 1ZBB véase figuras: 33, 34, 35, y para 1FZX: 36, 37, 38.



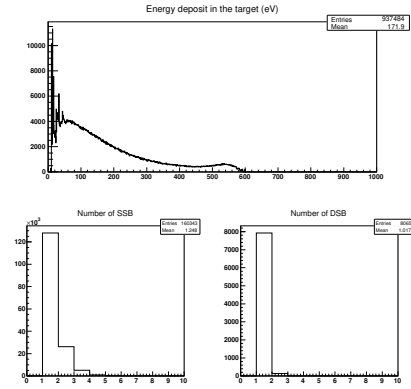
(a) 100 eV



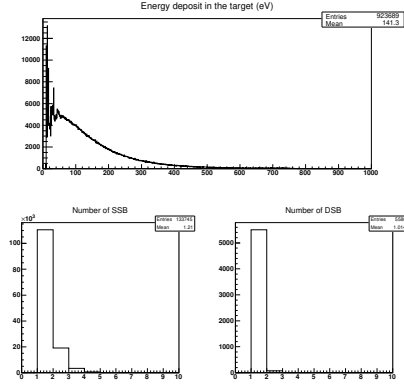
(b) 200 eV



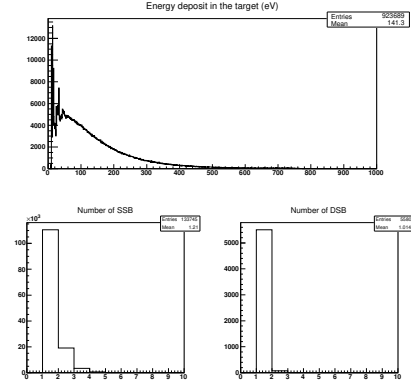
(c) 400 eV



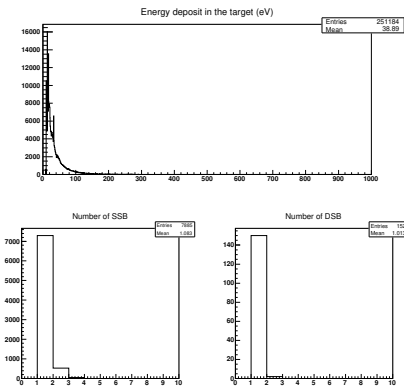
(d) 600 eV



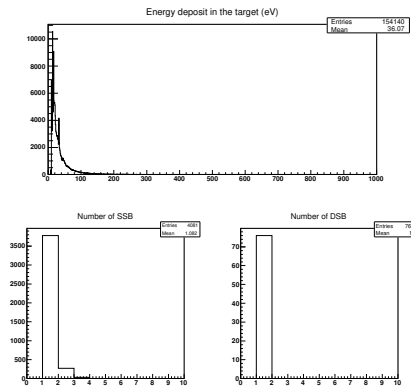
(e) 800 eV



(f) 1 keV

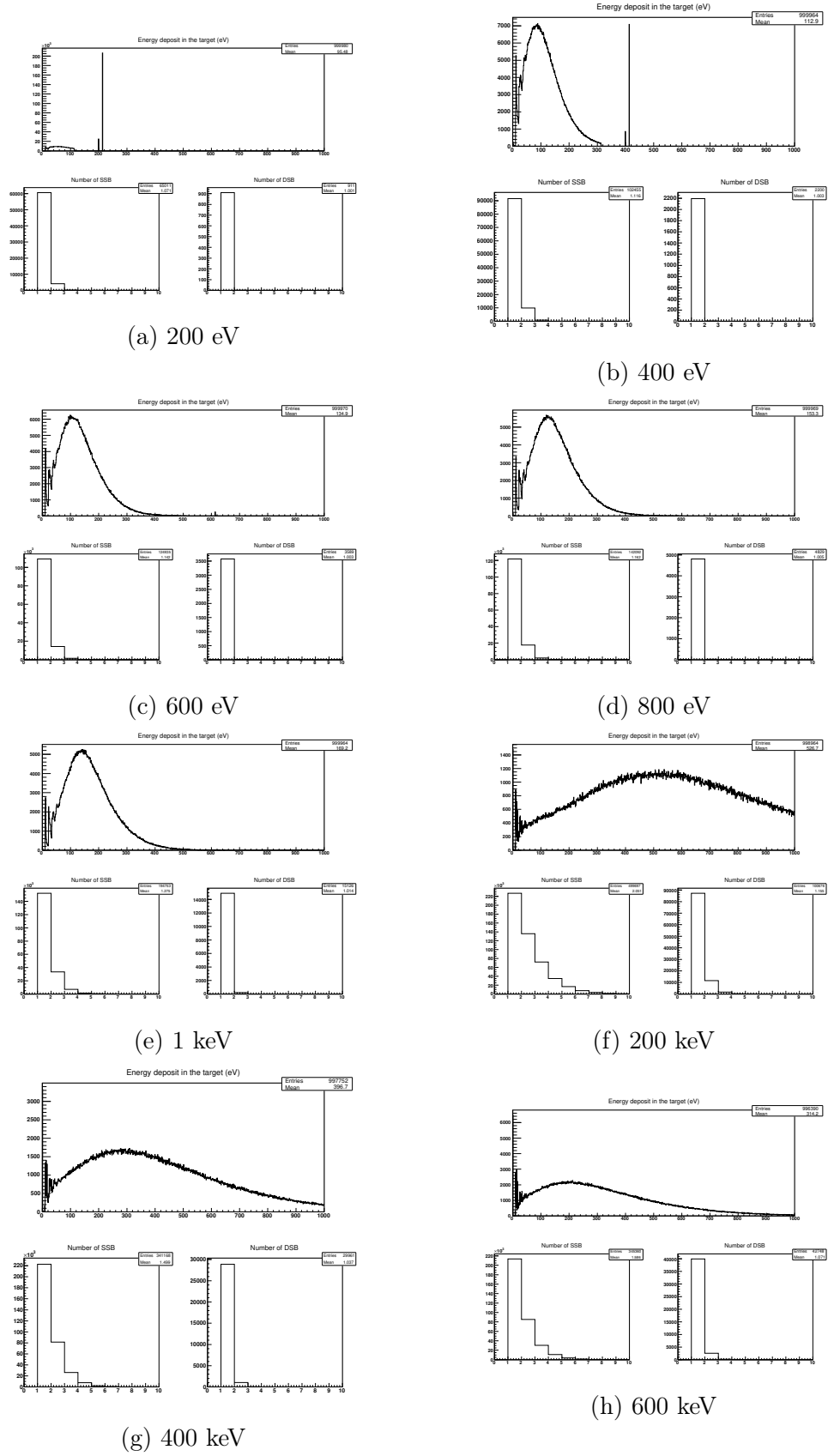


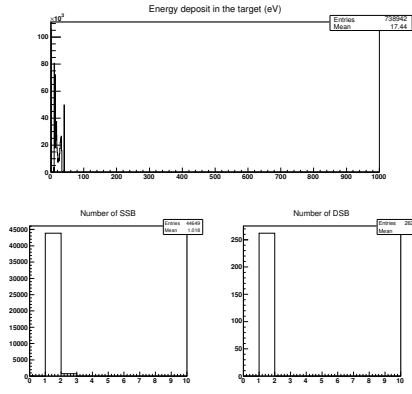
(g) 20 keV



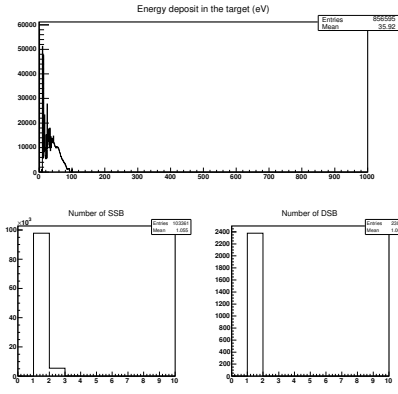
(h) 40 keV

Figura 27: Rompimientos simples y dobles para 1ZBB (e^-)

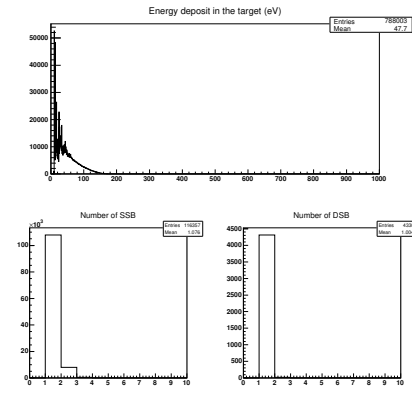
Figura 28: Rompimientos simples y dobles para 1ZBB (*proton*)



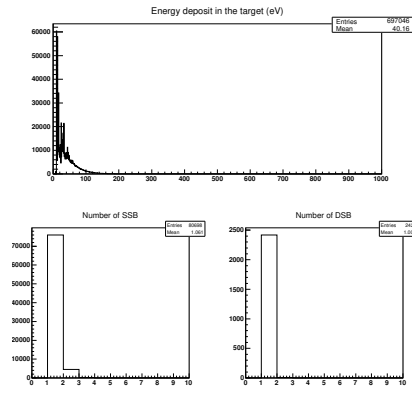
(a) 40 eV



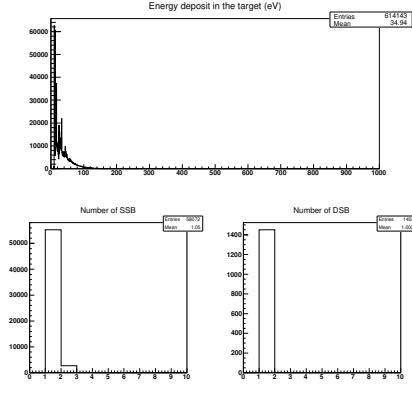
(b) 100 eV



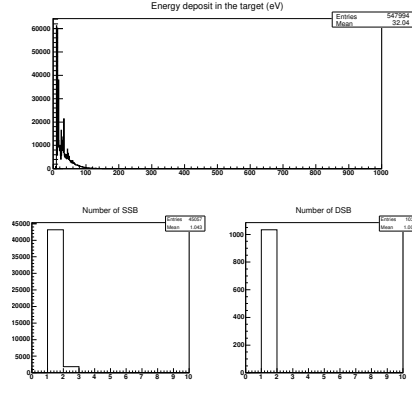
(c) 200 eV



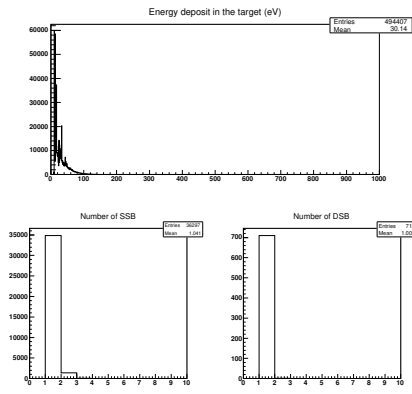
(d) 400 eV



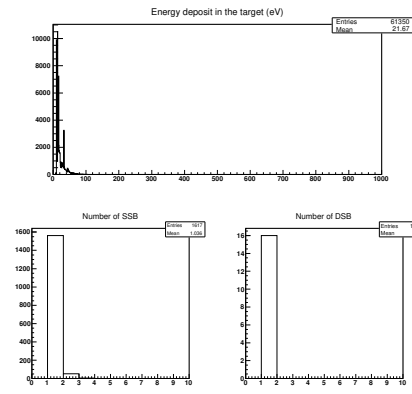
(e) 600 eV



(f) 800 eV

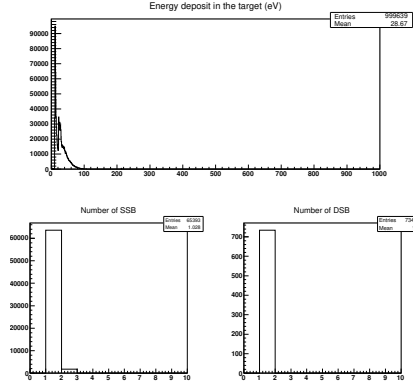


(g) 1 keV

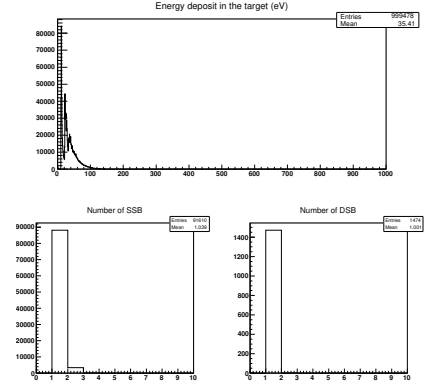


(h) 20 keV

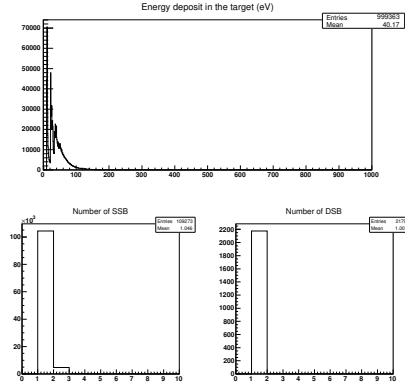
Figura 29: Rompimientos simples y dobles para 1FZX (e^-)



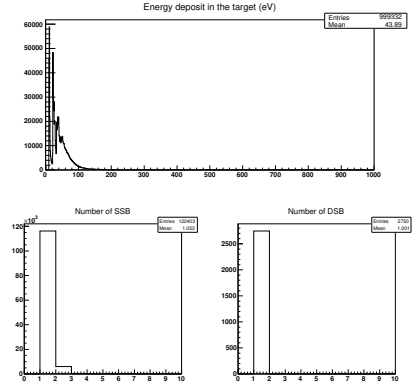
(a) 200 eV



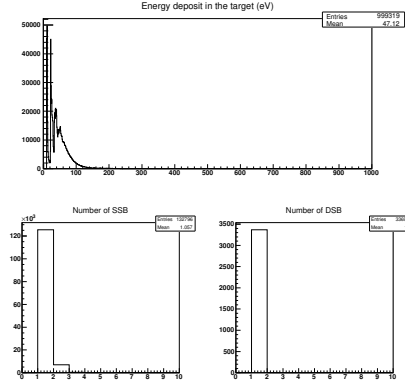
(b) 400 eV



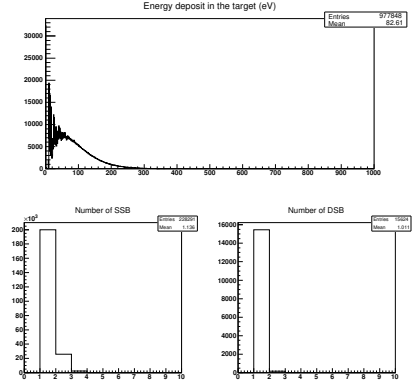
(c) 600 eV



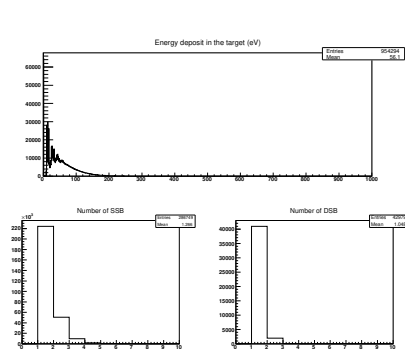
(d) 800 eV



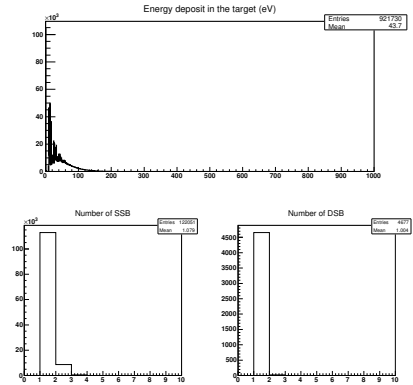
(e) 1 keV



(f) 200 keV



(g) 400 keV



(h) 600 keV

Figura 30: Rompimientos simples y dobles para 1FZX (*proton*)

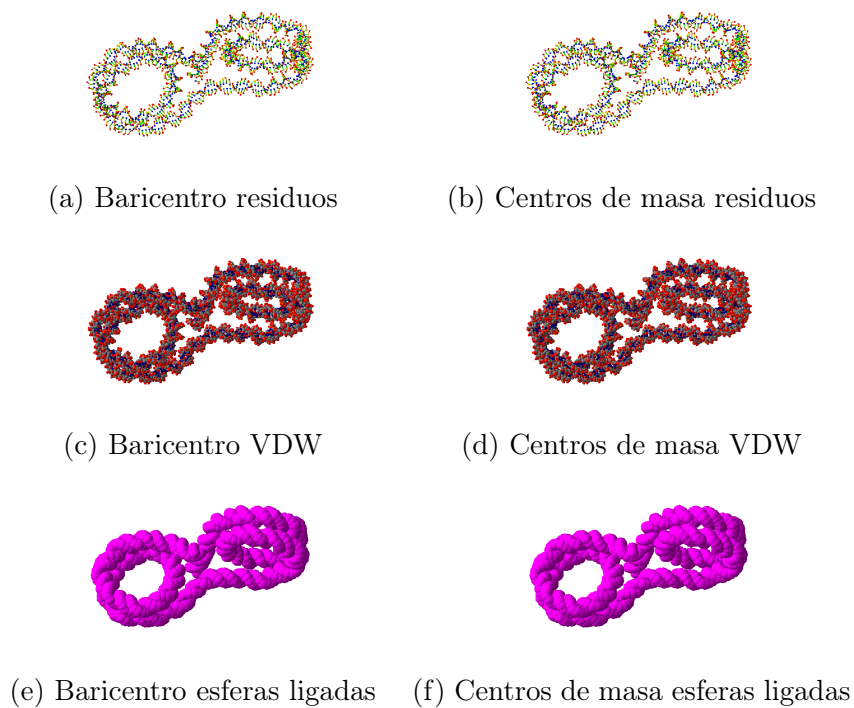


Figura 31: Comparación representación centros de masa y baricentros en Geant4 para 1ZBB

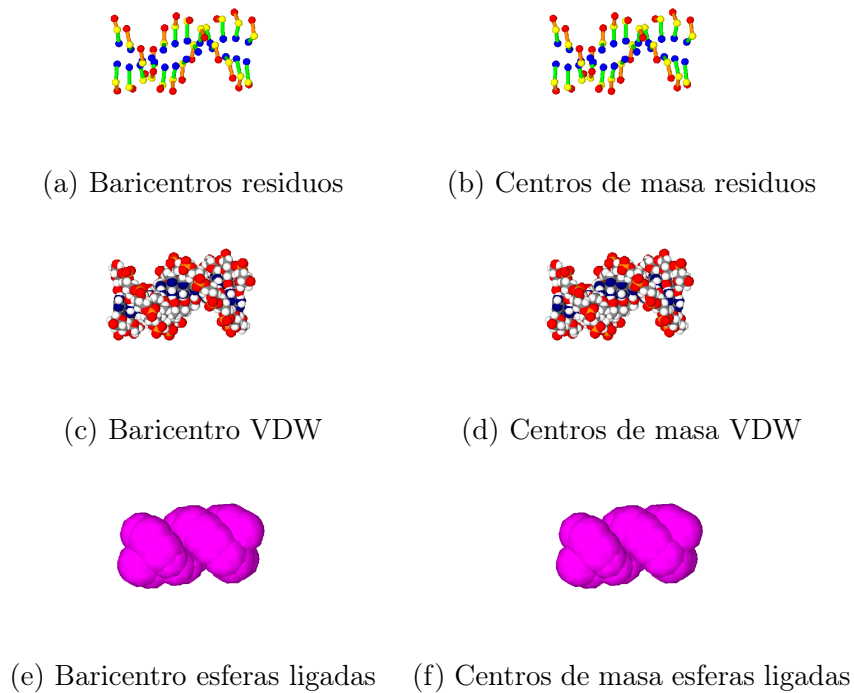
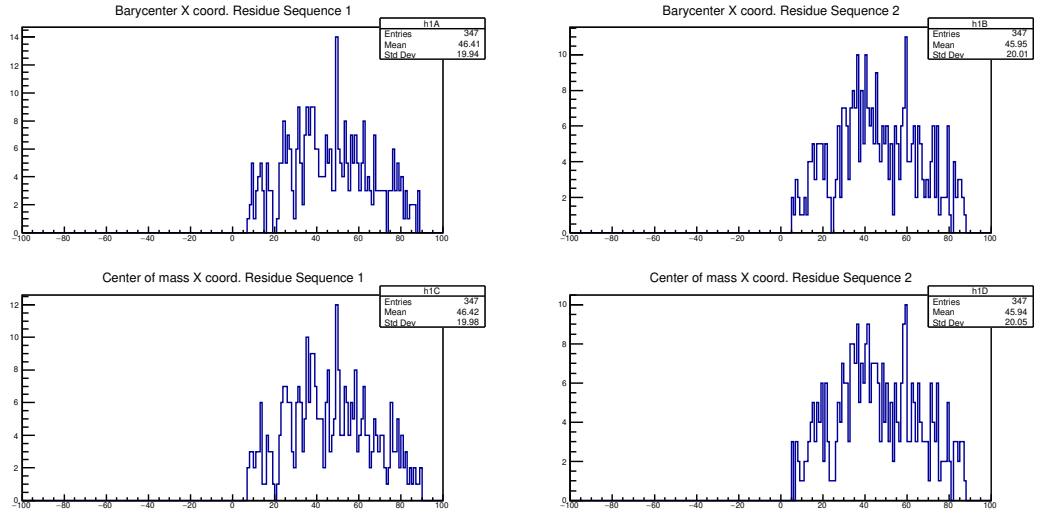
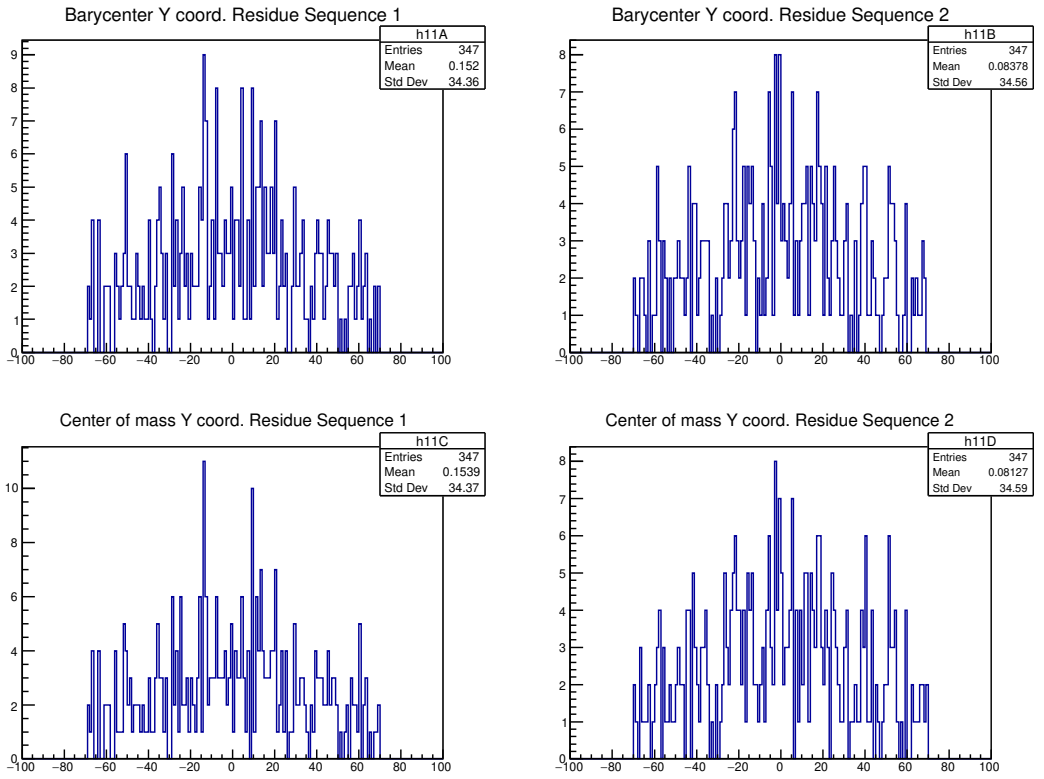
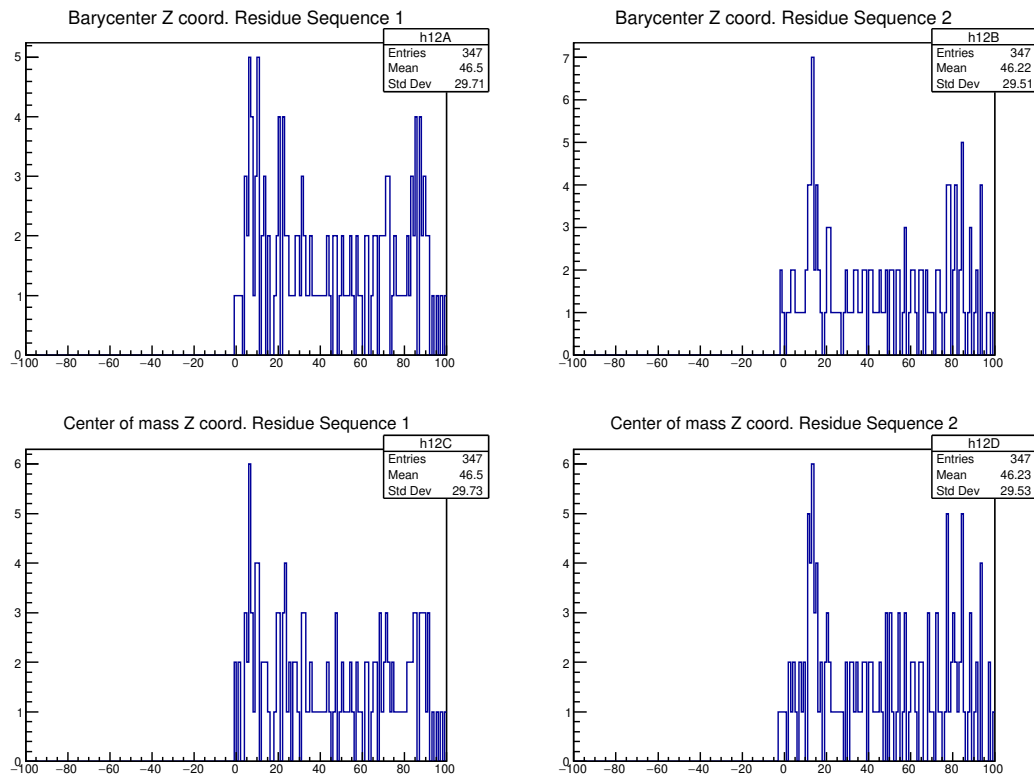
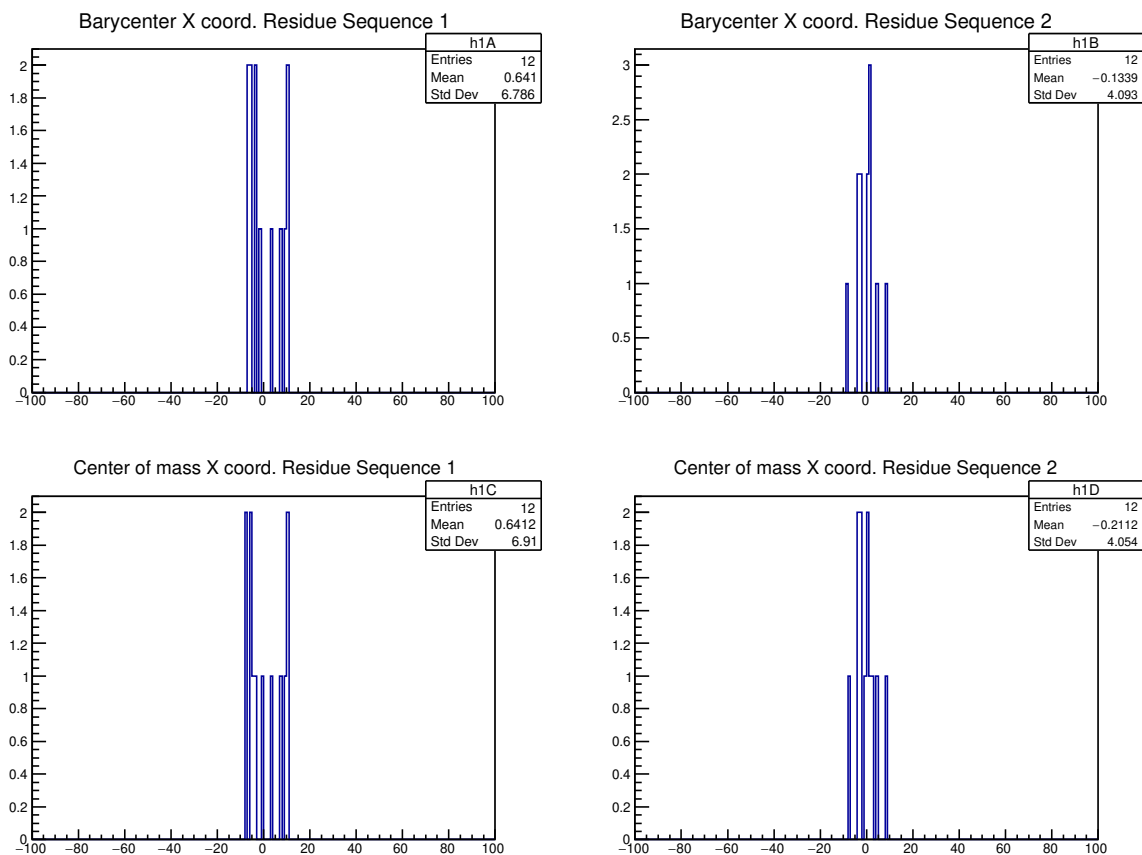
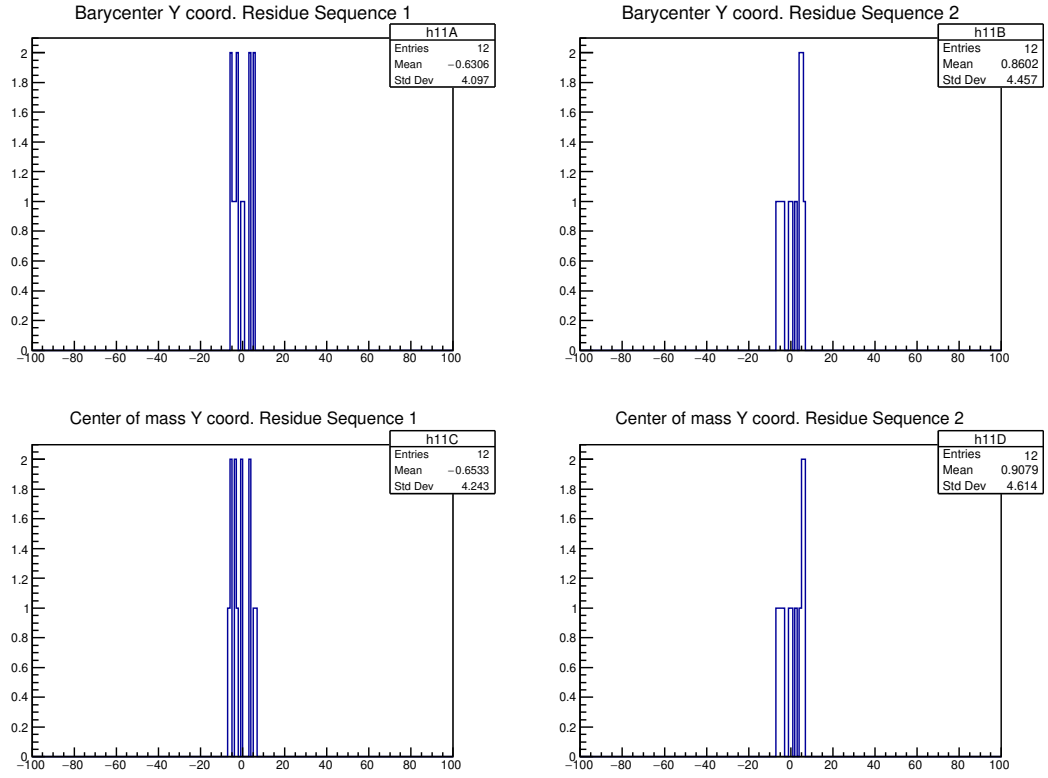
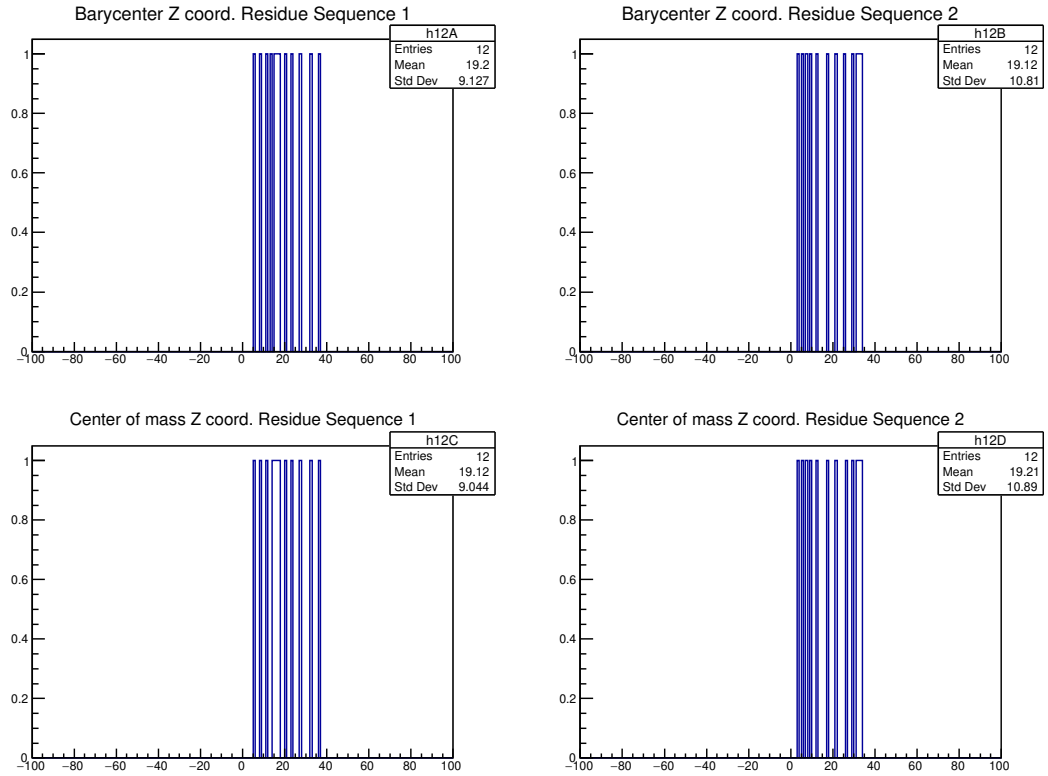


Figura 32: Comparación representación centros de masa y baricentros en Geant4 para 1FZX

Figura 33: Baricentros en x vs centros de masa en x para 1ZBBFigura 34: Baricentros en y vs centros de masa en y para 1ZBB

Figura 35: Baricentros en z vs centros de masa en z para 1ZBBFigura 36: Baricentros en x vs centros de masa en x para 1FZX

Figura 37: Baricentros en y vs centros de masa en y para 1FZXFigura 38: Baricentros en z vs centros de masa en z para 1FZX

6. Conclusiones

Se ha mostrado que `pdb4dna` es una aplicación bastante interesante de `Geant4` la cual permite realizar cálculos de deposición de energía y conteos tanto de rompimientos simples como dobles de ciertas moléculas de ADN mediante un archivo `pdb` con ciertas condiciones, bien la aplicación puede ser extendida al uso de moléculas de ADN más complejas y también otros tipos de moléculas, a partir de la energía depositada se presenta la posibilidad de modificar el código de manera que sabiendo donde se deposita la energía y el filtro poder realizar una localización de los rompimientos simples y dobles en la molécula de ADN lo cual permitiría el uso de `Ggromacs` para estudiar la dinámica propia de está.

En otra instancia también se modificó `Geant4` para que usara centros de masa en lugar de esferas ligadas basadas en baricentros, al realizar histogramas tanto de las esferas ligadas y los baricentros no se ve ninguna diferencia en la deposición de energía ni en los rompimientos simples como dobles bajo las mismas condiciones de eventos, partículas, y energía. Esto se podría deber a que el código no está tomando correctamente los centros de masa nuevos o a que el valor de la magnitud de las masas no afecta de forma relevante las posiciones del centro de masa respecto a las de los baricentros, sin embargo de ser la segunda opción esto podría cambiar de forma relevante con moléculas mucho más complejas o grandes debido a que como se ve en los histogramas de las diferentes posiciones de centros de masa contra baricentros se observan cambios a simple vista lo que resultaría en un cambio de la deposición de energía y en consecuencia de los rompimientos y posterior dinámica estructural, lo anterior se hizo con el fin de proponer un modelo alternativo diferente a las esferas ligadas en baricentros con el fin de que sea más acercado al modelo general de átomos y masa, por otro lado está la modificación del código para que en lugar de tomar la deposición de energía en fosfato-azúcar, sea en azúcar-base, esto con el fin de que sea posible realizar un estudio en diferentes tipos de enlaces, esto tiene varios resultados, el primero es que el programa se podría ampliar mucho más lo cual significaría un avance en muchos más cometidos, por otro lado a partir de poder evaluar los rompimientos en las bases se podría estudiar los daños causados a estas y sus subsecuentes efectos.

A. Anexo

```

double TotalMass = 0.0;
double TotalMassPhosResSeq1 = 0.0;
double TotalMassSugResSeq1 = 0.0;
double TotalMassBaseResSeq1 = 0.0;
double TotalMassPhosResSeq2 = 0.0;
double TotalMassSugResSeq2 = 0.0;
double TotalMassBaseResSeq2 = 0.0;

for(int i = 0; i < residueListTemp->fNbAtom; i++)
{
//EM
    //////////////////////////////////////
// Set Mass expressed in u
    double ElementMass = 0.0;
    if(AtomTemp->fElement == "H") ElementMass = 1.00784;
else if(AtomTemp->fElement == "C") ElementMass = 12.0107;
    else if(AtomTemp->fElement == "N") ElementMass = 14.0067;
    else if(AtomTemp->fElement == "O") ElementMass = 15.999;
    else if(AtomTemp->fElement == "P") ElementMass = 30.973762;
    else if(AtomTemp->fElement == "S") ElementMass = 32.065;
    else
    {
        G4cerr << "Element not recognized: " << AtomTemp->fElement <<
G4endl;
        G4cerr << "Stop now" << G4endl;
        exit(1);
    }
}

```

B. Anexo

```

//Center of mass calculation
else if( OptCalc == 2 )
{
    baryX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
    baryY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
    baryZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
    TotalMass += ElementMass;

    if(residueListTemp->fResSeq == 1)
    {
        if(i == 0)
        {
            baryPhosX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
            baryPhosY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
            baryPhosZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
            TotalMassPhosResSeq1 += ElementMass;
        }
        else if(i < 8)
        {
            barySugX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
            barySugY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
            barySugZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
            TotalMassSugResSeq1 += ElementMass;
        }
        else
        {
            //hydrogen are placed at the end of the residue in a PDB file
            //We don't want them for this calculation
            if(AtomTemp->fElement != "H")
            {
                baryBaseX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
                baryBaseY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
                baryBaseZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
                TotalMassBaseResSeq1 += ElementMass;
            }
        }
    }
    //if(residueListTemp->fResSeq == 1).....
    else //if(residueListTemp->fResSeq != 1)
    {
        if(i < 4)

```

```

    {
        baryPhosX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
        baryPhosY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
        baryPhosZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
        TotalMassPhosResSeq2 += ElementMass;
    }
else if(i < 11)
    {
        barySugX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
        barySugY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
        barySugZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
        TotalMassSugResSeq2 += ElementMass;
    }
else
    {
        //hydrogen are placed at the end of the residue in a PDB file
        //We don't want them for this calculation
        if(AtomTemp->fElement != "H")
            { // break;
        baryBaseX += ElementMass * (AtomTemp->fX);
        baryBaseY += ElementMass * (AtomTemp->fY);
        baryBaseZ += ElementMass * (AtomTemp->fZ);
        TotalMassBaseResSeq2 += ElementMass;
            }
        } // //if(residueListTemp->fResSeq != 1).....
    } //else if( OptCalc == 2 ).....
//Neither OpcCalc=1 nor OptCalc=2
else
    G4cerr << "Something is fishy!!:" << G4endl;
AtomTemp = AtomTemp->GetNext();
    } //end of for ( i=0 ; i < residueListTemp->nbAtom ; i++)

```

Referencias

- [1] ALDRIDGE, Susan: *The DNA story*. – URL <https://www.chemistryworld.com/news/the-dna-story/3003946.article>. – [Accessed July 1st, 2019]
- [2] ALPEN, Edward: *Radiation Biophysics*. Academic Press, 1997. – ISBN 9780120530854
- [3] ATTIX, F.H: *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1986. – ISBN 9780471011460
- [4] DELAGE, E ; PHAM, Q.T ; KARAMITROS, M ; PAYNO, H ; STEPAN, V ; INCERTI, S ; MAIGNE, L ; PERR, Y: PDB4DNA: Implementation of DNA geometry from the Protein Data Bank (PDB) description for Geant4-DNA Monte-Carlo simulations. In: *Computer Physics Communications* 192 (2015), S. 282–288
- [5] DELAGE, Emmanuel ; PERROT, Yann: *Hands-on pdb4dna*. – URL http://pdb4dna.in2p3.fr/HandsOn_pdb4dna_vf.pdf. – [Accessed Sep 1st, 2019]
- [6] HAN, Wei ; YU, Kwan N.: Response of cells to ionizing radiation. In: *Advances in Biomedical Sciences and Engineering* (2009). ISBN 9781608056071
- [7] HENRIKSEN, Thormod ; UiO, Biophysics group at: *Radiation and Health*. – URL <https://www.mn.uio.no/fysikk/english/services/knowledge/radiation-and-health/>. – [Accessed Sep 10, 2019]
- [8] HUTCHINSON, Franklin: The Molecular Basis For Radiation on Cells. In: *American Association for Cancer Research* (1966). ISBN 1538-7445
- [9] MORGAN, William F. ; SOWA, Marianne B.: Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005). – URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1242332/>
- [10] PODGORSK, E.B: *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer, 2010 (biological and medical physics, biomedical engineering). – ISBN 978-3-642-00875-7
- [11] WANG, Jin song ; WANG, Hai juan ; QIAN, Hai li: Biological effects of radiation on cancer cells. In: *Military medical research* (2018)
- [12] WATSON, James ; CRICK, Francis: Molecular Structure of Nucleid Acids. In: *Nature* 4356 (1953), S. 737–738