

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: Alfonso Leyva

Co-Supervisor: Edwin Munévar

Proyecto Curricular de Licenciatura en Física

Facultad de Ciencias y Educación

Universidad Distrital Francisco José de Caldas

26 de septiembre de 2019

Agradecimientos

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.

Die Strafbarkeit einer falschen eidesstattlichen Versicherung ist mir bekannt, namentlich die Strafandrohung gemäß § 156 StGB bis zu drei Jahren Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei vorsätzlicher Begehung der Tat bzw. gemäß § 161 Abs. 1 StGB bis zu einem Jahr Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei fahrlässiger Begehung.

Jaiver Estiven Salazar Ortiz

Köln, den xx.xx.20xx

Abstract

[Abstract goes here (max. 1 page)]

Índice

Índice de figuras	III
1. Justificación	1
2. Una revisión al ADN	2
2.1. Historia del ADN	2
2.2. Estructura del ADN	3
2.2.1. Daño inducido por radiación al ADN	4
2.2.1.1. Rompimientos simples	4
2.2.1.2. Rompimientos dobles	4
2.2.1.3. Daño base	4
2.2.1.4. Dimeridos de pirimidina	5
2.3. Daño Celular	6
2.3.1. Reparación del ADN	6
2.3.2. Mecanismos de defensa	6
2.3.3. Respuesta adaptativa	6
2.3.4. Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells	6
3. Interacción radiación-materia	7
3.1. Interacciones de fotones en la materia	7
3.1.0.1. Dispersión de Compton(Dispersión incoherente)	7
3.1.0.2. Dispersión de Rayleigh(Dispersión coherente)	8
3.1.0.3. Efecto Fotoelectrico	8
3.1.0.4. Producción de pares	9
3.1.0.4.1. Producción nuclear de pares	10
3.1.0.4.2. Producción electrónica de pares	10
3.1.0.5. Reacciones fotonucleares	10
3.2. Interacciones de partículas cargadas en la materia	11
3.2.0.1. Colisión de radiación($b \ll a$)	12
3.2.0.1.1. Bremsstrahlung	12
3.2.0.2. Colisión fuerte($b \approx a$)	12
3.2.0.3. Colisión debil($b \gg a$)	13
4. GEANT4	14
4.1. PDB4DNA	14
4.1.1. PDB	14
4.1.2. pdb reader	15
4.1.3. Visualización	15

4.1.4. Simulación	17
4.1.5. Algoritmo para encontrar el atomo más cercano	17
4.1.6. Rompimientos simples y dobles	17
4.1.7. Archivos Relevantes	19
4.1.7.1. PhysicsList	19
4.1.7.2. PDBlib	20
4.1.7.3. DetectorConstruction	20
4.1.7.4. SteppingAction	20
5. Modificaciones PDB4DNA	21
6. Section X	22
6.1. Exemplary Citation	22
A. Appendix	23
Referencias	24

Índice de figuras

1.	Fotografía cristalográfica del ADN	3
2.	Diagrama esquemático del ADN	3
3.	Esquema rompimientos simples y dobles	5
4.	Esquema Daño base y Dimeridos	5
5.	Efecto Compton	8
6.	Dispersión de Rayleigh	9
7.	Efecto fotoeléctrico	9
8.	Producción nuclear de pares	10
9.	Producción electrónica de pares	11
10.	Reacción fotonuclear	11
11.	Colisión de radiación	12
12.	Colisión fuerte	13
13.	Colisión débil o suave	13
14.	Esquema de un PDB	15
15.	Barycentros	16
16.	VDW	16
17.	Residuos	16
18.	Caja delimitadora	17
19.	Esferas ligadas y nucleótidos	18
20.	Esquema rompimientos simples y dobles en el ADN	18
21.	Histograma de Root	19
22.	Diagrama de flujo de PDB4DNA	19

1. Justificación

La importancia de este capítulo es dar las bases necesarias para el resto del documento

2. Una revisión al ADN

2.1. Historia del ADN

La epopeya del ADN tiene sus inicios en 1869 con un bioquímico llamado Friedrich Miescher, éste 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 ninguno de 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: el primero patógeno fue cultivado en placas de petri conocido como s(smooth-suave) debido a su apariencia, el segundo inofensivo y conocido como r(rough-áspero), Griffith descubrió que al añadir un extracto de los neumococos tipos S al tipo R, éste último podría heredar las propiedades del tipo S, este principio de transformación indicaba que el extracto contenía la molécula de 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[8].

Es relevante mencionar otros aportes significativos:

1. Erwin Chargaff encontró una regularidad peculiar en los ratios de las bases de los nucleótidos.
2. Sven Furger trabajó 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 logró distinguir dos tipos de ADN dependiendo de la hidratación y que ambos tenían estructura helicoidal mediante cristalografía, véase figura 1.

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 trabaja-

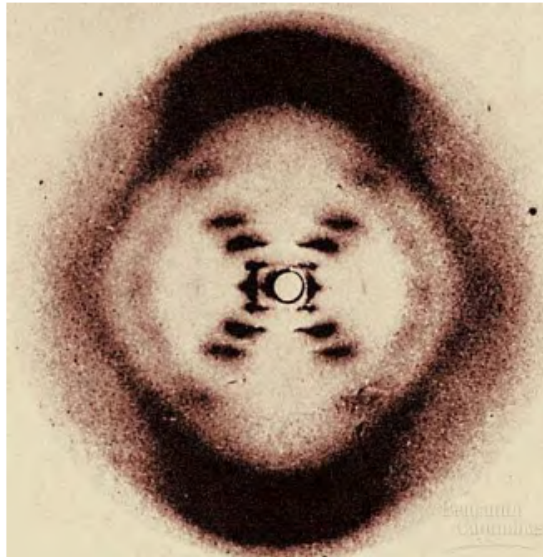


Figura 1: Fotografía cristalográfica del ADN tomada por Rosalind Franklin en 1952

rón en diferentes modelos de la molécula de ADN , en 1953 publicaron un artículo en la prestigiosa revista *Nature* titulado: "Molecular Structure of Nucleic 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), y sugerían que el emparejamiento específico que habían postulado intuía un posible mecanismo para copiar material genético.



Figura 2: Diagrama esquemático del ADN publicado por Watson y Crick en 1953, imagen tomada de [7].

2.2. Estructura del ADN

Como ya se vio el ADN es una molécula compuesta por dos largas cadenas, estas cadenas están formadas de múltiples nucleótidos y cada nucleótido está

compuesto por una base una molecula azucar y un grupo fosfato, la base puede tener cuatro formas: citocina, timina, guanina y adenina. Una cadena de ADN se une a otra por medio de los enlaces de hidrogeno que se extienden entre pares base, entonces C se une específicamente con G, y A se une con T, de esta manera se forman los pares base C-G y A-T. Es interesante mencionar que si todo el ADN de solo una célula humana fuera unido y estirado, tendría una longitud aproximada de dos metros de largo.

2.2.1. Daño inducido por radiación al ADN

En general existen cuatro tipos de daño en el ADN, estos pueden ser causados por exposición a luz uv, radiación ionizante, exposición química, errores de replicación o metabolismo celular.

2.2.1.1. Rompimientos simples Un rompimiento simple es un rompimiento en un enlace peptidico, es decir azúcar fosfato, este daño es usualmente fácil de reparar, y en experimentos se ha demostrado que aproximadamente el 90 % de los rompimientos simples son reparados en el curso de una hora a una temperatura de $37^{\circ}C$ [8]

2.2.1.2. Rompimientos dobles Este tipo de daño involucra las dos cadenas del ADN, Si el enlace peptidico se rompe a cada lado dentro de una distancia de unos cuantos pares base se presentara 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 suportan 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[8].

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

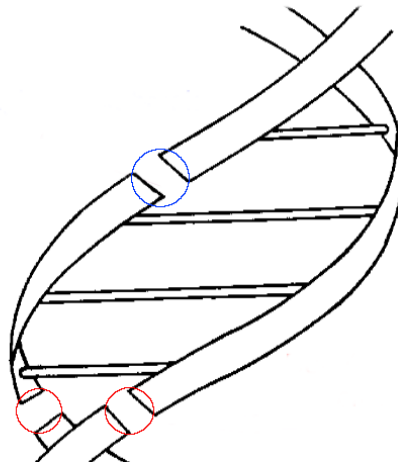


Figura 3

con el resultado de que el daño es transportado a ciertas regiones de la macromolécula (La guanina es particularmente sensible)[8].

2.2.1.4. Dimeridos de pirimidina Los dímeros de pirimidina también son ejemplos de daño agrupado. En este ejemplo, dos bases adyacentes, T y T, en la misma cadena se han alterado químicamente. Esto es solo una de una miríada de posibilidades. Todas las posibilidades tienen la característica común de que dos o más sitios dañados se encuentran muy cerca uno del otro. Rotura de doble filamento Daño base Volveremos a los mecanismos de reparación, pero quisiéramos mencionar los problemas que plantea el daño agrupado. Se necesita uno de los hilos para replicar el hilo adyacente. Cuando ambos hilos están dañados en el mismo sitio, no hay plantilla para trabajar. Esto contrasta con el daño, como una alteración de una sola base o una ruptura de un solo filamento.

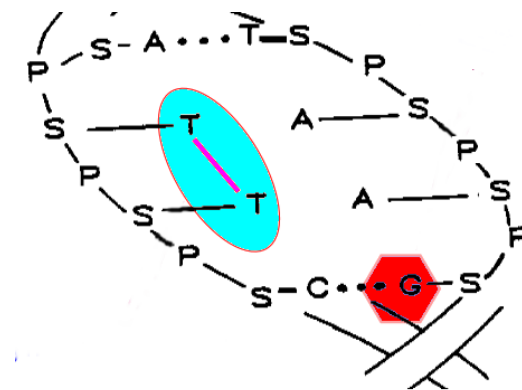


Figura 4

2.3. Daño Celular

2.3.1. Reparación del ADN

2.3.2. Mecanismos de defensa

2.3.3. Respuesta adaptativa

2.3.4. Effects of ionizing radiation in nonirradiated cells

[9]

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 neutrones 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 ambas 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.

3.1.0.1. Dispersión de Compton (Dispersión incoherente) El efecto Compton recibe su nombre en honor a Arthur Compton quien en 1922 fue la primera 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 está libre y estacionario [3], 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 número atómico Z muy alto, si alguna de estas situaciones se cumple es necesario realizar las correcciones apropiadas [4].

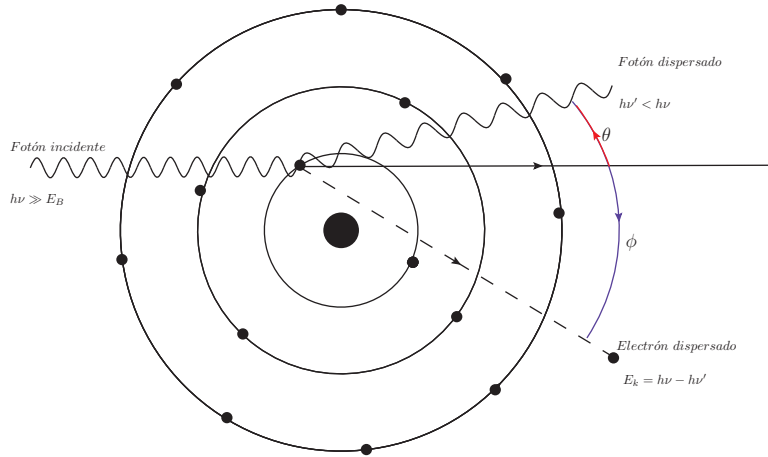


Figura 5: Efecto Compton: un fotón incidente con energía $h\nu$ colisiona con un electrón débilmente ligado de un átomo produciendo un fotón con energía menor $h\nu'$ con ángulo θ y a su vez es expulsando un electrón de Compton con energía cinética E_k y ángulo ϕ

3.1.0.2. 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 receptor que tenga numero atómico Z alto, consiste en que un fotón incidente es dispersado cuando interactuá 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[3]. 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[6].

3.1.0.3. 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 sera emitida en la formá de un fotón característico(fluorescencia) o como un electrón de Auger.

A diferencia del efecto Compton el cual ocurre cuando un fotón interactuá

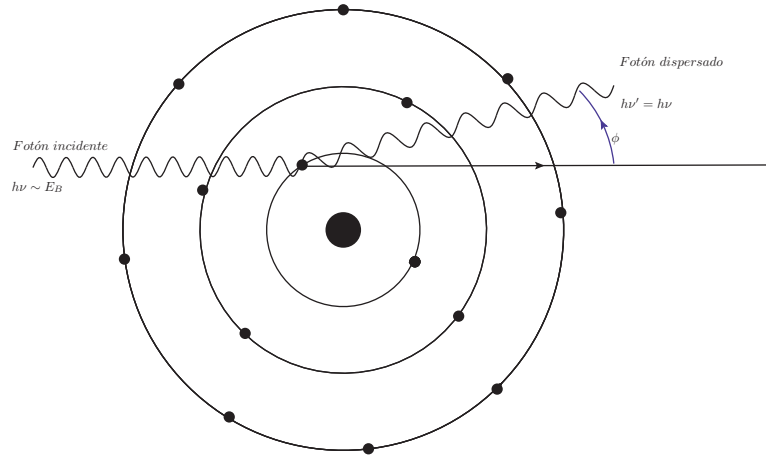


Figura 6: Dispersión de Rayleigh: un fotón incidente con energía $h\nu$ interactúa con un electrón ligado a un átomo, este fotón es dispersado con un ángulo pequeño ϕ y una energía $h\nu'$ relativamente igual a $h\nu$

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[3].

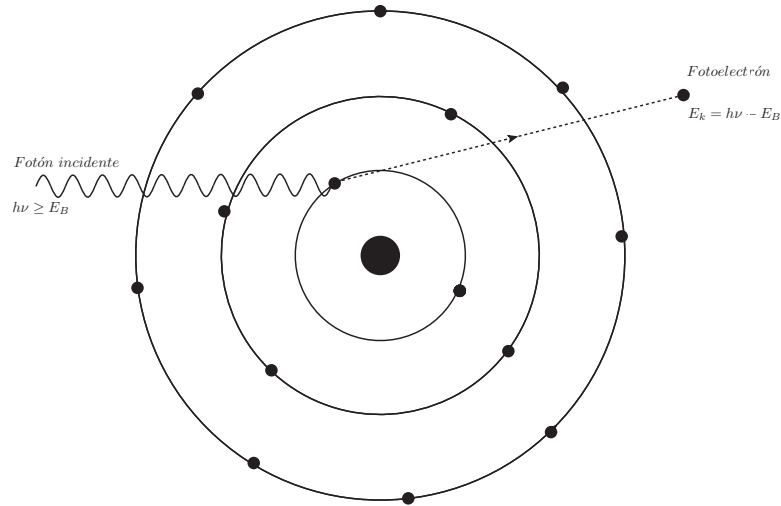


Figura 7: Efecto fotoeléctrico: un fotón incidente con energía $h\nu$ interactúa con el electrón del átomo, entonces es absorbido completamente y el electrón orbital conocido como fotoelectrón es expulsado con energía cinética E_k

3.1.0.4. Producción de pares Si un fotón con una energía mayor 1.02 MeV entra en un receptor, 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 esta sujeto a efectos de campo fuerte debido al núcleo, y puede desaparecer y reaparecer como un par de electrones positivo y negativo.[4] 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, entonces 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[3], dada alguna de estas condiciones tenemos:

3.1.0.4.1. Producción nuclear de pares Cuando el fotón interactúa con el núcleo atómico, éste 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[4].

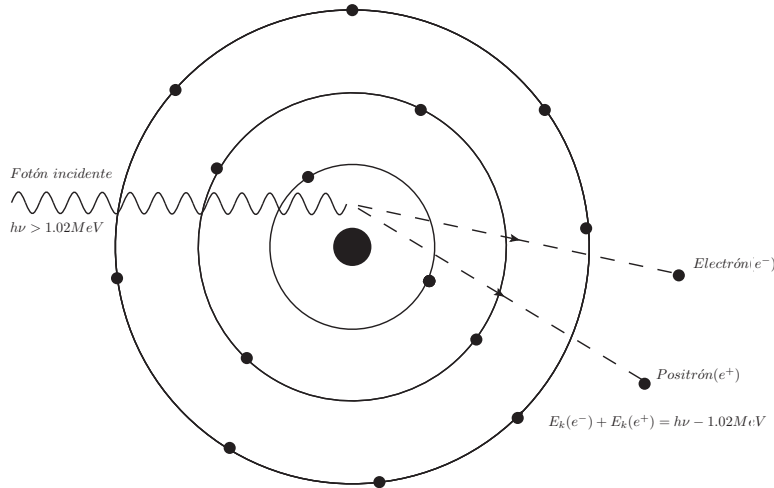


Figura 8: Producción nuclear de pares: Un fotón experimenta una producción de pares estándar, electrón-Positrón

3.1.0.4.2. 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 [4].

3.1.0.5. Reacciones fotonucleares Usualmente este tipo de fenómeno también recibe el nombre de "fotodesintegración" o "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

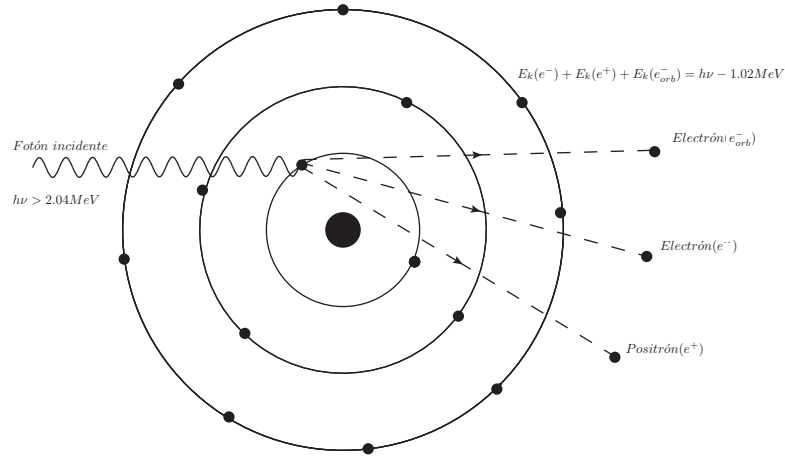


Figura 9: Producción electrónica de pares: Un fotón experimenta una producción de pares triple, un electrón dispersado–electrón–Positrón

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[3].

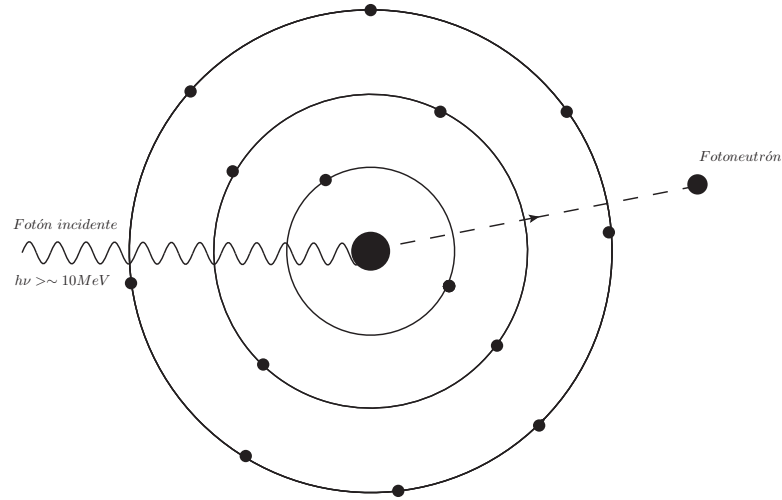


Figura 10: Reacción fotonuclear: Un fotón es absorbido por un núcleo atómico y éste produce un fotoneutrón

3.2. Interacciones de partículas cargadas en la materia

A medida que una partícula viaja en un receptor 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

3.2.0.1. 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 interactuá 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[3].

3.2.0.1.1. Bremsstrahlung Bremsstrahlung es un tipo de fotón de rayos-x producido cuando partículas ligeras experimentan interacción radioactiva inelástica con núcleos de átomos de dado receptor, en esta interacción la partícula presenta ralentización dando una fracción significativa de energía cinética al fotón[6]. Las partículas cargadas de interés para la física medica 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[3].
2. Partículas pesadas cargadas: protones p , deuteronos d , partículas alfa α , iones pesados tales como Li^+ , Be^+ , C^+ , Ne^+ , etc. producen una cantidad insignificante de fotones bremsstrahlung[3].

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

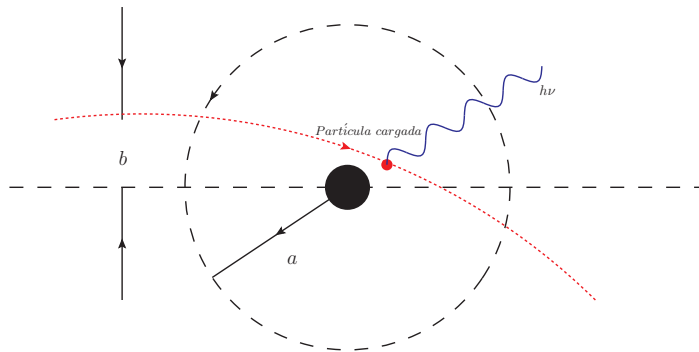


Figura 11: Colisión de radiación(producción de bremsstrahlung)

3.2.0.2. 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 numero de colisiones fuertes que experimenta una partícula cargada moviéndose en un receptor es generalmente pequeño, sin embargo la transferencia de energía asociada es relativamente grande[3].

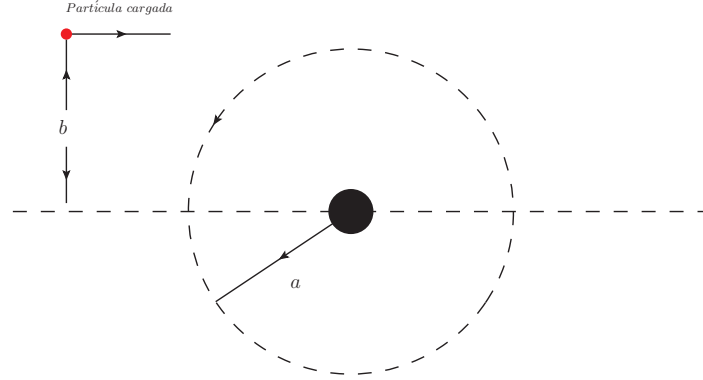


Figura 12: Colisión fuerte

3.2.0.3. 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 interactuá 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 numero 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[3].

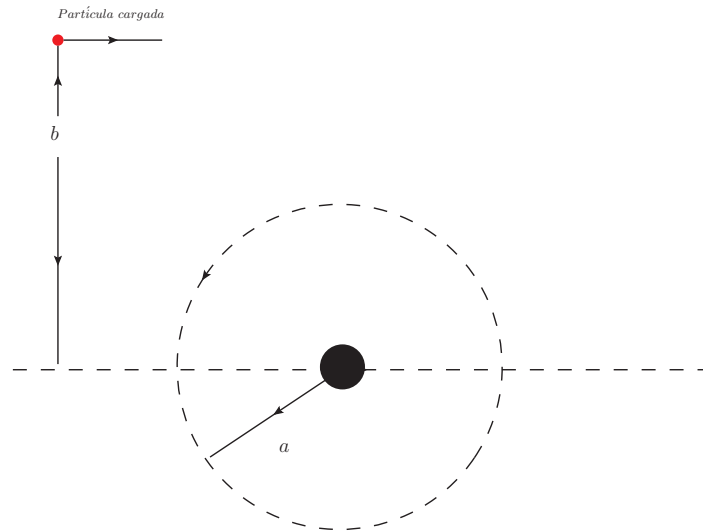


Figura 13: Colisión débil o suave

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 monte carlo. 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 ultima 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 Colaboration 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 como esta conformado un archivo pdb véase figura 14.

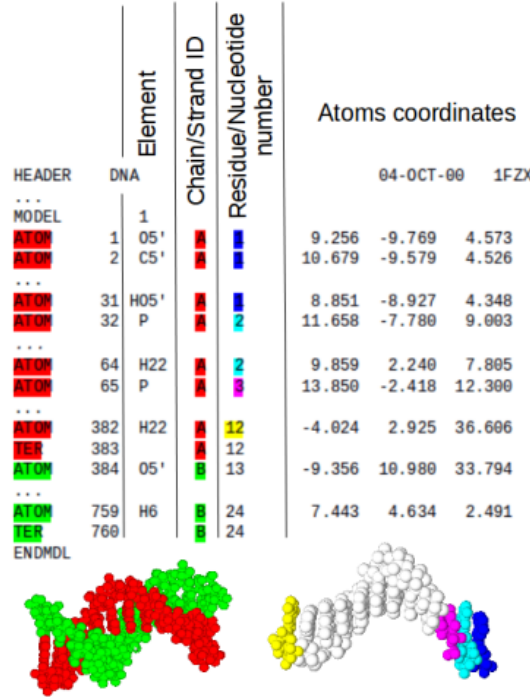


Figura 14: Esquema de un PDB y molecula vista en vmd(visual molecular dynamics)

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[2].

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[2].

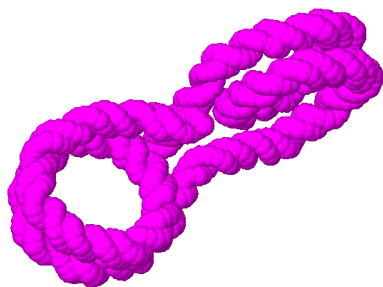


Figura 15: Barycentros

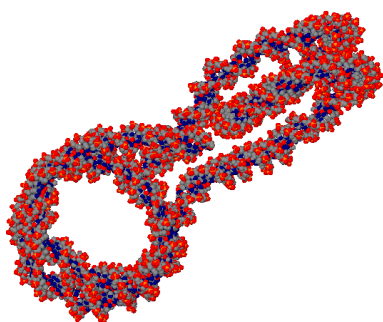


Figura 16: VDW

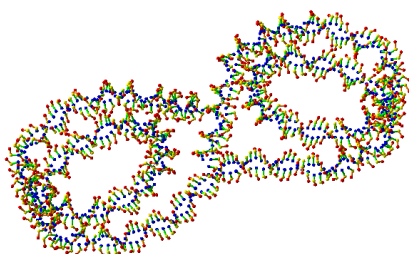


Figura 17: Residuos

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[2].

4.1.5. Algoritmo para encontrar el atomo 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 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 tomadas de [5]

4.1.6. Rompimientos simples y dobles

El calculo 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

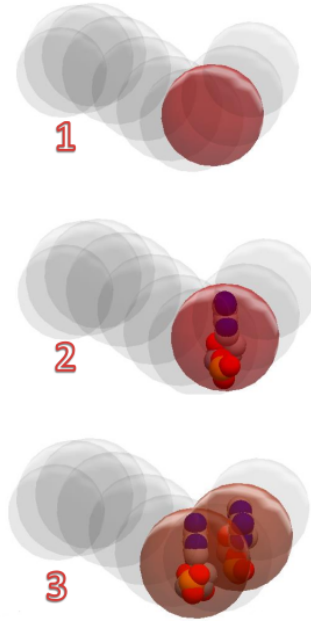


Figura 19: Esferas ligadas y nucleótidos, imagen tomada de [5]

ADN opuestas, cuando esto sucede se considera que ha sucedido un rompimiento doble[2], esto puede ser observado en la figura 20.

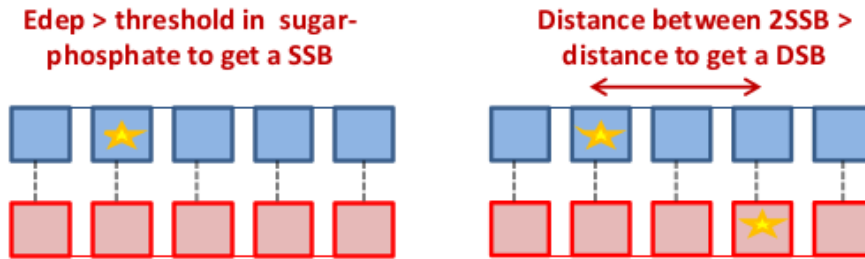


Figura 20: Esquema rompimientos simples y dobles en el ADN, imagen tomada de [5]

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 numero 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 numero de rompimientos simples y dobles[2], como muestra la figura 21.

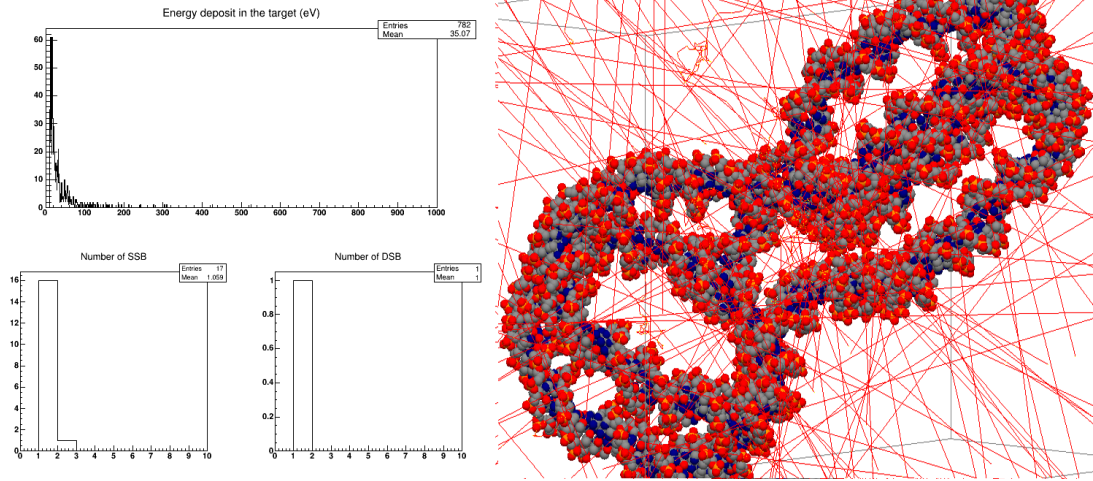


Figura 21: Histograma de Root y visualización en Geant4

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.

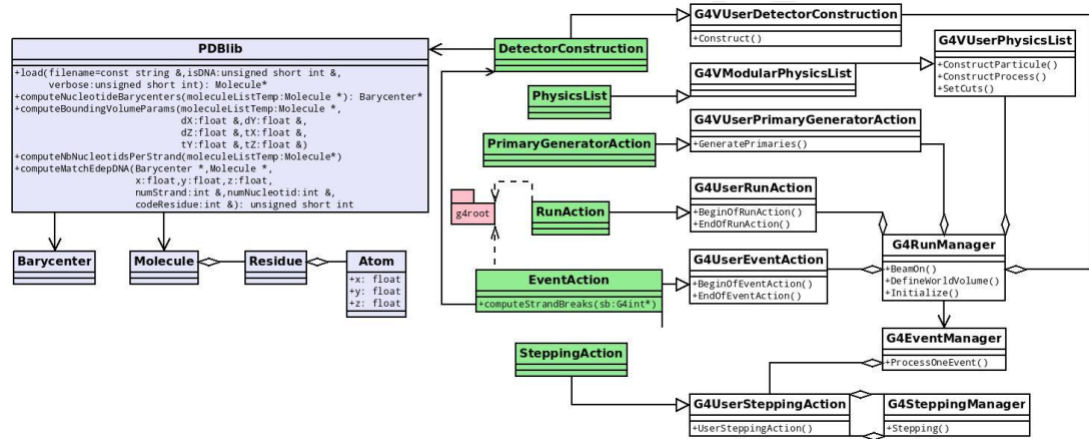


Figura 22: Diagrama de flujo de PDB4DNA:Geant4 user application: Clases virtuales Geant4 (blanco), clases implementadas Geant4 (verde), librería PDB (morado) y interfaz para análisis en Root (rojo), imagen tomada de [2].

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 identifica estos para llevar a cabo el calculo de rompimientos simples y dobles, ademas 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 fosfodiester 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. Modificaciones PDB4DNA

6. Section X

6.1. Exemplary Citation

A. Appendix

...

Referencias

- [1] ALDRIDGE, Susan: *The DNA story*. – URL <https://www.chemistryworld.com/news/the-dna-story/3003946.article>. – [Accessed July 1st, 2019]
- [2] E, Delage ; Q.T, Pham ; M, Karamitros ; H, Payno ; V, Stepan ; S, Incerti ; L, Maigne ; Y, Perr: 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
- [3] E.B, Podgorsak: *Radiation Physics for Medical Physicists*. Springer, 2010 (biological and medical physics, biomedical engineering). – ISBN 978-3-642-00875-7
- [4] EDWARD, Alpen: *Radiation Biophysics*. Academic Press, 1997. – ISBN 9780120530854
- [5] EMMANUEL, Delage ; YANN, Perrot: *Hands-on pdb4dna*. – URL http://pdb4dna.in2p3.fr/HandsOn_pdb4dna_vf.pdf. – [Accessed Sep 1st, 2019]
- [6] F.H, Attix: *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1986. – ISBN 9780471011460
- [7] JAMES, Watson ; FRANCIS, Crick: Molecular Structure of Nucleid Acids. In: *Nature* 4356 (1953), S. 737–738
- [8] THORMOD, Henriksen ; UIO, Biophysics group at: *Radiation and Health*. – URL <https://www.mn.uio.no/fysikk/english/services/knowledge/radiation-and-health/>. – [Accessed Sep 10, 2019]
- [9] WILLIAM F., Morgan ; MARIANNE B., Sowa: 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/>