

ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

FACULTAD DE CIENCIAS

DAÑOS ESTRUCTURALES DIRECTOS EN EL
COMPONENTE NUCLEICO DE NUCLEOSOMAS
OCASIONADOS POR FLUJOS ISOTRÓPICOS DE RAYOS X
MONOENERGÉTICOS EN EL RANGO DE LOS keV

TRABAJO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE FÍSICO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

ANDRÉS RICARDO ORDÓÑEZ GONZÁLEZ

andres.ordonez@epn.edu.ec

Director: MARCO VINICIO BAYAS REA Ph.D

marco.bayas@epn.edu.ec

QUITO, NOVIEMBRE 2021

DECLARACIÓN

Yo, ANDRÉS RICARDO ORDÓÑEZ GONZÁLEZ, declaro bajo juramento que el trabajo aquí escrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

La Escuela Politécnica Nacional puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normatividad institucional vigente.

Andrés Ricardo Ordóñez González

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo fue desarrollado por ANDRÉS RICARDO ORDOÑEZ GONZALEZ, bajo mi supervisión.

Marco Vinicio Bayas Rea, Ph.D.
Director del Proyecto

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento eterno a mi alma mater; después de años de sacrificios, esfuerzo y dedicación. Después de grandes alegrías, noches interminables y jornadas agobiantes ha llegado el día en que concluya una de las más grandes metas y retos en mi vida, ser un Físico y además me ha brindado la perspectiva y el anhelo de plantearme nuevos y grandes desafíos.

Fue un gran honor ser parte de esta extraordinaria y honorable institución. Muchas Gracias a todas las personas que hicieron posible mí día a día en tus aulas y pasillos: autoridades, profesores, amigos, personal administrativo, secretarios, a todos, infinitamente Gracias.

DEDICATORIA

A las mujeres de mi vida, Mary y Emma, las amo.

Índice General

Resumen.....	XI
Abstract.....	XII
Introducción	1
Marco Teórico.....	4
2.1 Efecto de la Radiación Ionizante en el ADN.....	4
2.1.1 Estructura de la molécula de ADN.....	4
2.1.2 Tipos de daños en el ADN inducidos por la radiación ionizante.	6
2.2 Fundamentos de Microdosimetría.....	7
2.3 Interacción de la radiación ionizante con el ADN celular.	7
2.3.1 Etapas de la Acción Biológica de la Radiación	8
2.3.2 Procesos Físicos asociados a los Rx utilizados en Radiodiagnóstico.	9
2.3.3 Magnitudes Dosimétricas.....	12
2.4 Simulación Monte Carlo en el estudio del daño en el ADN.	14
Metodología	16
3.1 Plataforma de Simulación GEANT4.....	16
3.1.1 Geant4-DNA y la aplicación “PDB4DNA”	17
3.2 Parámetros de Simulación.....	22
3.2.1 Sistema Molecular	22
3.2.2 Fuente de rayos X	24
3.2.3 Procesos Físicos	24
3.3 Simulaciones	25
3.4 Análisis de Datos.....	27
3.4.1 Histogramas de Frecuencia de SSB y DSB	27
3.4.2 Probabilidad de Interacción Fotón - ADN.	27
3.4.3 Probabilidad de producción de SSB y DSB directas después de una interacción Fotón – ADN.....	28

3.4.4	Dosis Absorbida	29
3.4.5	Rendimientos R_{SSB} y R_{DSB}	30
Resultados		32
4.1	Número de roturas de cadena simple y doble.	32
4.1.1	Roturas de cadena simple y doble en función de la energía de los fotones E_f	35
4.1.2	Roturas de cadena simple y doble en función de la energía umbral U	37
4.2	Histogramas de Frecuencia	39
4.2.1	Histogramas de frecuencia de roturas de cadena en función de la energía de los fotones E_f ..	39
4.2.2	Histogramas de frecuencia de roturas de cadena en función de la energía umbral U	43
4.3	Probabilidad de Interacción Fotón – ADN.	46
4.4	Probabilidad de que se produzcan SSB y DSB directas después de una interacción fotón - ADN. .	47
4.5	Dosis Media Absorbida	51
4.6	Rendimientos R_{SSB} y R_{DSB}	52
Conclusiones		54
Referencias		58
Anexos		64

Índice de Figuras

Figura 1. Representación esquemática de la estructura del ADN y sus niveles de compactación.	5
Figura 2. Tipos de lesiones estructurales en el ADN.	6
Figura 3. Representación del Daño Directo e Indirecto en el ADN.	8
Figura 4. Diagrama de la aplicación PDB4DNA.	18
Figura 5. Representación del sistema molecular de la simulación.	21
Figura 6. Representación de la estructura Izbb.	24
Figura 7. Número de SSB producidos en el ADN en función de la Energía de los fotones y Energía Umbral.	34
Figura 8. Número de DSB producidos en el ADN en función de la Energía de los fotones y Energía Umbral.	34
Figura 9. Regresión del Número de SSB producidos en función de la energía de los fotones E_f para energías umbrales de 8, 11, 14 y 17 eV.	35
Figura 10. Regresión Número de DSB producidos en función de la energía de los fotones E_f para una energía umbral de 8eV.	36
Figura 11. Regresión Número de SSB producidos en función de la energía umbral U . para fotones de 1, 10, 30, 60, 120keV	37
Figura 12. Regresión Número de DSB producidos en función de la energía umbral U . para fotones de 1 y 10keV.	38
Figura 13. Histogramas de frecuencia de SSB con energía umbral de 8eV y fotones de a) 1 keV, b) 10 keV, c) 30 keV, d) 60 keV, e) 120 keV.	40
Figura 14. Histogramas de frecuencia de DSB con energía umbral de 8eV y fotones de a) 1 keV, b) 10 keV, c) 30 keV, d) 60 keV, e) 120 keV.	42
Figura 15. Histogramas de frecuencia de SSB con fotones de 1keV y energía umbral de a) 8eV, b) 11eV, c) 14eV y d) 17eV.	44
Figura 16. Histogramas de frecuencia de DSB con fotones de 1 keV y energía umbral de a) 8eV, b) 11eV, c) 14eV y d) 17eV.	45

Figura 17. Probabilidad de Interacción Fotón – ADN por cada fotón incidente en función de la energía de los fotones.	46
Figura 18. Probabilidad de que se produzca al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB por interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de a) 8eV, b) 11eV, c) 14eV y d) 17eV.	48
Figura 19. Probabilidad de que se produzca al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB por interacción fotón - ADN, en función de la energía umbral para una energía de los fotones de a) 1keV, b) 10keV, c) 30keV, d) 60keV y e) 120keV.	50
Figura 20. Dosis media depositada en el ADN en función de la energía de los fotones.	51
Figura 21. R_{SSB} en función de la energía umbral y energía de los fotones	53
Figura 22. R_{DSB} en función de la energía umbral y energía de los fotones	53

Índice de Tablas

Tabla 1. Procesos físicos y rangos de energía incluidos en la clase G4EmDNAPhysics.....	25
Tabla 2. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 8 eV	71
Tabla 3. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 8 eV	72
Tabla 4. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 8 eV	73
Tabla 5. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 8 eV	74
Tabla 6. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 8 eV	75
Tabla 7. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 11 eV.....	76
Tabla 8. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 11 eV.....	77
Tabla 9. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 11 eV.....	78
Tabla 10. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 11 eV.....	79
Tabla 11. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 11 eV.....	80
Tabla 12. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 14 eV.....	81
Tabla 13. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 14 eV.....	82
Tabla 14. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 14 eV.....	83
Tabla 15. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 14 eV.....	84
Tabla 16. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 14 eV	85
Tabla 17. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 17 eV.....	86
Tabla 18. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 17 eV.....	87
Tabla 19. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 17 eV.....	88
Tabla 20. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 17 eV.....	89
Tabla 21. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 17 eV.....	90
Tabla 22. Probabilidad de Interacción Fotón - ADN.....	91
Tabla 23 Deposición media de Energía por interacción Fotón – ADN en función de la Energía del Fotón en eV.....	91
Tabla 24. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 8eV.	92

Tabla 25. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 11eV.	92
Tabla 26. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 14eV.	93
Tabla 27. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón – ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 17eV.	93
Tabla 28. Dosis media (mGy) depositada en el ADN en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “U”	94
Tabla 29. Y_{SSB} en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “U”	94
Tabla 30. Y_{DSB} en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “U”	95
Tabla 31. Valor del tamaño de la muestra n necesaria para obtener un valor medio muestral de SSB dentro de un margen de error del 10% con un nivel de confianza del 95%.	96

Resumen

En este trabajo se utilizó la plataforma de simulación Monte Carlo Geant4 y sus aplicaciones Geant4-DNA y pdb4dna, para evaluar el daño directo en la estructura del ADN producido por Rayos X en la escala de los keV, cuyo uso es frecuente en radiodiagnóstico. El modelo de ADN utilizado corresponde a la estructura de un dinucleosoma obtenido de la base de datos “*Protein Data Bank*”, el cual está compuesto por 347 pares de bases nitrogenadas. En las simulaciones se utilizó una fuente monoenergética (1, 10, 30, 60, 120 keV), distribuida uniformemente sobre una esfera de agua líquida de 16 nm de radio, que simula el medio acuoso que rodea el ADN en las células vivas. Esta fuente emite un fotón en dirección aleatoria hacia el interior de la esfera por cada evento. Se utilizaron diferentes energías umbrales (8, 11, 14, 17 eV) y la distancia de 10 pares de bases como factores para caracterizar el tipo de daño producido en la estructura del ADN (SSB y DSB respectivamente). En el presente estudio se pudo determinar que los daños estructurales directos (SSB, DSB) tienen una dependencia de forma potencial en función de la energía de los fotones, mientras que, se observa una dependencia de forma exponencial, en función de la energía umbral necesaria para romper los enlaces fosfodiéster del ADN. Además, se determinó que los fotones de 1 keV tienen la probabilidad de interactuar con mucha mayor frecuencia con el ADN, en consecuencia depositan mayores dosis, lo que da como resultado, que estos fotones tengan la capacidad de producir al menos cinco órdenes de magnitud más SSB y hasta seis órdenes de magnitud más DSB que los fotones de 120 keV. Lo que permite concluir que, para una misma fluencia, los fotones menos energéticos tienen la capacidad de generar un número mucho mayor de lesiones. Sin embargo, se determinó que el número de lesiones en el ADN por gray depositado no depende de la energía de los fotones, en consecuencia el número de roturas de cadena es proporcional a la dosis depositada, sin importar la energía de los fotones.

Abstract

In this study, the Monte Carlo simulation platform Geant4 and its Geant4-DNA and pdb4dna applications were used to evaluate the direct damage in the DNA structure produced by X-rays on the keV scale, which is frequently used in radiodiagnosis. The DNA model used was a dinucleosome structure obtained from the "*Protein Data Bank*" database, which is composed by 347 nitrogenous base pairs. The simulations were done with a monoenergetic source (1, 10, 30, 60, 120 keV) uniformly distributed over a 16 nm radius liquid water sphere that simulates the aqueous medium that surrounds the DNA molecules in a living cell. The source emitted one photon at a time towards the interior of the sphere in a random direction. Different threshold energies (8, 11, 14, 17 eV) and 10 base pairs were used as factors to characterize the type of damage produced in the DNA structure (SSB and DSB respectively). In this study it was possible to determine that direct structural damage (SSB, DSB) have a potential dependence as a function of the photon's energy, while an exponential dependence is observed as a function of the threshold energy required to break the phosphodiester bonds in the DNA strands. Moreover, it was determined that 1 keV photons interacted with the DNA strand with the highest frequency and consequently deposited the highest doses. As a result, these photons had the capacity of producing at least five orders of magnitude more SSBs and six orders of magnitude more DSBs than the 120 keV photons. This allows us to conclude that, for the same fluence, the less energetic photons have the capability to produce a much greater number of lesions. However, it was determined that the number of DNA lesions per gray deposited does not depend on the photon's energy, consequently the number of strand breaks is proportional to the dose deposited, regardless of the energy of the photons.

Capítulo 1

Introducción

El ser humano está expuesto a diario a radiación cuyo origen es natural, como la generada por los más de 60 elementos radiactivos presentes en la naturaleza; o a la radiación cósmica que penetra a diario la atmósfera terrestre. Sin embargo, la exposición humana a la radiación también proviene de fuentes artificiales que van desde la generación de energía nuclear hasta el uso médico para fines diagnósticos o terapéuticos [1-2]. La cantidad de radiación absorbida en la ejecución de una sola imagen médica oscila entre las pocas centésimas de mSv (Rx Tórax) y las decenas de mSv (TC de Abdomen o Pelvis); mientras que, se estima que la dosis media mundial recibida producto de la exposición a la radiación natural por cada habitante del planeta es de 2,4 mSv por año. Se puede notar que las dosis alcanzadas por imágenes médicas pueden llegar a ser muy superiores a las recibidas por la exposición a la radiación natural e incluso una sola imagen de radiodiagnóstico puede ser equivalente a varios años de exposición a la radiación natural [1-4].

En la actualidad, el desarrollo de técnicas de Radiodiagnóstico cada vez más sofisticadas como la TC (Tomografía Computarizada) y la PET (Tomografía por Emisión de Positrones) ha generado un uso cada vez mayor de las mismas, lo que ha ocasionado un aumento progresivo de los niveles de dosis de radiación absorbida y sus riesgos asociados a los efectos estocásticos producidos en pacientes y en personal ocupacionalmente expuesto [3, 4]. A pesar que las dosis absorbidas relacionadas con exámenes de radiodiagnóstico son relativamente bajas, estas se encuentran asociadas a riesgos a largo plazo como el cáncer que puede tardar decenios en aparecer, e incluso daños genéticos hereditarios que se reflejarán en las siguientes generaciones [5]. La gravedad del daño no depende de la dosis suministrada, sin embargo, la probabilidad de que se produzcan sí aumentan conforme aumenta la dosis de radiación [6, 7]. La comunidad científica sugiere que el riesgo de la radiación es acumulativo, es decir, que va aumentando cuantas más ocasiones una persona esté expuesta a radiación ionizante [2, 5], este hecho es de especial interés para el personal ocupacionalmente expuesto que día a día trabaja con este tipo de equipos médicos.

La interacción de la radiación ionizante con las biomoléculas y en especial con el ADN contenido en el núcleo celular es de especial interés debido a que puede causar efectos genéticos importantes [8, 9, 10,11]. Las mutaciones genéticas pueden inhibir la producción de proteínas por completo en la célula causando su muerte; otros permiten que la célula produzca una mala versión de una proteína o la pérdida de alguna determinada función en particular [7]. El análisis de los efectos que las radiaciones ionizantes pueden provocar en la estructura del ADN de las células germinales es de gran importancia, debido a que pueden producir daños que pueden ser heredados a la descendencia del individuo [5]. El estudio epidemiológico de este tipo de efectos genéticos en seres humanos es difícil, debido a que implica someter a observación a diversos individuos y varias de sus generaciones siguientes, lo que se traduce en un estudio de varias decenas de años de duración. [5].

Hasta el momento, las mediciones experimentales de las características del daño estructural generado en el ADN difícilmente pueden dar un resultado concluyente debido a la complejidad y la escala donde se producen las diferentes interacciones [12, 14]. Actualmente el método experimental más utilizado para medir el daño en el ADN es la Electroforesis en Gel de Campo Pulsado (PFGE) la cual tiene una resolución de aproximadamente 1 Mbp (1 000 000 pares de

bases) [15, 16], mientras que, las aproximaciones computacionales pueden proporcionar información con una resolución de 1bp (un par de bases), y además, con el considerable aumento de la velocidad y las capacidades generales de los ordenadores modernos, es posible utilizar modelos computacionales cada vez más realistas y exactos.

La simulación Monte Carlo de la interacción de la radiación con el ADN proporciona una poderosa herramienta para investigar los mecanismos asociados a los daños en su estructura [14]. Sin embargo, el uso de modelos muy simplificados de ADN ha mostrado discrepancias entre experimentos y simulaciones [12-14]. Los modelos de ADN desarrollados hasta ahora difieren en sus niveles de organización y su estructura. Los más simples usan formas geométricas como cilindros para representar un segmento de ADN [17], otros más sofisticados y realistas, contienen información a nivel atómico de las estructuras del ADN, las cuales son obtenidas por cristalografía de rayos X y se encuentran almacenadas en bases de datos de acceso libre como “*Protein Data Bank*” (PDB) [18]. Geant4-DNA es una herramienta de simulación MC de libre acceso que proporciona un conjunto completo de modelos para describir las interacciones de partículas elementales con el ADN en agua líquida integrando la descripción molecular del ADN desde un archivo pdb [13, 19]. Según los modelos computacionales desarrollados en la actualidad, una rotura en una hebra de ADN se produce si, las deposiciones de energía de la radiación ionizante sobre el esqueleto del ADN son superiores a una “energía umbral U ” [14], sin embargo, aún no se ha establecido un valor generalmente aceptado para este parámetro; es por esta razón, que su estudio es de particular interés en la actualidad [20, 21].

En el presente trabajo se estudiará el efecto de la energía umbral U y de la energía de los fotones E_f en la magnitud del daño estructural directo en el componente nucleico del nucleosoma descrito en el archivo pdb 1zbb [18], ocasionados por rayos X monoenergéticos en el rango de los keV (usados usualmente en Radiodiagnóstico). Este cálculo será efectuado mediante simulaciones Monte Carlo bajo la plataforma GEANT4-DNA.

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1 Efecto de la Radiación Ionizante en el ADN

2.1.1 Estructura de la molécula de ADN

La molécula de ADN es una macromolécula que contiene la información genética necesaria para el desarrollo, funcionamiento y reproducción de los organismos vivos. Está conformada por dos cadenas de nucleótidos que se enrollan entre sí para formar una estructura doble hélice de aproximadamente 2 nm de diámetro y alrededor de 2 m de longitud en células humanas [22, 23]. Cada nucleótido está compuesto por una base nitrogenada (A-adenina, T-timina, C-citosina y G-guanina) y un grupo azúcar-fosfato. Ambas cadenas se mantienen unidas por bases complementarias (A-T y C-G) a través de enlaces de hidrógeno. [24].

El ADN se condensa en estructuras de mayor organización con la participación de proteínas llamadas histonas. Estos niveles de condensación del ADN son: el nucleosoma, la cromatina y el cromosoma [25] los cuales se detallan en la figura 1.

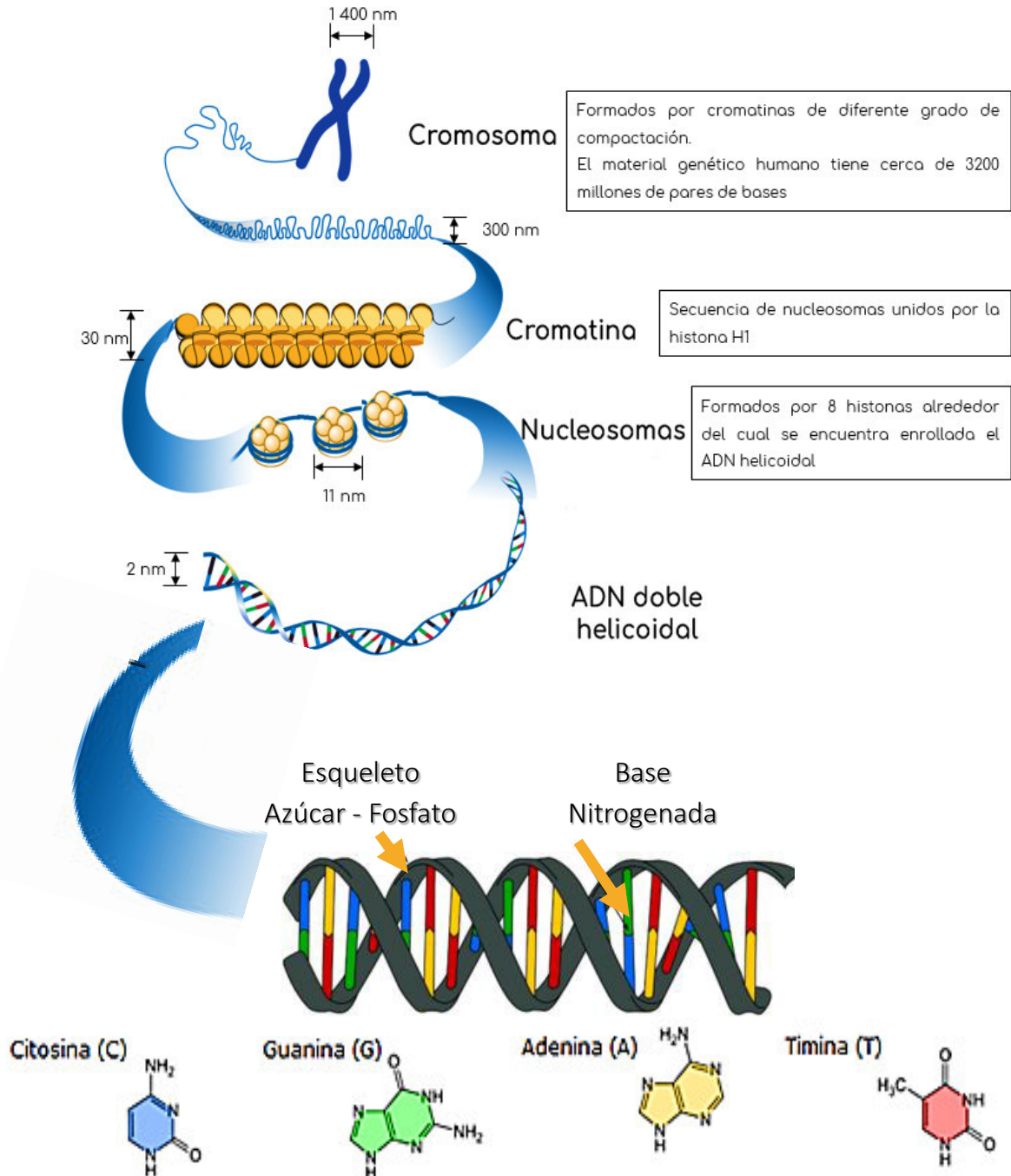


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del ADN y sus niveles de compactación.

2.1.2 Tipos de daños en el ADN inducidos por la radiación ionizante.

- **Rotura Simple de Cadena (SSB).**- Es la lesión más abundante y se produce en el esqueleto de azúcar – fosfato (desoxirribosa – fosfato) del ADN. Se pueden formar varias veces en la misma hebra de ADN o en la hebra opuesta. La SSB se denomina lesión subletal debido a que es de fácil reparación y no existe relación alguna con la muerte celular [7, 8].
- **Rotura Doble de Cadena (DSB).**- Se produce como resultado de la rotura de las dos hebras de ADN en sitios muy cercanos, de tal manera que la cadena de ADN queda dividida en dos. Generalmente se generan por la combinación de dos roturas simples de cadena (SSB), que se han producido al mismo tiempo o dentro de un lapso en el cual la primera rotura no ha tenido el tiempo necesario para ser reparada. A la rotura doble de cadena se la denomina lesión letal, debido a que es de difícil reparación o muy factibles de reparación defectuosa, lo cual tiene una fuerte relación con la muerte celular o mutaciones [7, 8].
- **Lesión en las bases nitrogenadas.**- Se produce por la pérdida de una o más bases nitrogenadas, por la modificación química de alguna de ellas o por la ligadura entre dos bases contiguas. Son lesiones generalmente de fácil reparación [7, 8].

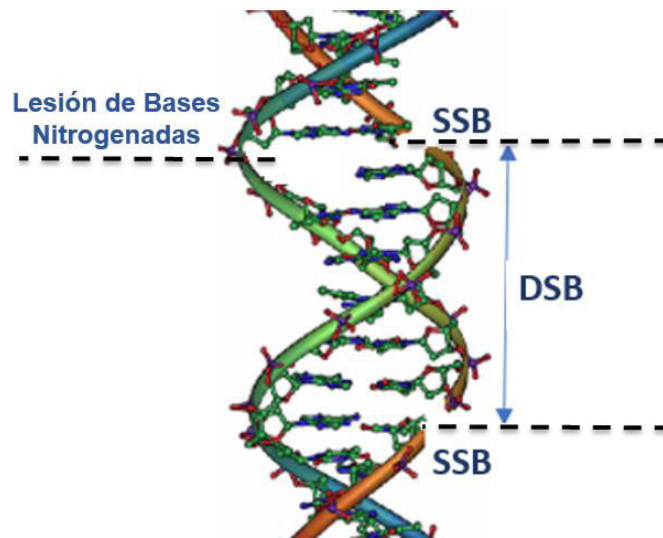


Figura 2. Tipos de lesiones estructurales en el ADN.

2.2 Fundamentos de Microdosimetría

La dosis absorbida es una medida macroscópica definida como un promedio estadístico de la energía depositada en un medio, la cual ignora totalmente las fluctuaciones aleatorias resultantes. Esta medida puede no brindar la información completa acerca de la energía impartida en células individuales o estructuras subcelulares y los efectos asociados a estas deposiciones [26]. Las fluctuaciones son más importantes para volúmenes pequeños o dosis pequeñas. En muchos casos la dosis absorbida en un órgano puede ser relativamente baja, sin embargo, la energía impartida a las células individuales pueden ser cero o pueden exceder el valor promedio en varios órdenes de magnitud generando efectos nocivos sobre la viabilidad de la célula [27].

El estudio de los efectos biológicos en el régimen microdosimétrico es de gran interés, debido a que a pesar que el uso de radiación ionizante con fines médicos sigue protocolos estrictos que aseguran la menor dosis posible en los diferentes tejidos u órganos, las deposiciones de energía a nivel celular y sobre todo en estructuras subcelulares como el ADN, siempre tendrán una probabilidad de generar algún efecto nocivo en la salud de las personas a mediano o largo plazo [27, 28].

2.3 Interacción de la radiación ionizante con el ADN celular.

La radiación ionizante interacciona con los átomos y moléculas de la materia viva produciendo daños en las estructuras biológicas. Todas las biomoléculas son susceptibles de interactuar con la radiación, sin embargo, el ADN es el principal objeto de estudio debido al papel que juega en la transmisión de la información genética.

Como resultado de la interacción de la radiación ionizante con el ADN se pueden distinguir dos tipos de efectos:

- **Directos:** son consecuencia de la interacción de la radiación primaria y de las partículas secundarias con la molécula de ADN.

- **Indirectos:** son producto de la interacción de la radiación con el medio que rodea la molécula, principalmente con el agua el cual ocupa entre el 70 al 80% de la masa celular. Como resultado, una o más enlaces químicos del agua se pueden romper dejando átomos o moléculas con electrones no apareados los cuales son inestables y reaccionan fácilmente con el medio, generando un ambiente tóxico que daña la molécula de ADN [7, 29, 30]

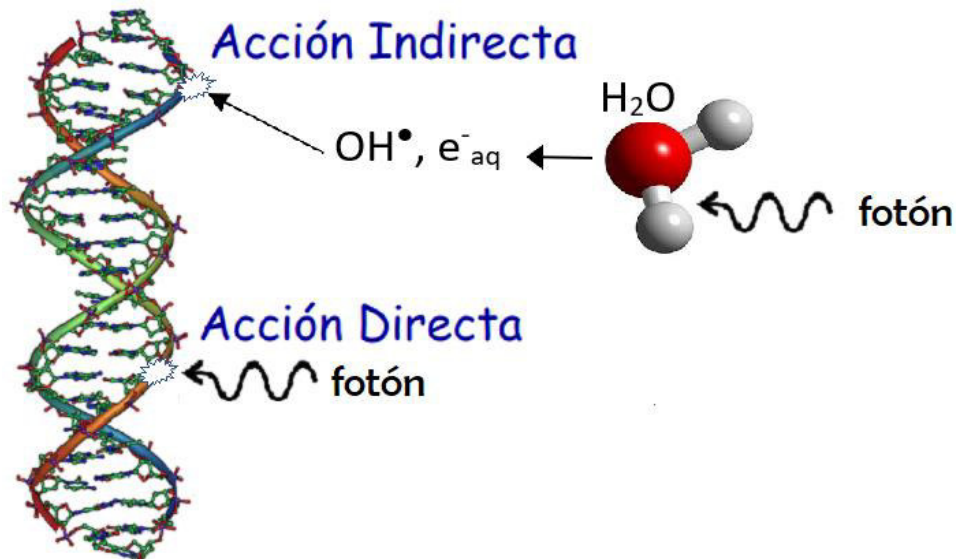


Figura 3. Representación del Daño Directo e Indirecto en el ADN.

2.3.1 Etapas de la Acción Biológica de la Radiación

Los efectos de la radiación ionizante sobre la materia viva atraviesan sucesivas etapas que se desarrollan en diferentes escalas de tiempo, cuya descripción es de crucial importancia a la hora de simular el daño biológico inducido por radiación [31]:

- **Etapa Física:** está relacionada con las interacciones de las partículas primarias y secundarias con los átomos y moléculas que constituyen el tejido, célula o sistema molecular. Normalmente se desarrolla entre los primeros 10^{-18} a 10^{-14} segundos después de que la célula ha sido irradiada.[31]

- **Etapa Físico - Química:** Esta etapa se desarrolla entre los 10^{-14} y 10^{-12} segundos después de la irradiación [31]. En este lapso de tiempo se producen radicales provenientes de la radiólisis del agua, de los cuales, el más reactivo y el que más afecta al ADN es el radical $\bullet OH$. [32]
- **Etapa Química:** Esta etapa se desarrolla entre los 10^{-12} y 10^{-6} segundos, en cuyo periodo se producen procesos de interacción de los radicales libres resultantes de la radiólisis del agua con el medio y con las biomoléculas, las cuales pueden generar lesiones en las estructuras biológicas [32].
- **Etapa Biológica:** Esta etapa se desarrolla entre los pocos segundos hasta las decenas de años. En este periodo se inicia la activación de mecanismos para reparar el daño producido por la radiación. Sin embargo, en algunos casos estos mecanismos fallan y pueden conducir a una versión defectuosa de la célula o a su muerte.

2.3.2 Procesos Físicos asociados a los Rx utilizados en Radiodiagnóstico.

Los rayos X utilizados en radiodiagnóstico tienen energías entre los 17 a 150 keV. La radiación es capaz de producir electrones secundarios que también son capaces de interactuar con la materia biológica. A continuación se describen los diferentes mecanismos de interacción asociados al transporte de fotones y electrones, considerando el rango de energía de los rayos X utilizados en radiodiagnóstico.

2.3.2.1 Transporte de fotones

2.3.2.1.1 Efecto Fotoeléctrico.

Este fenómeno es dominante en energías debajo de los 25 keV [7]. Los *fotoelectrones* resultantes son libres de viajar por todo el cuerpo, sin embargo, por lo general solo se trasladan cortas distancias antes de que su energía sea reabsorbida nuevamente.

La probabilidad que un fotón de rayos X sea absorbido por efecto fotoeléctrico aumenta rápidamente con el número atómico; y decrece rápidamente cuando la energía de los fotones aumenta. Sin embargo, cuando los rayos X coinciden con la cantidad exacta de energía requerida para promover a un electrón a un orbital superior, la probabilidad de absorción aumenta considerablemente generando picos de absorción [7].

La sección eficaz del efecto fotoeléctrico, asociada a fotones en el rango de energía de los rayos X utilizados en radiodiagnóstico, se puede expresar de la siguiente forma:

$$\sigma_f \propto \frac{Z^4}{(hv)^3} \quad (2.1)$$

Donde σ_f es la sección eficaz del efecto fotoeléctrico, Z es el número atómico y hv es la energía del fotón. [33, 62, 63].

2.3.2.1.2 Efecto Compton

Este fenómeno es dominante en energías superiores a 25 keV [7]. La probabilidad que un fotón de rayos X sea dispersado por el efecto Compton depende linealmente de su número atómico Z y decrece con el aumento de su energía. En todo su camino, un fotón de rayos X puede sufrir múltiples dispersiones por efecto Compton, perdiendo gradualmente su energía y cambiando en varias ocasiones su dirección con respecto a la original. [7]. La sección eficaz diferencial del efecto Compton por electrón está determinada por la fórmula de Klein-Nishina [33, 64]:

$$\frac{d\sigma_{KN}}{d\Omega} = \frac{1}{2} r_e^2 \left(\frac{1}{1 + \alpha(1 - \cos(\theta))} \right)^2 \left[1 + \cos^2(\theta) + \frac{\alpha^2(1 - \cos(\theta))^2}{1 + \alpha(1 - \cos(\theta))} \right] \quad (2.2)$$

Donde $d\sigma_{KN}$ es la sección eficaz diferencial por electrón, Ω es el ángulo sólido, r_e es el radio clásico del electrón, θ es el ángulo de dispersión del fotón y α es el radio entre la energía del fotón incidente y la masa del electrón en términos de energía.

$$\alpha = \frac{h\nu}{m_e c^2} = \frac{E_f}{m_e c^2} \quad (2.3)$$

Integrando para todo el ángulo sólido obtenemos la sección eficaz total, la cual muestra la probabilidad de que ocurra un efecto Compton en función de la energía del fotón incidente [33, 62, 63]:

$$\sigma_c = 2\pi r_e^2 \left[\frac{1 + \alpha}{\alpha^2} \left(\frac{2(1 + \alpha)}{1 + 2\alpha} - \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{\alpha} \right) + \frac{\ln(1 + 2\alpha)}{2\alpha} - \frac{1 + 3\alpha}{(1 + 2\alpha)^2} \right] \quad (2.4)$$

2.3.2.1.3 *Dispersión de Rayleigh*

Este fenómeno se produce cuando un fotón interactúa con un electrón fuertemente ligado. El átomo absorbe y emite el fotón cambiando su dirección pero sin alterar su energía ni el estado del átomo. El fotón es dispersado de forma elástica, de modo que, no realiza deposiciones de energía en el ADN.

2.3.2.2 *Transporte de Electrones*

Cuando los electrones inciden en un medio, estos sufren sucesivas interacciones Coulómbicas con los átomos que conforman el medio, ya sea con los electrones de los orbitales o con su núcleo. Como resultado, los electrones incidentes pierden su energía cinética mediante colisiones inelásticas o procesos radiativos, o simplemente pueden cambiar su dirección de movimiento mediante dispersiones elásticas [33]. La disminución gradual de energía de los electrones se puede describir mediante el poder de frenado, el cual se define como la pérdida de energía de la partícula incidente por unidad de longitud. Dependiendo del proceso involucrado en la pérdida energética de la partícula se puede clasificar entre poder de frenado de colisión o poder de frenado radiativo [33].

2.3.3 Magnitudes Dosimétricas

2.3.3.1 Dosis Absorbida (D)

La dosis absorbida es una magnitud utilizada para medir la cantidad de energía depositada por la radiación ionizante incidente en un medio, y en particular, en un material biológico. Se define como la energía media impartida en un volumen V por unidad de masa. Su unidad en el SI es el gray (Gy), el cual es equivalente a 1 J Kg^{-1} . Matemáticamente la dosis absorbida está definida por la siguiente ecuación:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (2.5)$$

Donde $d\varepsilon$ es el diferencial de la energía impartida en el volumen V , y dm es el diferencial de la masa asociada al volumen V .

La energía impartida ε es igual a la energía radiante de todas las partículas que ingresa al volumen R_{in} , menos la energía radiante de todas las partículas que salen del mismo R_{out} , más los cambios de la energía en reposo $\sum Q$, dentro del volumen V [61].

$$\varepsilon = R_{in} - R_{out} + \sum Q \quad (2.6)$$

2.3.3.2 Dosis Equivalente (H)

La dosis equivalente es una magnitud que describe el efecto relativo de los distintos tipos de radiaciones ionizantes sobre los tejidos vivos. Esta magnitud tiene un significado biológico mayor que la dosis absorbida y su unidad de medida es el sievert, el cual equivale a 1 J Kg^{-1} . La dosis equivalente se calcula multiplicando la dosis absorbida D por un factor ω_R (por sus siglas en inglés *radiation weighting factor*) asociado a cada tipo de radiación. En el caso de los rayos X, el factor ω_R es igual a 1. Matemáticamente la dosis equivalente está definida por:

$$H = D \omega_R \quad (2.7)$$

2.3.3.3 Dosis Efectiva (E)

La dosis efectiva es un indicador cuantitativo de la probabilidad de que pueda ocurrir un efecto estocástico en los tejidos vivos. Esta magnitud tiene un alto significado biológico debido a que toma en cuenta tres factores importantes:

- a) la dosis absorbida por los órganos irradiados D
- b) el efecto asociado a los distintos tipos de radiación ionizante ponderado por el factor ω_R
- c) la sensibilidad de cada órgano a la radiación ponderado por el factor ω_T .

La dosis efectiva se define como la suma de las dosis equivalentes en cada uno de los tejidos H_T , multiplicadas por el factor de ponderación de sensibilidad a la radiación de cada órgano ω_T (por sus siglas en inglés *tissue weighting factor*). Matemáticamente la dosis efectiva está definida por:

$$E = \sum_T H_T \omega_T \quad (2.8)$$

Su unidad de medida en el SI es el sievert el cual es equivalente a 1 J Kg^{-1} .

Es necesario diferenciar la dosis absorbida D de la dosis efectiva E . Mientras que la dosis absorbida solamente se refiere a la cantidad de energía transferida a un tejido, la dosis efectiva se caracteriza por tomar en cuenta el tipo de radiación y la sensibilidad del tejido irradiado. En este trabajo se ha tomado en cuenta la dosis absorbida y no la dosis efectiva, debido a que no se ha considerado ningún tipo de tejido en particular.

2.4 Simulación Monte Carlo en el estudio del daño en el ADN.

El método Monte Carlo se ha utilizado ampliamente en la investigación de la interacción de la radiación con la materia biológica considerando la naturaleza estocástica de los mecanismos involucrados. Con el método MC es posible simular las trayectorias de las partículas ionizantes a lo largo de cualquier volumen de interés, mediante el uso de distribuciones de probabilidad las cuales rigen las interacciones de la radiación ionizante con la materia y en particular con la materia biológica. En general, los códigos disponibles pueden clasificarse como aquellos que utilizan *una técnica de historia condensada* y los *TSC* “*Track Structure Codes*”.

Los códigos de *historia condensada*, generan información de muchas interacciones agrupándolas en una sola, disminuyendo drásticamente el tiempo de simulación, lo cual es especialmente útil en aplicaciones como: dosimetría, planificación en hospitales o detectores de radiación. [34 - 37]. Por otro lado, tenemos los *TSC* “*Track Structure Codes*” los cuales siguen a las partículas y sus interacciones paso a paso considerando todos los procesos físicos posibles. Estos códigos proveen de la resolución necesaria para cuantificar detalladamente el transporte de energía en escalas micro y nanoscópicas, útiles en estudios e investigaciones en microdosimetría y en la cuantificación del daño producido por radiación ionizante en el ADN [36, 37].

Los *TSC* disponibles en la actualidad son diversos, entre ellos se encuentran: ETRAB, MOCA8, CPA100, KURBUC, PITS, PARTRAC, RETRACKS [38]. Sin embargo estos códigos están restringidos de forma comercial, o son de uso exclusivo de los grupos o centros de investigación que los desarrollaron. Por otro lado, GEANT4 (GEometry ANd Tracking) [39, 40, 41] es una herramienta de simulación Monte Carlo, escrita en C++ y de uso totalmente libre, desarrollado para modelar el transporte de partículas a través de la materia [19, 42-46]. Aunque GEANT4 no está especializado en *TSC*, la extensión denominada GEANT4-DNA sí lo está [36].

GEANT4-DNA fue lanzado en el 2007, como una extensión de GEANT4 para la simulación del transporte de partículas con energías en la escala de los eV. Esta característica permite una simulación más detallada de las deposiciones de energía a escala nanométrica y de la producción de partículas secundarias en material biológico [47]. GEANT4-DNA es una plataforma con un

constante desarrollo en la implementación de modelos geométricos de ADN [48], en la implementación de modelos físicos cada vez más sofisticados [42] y en la inclusión de modelos radioquímicos [49, 50], los cuales son de gran utilidad en el desarrollo de aplicaciones o investigaciones en radiobiología, radioterapia, y micro o nanodosimetría [47].

El uso de un *TSC* en conjunto con un modelo geométrico detallado de ADN se ha convertido en una potente herramienta para el cálculo del daño en el ADN inducido por la radiación ionizante. Los modelos geométricos de ADN desarrollados hasta el momento difieren en sus niveles de organización y su estructura. Por ejemplo, un modelo bastante simple fue propuesto por Nikjoo et al. en 1997 [37]; este consistió en un cilindro dividido en dos regiones: la primera sección representa el esqueleto de azúcar-fosfato el cual se enrolla helicoidalmente alrededor de la segunda sección, un cilindro central de 1 nm de diámetro el cual representa las bases nitrogenadas. Esta descripción representa una molécula doble hélice de ADN de 23 nm de diámetro, sin resolución atómica. Mientras que en la actualidad, se han desarrollado modelos de ADN más sofisticados, descritos como cadenas de nucleosomas de varios cientos de pares de bases y con resolución atómica. Estos modelos más realistas son desarrollados con información obtenida por cristalografía de rayos X y se encuentran almacenadas en bases de datos de acceso libre como “*Protein Data Bank*” (PDB) [18, 51].

Capítulo 3

Metodología

3.1 Plataforma de Simulación GEANT4

GEANT4 (GEometry ANd Tracking) [38, 39, 40] es una herramienta de simulación Monte Carlo escrita en C++ y de acceso totalmente libre, desarrollada por la *International Geant4 Collaboration* con el propósito de modelar el transporte de partículas a través de la materia en aplicaciones en física de partículas, física nuclear, diseño de aceleradores, ingeniería espacial y física médica [19, 42-46].

Esta plataforma de simulación nos permite diseñar: la geometría y los materiales del sistema; las partículas elementales de interés; los procesos físicos y químicos que gobiernan las interacciones de las partículas; la distribución espacial, angular, cantidad y espectro energético de la fuente; el seguimiento de las trayectorias de las partículas a través de los materiales; los campos

electromagnéticos externos e internos considerados; los detectores y la generación de datos de interés, su procesamiento y visualización [39].

Los procesos físicos incluidos en la plataforma cubren diversos tipos de interacciones como las electromagnéticas, hadrónicas y ópticas. Además, se incluyen un gran conjunto de partículas elementales, materiales y elementos, en un amplio rango de energía que comienzan en la escala de los pocos eV y se extiende hasta el rango de los TeV [39].

El código Monte Carlo utilizado en este trabajo es el Geant4 versión 10.5.pt1. Las simulaciones se realizaron en el Laboratorio de Biofísica del Departamento de Física de la Escuela Politécnica Nacional cuyos ordenadores (Core i7, 2,2GHz) tienen instalado el sistema operativo CentOS 7.

3.1.1 Geant4-DNA y la aplicación “PDB4DNA”

Geant4-DNA es una extensión de la plataforma Geant4 que proporciona un conjunto completo de modelos para describir las interacciones de las partículas (electrones, protones, átomos de hidrógeno neutros o cargados, fotones o incluso iones de Li, Be, B, C, N, O, Si y Fe) cuya energía se encuentra en la escala entre los eV hasta MeV, con estructuras nanométricas como el ADN en un medio acuoso [53, 54].

PDB4DNA es una aplicación de código abierto de la plataforma Geant4-DNA que permite diseñar simulaciones Monte Carlo del transporte de partículas, con la integración de la descripción atómica del ADN extraída desde un archivo pdb. Adicionalmente, esta aplicación contiene un algoritmo capaz de determinar e identificar el átomo más cercano donde se ha depositado energía proveniente de la radiación ionizante, y permite asociarlo a su nucleótido y hebra correspondiente, información con la cual es posible evaluar el daño directo (SSB, DSB) inducido en la molécula del ADN [13, 19].

La aplicación PDB4DNA y la librería PDBlib se encuentran disponibles de forma libre bajo la licencia de Geant4.

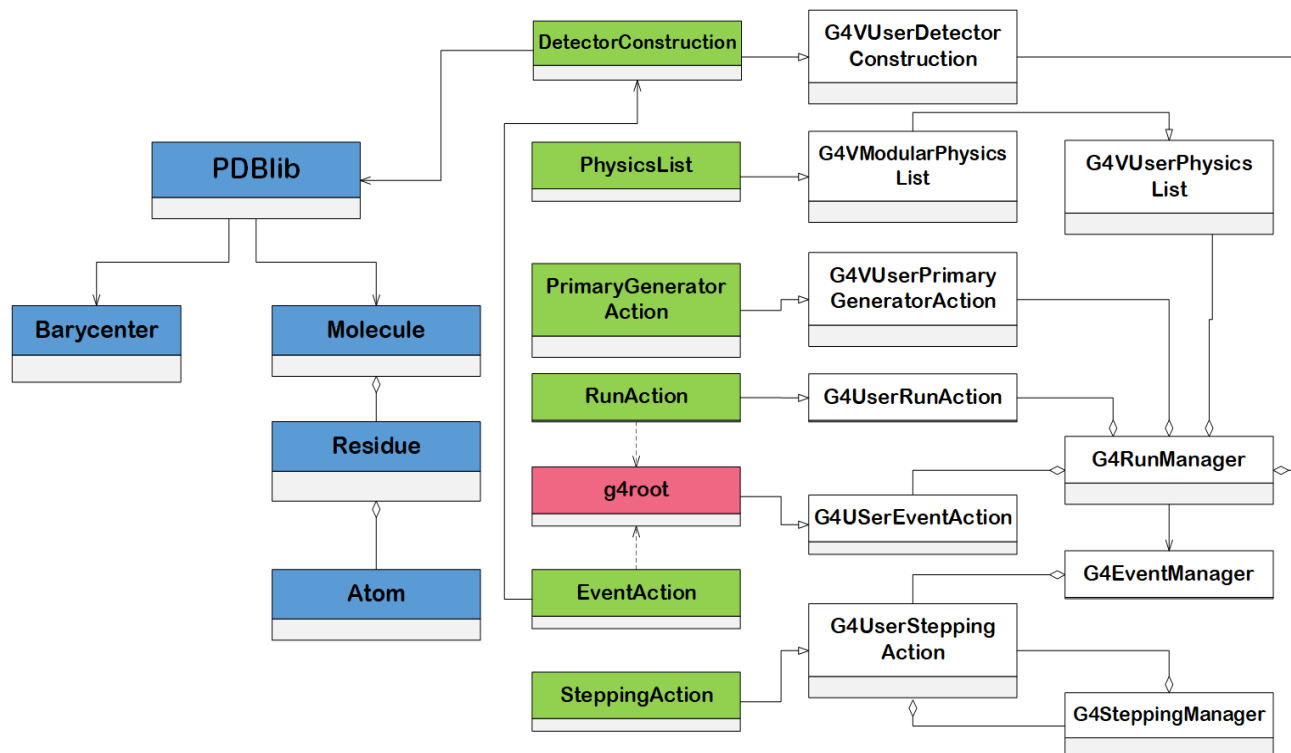


Figura 4. Diagrama de la aplicación PDB4DNA. Adaptado de [13]

La figura 4 muestra el diagrama de PDB4DNA. Las casillas representadas en color blanco corresponden a las clases estándar que vienen incluidas en el paquete de Geant4 de forma general. Las representadas en color azul como: *PDBlib.cc*, *PDBBarycenter.cc*, *PDBMolecule.cc*, *PDBResidue.cc*, *PDBAtom.cc*, corresponden a las clases que nos permiten implementar la estructura molecular desde un archivo pdb. Las representadas en color verde como: *DetectorConstruction.cc*, *PhysicsLists.cc*, *PrimaryGeneratorAction.cc*, *RunAction.cc*, *EventAction.cc* y *SteppingAction.cc*, son el núcleo de la aplicación PDB4DNA y son las clases que se pueden modificar para cambiar el sistema molecular, la fuente de irradiación o el algoritmo que permite cuantificar el tipo de daño estructural en el ADN:

- [*DetectorConstruction.cc*](#) - Contiene toda la información del sistema molecular como la integración atómica del ADN desde el archivo pdb, el material, y la geometría del “World” o la esfera de agua líquida que engloba toda la simulación en este trabajo.

- [*PhysicsList.cc*](#) - Contiene toda la información de las partículas y procesos físicos de la simulación.
- [*PrimaryGeneratorAction.cc*](#) - Permite especificar las características de la fuente de radiación, como posición inicial, tipo de partícula y dirección.
- *RunAction.cc* - Permite realizar acciones al principio y al final de cada simulación. Esta clase permite la elaboración de histogramas u otros análisis estadísticos después de cada simulación.
- *EventAction.cc* - Permite realizar acciones al principio y al final de cada evento. Esta clase contiene el algoritmo para calcular el número de SSB y DSB.
- *SteppingAction.cc* - Almacena y administra los resultados de las interacciones de la radiación con la materia. Esta clase permite asociar la ubicación espacial donde se realiza la deposición de energía con el correspondiente átomo. Si la deposición se encuentra dentro del grupo azúcar-fosfato, el ID del nucleótido, la hebra de ADN y la cantidad depositada de energía es almacenada.
- *PDBlib.cc* - Contiene el código que permiten el uso de la descripción atómica del ADN almacenados en el archivo pdb.

3.1.1.1 Algoritmo de Lectura de archivos PDB.

Un archivo PDB (Protein Data Bank) contiene la ubicación relativa de los átomos que constituyen moléculas grandes como proteínas y ácidos nucleicos [51, 55]. La función `PDBlib :: load` encontrada en la clase *PDBlib.cc* es la encargada de leer la estructura molecular desde el archivo PDB y llevarla al formato de Geant4. Cada línea del archivo PDB contiene 80 columnas de ancho y termina con un indicador de fin de línea. La primera línea contiene el registro “HEADER” el cual informa si la molécula es ADN o una proteína. Luego cada átomo de la molécula es descrito mediante una lista de datos que empiezan con el registro “ATOM” y son seguidos por el símbolo

atómico, la cadena a la que corresponde, el número de identificación del nucleótido, coordenadas del átomo e información relevante adicional. Finalmente la lista es terminada por el registro “TER” el cual indica que el registro de información ha concluido.

3.1.1.2 Algoritmo para encontrar el átomo más cercano a la deposición de energía y evaluación de roturas de cadena en el ADN.

La clase *SteppingAction.cc* contiene el algoritmo desarrollado para determinar si una deposición de energía se ha producido en un átomo del grupo azúcar-fosfato o en un átomo de la base nitrogenada. Este algoritmo contiene los siguientes pasos:

1. En primer lugar, el código verifica si la deposición de energía se ha realizado dentro de los límites de la molécula de ADN o “*target*” (volumen delimitado por el paralelepípedo con aristas azules, ver Figura 5). Este volumen es calculado con el *script* encontrado en *PDBlib.cc*. El código busca los puntos máximos y mínimos con respecto a los ejes X, Y, Z entre las posiciones de los átomos que conforman la molécula de ADN. La longitud de cada lado del paralelepípedo se calcula como la distancia entre los máximos y mínimos con respecto a cada eje más 3,6 Angstroms (1,8 Angstroms a cada extremo) que corresponde a dos radios de Van der Waals para el fósforo.
2. Si el paso 1 es verdadero, el algoritmo verifica si la deposición de energía se ha realizado dentro de una esfera que delimita a cada nucleótido. El centro de esta esfera es calculado como el baricentro geométrico del nucleótido y el radio es determinado como la máxima distancia entre el baricentro y las coordenadas de los átomos que constituyen el nucleótido más 1,8 Angstroms que corresponde el radio de Van der Waals para el fósforo (átomo que conforma el esqueleto azúcar – fosfato del ADN). De esta manera es posible asociar la deposición de energía al nucleótido y hebra de ADN correspondiente.
3. El código identifica si la deposición de energía se produjo dentro de un radio de Van der Waals alrededor de los átomos del grupo azúcar-fosfato o de las bases nitrogenadas.

4. Finalmente, el algoritmo retorna la cantidad de energía, la hebra de ADN, el nucleótido y el grupo donde se produjo la deposición de energía.

La clase *EventAction.cc* utiliza esta información para caracterizar y cuantificar los daños estructurales producidos. Si la deposición de energía se produce en el grupo azúcar-fosfato y además es mayor a una energía umbral U^1 , se produce una rotura de cadena simple (SSB) [20, 21]. En este trabajo se cuantificó el número de daños estructurales producidos en el ADN en función de una energía umbral ubicada entre 8 y 17 eV cuyo rango incluye las U más usadas en los modelos computacionales de trabajos previos [20, 21, 30, 44, 45, 56-58]. El algoritmo es capaz de proporcionar la cantidad de SSB producidos y su ubicación espacial. Con esta información también puede determinar el número de roturas de cadena doble (DSB), las cuales están formadas por dos SSB ubicados en hebras opuestas de ADN a una distancia menor a 10 bp [20, 21, 30, 44, 45, 56, 58, 65-67] (Figura 2).

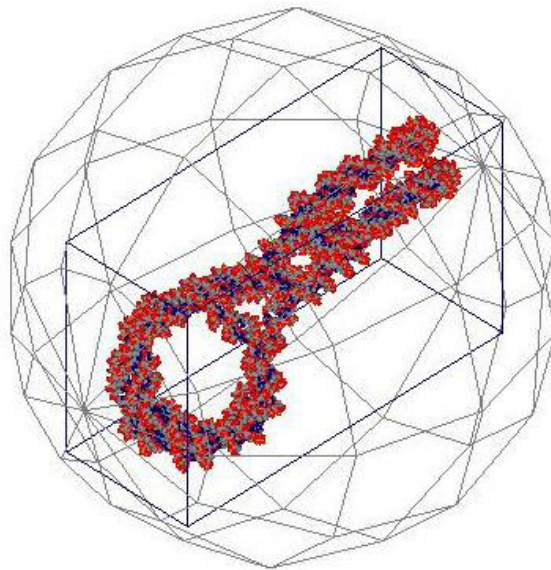


Figura 5. Representación del sistema molecular de la simulación. - En el centro la representación del dinucleosoma con la descripción atómica del archivo *1zbb.pdb*. Rodeando al ADN se encuentra el “bounding volume” (paralelepípedo con aristas azules) la cual es la superficie que delimita la frontera de la molécula de ADN. En la parte más externa de color gris, “World” la cual es la superficie que delimita la esfera de agua líquida en el que se realiza la simulación. Imagen generada por Open GDL

1 La “Energía Umbral (U)” para una rotura simple, es la mínima energía necesaria para producir un evento de ionización o excitación dentro de un radio de Van der Waals alrededor del baricentro de un grupo azúcar-fosfato asociado a un par de bases de ADN [14]

3.2 Parámetros de Simulación

Para las simulaciones se utilizó como base el código PDB4DNA [13], el cual se ha descrito anteriormente. Se debe proporcionar un archivo de entrada que contenga la información sobre el tipo, cantidad y energía de las partículas incidentes; también, los parámetros que caracterizan los eventos de ruptura como: la energía umbral U y la distancia máxima para que se produzca un DSB, además, el nombre del archivo pdb que contiene la descripción de la estructura de ADN ([Ver Anexo A.3](#)). En el caso que no se proporcione este archivo de entrada, los datos deben estar registrados en las clases correspondientes mencionadas en la sección 3.1.1.

3.2.1 Sistema Molecular

El sistema molecular se encuentra descrito en la clase *DetectorConstruccion.cc* y consistió en un dinucleosoma cuya estructura se encuentra almacenada en el archivo 1zbb.pdb. Esta estructura de 347 pares de bases está compuesta por 2 nucleosomas de 147 pares de bases unidos por ADN enlazador de 53 bp (Figura 6) [18]. El dinucleosoma se ubicó en el centro de una esfera de agua líquida (“*World*” region, [ver Anexo A.1](#)) de radio 16 nm (Figura 5).

Para la construcción de la esfera de agua líquida en Geant4, es necesario declarar el material y su geometría. El material se lo puede declarar directamente de la base de datos de materiales de Geant4, con el nombre de “G4_WATER” el cual corresponde al agua en estado líquido con densidad 1 g cm^{-3} . Para la geometría es necesario en primer lugar construir un Volumen Lógico el cual está definido por el tipo de sólido y su material. En este caso el sólido corresponde a una esfera generada con el constructor *G4orb* y definido mediante el radio *pRmax* igual a 16 nm. Finalmente, es necesario construir un Volumen Físico el cual está definido por varios factores como la ubicación del centro del sólido, el nombre del Volumen Lógico del que proviene, entre otros datos. En este caso el centro del sólido es el punto (0, 0, 0).

La sección asociada a la construcción de la esfera de agua líquida o “*World*” escrita en la clase *DetectorConstruccion.cc* es:

```
//////////Material
void DetectorConstruction::ConstructMaterials()
{
    //[G4_WATER]
    G4NistManager* nistManager = G4NistManager::Instance();
    nistManager->FindOrBuildMaterial("G4_WATER");
    fpWaterMaterial = G4Material::GetMaterial("G4_WATER");
}
//////////Geometría
G4VPhysicalVolume* DetectorConstruction::ConstructWorld()
{
    G4double pRmax=160*1*angstrom; //radio de la esfera del sistema molecular “World”
    G4Orb* worldS = new G4Orb("World",pRmax);
    G4LogicalVolume* worldLV = new G4LogicalVolume(    worldS,        // geometría del sólido
                                                       fpWaterMaterial, // material
                                                       "World");        // nombre

    G4VPhysicalVolume* worldPV = new G4PVPlacement(
                                                       0,                // sin rotación
                                                       G4ThreeVector(), // en (0,0,0) centro
                                                       worldLV,           // volumen lógico
                                                       "WorldPV",        // nombre volumen físico
                                                       0,                // volumen madre
                                                       false,            // operación booleana
                                                       0,                // copia número:
                                                       true);           // revisar superposiciones forzadas

    return worldPV;
}
```

El dinucleosoma se encuentra construido de la misma forma, con la diferencia que la información que define a cada uno de los átomos que constituyen la estructura del ADN se encuentran almacenados en el archivo *1zbb.pdb*.

Este sistema tiene una densidad de pares de bases de $2,02 \times 10^7 \text{ bp } \mu\text{m}^{-3}$ el cual se encuentra en el mismo orden de magnitud de la densidad de pares de bases del genoma humano dentro del núcleo celular cuyo valor medio es aproximadamente $2,65 \times 10^7 \text{ bp } \mu\text{m}^{-3}$.

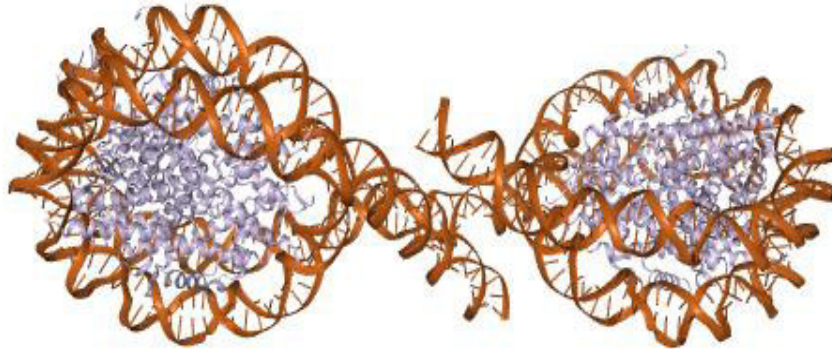


Figura 6. Representación de la estructura 1zbb. - En color dorado la cadena de ADN de 347 bp y en gris el conjunto de histonas [18]. Imagen generada por NGL Viewer

3.2.2 Fuente de rayos X

La fuente de rayos X se encuentra definida en la clase *PrimaryGeneratorAction.cc* ([Ver Anexo 4.2](#)). Esta fuente monoenergética se encuentra distribuida uniformemente sobre la superficie de la esfera y emite fotones (1, 10, 30, 60 y 120 keV) en direcciones aleatorias hacia el interior de la esfera para simular las posiciones aleatorias de los nucleosomas dentro del núcleo celular. Se consideró como nula la probabilidad de que más de un fotón interaccione simultáneamente con cada nucleosoma, por lo que se analizó los efectos directos producidos por la interacción de un solo fotón con cada nucleosoma. La fluencia resultante de fotones es de $1,24 \times 10^{11} \text{ partículas } \text{cm}^{-2}$.

3.2.3 Procesos Físicos

Los procesos físicos y el tipo de partículas se encuentran definidos en la clase *PhysicsList.cc*. Debido a que el rango de energía de la fuente de rayos X se encuentra en el rango de los keV y que el medio donde se dispersan los fotones es en agua líquida, se ha utilizado la clase

G4EmDNAPhysics. Esta clase contiene los modelos físicos de dispersión de fotones en agua líquida “*Livermore*” [14] en el cual se incluyen los procesos y rangos de energía detallados en la tabla 1. A pesar de que la clase contiene el proceso de producción de pares, este no participa en la simulación debido a que el nivel de energía de los fotones está por debajo del rango de energía asociado a este proceso.

Tabla 1. *Procesos físicos y rangos de energía incluidos en la clase G4EmDNAPhysics [14].*

<i>Proceso Físico</i>	<i>Rango de Energía</i>
<i>Fotones</i>	
Dispersión Rayleigh	250eV – 100GeV
Dispersión Compton	250eV – 100GeV
Efecto Fotoeléctrico	250eV – 100GeV
Producción de Pares	1,022MeV - 100GeV
<i>Electrones</i>	
Ionización	10 eV – 100GeV
Bremsstrahlung	10 eV – 100GeV

3.3 Simulaciones

Los tiempos de cómputo de las simulaciones MC dependen de forma general del número de partículas simuladas y de la capacidad de procesamiento de los ordenadores. En las simulaciones preliminares en los ordenadores estándar disponibles en el Laboratorio de Biofísica del Departamento de Física de la Escuela Politécnica Nacional, se determinó que cada simulación con 1×10^9 eventos con fotones de 10, 30, 60 y 120 keV tuvieron un tiempo de computo medio de 3.1 horas y de aproximadamente 30 horas para fotones de 1 keV, razón por la cual, se determinó que era factible desarrollar 20 simulaciones por combinación entre cada valor de U (8, 11, 14, 17 eV)

y cada valor de energía de los fotones E_f (1, 10, 30, 60, 120 keV), lo que resulta en un total de 400 simulaciones, equivalente a seis meses de cómputo.

Para cada simulación es necesario proporcionar un archivo de entrada que contenga la información sobre el tipo, cantidad y energía de las partículas incidentes; también, los parámetros que caracterizan los eventos de ruptura como: la energía umbral U y la distancia máxima para que se produzca un DSB, además, el nombre del archivo pdb que contiene la descripción de la estructura de ADN. El archivo de entrada tiene la siguiente forma:

```
/run/initialize
/tracking/verbose 0
/PDB4DNA/det/loadPDB 1ZBB.pdb
/PDB4DNA/det/buildBoundingV
/PDB4DNA/event/setEnergyThres 11 eV # 8eV - 17eV
/PDB4DNA/event/setDistanceThres 10
/gun/particle gamma
/gun/energy 120 keV #1keV a 120keV
/run/initialize
/run/printProgress 10000000
/run/beamOn 1000000000
```

Al final de cada simulación se genera un archivo de salida root, con un histograma de frecuencia asociado al número de SSB y DSB producidos en los 1×10^9 eventos; mientras que, la transferencia total de energía en el dinucleosoma y el número total de SSB y DSB generados se puede observar en la terminal.

3.4 Análisis de Datos

3.4.1 Histogramas de Frecuencia de SSB y DSB

Los histogramas de frecuencia fueron construidos con los datos de SSB y DSB producidos y almacenados en el archivo de salida. Se utilizó la regla de Sturges [59] (Ecuación 3.1) para determinar el número de clases:

$$c = 1 + \frac{\log M}{\log 2} \quad (3.1)$$

Donde c es el número de clases; M es el tamaño de la muestra, es decir, 20 simulaciones por cada combinación entre la energía de los fotones E_f y la energía umbral U .

$$c = 1 + \frac{\log 20}{\log 2} = 5.32$$

Utilizando este valor como referencia, en este trabajo se utilizó 6 clases por histograma.

Los histogramas de frecuencia nos permiten determinar la distribución de probabilidad de la producción de roturas simples (SSB) y roturas dobles (DSB) en la cadena de ADN en función de cada valor de energía de los fotones E_f y de cada valor de energía umbral U .

La distribución de probabilidad nos permite asociar el número de daños estructurales producidos en el ADN con la probabilidad de que estos ocurran después de la irradiación.

3.4.2 Probabilidad de Interacción Fotón - ADN.

Es la probabilidad de que un fotón o sus electrones secundarios depositen cierta cantidad de su energía en el volumen asociado al ADN. Este valor corresponde a la proporción del total de fotones que logran depositar energía en el dinucleosoma y se lo calculó mediante la ecuación:

$$p_{f-ADN} = \frac{1}{20} \sum_{j=1}^{20} \frac{N \text{ int}_j}{1 \times 10^9} \quad (3.2)$$

Donde $N \text{ int}_j$ es el número de eventos de la j -ésima simulación, en la que un fotón incidente, después de atravesar el sistema molecular, ha transferido energía por sí mismo, y/o por medio de sus electrones secundarios al volumen asociado al ADN. Mientras que el valor 1×10^9 es el número total de eventos de cada simulación.

3.4.3 Probabilidad de producción de SSB y DSB directas después de una interacción Fotón – ADN.

Estos resultados muestran la probabilidad de que un fotón, después de haber atravesado el medio acuoso y de haber interactuado con el dinucleosoma, este sea capaz de producir daños directos en la estructura del ADN. Estos datos muestran la probabilidad de que no se produzca ningún SSB, es decir, que habiendo interactuado con el dinucleosoma, este no depositó la suficiente energía o no la depositó en el esqueleto azúcar – fosfato. También la probabilidad de que se produzca al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB, lo que significa que se produjo al menos dos SSB a una distancia menor a 10 bp.

Estos resultados se pueden calcular utilizando los datos almacenados en el archivo de salida *root*, en donde se puede encontrar la cantidad de eventos donde existió transferencia de energía hacia el ADN ($N \text{ int}$); además de las ocasiones que estas deposiciones de energía reunieron las condiciones para generar al menos un SSB $N(SSB \geq 1)$, dos o más SSB $N(SSB \geq 2)$, y al menos un DSB $N(DSB \geq 1)$.

$$p(SSB \geq 1) = \frac{N(SSB \geq 1)}{N \text{ int}} \quad (3.3)$$

$$p(SSB \geq 2) = \frac{N(SSB \geq 2)}{N \text{ int}} \quad (3.4)$$

$$p(SSB = 0) = 1 - p(SSB \geq 1) \quad (3.5)$$

$$p(DSB \geq 1) = \frac{N(DSB \geq 1)}{N \text{ int}} \quad (3.6)$$

3.4.4 Dosis Absorbida

La dosis absorbida se encuentra asociada a la cantidad de energía transferida por las partículas incidentes (fotones) y sus partículas secundarias (electrones secundarios) hacia el volumen que envuelve al ADN. La energía E es uno de los resultados de las simulaciones Monte Carlo. Este valor es igual a la energía total acumulada en 1×10^9 eventos de interacción de un fotón con un dinucleosoma. Con este resultado, se puede calcular la energía media transferida por fotón ε de la forma:

$$\varepsilon = \frac{E}{1 \times 10^9} \quad (3.7)$$

Donde E es la energía total acumulada en los 1×10^9 eventos de cada simulación.

Por otro lado, la masa del volumen asociado a un solo dinucleosoma se la puede determinar mediante el uso del siguiente código al final de la subrutina DrawBoundingVolume localizada en la clase DetectorConstruccion.cc:

```
double mass = G4LogicalVolumeStore::GetInstance()->GetVolume("BoundingLV") ->
GetMass()/kg;
G4cout<<"target mass ="<<mass<<"kg"<<G4endl;
```

Estas líneas permiten que una vez que se ejecute la simulación, se refleje en la terminal la masa asociada a un solo dinucleosoma. Con este resultado, la dosis absorbida se puede calcular como:

$$D = \frac{\varepsilon}{m} \quad (3.8)$$

Donde ε es la energía media transferida por fotón y m es la masa asociada a cada dinucleosoma.

3.4.5 Rendimientos R_{SSB} y R_{DSB}

El número de SSB y DSB producidos es uno de los resultados de las simulaciones Monte Carlo. Estos valores corresponden al número total de roturas de cadena simple **SSB** y roturas de cadena doble **DSB** producidos en 1×10^9 eventos de interacción de un fotón con el dinucleosoma 1zbb. Con este resultado, se puede calcular el número promedio de roturas de cadena simple (**ssb**) y dobles (**dsb**) generados por fotón, de la forma:

$$ssb = \frac{SSB}{1 \times 10^9} \quad (3.9)$$

$$dsb = \frac{DSB}{1 \times 10^9} \quad (3.10)$$

Los rendimientos R_{SSB} y R_{DSB} se calcularon dividiendo el número de **ssb** y **dsb** para la dosis media absorbida D y para la longitud de pares de bases (347 bp). (Ecuación 3.11 y 3.12).

$$R_{SSB} = \frac{ssb}{D \times 347bp} (Gy^{-1}Gbp^{-1}) \quad (3.11)$$

$$R_{DSB} = \frac{dsb}{D \times 347bp} (Gy^{-1}Gbp^{-1}) \quad (3.12)$$

Estos valores (R_{SSB} , R_{DSB}) corresponden a los daños estructurales directos por dosis absorbida y por longitud de pares de bases de ADN; y suelen ser expresados con frecuencia en $Gy^{-1} Gbp^{-1}$. Tomando en cuenta que la longitud de un genoma humano completo dentro de una célula, se encuentra en el orden de magnitud de los Gbp (1 000 000 000 pares de bases) [68].

Capítulo 4

Resultados

4.1 Número de roturas de cadena simple y doble.

Las figuras 7 y 8 muestran las medias muestrales y las desviaciones estándar del número de SSB y DSB producidos en el ADN. En la figura 7 se puede observar que, para una misma fluencia, los fotones de 1 keV son capaces de producir un número de lesiones subletales (SSB) hasta en tres órdenes de magnitud mayor en comparación al número producido por fotones de 10 keV. Esta relación se amplía aún más si comparamos el efecto de los fotones de 1 keV con los fotones de 30, 60 y 120 keV, dando como resultado cuatro (30 keV) y hasta cinco órdenes de magnitud (60 keV, 120 keV) de diferencia en la cantidad de SSB producidos. De igual manera la figura 8 permite determinar que los fotones de 1 keV son capaces de producir lesiones letales (DSB) hasta en cuatro órdenes de magnitud superior si comparamos con los producidos por fotones de 10 keV, y hasta en seis órdenes de magnitud superior si comparamos con los fotones de 30 keV. Los fotones de 60

y 120 keV tienen una capacidad muy baja de generar DSB, sin embargo, esto no significa que exista nula producción de este tipo de lesiones con estas energías. Los histogramas de frecuencia (figura 14.c, 14.d, 14.e) localizados en la sección 4.2 nos permite observar que, aunque el valor de la media en la producción de DSB sea prácticamente nula para los fotones de 30, 60, y 120 keV, sí existe la posibilidad de que estas energías generen lesiones letales (DSB) en el ADN.

Por otro lado, al comparar entre los SSB producidos con una energía umbral de 8eV y los producidos con energías umbrales de 11, 14 y 17 eV, notamos que, por ejemplo, los fotones de 1 keV generan 1.6, 2.7 y 4 veces más SSB con una energía umbral de 8 eV que con 11, 14 y 17 eV respectivamente. Esto quiere decir que sus valores se encuentran en el mismo orden de magnitud. Este resultado es similar, si comparamos de la misma forma los SSB producidos por fotones de 10, 30, 60 y 120 keV con las diferentes energías umbrales, es decir, el número de SSB generados con una energía umbral de 8eV se encuentra en el mismo orden de magnitud que los producidos con el resto de energías umbrales. De igual manera, si realizamos la misma comparación entre los DSB producidos con una energía umbral de 8 eV y los producidos con energías umbrales de 11, 14, 17 eV, notamos que, los fotones de 1 keV generan 2.6, 7.4 y 18 veces más DSB con una energía umbral de 8 eV que con 11, 14 y 17 eV respectivamente. Esto quiere decir, que sus valores difieren solamente en un orden de magnitud.

Los histogramas de frecuencia ubicados en la sección 4.2 nos permiten determinar la distribución de la producción de SSB y DSB en función de la energía de los fotones E_f y de la energía umbral U . Los valores de las medias muestrales y desviaciones estándar asociados a cada histograma se encuentran representadas en las figuras 7 y 8. Estos datos nos permiten determinar la relación que existe entre la producción de roturas simples y dobles en el ADN en función de la energía de los fotones E_f y en función de la energía umbral U ; y sus regresiones respectivas se encuentran detalladas en la sección 4.1.1 y 4.1.2.

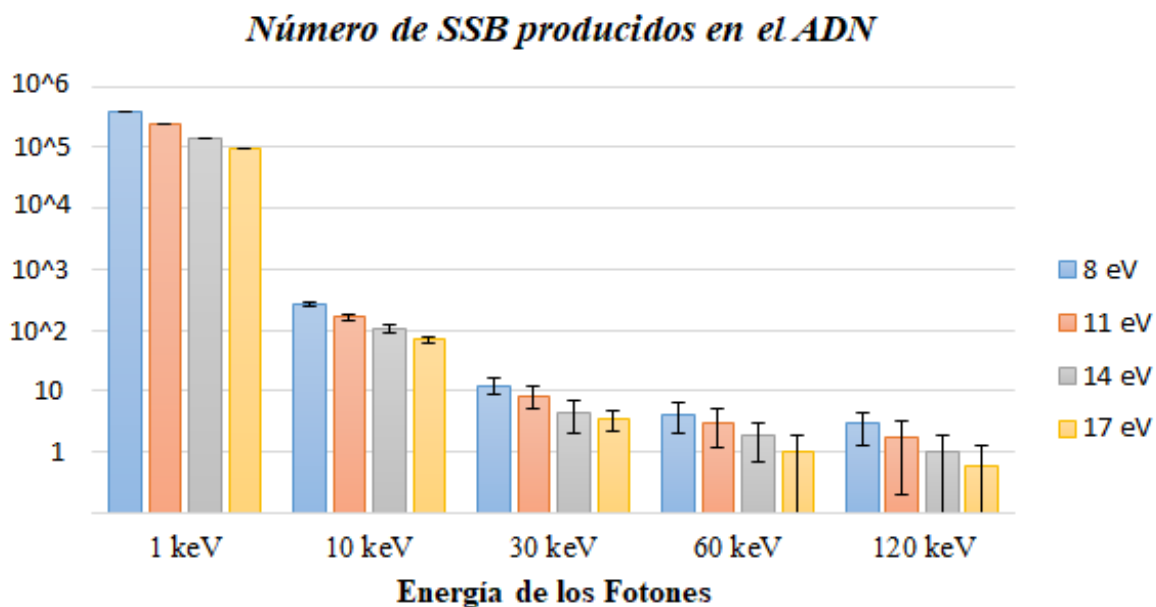


Figura 7. Número de SSB producidos en el ADN en función de la Energía de los fotones y Energía Umbral.

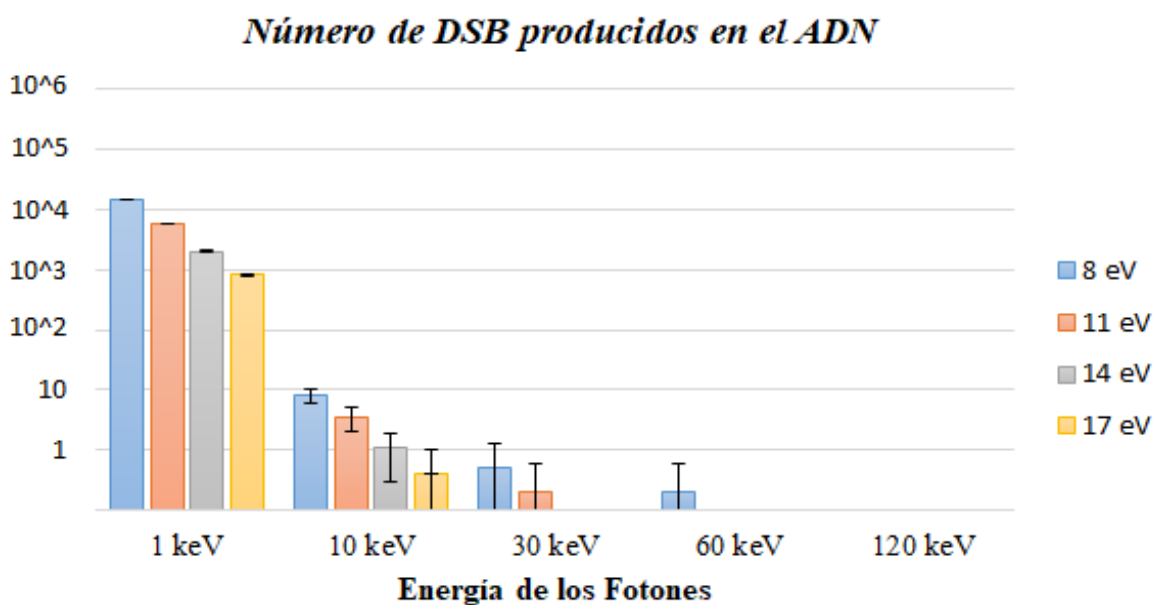


Figura 8. Número de DSB producidos en el ADN en función de la Energía de los fotones y Energía Umbral.

4.1.1 Roturas de cadena simple y doble en función de la energía de los fotones E_f

Mediante regresión se determinó que las ecuaciones que describen la relación entre la producción de daños de cadena simple (SSB) y la energía de los fotones E_f son:

- Para $U=8\text{ eV}$: $SSB = 196631 E_f^{-2,572}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.97$ (4.1)

- Para $U=11\text{ eV}$: $SSB = 125891 E_f^{-2,566}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.97$ (4.2)

- Para $U=14\text{ eV}$: $SSB = 76065 E_f^{-2,572}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.97$ (4.3)

- Para $U=17\text{ eV}$: $SSB = 51947 E_f^{-2,597}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.97$ (4.4)

Dónde: SSB es la cantidad de daños de cadena simple directos producidos en el ADN y E_f es la energía de los fotones en keV (figura 9).

De las ecuaciones 4.1, 4.2, 4.3 y 4.4 se puede determinar que, de manera general, la relación entre el número de SSB generados en el ADN y la energía de los fotones “ E_f ” en el rango de los keV, describe una curva potencial de la forma:

$$SSB = A E_f^{-k_1} \quad (4.5)$$

Donde A y k_1 son constantes.

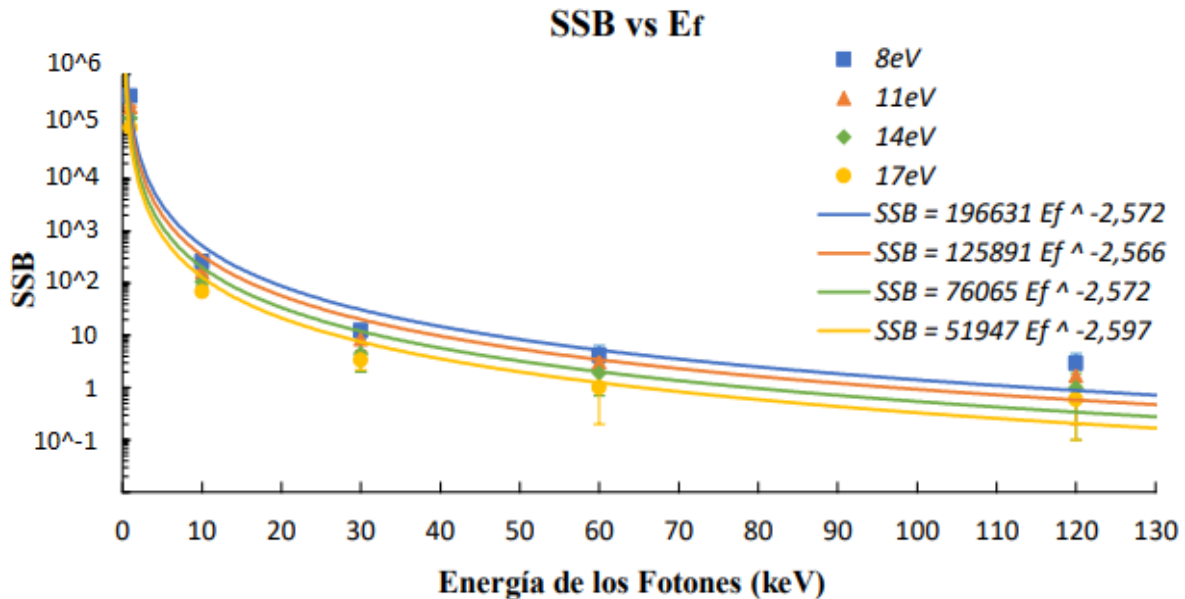


Figura 9. Regresión del Número de SSB producidos en función de la energía de los fotones E_f para energías umbrales de 8, 11, 14 y 17 eV.

De igual manera, mediante regresión se determinó que la ecuación que describe la relación entre la producción de daños de cadena doble (DSB) y la energía de los fotones E_f es:

- Para $U = 8 \text{ eV}$: $DSB = 7250 E_f^{-2,559}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.97$ (4.6)

Dónde: DSB es la cantidad de daños de cadena doble directos producidos en el ADN y E_f es la energía de los fotones en keV (figura 10).

De la ecuación 4.6 se puede determinar que, de manera general, la relación entre el número de DSB generados en el ADN y la energía de los fotones E_f en el rango de los keV, describe una curva potencial de la forma:

$$DSB = B E_f^{-k_2} \quad (4.7)$$

Donde B y k_2 son constantes.

No fue posible establecer esta dependencia para las energías umbrales de 11, 14 y 17eV debido a que se obtuvieron valores nulos que no permiten generar la curva de tendencia. Como se mencionó anteriormente, esto no significa que la producción de DSB sea cero, sino que la probabilidad de que ocurra es demasiado pequeña y su media muestral tiende a cero.

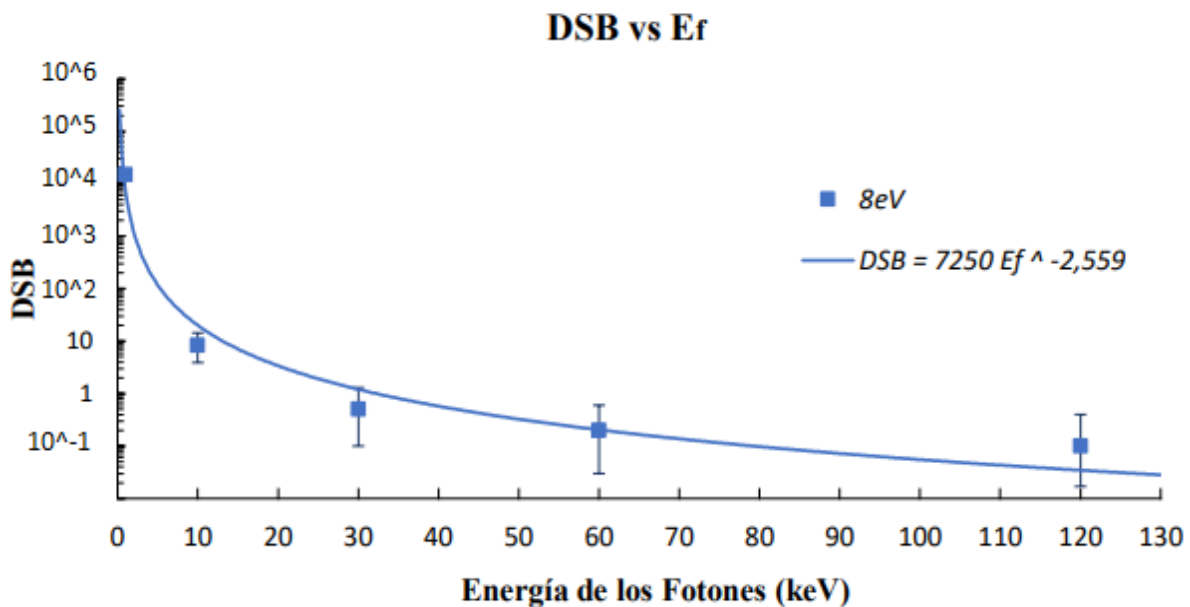


Figura 10. Regresión Número de DSB producidos en función de la energía de los fotones E_f para una energía umbral de 8eV.

4.1.2 Roturas de cadena simple y doble en función de la energía umbral U .

Mediante regresión se determinó que las ecuaciones que describen la relación entre la producción de daños de cadena simple (SSB) y la energía umbral U son:

- Para $E_f=1 \text{ keV}$: $SSB = 10^6 e^{-0,157U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (4.8)

- Para $E_f=10 \text{ keV}$: $SSB = 836 e^{-0,147U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (4.9)

- Para $E_f=30 \text{ keV}$: $SSB = 42 e^{-0,151U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.98$ (4.10)

- Para $E_f=60 \text{ keV}$: $SSB = 16 e^{-0,16U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.98$ (4.11)

- Para $E_f=120 \text{ keV}$: $SSB = 12 e^{-0,175U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (4.12)

Dónde: SSB es la cantidad de daños de cadena simple directos producidos en el ADN y U es la energía umbral en eV (figura 11).

De las ecuaciones 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 y 4.12 se puede determinar que, de manera general, la relación entre el número de SSB generados en el ADN por fotones en el rango de los keV y la energía umbral U , describe una curva exponencial de la forma:

$$SSB = C e^{-k_3 U} \quad (4.13)$$

Donde C y k_3 son constantes.

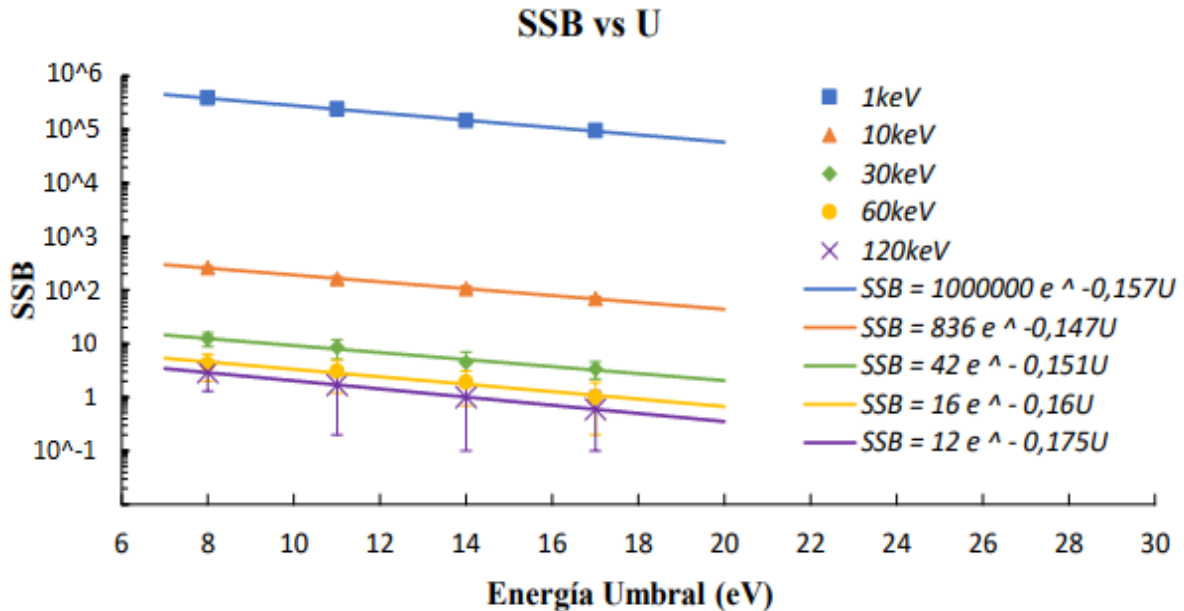


Figura 11. Regresión Número de SSB producidos en función de la energía umbral U . para fotones de 1, 10, 30, 60, 120keV

De igual manera, mediante regresión se determinó que las ecuaciones que describe la relación entre la producción de daños de cadena doble (DSB) y la energía umbral U son:

- Para $E_f=1 \text{ keV}$: $DSB = 198030 e^{-0,325U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (4.14)

- Para $E_f=10 \text{ keV}$: $DSB = 141 e^{-0,344U}$ con coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (4.15)

Dónde: DSB es la cantidad de daños de cadena doble directos producidos en el ADN y U es la energía umbral en eV (figura 12).

De las ecuaciones 4.14 y 4.15 se puede determinar que, de manera general, la relación entre el número de DSB generados en el ADN por fotones en el rango de los keV y la energía umbral U , describe una curva exponencial de la forma:

$$DSB = D e^{-k_4 U} \quad (4.16)$$

Donde D y k_4 son constantes.

No fue posible establecer esta dependencia para los fotones de 30, 60, y 120 keV debido a que se obtuvieron valores nulos que no permitieron generar la curva de tendencia, tal como se detalló en la sección anterior.

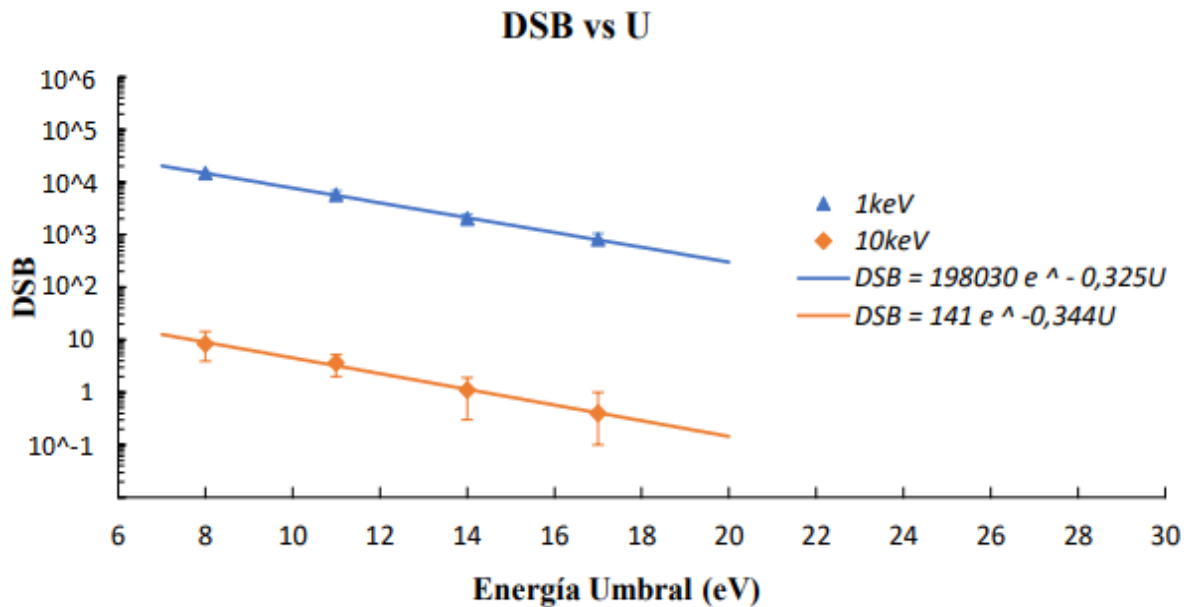


Figura 12. Regresión Número de DSB producidos en función de la energía umbral U . para fotones de 1 y 10keV.

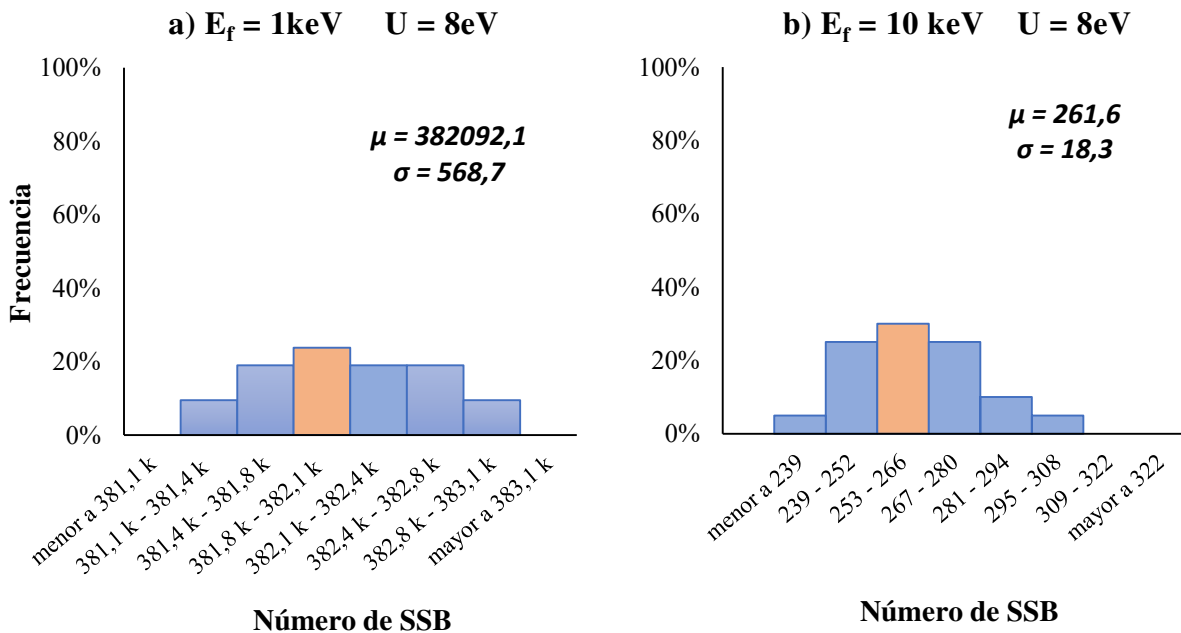
4.2 Histogramas de Frecuencia

Los histogramas de frecuencia nos permiten determinar la distribución de la producción de daños estructurales en la cadena de ADN en función de cada valor de energía de los fotones E_f y de cada valor de energía umbral U .

4.2.1 Histogramas de frecuencia de roturas de cadena en función de la energía de los fotones E_f .

4.2.1.1 Histogramas de frecuencia de la generación de roturas de cadena simple.

En la figura 13 se muestra la frecuencia relativa de SSB para fotones de 1, 10, 30, 60, 120 keV y con una energía umbral de 8eV. Como se puede ver, los histogramas tienden a una distribución casi simétrica cuya media se encuentra en la clase más frecuente la cual se ubica en la zona céntrica del histograma. La desviación estándar asociada a los fotones de 1 keV es reducida y se encuentra alrededor del 0,15% en relación con la media. Sin embargo, esta dispersión aumenta progresivamente mientras aumenta la energía de los fotones, hasta alcanzar cerca del 55% en los fotones de 120 keV.



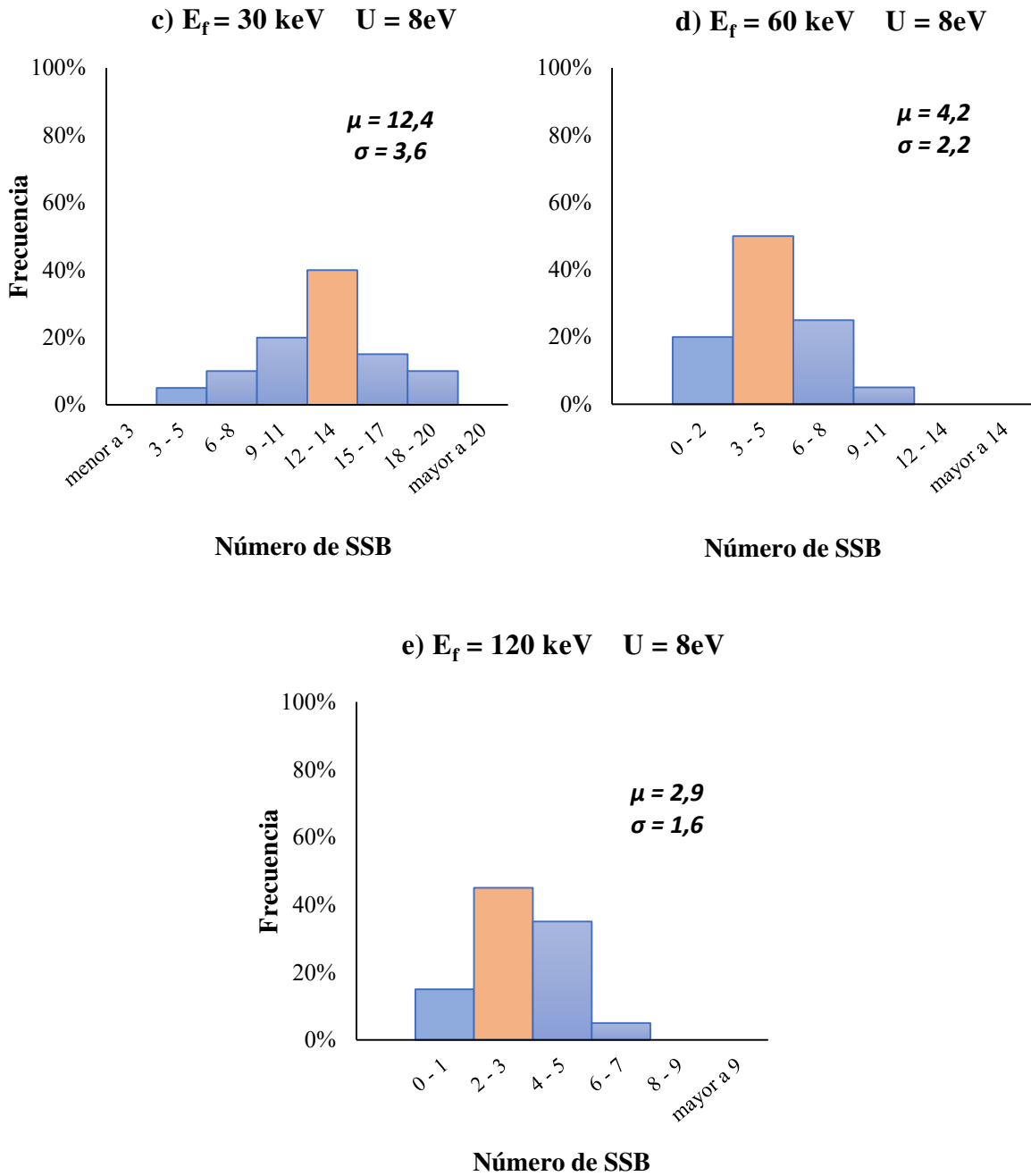
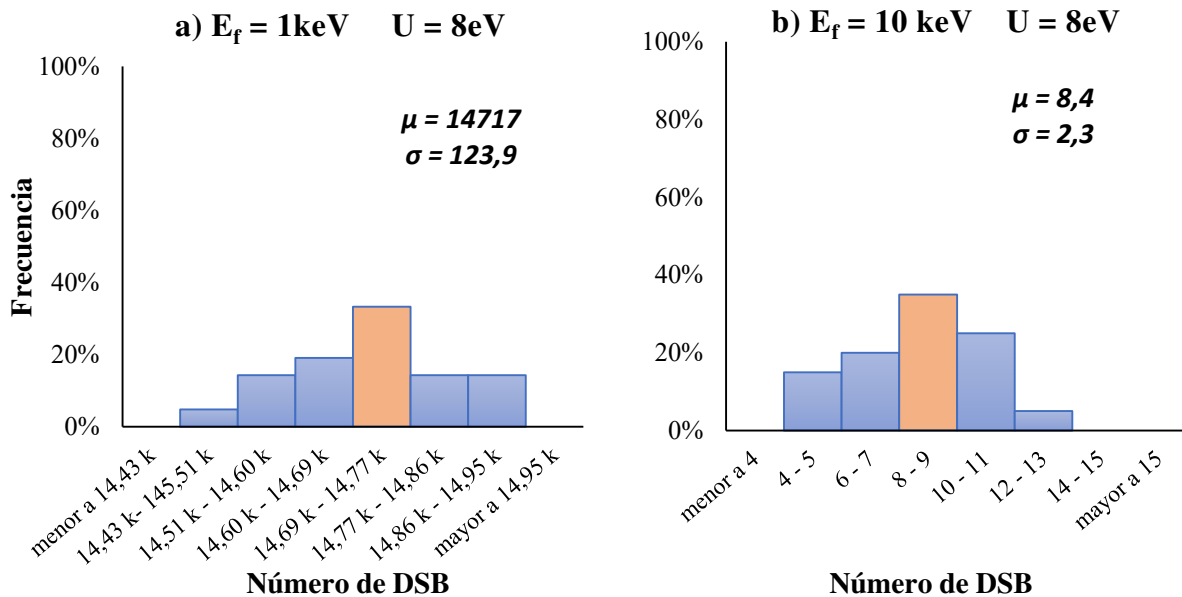


Figura 13. Histogramas de frecuencia de SSB con energía umbral de 8eV y fotones de a) 1 keV, b) 10 keV, c) 30 keV, d) 60 keV, e) 120 keV.

4.2.1.2 Histogramas de frecuencia de la generación de roturas de cadena doble.

En la figura 14 muestra la frecuencia relativa de DSB para fotones de 1, 10, 30, 60, 120 keV y con una energía umbral de 8eV. Como se puede ver, los histogramas de 1 y 10 keV tienen una distribución casi simétrica cuya media se encuentra en la clase más frecuente, la cual se ubica en la zona céntrica del histograma. Los histogramas de 30, 60 y 120 keV tienden a una distribución asimétrica con sesgo a la derecha cuyos valores tienden con mayor frecuencia a ser nulos, es decir, en la que no existe producción de ningún DSB. Sin embargo, aunque el valor de la media sea prácticamente cero, sí existe la posibilidad de que estas energías generen lesiones letales (DSB) en el ADN. La desviación estándar asociada a los fotones de 1 keV es reducida y se encuentra alrededor del 0,84% en relación con la media. Sin embargo, esta dispersión aumenta sustancialmente mientras aumenta la energía de los fotones, hasta alcanzar cerca del 300% en los fotones de 120 keV.



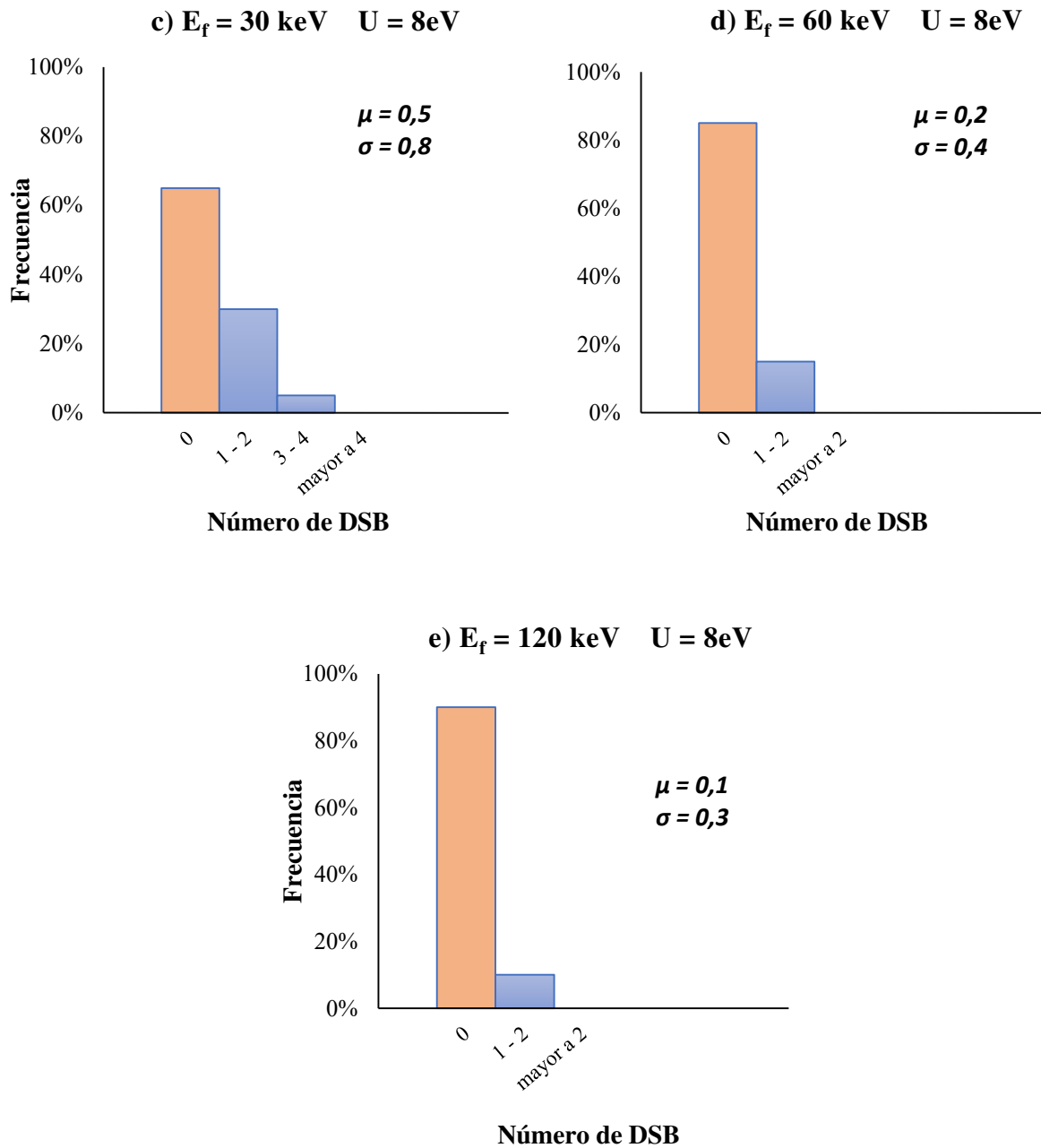
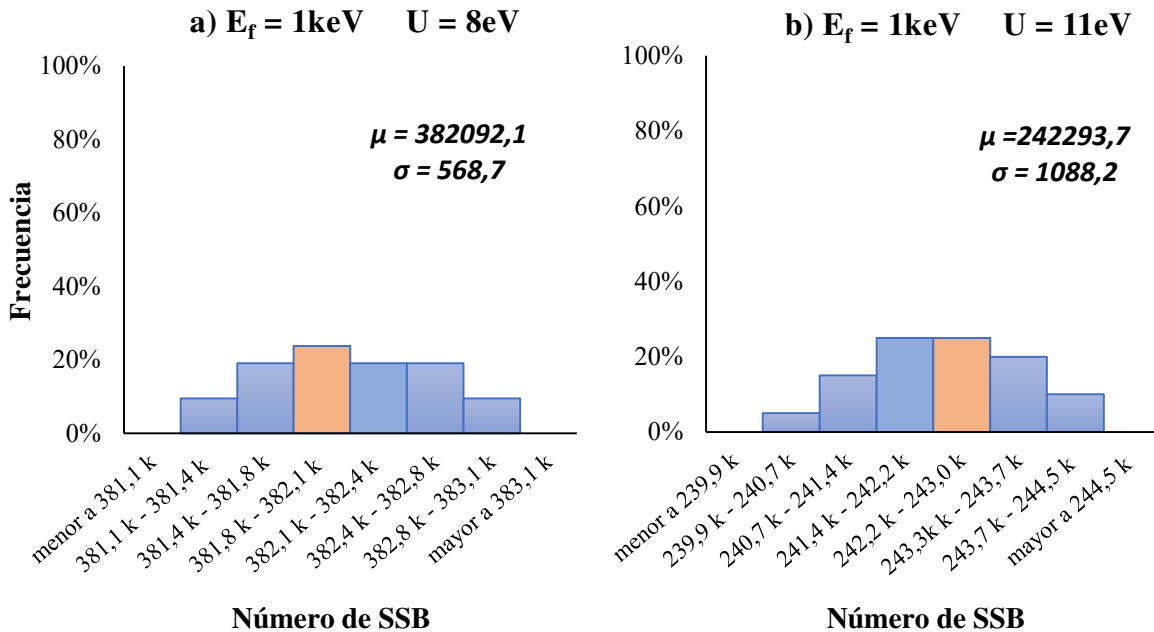


Figura 14. Histogramas de frecuencia de DSB con energía umbral de 8eV y fotones de a) 1 keV, b) 10 keV, c) 30 keV, d) 60 keV, e) 120 keV.

4.2.2 Histogramas de frecuencia de roturas de cadena en función de la energía umbral U .

4.2.2.1 Histogramas de frecuencia de la generación de roturas de cadena simple.

En las figura 15 se muestra la frecuencia relativa de SSB para fotones de 1 keV y con energías umbrales de 8, 11, 14, 17eV respectivamente. Como se puede ver, los histogramas tienen una distribución casi simétrica cuya media se encuentra en la clase más frecuente, la cual se ubica en la zona céntrica del histograma. La desviación estándar asociada a la distribución con energía umbral de 8eV es reducida y se encuentra alrededor del 0,15% en relación con la media. Esta relación es similar para las diferentes energías umbrales.



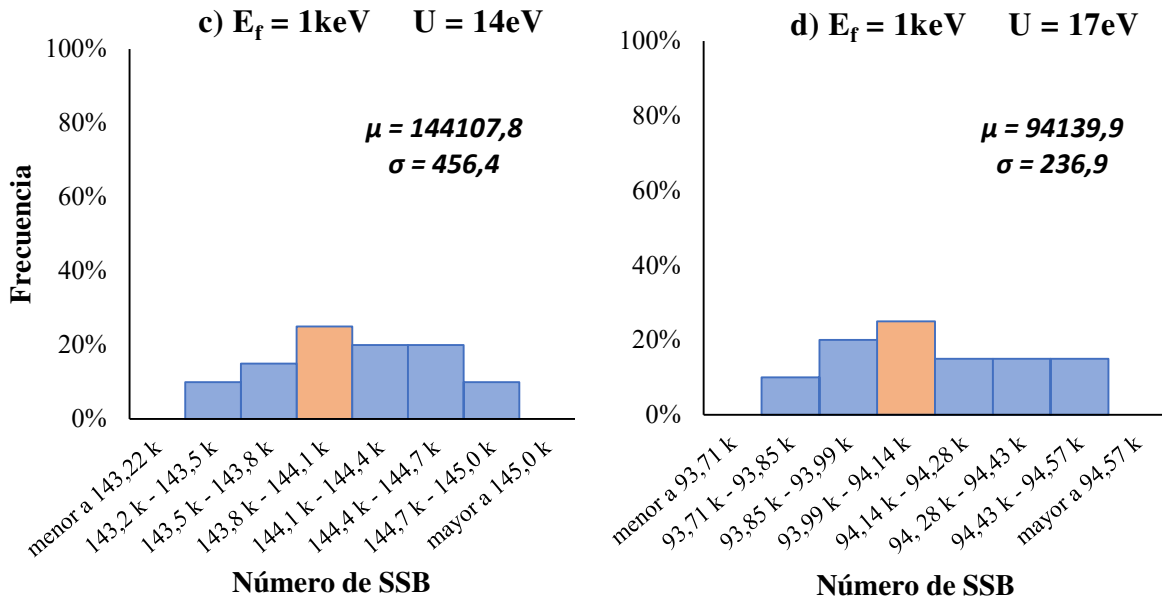


Figura 15. Histogramas de frecuencia de SSB con fotones de 1keV y energía umbral de a) 8eV, b) 11eV, c) 14eV y d) 17eV.

4.2.2.2 Histogramas de frecuencia de la generación de roturas de cadena doble

En la figura 16 se muestra la frecuencia relativa de DSB para fotones de 1 keV y con energías umbrales de 8, 11, 14, 17eV respectivamente. Como se puede ver, los histogramas tienen una forma distribución casi simétrica cuya media se encuentra en la clase más frecuente, la cual se ubica en la zona céntrica del histograma. La desviación estándar asociada a la distribución con energía umbral de 8eV se encuentra alrededor del 1% en relación con la media. Esta relación es aproximadamente similar para las diferentes energías umbrales el cual no supera el 3%.

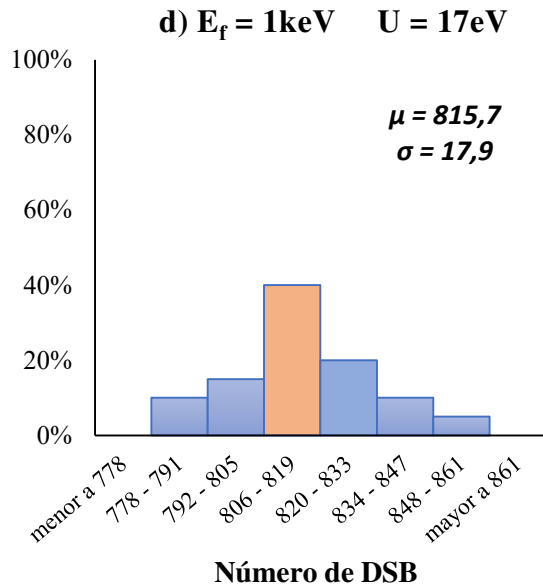
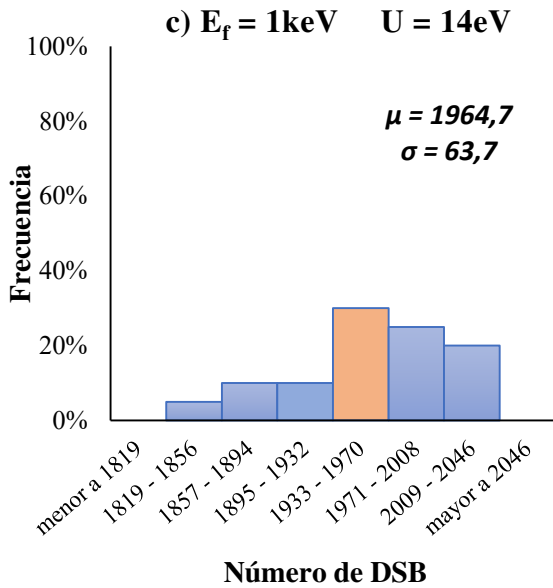
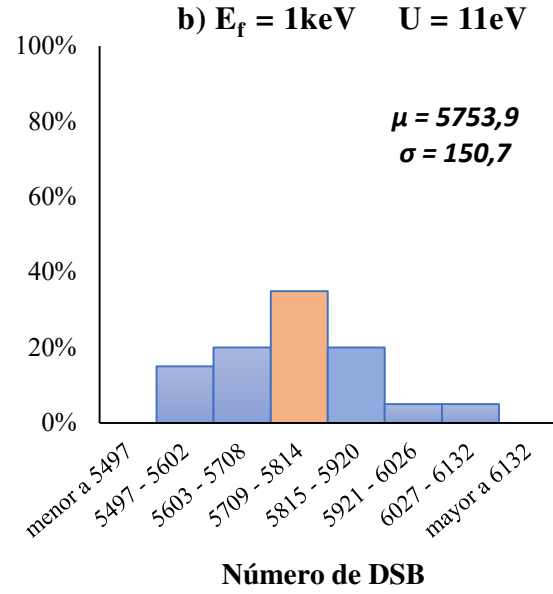
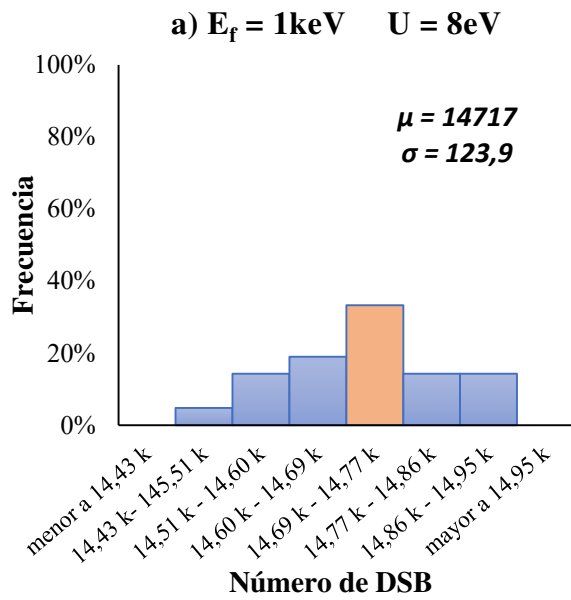


Figura 16. Histogramas de frecuencia de DSB con fotones de 1 keV y energía umbral de a) 8eV, b) 11eV, c) 14eV y d) 17eV.

4.3 Probabilidad de Interacción Fotón – ADN.

Los resultados ilustrados en la figura 17 muestran que, la probabilidad de que un fotón atraviese el medio acuoso e interaccione con el dinucleosoma es bastante baja y no mayor al 0,6 %. Esta probabilidad está asociada a los fotones de 1 keV la cual es al menos tres órdenes de magnitud superior al resto de energías y cae rápidamente mientras aumenta la energía de los fotones. Esta tendencia se encuentra asociada directamente con el hecho que, en el rango de energía estudiado, la probabilidad de absorción de energía disminuye en función de la energía de los fotones E_f [62, 63, 64].

Por otro lado, la probabilidad de interacción Fotón – ADN no varía en función de la energía umbral. Este resultado es consistente con el hecho de que la energía umbral es una variable que interviene en la producción de daños en la estructura de ADN y no de la capacidad de los fotones de interactuar en menor o mayor medida con el ADN.

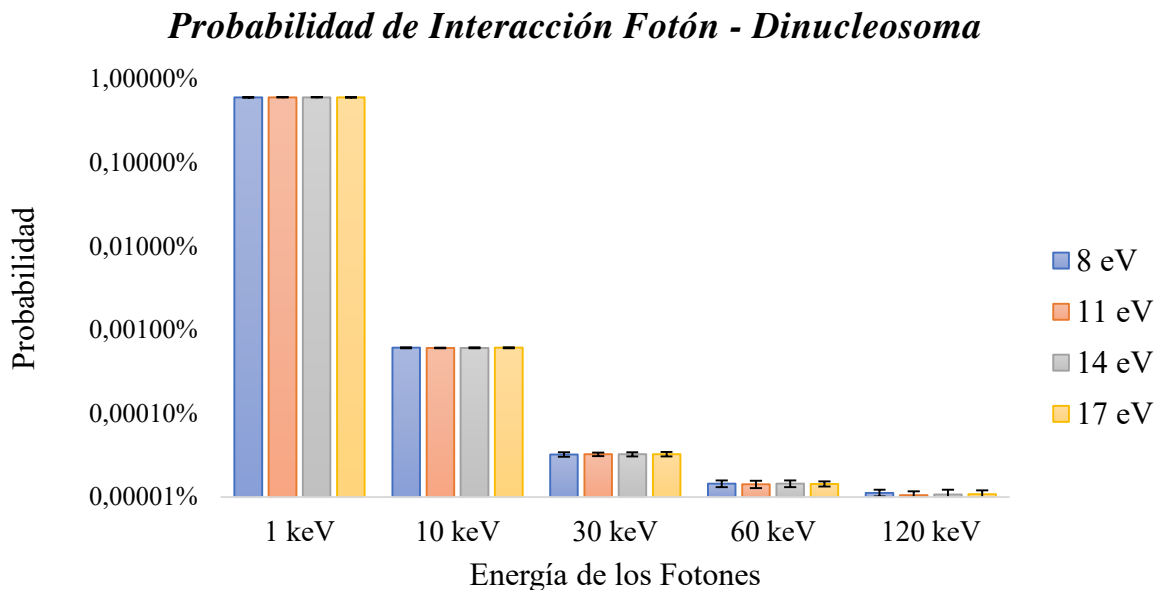


Figura 17. Probabilidad de Interacción Fotón – ADN por cada fotón incidente en función de la energía de los fotones.

4.4 Probabilidad de que se produzcan SSB y DSB directas después de una interacción fotón - ADN.

Las figuras 18 y 19 muestran la probabilidad de que se produzcan daños directos en el ADN (SSB, DSB) después de que los fotones logren interactuar con su estructura. Esto es, la probabilidad de que después que los fotones hayan atravesado el medio acuoso e interactúen con el dinucleosoma, estas transferencias de energía reúnan las condiciones necesarias para ocasionar algún tipo de rotura en la cadena de ADN. Los SSB se generan cuando se transfiere una energía superior a la energía umbral U en la estructura del esqueleto azúcar – fosfato del ADN y los DSB se forman cuando al menos dos SSB se producen en hebras opuestas de la cadena de ADN a una distancia menor a 10 bp.

Los resultados reflejaron que con una energía umbral de 8eV, solamente el 5,54% de los fotones de 1 keV que interactúan con el ADN son capaces de generar al menos un SSB (lesión subletal), y solamente el 0,24% de ellos son capaces de generar un DSB (lesión letal). Estos valores contrastan con los resultados de los fotones de 120 keV en el que solamente el 2,42% de fotones que interactúan con el ADN son capaces de generar al menos un SSB y solo el 0,09% son capaces de generar al menos un DSB. Este resultado nos permite inferir que, la probabilidad más alta es que (al menos en el 94,46%) el fotón no genere ningún daño estructural después de haber interactuado con el ADN. Esta probabilidad aumenta a medida que la energía de los fotones se acerca a los 120 keV.

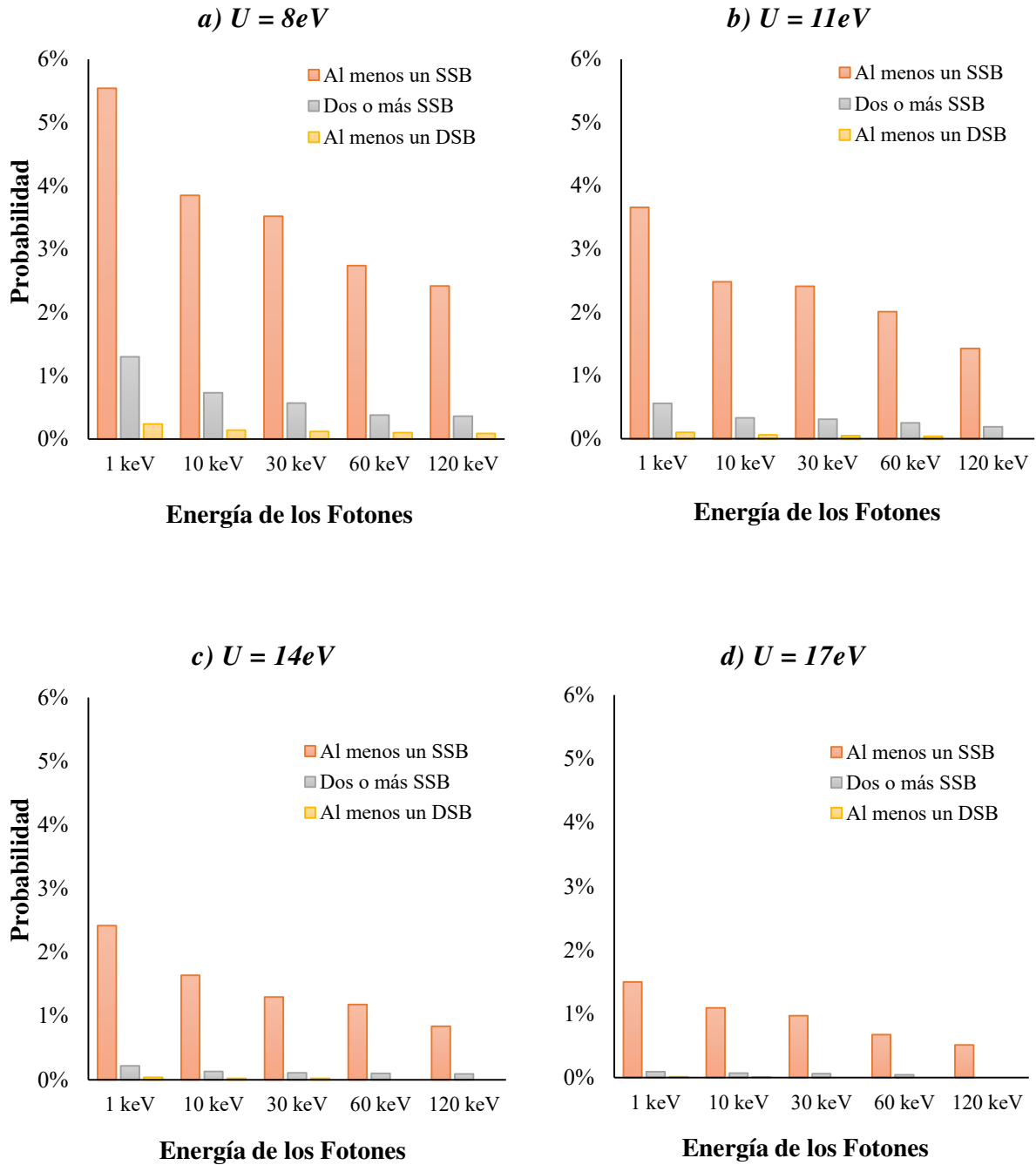
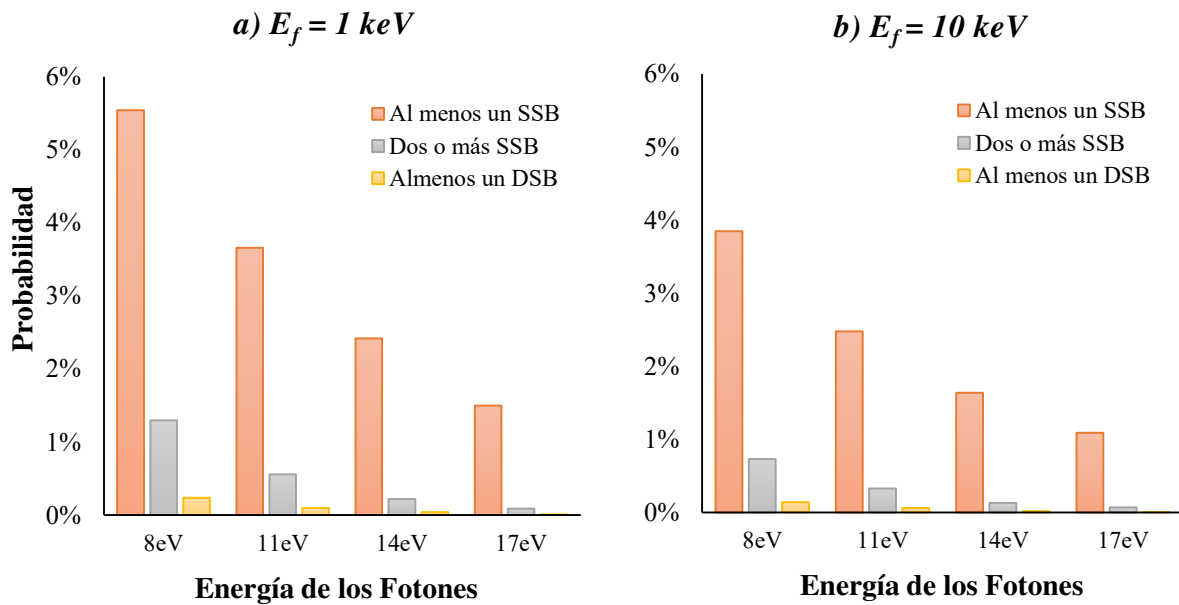


Figura 18. Probabilidad de que se produzca al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB por interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de a) $8eV$, b) $11eV$, c) $14eV$ y d) $17eV$.

De la misma manera, la probabilidad de generar al menos un SSB o DSB también disminuye a medida que la energía umbral aumenta. Por ejemplo, si la energía umbral es 8eV, el 5,54% de los fotones de 1 keV que interactúan con el ADN tienen la capacidad de causar al menos un SSB, mientras que, si la energía umbral es 11, 14 o 17eV, el porcentaje de fotones que pueden causar este tipo de lesión desciende al 3.66%, 2,26% y 1,50% respectivamente. De igual manera, mientras que el 0,24% de los fotones de 1 keV puede causar al menos un DSB con una energía umbral de 8eV, este porcentaje se ve reducido a 0,10%, 0,03% y 0,01% con energías umbrales de 11, 14, 17eV respectivamente. Este resultado está relacionado con la necesidad de que se depositen mayores cantidades de energía para superar la energía umbral y generar alguna lesión.



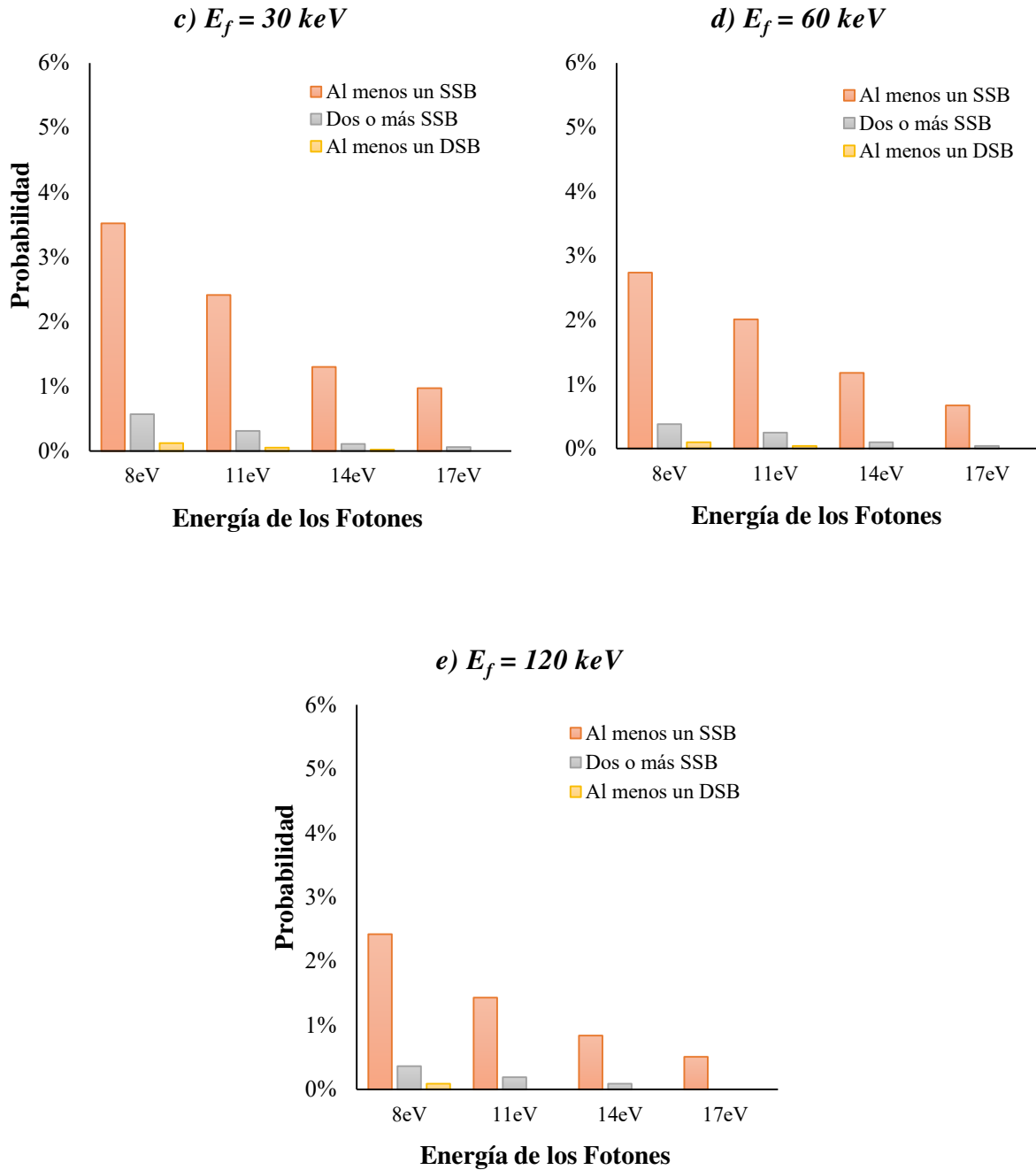


Figura 19. Probabilidad de que se produzca al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB por interacción fotón - ADN, en función de la energía umbral para una energía de los fotones de a) 1 keV , b) 10 keV , c) 30 keV , d) 60 keV y e) 120 keV .

4.5 Dosis Media Absorbida

Se pudo determinar que la masa asociada al volumen de cada dinucleosoma es de $3,728975835 \times 10^{-21}$ kg. Este valor es de utilidad para obtener la dosis media absorbida (ecuación 3.8) cuyos resultados se encuentran ilustrados en la figura 20.

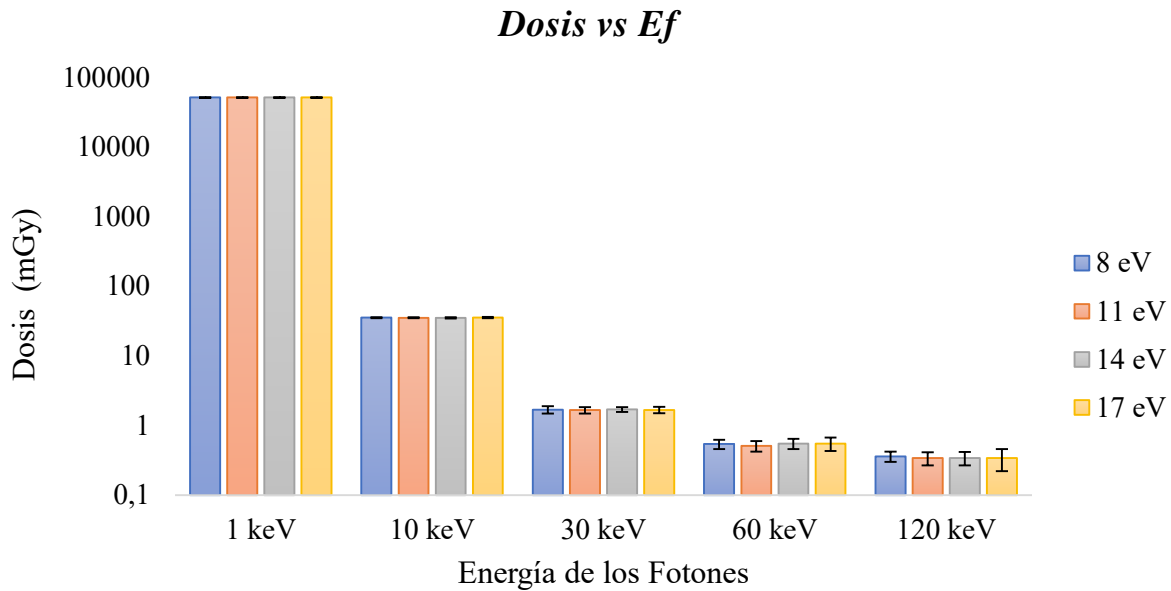


Figura 20. Dosis media depositada en el ADN en función de la energía de los fotones.

Como se puede observar, la dosis media depositada en la estructura del ADN por los fotones de 1 keV (~ 51 Gy) es al menos tres órdenes de magnitud superior comparada con los fotones de 10 keV (~ 35 mGy); 4 órdenes de magnitud mayor comparada con los fotones de 30 keV ($\sim 1,68$ mGy) y hasta cinco órdenes de magnitud mayor con respecto a los fotones de 60 y 120 keV ($\sim 0,54$ y $\sim 0,35$ mGy respectivamente).

Este hecho puede ser explicado debido a que, los fotones menos energéticos tienen mucha más probabilidad de interactuar con el ADN, la cual cae rápidamente mientras aumenta la energía de los fotones. Adicionalmente, el fenómeno dominante para fotones de baja energía es el efecto fotoeléctrico. Este proceso viene acompañado de la emisión de fotoelectrones, los cuales por lo general se trasladan distancias muy cortas antes de que su energía sea reabsorbida nuevamente [7].

Y además, por la emisión de rayos X característicos, los cuales, al ser de muy baja energía son absorbidos muy cerca de donde fueron originados [64]. Estos dos procesos hacen que la energía de un fotón que interactúa mediante efecto fotoeléctrico con el ADN, deposite prácticamente toda su energía en un solo punto de la estructura del dinucleosoma.

Por otro lado, el fenómeno dominante para fotones de alta energía es el efecto Compton. En este proceso un fotón de 120 keV puede sufrir múltiples dispersiones perdiendo gradualmente su energía, cambiando en varias ocasiones su dirección y depositando su energía en varias regiones distantes de la original [7], lo que hace que, una porción de su energía sea depositada en el ADN y el resto de interacciones se produzcan lejos de su estructura.

Finalmente, la dosis media absorbida tampoco varía en función de la energía umbral (figura 20). Este resultado es consistente con el hecho de que la energía umbral es una variable que interviene en la producción de daños en la estructura de ADN y no de la capacidad de los fotones de interactuar en menor o mayor medida con el ADN.

4.6 Rendimientos R_{SSB} y R_{DSB} .

Los rendimientos R_{SSB} y R_{DSB} se calcularon dividiendo el número de **ssb** y **dsb** por fotón, para la dosis absorbida y para la longitud de pares de bases (347 bp) (Ecuación 3.11 y 3.12).

En las figuras 21 y 22 se muestra los rendimientos R_{SSB} y R_{DSB} calculados respectivamente. Como se puede observar en estas gráficas, los rendimientos por Gray y por Gbp (R_{SSB} , R_{DSB}), tienden a un valor aproximadamente constante para todas las energías de los fotones con una energía umbral fija. ([Anexo B.6](#)). Esta tendencia es consistente con los cálculos realizados por Ying Liang et al. (2016) [12], el cual utiliza una energía umbral de 8,22 eV y Friedland et al. (2003) [60] en cuyo trabajo se considera una energía umbral linealmente variable.

Este resultado permite concluir que, la magnitud del daño en el ADN depende de la dosis absorbida sin importar la energía de los fotones que inciden sobre la molécula. No obstante, como se

estableció en párrafos anteriores, también se pudo determinar que para una misma fluencia de partículas, los fotones de 1 keV tienen la probabilidad de interactuar con el ADN en al menos 3 órdenes de magnitud superior que los fotones de 10 keV y hasta en cuatro órdenes de magnitud superior para fotones más energéticos (figura 17).

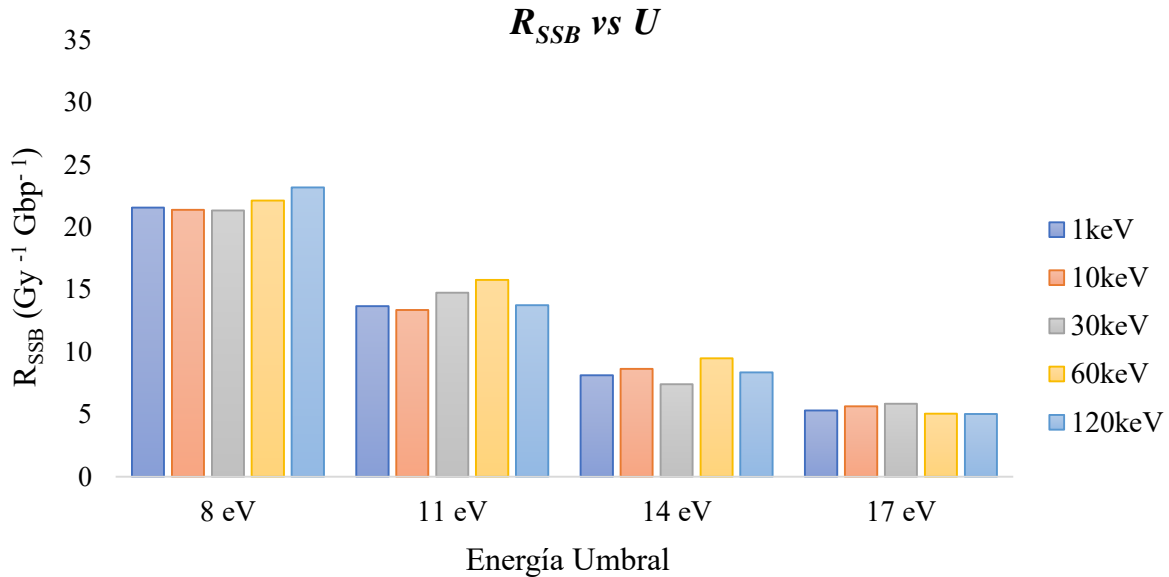


Figura 21. R_{SSB} en función de la energía umbral y energía de los fotones

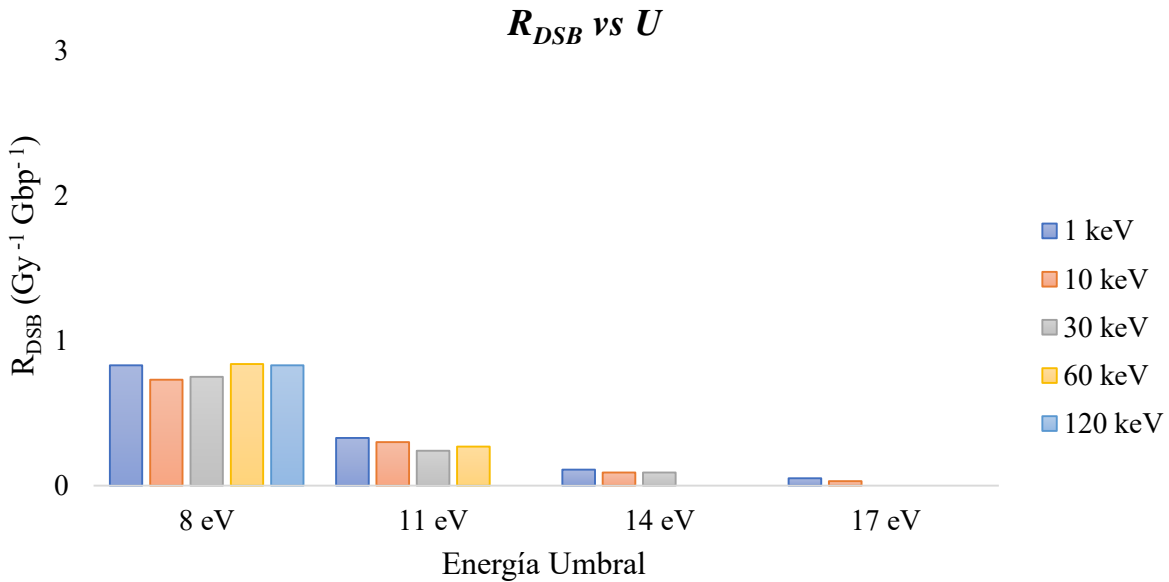


Figura 22. R_{DSB} en función de la energía umbral y energía de los fotones

Capítulo 5

Conclusiones

Mediante Simulaciones Monte Carlo se estudió la generación de daños estructurales directos (SSB, DSB) en el componente nucleico de nucleosomas ocasionados por flujos isotrópicos de rayos X monoenergéticos en el rango de los keV.

De forma general se pudo determinar que el número de daños estructurales directos de cadena simple (SSB) o de cadena doble (DSB) tienen una dependencia de forma potencial en función de la energía de los fotones, mientras que se puede observar una dependencia de la forma exponencial en función de la energía umbral. Además, se pudo determinar que, para una misma fluencia, los fotones de 1 keV son capaces de producir lesiones subletales (SSB) en el ADN hasta en tres órdenes de magnitud superior a los daños generados por fotones de 10 keV. Esta relación se amplía aún más si comparamos el efecto de los fotones menos energéticos con los fotones de 30, 60 y 120 keV, dando como resultado cuatro (30 keV) y hasta cinco órdenes de magnitud (60 keV, 120 keV) de diferencia en la cantidad de SSB producidos. De igual manera se determinó que los fotones de

1 keV son capaces de producir lesiones letales (DSB) en el ADN hasta en cuatro órdenes de magnitud superior si comparamos con los producidos por fotones de 10 keV, y hasta en seis órdenes de magnitud superior si comparamos con los fotones de 30, 60 keV y 120 keV.

Asimismo, se determinó que la probabilidad de que un fotón atravesase el medio acuoso e interactuase con el dinucleosoma (interacción fotón – ADN) es bastante baja, y no mayor al 0,6 %. Esta probabilidad está asociada a los fotones de 1 keV el cual es al menos tres órdenes de magnitud superior al resto de fotones. Además, los fotones de 1 keV también depositan mayores dosis en la estructura del ADN (~ 51Gy) las cuales son al menos tres órdenes de magnitud mayor comparada con los fotones de 10 keV (~35mGy) y hasta cinco órdenes de magnitud mayor con respecto al resto de energías (30, 60, 120 keV).

La probabilidad de interacción fotón – ADN y la dosis absorbida no varían con la energía umbral. Este resultado es consistente con el hecho de que la energía umbral es una variable que interviene en la producción de daños en la estructura de ADN y no de la capacidad de los fotones de interactuar en menor o mayor medida con el ADN.

Por otro lado, el número de lesiones subletales y letales generados en el ADN sí dependen de la energía umbral, aunque en menor proporción que con la energía de los fotones. En el caso de las roturas de cadena simple (SSB), notamos que por ejemplo, los fotones de 1 keV generan 1.6, 2.7 y 4 veces más SSB con energía umbral de 8 eV que con 11, 14 y 17 eV respectivamente. Esto quiere decir que sus valores se encuentran aproximadamente en el mismo orden de magnitud. Este resultado es similar para los fotones con energías de 10, 30, 60 y 120 keV, es decir, el número de SSB producidos con una energía umbral de 8eV se encuentra en el mismo orden de magnitud que los producidos con el resto de energías umbrales.

De igual manera, si realizamos la misma comparación entre los DSB producidos con una energía umbral de 8 eV y los producidos con energías umbrales de 11, 14, 17 eV, notamos que, los fotones de 1 keV generan 2.6, 7.4 y 18 veces más DSB con una energía umbral de 8 eV que con 11, 14 y 17 eV respectivamente. Esto quiere decir, que sus valores difieren solamente en un orden de magnitud. Este resultado es similar, si comparamos de la misma manera los DSB producidos por

fotones de 10 keV con las diferentes energías umbrales. Sin embargo, no fue posible comparar con los fotones de energías de 30, 60, 120 keV debido a que la producción de DSB se vuelve prácticamente cero. Esto no significa que de forma general la producción de DSB asociados a fotones de estas energías sea cero, sino que la probabilidad de que ocurra es muy pequeña.

También se pudo evaluar la capacidad de que un fotón, habiendo interactuado con el ADN, reúna todas las condiciones para generar alguna lesión estructural. Los resultados reflejaron que con una energía umbral de 8eV, solamente el 5,54% de los fotones de 1 keV que interactúan con el ADN son capaces de generar al menos un SSB (lesión subletal), y solamente el 0,24% de ellos son capaces de generar un DSB (lesión letal). Estos valores contrastan con los resultados de los fotones de 120 keV en el que solamente el 2,42% de fotones que interactúan con el ADN son capaces de generar al menos un SSB y solo el 0,09% son capaces de generar al menos un DSB. Estos valores se ven reducidos aún más conforme aumenta la energía umbral, no obstante, se encuentran en el mismo orden de magnitud.

Finalmente, se determinó que todos los fotones en el rango de los keV tienen un rendimiento R_{SSB} y R_{DSB} similar, es decir, que el número de lesiones generadas por par de bases (Gbp) y por dosis media (Gy) son aproximadamente iguales. Este resultado permite concluir que, la magnitud del daño en el ADN depende de la dosis absorbida sin importar la energía de los fotones que inciden sobre la molécula, además, permite establecer una relación directamente proporcional entre el número de lesiones estructurales en el ADN y la dosis media absorbida. No obstante, para una misma fluencia de partículas, los fotones menos energéticos tienen la probabilidad de interactuar con mucha mayor frecuencia con el ADN, de depositar mayores dosis y por lo tanto, tienen mayor capacidad de generar un número mayor de lesiones y de mayor complejidad como son las DSB.

Este resultado es de especial interés en el área de radioprotección, debido a que la radiación que se dispersa después de un procedimiento radiológico puede alcanzar al personal ocupacionalmente expuesto. Estos fotones que se originan en el equipo de rayos X pierden energía en cada interacción con el medio, de tal manera, que al alcanzar al personal tienen energías menores; los cuales, como se argumentó en el presente trabajo, tienen la capacidad de depositar mayores dosis y muchas más probabilidades de generar lesiones en la estructura del ADN.

Es necesario tomar en cuenta que la medida de la dosis absorbida calculada en este trabajo no guarda relación con ningún protocolo de radiodiagnóstico, sin embargo, sí brinda información de la amplia diferencia entre las dosis depositadas por los fotones menos energéticos comparados con los más energéticos en la escala de los keV. Para terminar, es preciso recordar que este trabajo se destinó al estudio de los efectos directos producidos por las radiaciones ionizantes en el ADN, y es necesario complementarlo con la implementación de un modelo que pueda simular los efectos indirectos de la interacción de la radiación con el ADN. De forma más precisa, el efecto que generan los radicales provenientes de la radiólisis del agua en el ADN.

Referencias

- [1] United Nations Scientific Committee in the Effects of Atomic Radiation, Sources and Effects of Ionizing Radiation, Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Volume I, 2008.
- [2] National Council on Radiation Protection and Measurements. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States. NCRP Report No. 160. Bethesda, 2009.
- [3] W. A. Kalender. X-ray computed tomography. *Phys. Med. Biol.* 51: R29–R43, 2006.
- [4] K. A. Kalra, M. M. Maher, S. Saini. CT radiation exposure: Rationale for concern and strategies for dose reduction. *Applied Radiology* 2003.
- [5] National Research Council (US) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V), Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Academies Press (US), 1990.
- [6] Galle, P. y Paulin, R *Biofísica, radiobiología, radiopatología.* Masson. (2003).
- [7] S. A. Kane, *Introduction to Physics in Modern Medicine*, Taylor y Francis Group, Boca Raton – USA, 2nd edition, 2009.
- [8] Hall, E. J. *Radiobiology for the radiologist*, 7th edition (Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012).
- [9] Friedland, W., Jacob, P. & Kundrát, P. Mechanistic simulation of radiation damage to DNA and its repair: on the track towards systems radiation biology modelling. *Radiat. Prot. Dosim* 143, 542–548 (2011)

- [10] Friedland, W. & Kunderát, P. Track structure based modelling of chromosome aberrations after photon and alpha-particle irradiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 756, 213–223 (2013)
- [11] Nikjoo, H., Taleei, R., Liamsuwan, T., Liljequist, D. & Emfietzoglou, D. Perspectives in radiation biophysics: From radiation track structure simulation to mechanistic models of DNA damage and repair. *Radiat. Phys. Chem.* 128, 3–10 (2016)
- [12] Y. Liang, G. Yang, F. Liu, Y. Wang, Monte Carlo simulation of ionizing radiation induced DNA strand breaks utilizing coarse grained high-order chromatin structures, *Phys. Med. Biol.* 61 445, 2016
- [13]. E. Delage, Q.T. Pham, M. Karamitros, H. Payno, V. Stepan, S. Incerti, et al., PDB4DNA: implementation of DNA geometry from the Protein Data Bank (PDB) description for Geant4-DNA Monte-Carlo simulations, *Comput. Phys. Commun.* (2015)
- [14] Q.T. Pham, A. Anne, M. Bony, E. Delage, D. Donnarieix, A. Dufaure, M. Gautier, S.B. Lee, P. Micheau, G. Montarou, Y. Perrot, J.I. Shin, S. Incert, L. Maigne, “Coupling of Geant4-DNA physics models into the GATE Monte Carlo platform: Evaluation of radiation-induced damage for clinical and preclinical radiation therapy beams”, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 2015.
- [15] Belli, M. et al. DNA fragmentation in mammalian cells exposed to various light ions. *Adv. Space Res.* 27, 393–399 (2001).
- [16] Campa, A. et al. DNA DSB induced in human cells by charged particles and gamma rays: Experimental results and theoretical approaches. *Int. J. Radiat. Biol.* 81, 841–854 (2005).
- [17] D. Charlton and J. Humm, A method of calculating initial DNA strand breakage following the decay of incorporated ^{125}I , *Int. J. Radiat. Biol.* 53 353–65, 1988.
- [18] S. Tsalch, D. F. Sargent, T. J. Richmond, X-Ray Structure of a tetranucleosome and its implications for the chromatin fibre. *Nature* V,436 138, 2005.
- [19] S. Incerti, M. Douglass, S. Penfold, S. Guatelli, E. Bezak, “Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations”, *Physica Medica*, Associazione Italiana di Fisica Medica, 2016.
- [20] H. Nikjoo, P. O’Neill, D. Goodhead, M. Terrisol, Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events, *Int. J. Radiat. Biol.* 71 467–83, 1997
- [21] H. Nikjoo, C.E. Bolton, R. Watanabe, M. Terrisol, P. O’Neill, D.T. Goodhead, Modelling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV), *Radiat. Prot. Dosim.* 9977–80, 2002

- [22] Annunziato, A. DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. *Nature Education* 1(1):26. (2008)
- [23] Mandelkern, M., Elias, J., Eden, D., Crothers, D, The dimensions of DNA in solution». *J Mol Biol* 152 (1): 153-61, (1981).
- [24] Alberts, Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts y Peter Walters *Molecular Biology of the Cell*; Fourth Edition. Nueva York y Londres: Garland Science. (2002).
- [25] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science. The Structure and Function of DNA. (2002).
- [26] Albrecht M. Kellerer, *La Dosimetría de la Radiación Ionizante, Capítulo 2. Fundamentos de Microdosimetría*, Academic Press Inc. Volumen 1, 1985.
- [27] Attix, F. H. *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry* (WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.KGaA, 2007).
- [28] Albrecht M. Kellerer. *Fundamentals of Dosimetry and Microdosimetry and the Relative Biological Effectiveness of Ionizing Radiations*. In: Castellani A. (eds) *Epidemiology and Quantitation of Environmental Risk in Humans from Radiation and Other Agents*. NATO ASI Series (Series A: Life Sciences), vol 96. Springer, Boston, MA. 1985
- [29] M. Joiner, A. Van der Kogel, *Basic Clinical Radiobiology*, Taylor y Francis Group, Boca Raton – USA, 4th edition, 2009.
- [30] H Nikjoo, Radiation track, DNA damage and response—a review, *Rep. Prog. Phys.* 79 116601, 2016.
- [31] Joiner, M. & Van der Kogel, A. *Basic clinical radiobiology*, 4th edition (2009)
- [32] Tomita, H., Kai, M., Kusama, T. & Ito, A. Monte Carlo simulation of DNA strand-break induction in supercoiled plasmid pBR322 DNA from indirect effects. *Radiat. Environ. Biophys* 36, 235–241 (1998)
- [33] F. Khan. *The Physics of Radiation Therapy: Part I, Basic Physics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia-USA, 3rd edition. 2003.
- [34] Friedland, W., Jacob, P., Bernhardt, P., Paretzke, H. & M., D. Simulation of DNA damage after proton irradiation. *Radiat. Res.* 159, 401–410 (2003)
- [35] Friedland, W., Dingfelder, M., Kundrát, P. & Jacob, P. Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC. *Mutat. Res.* 711, 28–40 (2011).

- [36] Nikjoo, H., S. Uehara, S., Emfietzoglou, D. & Cucinotta, F. A. Track-structure codes in radiation research. *Radiat. Meas* 41, 1052–1074 (2006).
- [37] Nikjoo, H., O'Neill, P., Goodhead, D. & Terrissol, M. Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *Int. J. Radiat. Biol* 71, 467–483 (1997)
- [38] Nikjoo, H., Uehara, S., Willson, W. E., Hoshi, M., & Goodhead, D. T., Track structure in radiation biology: theory and applications. *International Journal of Radiation Biology*, 73(4), 355-364. (1998).
- [39] Agostinelli, S. et al. GEANT4 - a simulation toolkit. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* 506, 250–303 (2003).
- [40] Allison, J. et al. GEANT4 developments and applications. *IEEE Trans Nucl* 56, 270–278 (2006).
- [41] Allison, J. et al. Recent developments in GEANT4. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* 835, 186–225 (2016).
- [42] S. Incerti, A. Ivanchenko, M. Karamitros, A. Mantero, P. Moretto, H. N. Tran, Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Med. Phys.*, 2010
- [43] M. A. Bernal, et al, Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 *Phys. Medica* 31 861–74, 2015.
- [44] S. Incerti, TheGeant4-DNA project, *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing* 1 157–78, 2010.
- [45] S. Incerti, C. Champion, H.N. Tran, M. Karamitros, M. Bernal, Z. Francis, V. Ivanchenko, A. Mantero, Energy deposition in smallscale targets of liquid water using the very low energy electromagnetic physics processes of the Geant4 toolkit *Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B* 306 158–64, 2013
- [46] P. Pater, J. Seuntjens, On the consistency of Monte Carlo track structureDNA damage simulations *Med. Phys.* 41 121708, 2014.
- [47] Incerti, S. et al. The Geant4-DNA project. *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.* 1, 157–178 (2010).
- [48] M. Dos Santos, C. Villagrasa, I. Clairand, S. Incerti, Influence of the DNA density on the number of clustered damages created by protons of different energies, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. B* 298 (2013)

- [49] M. Karamitros, A. Mantero, S. Incerti, W. Friedland, G. Baldacchino, P. Barberet, M.A. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. El Bitar, Z. Francis, P. Guèye, A. Ivanchenko, V. Ivanchenko, H. Kurashige, B. Mascialino, P. Moretto, P. Nieminen, G. Santin, H. Seznec, H.N. Tran, C. Villagrasa, C. Zacharatou, Modeling Radiation Chemistry in the Geant4 Toolkit, *Prog. Nucl. Sci. and Technol.* 2 (2011)
- [50] M. Karamitros, S. Luan, M.A. Bernal, J. Allison, G. Baldacchino, M. Davidkova, Z. Francis, W. Friedland, V. Ivantchenko, A. Ivantchenko, A. Mantero, P. Nieminem, G. Santin, H.N. Tran, V. Stepan, S. Incerti, Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA, *J. Comput. Phys.* 274 (2014) 841-882
- [51] F.C. Bernstein, T. Koetzle, G. Williams, E.J. Meyer, M. Brice, J. Rodgers, et al., The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures., *J. Mol. Biol.* 112 (n.d.) 535–42. 1977.
- [52] Hays, FA , Teegarden, A. , Jones, ZJ , Harms, M. , Raup, D. , Watson, J. , Cavaliere, E. , Ho, P.S., How sequence defines structure: a crystallographic map of DNA structure and conformation, *Proc Natl Acad Sci USA* **102** : 7157-7162 (2005)
- [53] Bernal MA, Bordage MC, Brown JM, Davidkova M, Delage E, El Bitar Z, et al. Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit. *Phys Med* 2015
- [54] Chauvie S, Francis Z, Guatelli S, Incerti S, Mascialino B, Moretto P, et al. Geant4 physics processes for microdosimetry simulation: design foundation and implementation of the first set of models. *IEEE Trans Nucl Sci* 2007
- [55] F.C. Bernstein, T.F. Koetzle, G.J. Williams, Jr. E.E. Meyer, M.D. Brice, J.R. Rodgers, O. Kennard, T. Shimanouchi, M. Tasumi, The Protein Data Bank: A Computer-based Archival File For Macromolecular Structures, *J. Mol. Biol.* 112 (1977)
- [56] H. Nikjoo, P. O’Neill, M. Terrissol, D.T. Goodhead, Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method, *Radiat. Environ. Biophys*, 1999.
- [57] H. Nikjoo, D.T. Goodheadt, D.E. Charlton, H.G. Paretzke, Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons, *Int. J. Radiat. Biol.* 60, 1991.
- [58] W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke, Simulation of DNAfragment distributions after irradiation with photons *Radiat. Environ. Biophys*, 1999
- [59] Sturges H. The choice of a class-interval. *J. Amer. Statist. Assoc.*, 21, 65–66 (1926)

- [60] Werner Friedland, Peter Jacob, Philipp Bernhardt, Herwig G. Paretzke, and Michael Dingfelder, Simulation of DNA Damage after Proton Irradiation, *RADIATION RESEARCH* 159, 401–410 (2003).
- [61] International Commission on Radiation Units and Measurements. Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation. Technical Report 85, ICRU, 2011.
- [62] Hall EJ, Giaccia AJ, Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
- [63] Bielajew A.F., Fundamentals of the Monte Carlo method for neutral and charged particle transport. Dissertation, University of Michigan, 2001.
- [64] Vega C.G., Simulación de la interacción de fotones en la materia usando el método Monte Carlo. Tesis doctoral, Instituto Politécnico Nacional, 2009.
- [65] V.N. Ivanchenko, S. Incerti, Z. Francis, H.N. Tran, M. Karamitros, M.A. Bernal, et al., Combination of electromagnetic physics processes for microdosimetry in liquid water with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B* 273, 2012
- [66] F. Ballarini, W. Friedland, P. Jacob, A. Ottolenghi, H.G. Paretzke, D. Scannicchio, et al., Role of DNA organisation and environmental scavenging capacity in the evolution of radiobiological damage: models and simulations, *Radiother. Oncol.* 73, 2004
- [67] Campa, A., Ballarini, F., Belli, M., Cherubini, R., Dini, V., Esposito, G. Tabocchini. DNA DSB induced in human cells by charged particles and gamma rays: Experimental results and theoretical approaches. *International Journal of Radiation Biology*, 81(11), 841–854. 2005
- [68] International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431 (7011): 931-45. PMID 15496913. (2004)

Anexos

A. *Scripts* de Simulación

A.1 *DetectorConstruction.cc*

Contiene toda la información del sistema molecular como la integración atómica del ADN desde el archivo pdb, el material, y la geometría del “World” que engloba toda la simulación. Esta clase es parte de la aplicación PDB4DNA y se ha adaptado para su uso en el presente trabajo. A continuación se detalla las rutinas modificadas.

```
void DetectorConstruction::ConstructMaterials()
{
    //[G4_WATER]
    G4NistManager* nistManager = G4NistManager::Instance();
    G4bool fromIsotopes = false;
    nistManager->FindOrBuildMaterial("G4_WATER", fromIsotopes);
    fpWaterMaterial = G4Material::GetMaterial("G4_WATER");
}
```

```
void DetectorConstruction::CheckMaterials()
{
    if(!fpWaterMaterial)
        G4Exception("DetectorConstruction::CheckMaterials", "WATER_MATERIAL_NOT_INIT",
```

```

FatalException, "Water material not initialized.");
}

G4VPhysicalVolume* DetectorConstruction::ConstructWorld()
{
    G4double pRmax=160*1*angstrom; //radio de la esfera del sistema molecular "World"
    G4Orb* worldS = new G4Orb("World",pRmax);
    G4LogicalVolume* worldLV = new G4LogicalVolume(    worldS,          // tipo de sólido
                                                       fpWaterMaterial, // material
                                                       "World");          // nombre

    G4VPhysicalVolume* worldPV = new G4PVPlacement(
                                                0,                // sin rotación
                                                G4ThreeVector(), // en (0,0,0) centro
                                                worldLV,          // volumen lógico
                                                "WorldPV",        // nombre volumen físico
                                                0,                // volumen madre
                                                false,           // operación booleana
                                                0,                // copia número:
                                                true);           // revisar superposiciones forzadas

    return worldPV;
}

////////////////////////////////////Construcción atómica del ADN////////////////////////////////////

G4double Npos[1][3]={47.45*-1*angstrom,0,118.563*-1*angstrom}; //traslación para centrar el centro
//de la esfera con el centro de la molecula de ADN

void DetectorConstruction::AtomisticView(G4LogicalVolume* worldLV, Molecule *moleculeListTemp, double
atomSizeFactor)
{
    CheckMaterials();

    G4double sphereSize = atomSizeFactor*1*angstrom;
    G4VSolid* atomS_H = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.2);
    G4VSolid* atomS_C = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.7);
    G4VSolid* atomS_O = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.52);
    G4VSolid* atomS_N = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.55);
    G4VSolid* atomS_S = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.8);
    G4VSolid* atomS_P = new G4Orb("Sphere", sphereSize*1.8);
    G4VSolid* atomS_X = new G4Orb("Sphere", sphereSize);

    G4LogicalVolume* atomLV_H = new G4LogicalVolume(atomS_H, fpWaterMaterial, "atomLV_H");
    G4LogicalVolume* atomLV_C = new G4LogicalVolume(atomS_C, fpWaterMaterial, "atomLV_C");
    G4LogicalVolume* atomLV_O = new G4LogicalVolume(atomS_O, fpWaterMaterial, "atomLV_O");
    G4LogicalVolume* atomLV_N = new G4LogicalVolume(atomS_N, fpWaterMaterial, "atomLV_N");
    G4LogicalVolume* atomLV_S = new G4LogicalVolume(atomS_S, fpWaterMaterial, "atomLV_S");
    G4LogicalVolume* atomLV_P = new G4LogicalVolume(atomS_P, fpWaterMaterial, "atomLV_P");
    G4LogicalVolume* atomLV_X = new G4LogicalVolume(atomS_X, fpWaterMaterial, "atomLV_X");
}

```

```

////////////////////////////////////construcción y ubicación de los volúmenes físicos////////////////////////////////////
Residue *residueListTemp;
Atom *AtomTemp;

int nbAtomTot=0; // número de átomos totales
int nbAtomH=0, nbAtomC=0, nbAtomO=0, nbAtomN=0, nbAtomS=0, nbAtomP=0;
int nbAtomX=0;
int k=0;

while (moleculeListTemp)
{
    residueListTemp = moleculeListTemp->GetFirst();
    k++;
    int j=0;
    while (residueListTemp)
    {
        AtomTemp=residueListTemp->GetFirst();
        j++;
        int startFrom=0;
        int upTo=residueListTemp->fNbAtom; // Base+sugar+phosphat (all atoms)
        for (int i=0 ; i < (upTo + startFrom) ; i++) //Fosfato or Azucar or Base
        {
            if (AtomTemp->fElement.compare("H") == 0)
            {
                nbAtomH++;
                new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
                AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
                +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                atomLV_H,
                "atomH",
                worldLV,
                false,
                0,
                fCheckOverlaps);
            }

            else if (AtomTemp->fElement.compare("C") == 0)
            {
                nbAtomC++;
                new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
                AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
                +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                atomLV_C,
                "atomC",
                worldLV,
                false,
                0,
                fCheckOverlaps);
            }

            else if (AtomTemp->fElement.compare("O") == 0)

```

```

{
    nbAtomO++;
    new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
    AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
    +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                    atomLV_O,
                    "atomO",
                    worldLV,
                    false,
                    0,
                    fCheckOverlaps);
}

else if (AtomTemp->fElement.compare("N") == 0)
{
    nbAtomN++;
    new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
    AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
    +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                    atomLV_N,
                    "atomN",
                    worldLV,
                    false,
                    0,
                    fCheckOverlaps);
}

else if (AtomTemp->fElement.compare("S") == 0)
{
    nbAtomS++;
    new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
    AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
    +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                    atomLV_S,
                    "atomS",
                    worldLV,
                    false,
                    0,
                    fCheckOverlaps);
}

else if (AtomTemp->fElement.compare("P") == 0)
{
    nbAtomP++;
    new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
    AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
    +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
                    atomLV_P,
                    "atomP",
                    worldLV,
                    false,
                    0,

```



```

        fCheckOverlaps);
    }
    else
    {
        nbAtomX++;
        new G4PVPlacement(0, G4ThreeVector(AtomTemp->fX*1*angstrom,
        AtomTemp->fY*1*angstrom, AtomTemp->fZ*1*angstrom)
        +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1], Npos[0][2]),
            atomLV_X,
            "atomX",
            worldLV,
            false,
            0,
            fCheckOverlaps);
    }

    nbAtomTot++;
    AtomTemp=AtomTemp->GetNext();
} //end of for ( i=0 ; i < residueListTemp->nbAtom ; i++)
residueListTemp=residueListTemp->GetNext();
} //end of while (residueListTemp)
moleculeListTemp=moleculeListTemp->GetNext();
} //end of while (moleculeListTemp)
}

```

```

////////// Volumen de la vecindad del ADN//////////
void DetectorConstruction::DrawBoundingVolume(G4LogicalVolume* worldLV,Molecule *moleculeListTemp)
{
    CheckMaterials();
    double dX,dY,dZ;// Dimensiones
    double tX,tY,tZ;//ubicacion
    fpDBlib.ComputeBoundingVolumeParams(moleculeListTemp,dX, dY, dZ,tX, tY, tZ);

    G4VSolid* boundingS = new G4Box("Bounding", dX*1*angstrom, dY*1*angstrom, dZ*1*angstrom);
    G4LogicalVolume* boundingLV = new G4LogicalVolume(boundingS, fpWaterMaterial,"BoundingLV");
    G4RotationMatrix *pRot = new G4RotationMatrix();
    new G4PVPlacement(pRot, G4ThreeVector(tX*1*angstrom, tY*1*angstrom, tZ*1*angstrom)
    +G4ThreeVector(Npos[0][0],Npos[0][1],Npos[0][2]), //ubicación (x,y,z)
        boundingLV,
        "boundingPV",
        worldLV,
        false,
        0,
        fCheckOverlaps);

    double mass;
    mass = G4LogicalVolumeStore::GetInstance()->GetVolume("BoundingLV")->GetMass()/kg;
    G4cout<<"target mass ="<<mass<<"kg"<<G4endl;
}

```

A.2 *PrimaryGeneratorAction.cc*

Permite especificar las características de la fuente de radiación, como posición inicial, tipo de partícula y dirección. En esta se ha construido la fuente de radiación sobre la superficie de la esfera que emite fotones en direcciones aleatorias. Esta clase es parte de la aplicación PDB4DNA y se ha adaptado para su uso en el presente trabajo. A continuación se detalla las rutinas modificadas.

```
PrimaryGeneratorAction::PrimaryGeneratorAction(): G4VUserPrimaryGeneratorAction()
{
    G4int n_particle = 1;
    fpParticleGun = new G4ParticleGun(n_particle);

    // partícula default
    G4ParticleDefinition* particle = G4ParticleTable::GetParticleTable()->FindParticle("gamma");
    fpParticleGun->SetParticleDefinition(particle);
}

void PrimaryGeneratorAction::GeneratePrimaries(G4Event* anEvent)
{
    // Posición inicial aleatoria de la Fuente de RX en la esfera
    G4double cosTheta = 2*G4UniformRand()-1;
    G4double sinTheta = std::sqrt(1.-cosTheta*cosTheta);
    G4double phi = twopi*G4UniformRand();
    G4double radius = 160*1*angstrom;
    G4ThreeVector positionStart (radius*sinTheta*std::cos(phi),radius*sinTheta*std::sin(phi),
    radius*cosTheta);
    fpParticleGun->SetParticlePosition(positionStart);

    // Direccion aleatoria de la fuente
    G4double cosTheta2 = 2*G4UniformRand()-1;
    G4double sinTheta2 = std::sqrt(1.-cosTheta2*cosTheta2);
    G4double phi2 = twopi*G4UniformRand();
    G4ThreeVector positionDir(radius*sinTheta2*std::cos(phi2),radius*sinTheta2*std::sin(phi2),
    radius*cosTheta2);
    fpParticleGun->SetParticleMomentumDirection((positionDir-positionStart).unit());
    fpParticleGun->GeneratePrimaryVertex(anEvent);
}
```

A.3 *pdb4dna.in*

Es un archivo de entrada que permite ingresar la información sobre el tipo, cantidad y energía de las partículas incidentes; también, los parámetros que caracterizan los eventos de ruptura como: la energía umbral “U” y la distancia máxima para que se produzca un DSB, además, el nombre del archivo pdb que contiene la descripción de la estructura de ADN utilizado.

```
/run/initialize
```

```
/tracking/verbose 0
```

```
/PDB4DNA/det/loadPDB 1ZBB.pdb
```

```
/PDB4DNA/det/buildBoundingV
```

```
/PDB4DNA/event/setEnergyThres 11 eV # 8eV – 17eV
```

```
/PDB4DNA/event/setDistanceThres 10
```

```
/gun/particle gamma
```

```
/gun/energy 120 keV #1keV a 120keV
```

```
/run/initialize
```

```
/run/printProgress 10000000
```

```
/run/beamOn 1000000000
```

B. Tablas de Valores

B.1 Resultados del archivo de salida *pdb4dna_output.root*

Tabla 2. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 8 eV

Fotones de 1 keV – Energía Umbral de 8 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6013371	1186620000	382413	333220	77907	14560	14357
2	6017569	1187380000	382345	333435	78300	14895	14695
3	6014024	1186610000	381863	332878	77463	14431	14239
4	6015918	1187180000	381059	332688	77401	14742	14515
5	6017052	1187790000	382778	333238	78484	14672	14472
6	6016440	1187210000	383138	333750	78514	14777	14567
7	6015653	1187110000	381444	332291	77939	14581	14393
8	6014240	1187750000	381547	332705	77924	14746	14541
9	6014510	1187820000	382818	334105	78065	14887	14676
10	6013076	1186300000	382001	332618	78409	14739	14513
11	6021858	1188600000	382353	333542	78275	14947	14732
12	6015771	1187300000	381890	332944	78034	14744	14544
13	6017704	1188000000	382563	333542	77743	14562	14361
14	6015259	1187100000	381217	332667	77680	14774	14565
15	6015496	1187800000	382632	333648	77916	14689	14466
16	6015915	1187500000	382551	333515	77956	14676	14460
17	6015687	1187600000	382343	333430	78175	14860	14627
18	6011864	1186400000	381847	332933	77810	14664	14448
19	6018141	1187500000	381655	332717	77780	14637	14421
20	6017080	1187400000	382056	333072	78066	14747	14541
21	6016116	1187300000	381421	332452	78005	14727	14518
Promedio	6015845,0	1187346190,5	382092,1	333113,8	77992,7	14717,0	14507,2
Desviación	2110,9	553701,0	568,7	480,7	299,8	123,9	119,3

Tabla 3. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 8 eV

Fotones de 10 keV – Energía Umbral de 8 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6186	816624	256	237	39	10	10
2	6025	808203	266	232	48	7	7
3	6008	796714	250	231	27	5	4
4	6088	817101	244	221	43	10	10
5	6067	814880	269	236	45	6	6
6	6014	821493	243	229	34	9	9
7	6139	822530	274	240	50	9	8
8	6043	821873	259	238	43	11	11
9	6042	808957	243	220	35	6	6
10	6054	823635	253	220	51	9	9
11	6034	820835	273	239	52	9	9
12	6055	820021	242	217	35	5	5
13	6164	819133	281	245	58	11	11
14	6033	818029	282	241	55	7	7
15	6079	850625	258	233	49	13	13
16	6232	841440	307	279	48	11	10
17	6099	830482	269	237	50	9	9
18	6105	818527	257	220	53	8	8
19	6062	820006	228	219	25	8	8
20	6013	808206	278	240	48	5	5
Promedio	6077,1	819965,7	261,6	233,7	44,4	8,4	8,3
Desviación	61,5	11536,5	18,3	13,9	9,2	2,3	2,3

Tabla 4. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 8 eV

Fotones de 30 keV – Energía Umbral de 8 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada en el Dinucleosoma					
		(eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	329	38329,1	15	14	1	0	0
2	335	39451,8	16	16	2	1	1
3	336	41600,2	13	9	4	0	0
4	296	32618,1	11	10	1	0	0
5	296	33201,6	11	9	2	0	0
6	344	42173,3	13	12	1	0	0
7	281	26759,1	10	10	0	0	0
8	317	38672,8	15	15	4	3	2
9	310	39919,6	12	10	2	0	0
10	334	32324,3	11	10	1	0	0
11	351	46228,6	13	12	3	1	1
12	298	37900,6	7	7	0	0	0
13	336	44063,5	12	11	1	0	0
14	319	38994,5	7	7	0	0	0
15	323	41282,6	14	12	2	0	0
16	348	42831,5	12	12	2	1	1
17	294	38983,2	13	11	2	0	0
18	338	45293,2	19	15	6	1	1
19	332	41781,3	19	19	2	1	1
20	325	37645,7	5	6	1	1	1
Promedio	322,1	39002,7	12,4	11,4	1,9	0,5	0,4
Desviación	20,1	4786,8	3,6	3,2	1,5	0,8	0,6

Tabla 5. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 8 eV

Fotones de 60 keV – Energía Umbral de 8 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	155	11472,3	7	5	2	0	0
2	146	12595,1	3	3	0	0	0
3	139	11630,3	5	3	2	0	0
4	154	13460,8	9	8	1	0	0
5	131	9708,14	2	2	0	0	0
6	125	12705	4	4	0	0	0
7	132	8738,98	1	1	0	0	0
8	136	11377	2	2	0	0	0
9	153	11067,1	3	4	1	1	1
10	139	9989,13	7	7	0	0	0
11	145	15249	3	3	0	0	0
12	134	12560	6	5	1	0	0
13	139	12611,8	4	5	1	1	1
14	134	13031,2	3	2	1	0	0
15	160	15233,2	8	8	0	0	0
16	166	17243,7	6	6	0	0	0
17	180	12678,5	3	2	1	0	0
18	130	13179,3	3	3	0	0	0
19	140	12392,2	3	4	1	1	1
20	142	12782,9	2	2	0	0	0
Promedio	144,0	12485,3	4,2	4,0	0,6	0,2	0,2
Desviación	13,7	1956,8	2,2	2,1	0,7	0,4	0,4

Tabla 6. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 8 eV

Fotones de 120 keV – Energía Umbral de 8 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	107	7116,4	2	2	0	0	0
2	113	8551,74	2	1	1	0	0
3	117	7121,85	5	5	2	1	1
4	93	6656,73	2	2	0	0	0
5	97	7601,49	4	4	0	0	0
6	105	6771,14	4	4	0	0	0
7	115	7789,78	5	5	0	0	0
8	109	7344,34	3	1	2	0	0
9	99	7841,52	4	4	0	0	0
10	118	6762,35	2	1	1	0	0
11	109	9517,03	3	3	0	0	0
12	109	8921,91	2	2	0	0	0
13	112	9068,66	1	1	0	0	0
14	134	11568,4	4	4	0	0	0
15	100	9063,03	0	0	0	0	0
16	127	11234,7	3	3	0	0	0
17	125	10056,8	2	2	0	0	0
18	113	7810,78	0	0	0	0	0
19	122	8822,34	4	5	1	1	1
20	110	7906,22	6	5	1	0	0
Promedio	111,7	8376,4	2,9	2,7	0,4	0,1	0,1
Desviación	10,4	1416,1	1,6	1,7	0,7	0,3	0,3

Tabla 7. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 11 eV

Fotones de 1 keV – Energía Umbral de 11 eV							
Simulación Nº	Nº de Int Fotón - ADN	Energía Depositada en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6012837	1187550000	241312	219528	33312	5790	5764
2	6015900	1187340000	242028	220102	33612	5869	5843
3	6013606	1186240000	241550	219612	33510	5821	5786
4	6020233	1188410000	243198	221088	33560	5763	5725
5	6015100	1187010000	241887	219538	33631	5681	5641
6	6019171	1187820000	242243	219994	33499	5657	5625
7	6015676	1187170000	241924	219877	33361	5683	5657
8	6016462	1187680000	242049	220139	33292	5719	5691
9	6018147	1188050000	242279	219979	33868	5820	5784
10	6011702	1186360000	241194	219335	33323	5765	5732
11	6011841	1186580000	240801	218802	33061	5542	5531
12	6032901	1190690000	242273	219602	34593	5982	5961
13	6020592	1186460000	243382	220994	33852	5772	5732
14	6004512	1187680000	243333	221264	34293	6132	6112
15	6017471	1187230000	243092	221383	32931	5671	5611
16	6024772	1189190000	239891	218814	32521	5743	5722
17	6014438	1187330000	243813	221651	33126	5502	5482
18	6018103	1186660000	244513	221735	33726	5506	5474
19	6028682	1189690000	242907	219860	34535	5787	5744
20	6013107	1187450000	242184	219533	34373	5872	5861
Promedio	6017262,7	1187629500,0	242292,7	220141,5	33599,0	5753,9	5723,9
Desviación	6271,2	1142317,5	1088,3	898,2	540,4	150,7	152,6

Tabla 8. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 11 eV

Fotones de 10 keV – Energía Umbral de 11 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	5925	797686	151	136	23	4	4
2	5985	796257	136	126	16	3	3
3	6010	812394	161	149	18	3	3
4	6137	820289	180	165	23	4	4
5	6064	811135	171	155	20	2	2
6	6046	814091	145	133	18	3	3
7	5981	805091	161	142	29	5	5
8	6106	817172	146	133	17	2	2
9	6064	819679	161	154	23	8	8
10	5976	810395	206	196	22	6	6
11	5994	828627	152	145	13	3	3
12	6106	827516	161	143	22	2	2
13	6028	810365	188	166	28	3	3
14	6081	823081	170	160	16	3	3
15	6115	848502	170	156	22	4	4
16	6104	820726	162	153	13	2	2
17	6149	815786	173	158	21	3	3
18	6076	819459	158	149	21	6	6
19	5943	791783	142	138	10	3	3
20	6203	844151	161	148	19	3	3
Promedio	6054,7	816709,3	162,8	150,3	19,7	3,6	3,6
Desviación	73,5	14110,1	16,4	15,4	4,8	1,6	1,6

Tabla 9. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 11 eV

Fotones de 30 keV – Energía Umbral de 11 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	295	32496,8	13	11	2	0	0
2	310	38552,4	9	9	0	0	0
3	305	33808,8	5	5	0	0	0
4	339	41525,3	2	2	0	0	0
5	319	32746,3	5	5	0	0	0
6	310	36243	8	7	1	0	0
7	303	34646,2	12	11	1	0	0
8	338	39354,4	7	6	1	0	0
9	315	34931,2	11	10	1	0	0
10	300	33530,8	2	2	0	0	0
11	313	39137,4	10	9	1	0	0
12	342	42553	7	6	1	0	0
13	342	44865,1	14	14	2	1	1
14	348	38591,8	8	9	1	1	1
15	324	37366,2	6	6	0	0	0
16	347	44193,3	10	8	2	0	0
17	325	44776,3	11	10	3	1	1
18	329	38317,8	7	7	0	0	0
19	331	42579,9	12	10	2	0	0
20	332	42318	11	9	2	0	0
Promedio	323,4	38626,7	8,5	7,8	1,0	0,2	0,2
Desviación	16,5	4102,6	3,4	3,0	0,9	0,4	0,4

Tabla 10. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 11 eV

Fotones de 60 keV – Energía Umbral de 11 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	141	12530	4	4	0	0	0
2	150	11038,8	0	0	0	0	0
3	147	13333,1	4	3	1	0	0
4	139	9172,66	2	2	0	0	0
5	147	11001,6	1	1	0	0	0
6	145	10585,7	4	3	1	0	0
7	146	12957,4	5	4	1	0	0
8	134	10203,1	2	2	0	0	0
9	140	11195,5	2	2	0	0	0
10	100	8041,33	1	1	0	0	0
11	125	7851,27	2	2	0	0	0
12	125	12200,2	2	3	1	1	1
13	152	15034,4	4	3	1	0	0
14	146	12434,8	1	1	0	0	0
15	147	12989,6	1	1	0	0	0
16	139	13268,5	6	5	1	0	0
17	158	14816,5	7	7	0	0	0
18	170	13511,1	5	4	1	0	0
19	148	14659,9	4	4	0	0	0
20	138	12284,2	5	5	0	0	0
Promedio	141,9	11955,5	3,1	2,9	0,4	0,1	0,1
Desviación	14,1	2064,8	1,9	1,7	0,5	0,2	0,2

Tabla 11. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 11 eV

Fotones de 120 keV – Energía Umbral de 11 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	92	5740,73	0	0	0	0	0
2	96	5940,27	0	0	0	0	0
3	95	7364,8	2	2	0	0	0
4	85	7151,61	3	3	0	0	0
5	112	7212,72	1	1	0	0	0
6	98	5141,88	1	1	0	0	0
7	91	7239,89	2	2	0	0	0
8	98	6687,44	0	0	0	0	0
9	109	9087,39	3	3	0	0	0
10	110	6835,83	0	0	0	0	0
11	110	10878,6	2	1	1	0	0
12	120	10302,4	2	2	0	0	0
13	105	7755,87	1	1	0	0	0
14	107	9677,03	3	3	0	0	0
15	96	7130	0	0	0	0	0
16	126	10672,9	2	2	0	0	0
17	98	7898,8	6	3	3	0	0
18	107	8887,94	1	1	0	0	0
19	108	7518,9	3	3	0	0	0
20	134	10190,1	2	2	0	0	0
Promedio	104,9	7965,8	1,7	1,5	0,2	0,0	0,0
Desviación	12,2	1689,9	1,5	1,1	0,7	0,0	0,0

Tabla 12. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 14 eV.

Fotones de 1 keV – Energía Umbral de 14 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6015315	1187860000	144213	135679	12462	1969	1964
2	6014634	1186740000	144239	135519	12512	1903	1896
3	6018131	1187400000	143512	135201	12221	1960	1955
4	6014948	1187570000	144431	135811	12672	2032	2026
5	6013561	1186890000	143775	135383	12360	1989	1984
6	6018739	1188530000	143219	134805	12424	2008	2005
7	6017921	1188180000	144643	135641	13004	2006	2001
8	6013735	1187110000	144085	135663	12494	2043	2036
9	6016305	1187610000	145002	136356	12578	1970	1966
10	6018113	1187890000	144086	135464	12546	1965	1962
11	6006380	1188540000	143861	135769	12026	1970	1967
12	6043241	1192940000	144378	136364	11720	1857	1853
13	6012722	1187420000	143402	135922	11560	2042	2040
14	6021720	1186920000	143903	135260	12683	2021	2020
15	6020561	1189180000	143620	135638	11618	1820	1818
16	6011660	1187900000	144074	135883	11899	1858	1854
17	6017802	1187110000	144140	135274	12734	1940	1934
18	6015222	1187730000	144452	136577	11871	2004	1998
19	6017000	1187590000	144414	136351	11911	1929	1924
20	6020022	1189560000	144673	136049	12628	2008	2002
Promedio	6017386,6	1188033500,0	144106,1	135730,5	12296,2	1964,7	1960,3
Desviación	7015,4	1370717,3	454,3	452,5	414,7	63,7	63,5

Tabla 13. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 14 eV

Fotones de 10 keV – Energía Umbral de 14 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6064	806070	89	83	8	1	1
2	6101	816383	114	105	13	2	2
3	6187	822906	108	103	7	1	1
4	6025	808641	114	104	10	0	0
5	6073	816041	98	99	3	3	2
6	5998	794642	131	122	11	1	1
7	6004	812661	108	102	10	2	2
8	6203	837276	90	89	5	2	2
9	6034	801329	111	103	8	0	0
10	6017	806937	89	85	4	0	0
11	5934	818275	97	93	6	1	1
12	6042	798802	107	101	8	1	1
13	6162	825991	111	104	9	1	1
14	6034	817752	91	84	7	0	0
15	6080	823380	92	92	4	2	2
16	6175	857356	130	117	15	1	1
17	6073	821306	136	133	5	1	1
18	5947	799280	107	100	7	0	0
19	5889	791954	86	82	6	1	1
20	6078	796131	91	86	7	1	1
Promedio	6056,0	813655,7	105,0	99,4	7,7	1,1	1,0
Desviación	83,4	15823,6	15,0	13,5	3,0	0,8	0,7

Tabla 14. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 14 eV

Fotones de 30 keV – Energía Umbral de 14 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	324	33747,2	1	1	0	0	0
2	298	33553	4	4	0	0	0
3	339	41933,6	5	4	1	0	0
4	347	40673,7	4	4	0	0	0
5	303	39032,3	6	6	0	0	0
6	321	39907,7	2	1	1	0	0
7	338	39440,8	7	7	0	0	0
8	354	42410,4	6	6	0	0	0
9	314	41209,9	4	4	0	0	0
10	312	38392,6	1	1	0	0	0
11	330	40550,9	7	7	0	0	0
12	302	34933,4	2	2	0	0	0
13	354	44268,9	9	8	1	0	0
14	290	34656	2	2	0	0	0
15	337	42601,8	9	8	1	0	0
16	296	36978	5	5	0	0	0
17	324	41069,7	2	2	0	0	0
18	311	39611,9	2	2	0	0	0
19	327	39433,8	6	5	3	1	1
20	339	43373,2	5	5	0	0	0
Promedio	323,0	39388,9	4,5	4,2	0,4	0,1	0,1
Desviación	19,4	3163,6	2,5	2,3	0,7	0,2	0,2

Tabla 15. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 14 eV

Fotones de 60 keV – Energía Umbral de 14 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	134	10410,7	1	1	0	0	0
2	140	11602,2	0	0	0	0	0
3	116	10827,9	4	3	1	0	0
4	144	9677,22	2	2	0	0	0
5	136	12199,7	1	1	0	0	0
6	142	12685,1	3	3	0	0	0
7	125	10326,3	2	2	0	0	0
8	127	10164,7	3	2	1	0	0
9	138	13341,7	4	3	1	0	0
10	150	12054,1	0	0	0	0	0
11	156	15893,4	2	2	0	0	0
12	140	12775,9	1	1	0	0	0
13	166	14824	1	1	0	0	0
14	136	14287,5	1	1	0	0	0
15	170	15668,6	2	2	0	0	0
16	140	11298	2	2	0	0	0
17	155	14325,7	3	3	0	0	0
18	157	17887,8	3	3	0	0	0
19	151	13854,7	0	0	0	0	0
20	152	12140	2	2	0	0	0
Promedio	143,8	12812,3	1,9	1,7	0,2	0,0	0,0
Desviación	13,6	2190,8	1,2	1,0	0,4	0,0	0,0

Tabla 16. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 14 eV

Fotones de 120 keV – Energía Umbral de 14 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	111	9237,32	3	2	1	0	0
2	125	10817,4	0	0	0	0	0
3	121	8150,86	2	2	0	0	0
4	120	9245,9	1	1	0	0	0
5	90	6716,66	0	0	0	0	0
6	133	8573,63	1	1	0	0	0
7	103	9607,83	2	2	0	0	0
8	130	9742,82	0	0	0	0	0
9	80	4699,72	0	0	0	0	0
10	99	6942,39	1	1	0	0	0
11	88	5968,48	1	1	0	0	0
12	107	7818,39	0	0	0	0	0
13	116	10627,1	1	1	0	0	0
14	106	5708,47	1	1	0	0	0
15	118	8756,03	2	1	1	0	0
16	93	5736,85	1	1	0	0	0
17	94	6187,01	0	0	0	0	0
18	110	7575,74	2	2	0	0	0
19	85	7303,23	1	1	0	0	0
20	108	9020,17	1	1	0	0	0
Promedio	106,9	7921,8	1,0	0,9	0,1	0,0	0,0
Desviación	15,3	1740,1	0,9	0,7	0,3	0,0	0,0

Tabla 17. Resultados de las simulaciones con fotones de 1 keV y Energía Umbral 17 eV

Fotones de 1 keV – Energía Umbral de 17 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada en el Dinucleosoma					
		(eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6014294	1186640000	94061	90298	5375	808	806
2	6012524	1186320000	94035	90213	5468	823	823
3	6020606	1187640000	94137	90418	5329	805	805
4	6019490	1187740000	93938	90221	5429	856	856
5	6010838	1187850000	94037	90180	5495	821	819
6	6011157	1186410000	93975	90215	5338	790	789
7	6016327	1187700000	94462	90570	5450	779	779
8	6015248	1187020000	93854	90094	5394	817	817
9	6018478	1188160000	94377	90595	5474	847	846
10	6011596	1186970000	94191	90254	5545	805	804
11	6014640	1187128946	94569	90785	5394	807	805
12	6017415	1187976450	93818	90004	5432	810	809
13	6017871	1188111492	94487	90410	5161	843	542
14	6012851	1186877489	94275	90456	5449	816	815
15	6014430	1187208109	94311	90445	5506	821	820
16	6018071	1187538728	93709	89936	5391	810	809
17	6015501	1187901944	94325	90449	5518	822	821
18	6016027	1187506132	94230	90376	5480	814	813
19	6015603	1187170856	94053	90321	5360	816	814
20	6015631	1186914742	93954	90100	5458	803	802
Promedio	6015429,9	1187339244,4	94139,9	90317,0	5422,3	815,7	799,7
Desviación	2741,1	553226,9	236,9	208,9	85,9	17,9	62,9

Tabla 18. Resultados de las simulaciones con fotones de 10 keV y Energía Umbral 17 eV

Fotones de 10 keV – Energía Umbral de 17 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	6100	789173	56	51	5	0	0
2	5979	818866	80	77	3	0	0
3	6234	850164	75	71	4	0	0
4	6039	825809	78	74	4	0	0
5	6053	796847	72	68	4	0	0
6	6029	811240	64	61	3	0	0
7	6078	812810	60	58	4	1	1
8	6107	836814	67	67	4	2	2
9	5922	818248	75	71	4	0	0
10	6096	825071	72	69	3	0	0
11	5986	807648	55	50	7	1	1
12	6144	825696	69	69	2	1	1
13	6098	831736	68	66	2	0	0
14	6086	828962	74	73	1	0	0
15	6051	817197	63	58	7	1	1
16	6266	849330	64	60	4	0	0
17	6009	830625	76	73	3	0	0
18	6083	837646	70	65	5	0	0
19	6195	816942	70	65	5	0	0
20	6074	834304	81	75	8	1	1
Promedio	6081,45	823256,4	69,45	66,1	4,1	0,4	0,4
Desviación	83,4	15506,4	7,4	7,6	1,7	0,6	0,6

Tabla 19. Resultados de las simulaciones con fotones de 30 keV y Energía Umbral 17 eV

Fotones de 30 keV – Energía Umbral de 17 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	309	33695,8	3	3	0	0	0
2	302	35136,2	4	4	0	0	0
3	356	42210,1	2	2	0	0	0
4	359	43932,8	3	3	0	0	0
5	305	35160,7	4	4	0	0	0
6	307	37674	2	2	0	0	0
7	336	35631,1	4	4	0	0	0
8	318	33779,6	4	4	0	0	0
9	285	36127	5	4	1	0	0
10	356	37284,9	2	2	0	0	0
11	344	41163	4	3	1	0	0
12	308	39452,2	2	2	0	0	0
13	332	45416,8	5	5	0	0	0
14	333	44114,1	3	3	0	0	0
15	331	43879,3	2	1	1	0	0
16	339	43109,1	6	6	0	0	0
17	308	32684,4	3	3	0	0	0
18	317	37487,3	4	3	1	0	0
19	321	39562,7	2	2	0	0	0
20	318	38688,9	3	3	0	0	0
Promedio	324,2	38809,5	3,4	3,2	0,2	0,0	0,0
Desviación	20,2	3965,4	1,2	1,2	0,4	0,0	0,0

Tabla 20. Resultados de las simulaciones con fotones de 60 keV y Energía Umbral 17 eV.

Fotones de 60 keV – Energía Umbral de 17 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	137	10065,6	0	0	0	0	0
2	143	8504,85	0	0	0	0	0
3	144	9473,39	2	1	1	0	0
4	132	9373,06	2	2	0	0	0
5	138	13447,8	1	1	0	0	0
6	130	11802,8	0	0	0	0	0
7	155	12349,3	0	0	0	0	0
8	146	13639,5	1	1	0	0	0
9	156	10890,9	0	0	0	0	0
10	135	10036,5	0	0	0	0	0
11	156	13074,3	2	2	0	0	0
12	141	13070,3	0	0	0	0	0
13	145	15316,2	3	3	0	0	0
14	130	14474,7	1	1	0	0	0
15	147	16240,4	2	2	0	0	0
16	139	13116,2	1	1	0	0	0
17	139	12609,1	1	1	0	0	0
18	155	17007,9	1	1	0	0	0
19	123	12471,4	1	1	0	0	0
20	162	19426,1	2	2	0	0	0
Promedio	142,7	12819,5	1,0	1,0	0,1	0,0	0,0
Desviación	10,3	2765,5	0,9	0,9	0,2	0,0	0,0

Tabla 21. Resultados de las simulaciones con fotones de 120 keV y Energía Umbral 17 eV.

Fotones de 120 keV – Energía Umbral de 17 eV							
Simulación N°	N° de Int Fotón - ADN	Energía Depositada					
		en el Dinucleosoma (eV)	SSB totales	N (SSB≥1)	N (SSB≥2)	DSB totales	N (DSB≥1)
1	111	6324,94	0	0	0	0	0
2	93	7383,08	0	0	0	0	0
3	109	5654,94	0	0	0	0	0
4	119	9010,13	2	2	0	0	0
5	92	5182,36	2	2	0	0	0
6	105	8396,88	0	0	0	0	0
7	96	7497,99	0	0	0	0	0
8	118	7785,75	0	0	0	0	0
9	130	7611,92	1	1	0	0	0
10	91	4407,68	1	1	0	0	0
11	115	9700,25	1	1	0	0	0
12	112	11354,8	1	1	0	0	0
13	125	8522,28	0	0	0	0	0
14	119	9864,76	0	0	0	0	0
15	109	7423,56	1	1	0	0	0
16	114	9297,08	1	1	0	0	0
17	100	7968,79	0	0	0	0	0
18	110	6850,78	0	0	0	0	0
19	97	8153,27	0	0	0	0	0
20	91	9821,39	1	1	0	0	0
Promedio	107,8	7910,6	0,6	0,6	0,0	0,0	0,0
Desviación	11,8	1710,2	0,7	0,7	0,0	0,0	0,0

B.2 Probabilidad de Interacción Fotón - ADN

Tabla 22. Probabilidad de Interacción Fotón - ADN.

		Energía de los fotones “E _f ”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	6,02 x 10 ⁻³	6,08 x 10 ⁻⁶	3,22 x 10 ⁻⁷	1,44 x 10 ⁻⁷	1,12 x 10 ⁻⁷
	11 eV	6,02 x 10 ⁻³	6,05 x 10 ⁻⁶	3,23 x 10 ⁻⁷	1,42 x 10 ⁻⁷	1,05 x 10 ⁻⁷
	14 eV	6,02 x 10 ⁻³	6,06 x 10 ⁻⁶	3,23 x 10 ⁻⁷	1,44 x 10 ⁻⁷	1,07 x 10 ⁻⁷
	17 eV	6,02 x 10 ⁻³	6,08 x 10 ⁻⁶	3,24 x 10 ⁻⁷	1,43 x 10 ⁻⁷	1,08 x 10 ⁻⁷

B.3 Deposición media de Energía por interacción Fotón - ADN

Tabla 23 Deposición media de Energía por interacción Fotón – ADN en función de la Energía del Fotón en eV.

		Energía de los fotones “E _f ”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	197,37	134,93	120,86	86,87	75,67
	11 eV	197,37	134,89	119,27	84,10	75,97
	14 eV	197,43	134,36	121,94	88,91	73,84
	17 eV	197,38	135,38	119,71	89,77	73,59

B.4 Probabilidad que se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón – ADN, en función de la energía de los fotones y de la energía umbral.

Tabla 24. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 8eV.

	Energía de los fotones “E _f ”				
	1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Ningún SSB	0,9446	0,9615	0,9648	0,9726	0,9758
Al menos un SSB	0,0554	0,0385	0,0352	0,0274	0,0242
Dos o más SSB	0,0130	0,0073	0,0057	0,0038	0,0036
Al menos un DSB	0,0024	0,0014	0,0012	0,0010	0,0009

Tabla 25. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 11eV.

	Energía de los fotones “E _f ”				
	1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Ningún SSB	0.9634	0,9752	0,9759	0,9799	0,9857
Al menos un SSB	0,0366	0,0248	0,0241	0,0201	0,0143
Dos o más SSB	0,0056	0,0033	0,0031	0,0025	0,0019
Al menos un DSB	0,0010	0,0006	0,0005	0,0004	0,00

Tabla 26. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón - ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 14eV.

	Energía de los fotones “E _f ”				
	1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Ningún SSB	0,9774	0,9836	0,9870	0,9882	0,9916
Al menos un SSB	0,0226	0,0164	0,0130	0,0118	0,0084
Dos o más SSB	0,0020	0,0013	0,0011	0,0010	0,0009
Al menos un DSB	0,0003	0,0002	0,0002	0	0

Tabla 27. Probabilidad de que no se produzca ningún SSB, al menos un SSB, dos o más SSB, y al menos un DSB después de una interacción fotón – ADN, en función de la energía de los fotones para una energía umbral de 17eV.

	Energía de los fotones “E _f ”				
	1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Ningún SSB	0,9850	0,9891	0,9903	0,9933	0,9949
Al menos un SSB	0,015	0,0109	0,0097	0,0067	0,0051
Dos o más SSB	0,0009	0,0007	0,0006	0,0004	0
Al menos un DSB	0,0001	0,00006	0	0	0

B.5 Dosis media depositada en el ADN

Tabla 28. Dosis media (mGy) depositada en el ADN en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “ U ”.

		Energía de los fotones “ E_f ”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	51015,03 ± 23,79	35,23 ± 0,5	1,68 ± 0,21	0,54 ± 0,08	0,36 ± 0,06
	11 eV	51027,21 ± 29,84	35,09 ± 0,61	1,66 ± 0,18	0,51 ± 0,09	0,34 ± 0,07
	14 eV	51044,57 ± 25,28	34,96 ± 0,68	1,69 ± 0,14	0,55 ± 0,09	0,34 ± 0,07
	17 eV	51014,74 ± 23,77	35,37 ± 0,67	1,67 ± 0,17	0,55 ± 0,12	0,34 ± 0,07

B.6 Rendimientos R_{SSB} y R_{DSB} .

Tabla 29. R_{SSB} en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “ U ”.

		Energía de los fotones “ E_f ”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	21,58	21,40	21,35	22,43	24,03
	11 eV	13,68	13,36	14,75	16,79	13,76
	14 eV	8,14	8,65	7,43	9,95	8,38
	17 eV	5,32	5,66	5,85	5,07	5,04

Tabla 30. R_{DSB} en función de la Energía de los fotones “ E_f ” y la Energía Umbral “ U ”.

		Energía de los fotones “ E_f ”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	0,83	0,69	0,74	0,84	0,85
	11 eV	0,32	0,30	0,24	0,27	0
	14 eV	0,11	0,09	0,09	0	0
	17 eV	0,05	0,03	0	0	0

C. Determinación de la muestra

Para determinar la muestra idónea de simulaciones que es necesario realizar para obtener una media muestral de SSB dentro de nivel de confianza del 95% y con un margen de error no superior al 10% de la media de la población, es necesario usar, la ecuación:

$$e \leq Z_{\alpha/2} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Donde e es el margen de error permitido, $Z_{\alpha/2}$ es el valor de la función de distribución normal acumulativa en relación al nivel de confianza α , S es la desviación estándar muestral y n es el valor de la muestra.

Al despejar n de la ecuación anterior tenemos:

$$n \geq Z_{\alpha/2}^2 \frac{S^2}{e^2}$$

Si conocemos la desviación estándar muestral de las simulaciones descritas en el [Anexo B.2](#), el margen de error permitido es de 0,1 (10%) del valor de la media y el valor $Z_{\alpha/2} = 1,96$, es posible calcular el valor de la muestra n .

Tabla 31. Valor del tamaño de la muestra n necesaria para obtener un valor medio muestral de SSB dentro de un margen de error del 10% con un nivel de confianza del 95%.

		Energía de los fotones “E_f”				
		1 keV	10 keV	30 keV	60 keV	120 keV
Energía umbral “U”	8 eV	1	2	33	106	117
	11 eV	1	4	62	145	300
	14 eV	1	8	119	154	311
	17 eV	1	5	48	312	523