

P19-2011-45

С. В. Аксенова, О. В. Белов, О. Лхагва\*

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО  
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЕМНОЙ ЭНЕРГИИ  
И ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ИЗЛУЧЕНИЯ  
В СТРУКТУРЕ ДНК ПРИ ДЕЙСТВИИ  
УСКОРЕННЫХ ТЯЖЕЛЫХ ИОНОВ

Направлено в журнал «Письма в ЭЧАЯ»

---

\*Монгольский национальный университет, Улан-Батор

Аксенова С. В., Белов О. В., Лхагва О.

P19-2011-45

Моделирование пространственного распределения  
объемной энергии и поглощенной дозы излучения в структуре ДНК  
при действии ускоренных тяжелых ионов

Разработаны модельные подходы к описанию механизма формирования различных типов повреждений ДНК на атомарном уровне при действии ускоренных тяжелых ионов. Рассчитано радиальное распределение объемной энергии и поглощенной дозы в треке ускоренных ионов  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{40}\text{Ar}$  в интервале энергий 3–20 МэВ/нуклон. Проведено сопоставление пространственного положения атомов пары нуклеотидов аденин–тимин с рассчитанным радиальным распределением дозы и объемной энергии.

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2011

Aksenova S. V., Belov O. V., Lhagva O.

P19-2011-45

Modeling the Spatial Distribution of the Volumic Radiant Energy  
and Absorbed Dose of Radiation in the DNA Structure  
under Accelerated Heavy Ions

Model approaches are developed to the description of the mechanism of the formation of different types of atomic-level DNA lesions under accelerated heavy ions. The radial distribution of volumic radiant energy and the absorbed dose are calculated in accelerated  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$ , and  $^{40}\text{Ar}$  ion tracks in the energy range of 3–20 MeV/nucleon. The spatial location of the atoms of an adenine–thymine nucleotide pair is compared with the calculated radial dose and volumic radiant energy distribution.

The investigation has been performed at the Laboratory of Radiation Biology, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2011

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что действие тяжелых заряженных частиц на клетки живых организмов вызывает формирование широкого спектра первичных повреждений ДНК. Наиболее значимыми, играющими решающую роль в летальном и мутагенном действии заряженных частиц, являются одностранные и двустранные разрывы ДНК, повреждения оснований, а также различные виды кластеризации данных повреждений. Повреждению молекулы ДНК способствует ряд факторов как физической, так и биологической природы, которые оказывают существенное влияние на дальнейшую судьбу возникших в ДНК повреждений. При действии тяжелых заряженных частиц влияние факторов физической природы обусловлено, прежде всего, особенностями микрораспределения энергии в структурах биомолекул [1].

Первичные повреждения генетического аппарата клеток являются лишь начальным этапом в сложной последовательности событий, вызывающих гибель клетки или приводящих к трансформации этих повреждений в мутации. Полученные к настоящему времени данные об особенностях формирования мутаций при действии ионизирующих излучений с различной линейной передачей энергии (ЛПЭ) свидетельствуют о сложном и многоэтапном характере мутационного процесса, индуцированного ионизирующими излучениями.

Модельное описание действия тяжелых заряженных частиц на структуру ДНК является первым этапом при моделировании последовательности событий, происходящих после воздействия ионизирующих излучений на генетический аппарат живых организмов. Известно, что с увеличением ЛПЭ излучений возрастает влияние флуктуаций энергии заряженных частиц на радиационно-индуцированные эффекты. Для более точных оценок выхода премутационных повреждений ДНК с учетом особенностей передачи энергии тяжелыми заряженными частицами необходимо корректное количественное описание процесса энерговыделения в чувствительных объемах молекулы ДНК.

## 1. МЕТОДЫ

**1.1. Микродозиметрические аспекты расчетов.** Вычисления, связанные с пространственным распределением поглощенной дозы и объемной энергии в структуре ДНК, проводились с использованием кода DOSE, предназначен-

ного для расчета радиального энерговыведения в электронной подсистеме в момент времени  $t$  в точке на расстоянии  $r$  от центра траектории различных ускоренных ионов, движущихся в жидких и твердых средах [2].

Код DOSE позволяет рассчитывать радиальное распределение дозы в треке тяжелого иона на основе дельта-электронной модели трека, часто применяемой в микродозиметрии [3]. Модель учитывает передачу энергии, обусловленную как первичным возбуждением и ионизацией атомов, так и  $\delta$ -электронами. Энергия, затрачиваемая на ионизацию, учтена в данной модели с использованием среднего значения потенциала ионизации, составляющего порядка 10 эВ. Тормозная способность в коде DOSE вычисляется как интеграл распределения дозы по радиусу в соответствии с расчетами, выполняемыми с использованием кода SRIM [4].

Входными параметрами для кода DOSE являются: атомная масса, заряд и энергия налетающего иона, атомная масса и заряд входящих в состав вещества мишени ядер, количество таких ядер в молекуле, число ядерных компонентов, общее количество атомов в молекуле, плотность и молярная масса вещества.

**1.2. Модель ДНК.** Известно несколько основных моделей ДНК, наиболее часто используемых в микродозиметрических расчетах. В простых моделях ДНК представлена в виде цилиндрических сегментов диаметром 2 нм и высотой 3,4 нм. Простые модели, описывающие ДНК как двунитевую структуру, представляют собой цилиндр диаметром 2,3 нм, разделенный на несколько внутренних сегментов, соответствующих различным структурным единицам ДНК. Так, можно выделить центральную цилиндрическую область диаметром 1 нм, которая соответствует положению азотистых оснований, и области, занимаемые сахарофосфатным остовом, которые могут быть представлены в форме объемных полуарок толщиной 0,6 нм и высотой 0,34 нм. Для описания спиральной формы молекулы каждому сегменту, характеризующему азотистое основание, придается сдвиг на  $36^\circ$  вдоль по длине цепи ДНК. Подобные модели часто представляются в более усложненном варианте, позволяющем разделять структуру ДНК на более мелкие сегменты.

Наиболее подробным вариантом описания структуры ДНК является нахождение точного пространственного положения отдельных атомов молекулы. В последние годы с использованием методов современной кристаллографии получено большое количество данных, характеризующих трехмерную пространственную структуру различных белков. Электронные базы данных, в которых публикуются известные кристаллические структуры, позволяют получить информацию о пространственном строении участков ДНК с учетом координат отдельных атомов [5, 6]. Такой уровень детализации является необходимым для выполнения корректной оценки прямого и косвенного действия ионизирующей радиации на структуру ДНК.

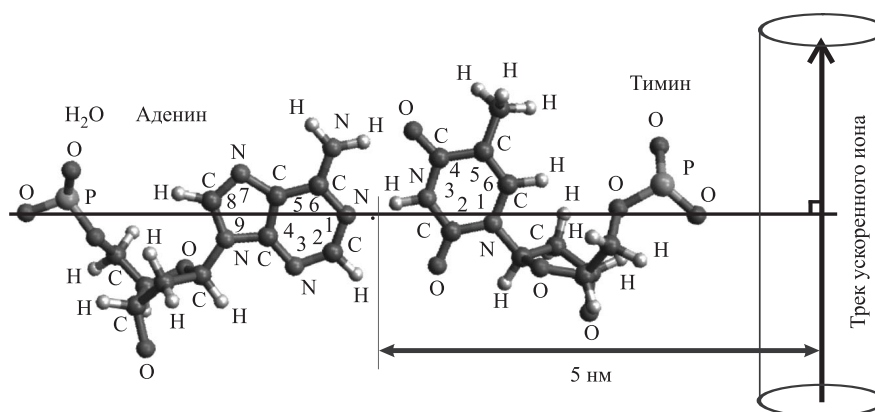


Рис. 1. Схема пространственной ориентации пары нуклеотидов аденин–тимин относительно трека ускоренного иона

В ходе работы на основании кристаллических структур ДНК, доступных из базы данных PDB [5], была создана пространственная модель пары нуклеотидов аденин–тимин, ориентированной вдоль координатной оси  $OZ$  по направлению цепи ДНК. Ориентация пары нуклеотидов относительно трека ускоренного иона показана на рис. 1. Расстояние от центра нити ДНК до геометрической оси трека было принято равным 5 нм. В качестве центра ДНК была выбрана точка, равноудаленная от крайних атомов, которыми являются атомы кислорода фосфатной группы.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы был выполнен расчет радиального распределения объемной энергии и поглощенной дозы в треках ионов  ${}^4\text{He}$ ,  ${}^{12}\text{C}$ ,  ${}^{40}\text{Ar}$  с энергией 3–20 МэВ/нуклон при прохождении через участок нити ДНК, а также исследован процесс передачи энергии ускоренных частиц отдельным атомам пары нуклеотидов аденин–тимин.

На рис. 2 и 3 приведены графики, характеризующие радиальное распределение дозы, обусловленной первичной ионизацией и  $\delta$ -электронами, а также радиальное распределение объемной энергии при действии ускоренных ионов гелия, углерода и аргона с энергиями 3, 10 и 20 МэВ/нуклон. Полученные результаты позволили выполнить расчет пространственного распределения дозы и переданной энергии для атомов пары нуклеотидов аденин–тимин при прохождении треков ускоренных ионов на расстоянии 5 нм от геометрической оси ДНК (рис. 4).

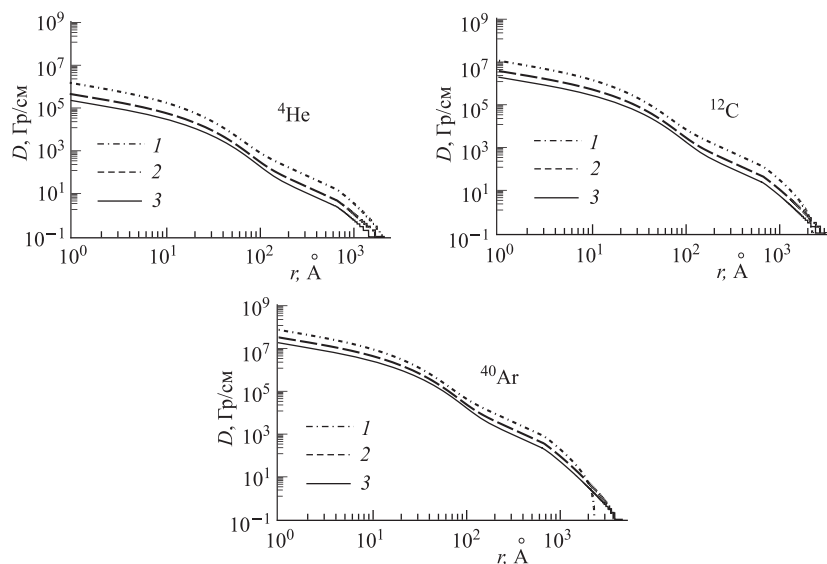


Рис. 2. Радиальное распределение поглощенной дозы излучения ( $D$ ) при действии ионов гелия, углерода и аргона с энергиями 1 — 3 МэВ/нуклон, 2 — 10 МэВ/нуклон, 3 — 20 МэВ/нуклон.  $r$  — расстояние до геометрической оси ДНК

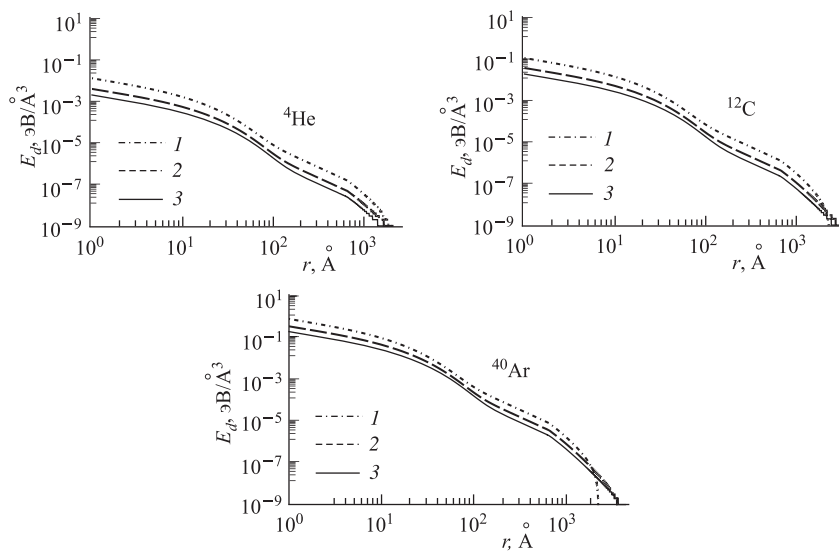


Рис. 3. Радиальное распределение объемной энергии излучения ( $E_d$ ) при действии ионов гелия, углерода и аргона с энергиями 1 — 3 МэВ/нуклон, 2 — 10 МэВ/нуклон, 3 — 20 МэВ/нуклон.  $r$  — расстояние до геометрической оси ДНК

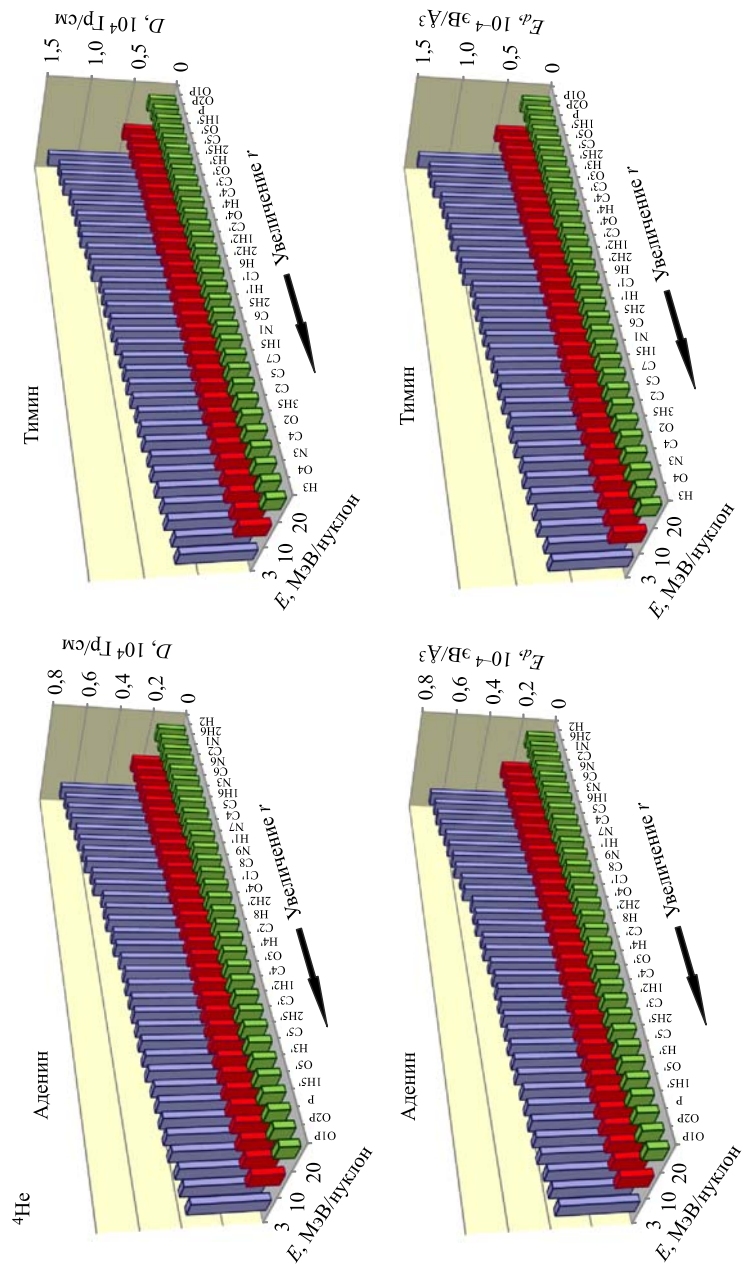


Рис. 4. Пространственное распределение поглощенной дозы и объемной энергии для атомов пары нуклеотидов аденин-тимин при прохождении треков ускоренных ионов на расстоянии 5 нм от геометрической оси ДНК (см. также с. 6 и 7)

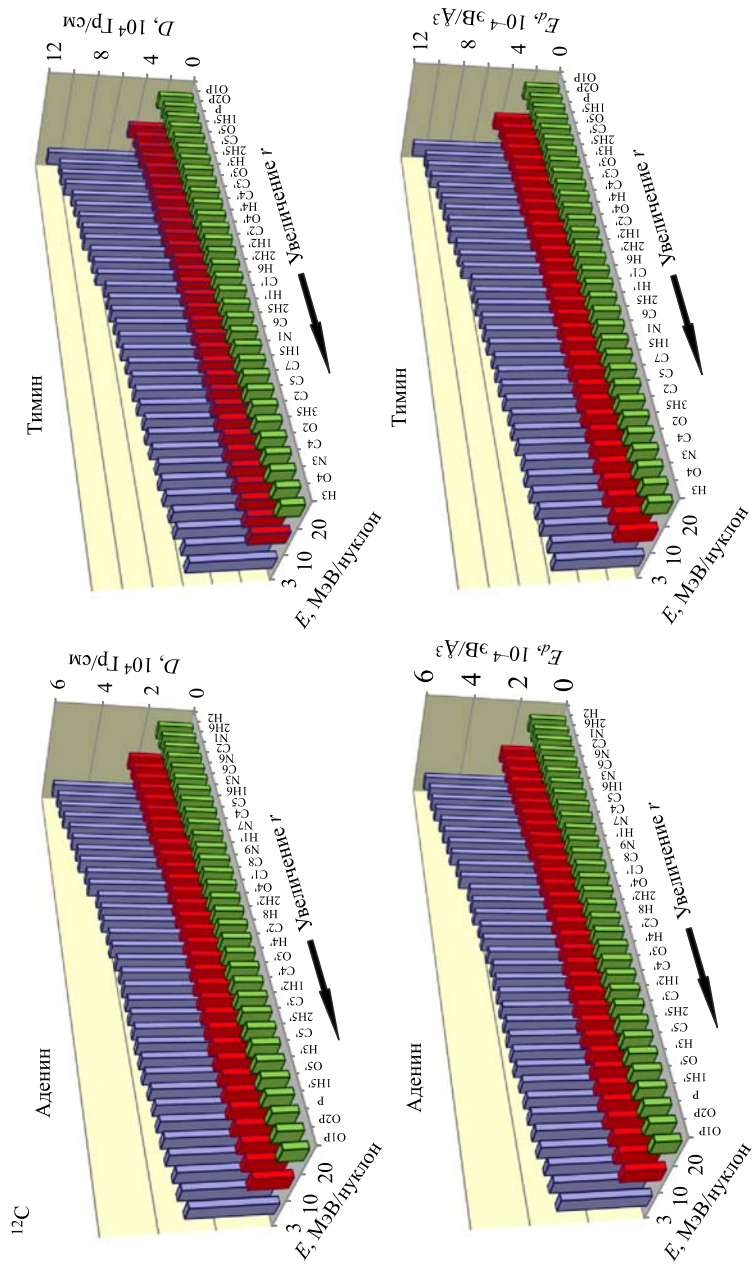


Рис. 4. Продолжение





Результаты расчетов показывают, что при одинаковых энергиях ионов максимальное значение дозы в области ближайшего к центру трека атома ДНК увеличивается с ростом относительной атомной массы частицы. Так, при действии ионов углерода с энергией 3 МэВ/нуклон максимальное значение дозы для ближайшего к треку атома тимина в  $\sim 8,5$  раз выше по сравнению с эффектом ионов гелия и в  $\sim 6$  раз ниже, чем при действии ионов аргона с той же энергией. При увеличении энергии налетающих частиц до 10 МэВ/нуклон различия в максимальных значениях дозы становятся более существенными с ростом относительной атомной массы частицы. Так, при действии ионов углерода различия составляют  $\sim 9,5$  раз по сравнению с ионами гелия и  $\sim 8$  раз по сравнению с ионами аргона. Энергия 20 МэВ/нуклон характеризуется сходными различиями в максимальных значениях дозы: по сравнению с действием ионов гелия частицы углерода вызывают возрастание дозы в  $\sim 9,3$  раза, в то время как различия по сравнению с действием ионов аргона составляют  $\sim 8$  раз.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный расчет пространственного распределения поглощенной дозы и объемной энергии позволит моделировать механизм возникновения первичных повреждений ДНК различных типов с учетом точного положения отдельных атомов, входящих в состав нуклеотидов. Такой модельный подход позволит также учитывать влияние механизма разрыва связи между атомами молекулы на особенности выхода повреждений ДНК. Таким образом, с использованием полученных результатов представляется возможным оценить вероятность формирования разрывов ДНК различных типов, а также возникновения модификаций структуры ДНК при действии ускоренных тяжелых ионов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Красавин Е. А., Козубек С. Мутагенное действие излучений с разной ЛПЭ. М.: Энергоатомиздат, 1991. 184 с.
2. Kostenko B. F., Pribish J., Filinova V. P. Program for Calculation of the Radial Distribution of Dose in the Neighbourhood of the Track of an Accelerated Ion. 2008. <http://wwwinfo.jinr.ru/programs/jinr/lib/dose/>.
3. Waligorski M. P. R., Hamm R. N., Katz R. The Radial Distribution of Dose around the Path of a Heavy Ion in Liquid Water // Nucl. Tracks Radiat. Meas. 1986. V. 1. P. 309–319.
4. Ziegler J. F. SRIM 2003, ver. 2003.26, [www.srim.org](http://www.srim.org).
5. Berman H. M. et al. The Protein Data Bank // Nucl. Acids Res. 2000. V. 28. P. 235–242.
6. Benson D. A. et al. GenBank // Nucl. Acids Res. 2011. V. 39. P. D32–D37.

Получено 16 мая 2011 г.

Редактор *М. И. Зарубина*

Подписано в печать 14.07.2011.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,68. Уч.-изд. л. 0,82. Тираж 180 экз. Заказ № 57373.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)