Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Biociências – Câmpus de Botucatu
Programa de Pós-graduação em Biometria

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Beatriz Moreira Magiore

Botucatu
2024

Beatriz Moreira Magiore

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Magiore, Beatriz Moreira.
Modelagem dos efeitos dos elétrons secundários gerados por íons na indução de radicais livres e quebras de DNA : uma abordagem por simulação de Monte Carlo e aproximação dielétrica / Beatriz Moreira Magiore. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Joel Mesa Hormaza
Capes: 90100000

1. Prótons. 2. Partículas alfa. 3. Dano ao DNA. 4. Radicais livres. 5. Monte Carlo, Método de.

Palavras-chave: Aproximação dielétrica; Danos no DNA; Elétrons secundários; Monte Carlo.

Beatriz Moreira Magiore

MODELAGEM DOS EFEITOS DOS ELÉTRONS SECUNDÁRIOS GERADOS POR ÍONS NA INDUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E QUEBRAS DE DNA: UMA ABORDAGEM POR SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO E APROXIMAÇÃO DIELÉTRICA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" , como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza
Orientador - Titular 1

Prof. Dr. Allan Felipe Fattori Alves
Titular 2

Prof. Dr. Frederico Antonio Genezini
Titular 3

Prof. Dr. Vladmir Eliodoro Costa
Suplente 1

Prof. Dr. Maurício Tizziani Pazianotto
Suplente 2

Agradecimentos

A meus pais, avós e irmão por todo amor, cuidado, carinho, incentivo e suporte em todos os momentos de minha vida, que são minha base e me permitem viver essa experiência tão engrandecedora.

A meus avós, familiares e amigos que já partiram deste plano, os quais levo com muito amor e saudade em meu coração e em minhas memórias e que tenho certeza de que me guardam de onde quer que estejam.

A meus amigos, pela parceria, suporte, compreensão (e paciência) e por, de perto ou longe, sempre se fazerem presentes e tornarem esta jornada mais leve de ser percorrida.

A todos meus professores, desde o colégio, graduação e pós-graduação, que contribuíram na minha educação e formação pessoal e profissional. Em especial, ao professor Joel, que me recebeu com muito carinho e muito me ensina, por sua orientação, pela confiança em meu trabalho e por todo incentivo e suporte ao longo desta jornada, desde minha iniciação científica.

Ao Centro de Isótopos Estáveis e ao Departamento de Biodiversidade e Bioestatística por todo o suporte durante o desenvolvimento deste trabalho.

À CAPES pelo financiamento deste projeto.

"Não devemos esquecer que quando o rádio foi descoberto ninguém sabia que seria útil nos hospitais. O trabalho foi de pura ciência. E esta é uma prova de que o trabalho científico não deve ser considerado do ponto de vista da sua utilidade direta. Deve ser feito por si mesmo, pela beleza da ciência, e então há sempre a possibilidade de uma descoberta científica se tornar, como o rádio, um benefício para a humanidade."

(Marie Curie)

Resumo

Neste estudo, investigamos os efeitos de prótons e partículas α de baixa energia (1 keV a 1 MeV) em água líquida e DNA seco, focando na produção de elétrons secundários, radicais livres e danos no DNA. Utilizando a aproximação dielétrica no modelo MELF-GOS, calculamos a produção de elétrons secundários e radicais livres. Simulações Monte Carlo foram empregadas para estimar as probabilidades de danos no DNA, como quebras de bases (BDs), quebras simples de fita (SSBs) e quebras duplas de fita (DSBs), pela interação com elétrons secundários. Nossos resultados indicam que a eficiência na produção de radicais livres apresenta um pico em baixas energias, diminuindo em energias mais elevadas. Acima de 100 keV, os mecanismos de interação de prótons e partículas α convergem, com a ionização direta se tornando o principal mecanismo de produção de radicais livres. Em relação ao DNA, os danos causados por elétrons secundários aumentam com a energia dos elétrons. SSBs e BDs aumentam com a energia dos elétrons, enquanto DSBs e formas complexas de danos diminuem, sugerindo uma menor probabilidade de interações múltiplas. Mapas tridimensionais da probabilidade de danos no DNA revelam comportamentos semelhantes para BDs, SSBs e DSBs para cada tipo de partícula. No entanto, observamos diferenças na probabilidade de danos entre prótons e partículas α, atribuídas ao espectro de elétrons secundários, que varia para os dois tipos de projéteis, especialmente em energias abaixo de 100 keV. Em suma, este estudo fornece informações valiosas sobre os efeitos de prótons e partículas alfa de baixa energia em água e DNA. Os resultados podem ser úteis para avaliar os riscos de radiação em diversas aplicações.

Palavras-chave: prótons, partículas α, elétrons secundários, radicais livres, danos no DNA, aproximação dielétrica, Monte Carlo, SSBs, DSBs.

Abstract

This study investigates the effects of low-energy protons and alpha particles (1 keV to 1 MeV) on liquid water and dry DNA, focusing on the production of secondary electrons, free radicals, and DNA damage. Using the dielectric approach within the MELF-GOS model, we calculated the production of secondary electrons and free radicals. Monte Carlo simulations were employed to estimate the probabilities of DNA damage, such as base damage (BDs), single-strand breaks (SSBs), and double-strand breaks (DSBs), due to the interaction with secondary electrons. Our results indicate that the efficiency of free radical production peaks at low energies and decreases at higher energies. Above 100 keV, the interaction mechanisms of protons and alpha particles converge, with direct ionization becoming the main mechanism for free radical production. Regarding DNA, damage caused by secondary electrons increases with electron energy. SSBs and BDs increase with electron energy, while DSBs and complex damage forms decrease, suggesting a lower probability of multiple interactions. Three-dimensional maps of DNA damage probability reveal similar behaviors for BDs, SSBs and DSBs, for each particle type. However, we observed differences in damage probability between protons and alpha particles, attributed to the secondary electron spectrum, which varies for the two projectile types, especially at energies below 100 keV. In summary, this study provides valuable information on the effects of low-energy protons and alpha particles on water and DNA. The results can be useful for assessing radiation risks in various applications.

Keywords: protons, alpha particles, secondary electrons, free radicals, DNA damage, dielectric approach, Monte Carlo, SSBs, DSBs.

Lista de figuras

Figura 1 – Curvas de deposição de dose por profundidade 12
Figura 2 – Regiões de predominância relativa de processos de interação de fótons com a matéria 16
Figura 3 – Representação dos componentes e da estrutura do DNA. 18
Figura 4 – Modelo de danos no DNA 18
Figura 5 – Representação de seção de choque e livre caminho médio 20
Figura 6 – Densidades de carga eletrônica calculadas para H e He 22
Figura 7 – Frações de estados de carga calculadas para H e He 23
Figura 8 – Função de perda de energia para água líquida e DNA no limite óptico $k = 0$ a partir do modelo MELF-GOS 25
Figura 9 – Diagrama ilustrando como as lesões são distribuídas no segmento de DNA. . 26
Figura 10 – Diagrama ilustrando a classificação dos *clusters* 27
Figura 11 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água e DNA. 28
Figura 12 – Eficiência de ionização da água líquida. 29
Figura 13 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água, com formação de radicais livres. 30
Figura 14 – Danos no DNA por elétrons de baixa energia 31
Figura 15 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por prótons. 33
Figura 16 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por prótons. 33
Figura 17 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por prótons. 34
Figura 18 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por partículas α. 34
Figura 19 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α. . . . 35
Figura 20 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α. . . . 35

Lista de abreviaturas e siglas

BD	*Base Damage*
bp	*base pair*
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSB	*Double Strand Break*
E/A	Energia por Massa atômica
EELS	*Electron-energy-loss spectroscopy*
ELF	*Energy Loss Function*
eV	Elétron-volt
keV	Quilo elétron-volt
LET	*Linear Energy Transfer*
MCDS	*Monte Carlo Damage Simulation*
MELF-GOS	*Mermin Energy Loss Function – Generalized Oscillator Strength*
MeV	Mega elétron-volt
RBE	*Relative Biological Effectiveness*
SSB	*Single Strand Break*

Sumário

1 Introdução 12
1.1 Radioterapia para tratamento do câncer 12
1.2 Terapia com íons 13
1.3 Motivação 13
1.4 Objetivos 14
2 Fundamentos teóricos 15
2.1 Interação da radiação ionizante com a matéria 15
2.1.1 Interação de fótons com a matéria 15
2.1.2 Interação de íons com a matéria 16
2.2 Danos no DNA 17
2.3 Aproximação dielétrica 19
2.3.1 Momentos de perda de energia 19
2.3.2 Densidade de carga eletrônica do projétil 22
2.3.3 Densidade de estados de carga do projétil 23
2.3.4 Espectro de excitação eletrônica do alvo 24
2.4 Simulação Monte Carlo 25
3 Resultados e Discussão 28
3.1 Produção de elétrons secundários e radicais livres 28
3.2 Simulações de danos no DNA 31
3.3 Probabilidade de ocorrência de danos 32
4 Conclusões 37

Referências 38

1 Introdução

1.1 Radioterapia para tratamento do câncer

O câncer é uma preocupação cada vez maior para as instituições de saúde em todo o mundo. Existe uma grande variedade de tipos de câncer, o que torna difícil a sua definição. No entanto, o artigo de revisão de Hanahan e Weinberg (2011) sugeriu que existem seis "características fundamentais do câncer". Tais características descrevem um grupo de células que se proliferam em uma velocidade anormalmente rápida, ignorando sinais de parada do ciclo celular e sinais de morte celular, o que leva ao acúmulo de uma massa de células anormais. Os tratamentos convencionais envolvem uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

A radioterapia é um procedimento que visa eliminar as células cancerígenas utilizando doses prescritas de radiação ionizante, poupando, na medida do possível, os tecidos saudáveis circundantes. A radioterapia convencional utiliza diversas fontes de radiação ionizante, sendo os mais comuns os fótons (raios X ou γ) e elétrons (Korcyl, 2012). Distribuições de dose em profundidade dos feixes de fótons têm um máximo amplo localizado próximo à entrada no tecido, enquanto os feixes de elétrons geralmente penetram em pequenas distâncias para energias menores e têm amplos perfis de dose para energias muito altas, como pode ser visto na Figura 1, em que são representadas as curvas de dose relativa em profundidade em água líquida.

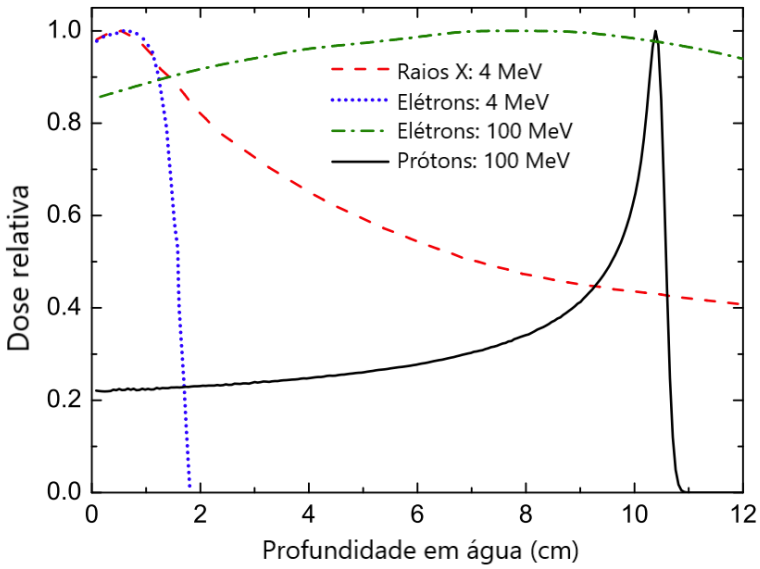


Figura 1 – Curvas de deposição de dose por profundidade para feixes de raios X de 4 MeV, elétrons de 4 MeV e 100 MeV e prótons de 121 MeV, em água líquida (deVera, 2016).

Dentre as diversas modalidades de terapia, uma tem despertado considerável interesse recentemente, principalmente para o tratamento de tumores localizados próximos a estruturas críticas, como o cérebro ou outros órgãos sensíveis: a terapia de câncer com íons ou Hadronterapia.

1.2 Terapia com íons

O agudo pico na deposição de dose dos feixes de íons, conhecido como pico de Bragg (1904), é a principal característica física na qual se baseia a hadronterapia. Enquanto elétrons podem penetrar pequenas profundidades e fótons depositam a dose em todos os lugares, feixes de íons podem fornecer altas doses em profundidades muito bem controladas, ajustando a sua energia inicial. Esse fato, combinado com a pequena deflexão lateral nas trajetórias dos íons, também devido às suas grandes massas, torna a terapia contra o câncer com feixes de íons uma forma muito mais seletiva de irradiação. À luz dessas características, a possível utilização clínica de feixes de prótons foi inicialmente sugerida por Wilson (1946) e o primeiro paciente foi tratado em 1954 no *Lawrence Berkeley Laboratory*, na Califórnia. Até o início de 2023, foram registrados 41 centros de protonterapia apenas nos Estados Unidos e o total de 89 ao redor do mundo, com mais de 350.000 pacientes tratados (PTCOG, 2023).

Embora a justificativa física da terapia de câncer com feixe de íons (com base na característica do pico de Bragg) seja conhecida e toda a tecnologia relacionada à entrega do feixe e à dosimetria esteja bem desenvolvida, continua sendo necessária uma pesquisa fundamental para alcançar uma compreensão mais aprofundada de seus mecanismos subjacentes e obter um controle muito mais eficaz de suas possibilidades (deVera, 2016).

1.3 Motivação

A terapia com feixes de íons, especificamente prótons e íons de carbono, tem ganhado destaque na radioterapia devido à sua capacidade de fornecer altas doses de radiação em locais bem definidos, minimizando a exposição de tecidos saudáveis. Durante a interação de íons com a matéria, são produzidos elétrons secundários, também conhecidos como δ-elétrons, que possuem energias na faixa de poucos eV e são gerados em grande número durante o trajeto dos íons.

A produção de elétrons secundários é um processo fundamental que contribui significativamente para a distribuição de dose de radiação em nível microscópico. Estudos realizados (Cucinotta, Nikjoo e Goodhead, 1999; Elsasser *et al.*, 2008) demonstraram que a deposição de dose por elétrons secundários é uma consideração importante, uma vez que eles contribuem para a formação de radicais livres por meio de interações com água e outras moléculas biológicas. Radicais livres, como o radical hidroxila ($\cdot$OH) e o radical superóxido ($\cdot O_2^-$), desempenham um papel crucial na indução de danos no DNA.

Danos no DNA são uma consequência direta da produção de radicais livres e outros eventos induzidos pela radiação (Goodhead, 1994). A quebra de cadeias de DNA, formação de dímeros de bases e outras alterações genéticas são considerados eventos críticos na radiobiologia, uma vez que podem levar à morte celular ou a mutações que contribuem para o desenvolvimento

de câncer. Portanto, a compreensão dessa relação entre a produção de radicais livres e de danos no DNA tem o potencial de melhorar a precisão e eficácia dos tratamentos com feixes de íons, permitindo a otimização das doses de radiação e a minimização dos efeitos adversos nos tecidos saudáveis circundantes (Amaldi e Kraft, 1994).

A água é comumente utilizada como um material substituto para representar de maneira aproximada alguns tecidos biológicos, pois alguns tendem a apresentar características gerais semelhantes em seus espectros de excitação. Porém, os espectros dos principais constituintes celulares apresentam pequenas diferenças (Sun *et al.*, 1995). Tais diferenças influenciam na deposição de energia dos projéteis iônicos, bem como na geração de elétrons secundários. O estudo da interação de feixes de íons com água em diversas faixas de energia é de extrema importância para uma compreensão radiobiológica, afinal, mais de 70% da matéria viva é composta de água (Garcia-Molina *et al.*, 2009). No entanto, ainda são poucos os trabalhos acerca da perda de energia de íons em alvos de DNA e o papel dos elétrons secundários.

1.4 Objetivos

O objetivo deste trabalho consiste em calcular a eficiência de produção de elétrons secundários em água e DNA, e de radicais livres em água, resultantes da exposição a feixes de íons, bem como os efeitos dos elétrons secundários em danos no DNA, visando aprofundar a compreensão dos impactos biológicos associados à terapia com íons.

- Utilizando a aproximação dielétrica no modelo MELF-GOS para o cálculo dos espectros de elétrons secundários e de radicais livres;
- Aplicando um modelo de simulação Monte Carlo para estimar as probabilidades de danos no DNA a partir da interação com elétrons secundários.

Para isso, esse trabalho está organizado da seguinte forma:

- Este capítulo abordou uma breve introdução, contextualizando a motivação do problema e delineando os objetivos do estudo.
- No Capítulo 2, serão explorados alguns conceitos básicos relacionados à interação da radiação ionizante com a matéria e os seus efeitos resultantes no DNA, bem como as duas abordagens-chave adotadas neste trabalho: a aproximação dielétrica e a simulação de Monte Carlo.
- Os resultados obtidos serão discutidos no Capítulo 3, enquanto as considerações finais e perspectivas serão apresentadas no Capítulo 4.

2 Fundamentos teóricos

2.1 Interação da radiação ionizante com a matéria

Radiação é definida como “energia em trânsito”, ou seja, feixes energéticos emitidos por uma fonte e transmitidos por um meio, seja vácuo ou material, depositando sua energia. As radiações são classificadas essencialmente em duas categorias: corpusculares, representadas por partículas como partículas α, elétrons, pósitrons, prótons, nêutrons e íons mais pesados, e eletromagnéticas, como raios X e γ (Teles, 2006).

A ação da radiação sobre um material biológico pode resultar em excitação ou ionização. A excitação ocorre quando um elétron em um átomo ou molécula se move para um nível de energia superior sem ser ejetado. Quando a radiação possui energia suficiente para remover um ou mais elétrons orbitais, o processo é chamado de ionização, caracterizando a radiação como **ionizante** (Hall, 2012).

A radiação ionizante se subdivide em duas categorias: ionização direta e indireta. Partículas carregadas são consideradas diretamente ionizantes, uma vez que interagem diretamente com átomos da matéria. Por outro lado, a radiação eletromagnética é classificada como indiretamente ionizante, visto que gera partículas secundárias carregadas que, por sua vez, transferem energia ao material alvo.

2.1.1 Interação de fótons com a matéria

Os fótons interagem com a matéria por meio de diferentes processos, os quais dependem de sua energia e da composição do meio absorvedor. Para a faixa de energia de interesse terapêutico, três principais mecanismos estão envolvidos na perda de energia dos fótons: efeito fotoelétrico, espalhamento Compton e produção de pares.

Esses processos resultam na transferência completa ou parcial da energia do fóton para elétrons dos átomos do meio, levando à excitação ou ionização. Os elétrons ejetados podem ainda possuir energia suficiente para causar ionizações secundárias em outros átomos, sendo chamados de δ-elétrons ou elétrons secundários.

No efeito fotoelétrico, ocorre a total absorção da energia do fóton, resultando na liberação de um elétron do alvo. Já o espalhamento Compton corresponde ao espalhamento inelástico de um fóton com um elétron, no qual o fóton perde parte de sua energia, sofre desvio de sua trajetória original e o elétron é ejetado. Por sua vez, a produção de pares caracteriza a geração de um par elétron-pósitron a partir de um fóton próximo a um campo nuclear de Coulomb (Herrmann, 2012).

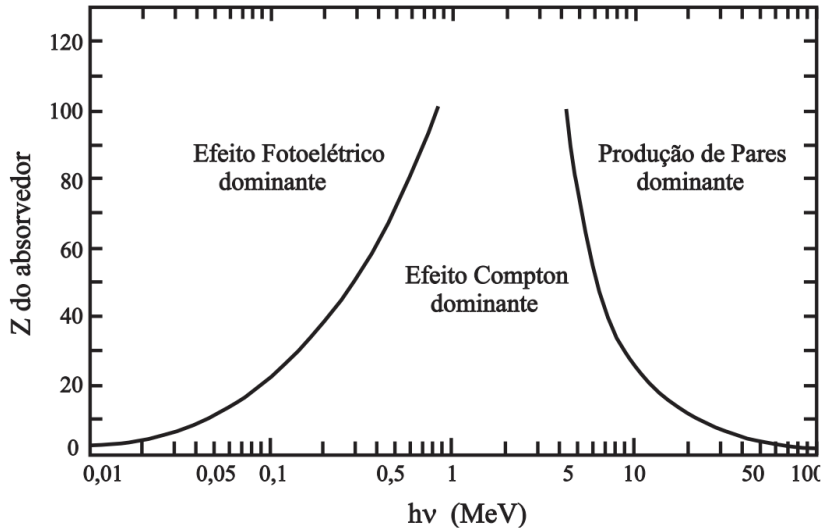


Figura 2 – Regiões de predominância relativa de processos de interação de fótons com a matéria (Podgorsak, 2005).

À medida que um feixe de fótons atravessa o meio, diversas interações podem ocorrer. Os mecanismos de interação possuem limiares de energia e regiões de altas seções de choque distintos para diferentes materiais. A Figura 2 apresenta um diagrama das regiões de predominância relativa dos processos em função do número atômico do material e da energia do fóton, e as curvas definem regiões de igual probabilidade para dois efeitos. A interação de fótons utilizados em radioterapia, em tecidos moles, cujo número atômico se aproxima do número atômico efetivo da água ($Z = 7,4$), é dominada pelo espalhamento Compton. Para fótons de baixas energias, o efeito fotoelétrico é predominante, enquanto a produção de pares é mais significativa para fótons de altas energias, especialmente em meios de maiores números atômicos (Korcyl, 2012).

2.1.2 Interação de íons com a matéria

A dinâmica de um projétil iônico enquanto atravessa um meio é influenciada por diversos fatores, como sua energia incidente e as características do alvo em questão. A interação entre os íons e as partículas do absorvedor se manifesta através de processos como a excitação ou ionização de partículas do alvo, a transferência de energia para os núcleos do alvo, modificações no estado interno do projétil e a emissão de radiação eletromagnética. Consequentemente, à medida que as partículas atravessam o meio absorvedor, sua energia é dissipada e a taxa de perda de energia depende de fatores como a energia do projétil, sua carga, a massa atômica do íon e composição do absorvedor (Korcyl, 2012).

A perda média de energia por unidade de deslocamento foi definida por Bethe (1930) como o *Stopping Power*, $-dE/dx$, do material, abrangendo tanto o *stopping power* eletrônico (perda de energia para os elétrons) quanto o *stopping power* nuclear (perda de energia para os núcleos) do meio. O sinal negativo define o *stopping power* como uma quantidade positiva.

Macroscopicamente, os efeitos da radiação são descritos em termos de dose, que denota a quantidade de energia depositada por unidade de massa. No entanto, ao contrário dos fótons, as partículas carregadas liberam energia de maneira contínua ao longo de sua trajetória. As diferenças no efeito biológico de fótons e prótons estão relacionadas a essa diferença na deposição de dose (Henthorn, 2018).

Para quantificar a distribuição espacial desses eventos de distribuição de energia, foi introduzido o termo "Transferência Linear de Energia" (LET - *Linear Energy Transfer*) do íon, que é definido como a quantidade de energia que uma partícula transfere para o material por unidade de deslocamento. A LET quantifica a densidade dos eventos de ionização ao longo da trajetória da partícula e, dependendo do valor da LET associado a uma radiação específica, é possível distinguir entre radiações de alta e baixa LET. As partículas pesadas carregadas são classificadas como radiação de alta LET, uma vez que causam uma ionização mais densa ao longo de suas trajetórias, enquanto os fótons de raios X e γ são classificados como radiações de baixa LET.

A definição de LET pode incluir apenas colisões locais entre o íon e os elétrons, de modo que as transferências de energia consideradas devem ser inferiores a uma energia de corte especificada, Δ (geralmente expressa em eV), chamada de LET_Δ restrita. Quando todas as transferências de energia possíveis são consideradas, obtém-se a LET_∞ irrestrita, que é equivalente ao *stopping power* eletrônico.

2.2 Danos no DNA

O DNA é amplamente reconhecido como uma molécula de dupla hélice, composta por duas cadeias de nucleotídeos em espiral. Cada nucleotídeo é composto por uma base nitrogenada, um grupo fosfato e um açúcar denominado desoxirribose (ver Figura 3). O DNA contém informações essenciais para a síntese das proteínas que desempenham a maioria das funções celulares, desempenhando um papel essencial tanto na hereditariedade quanto na maquinaria celular que sustenta a vida.

A radiação ionizante pode causar dano no DNA de duas maneiras: direta e indiretamente. O dano direto ocorre quando a radiação interage diretamente com a molécula de DNA, causando eventos de deposição de energia que alteram sua química e resultam em quebras nas fitas. Por outro lado, o dano indireto é iniciado pela ionização do meio circundante, ou seja, água, proteínas, etc. A radiação incidente interage com esses componentes gerando espécies secundárias, como elétrons e radicais livres, ambos capazes de causar danos significativos (Henthorn, 2018). A ionização da molécula de água resulta na produção de um elétron hidratado (e_{aq}) e uma molécula de água carregada, que rapidamente perde um próton, criando o radical hidroxila ($\cdot$OH).

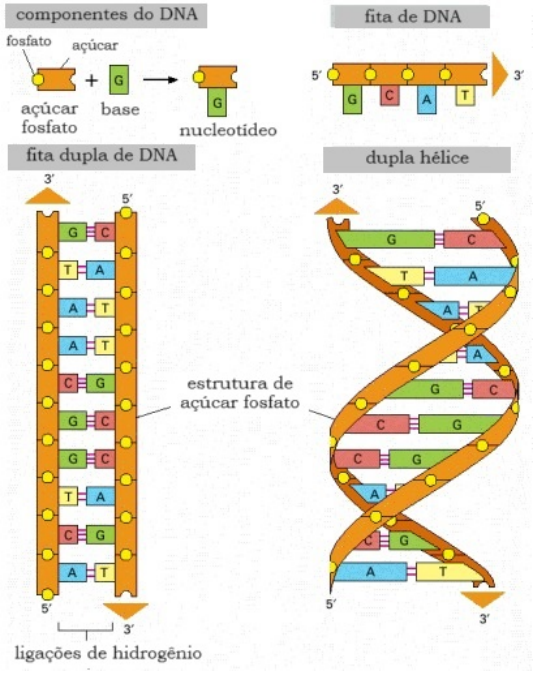


Figura 3 – Representação dos componentes e da estrutura do DNA (Alberts *et al.*, 2002).

Os danos são classificados de acordo com a sua complexidade, sendo eles danos nas bases nitrogenadas (BD) ou quebras nas fitas de açúcar-fosfato. As quebras nas fitas resultam da abstração de hidrogênio da unidade de desoxirribose da estrutura principal do DNA e são classificadas como quebras simples (SSBs - *Single Strand Breaks*) ou como quebras duplas (DSBs - *Double Strand Breaks*), de acordo com a fita na qual se encontram e o número de pares de base (bp) entre elas. A Figura 4 ilustra tal classificação.

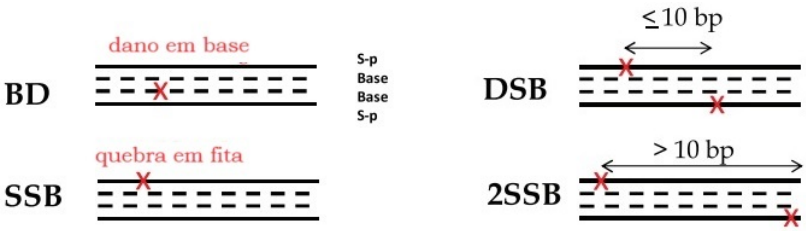


Figura 4 – Modelo de danos no DNA. Linhas contínuas representam a estrutura de açúcar-fosfato e linhas tracejadas representam as bases nitrogenadas. Um 'X' representa um BD ou uma quebra numa fita de DNA. Quando duas quebras ('X') estão em fitas opostas e a menos de 10bp de distância, são consideradas uma DSB. Se duas quebras estão separadas por mais de 10bp, são referidas como 2SSB (Nikjoo *et al.*, 2016).

Para atender os objetivos centrais deste trabalho, serão aplicadas duas metodologias: a aproximação dielétrica, para a estudar a eficiência de produção de elétrons secundários e radicais livres a partir da interação de partículas carregadas com água e DNA, e a simulação Monte Carlo, para modelar os danos no DNA causados por tais elétrons. Os métodos são utilizados paralelamente e de forma independente e, posteriormente, serão, então, relacionados.

2.3 Aproximação dielétrica

A aproximação dielétrica, também conhecida como formalismo dielétrico, é uma teoria que foi introduzida por Fermi (1940), para o cálculo da perda de energia de partículas carregadas devido à ionização do meio que atravessa, e posteriormente apresentada em uma forma analítica mais conveniente por Lindhard (1945).

Essa teoria parte do pressuposto, sob a ótica da eletrodinâmica clássica, de uma resposta linear do sistema eletrônico à perturbação induzida pelo campo elétrico da partícula incidente, relacionada a uma descrição quântica das transições eletrônicas produzidas por tal perturbação (deVera, 2016).

A aproximação dielétrica permite calcular a perda de energia de partículas carregadas na matéria condensada, incluindo o livre caminho médio inelástico, o *stopping power*, o *straggling* e outras grandezas, contanto que se tenha conhecimento da função dielétrica do alvo. Quando essa função dielétrica é determinada a partir de dados experimentais precisos, todas as possíveis excitações eletrônicas do sistema são devidamente consideradas, resultando em uma abordagem altamente precisa, como demonstrado por sua ampla validação em relação a dados experimentais (Abril *et al.*, 1998; Heredia-Avalos *et al.*, 2005; Garcia-Molina *et al.*, 2009; deVera *et al.*, 2013; deVera, 2016).

2.3.1 Momentos de perda de energia

Quando uma partícula carregada atravessa um meio material, seu campo eletromagnético afeta os elétrons desse meio, causando ionizações e excitações, resultando na perda de energia da partícula, o que é denominado como frenagem eletrônica, um fenômeno estocástico, no qual as partículas desaceleram de acordo com uma distribuição estatística. Então, é conveniente introduzir duas grandezas fundamentais relacionadas à interação da radiação com a matéria: a seção de choque e o livre caminho médio.

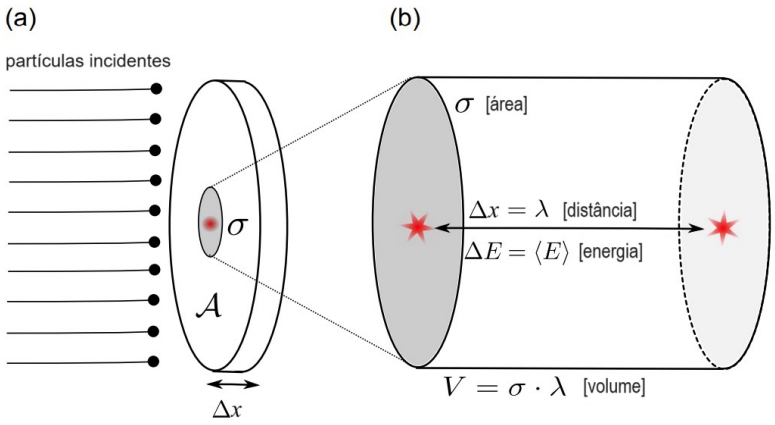


Figura 5 – Ilustração de (a) seção de choque e (b) livre caminho médio. Em (a) um feixe de partículas bombardeia uma área A, onde um centro de espalhamento (ponto vermelho) define uma seção de choque σ (área cinza). Em (b), o comprimento Δx entre dois eventos de interação é definido como λ, ou o livre caminho médio (deVera, 2016).

A Figura 5 ilustra um feixe de partículas incidindo em uma área macroscópica A, de modo que, parte dessas partículas irão interagir com um centro de espalhamento microscópico, representado como o ponto central vermelho, definindo, assim, uma área efetiva de interação, conhecida como seção de choque microscópica σ.

Assumindo que tais centros de espalhamento sejam independentes entre si, podemos considerar um cilindro de área σ e comprimento Δx circundando a trajetória do projétil, em que ele interage com todas as partículas presentes. Sendo a densidade de patículas N e o volume do cilindro $V = \sigma \cdot \Delta x$, o número médio de interações nessa região é $\langle n \rangle = N \cdot V = N\sigma\Delta x$. Ao considerar $\langle n \rangle = 1$, o comprimento deste cilindro será dito o livre caminho médio inelástico, $\Delta x = \lambda$, ou seja, a distância média entre duas interações consecutivas, como ilustrado pela Figura 5(b). Neste caso, a densidade de partículas é $N = 1/V = 1/(\sigma\lambda)$, e obtemos a definição da seção de choque macroscópica, Λ, ou inverso do livre caminho médio inelástico (deVera, 2016):

$$\Lambda = N\sigma = \frac{1}{\lambda} = \frac{1}{\Delta x} \tag{2.1}$$

Ao atravessar o alvo, cada partícula perdeu uma energia ΔE que, devido à natureza estocástica do processo, é diferente para cada projétil. Dessa forma, o feixe passa a ter uma distribuição de energia que é caracterizada por duas quantidades: o *stopping power* S, ou perda média de energia do feixe por unidade de deslocamento:

$$S = -\left\langle \frac{\Delta E}{\Delta x} \right\rangle, \tag{2.2}$$

em que o sinal negativo faz com que S seja uma quantidade positiva, uma vez que a perda de energia ΔE é negativa; e o *straggling* Ω^2, que é a variância da distribuição de perda de energia por unidade de deslocamento (deVera, 2016):

$$\Omega^2 = \left\langle \frac{(\Delta E - \langle \Delta E \rangle)^2}{\Delta x} \right\rangle . \tag{2.3}$$

Essas três magnitudes podem ser agrupadas utilizando os momentos $\langle \Delta E^n \rangle / \Delta x$, de modo que o momento zero ($n = 0$) corresponde ao inverso do livre caminho médio inelástico λ^{-1}; o primeiro momento ($n = 1$) é o *stopping power* S; e o segundo momento ($n = 2$) define o *straggling* Ω^2.

O formalismo dielétrico fornece expressões simples para a seção de choque inelástica em um meio condensado, no qual uma partícula carregada interage simultâneamente com um grande número de elétrons do alvo, descrito por sua função dielétrica $\varepsilon(k, \omega)$, em que $\hbar k$ e $\hbar\omega$ são, respectivamente, o momento e a energia transferidos pelo projétil aos elétrons do meio, sendo ω a frequência e k o número de onda da excitação eletrônica. Assim, o duplo-diferencial (em termos de transferência de energia e de momento) do inverso do livre caminho médio inelástico Λ_q de um projétil de massa M e energia E é dado por (Abril *et al.*, 2013):

$$\frac{d^2\Lambda_q(E,\omega)}{d\omega dk} = \frac{Me^2}{\hbar^2\pi E} \frac{\left[\rho_q(k)\right]^2}{k} Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right] \tag{2.4}$$

em que e é o valor absoluto da carga do elétron, $\rho_q(k)$ é a transformada de Fourier da densidade de carga eletrônica do projétil (Seção 2.3.2) e $Im[-1/\varepsilon(k,\omega)]$ é a função de perda de energia do alvo (ELF - *Energy Loss Function*).

A partir da Eq. 2.4, e possível, então, obter os três momentos estatísticos de perda de energia de uma partícula energética com velocidade ν interagindo em um meio material:

$$\frac{Me^2}{\hbar^2\pi E} \int_0^\infty \frac{\left[\rho_q(k)\right]^2}{k} dk \int_0^{k\nu} (\hbar\omega)^n Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right] d\omega = \begin{cases} \Lambda_q, & n = 0 \\ S_q, & n = 1 \\ \Omega_q^2, & n = 2 \end{cases} \tag{2.5}$$

Integrando a Eq. 2.4 sobre a transferência de momento, é obtido o diferencial na transferência de energia do inverso do livre caminho médio inelástico, que representa a probabilidade por unidade de deslocamento de um projétil com estado de carga q e energia E produzir no alvo um processo inelástico de energia $\hbar\omega$ (ou seja, excitações eletrônicas), independentemente do momento transferido:

$$P_q(E,\omega) = \frac{d\Lambda_q(E,\omega)}{d\omega} = \frac{Me^2}{\hbar^2\pi E} \int_0^{k\nu} \frac{\left[\rho_q(k)\right]^2}{k} Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right] dk \tag{2.6}$$

Para obter essas magnitudes, são necessários a densidade de estados de carga do projétil (Seção 2.3.3) e o espectro de excitação do alvo, por meio da sua ELF (Seção 2.3.4). Aqui, serão estudados feixes de prótons e partículas α incidentes em meios biológicos, como água e DNA.

2.3.2 Densidade de carga eletrônica do projétil

A distribuição de densidade dos elétrons ligados a um íon é determinada por uma aproximação estatística variacional e abordada pelo modelo de Brandt e Kitagawa (1982). Considerando que um projétil de número atômico Z_1 tenha N elétrons ligados e esteja se movendo a uma velocidade ν, o modelo BK pressupõe que a "nuvem" de elétrons ligados provoca um efeito de sombreamento sobre o núcleo do íon até uma distância Υ. Dessa forma, para colisões distantes, em que os parâmetros de impacto são maiores que Υ, os elétrons do alvo percebem o projétil como uma carga pontual $q = (Z_1 - N)e$. Entretanto, para colisões próximas, os elétrons do alvo penetram a nuvem de sombreamento, detectando uma carga de projétil maior que q. Esse modelo permite, então, derivar uma expressão analítica para a densidade de carga eletrônica do projétil $\rho_q(r)$:

$$\rho_q(r) = \frac{N}{4\pi\Upsilon^3}\frac{\Upsilon}{r}e^{-r/\Upsilon}, \tag{2.7}$$

sendo r a distância ao núcleo do projétil e Υ o raio de sombreamento da nuvem de elétrons do íon que, para projéteis com apenas 1 ou 2 elétrons ligados, é dado por:

$$\Upsilon = \frac{3}{2[Z_1 - 0,3(N-1)]}a_0, \tag{2.8}$$

com $a_0 = 0,529 \times 10^{-10}$ m, o raio de Bohr.

Da Eq. 2.7, e com Υ dado pela Eq. 2.8, a transformada de Fourier da densidade de carga eletrônica do projétil é, então:

$$\rho_q^{BK}(k) = Z_1 - \frac{N}{1 + (k\Upsilon)^2} \tag{2.9}$$

sendo k o número de onda da excitação eletrônica.

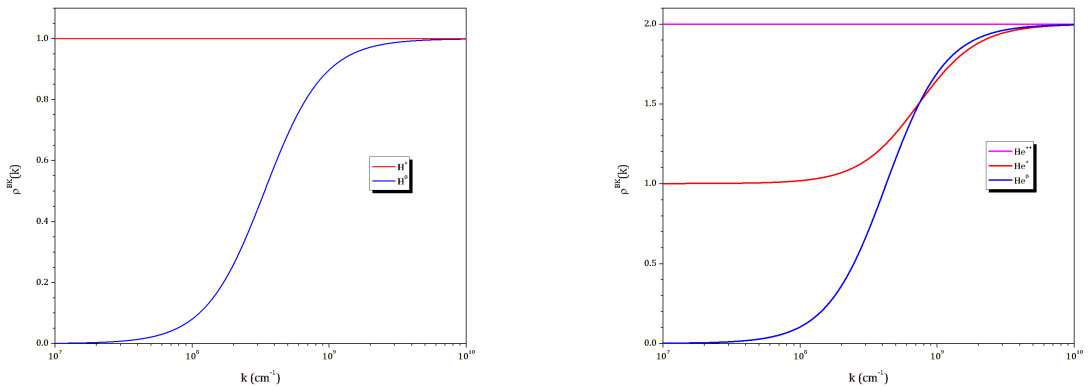


Figura 6 – Densidades de carga eletrônica calculadas para H e He

2.3.3 Densidade de estados de carga do projétil

O estado de carga q de um projétil, com número atômico Z_1, que se movimenta através de um meio condensado, pode variar devido a processos de captura e perda de elétrons. Para energias de projétil baixas e intermediárias, os processos de troca dinâmica de carga acontecem de forma contínua ao longo do seu caminho pelo alvo, afetando a forma como perde energia.

Quando o equilíbrio de carga é atingido, as magnitudes associadas com a perda de energia podem ser obtidas a partir de uma soma ponderada pelo correspondente estado de carga, isto é:

$$\Lambda(E) = \sum_{q=0}^{Z_1} \varphi_q(E) \cdot \lambda_q^{-1}(E), \tag{2.10}$$

$$S(E) = \sum_{q=0}^{Z_1} \varphi_q(E) \cdot S_q(E), \tag{2.11}$$

$$\Omega^2(E) = \sum_{q=0}^{Z_1} \varphi_q(E) \cdot \Omega_q^2(E), \tag{2.12}$$

$$P(E,\omega) = \sum_{q=0}^{Z_1} \varphi_q(E) \cdot P_q(E,\omega) \tag{2.13}$$

em que $\varphi_q(E)$ é a probabilidade de encontrar o projétil com um dado estado de carga q e energia E. Os somatórios nas Eqs. 2.10-2.13 se extendem sobre todos os possíveis estados de carga do projétil. Os valores de $\varphi_q(E)$ foram obtidos empregando a formulação de Schiwietz e Grande (2001) implementada no código CasP.

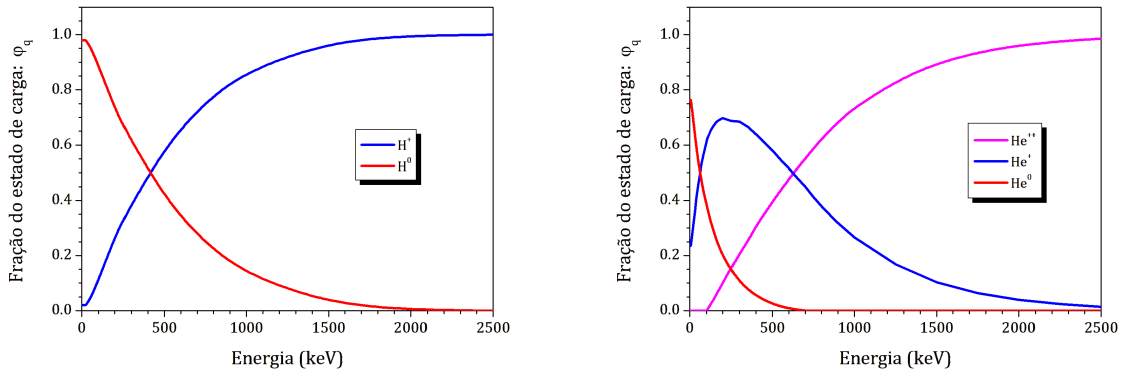


Figura 7 – Frações de estados de carga calculadas para H e He

2.3.4 Espectro de excitação eletrônica do alvo

A ELF do material em função da transferência de energia e momento é conhecida como "superfície de Bethe" e contém todas as informações sobre as excitações eletrônicas que o alvo suporta. Para obter dados experimentais dessa função, frequentemente é utilizada a espectroscopia por perda de energia de elétrons (EELS - *electron-energy-loss spectroscopy*). Nesse método, os espectros de elétrons a diferentes ângulos de espalhamento correspondem a transferências de momento diferentes. No entanto, essa abordagem pode ser impraticável para transferências de momento muito elevadas.

Para contornar essas dificuldades experimentais, é necessário recorrer a modelos teóricos para a superfície de Bethe em uma ampla faixa de transferências de energia e momento. Devido à complexidade dos cálculos teóricos por primeiros princípios em meios condensados, são empregados cálculos semi-empíricos baseados em modelos de dados ópticos. Esses modelos utilizam valores experimentais de ELF no limite $k = 0$ como ponto de partida e, em seguida, estendem essa informação de forma apropriada para casos em que $k \neq 0$ (Abril *et al.*, 2013).

Neste trabalho é empregado o modelo MELF-GOS, que combina as funções dielétricas de Mermin (1970) (MELF), para descrever excitações de elétrons de camadas externas, com as forças de oscilador generalizadas (GOS) obtidas a partir de funções de onda hidrogenoides (Friedland *et al.*, 2003; Inokuti, 1971) para as excitações dos elétrons de camadas internas. Devido a diferente resposta que a perturbação induzida pelo projétil provoca nos elétrons mais fracamente ligados de camadas exteriores e nos elétrons de camadas internas, a descrição dessas contribuições para a ELF pode ser estabelecida de forma independente, sendo dividida em duas componentes:

$$Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right] = Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right]_{int} + Im\left[-\frac{1}{\varepsilon(k,\omega)}\right]_{ext}. \tag{2.14}$$

O modelo MELF-GOS oferece expressões analíticas, ajustadas a partir de parâmetros experimentais para as contribuições das camadas externas e internas. Sendo fundamentado em dados experimentais da ELF, o modelo pode ser aplicado, então, no estudo de espalhamento inelástico de partículas aceleradas em qualquer material de interesse. Nesse trabalho, são considerados como materiais de interesse a água líquida e o DNA seco, cujas propriedades estão indicadas na Tabela 1. E a Figura 8 apresenta as ELFs calculadas para esses materiais, no limite óptico $k = 0$, em função da energia transferida.

Tabela 1 – Propriedades dos alvos de água e DNA

	Água	DNA (Abril *et al.*, 2010)
Fórmula química	H_2O	$C_{15}H_{31}N_3O_{13}P_2$
Massa molecular (g/mol)	18,015	523,37
Densidade (g/cm^3)	1,000	1,350

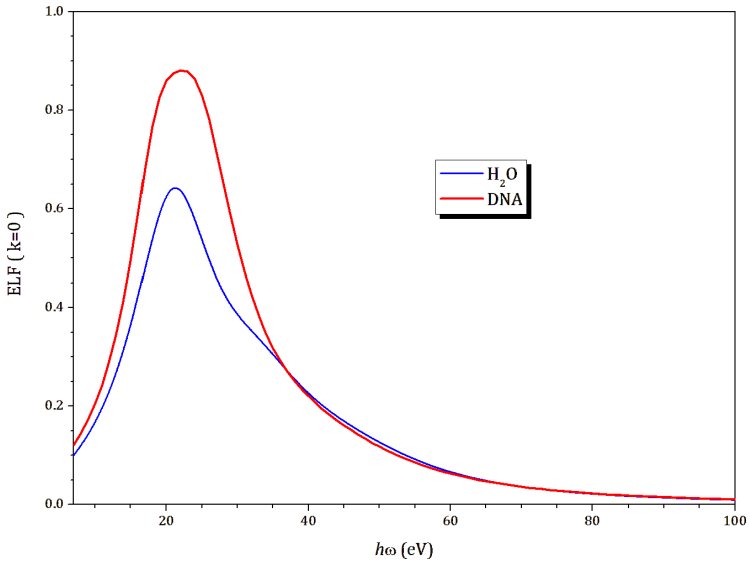


Figura 8 – Função de perda de energia para água líquida e DNA no limite óptico $k = 0$ a partir do modelo MELF-GOS

2.4 Simulação Monte Carlo

As simulações Monte Carlo são uma técnica amplamente utilizada na área da interação da radiação com a matéria, particularmente em contextos como radioterapia, detecção da radiação e proteção radiológica. Essas simulações são usadas para modelar como fótons, elétrons, prótons ou outros íons interagem com a matéria em sistemas complexos, como tecidos biológicos ou detectores. Existem diversos modelos e códigos que empregam as simulações Monte Carlo com vários objetivos e diferentes aplicações.

Na segunda etapa desse trabalho foi, então, utilizado o software MCDS (*Monte Carlo Damage Simulation*) de Semenenko e Stewart (2004), um modelo Monte Carlo simples e rápido para simular a formação de ambientes de dano no DNA, isolados ou múltiplos, por diferentes tipos de radiação.

Em resumo, as simulações consistem em duas etapas: (1) a alocação aleatória, em um segmento de DNA, do número esperado de lesões produzidas em uma célula por *Gy* de radiação e (2) a subdivisão dessas lesões em *clusters*. Uma vez que todas as lesões no segmento de DNA tenham sido agrupadas em *clusters*, as suas propriedades são analisadas em termos da natureza e distribuição espacial.

O algoritmo MCDS possui quatro parâmetros ajustáveis principais: o tamanho do segmento de DNA, n_{seg}, expresso em unidades de pares de base (bp); o número de quebras de fita, σ_{Sb}; a razão f entre danos de base (σ_{Bd}) e quebras de fita; e o comprimento mínimo de DNA não danificado entre duas lesões, N_{min}.

O procedimento para distribuir lesões no segmento de DNA é o seguinte:

(1) Selecionar um par de nucleotídeos aleatoriamente do segmento de DNA, ou seja, um número inteiro uniformemente distribuído no intervalo $[1, n_{seg}]$;

(2) Selecionar uma das duas fitas de DNA aleatoriamente. Se o nucleotídeo selecionado ainda não estiver danificado, registrar a quebra da fita no local. Caso contrário, ir para o passo 1;

(3) Definir $\sigma_{Sb} = \sigma_{Sb} - 1$. Se $\sigma_{Sb} > 0$, ir para a etapa 1;

(4) Repetir as etapas 1 a 3 para danos à base σ_{Bd} ($\sigma_{Bd} = f\sigma_{Sb}$).

Já o procedimento para agrupar lesões em *clusters* (segunda etapa de simulação) é:

(1) Iniciar em uma extremidade do segmento de DNA e localizar a primeira lesão em uma ou ambas as fitas. Definir o início do *cluster* para o local da lesão;

(2) Começando com o par de bases após a última lesão identificada, mover-se ao longo do segmento de DNA na mesma direção e contar o número de pares de bases não danificados presentes antes da próxima lesão ser encontrada. Se o final do segmento de DNA for alcançado antes de encontrar outra lesão, definir o final do *cluster* para o local da última lesão detectada e sair;

(3) Se o número de pares de bases não danificados for $\geq N_{min}$, definir a posição final do *cluster* para o local da última lesão. Em seguida, definir a posição inicial do próximo *cluster* para o local da próxima lesão;

(4) Ir para a etapa 2.

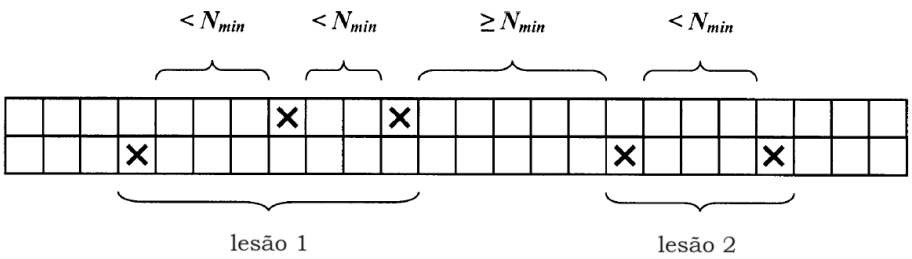


Figura 9 – Diagrama ilustrando como as lesões são distribuídas no segmento de DNA. Cada quadrado representa um nucleotídeo e, cada X, um dano (Semenenko e Stewart, 2004).

Após todas as lesões no segmento de DNA terem sido agrupadas em *clusters*, são analisadas em termos de sua natureza e distribuição espacial. Um *cluster* é classificado como DSB quando ocorre pelo menos uma quebra em cada fita de DNA dentro de 10bp. Os *clusters* que contenham pelo menos uma quebra, mas não satisfaçam uma DSB, são classificados como SSBs, enquanto os demais são considerados 'danos de base' (Semenenko e Stewart, 2006). Quebras mais complexas são classificadas como SSB^{+}, 2SSB, DSB^{+} ou DSB^{++} conforme ilustrado na Figura 10.

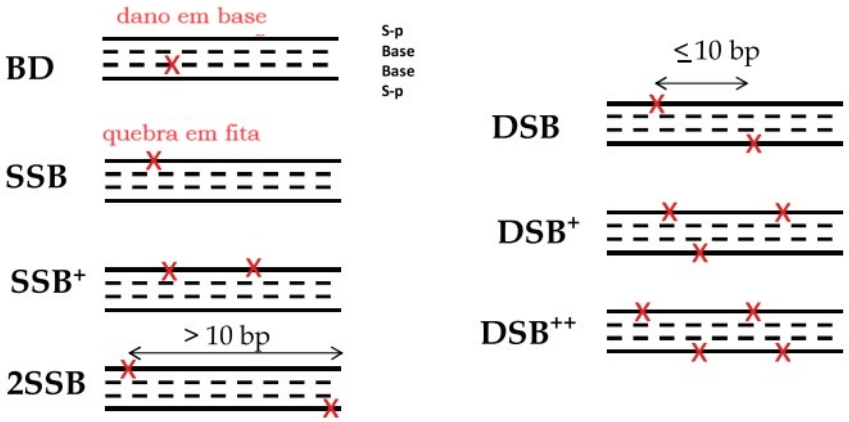


Figura 10 – Diagrama ilustrando como os *clusters* são classificados pelo modelo de Semenenko e Stewart (2006) (Nikjoo *et al.*, 2016).

3 Resultados e Discussão

3.1 Produção de elétrons secundários e radicais livres

As frações dos estados de carga, as densidades de carga eletrônica dos projéteis, bem como as ELFs para água e DNA e os três momentos de perda de energia (inverso do livre caminho médio, *stopping power* e *straggling*) foram todos desenvolvidos em trabalho prévio (Magiore, 2022). Aqui, o interesse foi no uso da aproximação dielétrica para o cálculo da probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α.

A probabilidade $P(E, E_e)$, através das Eq. 2.6 e 2.13, foi calculada como função da energia transferida para elétrons secundários ($E_e > 10$ eV, devido ao intervalo de definição da ELF) para todas as energias específicas dos íons (E/A, com E a energia total do íon de massa A), de 1 keV até 1 MeV. Apesar das energias utilizadas na hadronterapia serem da ordem de centenas de MeV, nos concentramos no intervalo de baixas energias por ser a faixa de energia dos íons na posição do pico de Bragg, onde a maior parte do dano é esperada (Abril *et al.*, 2013). Na Figura 11, as probabilidades são apresentadas para alguns valores de E/A desse intervalo.

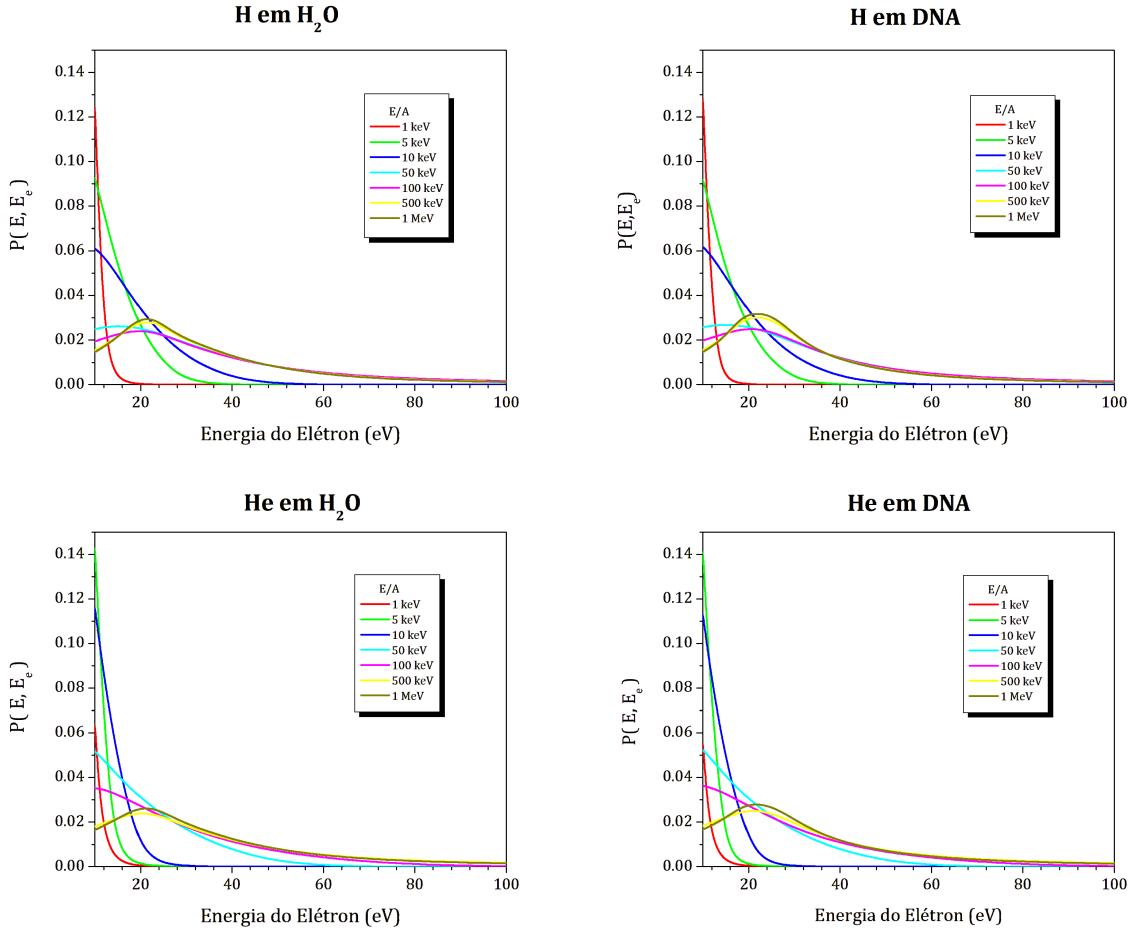


Figura 11 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água e DNA.

Primeiramente, é possível notar que os dois materiais apresentam comportamento muito semelhante na produção de excitações para os mesmos valores de energia transferida E_e, com os valores para DNA sutilmente maiores do que para água, resultado das diferenças nas ELFs dos materiais, representadas na Figura 8. Também é observado que a maioria dos elétrons secundários gerados estão na faixa de baixa energia (menores que 50 eV) e que o número de elétrons gerados aumenta quando a energia dos íons diminuem, indicando que, na região do pico de Bragg, as ionizações aumentam, em comparação com o platô da curva de Bragg, onde as energias são maiores (Dapor *et al.*, 2015). Um ponto importante é que para energias dos dois projéteis acima de 100 keV, os espectros de elétrons são muito parecidos a partir de cerca de 40 eV, em ambos os materiais. Os impactos desse resultado para a produção de radicais em água e de danos no DNA serão discutidos na sequência.

Eventos de ionização também induzem a formação de radicais livres e essa relação pode ser calculada a partir de uma grandeza conhecida por "eficiência de ionização" G_e do meio, definida por Inokuti (1971) como sendo

$$G_e = \frac{100 \cdot (1 - U/E)}{W_e} \tag{3.1}$$

com U = 8,3 eV, o potencial de ionização da água líquida e W_e, a energia média necessária para produzir uma ionização, dada em termos da energia E transferida e do potencial de ionização U. A eficiência de ionização é dada por uma função crescente com relação à energia transferida e, quando associada à probabilidade de excitação, multiplicando as Eqs. 2.6 e 3.1, obtém-se, então, os espectros de excitação eletrônica para a formação de radicais livres em água, representados na Figura 13.

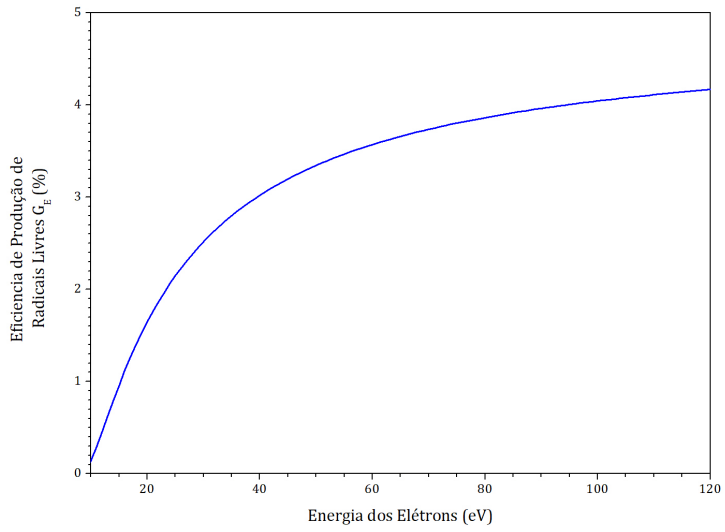


Figura 12 – Eficiência de ionização da água líquida.

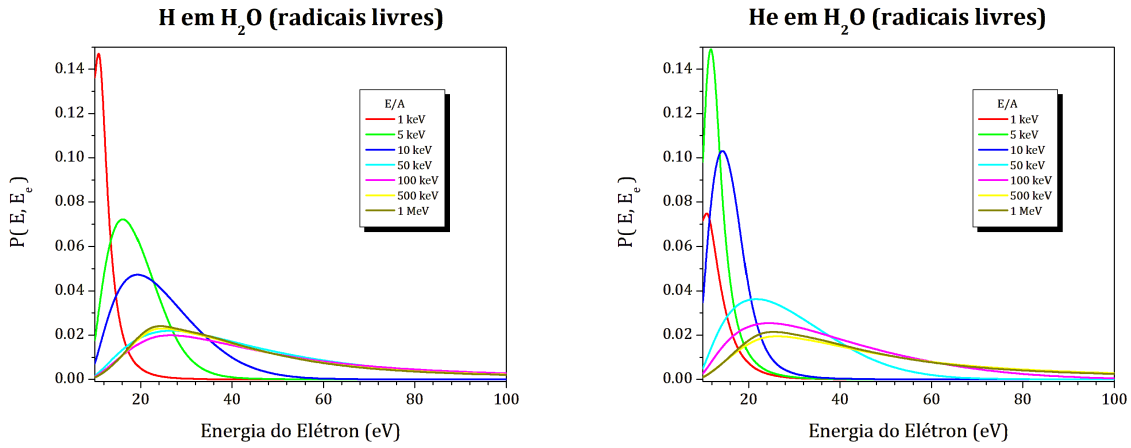


Figura 13 – Probabilidade de excitação eletrônica de prótons e partículas α em água, com formação de radicais livres.

A Figura 13 mostra como a produção de radicais livres na água varia com a exposição a prótons e partículas α. Observa-se que, para ambos os tipos de projéteis, a faixa de energia dos elétrons onde a probabilidade de produção de radicais livres é significativa aumenta conforme a energia do projétil aumenta. Isso decorre diretamente do padrão apresentado na Figura 11. No gráfico da esquerda, que representa os prótons, observa-se uma tendência em que o pico de produção de radicais livres se desloca para energias de elétrons mais altas à medida que a energia do projétil aumenta. Já o gráfico da direita, relacionado às partículas α, exibe um comportamento mais complexo: apresenta um pico de eficiência para 5 keV, seguido por um deslocamento semelhante ao observado para prótons em energias mais elevadas. Como esse resultado foi obtido para todos os estados de carga combinados, acreditamos que este seja o motivo de tais diferenças, cabendo investigações futuras. Na análise das interações dos projéteis com a água, ao comparar prótons e partículas α, é relevante o fato de que os prótons possuem menor massa e carga em comparação com as partículas α. Essas diferenças podem influenciar diretamente nas interações entre os projéteis e as moléculas de água, resultando em mecanismos distintos de produção de radicais livres.

Em todos os resultados, a eficiência na produção de radicais livres manifesta-se em um pico em baixas energias, caracterizado por uma maior probabilidade de ionização, enquanto em energias mais elevadas, outros mecanismos reativos começam a serem viáveis, ocasionando uma diminuição nessa eficiência. Acima de 100 keV, os mecanismos de interação de prótons e partículas α com a água parecem se tornar semelhantes, devido ao fato de que a ionização direta se torna o principal mecanismo de produção de radicais livres em energias mais altas, mascarando as diferenças entre os projéteis (Inokuti, 1971).

3.2 Simulações de danos no DNA

Elétrons secundários são produzidos em grandes quantidades em qualquer tipo de material irradiado por partículas energéticas e possuem energia na ordem de dezenas de eV, alcançando distâncias da ordem de nanômetros ao redor da trajetória do íon. Em meios biológicos, tais elétrons podem fragmentar moléculas e induzir a formação de radicais e íons altamente reativos. Como os elétrons de baixa energia são os principais produtos da interação primária, é crucial determinar sua ação nas células, particularmente no DNA, onde podem induzir mutações ou lesões potencialmente letais à célula (Sanche, 2002). Levando isso em consideração, a segunda etapa do trabalho consistiu, então, em utilizar um modelo de simulações Monte Carlo para calcular os efeitos desses elétrons em um segmento de DNA.

O algoritmo MCDS aloca lesões em um segmento de DNA e as classifica de acordo com suas características. Para cada energia no intervalo de 1 a 200 eV, foram simulados 100.000 eventos de dano por elétrons. A Figura 14 apresenta as porcentagens de cada tipo de dano resultante desse processo. Os valores mostrados representam a proporção em relação aos danos totais induzidos para cada energia no intervalo. Por exemplo, para elétrons de 10 eV, $31,37\%$ das lesões são BDs, $28,71\%$ são SSBs, $11,44\%$ são SSBs^{+}, $7,19\%$ são 2 SSBs, $5,42\%$ são DSBs, $5,28\%$ são DSBs^{+} e $10,59\%$ são DSBs^{++}, e assim por diante para todas as energias de elétrons simuladas.

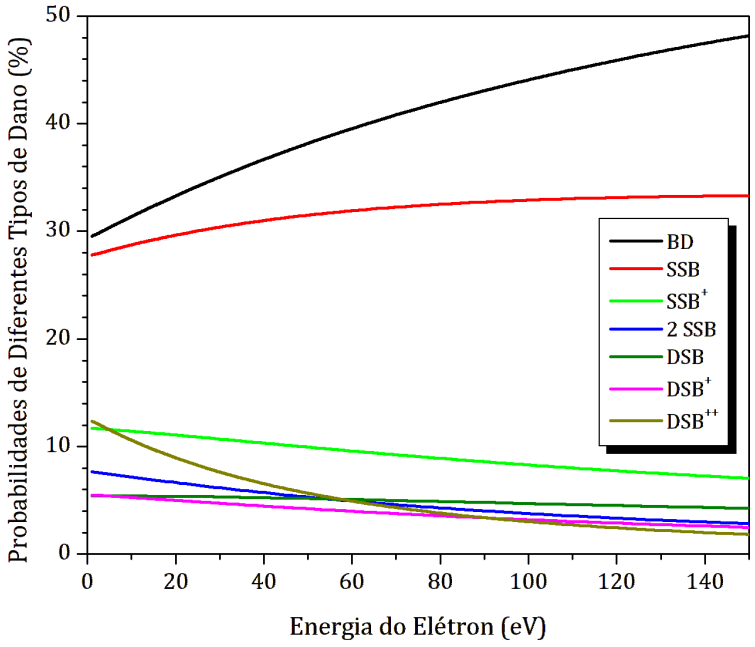


Figura 14 – Danos no DNA por elétrons de baixa energia. Os danos seguem a classificação do diagrama da Figura 10.

Os elétrons apresentam diversas formas de interação com as bases nitrogenadas do DNA: (i) elétrons mais energéticos podem ionizar diretamente as bases, ocasionando quebras em sua estrutura e promovendo alterações em sua composição química, afetando assim sua função; (ii) eles também podem excitar as bases a um estado instável, levando à quebra da molécula ou à formação de produtos de oxidação; (iii) e, além disso, são capazes de transferir carga para as bases nitrogenadas, resultando na formação de íons, o que pode desestabilizar a estrutura da base e causar danos significativos (Baccarelli *et al.*, 2011). Tais aspectos estão implicitamente contemplados na formulação dielétrica.

Analisando a Figura 14, a porcentagem de danos em bases e quebras de fita simples (SSBs) está diretamente relacionada à energia dos elétrons. Este aumento pode ser atribuído a dois fatores principais: a maior capacidade de ionização dos elétrons mais energéticos, facilitando a quebra de ligações e a formação de danos em bases e SSBs, e a maior capacidade de penetração no DNA, elevando a probabilidade de interação com as bases. Contrastando, a figura indica uma diminuição na porcentagem de quebras duplas (DSBs) e de formas complexas (SSB+, 2SSB, DSB+, DSB++) à medida que a energia dos elétrons aumenta. Essa tendência pode ser explicada pela menor probabilidade de interações múltiplas entre elétrons e moléculas de DNA, essenciais para a formação de danos complexos (Cucinotta, Nikjoo e Goodhead, 1999).

As células dispõem de mecanismos para reparar danos em bases. A eficiência desse processo de reparo está intrinsecamente relacionada ao tipo específico de dano e à habilidade da célula em realizar a reparação. Danos não reparados em bases podem culminar em mutações e, eventualmente, no desenvolvimento de câncer (Henthorn, 2018).

3.3 Probabilidade de ocorrência de danos

Por fim, associando os resultados das probabilidades de excitação eletrônica e das porcentagens de dano no DNA, foram, então, produzidos mapas tridimensionais que representam a probabilidade de formação de cada tipo de dano no DNA, fornecendo informações sobre como a energia dos íons e a energia dos elétrons secundários influenciam a ocorrência de tais danos.

As Figuras 15 a 20 apresentam os gráficos que ilustram a probabilidade de ocorrência de danos em bases (BDs), quebras simples de fita (SSBs) e quebras duplas (DSB) no DNA em relação à energia (E/A) dos prótons e das partículas α e à energia dos elétrons secundários. O eixo horizontal (eixo x) representa a energia dos prótons incidentes no DNA, medida em MeV por nucleon, variando de 0,05 MeV/nucleon a 1 MeV/nucleon. Por outro lado, o eixo vertical (eixo y) indica a energia dos elétrons secundários gerados pelos prótons e partículas α no DNA, medidos em eV, variando de 10 eV a 100 eV.

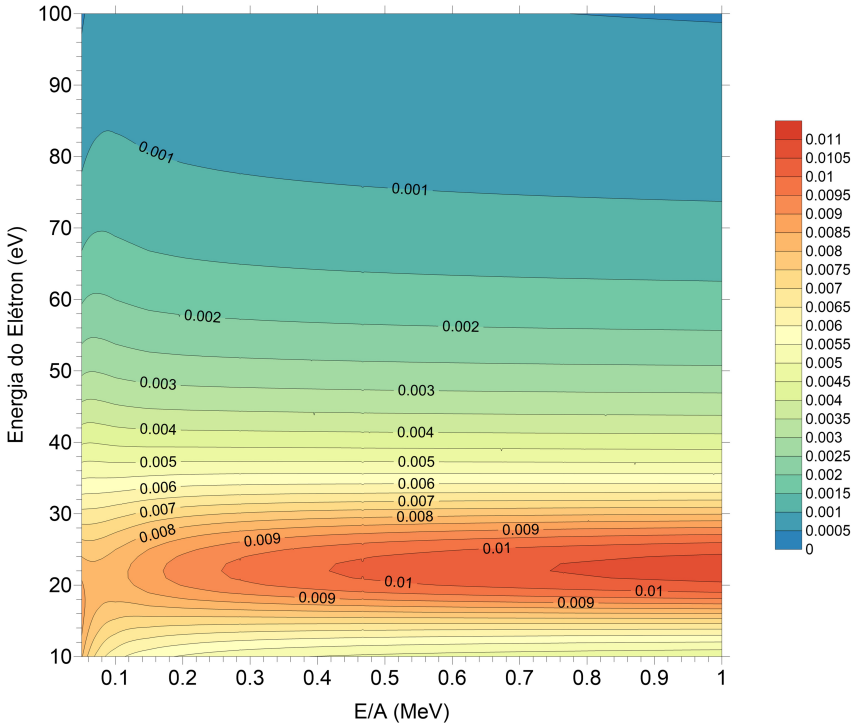


Figura 15 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por prótons.

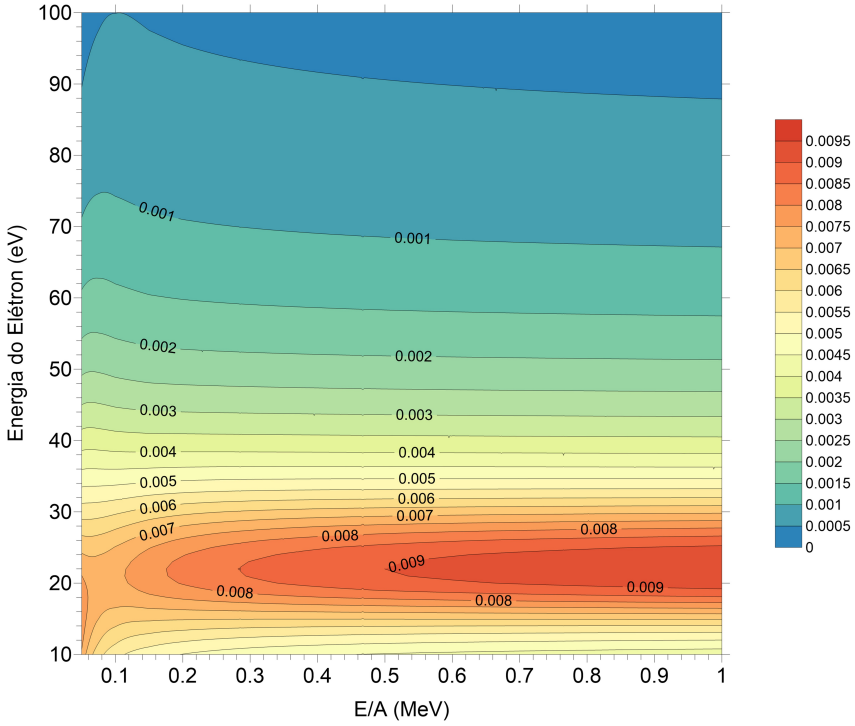


Figura 16 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por prótons.

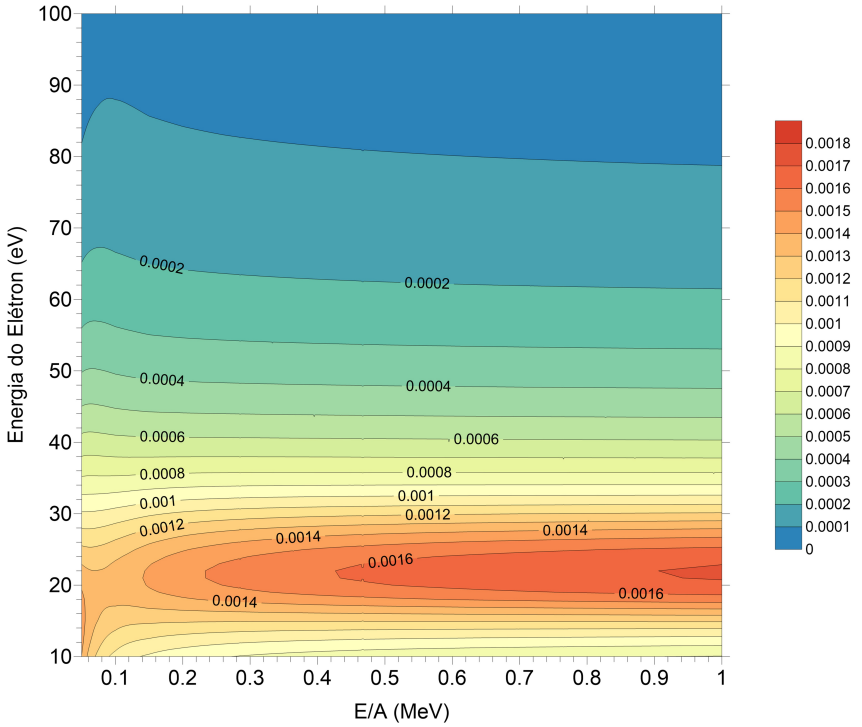


Figura 17 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por prótons.

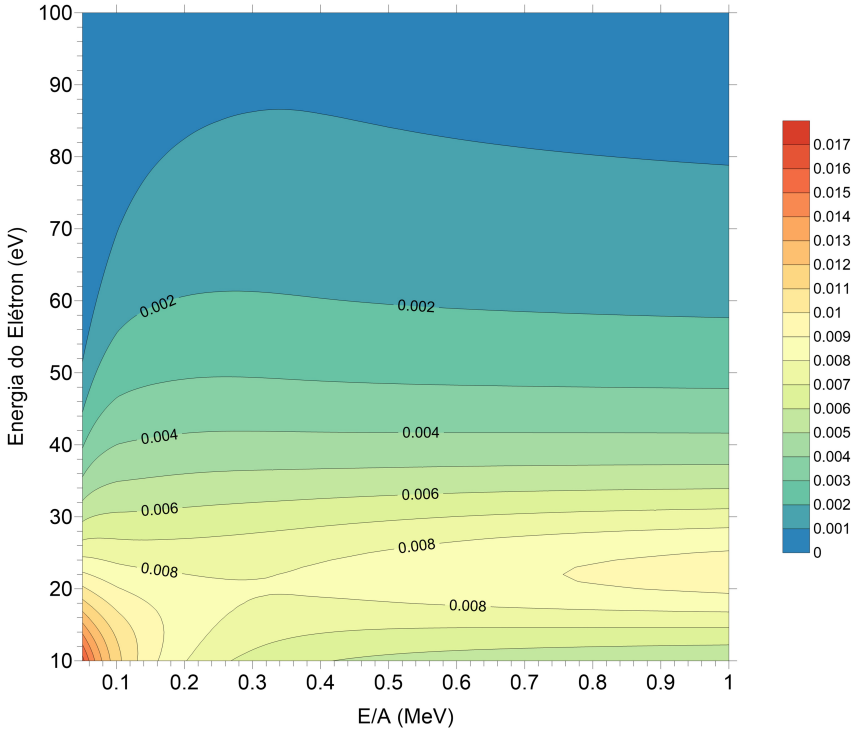


Figura 18 – Probabilidade de danos em bases de DNA por elétrons gerados por partículas α.

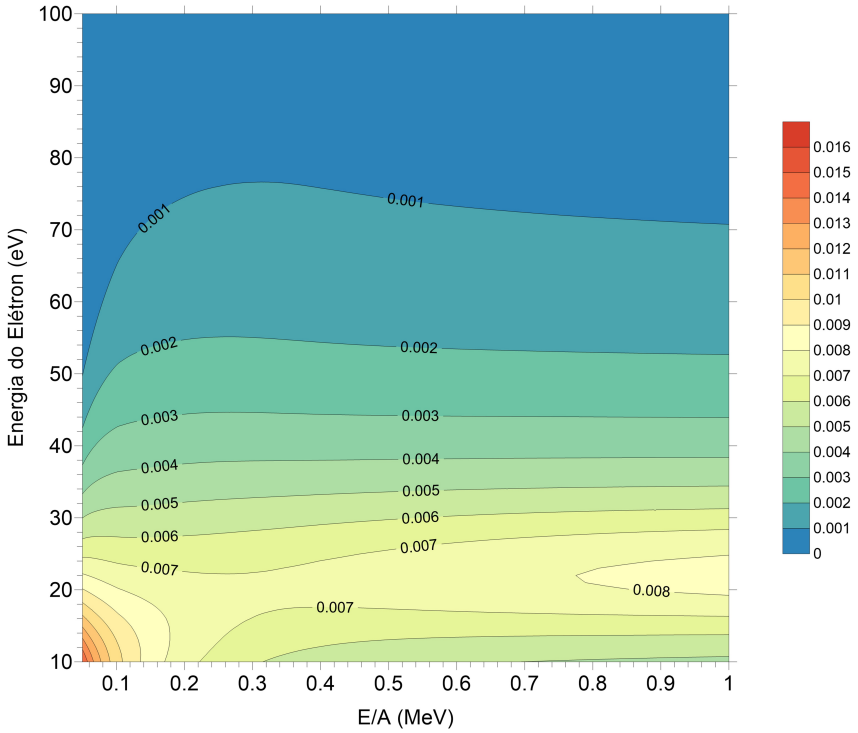


Figura 19 – Probabilidade de SSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α.

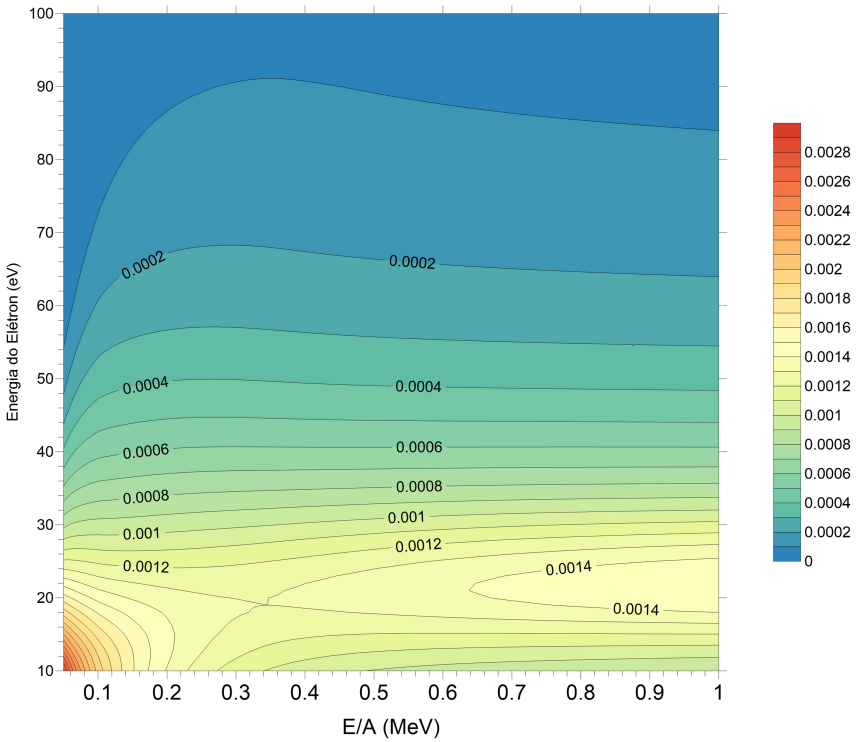


Figura 20 – Probabilidade de DSBs no DNA por elétrons gerados por partículas α.

As curvas de nível nos gráficos evidenciam a probabilidade de diversos tipos de danos no DNA, incluindo BDs, SSBs e DSBs, conectando pontos que representam a mesma probabilidade de cada tipo de dano. É observável que, para ambas as partículas, a probabilidade de SSBs, DSBs e BDs aumenta com o incremento de energia, iniciando em aproximadamente 0,1 MeV/nucleon para prótons e 0,3 MeV/nucleon para partículas α. Nessas faixas de energia dos projéteis, as probabilidades são particularmente acentuadas para elétrons secundários com energias entre 10 eV e 30 eV. Os cálculos foram realizados para os projéteis em relação à energia por nucleon, portanto, os resultados deveriam ser comparáveis ao considerarmos estados de carga semelhantes das duas partículas, como H^+ e He^+. No entanto, essa abordagem será implementada em trabalhos futuros.

4 Conclusões

Neste trabalho, analisamos a produção de elétrons secundários e radicais livres gerados pelo impacto de prótons e partículas α de baixa energia (1 keV a 1 MeV) em água, e de elétrons secundários e danos em bases (BDs), quebras simples (SSBs) e quebras duplas (DSBs) em DNA. Para realizar essa análise, produzimos distribuições de energia de elétrons secundários de acordo com os modelos de dados ópticos baseados no método MELF-GOS e, para o cálculo das probabilidades de danos no DNA, foi utilizado um modelo de Monte Carlo simples e rápido para simulação de ambientes de danos.

Identificamos que a eficiência na produção de radicais livres exibe um pico em baixas energias, refletindo uma maior probabilidade de ionização. No entanto, em energias mais elevadas, outros mecanismos reativos começam a predominar, levando a uma diminuição dessa eficiência. Acima de 100 keV, os mecanismos de interação de prótons e partículas α com a água parecem convergir, sugerindo que a ionização direta se torna o principal mecanismo de produção de radicais livres nessas energias, diminuindo as diferenças entre os projéteis.

A simulação de danos no DNA por elétrons secundários revelou que essas partículas, com energia na ordem de dezenas de eV, têm um impacto significativo na integridade do DNA. Os resultados indicam que danos como quebras simples de fita (SSBs) e danos em bases (BDs) aumentam com a energia dos elétrons, refletindo sua maior capacidade de ionização e penetração no DNA. Por outro lado, a porcentagem de quebras duplas (DSBs) e formas complexas de danos diminui com a energia dos elétrons, sugerindo uma menor probabilidade de interações múltiplas. A compreensão desses efeitos é crucial, uma vez que danos não reparados podem levar a mutações e ao desenvolvimento de câncer.

Por fim, foi implementado o cálculo da probabilidade de danos no DNA em resposta ao impacto de prótons e partículas α, bem como à energia dos elétrons secundários gerados. Os mapas tridimensionais resultantes revelam comportamentos semelhantes na probabilidade de ocorrência de danos, incluindo BDs, SSBs e DSBs, para cada tipo de partícula. No entanto, observamos diferenças distintas entre prótons e partículas α, indicando que o principal contribuinte para esses danos é o espectro de elétrons secundários, o qual varia para os dois tipos de projéteis, especialmente para energias abaixo de $\sim$ 100 keV. Os cálculos foram realizados para os projéteis em relação à energia por nucleon, portanto, os resultados deveriam ser comparáveis ao considerarmos estados de carga semelhantes das duas partículas, como H^+ e He^+. No entanto, essa abordagem será implementada em trabalhos futuros.

Referências

ABRIL, Isabel *et al.* Dielectric description of wakes and stopping powers in solids. *Phys. Rev. A*, v. 58, p. 357–366, 1998. DOI: 10.1103/PhysRevA.58.357. Citado na página 19.

ABRIL, Isabel *et al.* Energy loss of hydrogen- and helium-ion beams in dna: Calculations based on a realistic energy-loss function of the target. *Radiation Research*, v. 175, n. 2, p. 247–255, 2010. DOI: 10.1667/RR2142.1. Citado na página 24.

ABRIL, Isabel *et al.* Chapter six - Inelastic collisions of energetic protons in biological media. In: BELKIC, Dževad (Ed.). *Theory of Heavy Ion Collision Physics in Hadron Therapy*. [S.l.]: Academic Press, 2013, (Advances in Quantum Chemistry, v. 65). p. 129–164. DOI: 10.1016/B978-0-12-396455-7.00006-6. Citado 3 vezes nas páginas 21, 24 e 28.

ALBERTS, Bruce *et al. Molecular Biology of the Cell*. 6th. ed. Garland Science, 2002. Disponível em: ⟨http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26821/⟩. Citado na página 18.

AMALDI, Ugo; KRAFT, Gerhard. European developments in radiotherapy with beams of large radiobiological effectiveness. *J. Radiat. Res.*, v. 48, n. Suppl. A, p. A27–A41, 1994. DOI: 10.1269/jrr.48.A27. Citado na página 14.

BACCARELLI, Isabella *et al.* Electron-induced damage of DNA and its components: Experiments and theoretical models. *Physics Reports*, v. 508, n. 1, p. 1–44, 2011. DOI: 10.1016/j.physrep.2011.06.004. Citado na página 32.

BETHE, Hans. Theory of the passage of fast corpuscular rays through matter. *Annalen Phys.*, v. 5, p. 325–400, 1930. DOI: 10.1002/andp.19303970303. Citado na página 16.

BRAGG, William H. On the ionization curves of radium. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, Taylor & Francis, v. 8, n. 48, p. 726–738, 1904. DOI: 10.1080/14786440409463246. Citado na página 13.

BRANDT, Werner; KITAGAWA, M. Effective stopping-power charges of swift ions in condensed matter. *Phys. Rev. B*, v. 25, p. 5631–5637, 1982. DOI: 10.1103/PhysRevB.25.5631. Citado na página 22.

CUCINOTTA, Francis A.; NIKJOO, Hooshang; GOODHEAD, Dudley T. Applications of amorphous track models in radiation biology. *Radiat. Environ. Biophys.*, v. 38, p. 81–92, 1999. DOI: 10.1007/s004110050142. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 32.

DAPOR, Maurizio *et al.* Simulation of the secondary electrons energy deposition produced by proton beams in PMMA: influence of the target electronic excitation description. *Eur. Phys. J. D.*, v. 69, 2015. DOI: 10.1140/epjd/e2015-60123-7. Citado na página 29.

DEVERA, Pablo. *Charged particle interaction with biological materials: modelling and application to ion beam cancer therapy*. Tese (Doutorado) — Departament de Física Aplicada, Facultat de Ciències, Universitat d'Alacant, 2016. Disponível em: ⟨https://www.researchgate.net/publication/305992868⟩. Citado 4 vezes nas páginas 12, 13, 19 e 20.

DEVERA, Pablo *et al.* Semiempirical model for the ion impact ionization of complex biological media. *Phys. Rev. Lett.*, v. 110, p. 148104, 2013. DOI: 10.1103/PhysRevLett.110.148104. Citado na página 19.

ELSASSER, Thilo *et al.* Impact of track structure calculations on biological treatment planning in ion radiotherapy. *New J. Phys.*, v. 10, n. 7, 2008. DOI: 10.1088/1367-2630/10/7/075005. Citado na página 13.

FERMI, Enrico. The ionization loss of energy in gases and in condensed materials. *Phys. Rev.*, v. 57, n. 6, p. 485–493, 1940. DOI: 10.1103/PhysRev.57.485. Citado na página 19.

FRIEDLAND, Peter Jacob Werner *et al.* Simulation of dna damage after proton irradiation. *Radiat. Res.*, v. 159, p. 401–410, 2003. DOI: 10.1667/0033-7587(2003)159[0401:SODDAP]2.0.CO;2. Citado na página 24.

GARCIA-MOLINA, Rafael *et al.* Calculated depth-dose distributions for H^+ and He^+ beams in liquid water. *Nucl. Inst. and Meth. B*, v. 267, p. 2647–2652, 2009. DOI: 10.1016/j.nimb.2009.05.038. Citado 2 vezes nas páginas 14 e 19.

GOODHEAD, Dudley T. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int. j. Radiat. Biol.*, v. 65, n. 1, p. 7–17, 1994. DOI: 10.1080/09553009414550021. Citado na página 13.

HALL, E. J. *Radiobiology for the radiologist*. 7.. ed. EUA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN: 978-1-60831-193-4. Citado na página 15.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. ISSN 0092-8674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Citado na página 12.

HENTHORN, Nicholas T. *Modelling and Measurement of Simple and Complex DNA Damage Induction*. Tese (Doutorado) — Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, 2018. Disponível em: ⟨https://pure.manchester.ac.uk/ws/portalfiles/portal/174667421/FULL_TEXT.PDF⟩. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 32.

HEREDIA-AVALOS, Santiago *et al.* Energy loss of H^+ and He^+ in the semiconductors daas, znse, inp and sic. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B*, v. 230, p. 118–124, 2005. DOI: 10.1016/j.nimb.2004.12.028. Citado na página 19.

HERRMANN, Rochus. *Prediction of the response behavior of one-hit detectors in particle beams*. Tese (Doutorado) — Faculty of Science and Thecnology, Aarhus University, 2012. Disponível em: ⟨https://phys.au.dk/fileadmin/site_files/forskning/Rochus_Herrmann_PhD_thesis.pdf⟩. Citado na página 15.

INOKUTI, Mitio. Inelastic collisions of fast charged particles with atoms and molecules - The Bethe theory revisited. *Rev. of Mod. Phys.*, v. 43, p. 297–347, 1971. DOI: 10.1103/RevModPhys.43.297. Citado 3 vezes nas páginas 24, 29 e 30.

KORCYL, Marta. *Track structure modelling for ion radiotherapy*. Tese (Doutorado) — Faculty of Physics, Astronomy and Applied Computer Science, Jagiellonian University, 2012. DOI: 10.48550/arXiv.1410.5250. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 16.

LINDHARD, Jens. On the properties of a gas of charged particles. *Mat. Phys. Medd.*, v. 28, 1945. Disponível em: ⟨https://www.osti.gov/biblio/4405425⟩. Citado na página 19.

MAGIORE, Beatriz M. Modelos de traços aplicados ao cálculo da eficiência de produção de radicais livres produzidos por partículas carregadas em água. 2022. 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Física Médica) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2022. Citado na página 28.

MERMIN, N. David. Lindhard dielectric function in the relaxation-time approximtion. *Phys. Rev. B*, v. 1, p. 2362–2363, 1970. DOI: 10.1103/PhysRevB.1.2362. Citado na página 24.

NIKJOO, Hooshang *et al.* Radiation track, dna damage and response — a review. *Reports on Progress in Physics*, v. 79, n. 11, 2016. DOI: 10.1088/0034-4885/79/11/116601. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 27.

PODGORSAK, Ervin B. (Ed.). *Radiation oncology physics : a handbook for teachers and students*. [S.l.]: International Atomic Energy Agency (IAEA), 2005. ISBN 92–0–107304–6. Citado na página 16.

PTCOG. *Particle Therapy Co-Operative Group*. 2023. Disponível em: < https://ptcog.ch >. Acesso em: 28 de set. de 2023. Citado na página 13.

SANCHE, Léon. Nanoscopic aspects of radiobiological damage: Fragmentation induced by secondary low-energy electrons. *Mass Spectrom. Rev.*, v. 21, n. 5, p. 349–69, 2002. DOI: 10.1002/mas.10034. Citado na página 31.

SCHIWIETZ, Gregor; GRANDE, Pedro L. Improved charge-state formulas. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B*, v. 175-177, p. 125–131, 2001. DOI: 10.1016/S0168-583X(00)00583-8. Citado na página 23.

SEMENENKO, Vladimir A.; STEWART, Robert D. A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation. *Radiat. Res.*, v. 161, n. 4, p. 451–457, 2004. DOI: 10.1667/rr3140. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.

SEMENENKO, Vladimir A.; STEWART, Robert D. Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions. *Phys. Med. Biol.*, v. 51, n. 7, p. 1693–1706, 2006. DOI: 10.1088/0031-9155/51/7/004. Citado na página 27.

SUN, Songquan *et al.* Quantitative water mapping of cryosectioned cells by electron energy-loss spectroscopy. *Journal of Microscopy*, v. 177, p. 18–30, 1995. DOI: 10.1111/j.1365-2818.1995.tb03530.x. Citado na página 14.

TELES, Patricia Rebello. *Hadronterapia - Abordagem semiclássica da perda de energia, efeitos da fragmentação nuclear e taxa de reação*. Dissertação (Mestrado) — Instituto de Física, Universidade de São Paulo (IF-USP), 2006. DOI: 10.11606/D.43.2006.tde-27112014-081805. Citado na página 15.

WILSON, Robert R. Radiological use of fast protons. *Radiology*, v. 47, n. 5, p. 487–491, 1946. DOI: 10.1148/47.5.487. Citado na página 13.