



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Υπολογισμός βλαβών DNA για
ακτινοβόληση κυττάρων με πηγή ακτινών
- γ ^{60}Co με προσομοιώσεις MCNP και
MCDS”**

Επιβλέπων καθηγητής:

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ
ΓΕΩΡΓΑΚΙΛΑΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

Επιτροπή:

ΚΟΚΚΟΡΗΣ ΜΙΧΑΗΛ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΠ

ΤΕΡΖΟΥΔΗ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Α'
ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ

Φοιτήτρια:

ΚΟΥΤΡΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑ

ΑΜ: 09106101

Αθήνα

Μάρτιος 2107

*Στον αγαπημένο μου φίλο Κώστα,
που έφυγε νωρίς από κοντά μας...*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η συγγραφή ευχαριστιών σε κάθε είδους πνευματικό πόνημα επιβεβλημένη ούτως ή άλλως από τη συνήθη πρακτική είναι καταδικασμένη να παλινδρομεί μεταξύ κοινοτυπίας και κενολογίας. Καίτοι εν προκειμένω αναβλύζει ενδογενώς ως γνήσια ανάγκη έκφρασης ευγνωμοσύνης και έτσι απεκδύεται πλήρως τον μανδύα της κοινολογίας. Ευγνωμοσύνης του ευεργετηθέντος για την ευρύτητα πνεύματος του ευεργέτη. Με κοινότυπα έως και παρωχημένα λόγια λοιπόν δεν θα ξεφύγω ούτε εγώ από τον κανόνα ακριβώς επειδή δεν υπάρχει κάτι πίοτερο μεστό νοήματος από το ίδιο το «ευχαριστώ» που ξεπηδά εκ βάθους καρδιάς, όταν αυτή στρέφει οφθαλμό προς τους ανθρώπους που με συνέδραμαν στην πραγμάτωση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Αρχικά ευχαριστώ τον κύριο Αλέξανδρο Γεωργακίλα, αναπληρωτή καθηγητή ΕΜΠ, που με καθοδήγησε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας εργασίας, με δίδαξε πριν από αυτήν, κατά τη διάρκεια και με αφορμή αυτήν αλλά σπουδαιότερα που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Μιχαήλ Κόκκορη, αναπληρωτή καθηγητή ΕΜΠ, για τις πολύτιμες συμβουλές που μου έδωσε. Επίσης, ευχαριστώ ιδιαίτερα τη Δρ. Βιολέτα Γκίκα για την πολύτιμη βοήθεια της για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, καθώς και τον κύριο Rob Stewart, Associate Professor of Radiation Oncology University of Washington για την παραχώρηση του προγράμματος του. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις κυρίες Ζαχαρένια Νικητάκη και Αντιγόνη Μαυραγάνη για την παραχώρηση των δεδομένων της έρευνας τους, χωρίς τα οποία δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα εργασία αλλά και την προσωπική τους πείρα σε ανάλογο είδους έρευνα από παρόμοια θέση σπουδαστή όπως η δική μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ, θα ήθελα, επίσης να εκφράσω στο φίλο μου Εμμανουήλ Σωτηρόπουλο, για την αμέριστη συμπαράσταση του σε κάθε μου προσπάθεια, αλλά και την έμπρακτη πνευματική αλλά και ουσιαστική βοήθεια του με την παρούσα εργασία. Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου που με στήριξε υλικά και ψυχοπνευματικά, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου, τους φίλους μου που ήταν συνεχώς δίπλα μου όλη αυτή την περίοδο, αλλά ιδιαιτέρως τη μητέρα μου, η συμβολή της οποίας, η πολύτιμη στήριξη της στις πιο δύσκολες στιγμές μου αλλά κυρίως η πίστη της σε μένα, ήταν καταλυτική για την περάτωση αυτής της εργασίας αλλά και των σπουδών μου γενικότερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύγκριση πειραματικών και προσομοιωτικών αποτελεσμάτων υπολογισμού των κατ' εξοχήν άμεσα συνδεδεμένων με την επιβίωση του κυττάρου, διπλόκλωνων θραύσεων του DNA (DSBs), τις οποίες επιφέρει η έκθεση του σε ιοντίζουσα ακτινοβολία, κρίνεται μείζονος σημασίας προκειμένου να εξεταστεί αν προσομοιωτικές μέθοδοι μπορούν επαρκώς να αντικαταστήσουν ένα μέρος πειραματικών διαδικασιών. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται η προσομοίωση, με το συνδυασμό των υπολογιστικών προγραμμάτων Monte Carlo MCNP και MCDS, της ακτινοβολήσης λεμφοκυττάρων και καρκινικών κυττάρων mcf-7 με ακτινοβολία - γ προερχόμενη από πηγές ^{60}Co σε κυλινδρικό σχήμα, εντός ακτινοβολητή GammaCell 220, λαμβανομένων επιπλέον υπόψιν, διαφόρων παραγόντων που αφορούν το περιβάλλον του κάθε είδους κυττάρου, όπως είναι η συγκέντρωση του οξυγόνου μέσα σε αυτό. Τα αποτελέσματα αυτής της προσομοίωσης συγκρίθηκαν με αποτελέσματα τα οποία αντλήθηκαν από τη βιβλιογραφία και έχουν εξαχθεί μέσω της πειραματικής μεθόδου εστιών γ -2HAX. Τα αποτελέσματα υπολογισμού του πλήθους των διπλόκλωνων θραύσεων ανά κύτταρο με τη βοήθεια των προσομοιώσεων φάνηκε πως δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική απόκλιση από τα δεδομένα που εξάχθηκαν πειραματικά, σε κάθε περίπτωση και για τους δύο τύπους κυττάρων που εξετάστηκαν.

ABSTRACT

“Calculation of DNA damage levels for cell irradiation with ^{60}Co gamma radiation source using Monte Carlo simulations MCNP, MCDS”

The comparison between experimental and simulation results of the calculation of the number of double strand breaks of DNA (DSBs), which are directly correlated with the cell survival, after exposure to ionizing radiation, is of significant importance in order to examine whether simulation methods are sufficiently capable of replacing a part of experimental procedures. In the present thesis a Monte Carlo simulation of the irradiation of lymphocytes and cancer cells MCF-7 by a ^{60}Co gamma irradiation source in cylindrical shape, inside a GammaCell 220 irradiator, using MCNP and MCDS, is attempted. At this simulation several factors considering the cell environment of each type of cell, such as the oxygen concentration in it, have been taken into account. The results of the present simulation have been compared with results that were exported from the bibliography, and made use of the experimental method of γ -H2AX foci. It has become clear that the results of the calculation of double strand breaks of DNA per cell, using the simulation methods, don't have any statistical significant deviation in comparison with the experimental results, in every case for both the types of cells that were examined.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	ii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	iii
ABSTRACT	iv
Περιεχόμενα	v
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	7
ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ	7
1.1 Η βιολογία του κυττάρου	7
1.1.1 Εισαγωγή	7
1.1.2 Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου.....	8
1.2 Το γενετικό υλικό.....	10
1.2.1 Εισαγωγή	10
1.2.2 Η δομή του DNA	11
1.3 Ο κυτταρικός κύκλος	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	17
ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ	17
2.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες.....	17
2.2 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας γ με την ύλη	18
2.2.1 Εισαγωγή	18
2.2.2 Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο	19
2.2.3 Η σκέδαση Compton	21
2.2.4 Δίδυμη Γένεση.....	23
2.2.5 Απόσβεση ακτινών γ	24
2.3 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους βιολογικούς ιστούς.....	25
2.3.1 Στάδια αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας και βιολογικής ύλης.....	27
2.3.2 Άμεσο και έμμεσο επίπεδο δράσης της ακτινοβολίας.....	28
2.3.3 Βλάβες του DNA και επιδιορθώσεις.....	30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	34
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΒΛΑΒΩΝ DNA ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΕΣΤΙΩΝ γ -H2AX	34
3.1 Εισαγωγή – Οι Βλάβες DSB	34
3.2 Η ιστόνη H2AX και η φωσφορυλίωση της.....	34
3.3 Ανίχνευση και μέτρηση των εστιών γ H2AX	36
3.3.1 Μέτρηση των εστιών γ H2AX.....	36
3.3.2 Μικροσκοπία ανοσοφθορισμού.....	36
3.3.3 Ανοσοαποτύπωση.....	37
3.4 Εφαρμογές.....	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	39
ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ MONTECARLO - MCNP, MCDS	39
4.1 Εισαγωγή – Η προσομοίωση MonteCarlo	39
4.2 Το λογισμικό προσομοίωσης MCNP	40
4.2.1 Το αρχείο εισόδου του MCNP (input file)	41
4.3 Το λογισμικό προσομοίωσης MCDS	49
4.3.1 Το αρχείο εισόδου του MCDS	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	52
ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ.....	52
5.1 Σκοπός του πειράματος.....	52
5.2 Εκτέλεση	52
5.2.1 Η διαδικασία της εκτέλεσης	52
5.2.2 Η γεωμετρία και τα χαρακτηριστικά της διάταξης.....	55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	67
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	67
Λεμφοκύτταρα	68
Κύτταρα MCF-7	80
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	94
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	94
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	98
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α	104
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β	113

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

1.1 Η βιολογία του κυττάρου

1.1.1 Εισαγωγή

Σύμφωνα με την κυτταρική θεωρία, το κύτταρο είναι η βασική δομική, λειτουργική και βιολογική μονάδα όλων των γνωστών ζώντων οργανισμών. Ως κύτταρο, ορίζεται το μικρότερο δομικό συστατικό της έμβιας ύλης, που αποτελείται από μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων, που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Τα κύτταρα διαθέτουν μορφολογική, φυσική και χημική οργάνωση και την ικανότητα της αφομοίωσης, της ανάπτυξης και της αναπαραγωγής. Περιέχουν μοριακά και βιοχημικά συστήματα υψηλού βαθμού οργάνωσης, τα οποία μπορούν να αποθηκεύουν και να μεταφράζουν πληροφορίες και να συνθέτουν κυτταρικά μεγαλομόρια. Επίσης, έχουν την ικανότητα να μετακινούνται και να

μεταβάλλουν τις εσωτερικές αντιδράσεις τους προκειμένου να προσαρμοστούν σε περιβαλλοντικές αλλαγές (ομοιόσταση). [1]

1.1.2 Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου

Τα κύτταρα χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα ευκαρυωτικά και τα προκαρυωτικά κύτταρα. Ένα ευκαρυωτικό κύτταρο αποτελείται από μια ογκώδη κεντρική δομή με χαρακτηριστικό σχήμα, τον πυρήνα και ένα μεγάλο αριθμό μεμβρανικών διαμερισμάτων, σε αντίθεση με το προκαρυωτικό κύτταρο που δε διαθέτει πυρηνική δομή. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα χωρίζονται και αυτά σε δύο κύριες κατηγορίες, τα φυτικά και τα ζωικά κύτταρα, και αν και διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους, έχουν και ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά. [3]



Εικόνα 1.1.2 i Ευκαρυωτικό κύτταρο (Φυτικό και Ζωικό) [2]

Όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα περιβάλλονται από την **πλασματική μεμβράνη**, η οποία δομείται από λιπίδια και πρωτεΐνες. Ο ρόλος της έγκειται στο να διαχωρίζει και εξατομικεύει το κύτταρο από το περιβάλλον του, αλλά και στο να ελέγχει ποιες ουσίες εισέρχονται ή εξέρχονται από το κύτταρο εξυπηρετώντας την επικοινωνία του με το περιβάλλον.

Ο **πυρήνας** έχει, συνήθως, σχήμα σφαιρικό ή ωοειδές και αποτελεί το «κέντρο ελέγχου» του κυττάρου. Εκεί βρίσκεται το γενετικό υλικό (DNA) στο οποίο είναι καταγραμμένες οι πληροφορίες για όλα τα χαρακτηριστικά του κυττάρου (δομικά και λειτουργικά). Περιβάλλεται από διπλή μεμβράνη (πυρηνική) με ανοίγματα (πόρους), μέσω των οποίων γίνεται ανταλλαγή μορίων μεταξύ του πυρήνα και του υπόλοιπου κυττάρου.

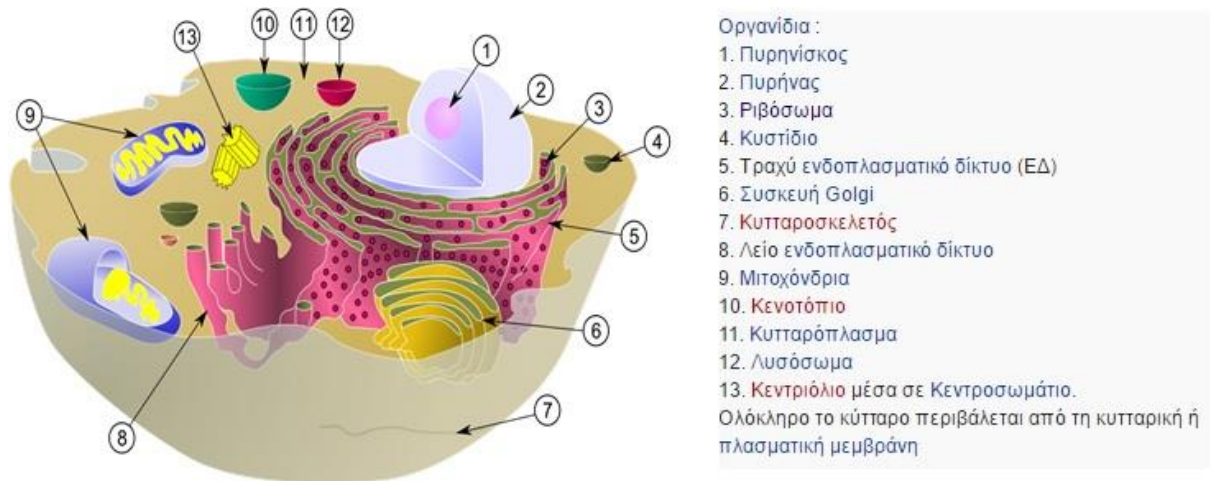
Ο χώρος ανάμεσα στην κυτταρική μεμβράνη και τον πυρήνα καταλαμβάνεται από το **κυτταρόπλασμα**, μέσα στο οποίο υπάρχουν διάφορα σωματίδια, τα οποία επιτελούν τις διάφορες λειτουργίες του κυττάρου. [2]

Τα πιο βασικά οργανίδια των ζωικών κυττάρων, όπως φαίνονται και στην εικόνα 1.1.2 ii είναι τα εξής:

1. **Ενδοπλασματικό δίκτυο:** Είναι ένα σύστημα μεμβρανών που συνδέονται με την πλασματική και την πυρηνική μεμβράνη. Αποτελεί ένα ενιαίο δίκτυο αγωγών και κυστών, μέσω των οποίων εξασφαλίζεται η μεταφορά ουσιών σε όλα τα μέρη του κυττάρου. Το ενδοπλασματικό δίκτυο διακρίνεται σε αδρό και λείο. Στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο πραγματοποιείται κυρίως η σύνθεση διάφορων λιπιδίων(κυρίως φωσφολιπιδίων), λιπαρών οξέων και στεροειδών (ορμόνες). Επίσης συμμετέχει στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, στην αποτοξίνωση του κυττάρου, όπως και στην αποθήκευση και ρύθμιση της συγκέντρωσης του ασβεστίου. Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο έχει δύο βασικές λειτουργίες: Την σύνθεση των πρωτεϊνών και την παραγωγή της μεμβράνης.[2,4]
2. **Σύμπλεγμα Golgi:** Το σύμπλεγμα αυτό αποτελείται από ένα σύνολο παράλληλων πεπλατυσμένων σάκων στους οποίους οι πρωτεΐνες, μετά τη σύνθεσή τους, τροποποιούνται και παίρνουν την τελική τους μορφή.[2,5]
3. **Λυσοσώματα:** Έχουν σφαιρικό σχήμα και περιέχουν δραστικά ένζυμα, τα οποία συντελούν στη διάσπαση ουσιών, π.χ. πρωτεϊνών, αλλά και μικροοργανισμών, όπως είναι, για παράδειγμα, τα διάφορα μικρόβια που μολύνουν τον οργανισμό μας.[2,5]
4. **Κενοτόπια:** Είναι κυστίδια που περιέχουν ένα υδατώδες υγρό. Χαρακτηριστικά κενοτόπια είναι τα πεπτικά, τα οποία συναντάμε στα ζωικά κύτταρα, και τα χυμοτόπια, τα οποία συναντάμε στα φυτικά κύτταρα. Τα πεπτικά κενοτόπια σχηματίζονται όταν εισέρχονται στο ζωικό κύτταρο τροφικά σωματίδια ή μικροοργανισμοί που, στη συνέχεια, θα

χρησιμοποιηθούν ή θα καταστραφούν. Τα χυμοτόπια αποτελούν αποθήκες θρεπτικών ουσιών για το φυτικό κύτταρο και καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του.[2,5]

5. **Μιτοχόνδρια:** Έχουν σχήμα επίμηκες, σφαιρικό ή ωοειδές και παράγουν την ενέργεια που χρειάζεται το κύτταρο. Τα μιτοχόνδρια είναι αυτοαναπαραγόμενα σωματίδια, που υπάρχουν σε διαφορετικό πλήθος, σχήμα και μέγεθος στο κυτταρόπλασμα διαφορετικών ευκαριωτικών κυττάρων. Η κυτταρική αναπνοή συμβαίνει στα κυτταρικά μιτοχόνδρια, διαδικασία η οποία απελευθερώνει ενέργεια μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, με τη βοήθεια οξυγόνου για να απελευθερωθεί ενέργεια από τις θρεπτικές ουσίες του κυττάρου (συνήθως από τη γλυκόζη) για να παραχθεί ATP. [2,5]
6. **Ριβοσώματα:** Το ριβόσωμα είναι ένα μικρό κυτταρικό σωματίδιο. Ο κύριος ρόλος του είναι η συμβολή του στη σύνθεση πρωτεϊνών. Τα ριβοσώματα αποτελούνται από πρωτεΐνες και RNA. Σε αυτά γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Τα ριβοσώματα υπάρχουν ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα ή στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. [6]



Εικόνα 1.1.2 ii Τα οργανίδια του ζωικού ευκαριωτικού κυττάρου [7]

1.2 Το γενετικό υλικό

1.2.1 Εισαγωγή

Το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic acid – DNA) αποτελεί το γενετικό υλικό στους ανθρώπινους αλλά και σχεδόν σε όλους τους οργανισμούς. Σχεδόν κάθε

κύτταρο στο σώμα ενός ατόμου έχει το ίδιο DNA. Το μεγαλύτερο μέρος του DNA βρίσκεται στον πυρήνα των κυττάρων (πυρηνικό DNA), αλλά μια μικρή ποσότητα του DNA μπορεί, επίσης, να βρεθεί στα μιτοχόνδρια.

Η γενετική πληροφορία αποθηκεύεται με τη μορφή κωδικού, ο οποίος φτιάχνεται από το συνδυασμό τεσσάρων χημικών βάσεων: την αδενίνη (A), τη γουανίνη (G), την κυτοσίνη (C), και τη θυμίνη (T). Η ακολουθία αυτών των βάσεων στο ανθρώπινο DNA καθορίζει τη διαθέσιμη πληροφορία, για την κατασκευή και τη διατήρηση ενός οργανισμού, με τον ίδιο τρόπο που τα γράμματα της αλφαβήτου εμφανίζονται σε συγκεκριμένη σειρά για να σχηματίσουν λέξεις και προτάσεις. [8]

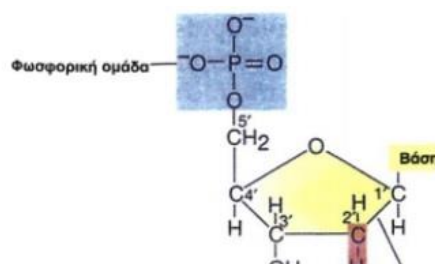
Συνοπτικά οι λειτουργίες του γενετικού υλικού είναι:

- Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας. Στο DNA (ή στο RNA των RNA ιών) περιέχονται οι πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού και οι οποίες οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια.
- Η διατήρηση και η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό, που εξασφαλίζονται με τον αυτοδιπλασιασμό του DNA.
- Η έκφραση των γενετικών πληροφοριών, που επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της σύνθεσης των πρωτεϊνών.[9]

1.2.2 Η δομή του DNA

Τον Απρίλιο του 1953, στην επιστημονική δημοσίευση των James Watson και Francis Crick παρουσιάστηκε η δομή της έλικας του DNA [10], δομή που επιβεβαιώθηκε από τα πειραματικά δεδομένα κρυσταλλογραφίας ακτινών-X των Rosalind Franklin και Maurice Wilkins [11,12]. Μάλιστα, οι James Watson, Francis Crick και Maurice Wilkins μοιράστηκαν το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1962 «για τις ανακαλύψεις τους αναφορικά με τη μοριακή δομή των νουκλεϊκών οξέων και της σημασίας τους ως κέντρου μεταφοράς πληροφοριών σε ζωντανούς οργανισμούς».[13]

Το DNA, είναι ένα μακρομόριο, που αποτελείται από νουκλεοτίδια. Κάθε νουκλεοτίδιο του DNA αποτελείται από μία πεντόζη, τη δεξοζυριβόζη, ενωμένη με μία φωσφορική ομάδα και μία αζωτούχο βάση. Στα νουκλεοτίδια του DNA η αζωτούχος βάση μπορεί να είναι μία

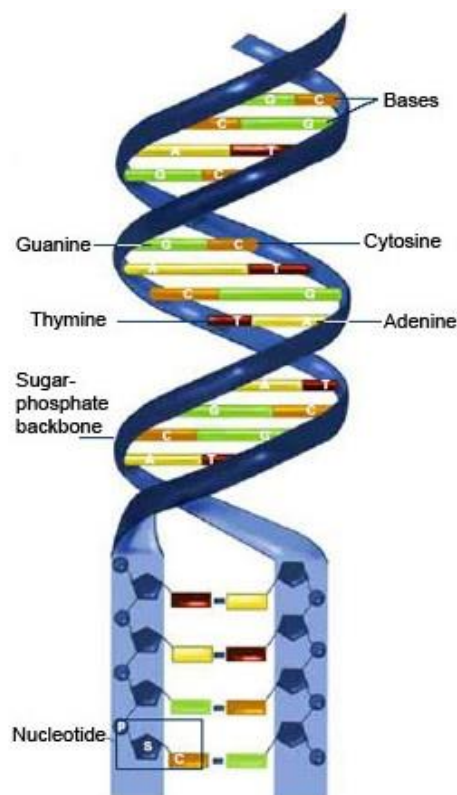


Εικόνα 1.2.2 i Νουκλεοτίδιο του DNA [9]

από τις: αδενίνη (A), γουανίνη (G), κυτοσίνη (C) και θυμίνη (T), όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχος βάση συνδέεται με τον 1' άνθρακα της δεοξυριβόζης και η φωσφορική ομάδα με τον 5' άνθρακα. Μια πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα σχηματίζεται από την ένωση πολλών νουκλεοτιδίων με ομοιοπολικό δεσμό. Ο δεσμός αυτός δημιουργείται μεταξύ του υδροξυλίου του 3' άνθρακα της πεντόζης του πρώτου νουκλεοτιδίου και της φωσφορικής ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του επόμενου νουκλεοτιδίου. Ο δεσμός αυτός ονομάζεται 3'-5' φωσφοδιεστερικός δεσμός. Με τον τρόπο αυτό η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα που δημιουργείται έχει ένα σκελετό, που αποτελείται από επανάληψη των μορίων φωσφορική ομάδα-πεντόζη-φωσφορική ομάδα-πεντόζη. Ανεξάρτητα από τον αριθμό των νουκλεοτιδίων από τα οποία αποτελείται η πολυνουκλεοτιδική αλυσίδα, το πρώτο της νουκλεοτίδιο έχει πάντα μία ελεύθερη φωσφορική ομάδα συνδεδεμένη στον 5' άνθρακα της πεντόζης του και το τελευταίο νουκλεοτίδιο της έχει ελεύθερο το υδροξύλιο του 3' άνθρακα της πεντόζης του. [9] Η διπλή έλικα συμπληρώνει μία πλήρη περιστροφή κάθε 3,4 nm και δεδομένου ότι η απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών βάσεων είναι 0,34 nm, υπάρχουν περίπου 10 ζεύγη ανά περιστροφή. [3]

Το μοντέλο της διπλής έλικας:

Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μία δεξιόστροφη διπλή έλικα. Η διπλή έλικα έχει ένα σταθερό σκελετό, που αποτελείται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας-δεοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό. Ο σκελετός αυτός είναι υδρόφιλος και βρίσκεται στο εξωτερικό του μορίου. Προς το εσωτερικό του σταθερού αυτού σκελετού βρίσκονται οι αζωτούχες βάσεις που είναι υδρόφοβες. Οι αζωτούχες βάσεις της μιας αλυσίδας συνδέονται με δεσμούς υδρογόνου με τις αζωτούχες βάσεις της απέναντι αλυσίδας με βάση τον κανόνα της



Εικόνα 1.2.2 ii Η διπλή έλικα του DNA [14]

συμπληρωματικότητας. Η αδενίνη συνδέεται μόνο με θυμίνη και αντίστροφα, ενώ η κυτοσίνη μόνο με γουανίνη και αντίστροφα. Οι δεσμοί υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ των βάσεων σταθεροποιούν τη δευτεροταγή δομή του μορίου. Ανάμεσα στην αδενίνη και τη θυμίνη σχηματίζονται δυο δεσμοί υδρογόνου, ενώ ανάμεσα στη γουανίνη και την κυτοσίνη σχηματίζονται τρεις δεσμοί υδρογόνου. Οι δύο αλυσίδες ενός μορίου DNA είναι συμπληρωματικές, και αυτό υποδηλώνει ότι η αλληλουχία της μιας καθορίζει την αλληλουχία της άλλης. Η συμπληρωματικότητα έχει τεράστια σημασία για το διπλασιασμό του DNA, μια ιδιότητα που το καθιστά το καταλληλότερο μόριο για τη διατήρηση και τη μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας. Κάθε αλυσίδα DNA μπορεί να χρησιμεύει ως καλούπι για τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλυσίδας, ώστε τελικά να σχηματίζονται δύο δίκλινα μόρια DNA πανομοιότυπα με το μητρικό μόριο. Οι δύο αλυσίδες είναι αντιπαράλληλες, δηλαδή το 3' άκρο της μίας είναι απέναντι από το 5' άκρο της άλλης.

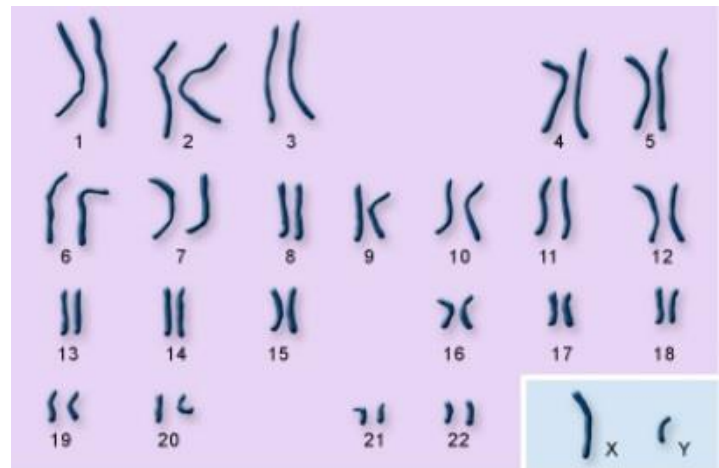
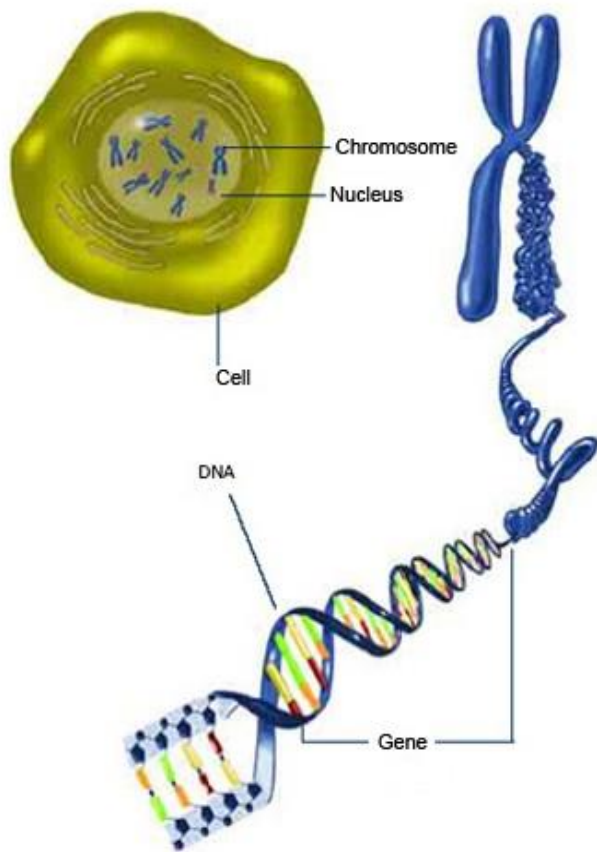
Το γενετικό υλικό ενός κυττάρου αποτελεί το γονιδίωμά του. Τα κύτταρα στα οποία το γονιδίωμα υπάρχει σε ένα μόνο αντίγραφο, όπως είναι τα προκαρυωτικά κύτταρα και οι γαμέτες των διπλοειδών οργανισμών, ονομάζονται απλοειδή. Τα κύτταρα στα οποία το γονιδίωμα υπάρχει σε δύο αντίγραφα, όπως είναι τα σωματικά κύτταρα των ανώτερων ευκαριωτικών οργανισμών, ονομάζονται διπλοειδή. Στα ευκαριωτικά κύτταρα το γενετικό υλικό κατανέμεται στον πυρήνα, στα μιτοχόνδρια και στους χλωροπλάστες. Συνήθως όμως ο όρος γονιδίωμα αναφέρεται στο γενετικό υλικό που βρίσκεται στον πυρήνα.

Το γενετικό υλικό των ευκαρυωτικών κυττάρων έχει μεγαλύτερο μήκος από αυτό των προκαρυωτικών. Το συνολικό DNA που υπάρχει σε κάθε ευκαρυωτικό κύτταρο δεν είναι ένα ενιαίο μόριο, αλλά αποτελείται από πολλά γραμμικά μόρια, ο αριθμός και το μήκος των οποίων είναι χαρακτηριστικά για τα διάφορα είδη των οργανισμών. Τα μόρια του DNA πακετάρονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν τα ινίδια χρωματίνης. Το συνολικό DNA σε κάθε διπλοειδές κύτταρο του ανθρώπου έχει μήκος περίπου 2 m και συσπειρώνεται σε τέτοιο βαθμό, ώστε να χωράει στον πυρήνα, που έχει διάμετρο δέκα εκατομμυριοστά του μέτρου.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ύστερα από ειδική επεξεργασία, τα ινίδια χρωματίνης μοιάζουν με κομπολόγια από χάντρες. Κάθε «χάντρα» ονομάζεται νουκλεόσωμα και αποτελεί τη βασική μονάδα οργάνωσης της χρωματίνης. Το νουκλεόσωμα αποτελείται από DNA μήκους 146 ζευγών βάσεων και από οκτώ μόρια πρωτεϊνών, που ονομάζονται ιστόνες. Το DNA είναι τυλιγμένο γύρω από το οκταμερές των

ιστονών. Τα νουκλεοσώματα αναδιπλώνονται με αποτέλεσμα το DNA να πακετάρεται σε μεγαλύτερο βαθμό, σχηματίζοντας τελικά τα ινίδια της χρωματίνης. Στην αναδίπλωση συμμετέχουν και άλλα είδη πρωτεϊνών. Το ανθρώπινο γονιδίωμα σε ένα απλοειδές κύτταρο (γαμέτη) αποτελείται από περίπου 3×10^9 ζεύγη βάσεων DNA (bps), που είναι οργανωμένα σε 23 χρωμοσώματα. Το ένα χρωμόσωμα κάθε ζεύγους είναι πατρικής και το άλλο μητρικής προέλευσης και ελέγχουν τις ίδιες ιδιότητες. Από τα 23 ζεύγη τα 22 είναι μορφολογικά ίδια στα αρσενικά και στα θηλυκά άτομα και ονομάζονται αυτοσωμικά χρωμοσώματα. Το 23ο ζεύγος στα θηλυκά άτομα αποτελείται από δύο X χρωμοσώματα, ενώ στα αρσενικά από ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Το Y χρωμόσωμα είναι μικρότερο σε μέγεθος από το X. Τα χρωμοσώματα αυτά ονομάζονται φυλετικά και σε πολλούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, καθορίζουν το φύλο. Στον άνθρωπο η

παρουσία του Y χρωμοσώματος καθορίζει το αρσενικό άτομο, ενώ η απουσία του το θηλυκό άτομο. Έτσι, ένα φυσιολογικό αρσενικό άτομο έχει 44 αυτοσωμικά χρωμοσώματα. [9]



Εικόνα 1.2.2 iv Τα 23 ζευγάρια χρωμοσωμάτων ενός αρσενικού ανθρώπου [17]

Εικόνα 1.2.2 iii οργάνωση του DNA σε γονίδιο και χρωμόσωμα [16]

1.3 Ο κυτταρικός κύκλος

Αν παρατηρήσουμε το γενετικό υλικό ενός ευκαρυωτικού κυττάρου, βλέπουμε ότι εμφανίζεται με διαφορετικές χαρακτηριστικές μορφές, ανάλογα με το στάδιο του κυτταρικού κύκλου.

Ως κυτταρικός κύκλος ορίζεται το διάστημα από τη στιγμή της δημιουργίας ενός κυττάρου, μέχρι τη στιγμή του θανάτου του. Στον κύκλο ζωής του κυττάρου διακρίνονται ουσιαστικά δύο περίοδοι: μια περίοδος κατά την οποία το κύτταρο δεν διαιρείται (μεσόφαση) και μία περίοδος διαίρεσης Μ (μίτωση για τα σωματικά κύτταρα και μείωση για τα γαμετοκύτταρα). Αυτός ο κύκλος ζωής του κυττάρου, μεσόφαση-διαίρεση επαναλαμβάνεται σε κάθε κυτταρική γενιά, αλλά η διάρκειά του διαφέρει πολύ στα διάφορα είδη κυττάρων. Υπάρχουν κύτταρα που διαιρούνται πολύ συχνά, όπως τα επιθηλιακά, και άλλα που διαιρούνται σπάνια ή καθόλου, όπως τα πολύ διαφοροποιημένα νευρικά κύτταρα.

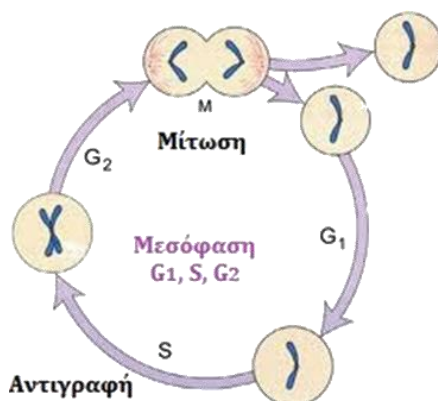
Κατά τη μεσόφαση, το κύτταρο μεταγράφει ενεργά τα γονίδια του και συνθέτει πρωτεΐνες. Επίσης, κατά τη μεσόφαση και πριν τη διαίρεση του κυττάρου, το DNA αντιγράφεται και τα χρωμοσώματα διπλασιάζονται. Η μεσόφαση υποδιαιρείται στις επιμέρους φάσεις: G1 (gap 1), S (σύνθεση) και G2 (gap 2). Στη φάση G1 (RNA και πρωτεϊνική σύνθεση) το κύτταρο αυξάνεται σε μέγεθος και αποφασίζεται η περαιτέρω πορεία του. Μπορεί είτε να ακολουθήσει τις επόμενες φάσεις του κύκλου και να διαιρεθεί, είτε να βγει εκτός κύκλου στην φάση G0 (στη φάση αυτή παραμένουν τα τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα μετά την διαφοροποίησή τους), είτε να σταματήσει προσωρινά στις φάσεις G1 ή G2 (G1- ή G2-arrest), είτε τέλος να πεθάνει πριν την ολοκλήρωση του κύκλου (απόπτωση, δηλαδή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Η επιλογή της πορείας που θα ακολουθηθεί εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το είδος του κυττάρου και το γενετικό πρόγραμμα που θα εκφράσει, αλλά επηρεάζεται σημαντικά και από το κυτταρικό μικροπεριβάλλον.

Πολλά κύτταρα στη G0 δεν πολλαπλασιάζονται χάρη στο μηχανισμό της ομοιόστασης για έλεγχο του πολλαπλασιασμού. Είναι ενεργά, αλλά εκτός κύκλου.

Για να εισέλθουν στον κύκλο χρειάζονται ένα μιτογόνο παράγοντα (συνήθως φυτοαιμαγλουτινίνη - PHA). Η φάση S είναι η φάση αντιγραφής (σύνθεσης, synthesis - S) του γενετικού υλικού. Η ολοκλήρωση της αντιγραφής του DNA οδηγεί στην τελευταία φάση της μεσόφασης, G2, όπου το κύτταρο προετοιμάζεται για τη διαίρεσή του και την είσοδό του στη φάση Μ, κατά την οποία τα χρωμοσώματα

συμπυκνώνονται (πιο ευδιάκριτη μορφή), η έκφραση των γονιδίων σχεδόν σταματά, ενώ αποδομείται το πυρηνικό περίβλημα και σχηματίζεται η μιτωτική άτρακτος από μικροσωληνίσκους και άλλες πρωτεΐνες. Τα συμπυκνωμένα χρωμοσώματα αιχμαλωτίζονται από τη μιτωτική άτρακτο και εν συνεχεία μια πλήρης ομάδα χρωμοσωμάτων μετακινείται προς κάθε άκρο του κυττάρου, ενώ γύρω από κάθε ομάδα σχηματίζεται ένα πυρηνικό περίβλημα. Στο τελικό στάδιο της Μ, το κύτταρο διαιρείται και παράγει δύο θυγατρικά κύτταρα [15].

Ο κυτταρικός κύκλος συνήθως διαρκεί 24-48 ώρες στα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών. Σημαντική είναι και η ύπαρξη σημείων ελέγχων (checkpoints: G1/S, S/G2, G2/M) τα οποία, εφόσον λειτουργούν σωστά, δεν επιτρέπουν την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου στην επόμενη φάση. Έτσι, αν ένα κύτταρο ακτινοβοληθεί στην S φάση, το σημείο ελέγχου S/G2 δεν θα επιτρέψει τη πρόοδο του κυτταρικού κύκλου στη μίτωση Μ μέχρι την τελική επιδιόρθωση των βλαβών DNA. Είσοδος του κυττάρου στην Μ με υπάρχουσες βλάβες μπορεί να οδηγήσει σε θραύσεις του γονιδιώματος και χρωμοσωματικές αλλοιώσεις (αστάθεια), αλλά και σε κυτταρικό θάνατο.



Εικόνα 1.3 i Ο κυτταρικός κύκλος [18]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ ΚΑΙ Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

2.1 Εισαγωγή στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες

Ιοντίζουσες ακτινοβολίες ονομάζονται οι ακτινοβολίες εκείνες, οι οποίες έχουν ενέργεια αρκετή ώστε αλληλοεπιδρώντας με την ύλη να προκαλούν τον ιοντισμό των ατόμων της. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες χωρίζονται σε δυο κατηγορίες: τις ηλεκτρομαγνητικές και τις σωματιδιακές ακτινοβολίες. Οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες αποτελούνται από άμαζα ουδέτερα κβάντα ενέργειας, όπως οι ακτίνες- X και οι ακτίνες- γ , ενώ τις σωματιδιακές ακτινοβολίες αποτελούν η ακτινοβολία $-a$ (πυρήνες He), η $-\beta$ (ηλεκτρόνια), τα πρωτόνια και τα νετρόνια, καθώς και ακτινοβολίες βαρέων ιόντων (π.χ.C). Όταν οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες απορροφηθούν από βιολογικά υλικά δημιουργούνται ιοντισμοί και διεγέρσεις που έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια ηλεκτρικά ουδέτερα, με ίσους αριθμούς πρωτονίων και ηλεκτρονίων, αλλά ένα ηλεκτρόνιο της εξωτερικής στιβάδας δε σχηματίζει ζεύγος (ασύζευκτο ηλεκτρόνιο), με αποτέλεσμα οι ελεύθερες ρίζες να είναι εξαιρετικά χημικώς δραστικές. Επειδή το μόριο που κυριαρχεί ποσοτικά στα βιολογικά υλικά είναι αυτό του ύδατος, είναι αυτό που κυρίως δέχεται την επίδραση της ακτινοβολίας.

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες διαχωρίζονται, επίσης, ανάλογα με την ενέργεια που εναποθέτουν κατά την πορεία τους μέσα σε ένα υλικό, σε:

- ακτινοβολίες υψηλής γραμμικής μεταβίβασης ενέργειας (high linear energy transfer high-LET) και σε
- ακτινοβολίες χαμηλής γραμμικής μεταβίβασης ενέργειας (low linear energy transfer low-LET).

Η Γραμμική Μεταβίβαση Ενέργειας (Linear Energy Transfer) ή αλλιώς LET ($=dE/dx$) ορίζεται ως η εγκάρσια εναπόθεση ενέργειας μιας ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε κάποιο υλικό. Εξαρτάται από τη φύση της ακτινοβολίας και από το υλικό. Αν η

τιμή της LET της ακτινοβολίας είναι χαμηλή (ηλεκτρόνια και φωτόνια) προκαλεί μικρό αριθμό ιοντισμών και διεγέρσεων κατά μήκος της διαδρομής της. Αντιθέτως για ακτινοβολίες με υψηλή LET (σωματίδια α, πρωτόνια, βαρέα ιόντα) παρατηρούνται πυκνοί ιοντισμοί ανά μm διαδρομής.

Ενεργειακή δόση ακτινοβολίας ορίζεται ως η ενέργεια ιοντίζουσας ακτινοβολίας W^D που απορροφάται από όγκο ύλης V και πυκνότητας ρ .

$$D = DW^D/\rho dV$$

Η μονάδα μέτρησης της δόσης στο SI είναι το $1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$

Επίσης χρησιμοποιείται η μονάδα $1\text{rad} = 100\text{erg/gr} = 10^{-2}\text{J/kg}$

Η σχέση ανάμεσα στις δύο μονάδες είναι: $1\text{Gy} = 100\text{rad}$ [20,21]

2.2 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας –γ με την ύλη

2.2.1 Εισαγωγή

Η ακτινοβολία –γ είναι ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία πολύ μεγάλης ενέργειας. Αποτελείται από φωτόνια υψηλών ενεργειών, πολύ μικρού μήκους κύματος και σαν αποτέλεσμα, πολύ υψηλής συχνότητας. Η συγκεκριμένη ακτινοβολία είναι πολύ διεισδυτική στην ύλη και για το λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για τους βιολογικούς οργανισμούς.

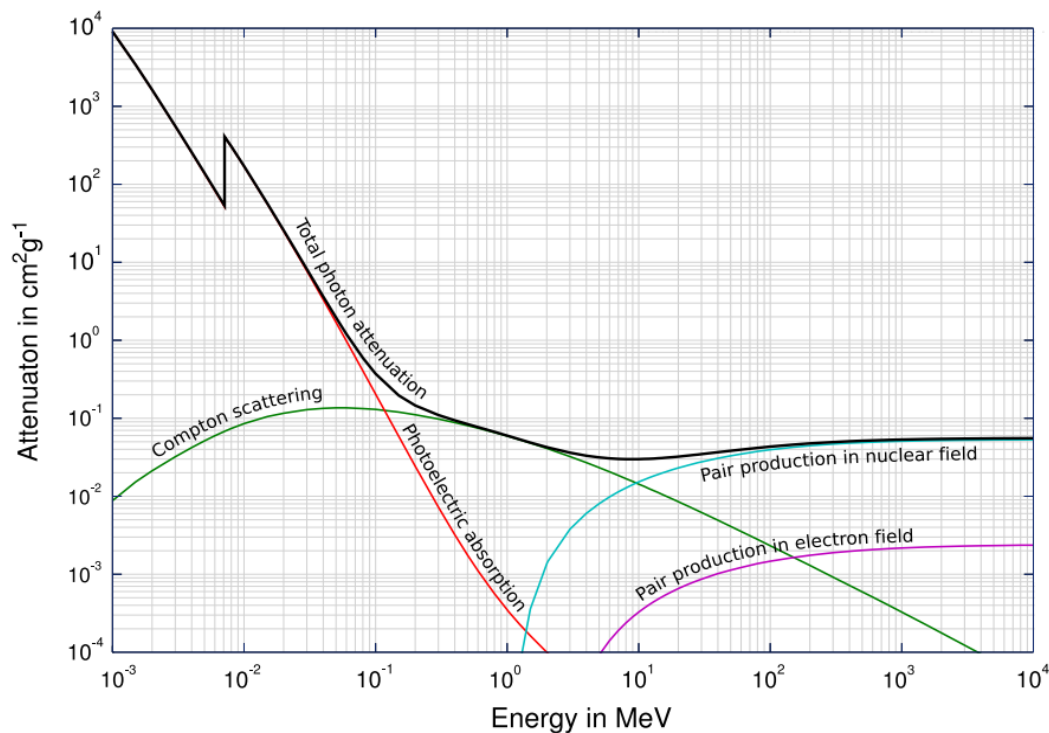
Τα άμαζα και ηλεκτρικά ουδέτερα φωτόνια των ακτινών –γ εκπέμπονται από ασταθείς πυρήνες στη μετάβαση τους από μια υψηλότερη σε μια χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση, διαδικασία που ονομάζεται διάσπαση –γ και πολύ συχνά συνοδεύει άλλα είδη διασπάσεων, όπως η –α και η –β διάσπαση.

Η διάκριση μεταξύ των ακτινών X, που είναι επίσης ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, και της ακτινοβολίας –γ, σύμφωνα με τη σύγχρονη θεώρηση είναι ότι οι ακτίνες X εκπέμπονται από ηλεκτρόνια έξω από τον πυρήνα, ενώ οι ακτίνες –γ εκπέμπονται από τον πυρήνα.

Παρά το μεγάλο αριθμό των γνωστών μας αλληλεπιδράσεων, η αλληλεπίδραση των φωτονίων με την ύλη γίνεται κυρίως μέσω τριών μηχανισμών αλληλεπίδρασης: το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και τη δίδυμη γένεση.

Δευτερεύουσας σημασίας αλληλεπιδράσεις αποτελούν η σκέδαση Rayleigh, η σκέδαση Thomson και η φωτοπυρηνική αλληλεπίδραση. Κάθε μια από αυτές τις διαδικασίες συμβαίνει με διαφορετική μορφή. Διαφορετικοί τύποι σκεδάσεων συμβαίνουν ανάλογα με τις κβαντομηχανικές ιδιότητες των φωτονίων –γ. Τα ζευγάρια ηλεκτρονίου – ποζιτρονίου μπορούν να σχηματιστούν μέσα στο πεδίο ενός

πυρήνα και σε αυτό ενός ηλεκτρονίου. Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μπορεί να «διώξει» ατομικά ηλεκτρόνια, ενώ η φωτοπυρηνική αλληλεπίδραση μπορεί να «διώξει» στοιχειώδη σωματίδια από τον πυρήνα. [22],[23]



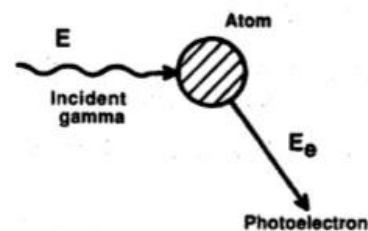
Εικόνα 2.2.1 η Συνολική εξασθένιση ακτινοβολίας γ στον σίδηρο για όλα τα φαινόμενα [24]

2.2.2 Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

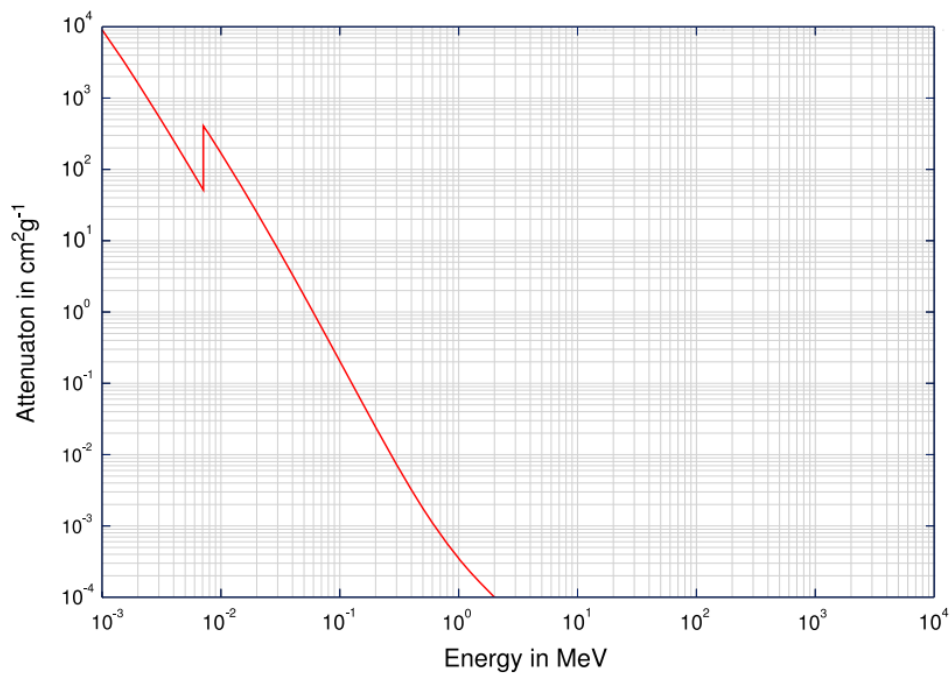
Κατά το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ένα φωτόνιο αλληλοεπιδρά με ένα τροχιακό ηλεκτρόνιο ενός ατόμου, με αποτέλεσμα την εκπομπή του. Το ηλεκτρόνιο (συνήθως του Κ-φλοιού, για φωτόνια ενέργειας μεγαλύτερης από 0.5MeV) λαμβάνει ενέργεια από το φωτόνιο και διαφεύγει της τροχιάς του. Απαραίτητη προϋπόθεση για να συμβεί η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση είναι η ενέργεια του φωτονίου να είναι μεγαλύτερη από την ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου. Τότε το εκπεμπόμενο ηλεκτρόνιο αφού διαφύγει από την τροχιά του, αποκτά κινητική ενέργεια:

$$E_e = E_\gamma - E_b.$$

όπου $E_\gamma = h \cdot \nu$ είναι η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου και E_b η ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου.



Εικόνα 2.2.2 η φωτοηλεκτρικό φαινόμενο [22]



Εικόνα 2.2.2 ii Εξασθένηση ακτινοβολίας γ στο σίδηρο λόγω του φωτοηλεκτρικού φαινομένου [24]

Συνέπεια της φωτοηλεκτρικής αλληλεπίδρασης, είναι η δημιουργία μιας κενής θέσης σε μία από τις δέσμιες στιβάδες, από όπου έφυγε το φωτοηλεκτρόνιο. Αυτή η θέση γρήγορα θα καλυφθεί από ένα ηλεκτρόνιο ανώτερου φλοιού που έχει μικρότερη ενέργεια σύνδεσης, κάτι που θα έχει σαν αποτέλεσμα:

α) είτε να εκπεμφθούν χαρακτηριστικές δευτερεύοντες ακτίνες X ενέργειας ίσης με τη διαφορά των ενεργειών σύνδεσης των δύο φλοιών

$$E_X = E_{b1} - E_{b2} \quad \text{όπου } E_{b1} > E_{b2}$$

β) είτε το φωτόνιο που θα εκπεμφθεί από τη διαφορά ενέργειας ανάμεσα στους δύο φλοιούς θα απορροφηθεί από κάποιο ηλεκτρόνιο του ίδιου ατόμου, δημιουργώντας ένα νέο φωτοηλεκτρόνιο. (ηλεκτρόνιο Auger)

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο παρουσιάζει ισχυρή εξάρτηση από τον ατομικό αριθμό και την ενέργεια του φωτονίου. Παρακάτω φαίνεται η σχέση που εκφράζει την πιθανότητα να πραγματοποιηθεί το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο:

$$\tau_{(\text{photoelectric})} = \text{constant} \times Z^N / E^{3.5}$$

όπου Z ο ατομικός αριθμός του υλικού στόχου και E η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου.

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός μεταφοράς ενέργειας για φωτόνια ενεργιών κάτω από 50keV, αλλά είναι πολύ μικρότερης σημασίας σε υψηλότερες ενέργειες. [19], [22]

2.2.3 Η σκέδαση Compton

Η σκέδαση Compton είναι η διαδικασία κατά την οποία μια ακτίνα γ αλληλοεπιδρά με ένα ελεύθερο ή ασθενώς δέσμιο ηλεκτρόνιο ($E_\gamma \gg E_b$) και μεταφέρει μέρος της ενέργειας του στο ηλεκτρόνιο. Το ηλεκτρόνιο γίνεται ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο με κινητική ενέργεια ίση με τη διαφορά της χαμένης ενέργειας του φωτονίου και της ενέργειας σύνδεσης του ηλεκτρονίου. Επειδή η ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου είναι πολύ μικρή σε σχέση με την ενέργεια της ακτίνας γ , η κινητική ενέργεια του ηλεκτρονίου είναι σχεδόν ίση με την ενέργεια που έχασε το φωτόνιο.

$$E_e = E_\gamma - E'$$

Δύο σωματίδια φεύγουν από το σημείο αλληλεπίδρασης: το ελεύθερο ηλεκτρόνιο και το σκεδαζόμενο φωτόνιο γ . Οι διευθύνσεις του ηλεκτρονίου και του σκεδαζόμενου φωτονίου εξαρτώνται από εξαρτώνται από το ποσό της ενέργειας που μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασης. Παρακάτω βλέπουμε τη σχέση από την οποία προκύπτει η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου.

$$E' = m_0c^2 / (1 - \cos \phi + m_0c^2/E)$$

όπου :

E_e = η ενέργεια του σκεδαζόμενου ηλεκτρονίου

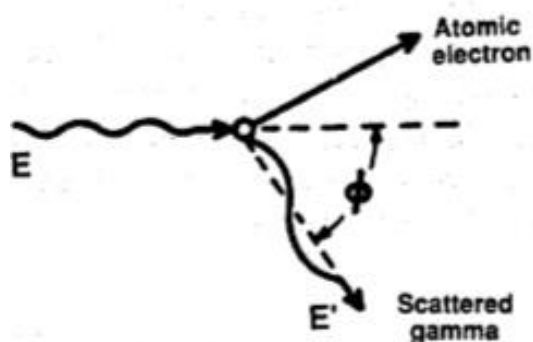
E_γ = η ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου

E' = η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου

ϕ = η γωνία μεταξύ της κατεύθυνσης του προσπίπτοντος και του

σκεδαζόμενου φωτονίου

m_0c^2 = η ενέργεια ηρεμίας του ηλεκτρονίου = 511 keV

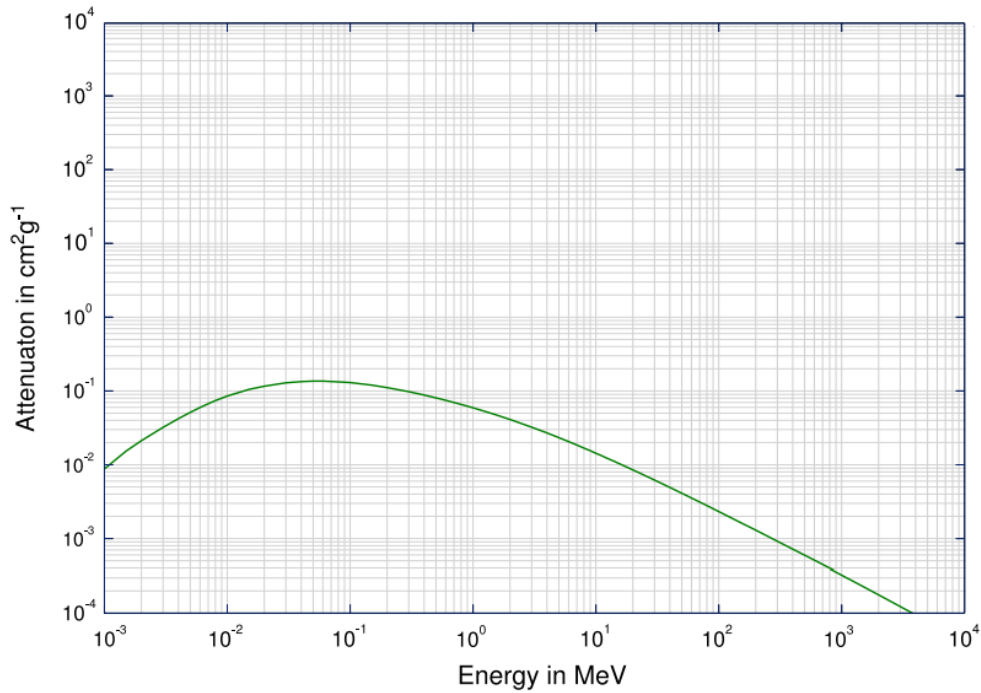


Εικόνα 2.2.3 η Σκέδαση Compton [22]

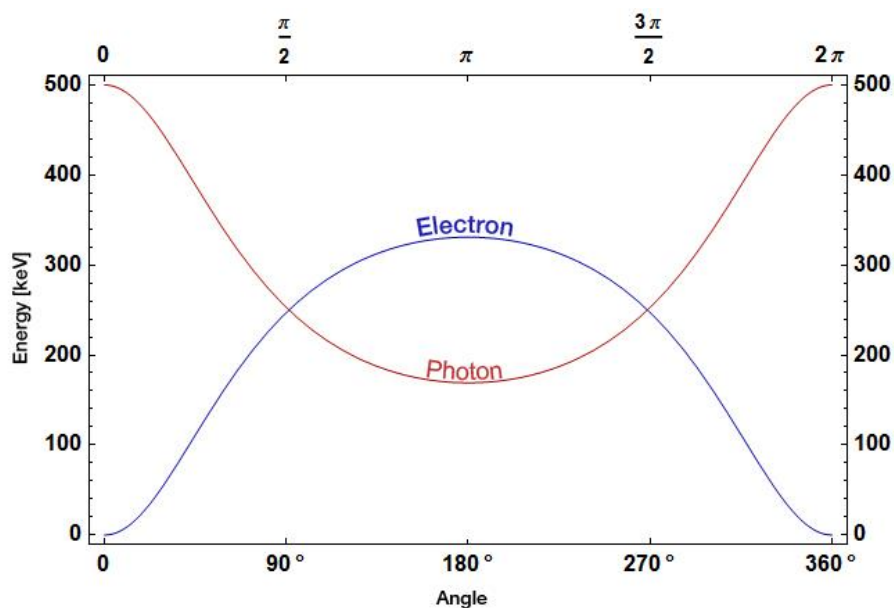
Η ενέργεια E' έχει ελάχιστο για την κατά μέτωπο σύγκρουση όπου το φωτόνιο σκεδάζεται κατά 180° και το ηλεκτρόνιο προχωράει ευθεία στη διεύθυνση του προσπίπτοντος φωτονίου.

$$E'(\min) = m_0c^2 / (2 + m_0c^2/E) \\ \simeq m_0c^2/2 = 256 \text{ keV}; \text{ if } E \gg m_0c^2/2 .$$

$$E_e(\max) = E / [1 + m_0c^2/(2E)] \\ \simeq E - m_0c^2/2 = E - 256 \text{ keV}; \text{ if } E \gg m_0c^2/2$$



Εικόνα 2.2.3 ii Εξασθένηση ακτινοβολία γ στον σίδηρο λόγω της σκέδασης Compton φωτονίων από ατομικά ηλεκτρόνια [24]

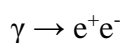


Εικόνα 2.2.3 iii Ενέργειες ενός φωτονίου 500 keV και του αντίστοιχου ηλεκτρονίου μετά τη σκέδαση Compton [26]

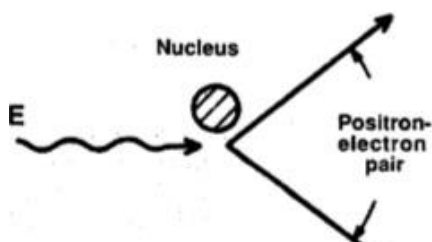
Για τους βιολογικούς ιστούς, η σκέδαση Compton αποτελεί το κυρίαρχο φαινόμενο για το εύρος ενεργειών 100keV – 10MeV. Η πιθανότητα να πραγματοποιηθεί αυτή η αλληλεπίδραση μειώνεται όσο αυξάνεται η ενέργεια των φωτονίων σε μεγαλύτερες τιμές. [22], [27]

2.2.4 Δίδυμη Γένεση

Δίδυμη γένεση ονομάζεται η διαδικασία κατά την οποία ένα φωτόνιο απορροφάται παράγοντας ένα ζεύγος ηλεκτρονίου – ποζιτρονίου. Απαραίτητες προϋποθέσεις για να συμβεί η διαδικασία αυτή, είναι το φωτόνιο να είναι ενέργειας τουλάχιστον 1.022 MeV, δηλαδή όσο δύο μάζες ηρεμίας ηλεκτρονίου (=511 keV) και επίσης, το φωτόνιο να βρίσκεται στην περιοχή ενός ισχυρού ηλεκτρομαγνητικού πεδίου ενός πυρήνα ή ενός ηλεκτρονίου.



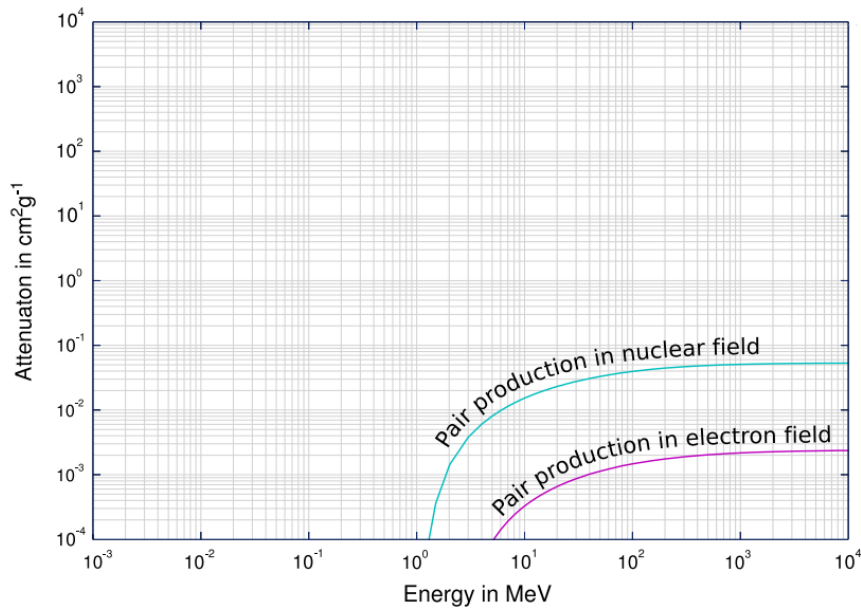
Τα δύο παραγόμενα σωματίδια κινούνται προς αντίθετες κατευθύνσεις για να διατηρηθεί η ορμή του συστήματος. Αν η ενέργεια του φωτονίου υπερβαίνει τα 1.022 MeV, η παραπάνω ενέργεια μοιράζεται ανάμεσα στο ηλεκτρόνιο και στο ποζιτρόνιο σαν κινητική ενέργεια.



Εικόνα 2.2.4 η Δίδυμη γένεση [22]

Το ηλεκτρόνιο και το ποζιτρόνιο που παράγονται από την δίδυμη γένεση επιβραδύνονται γρήγορα από τον απορροφητή. Αφού χάσει την κινητική του ενέργεια, το ποζιτρόνιο συνδυάζεται με ένα ηλεκτρόνιο σε μια διαδικασία εξαϋλωσης, απελευθερώνοντας δύο φωτόνια γ ενέργειας 0.511 MeV το καθένα. Αυτά τα χαμηλοενεργειακά φωτόνια μπορεί να αλληλοεπιδράσουν περαιτέρω με το υλικό απορρόφησης ή να διαφύγουν από αυτό.

Η δίδυμη γένεση είναι αδύνατη για φωτόνια ενέργειας μικρότερης από 1.022 MeV. Πάνω από αυτό το κατώφλι, η ενεργός διατομή της δίδυμης γένεσης αυξάνεται σε αναλογία με το τετράγωνο του ατομικού αριθμού $\sigma_p \sim Z^2$ και με την ενέργεια των φωτονίων. Ο μηχανισμός γίνεται σημαντικός σε ενέργειες πάνω από 5 MeV. [22], [28]



Εικόνα 2.2.4 Η Εξασθένηση ακτινοβολίας γ στον σίδηρο λόγω της δίδυμης γένεσης στο πεδίο του πυρήνα και στο πεδίο του ηλεκτρονίου [24]

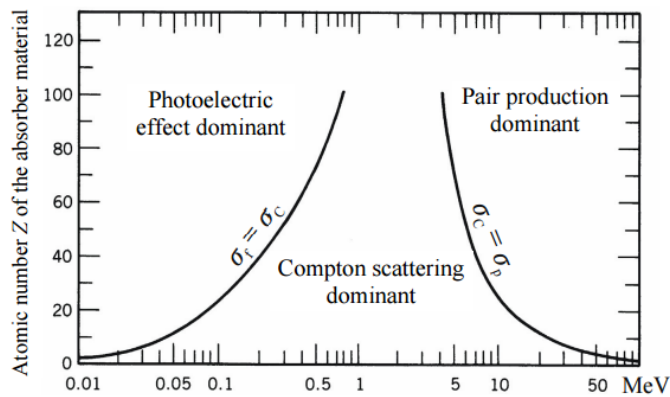
2.2.5 Απόσβεση ακτινών γ

Η συνολική ενεργός διατομή της αλληλεπίδρασης των ακτινών γ με ένα υλικό είναι ίση με το άθροισμα των ενεργών διατομών των τριών μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω.

$$\sigma = \sigma_f + \sigma_c + \sigma_p$$

- σ_f : φωτοηλεκτρικό φαινόμενο
- σ_c : σκέδαση Compton
- σ_p : δίδυμη γένεση

Οι τρεις μηχανισμοί αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας γ με την ύλη που περιεγράφηκαν παραπάνω, όλοι συνεισφέρουν στο συνολικό συντελεστή απόσβεσης.



Εικόνα 2.2.5 Η σχετική σημασία των διάφορων μηχανισμών της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας γ με την ύλη [29]

Η σχετική σημασία των τριων μηχανισμών εξαρτάται από την ενέργεια της ακτινοβολίας γ και από τον ατομικό αριθμό του απορροφητή.

Η απορρόφηση ακτινοβολίας γ από ένα υλικό κάποιου πάχους μπορεί να περιγραφεί από την παρακάτω εξίσωση:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

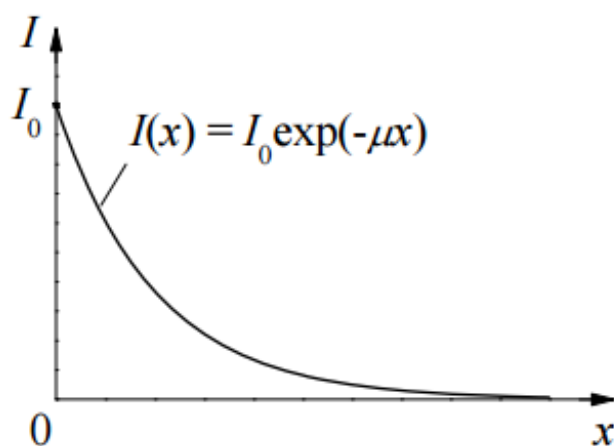
, όπου:

I είναι η ένταση της ακτινοβολίας σε βάθος x

I_0 είναι η ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας γ

x το πάχος του υλικού του απορροφητή (cm)

μ είναι ο γραμμικός συντελεστής απόσβεσης (cm^{-1}) και είναι ίσος με:



Εικόνα 2.2.5 Η εξάρτηση της έντασης της γ - ακτινοβολίας από το πάχος του απορροφητή. [29]

$$\mu = \tau(\text{photoelectric}) + \sigma(\text{Compton}) + \kappa(\text{pair})$$

, όπου

$\tau(\text{photoelectric})$ είναι ο συντελεστής απόσβεσης του φωτοηλεκτρικού φαινομένου

$\sigma(\text{Compton})$ είναι ο συντελεστής απόσβεσης της σκέδασης Compton

$\kappa(\text{pair})$ είναι ο συντελεστής απόσβεσης της δίδυμης γένεσης [22], [29]

2.3 Αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τους

βιολογικούς ιστούς

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες εισχωρούν στους βιολογικούς ιστούς και δημιουργούν ιονισμό των ατόμων τους. Το βάθος στο οποίο εισέρχεται η ακτινοβολία μέσα στο βιολογικό ιστό εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της ακτινοβολίας.

Σημαντικά μεγέθη για τη μελέτη της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με τους βιολογικούς ιστούς, εκτός από αυτά που έχουν αναφερθεί ήδη για την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας γενικά με την ύλη είναι τα παρακάτω.

- **Η ισοδύναμη δόση** είναι η απορροφούμενη δόση στον ιστό ή το όργανο (D_T) σταθμισμένη για το είδος και την ποιότητα της ακτινοβολίας (W_R)

$$H_T = W_R D_T$$

Οι μονάδα που χρησιμοποιούμε στο SI είναι: 1 Sievert (Sv) = 1J/kg

$$1 \text{ Sievert(Sv)} = 100 \text{ rem}$$

- **Η ενεργός δόση** είναι το άθροισμά των ισοδύναμων δόσεων (H_T) στους διαφόρους ιστούς και όργανα, καθεμιά πολλαπλασιασμένη με τον κατάλληλο συντελεστή στάθμισης ιστού (W_T).

$$E = \sum W_T H_T$$

όπου $H_T = W_R D_T$

Μονάδα μέτρησης είναι και εδώ το 1 Sievert (Sv). [21]

Ιστός ή όργανο W_T	W_T
Γεννητικοί αδένες	0.20
Μυελός οστών	0.12
Κόλον	0.12
Πνεύμονας	0.12
Στόμαχος	0.12
Κύστη	0.05
Μαστός	0.05
Ήπαρ	0.05
Οισοφάγος	0.05
Θυρεοειδής	0.05
Δέρμα	0.01
Επιφάνεια οστού	0.01
Λοιπά	0.05

Εικόνα 2.3 *ο Συντελεστές στάθμισης των ιστών W_T [21]*

- **Η Σχετική Βιολογική Αποτελεσματικότητα (Relative Biological Effectiveness) RBE** ορίζεται ως ο λόγος της δόσης μιας ακτινοβολίας αναφοράς προς τη δόση προς τη δόση της ακτινοβολίας υπό δοκιμή, η οποία θα επαγάγει το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα. [21]

$$RBE = \frac{D(\text{standard radiation})}{D(\text{radiation to be examined})}$$

2.3.1 Στάδια αλληλεπίδρασης ακτινοβολίας και βιολογικής ύλης

Η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με τη βιολογική ύλη γίνεται σε 4 βασικά στάδια:

- Φυσικό στάδιο
- Φυσικοχημικό στάδιο
- Χημικό στάδιο
- Βιολογικό στάδιο [20] ,[30]

ΦΥΣΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

Στο στάδιο αυτό η μεταφορά ενέργειας πραγματοποιείται σε χρόνο μικρότερο των 10^{-18} s αλλά η κατανομή της στο χώρο εξαρτάται από το είδος και την ενέργεια της iontίζουσας ακτινοβολίας.

Αν η τιμή της LET (Linear Energy Transfer – $LET = dE/dx$) είναι χαμηλή (π.χ. φωτόνια και ηλεκτρόνια) προκαλεί μικρό αριθμό ionτισμών και διεγέρσεων ανά μm διαδρομής. Αντιθέτως, για ακτινοβολίες με υψηλή LET (σωματίδια α , πρωτόνια ή βαρέα ιόντα) παρατηρούνται πυκνοί ionτισμοί ανά μm διαδρομής. Η ενέργεια που μεταφέρεται σε ένα μικτού όγκου βιολογικό υλικό, δεν είναι η ίδια για όλους τους στόχους και τα μόρια που το αποτελούν. Η μέση τιμή της ενέργειας που μεταφέρεται στο βιολογικό υλικό είναι η απορροφούμενη δόση. [20]

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

Σε αυτό το στάδιο τα διεγερμένα – ionτισμένα μόρια έχουν δευτερογενείς αντιδράσεις και σχηματίζουν νέα σταθερά ή ασταθή μόρια ή ελεύθερες ρίζες. Το στάδιο αυτό έχει διάρκεια της τάξης των 10^{-11} s. [20]

ΧΗΜΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

Στο χημικό στάδιο οι παραγόμενες κατά το φυσικοχημικό στάδιο ελεύθερες ρίζες και τα ηλεκτρόνια διαχέονται στο σύστημα σχηματίζοντας είτε διμερή προϊόντα είτε αντιδρούν με τα μόρια του συστήματος και έχει διάρκεια περί τα 10^{-8} s. [20]

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

Αμέσως μετά το χημικό στάδιο αρχίζει η εμφάνιση ενζυμικών μηχανισμών που δρουν επιδιορθωτικά στους μοριακούς σχηματισμούς που υπέστησαν βλάβη. Η διαδικασία της επιδιόρθωσης διαρκεί κατά το κύριο μέρος της από 15min – 3h και ολοκληρώνεται σε 24 – 48 περίπου ώρες. Στην περίπτωση που η βλάβη είναι αδύνατον να επιδιορθωθεί, τα κύτταρα οδηγούνται είτε στη δημιουργία μεταλλάξεων ή/και σε κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης.

Το βιολογικό στάδιο, μπορεί, επίσης, να διακριθεί σε δύο μέρη:

- **το κυτταρικό**, όπου παρατηρείται κυτταρικός θάνατος, μεταλλάξεις, αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης, βλάβες ιστών και αποκατάσταση των βλαβών ιστών. Το στάδιο αυτό έχει διάρκεια από κάποιες ώρες μέχρι κάποιους μήνες.
- **το συστημικό**, όπου παρατηρούνται ορμονικά αποτελέσματα, ανοσολογικές αντιδράσεις, βλάβες αγγείων, λειτουργικές βλάβες και καρκινογένεση. Το στάδιο αυτό έχει διάρκεια ακόμα και κάποια έτη. [25], [32], [33]

2.3.2 Άμεσο και έμμεσο επίπεδο δράσης της ακτινοβολίας

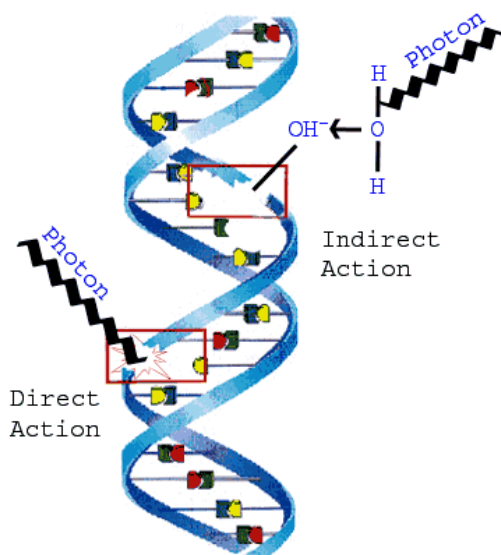
Άμεσο επίπεδο

Ως άμεσο επίπεδο χαρακτηρίζουμε τη δράση μιας ακτινοβολίας όταν το ίδιο το μόριο που δέχτηκε την ακτινοβολία υφίσταται τη χημική μεταβολή. Ο όρος αναφέρεται σε αλληλεπιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με άτομα σημαντικών οργανικών πολυμερών μορίων του κυττάρου, όπως ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA και κυρίως το DNA. Η άμεση δράση των ακτινοβολιών στα βιολογικά μακρομόρια εκδηλώνεται συνήθως με διάσπαση ή χημική αλλοίωση του μορίου, μέσω θραύσης των χημικών δεσμών. Η απώλεια ενός ατόμου υδρογόνου ή ενός μεθυλίου (-CH₃) έχει ως αποτέλεσμα ή την παραγωγή ελεύθερων οργανικών ριζών που μπορεί κατά τη διάχυσή τους να συνδεθούν μεταξύ τους, ή τη διάσπαση του οργανικού μορίου σε δύο μικρότερα σταθερά μόρια. Τα μόρια που δημιουργούνται έχουν διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά. [25], [32], [33]

Έμμεσο επίπεδο

Ως έμμεσο επίπεδο χαρακτηρίζουμε τη δράση μιας ακτινοβολίας όταν το μόριο που υφίσταται τη χημική μεταβολή δεν έχει δεχθεί άμεσα την ακτινοβολία, αλλά μέσω δευτερογενών αντιδράσεων. Συγκεκριμένα, αναφερόμαστε στην πρόκληση βιολογικής βλάβης λόγω της χημικής αντίδρασης σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού, την αλληλεπίδραση δηλαδή της ακτινοβολίας με άτομα μορίων νερού, το οποίο αφθονεί στα βιολογικά συστήματα. Δεδομένου ότι ο χρόνος ζωής των ριζών είναι πολύ μικρός (10^{-5} s) είναι φανερό πως η μεταβίβαση ενέργειας στα μακρομόρια θα πρέπει να γίνεται μέσα στο χρόνο αυτό. [25], [32], [33]

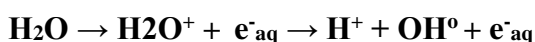
Το άμεσο και το έμμεσο επίπεδο της δράσης της ακτινοβολίας έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία πρωτογενών χημικών μεταβολών στα μακρομόρια αυτά. [33]



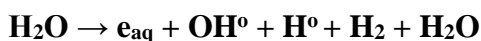
Εικόνα 2.3.2 η Επαγωγή βλάβης στο DNA λόγω έμμεσης και άμεσης δράσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας [97]

Ραδιόλυση του ύδατος

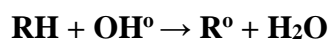
Το κυρίαρχο στοιχείο στα βιολογικά υλικά είναι αυτό του ύδατος και για αυτό το λόγο οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες αλληλοεπιδρούν με αυτό κυρίως. Κατά την αλληλεπίδραση αυτή, σχηματίζονται ιονισμένα μόρια νερού (H_2O^+), διεγερμένα μόρια νερού (H_2O^*) και υπό-διεγερμένα ηλεκτρόνια (e^-). Τα ιονισμένα μόρια του νερού διασπώνται άμεσα παράγοντας ένα κατιόν υδρογόνου και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH^\bullet), ενώ τα διεγερμένα μόρια (H_2O^*) μπορεί είτε να αποδιεγερθούν, είτε να διασπαστούν σε μια ελεύθερη ρίζα υδρογόνου (H^\bullet) και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH^\bullet).



Συνοπτικά, η ραδιόλυση του ύδατος περιγράφεται από την εξίσωση



Οι ελεύθερες ρίζες OH^\bullet , είναι ασταθείς και εξαιρετικά δραστικές, γι αυτό και η εμβέλεια τους είναι μικρότερη από 100 Angstroms. Εάν ένα οργανικό μόριο, RH (π.χ. DNA), βρεθεί μέσα στην τροχιά των ελεύθερων ριζών θα συμβούν αντιδράσεις της μορφής:



θα παραχθούν δηλαδή οργανικές ρίζες R^\bullet , που ως ασταθείς και με υψηλό ενεργειακό περιεχόμενο, θα μετασηματιστούν γρήγορα προκαλώντας μεταβολή - βλάβη στη δομή του οργανικού μορίου. [20] , [35]

2.3.3 Βλάβες του DNA και επιδιορθώσεις

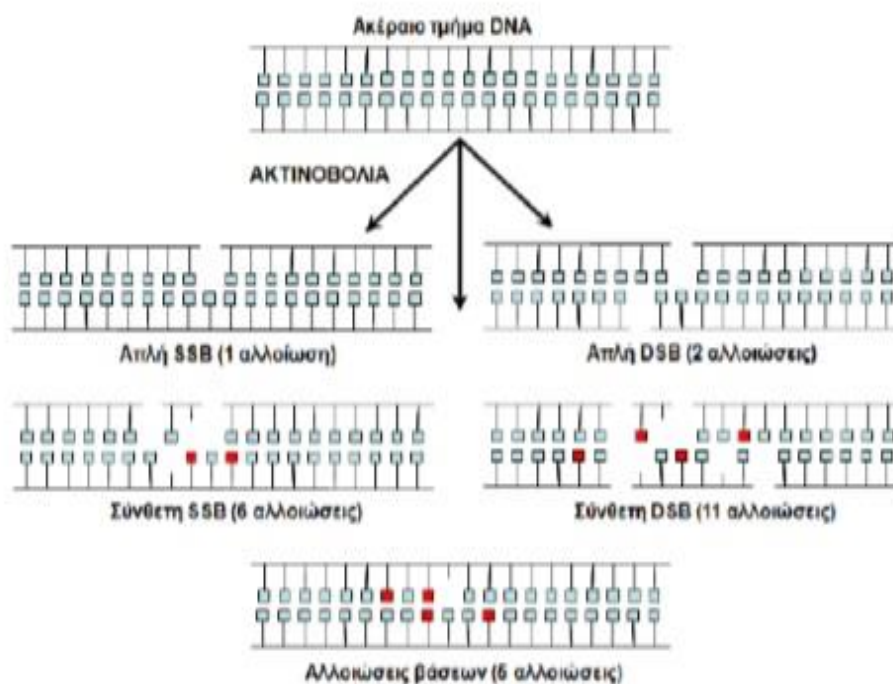
Το DNA αποτελεί ένα κρίσιμο στόχο για τις βιολογικές επιπτώσεις (κυτταρική θνησιμότητα, μεταλλάξεις, καρκινογένεση) οξειδωτικών διεργασιών, οι οποίες εξαρτώνται από διάφορους φυσικούς και χημικούς παράγοντες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία και πληθώρα περιβαλλοντικών καρκινογόνων. [36]

Αναφορικά με τις βιολογικές επιδράσεις των ιοντιζουσών ακτινοβολιών, το DNA αποτελεί το σημαντικότερο ενδοκυτταρικό στόχο, κυρίως λόγω του μεγέθους, της πολυπλοκότητας και της δομής του. Οι βλάβες που προκαλούνται στο DNA από τις ιοντιζουσες ακτινοβολίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- τις **στοχευμένες**, που προκύπτουν από την άμεση και απ' ευθείας έκθεση κυττάρων στην ακτινοβολία
- τις **μη στοχευμένες**, που προκύπτουν με έμμεσο τρόπο, μέσω διαφόρων παραγόντων που παράγονται και εκλύονται από τα κύτταρα.

Κάθε αλλαγή στη δομή του DNA και επομένως στο γενετικό κώδικα μπορεί να ερμηνεύσει ποιοτικά τη βιολογική επίδραση των ακτινοβολιών. [38], [41] Οι πιθανές βλάβες του DNA [20] που προέρχονται από ακτινοβόληση με ιοντιζουσα ακτινοβολία παρατίθενται παρακάτω:

1. Τυπογραφικά λάθη της πολυμεράσης κατά την αντιγραφή του DNA
2. Σπάσιμο ενός κλώνου της αλυσίδας (Single Strand Break – SSB)
3. Διπλό σπάσιμο της αλυσίδας (σπάσιμο και των δύο κλώνων – Double Strand Break – DSB). Εάν η ακτινοβολία προσβάλει και τους δύο κλώνους ταυτόχρονα και μάλιστα στην ίδια θέση τότε οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης του κυττάρου δεν μπορούν να λειτουργήσουν με ακρίβεια. Τέτοιου είδους θραύσεις και ακολουθούμενες με λανθασμένη αντικατάσταση βάσεων μπορούν να οδηγήσουν σε μεταλλαγές που μεταφέρονται στους απογόνους (αν γίνονται σε γενετικά κύτταρα) ή προκαλούν καρκινογένεση στο ίδιο το άτομο (αν γίνονται σε σωματικά κύτταρα).
4. Αλλοίωση μιας βάσης (οξειδώσεις, μεθυλιώσεις, αποπουρινώσεις, απαμινώσεις)
5. Απώλεια μιας βάσης (αβασικά σημεία – AP sites)
6. Σπάσιμο δεσμού υδρογόνου μεταξύ των δύο αλυσίδων
7. Εγκάρσιες συνδέσεις μεταξύ των ελίκων (διαδεσμοί – crosslinks)



Εικόνα 2.3.3 *ι Οι σημαντικότερες επαγόμενες βλάβες DNA [39]*

Η βλάβη που συσχετίζεται καλύτερα με τα βιολογικά αποτελέσματα της ιοντίζουσας ακτινοβολίας και ειδικότερα με τον κυτταρικό θάνατο, είναι οι δίκλωνες θραύσεις του DNA (DSBs). Ακόμα και για ακτινοβολίες χαμηλού LET, η αύξηση της απώλειας ενέργειας των δευτερογενών φορτισμένων ηλεκτρονίων στο τέλος της τροχιάς τους μπορεί να οδηγήσει σε σύνθετες ή αλλιώς ομαδοποιημένες βλάβες του DNA (clustered DNA damage) [37], οι οποίες περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες δίκλωνες θραύσεις [42], καθώς και αρκετές μονόκλωνες και βλάβες βάσεων. Τέτοιες εστίες σύνθετης βλαβών αντιπροσωπεύουν το 50% έως και 90% της συνολικής βλάβης του DNA κατά την ακτινοβολία με χαμηλού και υψηλού LET ακτινοβολία αντίστοιχα και είναι πιο δύσκολο να επιδιορθωθούν σε σχέση με μία μεμονωμένη βλάβη. [38], [41], [43] Το γεγονός αυτό υποδεικνύει επίσης μια πιθανώς σημαντική διαφορά μεταξύ της βλάβης στο DNA από ιοντίζουσα ακτινοβολία και από άλλους παράγοντες (αυθόρμητες μεταλλάξεις, χημικοί και βιολογικοί παράγοντες), καθώς η πρώτη φαίνεται να είναι κυρίως σύνθετη και εστιασμένη, ενώ η δεύτερη τυχαία κατανομημένη και σχετικά απλή. [42]

Μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών DNA

Τα κύτταρα διαθέτουν ένα μεγάλο αριθμό μηχανισμών που είναι επιφορτισμένοι με την διόρθωση των βλαβών του DNA, οι οποίες διαφορετικά θα ήταν θνησιγόνες ή θα άλλαζαν το DNA προκαλώντας ζημιογόνες μεταλλάξεις. [3]

Οι πιο βασικοί [20] από αυτούς είναι οι εξής:

- **Mismatch Repair (MMR)**

Διορθώνει τα λεγόμενα λάθη τοποθέτησης ενός νουκλεοτιδίου ή "τυπογραφικά λάθη", που εμφανίζονται κατά την αντιγραφή του DNA.

- **Base Excision Repair (BER)**

Διορθώνει κυρίως αλλοιώσεις μιας μόνο βάσης νουκλεοτιδίου (οξειδωση, μεθυλίωση, αποπουρίνωση ή απαμίνωση) και μονόκλωνες θραύσεις (SSBs). Αποτελεί κύριο μηχανισμό για ιοντίζουσες ακτινοβολίες και ειδικά για χαμηλές δόσεις (<1 Gy).

- **Nucleotide Excision Repair (NER)**

Διορθώνει βλάβες, οι οποίες παραμορφώνουν (bulk lesion) το σχήμα της διπλής έλικας του DNA, όπως ο σχηματισμός διμερών πυριμιδινών (pyrimidine dimers) και ομοιοπολική πρόσδεση ογκωδών χημικών ομάδων (συμμετοχή των XP proteins). Διορθώνει, επίσης, αλλοιώσεις που εκτείνονται συνήθως σε δύο ή περισσότερα νουκλεοτίδια (για παράδειγμα διμερή θυμίνης) και την προσθήκη ογκωδών μορίων (UV ακτινοβολίες).

- **Homologous Recombination (HR)**

Είναι ένας τύπος γενετικού μηχανισμού κατά τον οποίο νουκλεοτιδικές ακολουθίες ανταλλάσσονται μεταξύ δύο παρόμοιων ή πανομοιότυπων μορίων DNA. Χρησιμοποιείται ευρέως από τα κύτταρα για την ακριβή επιδιόρθωση δίκλωνων θραύσεων DNA (DSBs).

Αν και οι ομόλογες επανασυνδέσεις διαφέρουν ανάμεσα σε διαφορετικούς οργανισμούς και τύπους κυττάρων, οι περισσότερες μορφές εμπεριέχουν τα ίδια βασικά βήματα. Αφού συμβεί μία DSB, τμήματα του DNA γύρω από τις 5' άκρες της θραύσης κόβονται σε μια διαδικασία που ονομάζεται εκτομή (resection). Στο επόμενο βήμα, το βήμα σκέλους εισβολής, ένα παρόμοιο ή πανομοιότυπο άθραυστο μόριο DNA με το προεξέχον 3' άκρο του σπασμένου DNA παρεμβάλλεται. Μετά το βήμα σκέλους εισβολής, η περαιτέρω ακολουθία μπορεί να ακολουθήσει ένα από τους δύο δρόμους: τον δρόμο DSBR (double-strand break repair) ή το δρόμο SDSA (synthesis-dependent strand annealing). Η ομόλογη επανασύνδεση που συμβαίνει κατά τη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA τείνει να επιδιορθώσει το κατεστραμμένο μόριο DNA, όπως ήταν πριν τη DSB. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός

επιδιόρθωσης ενεργεί κυρίως κατά τις φάσεις S και G2 του κυτταρικού κύκλου. [45]

- **Non-Homologous End Joining (NHEJ)**

Ο μηχανισμός χρησιμοποιεί τυπικά μικρές ομόλογες ακολουθίες, που αποκαλούνται μικροομόλογα για να καθοδηγήσει την επιδιόρθωση. Αυτά τα μικροομόλογα είναι συχνά παρόντα σε προεξέχοντα τμήματα μονόκλωνων θραύσεων ή στις άκρες διπλόκλωνων θραύσεων. Όταν τα προεξέχοντα τμήματα αυτά είναι συμβατά, ο μηχανισμός συνήθως επιδιορθώνει τη θραύση με ακρίβεια. Ανακριβής επιδιόρθωση που οδηγεί στην απώλεια νουκλεοτιδίων μπορεί, επίσης, να συμβεί, αλλά αυτό είναι πιο συνηθισμένο όταν τα προεξέχοντα τμήματα δεν είναι συμβατά. Ακατάλληλη επιδιόρθωση με το μηχανισμό NHEJ μπορεί να οδηγήσει σε μετατοπίσεις και σύντηξη των τελομερών και σε συνέπεια τη δημιουργία καρκινικών κυττάρων.

Ο NHEJ επιδιορθώνει τις διπλόκλωνες θραύσεις κυρίως στη φάση G1. [45]

Οι δύο τελευταίοι μηχανισμοί είναι ιδιαίτερα σημαντικοί, καθώς αποτελούν τους βασικούς μηχανισμούς για την επιδιόρθωση των δίκλωνων θραύσεων του DNA (DSBs). Ο HR είναι πιο ακριβής, αλλά πιο αργός μηχανισμός, ενώ ο NHEJ είναι πιο ταχύς αλλά είναι πιθανό να σχηματίσει περισσότερα σφάλματα. Κατά βάση χρησιμοποιούνται και οι δύο μηχανισμοί για την επιδιόρθωση των DSB ανάλογα την περίπτωση και τη φάση που βρίσκεται το κύτταρο στον κυτταρικό κύκλο. [44]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΒΛΑΒΩΝ DNA ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΕΣΤΙΩΝ γ -H2AX

3.1 Εισαγωγή – Οι Βλάβες DSB

Οι διπλόκλωνες βλάβες DNA (DSB) είναι ένας τύπος βλάβης όπου δύο οι συμπληρωματικές έλικες του DNA καταστρέφονται ταυτόχρονα, σε κοντινά σημεία. Η DSB είναι η πιο επικίνδυνη βλάβη του DNA, καθώς πιστεύεται ότι μία και μοναδική μη-επιδιορθωμένη διπλόκλωνη θραύση DNA είναι επαρκής να επάγει τη διαδικασία του κυτταρικού θανάτου. [44], [47] Πολλοί διαφορετικοί φυσικοί, χημικοί και βιολογικοί λόγοι μπορούν να οδηγήσουν σε σχηματισμό DSB. Οι παράγοντες αυτοί, περιλαμβάνουν του ενδογενείς παράγοντες, που συνδέονται με τις φυσιολογικές διαδικασίες που συμβαίνουν στο εσωτερικό του κυττάρου και τους εξωγενείς, από τους οποίους ένας από τους πιο σημαντικούς είναι οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες.

Στα ευκαριωτικά κύτταρα, η αποτελεσματική επιδιόρθωση των DSB είναι καθοριστικής σημασίας για την επιβίωση. Η έρευνα πάνω στην εκτίμηση των DSBs είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς μας βοηθούν να προβλέψουμε την τοξικότητα στα κύτταρα ή ακόμα και το θάνατο τους. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των DSB, ανάμεσα τις οποίες είναι η ηλεκτροφόρηση σε πηκτή, η μέθοδος κυτταρικού ‘κομήτη’ (comet assay) και η ουδέτερη έκπλυση (neutral elusion). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η μέθοδος των εστιών γ -H2AX. [49]

3.2 Η ιστόνη H2AX και η φωσφορυλίωση της

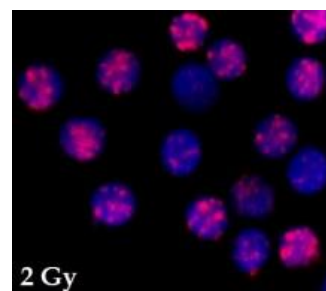
Οι ανεπιδιόρθωτες διπλόκλωνες βλάβες του DNA (DSBs) προκαλούν αστάθεια του γονιδιώματος και γένεση όγκων. Για το λόγο αυτό, τα κύτταρα έχουν μηχανισμούς υπεύθυνους για την αναγνώριση των βλαβών DNA και την ενεργοποίηση σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, που οδηγούν στην επιδιόρθωση των βλαβών αυτών. Έχει αναφερθεί εδώ και αρκετά χρόνια, πως σε κύτταρα θηλαστικών η φωσφορυλίωση της H2AX, υποκατηγορίας της ιστόνης H2A, σε σερίνη 139

συμβαίνει σαν απόκριση στο σχηματισμό DSB. Η φωσφορυλιωμένη μορφή της H2AX ονομάζεται γH2AX. [47], [53]

Η ιστόνη H2AX αποτελεί ένα υποστρώμα από διάφορες πρωτεϊνοκινάσες που σχετίζονται με τη φωφοϊνοσιτιδική 3 κινητή (PIKKs), όπως η ATM (ataxia telangiectasia mutated), η ATR και η εξαρτώμενη από το DNA κινάση (DNA-PK). Η κινάση ATM θεωρείται σαν ένας κύριος φυσιολογικός μεσολαβητής της φωσφορυλίωσης της H2AX σαν αποτέλεσμα του σχηματισμού DSB. Η ATM ενεργοποιείται από την αυτοφωσφορυλίωση της, η οποία οδηγεί σε διαχωρισμό των ανενεργών διμερών ATM σε ξεχωριστά μόρια πρωτεΐνης με αυξημένη δραστηριότητα κινάσης. Ένα τρι-πρωτεϊνικό σύμπλοκο που ονομάζεται σύμπλοκο MRN αναγνωρίζει τη βλάβη του DNA, «καλεί» την ATM στο σημείο της θραύσης και λειτουργεί, επίσης, στοχεύοντας την ATM να ξεκινήσει τη φωσφορυλίωση των σχετικών υποστρωμάτων. Εκτός από την H2AX, τα στοχευμένα υποστρώματα που φωσφορυλιώνονται από την ATM είναι οι πρωτεΐνες BRCA1, 53BP1 και MDC1 σαν πρωτεΐνες ελέγχου. Οι διαδικασίες αυτές έχουν σα στόχο τους να σταματήσουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και να ενεργοποιήσουν τις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για την επιδιόρθωση του DNA. [55], [56]

Η H2AX μπορεί επίσης να φωσφορυλιωθεί από την ATR και τις εξαρτώμενες από το DNA πρωτεϊνοκινάσες. Η ATR φωσφορυλιώνει την H2AX σε απόκριση στις μονόκλωνες θραύσεις του DNA και κατά τη διάρκεια της αντιγραφής. Οι DNA-PK μεσολαβούν στη φωσφορυλίωση της H2AX σε κύτταρα που βρίσκονται σε υπερτονικές συνθήκες και κατά τη διάρκεια του αποπτικού θρυμματισμού του DNA. Παρ' όλα αυτά, οι βλάβες DNA που προκαλούνται από ιοντίζουσες ακτινοβολίες οδηγούν σε φωσφορυλίωση της H2AX στην οποία μεσολαβούν όλες οι κινάσες PIKK, ATM, ATR και DNA-PK. [56]

Στα σημεία των DSB εκτός από την γH2AX, εντοπίζονται και άλλες πρωτεΐνες επιδιόρθωσης, ορισμένες εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με την γH2AX. Οπότε, οι εστίες που δημιουργούνται αντιπροσωπεύουν μια συσσώρευση των γH2AX μαζί με το μεγάλο αριθμό άλλων πρωτεϊνών που έχουν εντοπιστεί στο σημείο της βλάβης. [57]



Εικόνα 3.2 i Ανθρώπινα λεμφοκύτταρα αίματος μετά από την ακτινοβολή τους με 2Gy ιοντίζουσας ακτινοβολίας [95]

3.3 Ανίχνευση και μέτρηση των εστιών γ H2AX

Η μικροσκοπική ανάλυση των εστιών γ H2AX μετά την ανοσόχρωση είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση των DSB λίγο μετά την ακτινοβόληση σε εύρος δόσης μικρότερο από 2 Gy και επιτρέπει την ανίχνευση των βλαβών σε μεμονωμένους πυρήνες. Οι μέθοδοι ανίχνευσης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτές που μετρούν τις εστίες ή άλλες δομές που περιέχουν 2HAX σε απεικονίσεις κυττάρων και ιστών και αυτές που μετρούν τα συνολικά επίπεδα της πρωτεΐνης γ 2HAX. [59], [60]

3.3.1 Μέτρηση των εστιών γ H2AX

Κάθε εστία περιέχει τουλάχιστον κάποιες εκατοντάδες μόρια γ H2AX, και το πλήθος των εστιών έχει βρεθεί πως συσχετίζεται στενά με το πλήθος των DSBs, στηρίζοντας την αντίληψη ότι τα δύο αυτά είναι ισοδύναμα, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια της επιδιόρθωσης. Τέτοιες μετρήσεις μπορούν να επιτευχθούν με μικροσκοπική κυτταρική διαλογή ή κυτταρική διαλογή ενεργοποίησης φθορισμού. Το κατώτατο όριο της ανίχνευσης εξαρτάται από τον αριθμό των κυττάρων που εξετάζονται και το υπόβαθρο των εστιών που είναι παρούσες σε όλα τα κύτταρα και τους ιστούς. Η ανίχνευση των εστιών γ H2AX έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε πολυάριθμά ανθρώπινα βιο-υλικά (όπως είναι τα μονοπυρηνικά κύτταρα αίματος, ιστοί και δέρμα) για την παρακολούθηση των βλαβών DNA που δημιουργείται από χαμηλού επιπέδου έκθεση ακτινοβολίας, λεπτές αλλαγές που προκαλούνται από διπλόκλωνη απόκριση επαγόμενη από ακτινοβολία ή από γονιδιωματική αστάθεια. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει ένα μεταβλητό υπόβαθρο από σήματα γ H2AX, που σχετίζεται πρωτίστως με την αντιγραφή του DNA, το οποίο θα πρέπει να αφαιρείται από τις μετρήσεις όταν αναλύεται η επαγωγή των εστιών γ H2AX από εξωγενείς παράγοντες. [47], [55]

3.3.2 Μικροσκοπία ανοσοφθορισμού

Αρχικά οι ιστοί προετοιμάζονται για την ανάλυση εστιών γ H2AX με έναν από τους διάφορους τρόπους που υπάρχουν, όπως είναι η εκτύπωση αφής (touch printing), που είναι μια καθιερωμένη τεχνική στη διαγνωστική κυτταρολογία. Αφού τα δείγματα «χρωματιστούν» για γ 2HAX, λαμβάνονται εικόνες σε επιφθορικά ή ομοεστιακά μικροσκόπια. Μεγάλη διακίνηση δειγμάτων είναι θεωρητικά δυνατή, καθώς οι εστίες γ H2AX μπορούν να ανιχνευτούν με ένα στόχο αέρα σε ένα ομοεστιακό μικροσκόπιο. Η ωφέλεια της μεγάλης διακίνησης αναλύσεων μπορεί να αυξηθεί συνδυάζοντας ένα ομοεστιακό μικροσκόπιο που έχει δυνατότητα αυτόματης εστίασης με ένα άμεσα

διαθέσιμο λογισμικό ανάλυσης εικόνας, που θα συλλέγει αυτόματα δεδομένα από τις εστίες γ H2AX, περιλαμβανομένων και παραμέτρων όπως το εμβαδό των εστιών, η φωτεινότητα και ο μέσος αριθμός εστιών ανά κύτταρο.

Αφού οι εστίες γ H2AX είναι θέσεις συγκέντρωσης και πολλών άλλων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA και την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, αντισώματα για τις πρωτεΐνες αυτές μπορούν, επίσης, να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση των DSBs. Παρόλο που ο ανασοφορισμός άλλων πρωτεϊνών επιπλέον της γ H2AX μπορεί να αποφέρει σημαντικές πληροφορίες, δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι η ανίχνευση των DSB χρησιμοποιώντας άλλες πρωτεΐνες είναι ισοδύναμη με την ανίχνευση με χρήση της γ H2AX. Η συγκέντρωση άλλων πρωτεϊνών που συνδέονται με τις βλάβες DNA συχνά εξαρτάται από τη φωσφορυλίωση της H2AX, αλλά η αναλογία συγκέντρωσης τους δεν είναι παράλληλη με της γ H2AX. Επιπρόσθετα, η γ H2AX είναι ένα νέο είδος που δημιουργείται, ενώ οι περισσότερες από τις άλλες πρωτεΐνες υπάρχουν ήδη στον πυρήνα, πριν συγκεντρωθούν σε κάποια εστία, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγάλο επίπεδο υποβάθρου που μπορεί να δημιουργήσει πρόβλημα. [57]

3.3.3 Ανοσοαποτύπωση

Η μέθοδος της ανοσοαποτύπωσης, μετράει τις ποσότητες της γ H2AX σε μία βάση πληθυσμού και δεν έχει τη δυνατότητα να διακρίνει αν η γ H2AX βρίσκεται σε μια εστία ή σε κάποια άλλη δομή. Η σχετική ποσότητα της H2AX σε σχέση με τη συνολική H2A σε διαφορετικά κύτταρα και ιστούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν. Αφού η ποσότητα γ H2AX που σχηματίζεται για κάθε DSB είναι ποσοστό της συνολικής H2AX, οι απόλυτες τιμές των επιπέδων της γ H2AX είναι πιθανό να διαφέρουν σημαντικά σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων που περιέχουν τον ίδιο αριθμό DSB, που θα έχει σαν αποτέλεσμα διαφορετική ισχύ σήματος στις αναλύσεις ανοσοαποτύπωσης. Οπότε, όταν συγκρίνονται διαφορετικοί τύποι κυττάρων είναι χρήσιμο να μετριοούνται τα συνολικά επίπεδα με αντίσωμα της μη-φωσφορυλιωμένης H2AX για να κανονικοποιηθούν οι διαφορές αυτές. Αυτό δεν αποτελεί τόσο μεγάλο θέμα στη μικροσκοπία, καθώς διαφορετικοί τύποι κυττάρων που περιέχουν ίδιους αριθμούς DSBs αναμένονται να έχουν τον ίδιο αριθμό εστιών γ H2AX, αν και οι εστίες μπορεί να διαφέρουν στη φωτεινότητα.

Ένα άλλο θέμα με την ανίχνευση των συνολικών γ H2AX είναι ότι οι βλάβες DSB που επάγονται κατά τη διάρκεια αποπτοτικού κυτταρικού θανάτου είναι ικανές να

επάγουν το σχηματισμό γ H2AX, με αποτέλεσμα η αποδοτική συμβολή στο σήμα της συνολικής γ H2AX να είναι δυνατό να είναι μεγαλύτερη αυτής των κυττάρων που περιέχουν διακριτές εστίες γ H2AX. Σε μελέτες πληθυσμού, τα σήματα από τα «τραυματισμένα» αλλά βιώσιμα κύτταρα δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν από τα σήματα από τα κύτταρα που πεθαίνουν, όταν χρησιμοποιείται η τεχνική της ανοσοαποτύπωσης, αλλά μπορούν να διαχωριστούν με άλλες μεθόδους. [55]

3.4 Εφαρμογές

Οι εστίες γ H2AX μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ένα χρήσιμο εργαλείο για την υγεία του ανθρώπου. Η παρακολούθηση της απόκρισης των βλαβών DSB διαμέσου του σχηματισμού της γ H2AX δείχνει εξαιρετική δυνατότητα για να κρίνεται η θεραπευτική πρόοδος και η εξέλιξη του καρκίνου. Οι γρήγορες και φθηνές μέθοδοι για την ανίχνευση των DSBs στο αίμα, στο δέρμα ή σε άλλους ιστούς, που χρησιμοποιούν το σχηματισμό γ H2AX, και λαμβάνονται με ελάχιστα επεμβατικά μέσα, θα μπορούσαν να γίνουν ένα πολύτιμο εργαλείο, επιτρέποντας στους κλινικούς ιατρούς να παρακολουθούν αν ένας παράγοντας προκαλεί την επιθυμητή βλάβη σε έναν ασθενή. Ταχύτερες αναλύσεις, όπως μια ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοροφητική ανάλυση (ELISA) για γ H2AX, θα μπορούσε να αναπτυχθεί και να αυτοματοποιηθεί, έτσι ώστε να επιτρέπει την παρακολούθηση σε σχεδόν πραγματικό χρόνο του επιπέδου των βλαβών DNA στην κλινική πρακτική. [64]

Επίσης, το επίπεδο της συνεχούς διαδικασίας δημιουργίας βλαβών DNA και της επιδιόρθωσης τους, θα μπορούσε να αποτελέσει έναν ιδιαίτερα ευαίσθητο δείκτη του οργανικού στρες. Ένας αριθμός μελετών, έχει χρησιμοποιήσει τις βλάβες DNA σαν ένα αποτέλεσμα για να καθορίσουν τη συνολική υγεία των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων μελετών που εξετάζουν τη μόλυνση του αέρα, τη διαχείριση των παραγόντων χημειοθεραπείας, τη χρήση του κινητού τηλεφώνου και τη σύγκριση βρώσης οργανικών και κανονικών μήλων. Άρα, η H2AX μπορεί να είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό του αν ένας συγκεκριμένος περιβαλλοντικός παράγοντας είναι στρεσογόνος. Εφόσον η ακεραιότητα του γονιδιώματος είναι κύριας σημασίας στην κυτταρική υγεία και ο σχηματισμός των εστιών γ H2AX είναι αυτή τη στιγμή η πιο ευαίσθητη ανάλυση για τη γονιδιωματική ακεραιότητα, η δυνατότητα να εξετάζονται συχνά τα επίπεδα των DSBs σε άτομα μπορεί να παρέχει χρήσιμα εργαλεία για τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας.[47]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ MONTECARLO - MCNP, MCDS

4.1 Εισαγωγή – Η προσομοίωση MonteCarlo

Οι μέθοδοι MonteCarlo αποτελούν μια ευρεία κλάση υπολογιστικών αλγορίθμων που βασίζονται σε επαναλαμβανόμενη τυχαία δειγματοληψία για να αποκτηθούν αριθμητικά αποτελέσματα. Η ουσιαστική τους ιδέα είναι η χρήση της τυχαιότητας για την επίλυση προβλημάτων που μπορεί κατ' αρχήν να είναι αιτιοκρατικά.

Χρησιμοποιούνται πολύ συχνά για την επίλυση προβλημάτων φυσικής ή μαθηματικών και είναι περισσότερο χρήσιμα όταν είναι δύσκολο ή και αδύνατο να γίνει χρήση διαφορετικής προσέγγισης.

Γενικά, οι μέθοδοι MonteCarlo μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επίλυση οποιουδήποτε προβλήματος που έχει πιθανολογική ερμηνεία. Στα προβλήματα που σχετίζονται με τη φυσική, οι μέθοδοι Monte Carlo είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην προσομοίωση συστημάτων με πολλούς βαθμούς ελευθερίας. Άλλα παραδείγματα περιλαμβάνουν την προσομοίωση φαινομένων με σημαντική αβεβαιότητα στα δεδομένα εισαγωγής τους, όπως είναι ο υπολογισμός του ρίσκου σε επιχειρήσεις, και στα μαθηματικά, ο υπολογισμός πολυδιάστατων ορισμένων ολοκληρωμάτων με περίπλοκες οριακές συνθήκες.

Η χρήση των μεθόδων Monte Carlo απαιτεί μεγάλο αριθμό τυχαίων αριθμών και αυτή η χρήση τους ακριβώς, παρακίνησε την ανάπτυξη των γεννητριών ψευδοτυχαίων αριθμών, οι οποίες είναι πολύ ταχύτερες στη χρήση από ότι οι πίνακες τυχαίων αριθμών που χρησιμοποιούνταν πριν στη στατιστική δειγματοληψία. Οι γεννήτριες τυχαίων αριθμών δεν παράγουν πραγματικά τυχαίους αριθμούς. Είναι αλγόριθμοι που παράγουν μια ακολουθία αριθμών, των οποίων οι ιδιότητες προσεγγίζουν αρκετά τις ιδιότητες των τυχαίων αριθμών, ανάλογα με τη χρήση. Αν και λόγω του ότι οι γεννήτριες αυτές βασίζονται σε κάποιες αρχικές συνθήκες, οπότε δεν εξασφαλίζουν τυχαιότητα, είναι πολύ χρήσιμες στις προσομοιώσεις MonteCarlo λόγω της ταχύτητας τους και της δυνατότητας τους να επαναληφθούν.

Η σύγχρονη εκδοχή της μεθόδου MonteCarlo, όπως τη γνωρίζουμε, αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '40, κατά τη διάρκεια μελετών πάνω στα πυρηνικά όπλα στο

“Los Alamos National Laboratory”, αν και είχε χρησιμοποιηθεί και νωρίτερα. Παρουσιάστηκε το 1949 με τη δημοσίευση με όνομα: «Η μέθοδος MonteCarlo» από τους S.Ulam και N. Metropolis στο περιοδικό *Journal of the American Statistics Association*. Το όνομα της μεθόδου αναφέρεται στο καζίνο του MonteCarlo στο Monaco, αφού χρειαζόταν ένα κωδικό όνομα. [65]

4.2 Το λογισμικό προσομοίωσης MCNP

Το MCNP (Monte Carlo N-Particle Transport Code) αναπτύχθηκε στο “Los Alamos National Laboratory” [66] από το 1957 τουλάχιστον με πολλές επιπλέον σημαντικές βελτιώσεις. Διανέμεται στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής από το “Radiation Safety Information Computational Center” στο Oak Ridge, NT και παγκοσμίως από “Nuclear Energy Agency” στο Παρίσι, Γαλλία. Είναι ένας κώδικας γενικού σκοπού, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσομοιώσει τη μεταφορά νετρονίων, φωτονίων, ηλεκτρονίων ή ζεύγους νετρονίων/φωτονίων/ηλεκτρονίων, στην ύλη. Συγκεκριμένες περιοχές εφαρμογής περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε: προστασία από ακτινοβολία, δοσιμετρία, θωράκιση από ακτινοβολία, ραδιογραφία, ιατρική φυσική, πυρηνική ασφάλεια, σχεδιασμό και ανάλυση ανιχνευτών, σχεδιασμό στόχου επιταχυντών, σχεδιασμό, απολύμανση και παροπλισμό αντιδραστήρων σχάσης και σύντηξης. Ο κώδικας μεταχειρίζεται μια τυχαία τρισδιάστατη σύνθεση υλικών σε γεωμετρικά κελιά που ορίζονται από επιφάνειες πρώτου και δευτέρου βαθμού και τέταρτου βαθμού (τόρους).

Για τα νετρόνια, όλες οι αντιδράσεις για κάθε συγκεκριμένη εκτίμηση της ενεργού διατομής υπολογίζονται. Τα θερμικά νετρόνια περιγράφονται και από τα δύο μοντέλα: του ελεύθερου αερίου και το S(alpha, beta). Για τα φωτόνια, ο κώδικας λαμβάνει υπόψιν τις ελαστικές και ανελαστικές σκεδάσεις, την πιθανότητα εκπομπής φθορισμού μετά από φωτοηλεκτρική απορρόφηση, την απορρόφηση στη δίδυμη γένεση με την τοπική εκπομπή ακτινοβολίας εξαΰλωσης και bremsstrahlung. Ένα συνεχόμενο επιβραδυνόμενο μοντέλο χρησιμοποιείται για τη μεταφορά ηλεκτρονίων που επάγει ποζιτρόνια, K ακτίνες X, και bremsstrahlung αλλά δεν περιλαμβάνει εξωτερικά ή αυτό-επαγόμενα πεδία. Η προσομοίωση των αλληλεπιδράσεων στηρίζεται σε βάσεις δεδομένων που είναι ενσωματωμένες στο πρόγραμμα και περιλαμβάνουν διεθνώς αναγνωρισμένες βιβλιοθήκες ενεργών διατομών. Για τις πειραματικές περιοχές που δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα χρησιμοποιούνται κατάλληλα μοντέλα. Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε το MCNPX.

4.2.1 Το αρχείο εισόδου του MCNP (input file)

Το αρχείο εισόδου του MCNP [67], [68] χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η γεωμετρία του προβλήματος, τα συγκεκριμένα υλικά και οι πηγές ακτινοβολίας, καθώς και η μορφή και ο τύπος των αποτελεσμάτων που χρειάζονται για τον υπολογισμό. Οι γεωμετρίες συγκεκριμένων προβλημάτων αναπτύσσονται ορίζοντας κελιά που οριοθετούνται από μία ή περισσότερες επιφάνειες. Τα κελιά μπορούν να περιέχουν κάποιο συγκεκριμένο υλικό ή να οριστούν σαν κενό.

Τα αρχεία εισόδου του MCNP δομούνται σε τρεις κύριες ενότητες: τις κάρτες κελιών (cell cards), τις κάρτες επιφάνειας (surface cards) και τις κάρτες δεδομένων (data cards). Της ενότητας των cell cards προηγείται μία κάρτα τίτλου, η οποία καταλαμβάνει μία σειρά. Με τον όρο κάρτα αναφέρεται μια γραμμή του αρχείου εισόδου που μπορεί να αποτελείται από έως και 80 χαρακτήρες. Μία ενότητα μπορεί να περιέχει μία ή περισσότερες κάρτες.

Η δομή του αρχείου εισόδου του MCNP φαίνεται παρακάτω:

```
Title Card  
Cell Cards  
Blank Line Delimiter  
Data Cards  
Blank Line Terminator (optional)
```

Εικόνα 4.2.1 ι Αρχείο εισόδου MCNP [67]

ΚΑΡΤΑ ΤΙΤΛΟΥ (Title Card)

Η κάρτα τίτλου είναι η πρώτη κάρτα στο αρχείο εισόδου του MCNP και μπορεί να αποτελείται από έως και 80 χαρακτήρες. Συνήθως, η κάρτα τίτλου περιγράφει το πρόβλημα που προσομοιώνεται. Με αυτό τον τρόπο, η κάρτα τίτλου λειτουργεί σα μια γρήγορη αναφορά για τις πληροφορίες που περιέχονται στο αρχείο εισόδου, και σαν ετικέτα για να διαχωρίζεται ένα αρχείο από άλλα αρχεία εισόδου.

ΚΑΡΤΕΣ ΚΕΛΙΩΝ (Cell Cards)

Μετά την κάρτα του τίτλου, η επόμενη ενότητα είναι για τις κάρτες κελιών και δεν έχει κενή γραμμή πριν από αυτή. Παρόλα αυτά, κάποιες κάρτες με σχόλια μπορούν να τοποθετηθούν ενδιάμεσα από την ενότητα των καρτών κελιών και την κάρτα τίτλου. Τα κελιά χρησιμοποιούνται για να ορίσουν το σχήμα και το υλικό που περιέχεται στο φυσικό χώρο του προβλήματος. Η μορφή μιας κάρτας κελιού φαίνεται παρακάτω:

```
j      m      d      geom      params
```

Εικόνα 4.2.1 ii Μορφή κάρτας κελιού [68]

j: ο αριθμός του κελιού (ακέραιος από 1 έως 99999)

m: ο αριθμός του υλικού, προσδιορίζει το υλικό που είναι παρόν σε ένα συγκεκριμένο κελί (ακέραιος από 1 έως 99999)

Η ενότητα των καρτών δεδομένων χρησιμοποιείται για να οριστεί η σύσταση κάθε συγκεκριμένο υλικό σε ένα συγκεκριμένο πρόβλημα. Αν δύο κελιά αποτελούνται από το ίδιο υλικό, θα έχουν διαφορετικό αριθμό κελιού αλλά τον ίδιο αριθμό υλικού.

d: η πυκνότητα του υλικού του κελιού, μια θετική καταχώρηση υποδεικνύει ατομική πυκνότητα (atoms/barn-cm), ενώ μια αρνητική καταχώρηση υποδεικνύει μαζική πυκνότητα (g/cm³)

geom: Ο προσδιορισμός της γεωμετρίας, χρησιμοποιεί τελεστές Boolean σε συνδυασμό με προσημασμένους αριθμούς επιφάνειας για να περιγράψει τον τρόπο που οι επιφάνειες οριοθετούν περιοχές του χώρου για να δημιουργήσουν κελιά. Στο MCNP, οι επιφάνειες είναι γεωμετρικά σχήματα, και χρησιμοποιούνται για να σχηματίσουν τις συνοριακές συνθήκες του προβλήματος που προσομοιώνεται.

params: Αυτό το προαιρετικό χαρακτηριστικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει παράμετρος κελιών στη γραμμή της κάρτας κελιού, αντί για την ενότητα των καρτών δεδομένων.

Ένα παράδειγμα κάρτας κελιού φαίνεται παρακάτω.

```
C      Cell Card
3 2 1.234e-3  -2  imp:n=1
```

Στην παραπάνω κάρτα φαίνεται, στη δεύτερη γραμμή, το κελί με αριθμό 3, το οποίο είναι γεμισμένο με το υλικό 2, το οποίο έχει πυκνότητα 1.234e-3 (atoms per barn-cm αφού η τιμή της πυκνότητας έχει θετικό πρόσημο). Ο επόμενος αριθμός (-2)

υποδεικνύει πως το κελί 3 οριοθετείται μόνο από την επιφάνεια 2, και μάλιστα το αρνητικό πρόσημο μπροστά από τον αριθμό της επιφάνειας δείχνει ότι το κελί 3 είναι η περιοχή του χώρου που έχει αρνητική έννοια σε σχέση με την επιφάνεια 2. Τέλος, φαίνεται η παράμετρος `imp: n=1`, που αφορά το κελί 3 και θα εξηγήσουμε τη σημασία της παρακάτω, καθώς μπορεί να προσδιορισθεί και στην ενότητα καρτών δεδομένων.

ΚΑΡΤΕΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Παρακάτω φαίνεται η μορφή μιας κάρτας επιφάνειας.

```
j      a      list
```

Εικόνα 4.2.1 iii Μορφής καρτών επιφάνειας [68]

j: ο αριθμός της επιφάνειας (ακέραιος από 1-99999 και πρέπει να ξεκινάει στις στήλες 1-5)

a: ο τύπος της επιφάνειας

list: ένα διάστημα στο οποίο ο χρήστης καταγράφει αριθμούς που περιγράφουν την επιφάνεια, όπως οι διαστάσεις της ή η ακτίνα της (σε cm), με μορφή που ορίζεται από το εγχειρίδιο χρήσης του MCNP

Ένα παράδειγμα κάρτας επιφάνειας φαίνεται παρακάτω.

```
1      cz      20.0      $ infinite z cylinder
```

Στην παραπάνω κάρτα φαίνεται η επιφάνεια με αριθμό 1, η συντομογραφία `cz` καθορίζει τον τύπο της επιφάνειας, που στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι ένας κύλινδρος άπειρων διαστάσεων που είναι παράλληλος με τον άξονα `z` και έχει ακτίνα 20.0cm, όπως φαίνεται από την επόμενη καταχώρηση. Το σύμβολο `$` τερματίζει την καταχώρηση δεδομένων και ό,τι ακολουθεί “infinite z cylinder”, ερμηνεύεται σα σχόλιο, για να παρέχει στο χρήστη με περισσότερες λεπτομέρειες.

ΚΑΡΤΕΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η μορφή των καρτών στην ενότητα των δεδομένων είναι η ίδια με τη μορφή των καρτών των ενοτήτων των κελιών και των επιφανειών. Μία κάρτα δεδομένων πρέπει να ξεκινάει στις στήλες 1-5. Ένα τουλάχιστον κενό πρέπει να χωρίζει το όνομα της κάρτας δεδομένων και τις καταχωρήσεις της κάρτας δεδομένων. Οι πιο σημαντικές κάρτες δεδομένων για τις εφαρμογές της ιατρικής φυσικής περιλαμβάνουν: τον τύπο του προβλήματος, τον προσδιορισμό της πηγής, τον προσδιορισμό της μορφή των αποτελεσμάτων (tally specification), και τον προσδιορισμό των υλικών.

A. Τύπος Προβλήματος

Η κάρτα “MODE” προσδιορίζει τι είδους σωματίδια θα δημιουργηθούν και θα παρακολουθηθούν στο πρόβλημα. Κάθε πρόβλημα στο οποίο εμπλέκεται μεταφορά σωματιδίων διαφορετικών από νετρόνια θα πρέπει να περιέχει μία κάρτα “MODE”.

Παρακάτω φαίνεται η μορφή της κάρτας “MODE”

```
MODE x1... xi  
xi = N for neutron transport  
      P for photon transport  
      E for electron or positron transport
```

Εικόνα 4.2.1 in Μορφή της κάρτας MODE [68]

, όπου N: για μεταφορά νετρονίων

P: για μεταφορά φωτονίων

E: για μεταφορά ηλεκτρονίων

Αν η κάρτα “MODE” παραλείπεται, εννοείται “MODE N”. Είναι δυνατό να παρακολουθείται πάνω από ένα είδος σωματιδίων.

B. Προσδιορισμός της Πηγής

Συνήθως ο γενικός ορισμός της πηγής “SDEF” είναι αρκετός. Μέσα σε αυτό τον προσδιορισμό πηγής, ο χρήστης μπορεί να προσδιορίσει τις συναρτήσεις κατανομής της πηγής με τη βοήθεια των καρτών “SIn”, “SPn”, “SBn” και “DSn”. Η κάρτα “MODE”, επίσης, χρησιμεύει σα μέρος του προσδιορισμού πηγής σε μερικές περιπτώσεις, υπονοώντας τον τύπο των σωματιδίων που θα ξεκινήσουν από την πηγή. Η γενική κάρτα πηγής “SDEF” προσδιορίζεται από την παρακάτω μορφή.

```
SDEF source variable=specification..
```

Εικόνα 4.2.1 in Μορφή κάρτας πηγής [68]

Ο προσδιορισμός (specification) της μεταβλητής της πηγής (source variable) είναι συνήθως μια συγκεκριμένη τιμή ή μια κατανομή με πρόθεμα “D”. Επίσης, μπορεί επίσης, να προσδιοριστεί σαν η συνάρτηση μιας άλλης μεταβλητής. Οι πιο κοινές μεταβλητές πηγής που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της κάρτας “SDEF” φαίνονται στον επόμενο πίνακα.

<u>Variable</u>	<u>Meaning</u>	<u>Default</u>
CEL	Cell	Determined from XXX, YYY, ZZZ and possibly UUU, VVV,
WWW		
SUR	Surface	Zero (means cell source)
ERG	Energy (MeV)	14 MeV
NRM	Sign of the surface normal	+1
POS	Reference point for position sampling	0,0,0
RAD	Radial distance of the position from POS or AXS	0
EXT	Cell case: distance from POS along AXS	0
	Surface case: cosine of angle from AXS	0
AXS	Reference vector for EXT and RAD	No direction
X	x-coordinate of position	No X
Y	y-coordinate of position	No Y
Z	z-coordinate of position	No Z
PAR	Particle type source will emit	1,n=neutron if MODE N, NP, or PE 2,p=photon if MODE P or PE 3,e=electron if MODE E 4,f=positron if MODE E
WGT	Particle weight	1

Πίνακας 4.2.1 *ι* Οι πιο συχνές μεταβλητές για τον προσδιορισμό της "SDEF" [67]

Η τιμή για τη μεταβλητή "PAR" πρέπει να είναι μια σαφής τιμή και μάλιστα οι επιτρεπόμενες τιμές είναι:

- 1 για νετρόνια
- 2 για φωτόνια
- 3 για ηλεκτρόνια
- 4 για ποζιτρόνια

Μόνο ένα είδος σωματιδίων επιτρέπεται στην κάρτα πηγής "SDEF".

Οι περισσότερες μεταβλητές που αναφέρονται παραπάνω παίρνουν βαθμωτές τιμές.

Οι μεταβλητές "POS" και "AXS" παίρνουν σαν όρισμα διανύσματα με τρεις συνιστώσες (x,y,z).

Οι μεταβλητές πηγής "SUR," "POS," "RAD," "EXT," "AXS," "X," "Y," και "Z" χρησιμοποιούνται σε διάφορους συνδυασμούς για να καθορίσουν τις συντεταγμένες (X,Y,Z) των σημείων εκκίνησης των σωματιδίων. Με αυτές μπορεί κανείς να προσδιορίσει τρεις διαφορετικές κατανομές όγκου και τρεις διαφορετικές κατανομές επιφανειών. Πιο περίπλοκά είδη κατανομών μπορούν να προσεγγιστούν

συνδυάζοντας διάφορες απλές κατανομές, χρησιμοποιώντας την επιλογή “S” στις κάρτες “SIn” και “DSn”.

Οι τρεις κατανομές όγκου είναι η καρτεσιανή, η σφαιρική και η κυλινδρική. Η τιμή της μεταβλητής “SUR” είναι μηδέν για μια κατανομή όγκου. Μια κατανομή όγκου μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με τη μεταβλητή “CEL” για να καταταμηθεί ομοιόμορφα στο εσωτερικό ενός κελιού.

Τρεις ακόμα κάρτες χρησιμοποιούνται συχνά στην κάρτα “SDEF”. Αυτές είναι η κάρτα “SI” (Source Information), η κάρτα “SP” (Source Probability) και η κάρτα “SB” (Source Bias).

Η μορφή της κάρτας “SI” φαίνεται παρακάτω.

```

SIn  option  I1...Ik
Default:  SIn  H  I1...Ik

```

Εικόνα 4.2.1 vi Η μορφή της κάρτας "SI" [68]

Το “n” που ακολουθεί την παράμετρο “SI” αντιπροσωπεύει τον αριθμό της κατανομής (1-999) και πρέπει να είναι συνεπής με την κάρτα “SDEF”.

Η παράμετρος “option” υποδεικνύει τον τρόπο μ τον οποίο οι τιμές “I_i” πρέπει να ερμηνευτούν. Για αυτή την παράμετρο, το “H” δείχνει πως οι τιμές που ακολουθούν είναι συνοριακές τιμές μιας κατανομής ιστογράμματος, για βαθμωτές μεταβλητές μόνο. Η παράμετρος “L” δείχνει πως ακολουθούν διακριτές τιμές μεταβλητής της πηγής. Η παράμετρος “A” δείχνει πως οι τιμές που ακολουθούν είναι σημεία, όπου μία κατανομή πυκνότητας πιθανότητας είναι ορισμένη, και η παράμετρος “S” δείχνει ότι ακολουθούν περισσότεροι αριθμοί κατανομής. Οι τιμές “I₁...I_k” είναι οι τιμές των μεταβλητών πηγής ή αριθμοί κατανομής, ο τύπος των οποίων υποδεικνύεται από την παράμετρο “option”.

Η μορφή της κάρτας “SP” φαίνεται παρακάτω.

```

SPn  option          P1 ... Pk  or
      SPn  f          a  b
Default:  SPn  D  P1 ...Pk

```

Εικόνα 4.2.1 vii Η μορφή της κάρτας "SP" [68]

Το “n” που ακολουθεί την παράμετρο “SI” αντιπροσωπεύει τον αριθμό της κατανομής (1-999) και πρέπει να είναι συνεπής με την κάρτα “SDEF” και την κάρτα “SI” που αντιστοιχεί σε αυτό τον ορισμό πιθανότητας. Η παράμετρος “option” υποδεικνύει τον τρόπο μ τον οποίο οι τιμές “P_i” πρέπει να ερμηνευτούν. Για αυτή την

παράμετρο, το “D” υποδεικνύει ότι οι τιμές που ακολουθούν είναι τιμές πιθανότητας για μια κατανομή “H” ή “L” στην αντίστοιχη κάρτα “SI”. Το “C” δείχνει ότι οι τιμές πιθανότητας είναι συσσωρευτικές τιμές πιθανότητας για μια κατανομή “H” ή “L” στην αντίστοιχη κάρτα “SI”. Το “V” είναι για κατανομές κελιών μόνο και δείχνει πως η πιθανότητα είναι ανάλογη με τον όγκο των κελιών. Οι τιμές “P₁...P_k” είναι οι πιθανότητες της μεταβλητής της πηγής του τύπου που υποδεικνύεται από την παράμετρο “option”. Στη δεύτερη γραμμή της παραπάνω εικόνας φαίνεται μια εναλλακτική μορφή της κάρτας “SP”. Στη μορφή αυτή, η παράμετρος “F” είναι ένας αρνητικός δείκτης για μια ενσωματωμένη συνάρτηση. Οι τιμές “a, b” είναι παράμετροι για την ενσωματωμένη συνάρτηση που προσδιορίζεται από την παράμετρο “F”.

Παρακάτω φαίνεται ένα παράδειγμα προσδιορισμού ισοτροπικής σημειακής πηγής Co-60 που είναι τοποθετημένη στην αρχή των αξόνων.

```
SDEF ERG=D1 POS=0 0 0 PAR=P
SI1 L 1.173 1.332
SP1 D 1 1
```

Εικόνα 4.2.1 viii Ισοτροπική σημειακή πηγή Co-60 στην αρχή των αξόνων [67]

Γ. Προσδιορισμός των αποτελεσμάτων (TALLY)

Οι κάρτες tally χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν το είδος των πληροφοριών που ο χρήστης επιθυμεί να αποκτήσει από τον υπολογισμό Monte Carlo, όπως είναι η ροή διαμέσου μιας επιφάνειας, η ροή σε ένα σημείο, η μέση κατανομή ενέργεια που κατατέθηκε σε ένα κελί και άλλα.

Οι τύποι tally 1,2,4,6 και 7 χρησιμοποιούνται για τα αποτελέσματα πάνω σε μια επιφάνεια ή ένα κελί. Μία λίστα με χρήσιμα tallies και τις μονάδες που τους αντιστοιχούν φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

<u>Mnemonic</u>	<u>Tally Description</u>	<u>Fn units</u>	<u>*Fn units</u>
F1:N or F1:P or F1:E	Current integrated over a surface	particles	MeV
F2:N or F2:P or F2:E	Flux averaged over a surface	particles/cm ²	MeV/cm ²
F4:N or F4:P or F4:E	Flux averaged over a cell	particles/cm ²	MeV/cm ²
F5a:N or F5a:P	Flux at a point or ring detector	particles/cm ²	MeV/cm ²
F6:N or F6:N,P or F6:P	Energy deposition averaged over a cell	MeV/g	jerks/g
F8:P or F8:E or F8:P,E	Energy distribution of pulses in a detector	pulses	MeV

Πίνακας 4.2.1 ii Οι εντολές tally MCNP και οι αντίστοιχες μονάδες [67]

Το tally “F8”, που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την εργασία, παρέχει σαν αποτέλεσμα την κατανομή ενέργειας των παλμών που δημιουργούνται σε ένα πειραματικό

ανιχνευτή από κάποια μορφή ακτινοβολίας. Το αποτέλεσμα θα περιέχει και τα ηλεκτρόνια και τα φωτόνια, ακόμα και να μόνο το “E” ή μόνο το “P” βρίσκεται στην κάρτα “F8”. Ένας αστερίσκος στην κάρτα “F8” μετατρέπει το tally από ύψος παλμού σε κατάθεση ενέργειας. Η μορφή της κάρτας tally “F8” φαίνεται παρακάτω.

Fn:pl S₁(S₂...S₃) (S₄...S₅) S₆S₇

n = tally number

pl = P, E, or P,E

S_i = problem number of cell for tallying

Εικόνα 4.2.1 ix Η μορφή του tally "F8" [68]

Η κάρτα “F8” χρησιμοποιείται συχνά σε συνδυασμό με την κάρτα ενέργειας tally “E_n”. Η κάρτα αυτή χρησιμοποιείται για να εισαχθούν οι επιθυμητές τιμές ενέργειας που θα χρησιμοποιηθούν για αυτό το tally. Μία κάρτα “E0” μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κατασκευαστεί μια προκαθορισμένη δομή ενέργειας για όλα τα tallies.

Δ. Προσδιορισμός των υλικών και των ενεργών διατομών

Η κάρτα των υλικών, ή αλλιώς κάρτα m, χρησιμοποιείται για να προσδιοριστούν τα υλικά του προβλήματος και η μορφή της φαίνεται παρακάτω:

mn zaid1 fraction1 zaid2 fraction2 ...

Εικόνα 4.2.1 x Μορφή κάρτας υλικών [67]

όπου

mn: το όνομα της κάρτας των υλικών (m) ακολουθούμενο αμέσως από τον αριθμό της κάρτας υλικών (n) στην κάρτα. Ο αριθμός n είναι ένας ακέραιος από 1 έως 99999.

Οι κάρτες mn ξεκινούν στις στήλες 1-5.

zaid: ο ατομικός αριθμός ακολουθούμενος από την ατομική μάζα του ισότοπου. Αν δεν υπάρχει επέκταση χρησιμοποιούνται οι προεπιλεγμένες τιμές των ενεργών διατομών.

fraction: κλάσμα νουκλεοτιδίου

(+) Ατομική πυκνότητα (atoms/b-cm)

(-) Κλάσμα βάρους

Κάθε υλικό μπορεί να αποτελείται από πολλά ισότοπα.

Τέλος, χρειάζεται να προσδιορίσουμε την κάρτα importances (“imp”) για τα κελιά και τον αριθμό των γεγονότων που θέλουμε να τρέξουμε (“nps”) και να τοποθετηθεί μια κενή γραμμή για να σηματοδοτήσει το τέλος του αρχείου εισόδου.

4.3 Το λογισμικό προσομοίωσης MCDS

Το MCDS (Monte Carlo Damage Simulation) [69] είναι ένα «γρήγορο» λογισμικό Monte Carlo (“fast” Monte Carlo), το οποίο υπολογίζει τον αριθμό των βλαβών του DNA ανά κύτταρο, για συγκεκριμένη απορροφούμενη δόση, με τον ορισμό παράλληλα και άλλων παραμέτρων, όπως είναι το μέγεθος του κυττάρου και του πυρήνα του, η συγκέντρωση του οξυγόνου στο εσωτερικό του, καθώς και άλλες παραμέτρους που αφορούν το κύτταρο. Το MCDS δέχεται σαν είσοδο ένα αρχείο εισόδου (input file), το οποίο περιέχει πληροφορίες για την απορροφούμενη δόση και τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν παραπάνω και άλλες. Η ακτινοβολία εισάγεται με τη βοήθεια ενός αρχείου δεδομένων (data file) το οποίο περιέχει την κατανομή των σωματιδίων και των ενεργειών τους (καθώς το MCDS δέχεται σαν είσοδο μόνο σωματιδιακή ακτινοβολία), το οποίο περιέχεται στο αρχείο εισόδου. Σαν έξοδο, το MCDS, παράγει ένα αρχείο εξόδου (output file), το οποίο περιέχει τον αριθμό των DSBs, SSBs και άλλων clusters ανά Gbp, καθώς και άλλες πληροφορίες.

Το κίνητρο για τη δημιουργία του λογισμικού MCDS πυροδοτήθηκε από τις πολλές δεκαετίες βιοφυσικής έρευνας, οι οποίες παρέχουν αποδείξεις που προτείνουν πως ο αριθμός και η χωρική διάταξη των καταθέσεων ενέργειας μέσα και κοντά στο DNA, παράγουν πολλούς τύπους συμπλεγμάτων βλαβών DNA. Οι βλάβες αυτές περιλαμβάνουν μονόκλωνες θραύσεις (SSBs), διπλόκλωνες θραύσεις (DSBs) και συμπλέγματα κατεστραμμένων βάσεων. Μέσω μιας διαδικασίας θραύσης και επανασύνδεσης οι διπλόκλωνες θραύσεις (DSBs) μετατρέπονται σε μικρής και μεγαλύτερης κλίμακας χρωμοσωμικές ανταλλαγές με το δυναμικό να προκαλέσουν φενοτυπικές μεταβολές, νεοπλασία και κυτταρικό θάνατο. Άλλοι τύποι βλαβών εκτός των DSB είναι επίσης δυνατό να προκαλέσουν σημαντικές βιολογικές συνέπειες. Ως η μόνη μέθοδος αυτή τη στιγμή διαθέσιμη για να καθορίσει τον αριθμό και τη διαμόρφωση στο χώρο των βλαβών που σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα, οι προσομοιώσεις Monte Carlo αποτελούν ένα ενδεχομένως χρήσιμο επιπρόσθετο εργαλείο στα πειράματα που διερευνούν τη βαθύτερη βάση για τις επιδράσεις της φύσης του οξυγόνου και της ακτινοβολίας στον κυτταρικό θάνατο. Εκτιμήσεις του αριθμού των DSB από προσομοιώσεις Monte Carlo μπορούν επίσης να

χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με μοντέλα ρυθμού κινητικής απόκρισης, όπως το μοντέλο RMF (repair-misrepair-fixation), για να καθοριστεί η σχετική βιολογική αποτελεσματικότητα (RBE – Relative Biological Effectiveness) για τη θανάτωση κυττάρων διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας. Μια βελτιωμένη κατανόηση του RBE και των επιδράσεων του οξυγόνου είναι απαραίτητη για να εκμεταλλευτεί πλήρως το βιολογικό δυναμικό των πρωτονίων και ιόντων άνθρακα στην ακτινοθεραπεία, ειδικά αφού τα υψηλά επίπεδα υποξίας του όγκου πριν τη θεραπεία έχουν υποθεθεί σαν ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αποτυχία τη θεραπείας.

Το αρχικό MCDS προσομοιώνει την επαγωγή και την ομαδοποίηση των βλαβών DNA σε ορθοξικά κύτταρα (συγκεντρώσεις O₂ μεγαλύτερες από περίπου 21%) που ακτινοβολούνται ομοιόμορφα από μονοενεργειακά ηλεκτρόνια, πρωτόνια και σωμάτια α με ενέργειες έως και 1 GeV. Στις μετέπειτα εκδόσεις του MCDS οι επιτρεπόμενοι τύποι σωματιδίων έχουν επεκταθεί για να περιλαμβάνουν ιόντα έως και συμπεριλαμβανομένου του ⁵⁶Fe. Το επιτρεπόμενο εύρος ενεργειών των σωματιδίων επεκτάθηκε και η επαγωγή βλαβών τυχαίων μιγμάτων φορτισμένων σωματιδίων με την ίδια ή διαφορετική κινητική ενέργεια μπορούν να προσομοιωθούν άμεσα. Οι ομαδοποιημένες βλάβες για φωτόνια ή άλλα ουδέτερα σωματίδια μπορούν να υπολογιστούν από την κατανομή των δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων που παράγονται σε κυτταρικές μονοστιβάδες ή άλλες γεωμετρίες. Αν και δεν είναι απαραίτητες για την επαγωγή βλαβών, το MCDS αναφέρει πληροφορίες όπως η ανασχετική δύναμη του φορτισμένου σωματιδίου στο νερό, την απορροφούμενη δόση ανά μονάδα ροής, την ενέργεια μέσης συχνότητας, την ενέργεια που μεταδίδεται ανά γεγονός ακτινοβολίας και τη γραμμική ενέργεια.

4.3.1 Το αρχείο εισόδου του MCDS

Παρακάτω φαίνεται ένα σχετικά πλήρες αρχείο εισόδου του MCDS: [69]

```
!MCDS VERSION 2.60 AUGUST 22, 2020

CELL: DNA=1 ndia=5 cdia=10 WEM=1
SIMCON: nocs=50000 seed=987654321
RADX: fn=cell1133_10Gy(3).dat AD=1
EVO2: pO2=3 m0=3.0 k=0.5 q=1000 r=2
DMSO: CONC=10 FNSD=0.75 CHMX=0.2
MCDS: fb1=0.25
```

Εικόνα 4.3.1 i Μορφή του αρχείου εισόδου MCDS [69]

Περιγραφή των παραμέτρων του αρχείου εισόδου το MCDS:

CELL: *Χαρακτηριστικά και παράμετροι του κυττάρου*

DNA = περιεχόμενο DNA του πυρήνα του κυττάρου (σε Gbp)

NDIA = διάμετρος του πυρήνα του κυττάρου (σε μm)

CDIA = διάμετρος του κυττάρου (σε μm)

WEM = ισοδύναμη σε νερό απόσταση που πρέπει να ταξιδέψει το σωματίδιο στην επιφάνειά του κυττάρου

SIMCON: *παράμετροι «ελέγχου προσομοίωσης»*

seed = αριθμός για γεννήτρια τυχαίων αριθμών (default = 987654321)

nocs = αριθμός προσομοιώσεων Monte Carlo

RADX: *παράμετροι «έκθεσης ακτινοβολίας»*

FN = όνομα ενός δευτερεύοντος αρχείου που ορίζει ένα πολυενεργειακό και ή ανάμικτο πεδίο ακτινοβολίας

PAR = τύπος σωματιδίου (π.χ. e, p, 1H, 2H, 4He, 12C, 56Fe, ...)

KE = κινητική ενέργεια του σωματιδίου (MeV)

AD = απορροφούμενη δόση (Gy)

Αν έχει προσδιοριστεί όνομα αρχείου στο fn οι πληροφορίες στο PAR και το KE αγνοούνται

EVO2: *Συγκέντρωση του οξυγόνου στο περιβάλλον του κυττάρου (“oxygen effect”)*

pO2 = % συγκέντρωση οξυγόνου (0 έως 100%)

mmHg = εναλλακτική μέθοδος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του οξυγόνου

m0 = προσεγγιστικά μέγιστο OER για επαγωγή SSB

k = συγκέντρωση στην οποία συμβαίνει το μισό του μέγιστου OER

q = παράμετρος που σχετίζεται με τη διόρθωση ανάλογα με το είδος της εκάστοτε ακτινοβολίας

r = παράμετρος που σχετίζεται με τη διόρθωση ανάλογα με το είδος της εκάστοτε ακτινοβολίας

EMSO: *Παράμετροι που σχετίζονται με την προσομοίωση του φαινομένου DMSO*

CONC = Συγκέντρωση DMSO (mol dm⁻³)

FNSD = κλάσμα (ποσοστό) των non-scavengeable βλαβών DNA

CHMX = συγκέντρωση στο half-level (mol dm⁻³)

MCDS: *Άλλες ρυθμιζόμενες παράμετροι προσομοίωσης*

fbl = κλάσμα των συνολικών βλαβών βάσεων που είναι ένα αβασικό σημείο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΘΟΔΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

5.1 Σκοπός του πειράματος

Ο σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η προσομοίωση ακτινοβόλησης κυττάρων αίματος από πηγή ακτινοβολίας γ και η σύγκριση των διπλόκλωνων θραύσεων (DSBs) και άλλων βλαβών DNA ανά κύτταρο που προκύπτουν, με τις πειραματικές τιμές των θραύσεων αυτών, όπως μετρήθηκαν μετά από ακτινοβόληση ίδιων κυττάρων από την ίδια πηγή γ .

Τα κύτταρα τα οποία μελετάμε και συγκρίνουμε τις DSBs που προέκυψαν μετά την ακτινοβόληση τους πειραματικά και προσομοιωτικά είναι δύο ειδών:

- Λεμφοκύτταρα (ly)
- MCF-7 καρκινικά κύτταρα στήθους

Η πηγή ακτινοβολίας που χρησιμοποιήθηκε για την ακτινοβόληση των κυττάρων και προσομοιώθηκε η γεωμετρία της, είναι η πηγή κοβαλτίου (^{60}Co) GammaCell 220 που βρίσκεται στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος».

Η προσομοίωση των βλαβών του DNA που προκλήθηκαν από την ακτινοβόληση των κυττάρων πραγματοποιήθηκε με το συνδυασμό δύο λογισμικών Monte Carlo: το MCNP και στη συνέχεια το MCDS.

Τέλος, η πειραματικές τιμές για τις βλάβες DNA που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία αυτή για τη σύγκριση με τις προσομοιωτές τιμές εξάχθηκαν, κυρίως, με τη βοήθεια της μεθόδου επαγωγής εστιών γ -H2AX.

5.2 Εκτέλεση

5.2.1 Η διαδικασία της εκτέλεσης

Αρχικά, με τη βοήθεια του λογισμικού MCNP κατασκευάσαμε τη γεωμετρία της διάταξης, η οποία περιλαμβάνει τη γεωμετρία της πηγής GammaCell 220 [72] και του δείγματος που είναι τοποθετημένο στο εσωτερικό της για ακτινοβόληση και μια σφαίρα αέρα που περιβάλλει την πηγή.

Το δείγμα μας αποτελείται από ένα κυλινδρικό σωλήνα από πολυμερές υλικό, μέσα στον οποίο είναι τοποθετημένο το δείγμα των κυττάρων του αίματος. Μέσα στο

δείγμα, όπου βρίσκονται τα κύτταρα, προσομοιάσαμε μονοκυτταρικές επιφάνειες σε 8 διαφορετικά σημεία του δείγματος (μονοκυτταρικές επιφάνειες = λεπτοί κύλινδροι διαμέτρου ίσης με το εσωτερικό του κυλινδρικού δοχείου και ύψους όσο οι διαστάσεις ενός κυττάρου 10μm), οι οποίες θεωρήθηκαν ότι αποτελούνται από νερό, όπως θεωρούμε για όλα τα κύτταρα.

Στη συνέχεια, από το output του MCNP, λάβαμε την κατανομή των ενεργειών των ηλεκτρονίων, που δημιουργήθηκαν δευτερογενώς στο καθένα από τα κελιά που μας ενδιαφέρουν, δηλαδή σε κάθε ένα από τα 8 μονοκυτταρικά στρώματα που δημιουργήσαμε, σε MeV ανά γεγονός (ανά φωτόνιο). Την κατανομή αυτή των ενεργειών ηλεκτρονίων (MeV/ph) την πολλαπλασιάζουμε με την ενεργότητα της πηγής (Bq = διασπάσεις/s) επί 2(ph/διάσπαση) (αφού το κοβάλτιο εκπέμπει δύο φωτόνια γ με διαφορετική ενέργεια για κάθε διάσπαση) και με το χρόνο ακτινοβολήσης (s).

Ο χρόνος ακτινοβολήσης εξαρτάται από τη δόση που θέλουμε να εναποτεθεί στο δείγμα, καθώς γνωρίζουμε πως η συγκεκριμένη πηγή έχει ρυθμό δόσης 0.43 Gy/min. Στην παρούσα εργασία υπολογίστηκε η ενέργεια των ηλεκτρονίων σε κάθε κελί για δόσεις: 0.5Gy, 1.0Gy, 1.5Gy και 2.0Gy, και άρα υπολογίστηκε αντίστοιχα και ο χρόνος ακτινοβολήσης του δείγματος.

Επίσης η ενεργότητα για κάθε κύλινδρο της πηγής θεωρήθηκε 189TBq.

Τα παραπάνω φαίνονται και στην παρακάτω σχέση που χρησιμοποιήθηκε:

$$\text{energy(MeV)} = \text{output (MeV/ph)} \times \text{Radioactivity (διασπ/s)} \\ \times 2(\text{ph/διασπ}) \times \text{Irradiation time(s)}$$

όπου: radioactivity: η ενεργότητα της πηγής = 189TBq

irradiation time: ο χρόνος ακτινοβολήσης

output: η κατανομή των ενεργειών των ηλεκτρονίων που προκύπτει από το αρχείο εξόδου του MCNP

Αφού προκύψει το φάσμα των ενεργειών των ηλεκτρονίων, από την παραπάνω σχέση, το τοποθετούμε σαν είσοδο στο λογισμικό MCDS, μαζί με την επιθυμητή απορροφούμενη δόση, και κάποιες άλλες παραμέτρους που αφορούν το κύτταρο.

Οι παράμετροι αυτοί είναι οι εξής:

- Το μήκος του DNA σε Gbp – χρησιμοποιήσαμε την τιμή αυτή ίση με 1 Gbp για να βρούμε τις βλάβες DNA ανά Gbp.
- Η διάμετρος του κυττάρου και του πυρήνα του – χρησιμοποιήσαμε τις τιμές 10μm και 5μm αντίστοιχα
- Η συγκέντρωση του οξυγόνου στο κύτταρο – χρησιμοποιήσαμε τις τιμές 3%, 5%, 10%, 20% και 100%.
- Για την συγκέντρωση του παράγοντα DMSO χρησιμοποιήσαμε την τιμή $CONC = 0.6338 \text{ mol/dm}^3$, αφού έχει διαπιστωθεί ότι ταιριάζει περισσότερο στη φύση του κυττάρου αυτή η τιμή από ότι η default τιμή του MCDS για αυτή την παράμετρο.
- Για το ποσοστό των non-scavengable βλαβών DNA χρησιμοποιήσαμε τις τιμές 30%, 47.5% και 65%, αφού ειδικά για τις DSBs οι τιμές των non-scavengable βλαβών έχουν υπολογισθεί πως είναι 30%-65%, και οφείλονται κυρίως στην άμεση δράση της ακτινοβολίας στο DNA. [86]
- Για τις υπόλοιπες παραμέτρους χρησιμοποιήθηκαν οι default τιμές που μας παρείχε το λογισμικό MCNP.

Αφού «τρέξαμε» το λογισμικό MCDS, σαν αποτέλεσμα λάβαμε ένα output με τις βλάβες DSB ανά Gbp για κάθε μια από τις τιμές για την απορροφούμενη δόση και τον αντίστοιχο χρόνο ακτινοβολήσης, για κάθε μία από τις τιμές της συγκέντρωσης του οξυγόνου και του ποσοστού των non-scavengable βλαβών του DNA που χρησιμοποιήσαμε.

Για τη μελέτη των κυττάρων πολλαπλασιάζουμε τις DSBs ανά Gbp με τον αντίστοιχο αριθμό γενετικού υλικού που υπάρχει στο κάθε είδος κυττάρου. Τα λεμφοκύτταρα (ly) είναι φυσιολογικά κύτταρα ανθρώπινου οργανισμού και θεωρήσαμε πως περιέχουν 6.4Gbp γενετικού υλικού, ενώ τα καρκινικά MCF-7 καρκινικά κύτταρα θεωρήσαμε πως περιέχουν 9.12Gbp γενετικού υλικού (όπως προέκυψε από το συνήθη καρύοτυπο ενός κυττάρου MCF-7 και το μήκος του κάθε χρωμοσώματος). [82]

Τέλος, τα αποτελέσματα των βλαβών DSB ανά κύτταρο, για κάθε είδος κυττάρου, που προέκυψαν από την παραπάνω διαδικασία, για τις διαφορετικές τιμές της συγκέντρωσης του οξυγόνου στο κύτταρο και τις διαφορετικές τιμές των non-scavengable βλαβών DNA, τα συγκρίνουμε με τα πειραματικά δεδομένα που εξάχθηκαν κυρίως με τη χρήση της μεθόδου επαγωγής εστιών γ -H2AX.

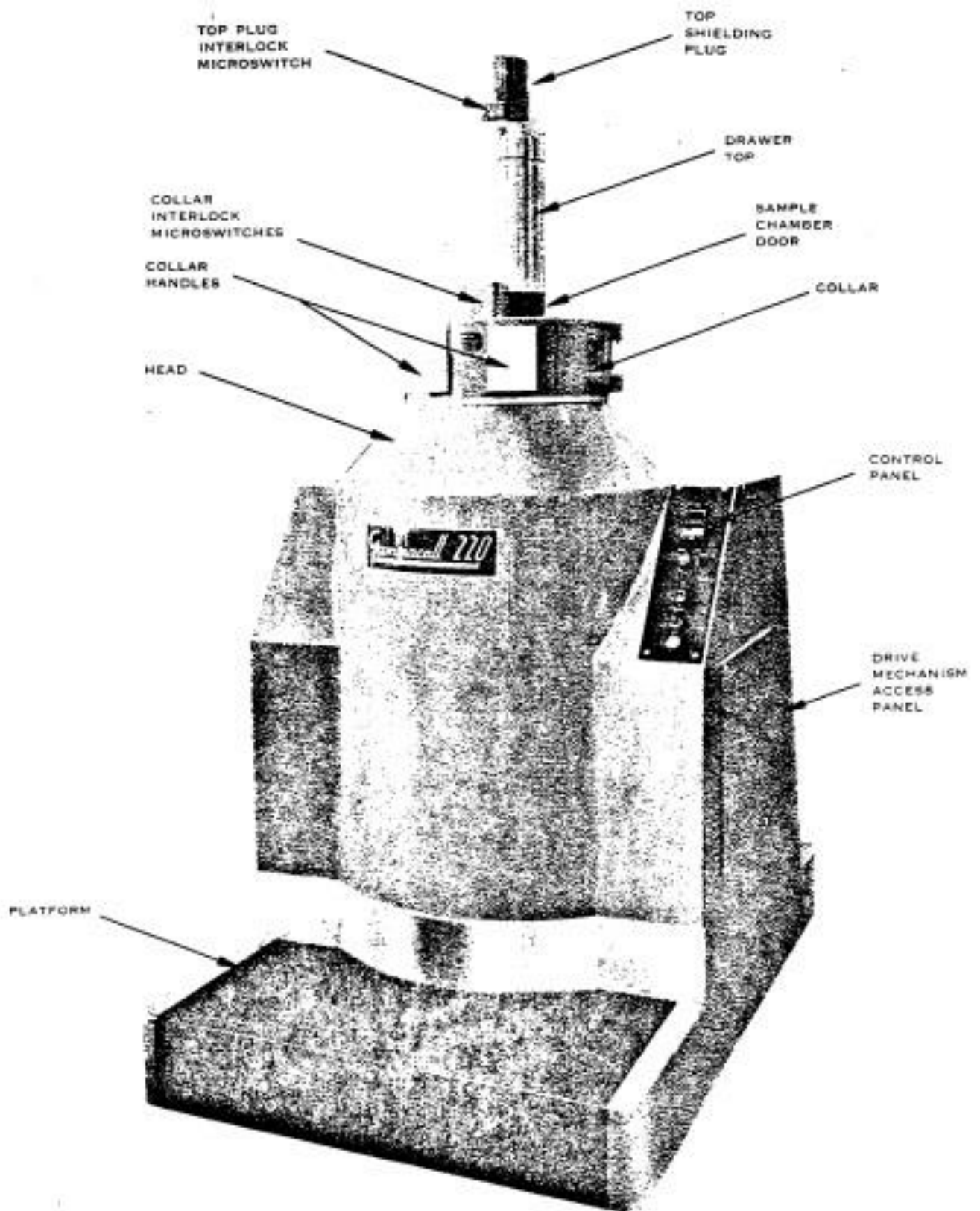
5.2.2 Η γεωμετρία και τα χαρακτηριστικά της διάταξης

5.2.2.1 Η πηγή GammaCell 220

Η πηγή ακτινοβολίας GammaCell 220 [72] αρχικά κατασκευαζόταν από την Atomic Energy of Canada Limited (AECL), που τώρα ανήκει στην MDS Nordion International. Η GammaCell 220 είναι μια εγκατάσταση ακτινοβολίας κοβαλτίου – 60 για χρήση σε χώρο χωρίς θωράκιση. Η μονάδα χρησιμοποιεί κοβάλτιο – 60 (^{60}Co) διπλά θωρακισμένο σε σωλήνες από ανοξείδωτο ατσάλι, σε σχήμα δακτυλίου γύρω από το χώρο ακτινοβολίας και περικλείεται από θωράκιση από μόλυβδο, με αποτέλεσμα ο χρήστης να μη εκτίθεται στην εκπεμπόμενη ακτινοβολία. Παρακάτω φαίνεται η φωτογραφία και η σχηματική αναπαράσταση του εξωτερικού της πηγής και στη συνέχεια μια αναλυτική αναπαράσταση όλων των μερών της μονάδας.

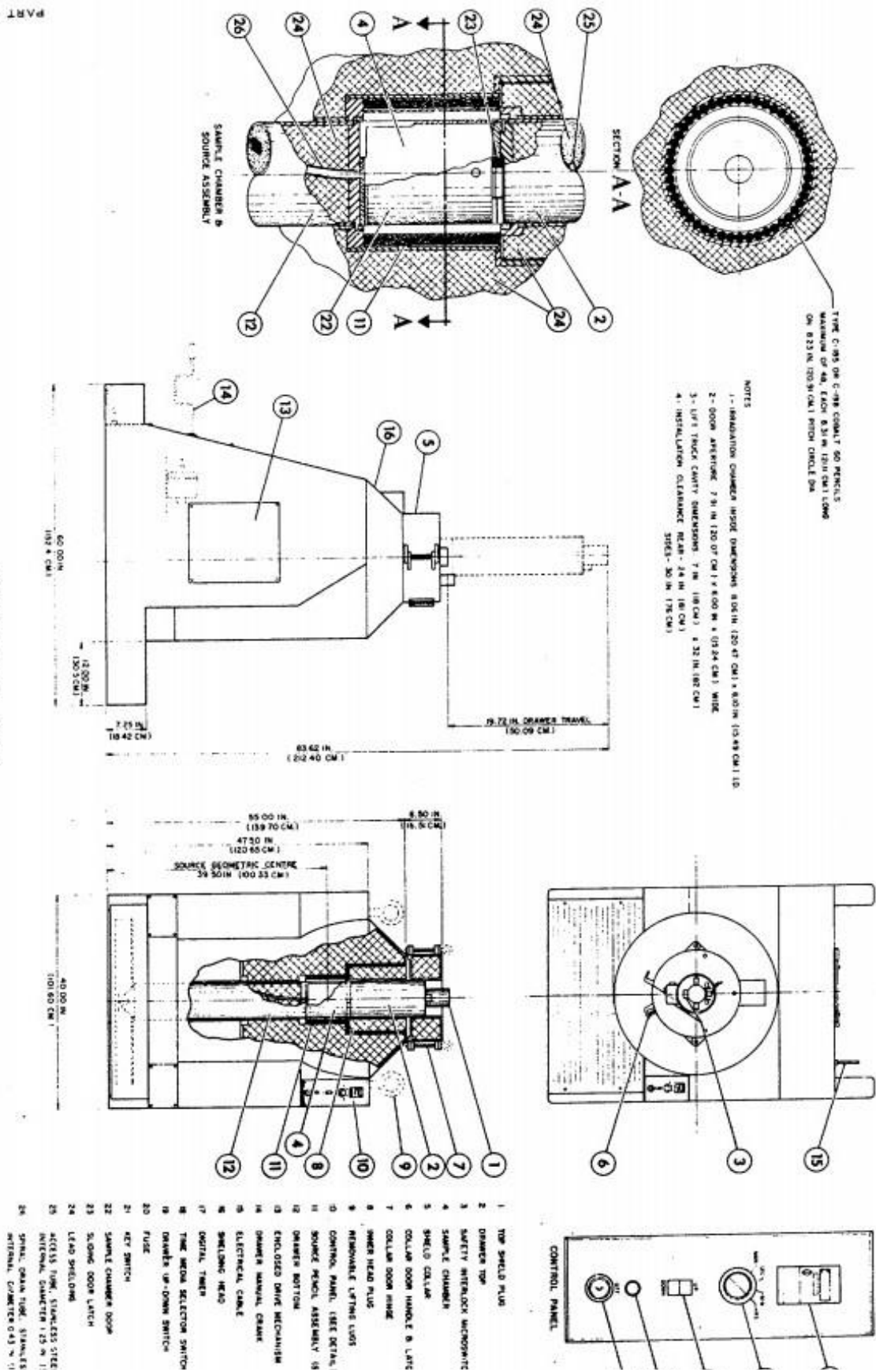


Εικόνα 5.2.2.1 η GammaCell 220 [87]



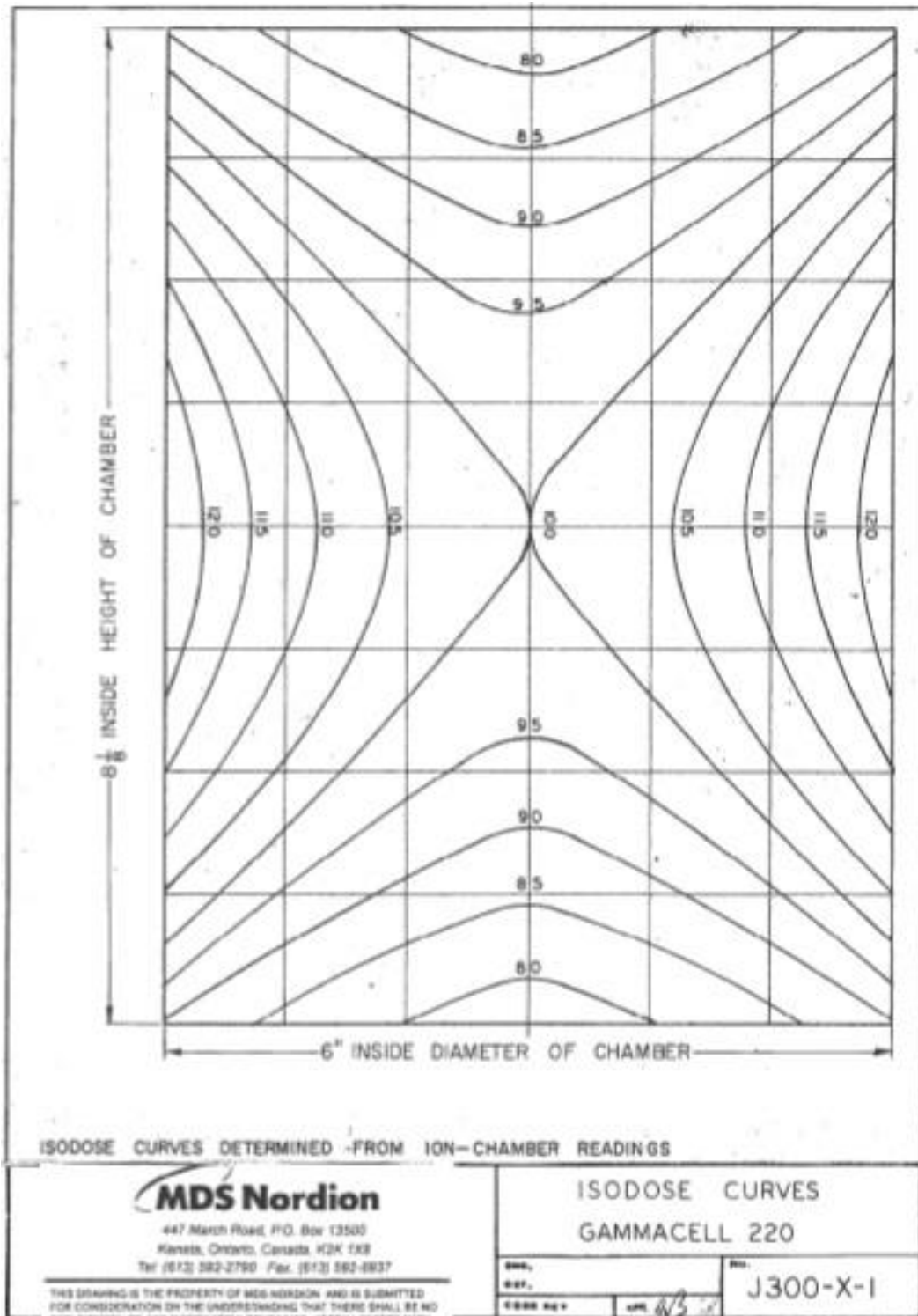
Εικόνα 5.2.2.1 η Σχηματική αναπαράσταση του GammaCell 220 και των μερών του [72]

GAMMACELL 220



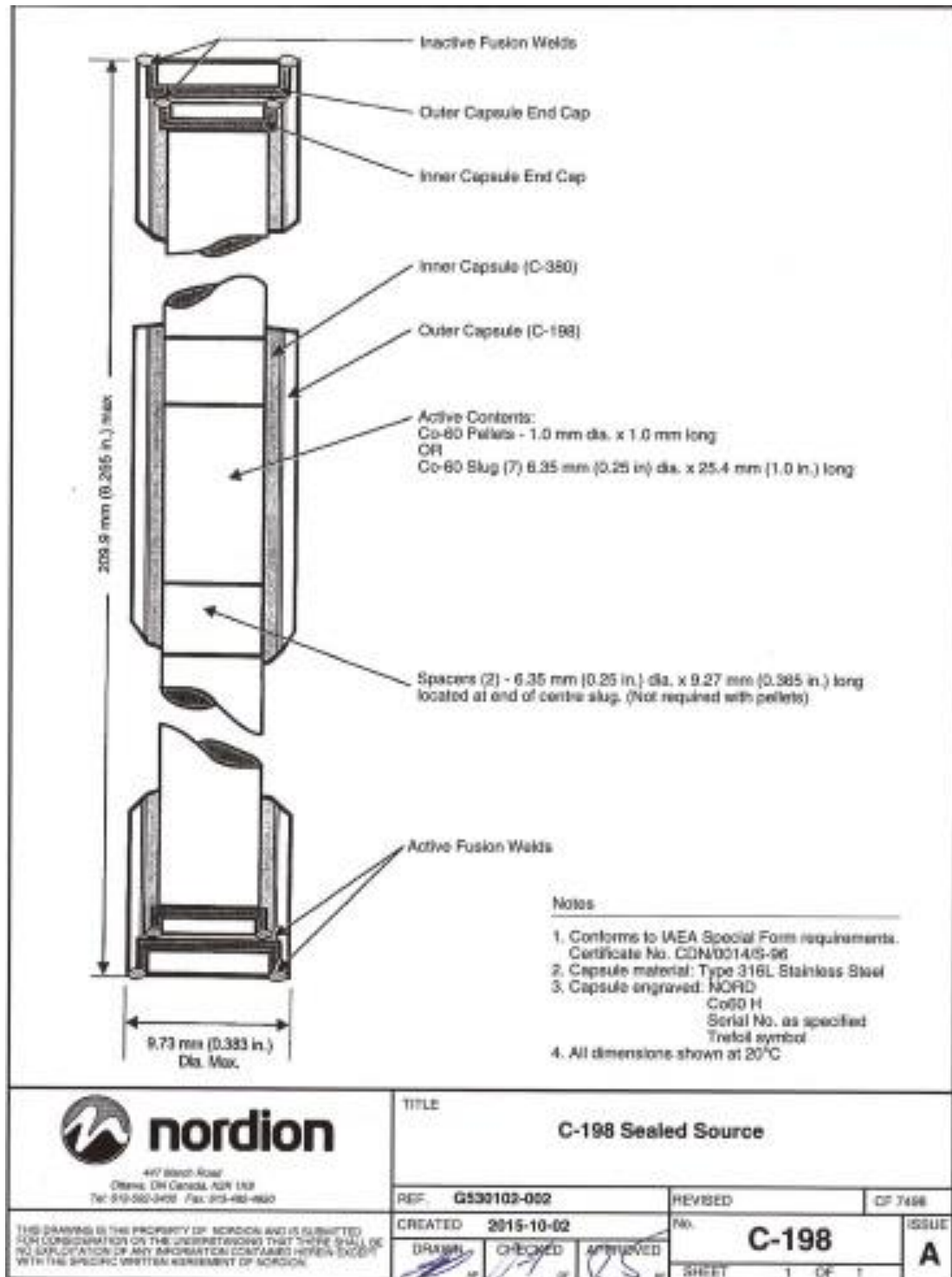
Εικόνα 5.2.2.1 iii Αναλυτική περιγραφή των μερών του GammaCell 220 [72]

Ο θάλαμος ακτινοβολήσης έχει τοιχώματα από αλουμίνιο και έχει κυλινδρική γεωμετρία με διάμετρο 15.24cm και ύψος 20.6375cm στο εσωτερικό του. Παρακάτω φαίνονται οι ισοδοσικές καμπύλες στο εσωτερικό του θαλάμου, όπως δίνονται από τον κατασκευαστή, όπου φαίνονται και οι διαστάσεις του θαλάμου.



Εικόνα 5.2.2.1 in Ισοδοσικές καμπύλες στο εσωτερικό του θαλάμου ακτινοβολήσης του GammaCell220

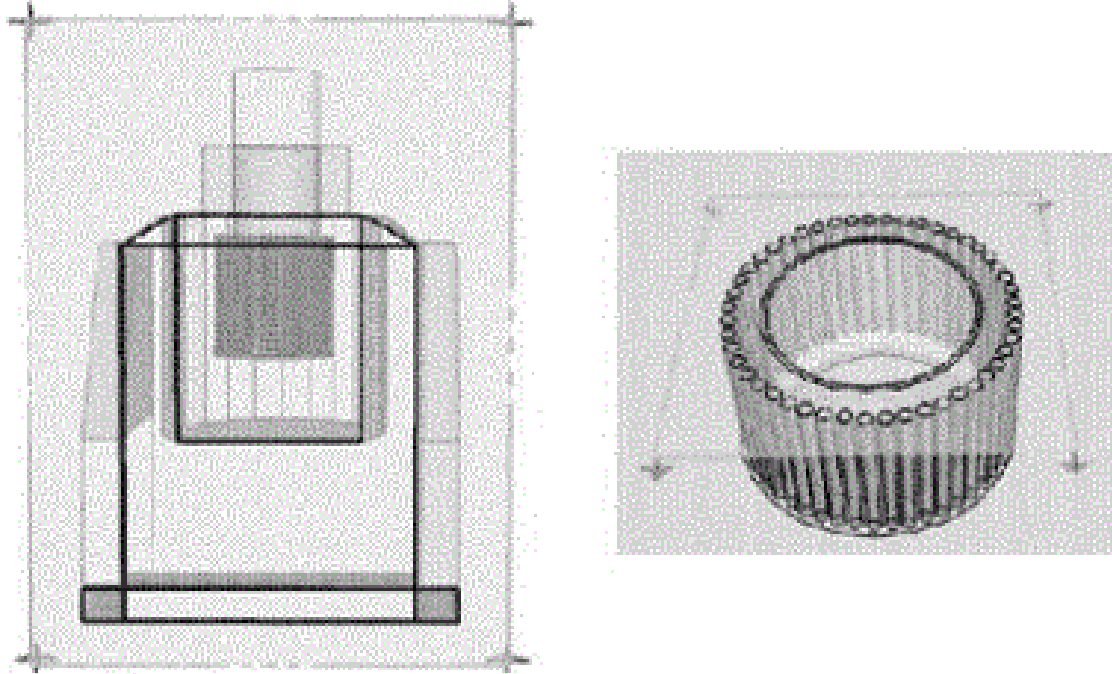
Η πηγή αποτελείται από 60 κυλίνδρους ^{60}Co διπλά θωρακισμένους από ανοξείδωτο ατσάλι 316L, οι οποίοι είναι τοποθετημένοι σε μια κυλινδρική θήκη, που βρίσκεται στο εξωτερικό του τοιχώματος του θαλάμου ακτινοβολήσης. Ο κάθε κύλινδρος ^{60}Co έχει ύψος 20.99cm και διάμετρο 9.73mm, όπως φαίνεται και στη σχηματική αναπαράσταση του, παρακάτω, όπως αυτή δίνεται από τον κατασκευαστή.



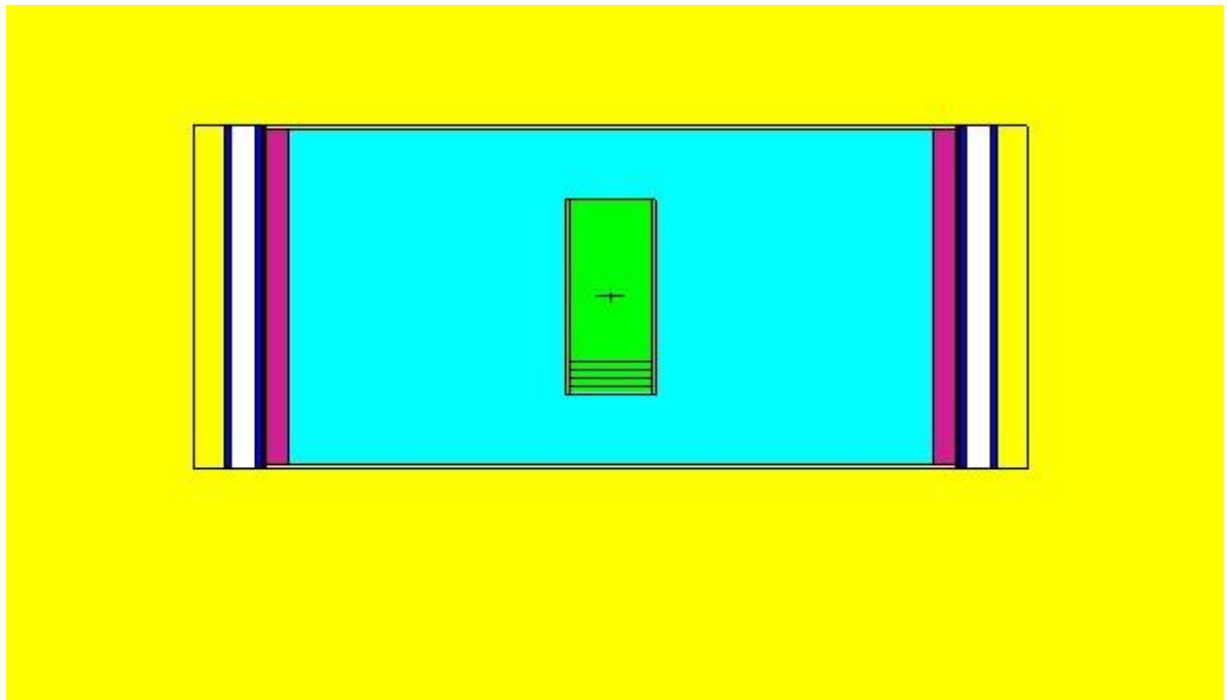
Εικόνα 5.2.2.1 η κύλινδρος C-198 του GammaCell 220 με Co-60

5.2.2.2 Η προσομοίωση του GammaCell220 στο MCNP

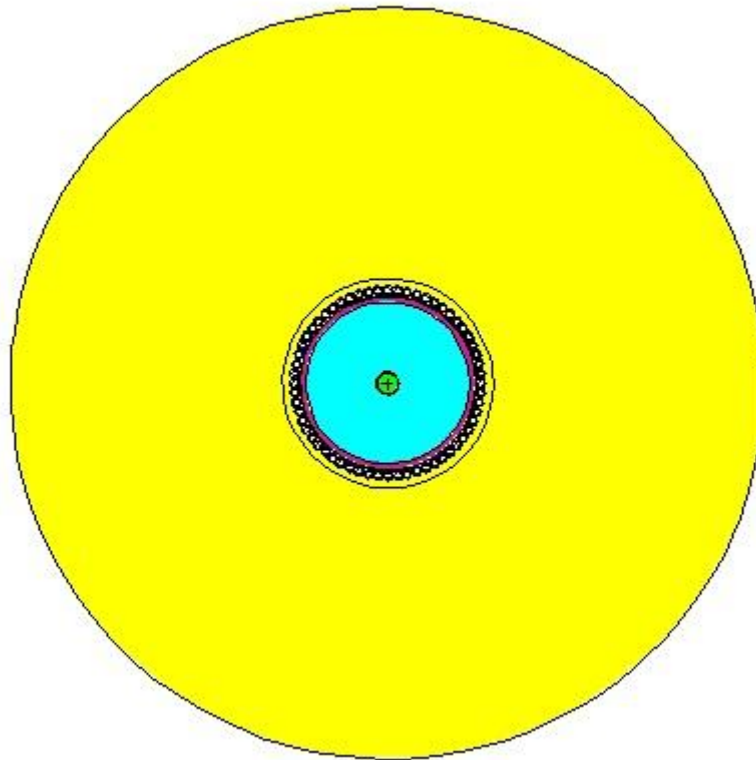
Παρακάτω φαίνεται η γεωμετρία του GammaCell 220 και στη συνέχεια φαίνεται η απεικόνιση της γεωμετρίας της διάταξης, όπως προκύπτει από τον Visual Editor του MCNP.



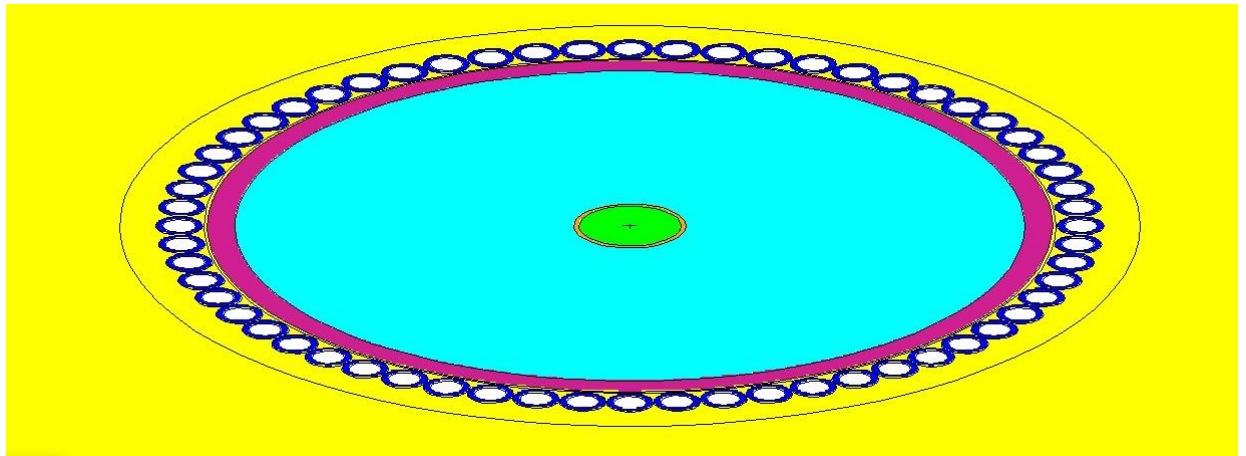
Εικόνα 5.2.2.2 i Η γεωμετρία της πηγής GammaCell 220 [88]



Εικόνα 5.2.2.2 ii Η γεωμετρία της διάταξης στο VisEd του MCNP



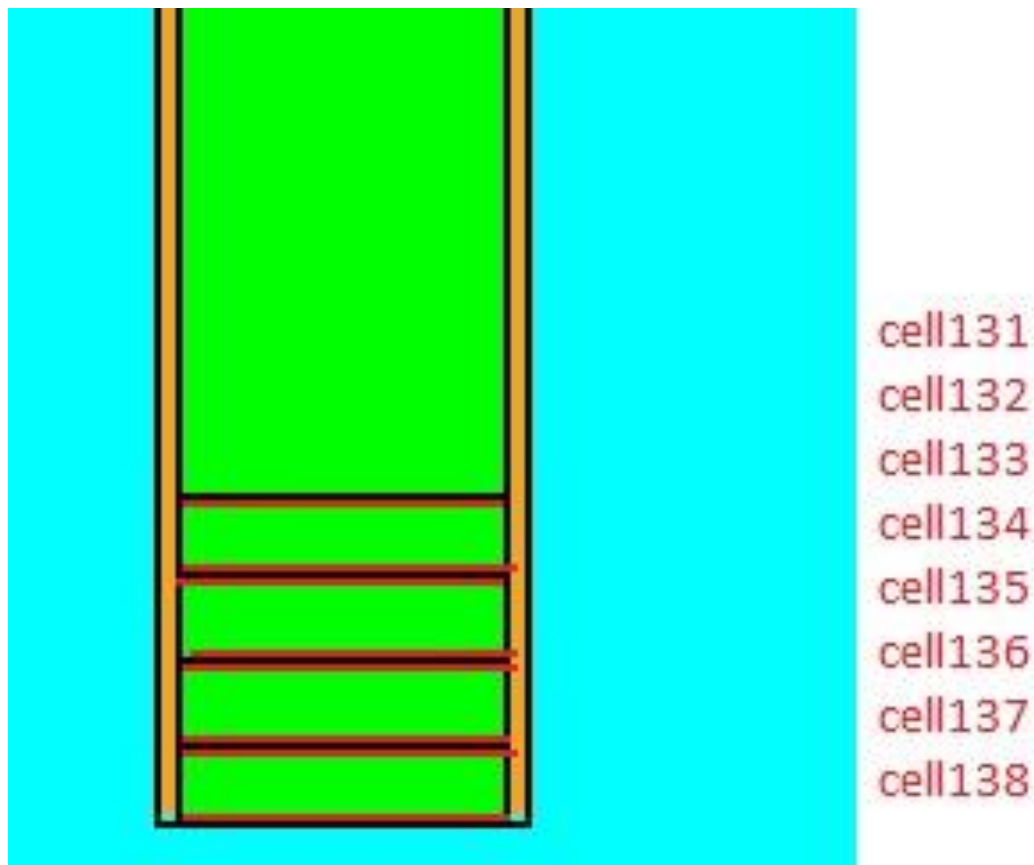
Εικόνα 5.2.2.2 iii Η γεωμετρία της διάταξης στο VisEd του MCNP



Εικόνα 5.2.2.2 iv Η γεωμετρία της διάταξης στο VisEd του MCNP

Η γεωμετρία της διάταξης αποτελείται από τους κυλίνδρους της πηγής, οι οποίοι περιέχουν ^{60}Co και είναι διπλά ενθυλακωμένοι με ανοξείδωτο ατσάλι 316L, οι οποίοι βρίσκονται περιμετρικά από έναν κύλινδρο από αλουμίνιο, στο εσωτερικό του οποίου βρίσκεται ο θάλαμος ακτινοβολήσης. Μέσα στο θάλαμο ακτινοβολήσης είναι τοποθετημένο το δείγμα, το οποίο αποτελείται από νερό. Δεδομένου ότι στο δείγμα μας τα κύτταρα θα έχουν «κάτσει» στο κάτω μέρος του δειγματικού σωλήνα, θεωρούμε ότι τα κύτταρα βρίσκονται από 0-2cm από το κάτω μέρος του σωλήνα και

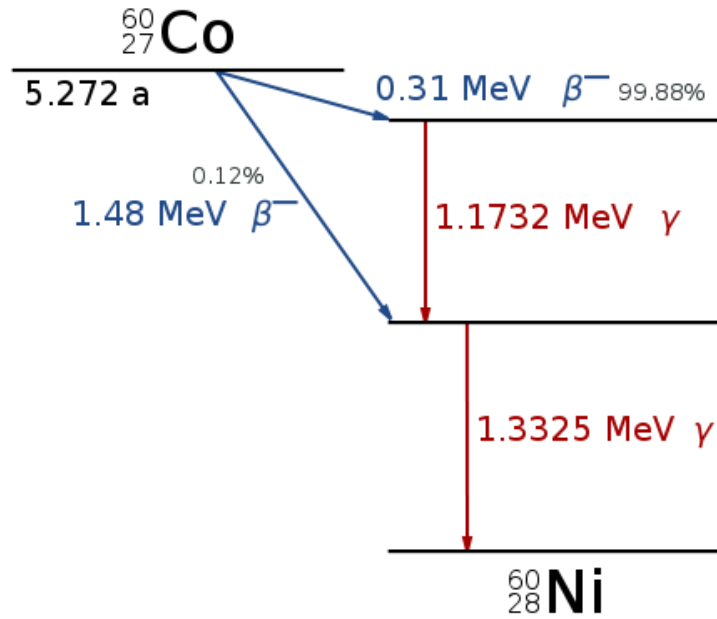
για το λόγο αυτό προσομοιώνουμε 8 μονοκυτταρικές επιφάνειες σε διάφορα σημεία του δείγματος, συμμετρικά από το κέντρο του προς τις οριακές επιφάνειες, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Με κόκκινο χρώμα φαίνονται οι μονοκυτταρικές επιφάνειες πάχους 10μm και διαμέτρου όσο το εσωτερικό του δειγματικού σωλήνα. Ο δειγματικός σωλήνας έχει ύψος 12cm, διάμετρο 1cm και πάχος 1mm.



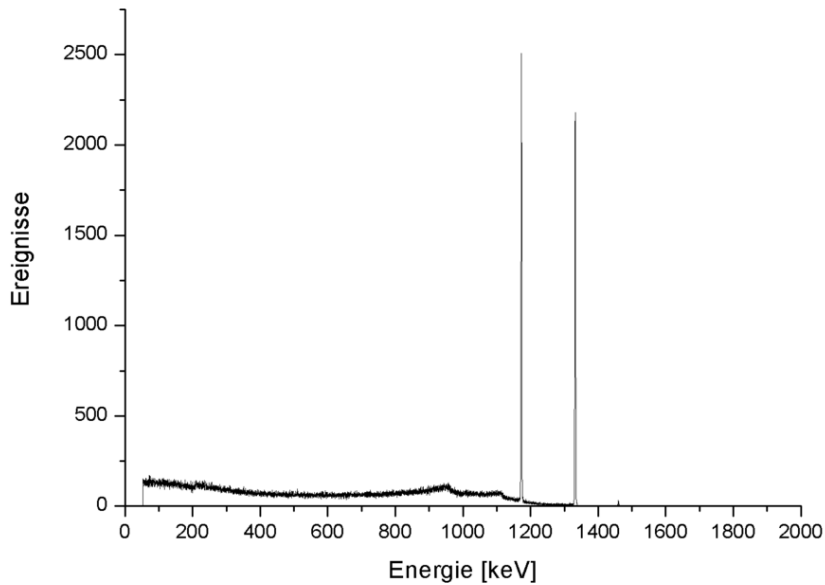
Εικόνα 5.2.2.2 ν Οι μονοκυτταρικές επιφάνειες στο δείγμα κυττάρων που ακτινοβολήθηκε

5.2.2.3 Το κοβάλτιο – 60 (^{60}Co)

Το κοβάλτιο – 60, από το οποίο είναι φτιαγμένη η πηγή που εξετάζουμε είναι ένα συνθετικό ραδιοϊσότοπο κοβαλτίου και μπορεί να παραχθεί ακτινοβολώντας το σταθερό ισότοπο ^{59}Co με νετρόνια στο εσωτερικό ενός αντιδραστήρα. Το κοβάλτιο – 60 αποδιεγείρεται σε ^{60}Ni . Η αποδιέγερση ενός πυρήνα ^{60}Co απελευθερώνει ένα ηλεκτρόνιο με ενέργεια 317.9keV και δύο φωτόνια με ενέργειες 1.173MeV και 1.332MeV. Ουσιαστικά το κοβάλτιο – 60 αποδιεγείρεται με αποδιέγερση β- σε μια διεγερμένη κατάσταση του ^{60}Ni , από όπου αποδιεγείρεται στη βασική κατάσταση του ^{60}Ni εκπέμποντας τα δύο φωτόνια. Παρακάτω φαίνεται το διάγραμμα αποδιέγερσης και το φάσμα ακτινοβολίας – γ του κοβαλτίου – 60. [89]



Εικόνα 5.2.2.3 i Διάγραμμα αποδιέγερσης του Co-60 [90]



Εικόνα 5.2.2.3 ii Φάσμα αποδιέγερσης - γ του Co-60 [89]

5.2.2.4 Λεμφοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα MCF-7

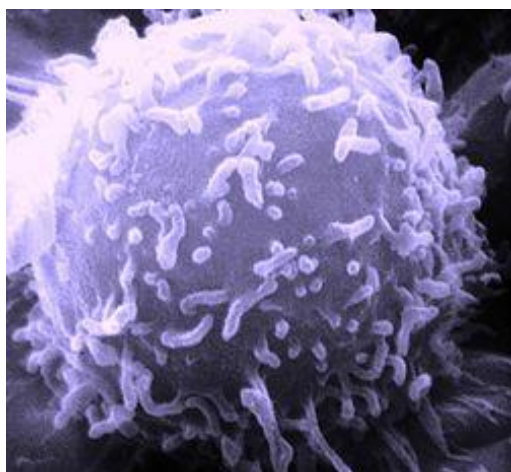
Τα δύο είδη κυττάρων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία είναι τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα MCF-7 και οι ιδιότητές τους αναφέρονται παρακάτω:

ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (LYPHOCYTES – LY)

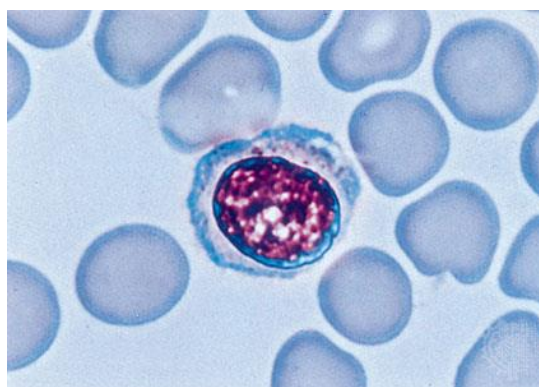
Τα λεμφοκύτταρα αποτελούν ένα είδος κυττάρου αίματος και μάλιστα λευκού αιμοσφαιρίου που και τα συναντάμε στον ανθρώπινο οργανισμό σε ποσοστό 20%-40%. Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι λεμφοκυττάρων: τα Β – λεμφοκύτταρα και τα Τ – λεμφοκύτταρα. Τα Β – λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα που επιτίθενται σε βακτήρια, ιούς και τοξίνες, ενώ τα Τ – λεμφοκύτταρα καταστρέφουν τα ίδια τα κύτταρα του σώματος που έχουν προσβληθεί από ιούς ή έχουν γίνει καρκινικά. [91], [92]

Τα λεμφοκύτταρα, όπως και τα περισσότερα φυσιολογικά κύτταρα του σώματος, περιέχουν 46 χρωμοσώματα (23 ζευγάρια) και κατ' επέκταση 6.4Gbps γενετικού υλικού. Για το λόγο αυτό, αφού βρούμε τις DSBs ανά Gbp, τις πολλαπλασιάζουμε με 6.4, έτσι ώστε να βρούμε τις DSBs ανά 6.4Gbps, ή με άλλα λόγια τις DSBs ανά λεμφοκύτταρο.

Επίσης, τα λεμφοκύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν ποσοστό οξυγόνου που κυμαίνεται ανάμεσα σε 3% - 5%. [83]



Εικόνα 5.2.2.4 i Εικόνα μικροσκοπίου SEM ενός μόνου λεμφοκυττάρου [92]



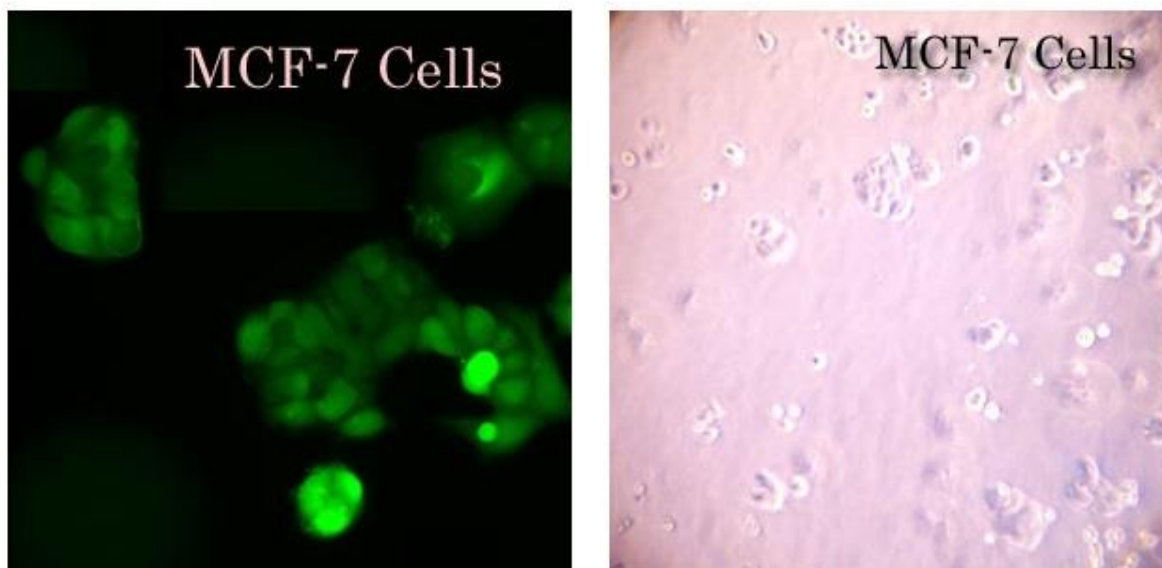
Εικόνα 5.2.2.4 ii Λεμφοκύτταρο που περιβάλλεται από ερυθρά κύτταρα αίματος [91]

MCF-7

Τα κύτταρα MCF-7 (Michigan Cancer Foundation – 7) αποτελούν μια καλλιέργεια ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου του μαστού και αρχικά απομονώθηκαν το 1970 από τον μαστικό ιστό μιας 69χρονης Καυκάσιας γυναίκας. Από τις δύο μαστεκτομές που δέχτηκε, η πρώτη αποκάλυψε πως ο ιστός που αφαιρέθηκε ήταν καλοήθης. Πέντε χρόνια αργότερα, μια δεύτερη επέμβαση αποκάλυψε κακοήθες αδenoκαρκίνωμα σε μια υπεζοκοτική εκροή, από το οποίο λήφθηκαν κύτταρα για την σειρά MCF-7.

Τα κύτταρα MCF-7 είναι χρήσιμα για in vitro μελέτες καρκίνου του μαστού, επειδή η συγκεκριμένη κυτταρική γραμμή έχει διατηρήσει αρκετά ιδανικά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του μαστικού επιθηλίου. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν την ικανότητα των κυττάρων MCF-7 να παράγουν οιστρογόνο, με τη μορφή οιστραδιόλης, μέσω υποδοχέων οιστρογόνου στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Αυτό καθιστά την κυτταρική σειρά MCF-7 μια κυτταρική σειρά θετικού ελέγχου υποδοχέα οιστρογόνου.

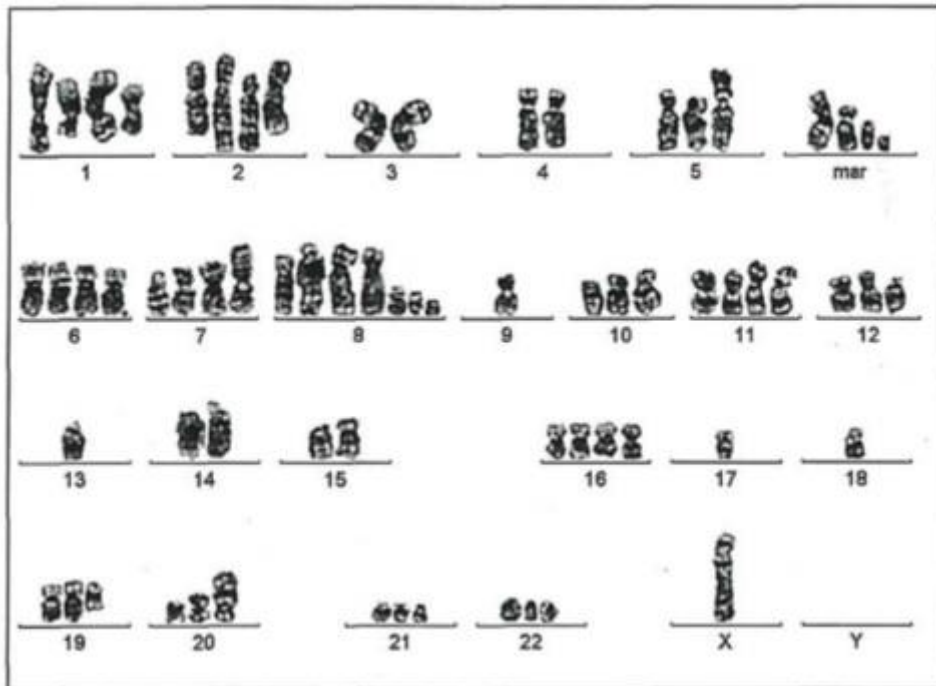
Επιπρόσθετα με τη διατήρηση της ευαισθησίας τους στο οιστρογόνο, τα κύτταρα MCF-7 είναι επίσης ευαίσθητα στην κυτοκερατίνη. Είναι μη δεκτικά στη δεσμίνη, την ενδοθυλίνη, την GAP, και τη βιμεντίνη. Όταν καλλιεργηθεί in vitro, η κυτταρική σειρά είναι ικανή να σχηματίσει δομές που μοιάζουν με επιθηλιακά κύτταρα που καλλιεργούνται σε μονοκυτταρικά στρώματα. [93]



Εικόνα 5.2.2.4 iii Κύτταρα MCF-7 [93]

Γενετικά, η σειρά MCF-7 δεν έχει διατηρηθεί ακριβώς. Αρχικά, περιγραφόταν από έναν καρυότυπο που περιείχε 85 χρωμοσώματα, που στη συνέχεια μειώθηκε κατά 16 χρωμοσώματα. Η κυτταρική σειρά σήμερα έχει έναν καρυότυπο που περιέχει 68-71 χρωμοσώματα. [93]

Στη συγκεκριμένη εργασία χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω καρυότυπος, που περιέχει 68 χρωμοσώματα [84], όπως φαίνεται παρακάτω. Επίσης, η φυσιολογική τιμή του οξυγόνου που συνήθως χρησιμοποιείται σε καλλιέργειες κυττάρων MCF-7 είναι περίπου 19% (10%-20% συνήθως). [94]



Εικόνα 5.2.2.4 in Συνήθης καρύοτυπος ενός κυττάρου MCF-7 [84]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

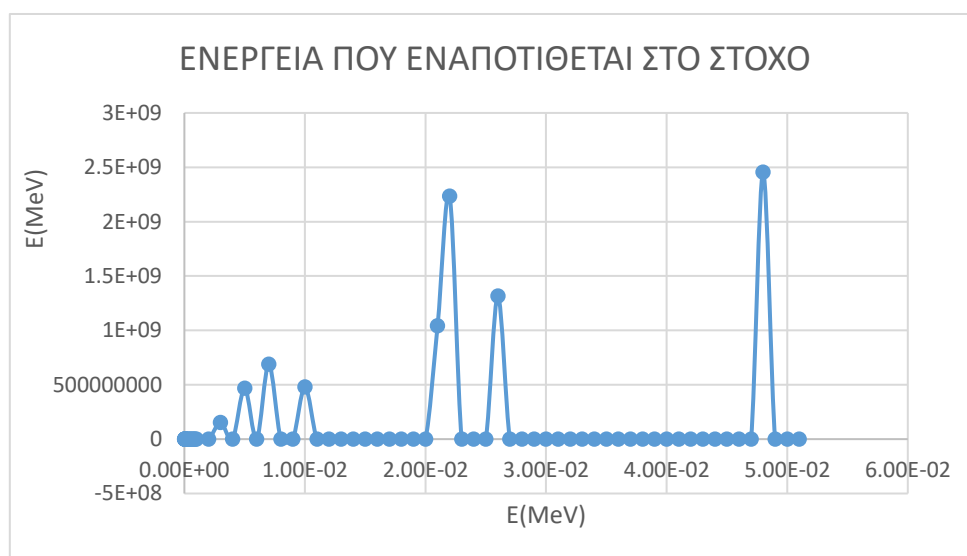
Σε αυτό το σημείο, αρχικά, παρουσιάζεται το φάσμα των ενεργειών, όπως προέκυψε από τη σχέση για 1Gy:

$$\text{energy(MeV)} = \text{output (MeV/ph)} \times \text{Radioactivity (διασπ/s)} \times 2(\text{ph/διασπ}) \times \text{Irradiation time(s)}$$

Αντίστοιχα είναι τα διαγράμματα και για 0.5Gy, 1.5Gy και 2Gy. Το φάσμα αυτό χρησιμοποιήθηκε στο αρχείο εισόδου για το λογισμικό MCDS. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι πίνακες των αποτελεσμάτων των αρχικών βλαβών DSBs και άλλων βλαβών και των σφαλμάτων τους ανά κύτταρο σε συνάρτηση με την απορροφούμενη δόση με τιμές 0Gy, 0.5Gy, 1Gy, 1.5Gy και 2Gy για τις διαφορετικές τιμές του ποσοστού των non-scavengable βλαβών DNA (30%, 47.5% και 60%) για κάθε τιμή του ποσοστού του οξυγόνου στο κύτταρο (3%, 5%, 10%, 20% και 100%), όπως προσομοιώθηκε με τον τρόπο που αναλύθηκε παραπάνω για τα δύο είδη κυττάρων που εξετάζουμε (λεμφοκύτταρα και MCF-7). Για το κάθε είδος κυττάρου παρουσιάζονται και τα πειραματικά αποτελέσματα, όπως προέκυψαν από τη μέθοδο γ-H2AX και από άλλες πειραματικές μεθόδους.

Τέλος, παρουσιάζονται τα διαγράμματα για τις DSBs συναρτήσει των απορροφούμενων δόσεων για τις διάφορες παραμέτρους που αναφέρθηκαν, καθώς και τα διαγράμματα DSBs συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης που συγκρίνουν τα προσομοιωτικά με τα πειραματικά αποτελέσματα.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ Α



Διάγραμμα 6 1 Ενέργεια που εναποτίθεται στο στόχο που έχουμε ορίσει

Στο παραπάνω διάγραμμα, φαίνεται πως οι τιμές των ενεργειών που εναποτίθενται στο στόχο έχουν τιμές από 24.5 MeV έως 12.3×10^8 MeV. Τα energy bins που χρησιμοποιήσαμε στο input file του MCNP είναι 10^{-5} MeV έως 10 MeV.

Λεμφοκύτταρα

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για ποσοστό οξυγόνου 3%:

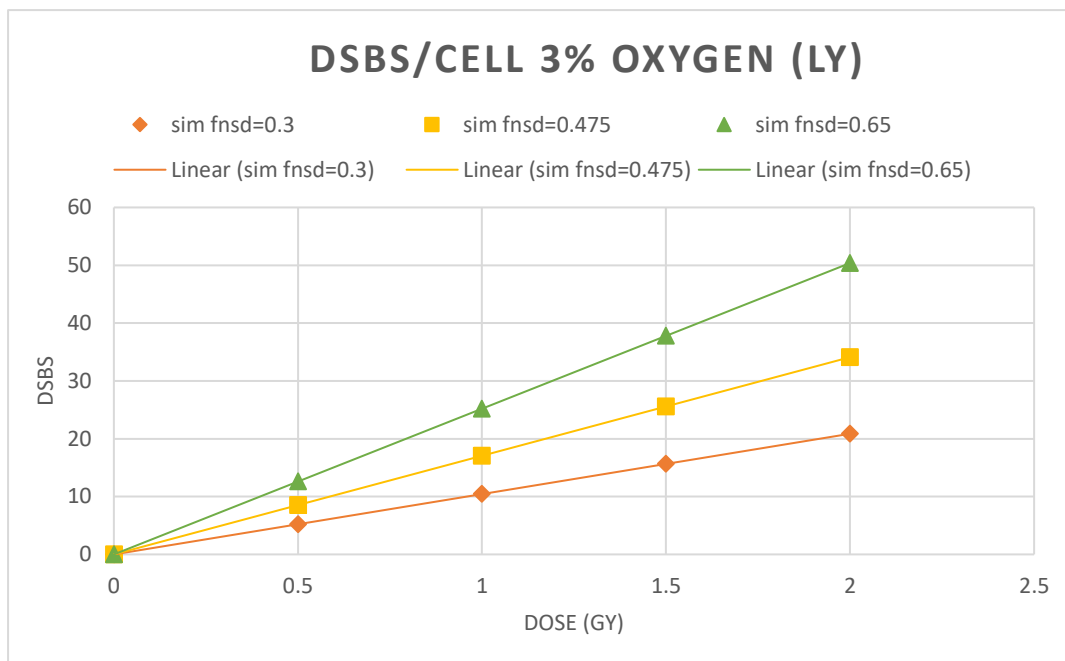
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (6.4Gbps)	δ(DSBs/cell) (6.4Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	5.214976	0.007223872
1	0.6338	0.3	10.429952	0.014447744
1.5	0.6338	0.3	15.644928	0.021671616
2	0.6338	0.3	20.859904	0.028895488
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	8.52672	0.009133184
1	0.6338	0.475	17.05344	0.018266304
1.5	0.6338	0.475	25.580096	0.027399488
2	0.6338	0.475	34.106816	0.036532608
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	12.596032	0.010921664
1	0.6338	0.65	25.192064	0.021843328
1.5	0.6338	0.65	37.788096	0.032764992
2	0.6338	0.65	50.384064	0.043686656

Πίνακας 6 1α το πλήθος των βλαβών DSB για 1γ ανά κύτταρο για 3% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1



Διάγραμμα 6 1α Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για 1γ και οξυγόνο 3% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών DNA ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm ⁻³)	FNSD	Other Clusters/cell (6.4 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (6.4 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	756.4416	0.03434528
1	0.6338	0.3	1512.8832	0.06869056
1.5	0.6338	0.3	2269.3248	0.10303616
2	0.6338	0.3	3025.76	0.13738112
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	923.0656	0.042010432
1	0.6338	0.475	1846.1312	0.08402112
1.5	0.6338	0.475	2769.1904	0.12603136
2	0.6338	0.475	3692.256	0.1680416
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1070.4576	0.048653248
1	0.6338	0.65	2140.9088	0.09730624
1.5	0.6338	0.65	3211.3664	0.14595968
2	0.6338	0.65	4281.824	0.19461312

Πίνακας 6 1β το πλήθος των βλαβών non - DSB για 1γ ανά κύτταρο για 3% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 5%:

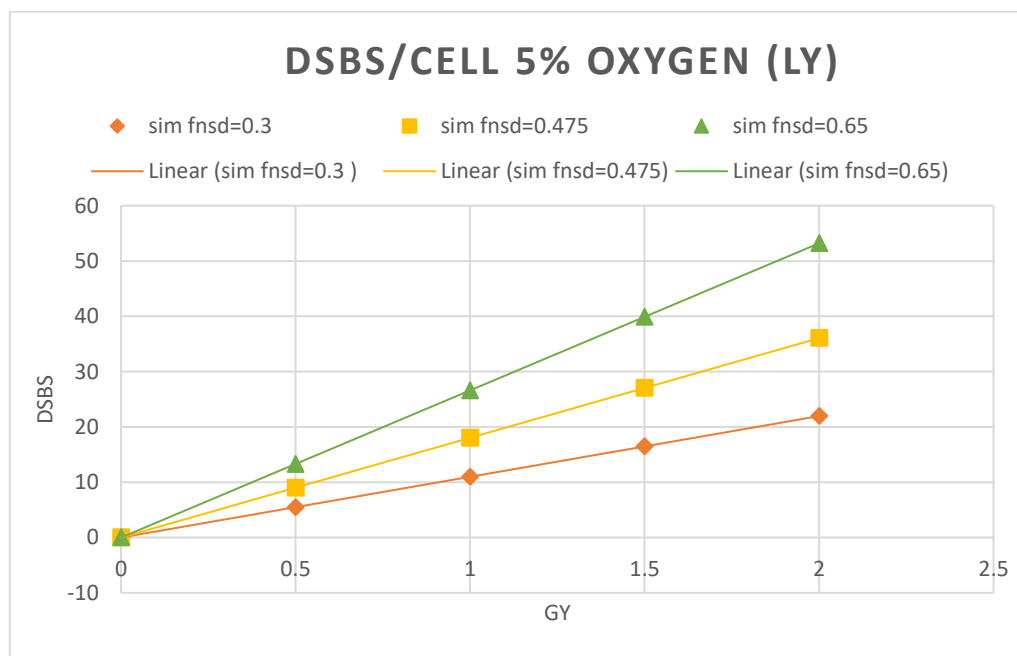
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 2α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (6.4Gbps)	δ(DSBs/cell) (6.4Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	5.4907008	0.007393664
1	0.6338	0.3	10.981376	0.014787328
1.5	0.6338	0.3	16.472064	0.022180928
2	0.6338	0.3	21.962816	0.029574592
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	9.014848	0.009350016
1	0.6338	0.475	18.02976	0.018700032
1.5	0.6338	0.475	27.044608	0.028050048
2	0.6338	0.475	36.059456	0.037400064
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	13.30016	0.011219072
1	0.6338	0.65	26.60032	0.02243808
1.5	0.6338	0.65	39.900416	0.033657152
2	0.6338	0.65	53.200576	0.044876224

Πίνακας 6 2 α το πλήθος των βλαβών DSB για ly ανά κύτταρο για 5% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2



Διάγραμμα 6 2 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για ly και οξυγόνο 5% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 2β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (6.4 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (6.4 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	773.6128	0.035125952
1	0.6338	0.3	1547.2192	0.08592256
1.5	0.6338	0.3	2320.832	0.10537792
2	0.6338	0.3	3094.4448	0.14050368
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	942.6624	0.042961344
1	0.6338	0.475	1885.3312	0.10537792
1.5	0.6338	0.475	2827.9936	0.12888384
2	0.6338	0.475	3770.656	0.17184576
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1091.4048	0.049659456
1	0.6338	0.65	2182.8096	0.09931904
1.5	0.6338	0.65	3274.2144	0.14897856
2	0.6338	0.65	4365.6192	0.19863808

Πίνακας 6 2 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για Iy ανά κύτταρο για 5% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 10%:

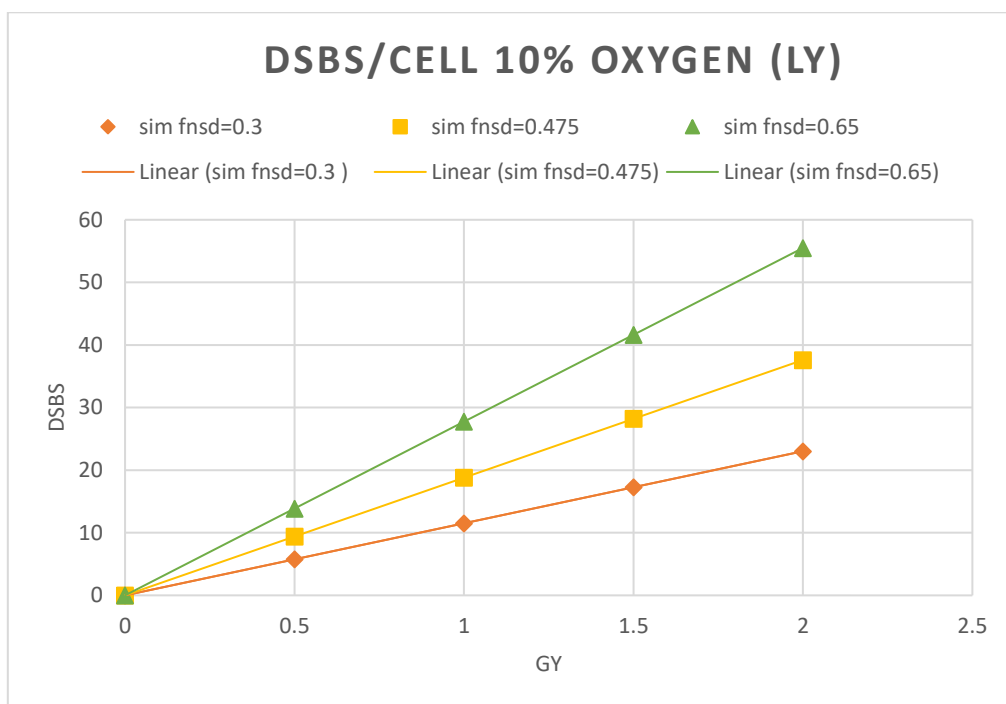
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (6.4Gbps)	δ(DSBs/cell) (6.4Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	5.755744	0.007568704
1	0.6338	0.3	11.511488	0.015137408
1.5	0.6338	0.3	17.267264	0.022706048
2	0.6338	0.3	23.022976	0.030274752
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	9.399808	0.0095456
1	0.6338	0.475	18.799616	0.0190912
1.5	0.6338	0.475	28.199424	0.0286368
2	0.6338	0.475	37.599232	0.0381824
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	13.873408	0.011430208
1	0.6338	0.65	27.746816	0.022860416
1.5	0.6338	0.65	41.62016	0.034290624
2	0.6338	0.65	55.493568	0.045720896

Πίνακας 6 3 α το πλήθος των βλαβών DSB για Iy ανά κύτταρο για 10% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3



Διάγραμμα 6 3 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για 1γ και οξυγόνο 10% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (6.4 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (6.4 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	787.9488	0.035789312
1	0.6338	0.3	1575.8976	0.07157888
1.5	0.6338	0.3	2363.8528	0.10736768
2	0.6338	0.3	3151.8016	0.14315712
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	958.6496	0.043723648
1	0.6338	0.475	1917.2992	0.08744704
1.5	0.6338	0.475	2875.9488	0.1311712
2	0.6338	0.475	3834.5984	0.17489472
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1108.7936	0.050364544
1	0.6338	0.65	2217.5872	0.10072896
1.5	0.6338	0.65	3326.3808	0.15109376
2	0.6338	0.65	4435.1744	0.20145856

Πίνακας 6 3 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για 1γ ανά κύτταρο για 10% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 20%:

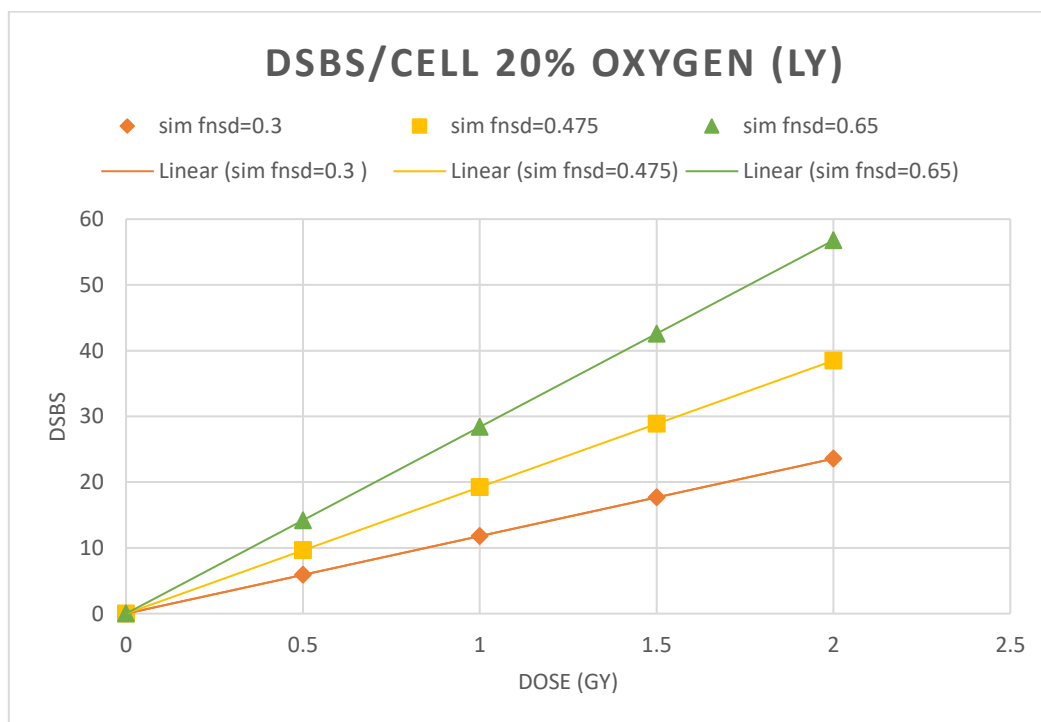
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 4α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (6.4Gbps)	δ(DSBs/cell) (6.4Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	5.8917952	0.007661568
1	0.6338	0.3	11.783616	0.015323072
1.5	0.6338	0.3	17.675392	0.02298464
2	0.6338	0.3	23.567168	0.030646144
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	9.621248	0.009646016
1	0.6338	0.475	19.242496	0.019292032
1.5	0.6338	0.475	28.863744	0.028938048
2	0.6338	0.475	38.484992	0.038584064
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	14.19232	0.0115696
1	0.6338	0.65	28.384704	0.023139264
1.5	0.6338	0.65	42.577024	0.034708864
2	0.6338	0.65	56.769344	0.046278528

Πίνακας 6 4 α το πλήθος των βλαβών DSB για ly ανά κύτταρο για 20% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4



Διάγραμμα 6 4 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για ly και οξυγόνο 20% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 4β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (6.4 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (6.4 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	795.4624	0.036085696
1	0.6338	0.3	1590.9312	0.07217152
1.5	0.6338	0.3	2386.3936	0.10825728
2	0.6338	0.3	3181.856	0.14434304
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	967.1616	0.044088448
1	0.6338	0.475	1934.3296	0.08817664
1.5	0.6338	0.475	2901.4912	0.1322656
2	0.6338	0.475	3868.6592	0.17635392
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1117.888	0.050878336
1	0.6338	0.65	2235.7824	0.1017568
1.5	0.6338	0.65	3353.6704	0.15263488
2	0.6338	0.65	4471.5648	0.20351296

Πίνακας 6 4 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για Iy ανά κύτταρο για 20% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 100%:

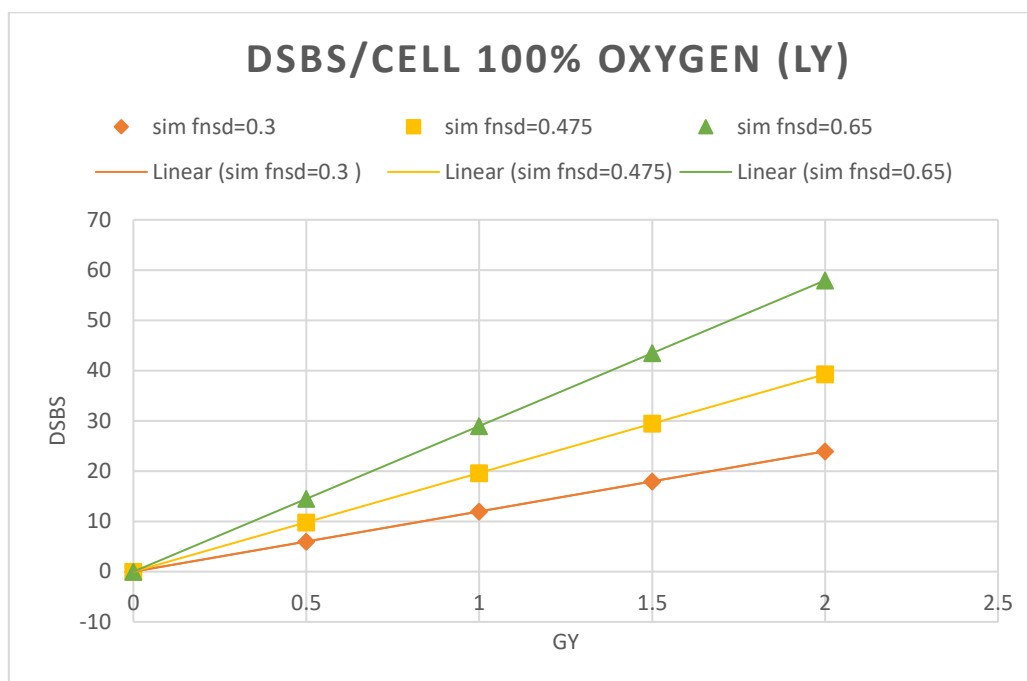
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 5α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (6.4Gbps)	δ(DSBs/cell) (6.4Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	5.9851328	0.007711808
1	0.6338	0.3	11.97024	0.015423616
1.5	0.6338	0.3	17.955392	0.023135424
2	0.6338	0.3	23.940544	0.030847168
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	9.814784	0.009761408
1	0.6338	0.475	19.629568	0.019522752
1.5	0.6338	0.475	29.444288	0.02928416
2	0.6338	0.475	39.259072	0.039045504
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	14.486464	0.01167104
1	0.6338	0.65	28.972928	0.02334208
1.5	0.6338	0.65	43.459392	0.035013056
2	0.6338	0.65	57.945856	0.046684096

Πίνακας 6 5 α το πλήθος των βλαβών DSB για Iy ανά κύτταρο για 100% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 5



Διάγραμμα 6 5 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για ly και οξυγόνο 100% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 5β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (6.4 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (6.4 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	801.5808	0.036392512
1	0.6338	0.3	1603.1616	0.07278528
1.5	0.6338	0.3	2404.7424	0.1091776
2	0.6338	0.3	3206.3296	0.14556992
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	974.3296	0.044458048
1	0.6338	0.475	1948.6592	0.08891584
1.5	0.6338	0.475	2922.9952	0.13337408
2	0.6338	0.475	3897.3248	0.17783232
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1125.4208	0.051248
1	0.6338	0.65	2250.8416	0.102496
1.5	0.6338	0.65	3376.2624	0.153744
2	0.6338	0.65	4501.6832	0.204992

Πίνακας 6 5 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για ly ανά κύτταρο για 100% οξυγόνο

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρακάτω φαίνονται τα πειραματικά αποτελέσματα που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο γ -H2AX. Τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν από την διπλωματική εργασία της φοιτήτριας της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, ΕΜΠ, Ιφιγένειας Μαυραγάνη: «Ανίχνευση ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA ανθρώπινων κυττάρων κατόπιν έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία» [95]

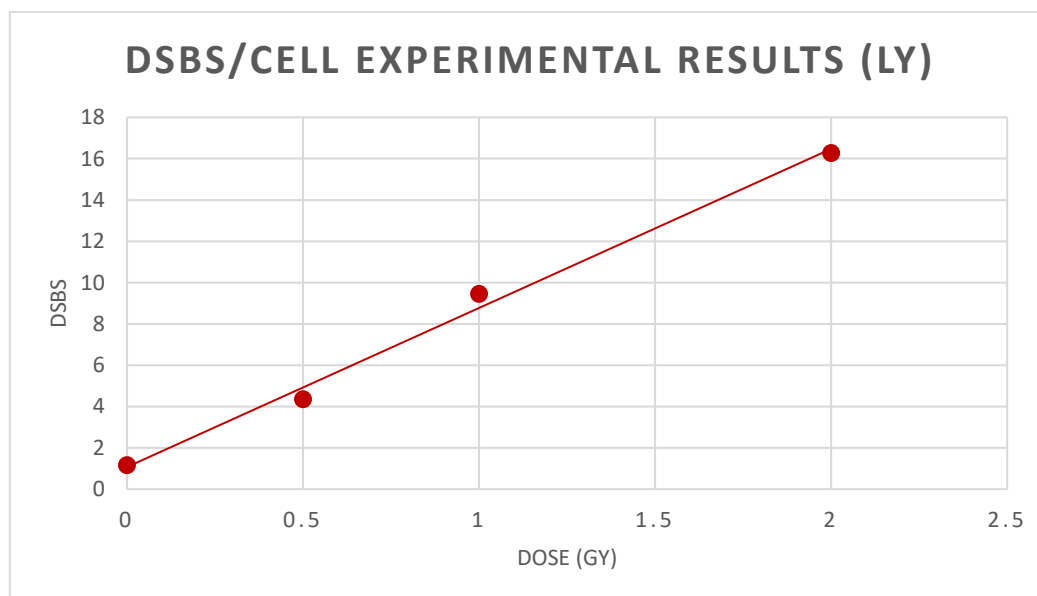
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Dose (Gy)	DSBs/cell	δ (DSBs/cell)
0	1.16	0.22
0.5	4.35	0.51
1	9.46	0.05
2	16.27	1.07

Πίνακας 6 6 Οι DSB βλάβες ανά κύτταρο όπως προέκυψαν από τη διπλωματική εργασία της φοιτήτριας της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, ΕΜΠ, Ιφιγένειας Μαυραγάνη: «Ανίχνευση ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA ανθρώπινων κυττάρων κατόπιν έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία» [95]

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 6

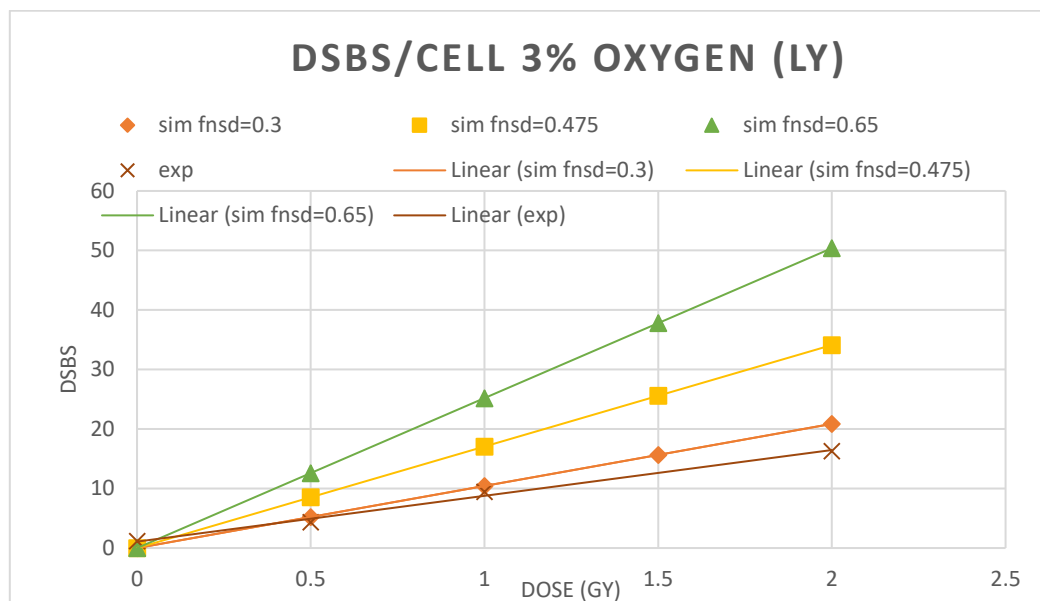


Διάγραμμα 6 6 Πειραματικά αποτελέσματα DSB/κύτταρο για ly συναρτήσει της δόσης, που εξάχθηκαν με τη μέθοδο γ H2AX και λήφθηκαν από τα δεδομένα διπλωματικής εργασίας της φοιτήτριας της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, ΕΜΠ, Ιφιγένειας Μαυραγάνη: «Ανίχνευση ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA ανθρώπινων κυττάρων κατόπιν έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία» [95]

Στη συνέχεια, για την κάθε μία τιμή ποσοστού οξυγόνου που εξετάσαμε (3%, 5%, 10%, 20% και 100%), φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι τιμές που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) και οι τιμές που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (ly).

Για ποσοστό οξυγόνου 3%:

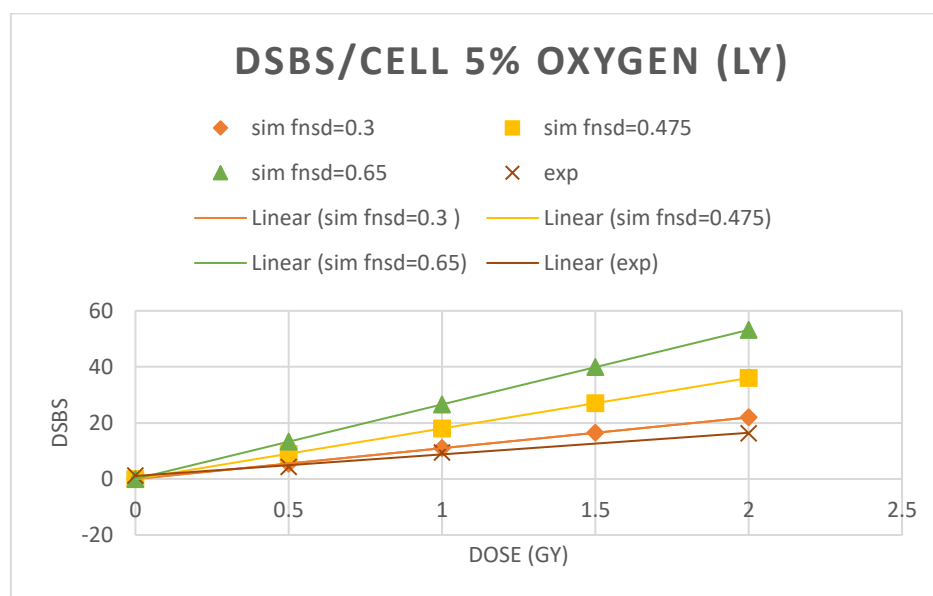
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 7



Διάγραμμα 6 7 Στη συνέχεια για 1y και τιμή ποσοστού οξυγόνου 3%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (exp).

Για ποσοστό οξυγόνου 5%:

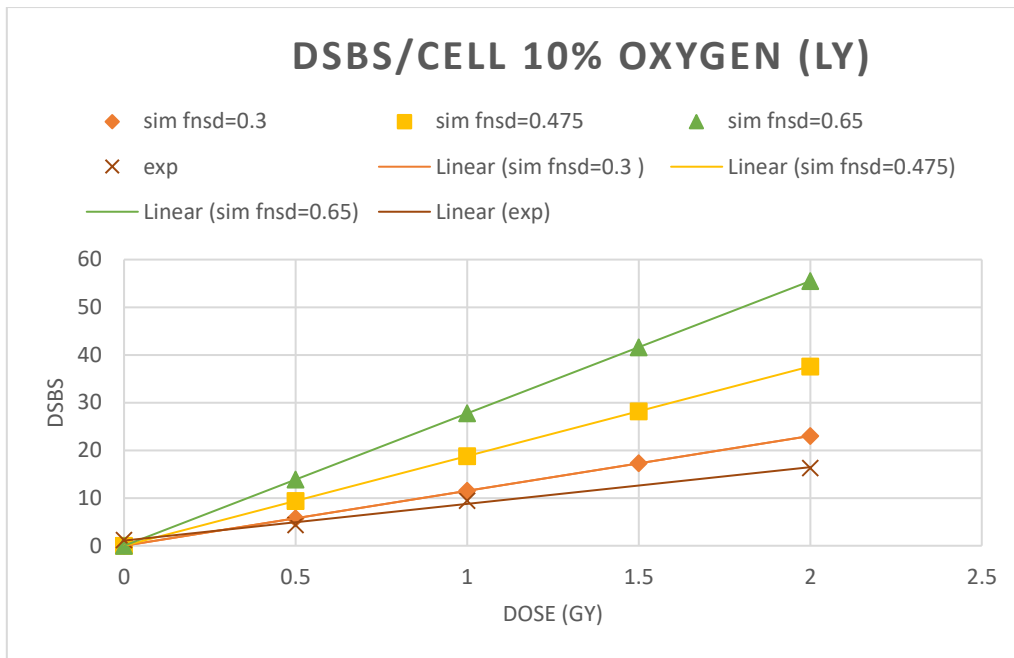
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 8



Διάγραμμα 6 8 Για 1y και τιμή ποσοστού οξυγόνου 5%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (exp).

Για το ποσοστό οξυγόνου 10%:

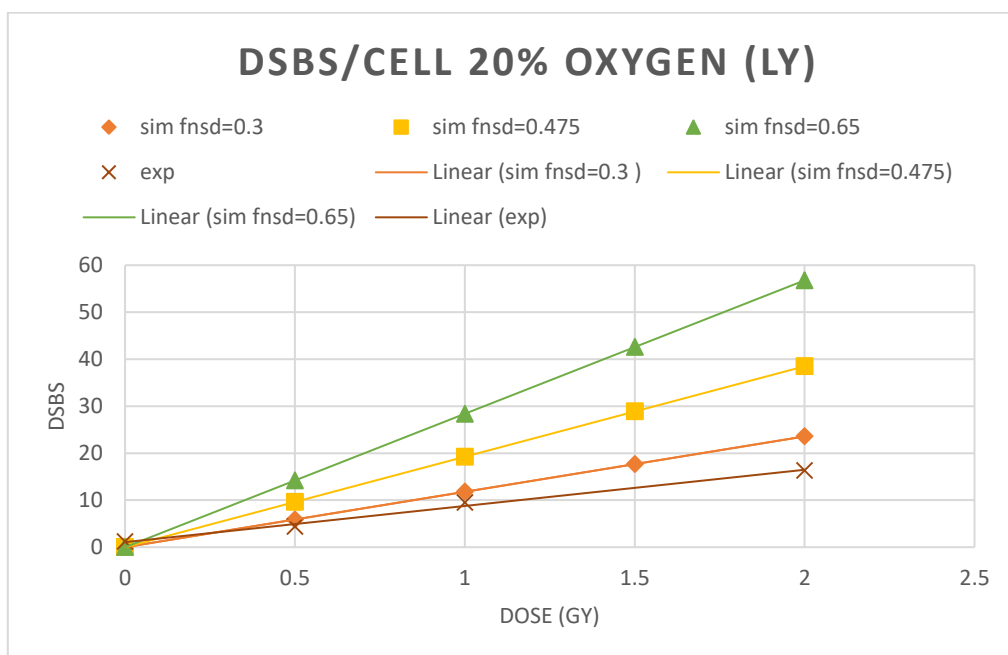
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 9



Διάγραμμα 6 9 Για 1y και τιμή ποσοστού οξυγόνου 10%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (exp).

Για ποσοστό οξυγόνου 20%:

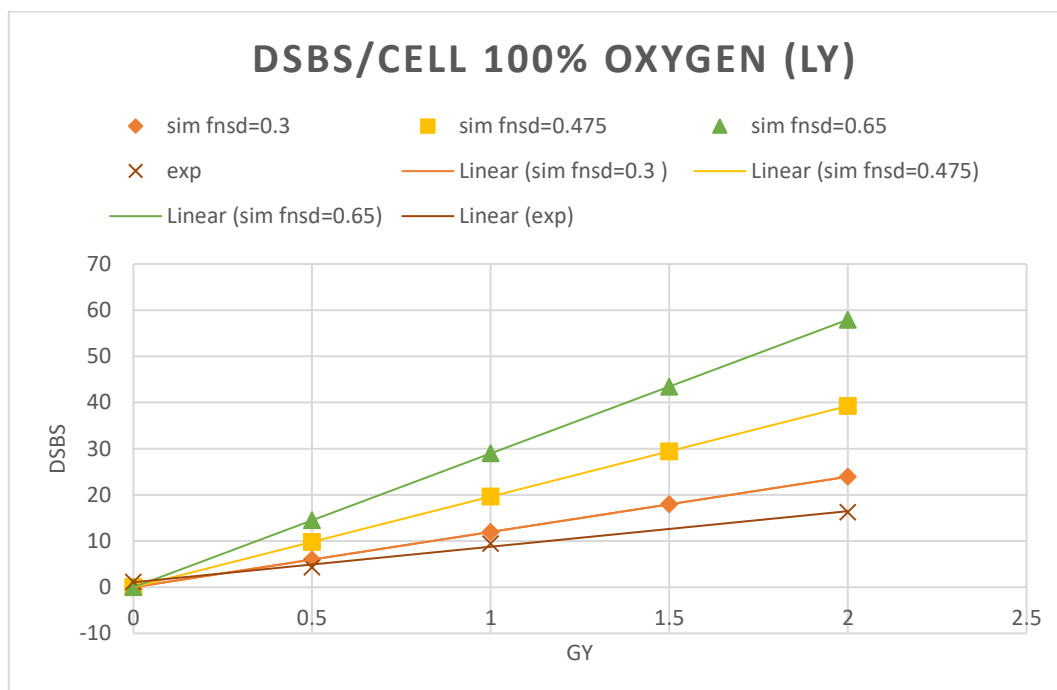
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 10



Διάγραμμα 6 10 Για 1y και τιμή ποσοστού οξυγόνου 20%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (exp).

Για το ποσοστό οξυγόνου 100%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 11



Διάγραμμα 6 11 Για 1y και τιμή ποσοστού οξυγόνου 100%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για τα λεμφοκύτταρα (exp).

Κύτταρα MCF-7

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για ποσοστό οξυγόνου 3%:

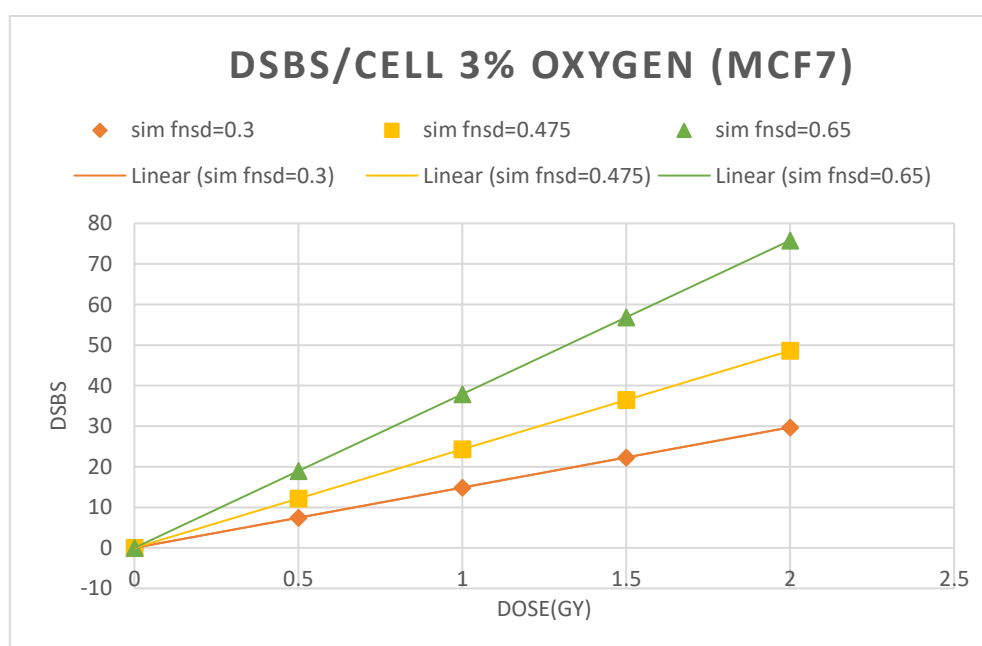
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 7α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (9.12Gbps)	δ(DSBs/cell) (9.12Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	7.4313408	0.010294018
1	0.6338	0.3	14.8626816	0.020588035
1.5	0.6338	0.3	22.2940224	0.030882053
2	0.6338	0.3	29.7253632	0.04117607
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	12.150576	0.013014787
1	0.6338	0.475	24.301152	0.026029483
1.5	0.6338	0.475	36.4516368	0.03904427
2	0.6338	0.475	48.6022128	0.052058966
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	17.9493456	0.015563371
1	0.6338	0.65	35.8986912	0.031126742
1.5	0.6338	0.65	53.8480368	0.046690114
2	0.6338	0.65	71.7972912	0.062253485

Πίνακας 6 7 α το πλήθος των βλαβών DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 3% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 12



Διάγραμμα 6 12 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για MCF-7 και οξυγόνο 3% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 7β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (9.12 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (9.12 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	1077.92928	0.048942024
1	0.6338	0.3	2155.85856	0.097884048
1.5	0.6338	0.3	3233.78784	0.146826528
2	0.6338	0.3	4311.708	0.195768096
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	1315.36848	0.059864866
1	0.6338	0.475	2630.73696	0.119730096
1.5	0.6338	0.475	3946.09632	0.179594688
2	0.6338	0.475	5261.4648	0.23945928
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1525.40208	0.069330878
1	0.6338	0.65	3050.79504	0.138661392
1.5	0.6338	0.65	4576.19712	0.207992544
2	0.6338	0.65	6101.5992	0.277323696

Πίνακας 6 7 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 3% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 5%:

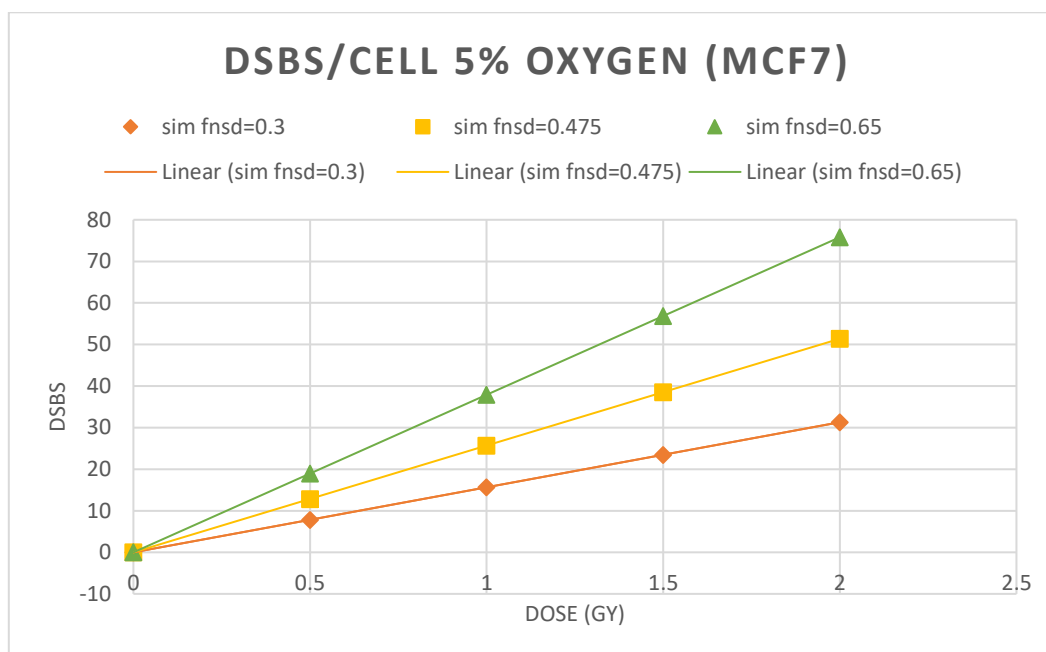
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 8α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (9.12Gbps)	δ(DSBs/cell) (9.12Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	7.82424864	0.010535971
1	0.6338	0.3	15.6484608	0.021071942
1.5	0.6338	0.3	23.4726912	0.031607822
2	0.6338	0.3	31.2970128	0.042143794
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	12.8461584	0.013323773
1	0.6338	0.475	25.692408	0.026647546
1.5	0.6338	0.475	38.5385664	0.039971318
2	0.6338	0.475	51.3847248	0.053295091
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	18.952728	0.015987178
1	0.6338	0.65	37.905456	0.031974264
1.5	0.6338	0.65	56.8580928	0.047961442
2	0.6338	0.65	75.8108208	0.063948619

Πίνακας 6 8 α το πλήθος των βλαβών DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 5% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 13



Διάγραμμα 6 13 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσεως της δόσης για MCF-7 και οξυγόνο 5% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 8β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (9.12 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (9.12 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	1102.39824	0.050054482
1	0.6338	0.3	2204.78736	0.122439648
1.5	0.6338	0.3	3307.1856	0.150163536
2	0.6338	0.3	4409.58384	0.200217744
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	1343.29392	0.061219915
1	0.6338	0.475	2686.59696	0.150163536
1.5	0.6338	0.475	4029.89088	0.183659472
2	0.6338	0.475	5373.1848	0.244880208
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1555.25184	0.070764725
1	0.6338	0.65	3110.50368	0.141529632
1.5	0.6338	0.65	4665.75552	0.212294448
2	0.6338	0.65	6221.00736	0.283059264

Πίνακας 6 8 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 5% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 10%:

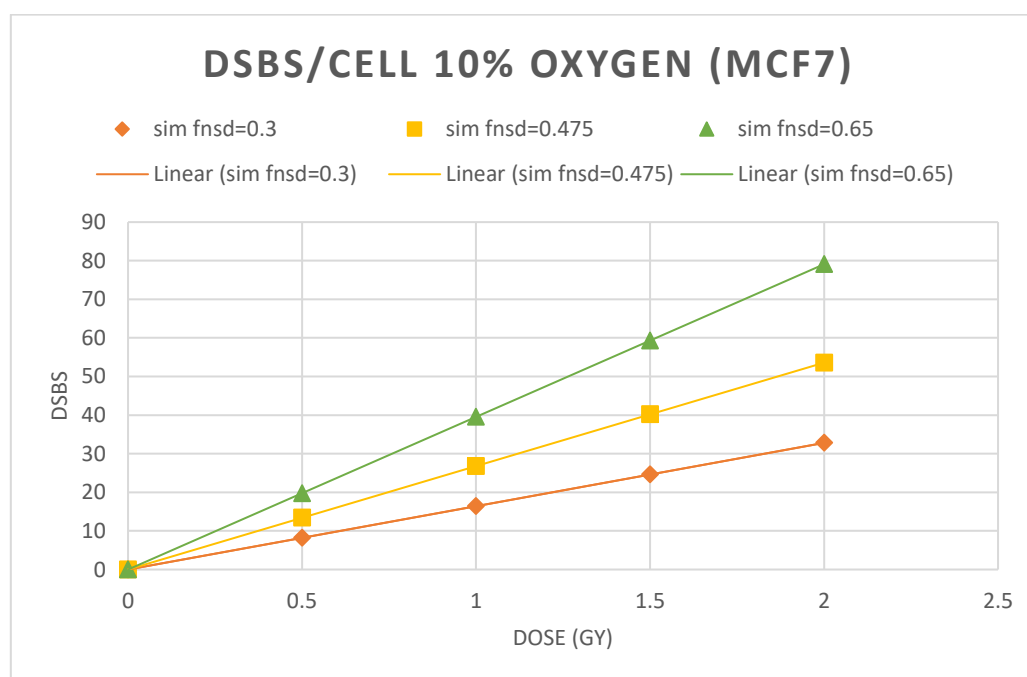
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 9α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (9.12Gbps)	δ(DSBs/cell) (9.12Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	8.2019352	0.010785403
1	0.6338	0.3	16.4038704	0.021570806
1.5	0.6338	0.3	24.6058512	0.032356118
2	0.6338	0.3	32.8077408	0.043141522
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	13.3947264	0.01360248
1	0.6338	0.475	26.7894528	0.02720496
1.5	0.6338	0.475	40.1841792	0.04080744
2	0.6338	0.475	53.5789056	0.05440992
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	19.7696064	0.016288046
1	0.6338	0.65	39.5392128	0.032576093
1.5	0.6338	0.65	59.308728	0.048864139
2	0.6338	0.65	79.0783344	0.065152277

Πίνακας 6 9 α το πλήθος των βλαβών DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 10% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 14



Διάγραμμα 6 14 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτίζει της δόσης για MCF-7 και οξυγόνο 10% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 9β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (9.12 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (9.12 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	1122.82704	0.05099977
1	0.6338	0.3	2245.65408	0.101999904
1.5	0.6338	0.3	3368.49024	0.152998944
2	0.6338	0.3	4491.31728	0.203998896
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	1366.07568	0.062306198
1	0.6338	0.475	2732.15136	0.124612032
1.5	0.6338	0.475	4098.22704	0.18691896
2	0.6338	0.475	5464.30272	0.249224976
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1580.03088	0.071769475
1	0.6338	0.65	3160.06176	0.143538768
1.5	0.6338	0.65	4740.09264	0.215308608
2	0.6338	0.65	6320.12352	0.287078448

Πίνακας 6 9 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για *mcf-7* ανά κύτταρο για 10% οξυγόνο

Για ποσοστό του οξυγόνου 20%:

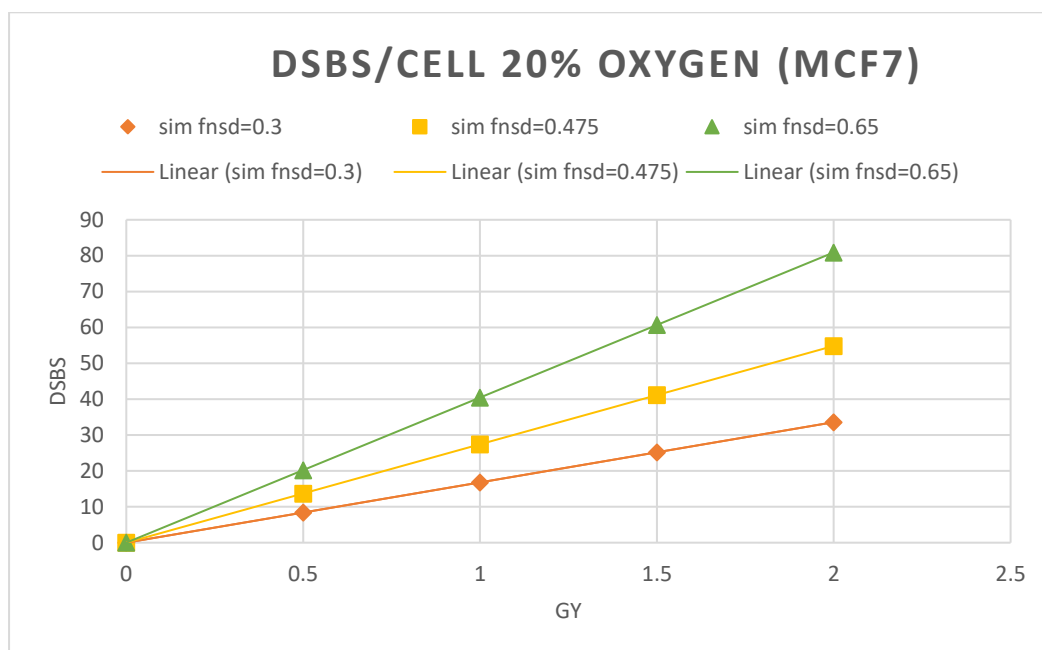
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 10α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (9.12Gbps)	δ(DSBs/cell) (9.12Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	8.39580816	0.010917734
1	0.6338	0.3	16.7916528	0.021835378
1.5	0.6338	0.3	25.1874336	0.032753112
2	0.6338	0.3	33.5832144	0.043670755
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	13.7102784	0.013745573
1	0.6338	0.475	27.4205568	0.027491146
1.5	0.6338	0.475	41.1308352	0.041236718
2	0.6338	0.475	54.8411136	0.054982291
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	20.224056	0.01648668
1	0.6338	0.65	40.4482032	0.032973451
1.5	0.6338	0.65	60.6722592	0.049460131
2	0.6338	0.65	80.8963152	0.065946902

Πίνακας 6 10 α το πλήθος των βλαβών DSB για *mcf-7* ανά κύτταρο για 20% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 15



Διάγραμμα 6 15 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτῆσει της δόσης για MCF-7 και οξυγόνο 20% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 10β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (9.12 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (9.12 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	1133.53392	0.051422117
1	0.6338	0.3	2267.07696	0.102844416
1.5	0.6338	0.3	3400.61088	0.154266624
2	0.6338	0.3	4534.1448	0.205688832
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	1378.20528	0.062826038
1	0.6338	0.475	2756.41968	0.125651712
1.5	0.6338	0.475	4134.62496	0.18847848
2	0.6338	0.475	5512.83936	0.251304336
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1592.9904	0.072501629
1	0.6338	0.65	3185.98992	0.14500344
1.5	0.6338	0.65	4778.98032	0.217504704
2	0.6338	0.65	6371.97984	0.290005968

Πίνακας 6 10 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 20% οξυγόνο

Για ποσοστό οξυγόνου 100%:

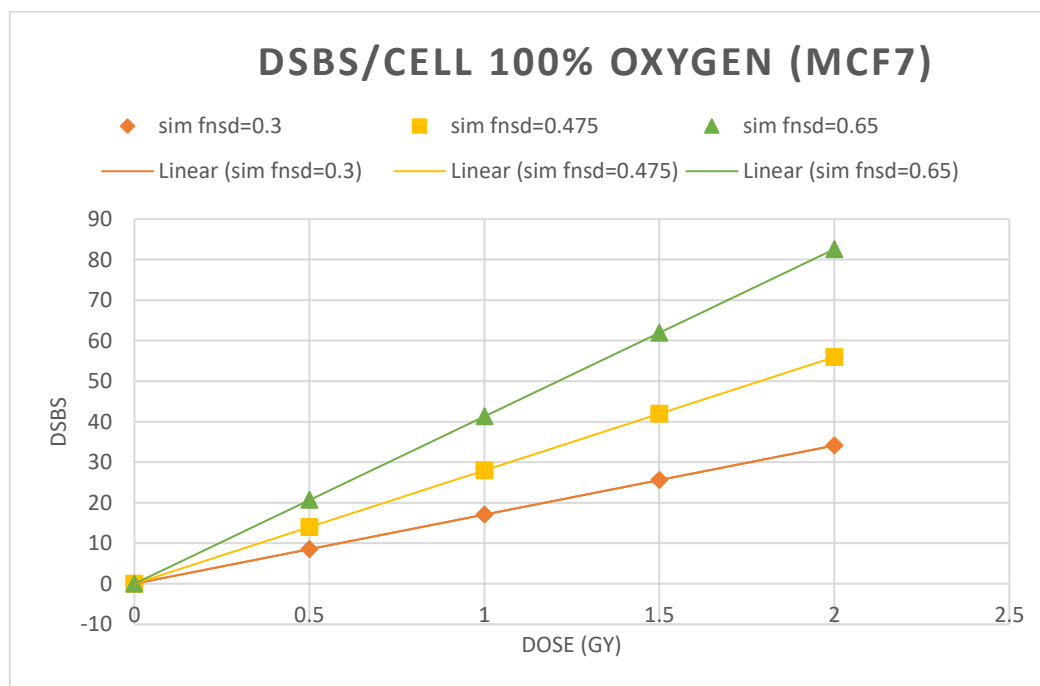
Το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 11α

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	DSBs/cell (9.12Gbps)	δ(DSBs/cell) (9.12Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	8.52881424	0.010989326
1	0.6338	0.3	17.057592	0.021978653
1.5	0.6338	0.3	25.5864336	0.032967979
2	0.6338	0.3	34.1152752	0.043957214
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	13.9860672	0.013910006
1	0.6338	0.475	27.9721344	0.027819922
1.5	0.6338	0.475	41.9581104	0.041729928
2	0.6338	0.475	55.9441776	0.055639843
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	20.6432112	0.016631232
1	0.6338	0.65	41.2864224	0.033262464
1.5	0.6338	0.65	61.9296336	0.049893605
2	0.6338	0.65	82.5728448	0.066524837

Πίνακας 6 11 α το πλήθος των βλαβών DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 100% οξυγόνο

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 16



Διάγραμμα 6 16 Οι βλάβες DSB/κύτταρο συναρτήσει της δόσης για MCF-7 και οξυγόνο 100% και για ποσοστό non-scavengable βλαβών 30%, 47.5% και 65%.

Το πλήθος των άλλων βλαβών ανά κύτταρο:

ΠΙΝΑΚΑΣ 11β

dose (Gy)	DMSO (mol*dm-3)	FNSD	Other Clusters/cell (9.12 Gbps)	δ(Other Clusters/cell) (9.12 Gbps)
0	0.6338	0.3	0	0
0.5	0.6338	0.3	1142.25264	0.05185933
1	0.6338	0.3	2284.50528	0.103719024
1.5	0.6338	0.3	3426.75792	0.15557808
2	0.6338	0.3	4569.01968	0.207437136
0	0.6338	0.475	0	0
0.5	0.6338	0.475	1388.41968	0.063352718
1	0.6338	0.475	2776.83936	0.126705072
1.5	0.6338	0.475	4165.26816	0.190058064
2	0.6338	0.475	5553.68784	0.253411056
0	0.6338	0.65	0	0
0.5	0.6338	0.65	1603.72464	0.0730284
1	0.6338	0.65	3207.44928	0.1460568
1.5	0.6338	0.65	4811.17392	0.2190852
2	0.6338	0.65	6414.89856	0.2921136

Πίνακας 6 11 β το πλήθος των βλαβών non - DSB για mcf-7 ανά κύτταρο για 100% οξυγόνο

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

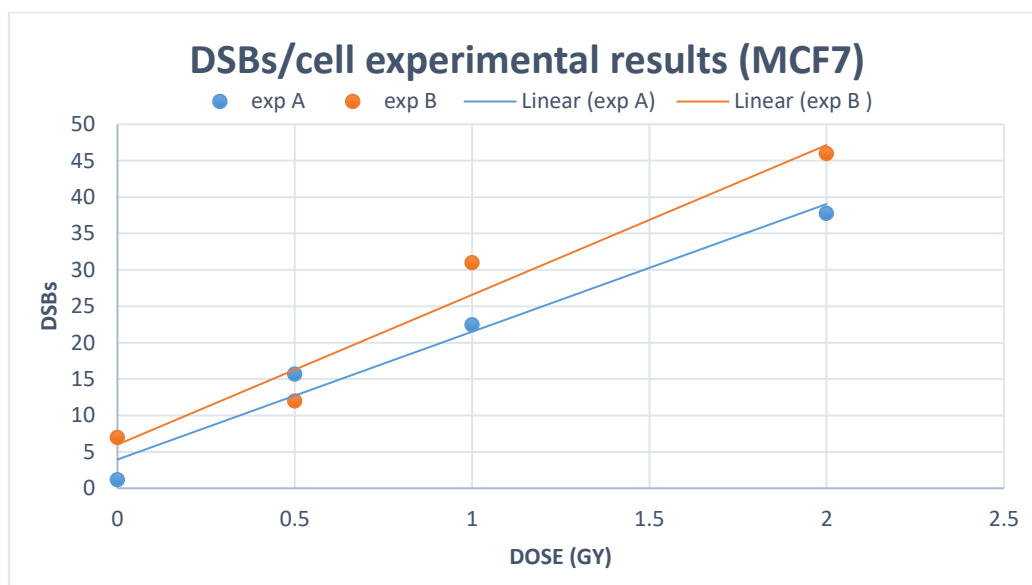
Παρακάτω φαίνονται δύο διαφορετικά σετ πειραματικών αποτελεσμάτων που και τα δύο εξάχθηκαν με τη μέθοδο γ-H2AX. Τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν: το σετ Α από τη διπλωματική εργασία της Ιφιγένειας Μαυραγάνη «Ανίχνευση ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA ανθρώπινων κυττάρων κατόπιν έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία» [95] και το σετ Β από το άρθρο: Nikitaki, Zacharenia, et al. *Measurement of complex DNA damage induction and repair in human cellular systems after exposure to ionizing radiations of varying linear energy transfer (LET)*. Free Radical Research 50.sup1 (2016): S64-S78. [96]

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

Dose (Gy)	mcf7 (A)		mcf7 (B)	
	DSBs/cell	δ(DSBs/cell)	DSBs/cell	δ(DSBs/cell)
0	1.2	0.62	7	1
0.5	15.72	0.59	12	1
1	22.5	1.95	31	1
2	37.8	1.91	46	1

Πίνακας 6 12 Πειραματικά αποτελέσματα DSBs/κύτταρο που λήφθηκαν από [95](σετ Α), [96](σετ Β)

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 17

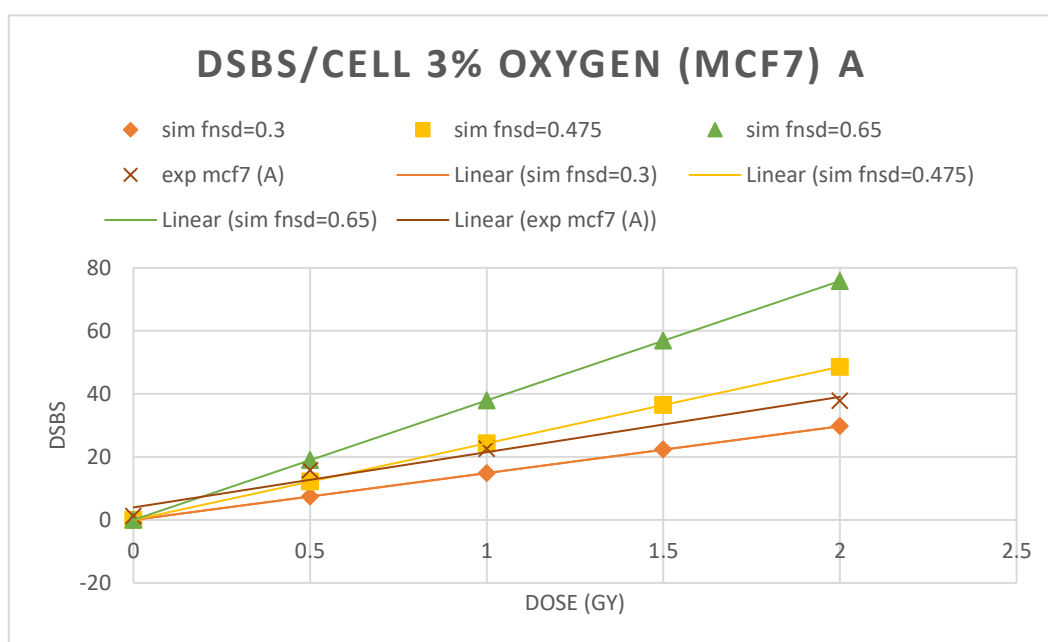


Πίνακας 6 17 Πειραματικά αποτελέσματα DSBs/κύτταρο που λήφθηκαν από [95](σετ A), [96](σετ B) συναρτήσει της δόσης

Στη συνέχεια, για την κάθε μία τιμή ποσοστού οξυγόνου που εξετάσαμε (3%, 5%, 10%, 20% και 100%), φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι τιμές που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (0.3%, 0.475% και 0.65%) και οι τιμές που βρέθηκαν πειραματικά για τα κύτταρα MCF-7, για τα σετ πειραματικών τιμών A και B ξεχωριστά.

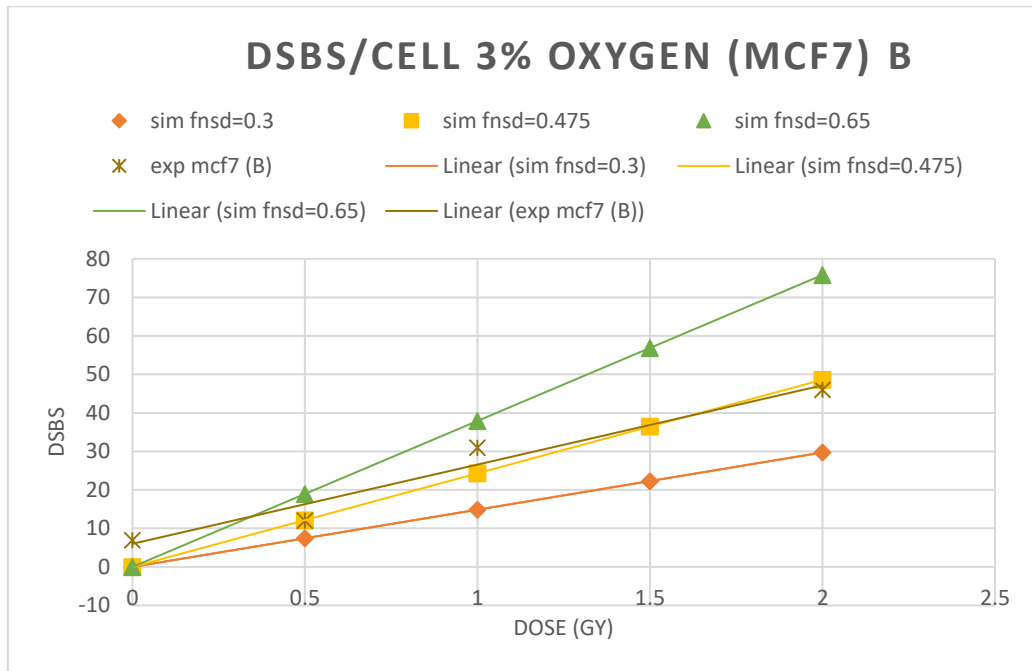
Για ποσοστό οξυγόνου 3%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 18



Διάγραμμα 6 18 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 3%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ A (exp A).

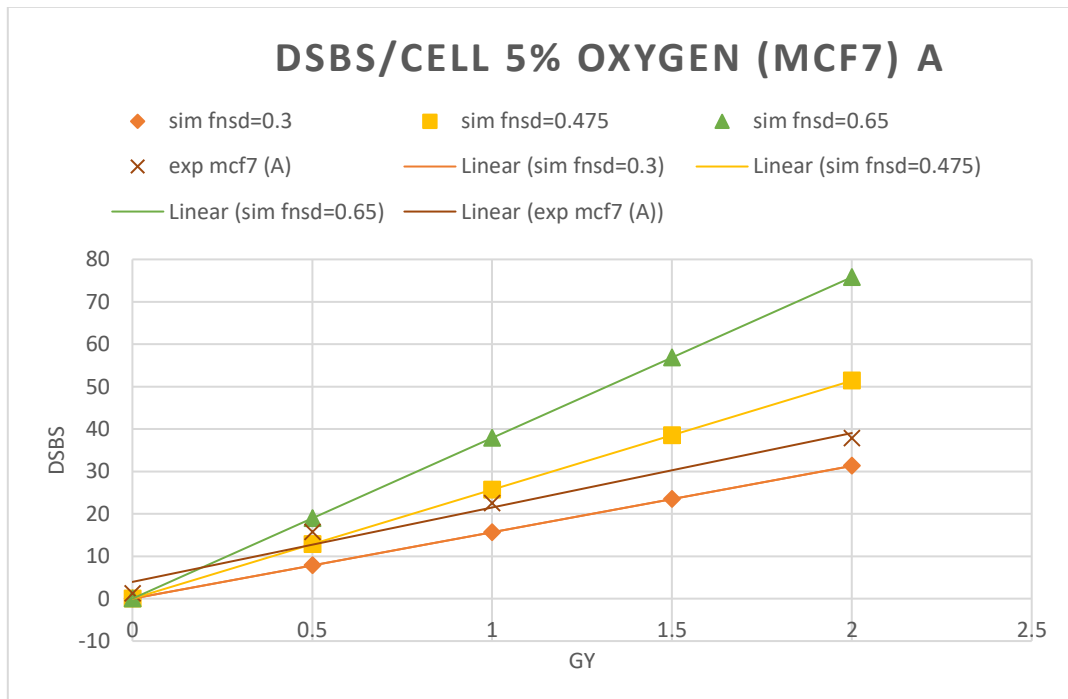
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 19



Διάγραμμα 6 19 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 3%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ B (exp B).

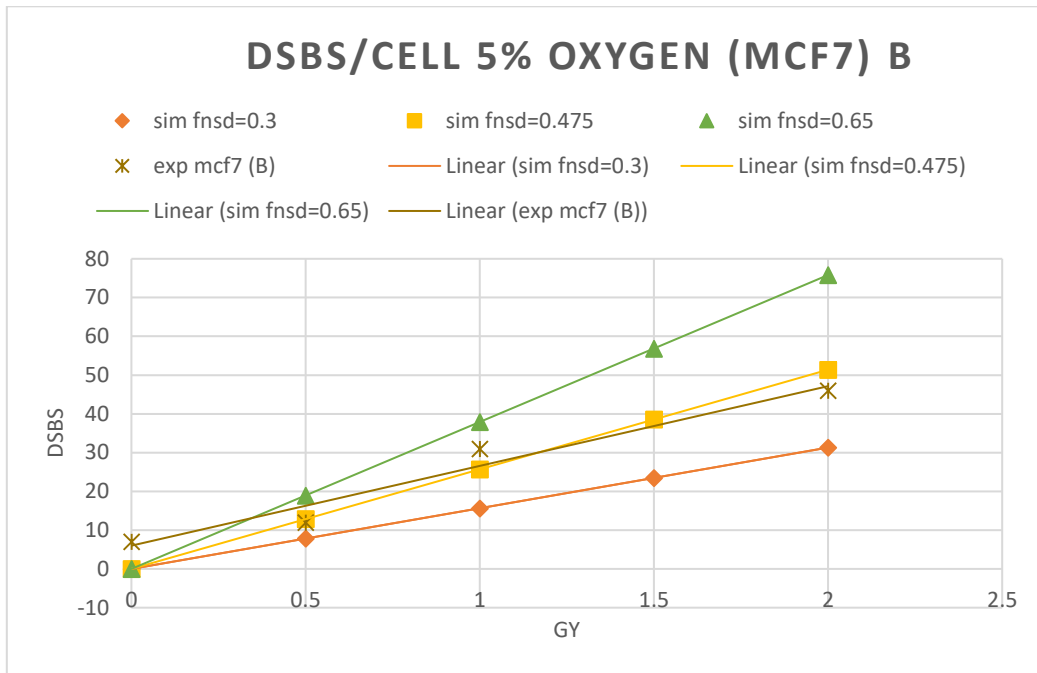
Για ποσοστό οξυγόνου 5%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 20



Διάγραμμα 6 20 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 5%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ A (exp A).

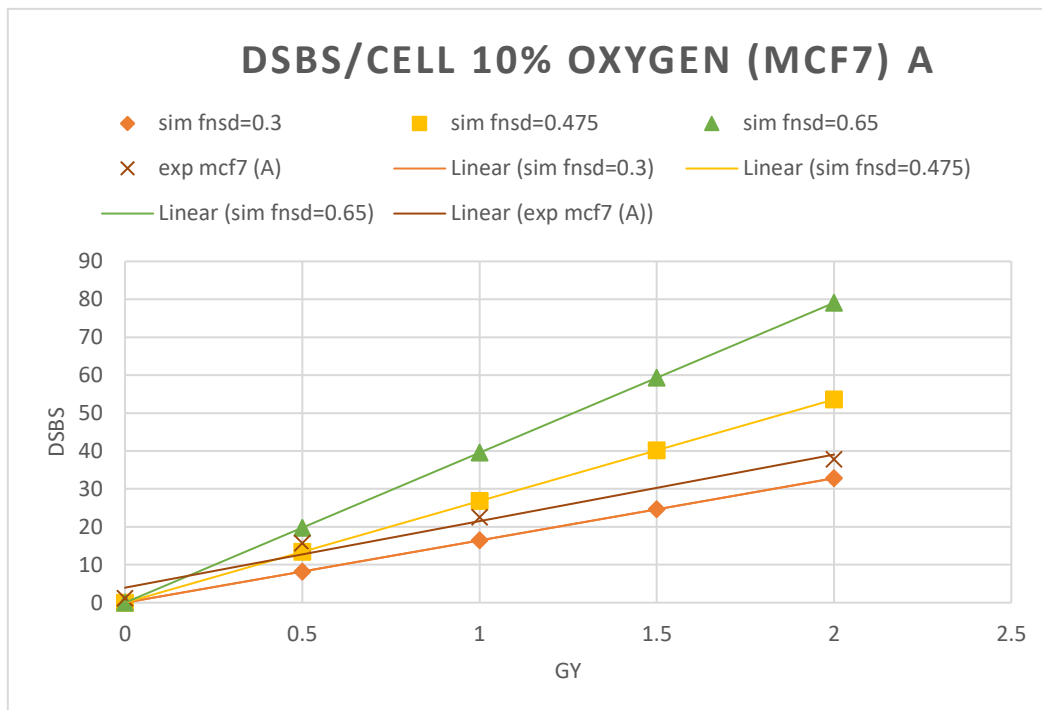
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 21



Διάγραμμα 6 21 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 5%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ B (exp B).

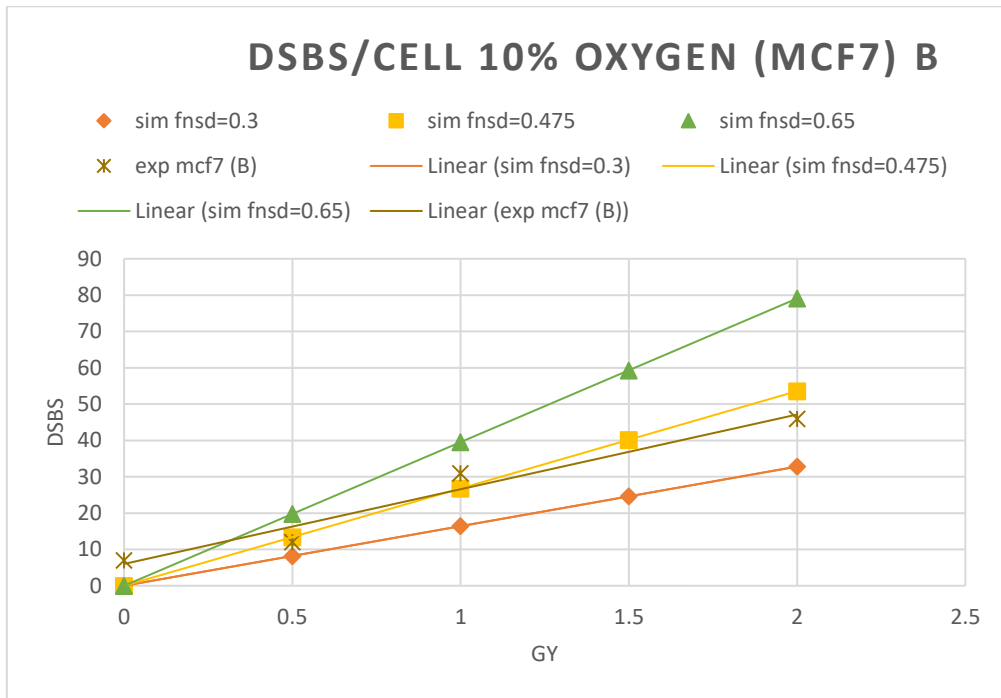
Για ποσοστό οξυγόνου 10%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 22



Διάγραμμα 6 22 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 10%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ A (exp A).

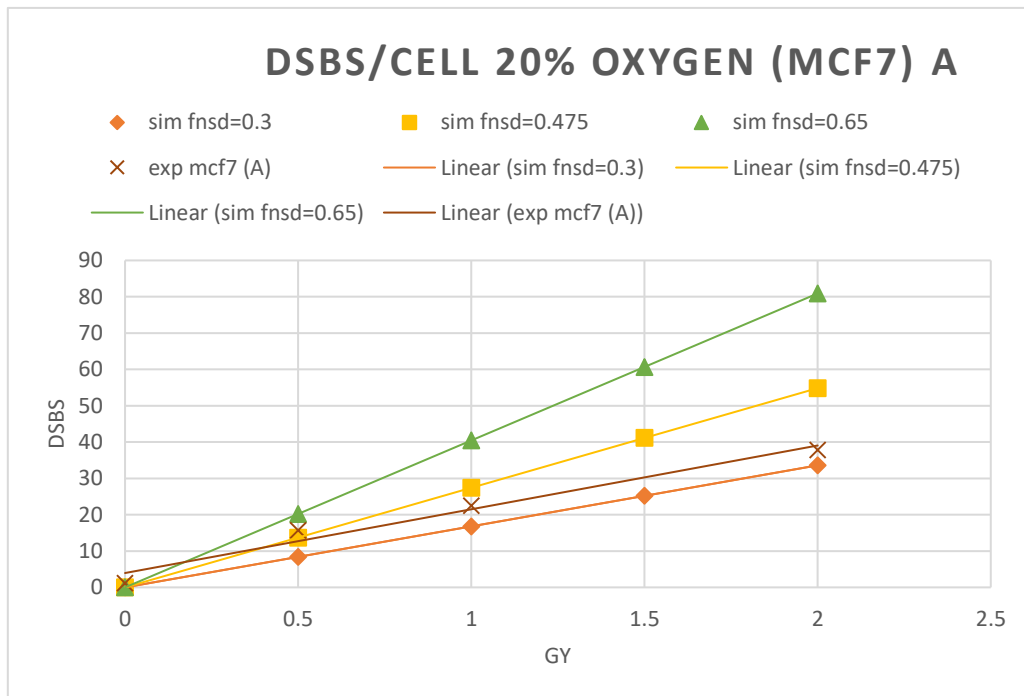
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 23



Διάγραμμα 6 23 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 10%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ B (exp B).

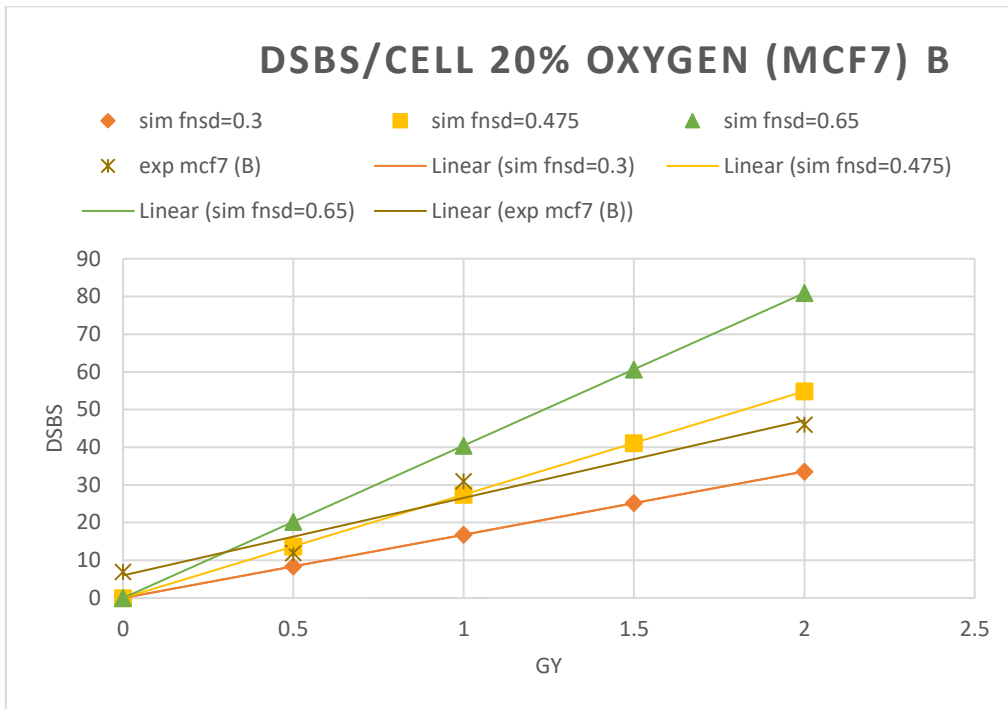
Για ποσοστό οξυγόνου 20%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 24



Διάγραμμα 6 24 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 20%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ A (exp A).

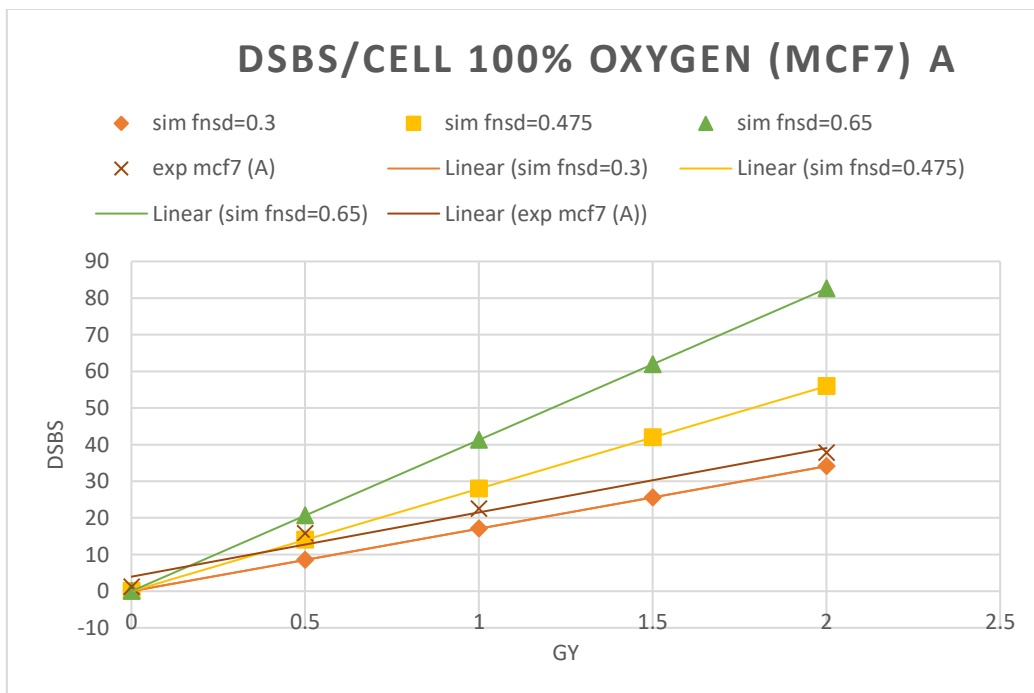
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 25



Διάγραμμα 6 25 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 20%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ B (exp B).

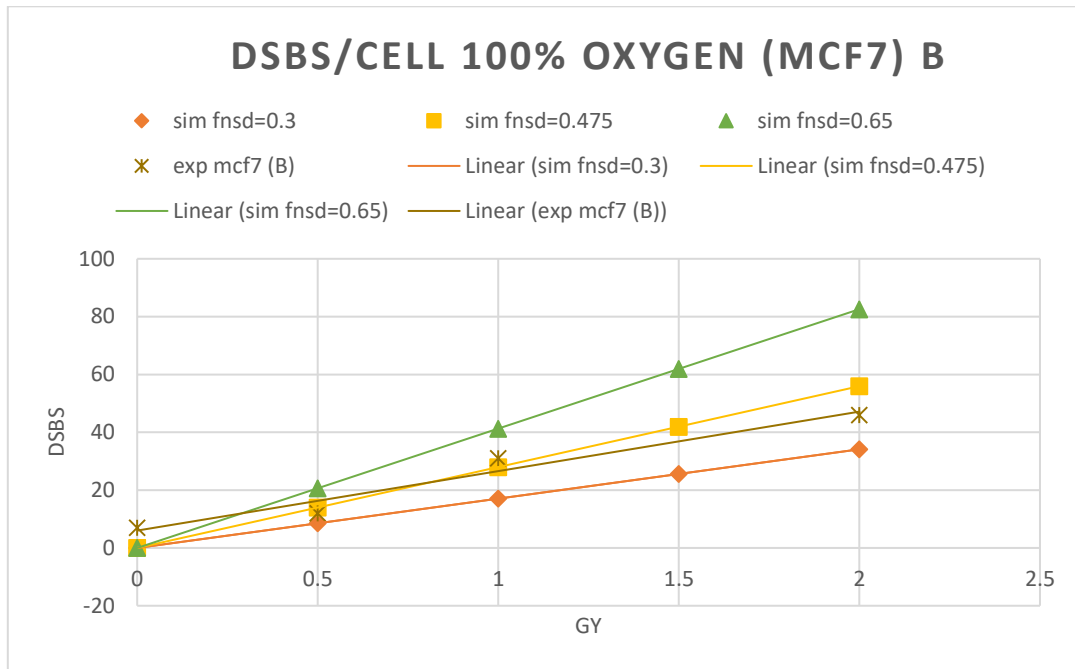
Για το ποσοστό οξυγόνου 100%:

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 26



Διάγραμμα 6 26 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 100%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBS/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBS/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ A (exp A).

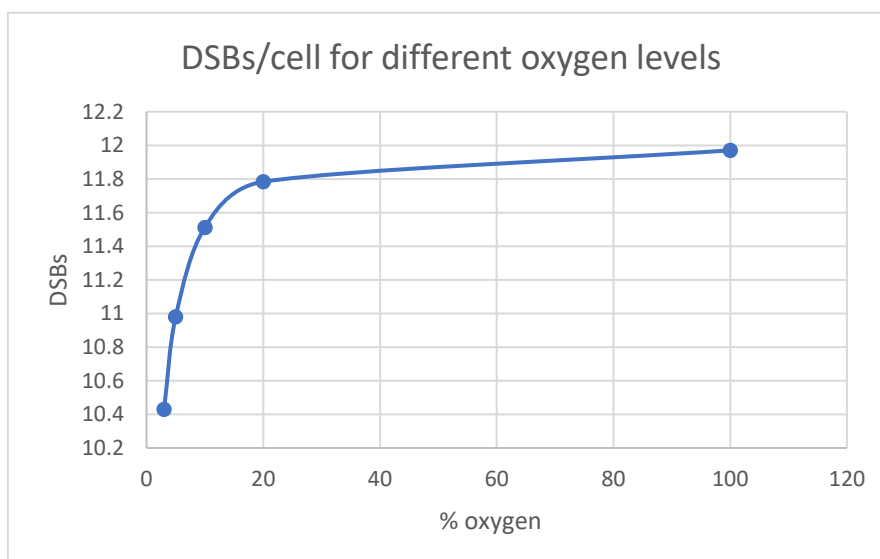
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 27



Διάγραμμα 6 27 Για MCF-7 και τιμή ποσοστού οξυγόνου 100%, φαίνονται στο ίδιο διάγραμμα οι DSBs/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση για τις διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor (30%, 47.5% και 65%) καθώς και οι DSBs/κύτταρο που βρέθηκαν πειραματικά για το σετ B (exp B).

Τέλος, παρακάτω βλέπουμε τη γραφική παράσταση των βλαβών DSB σε σχέση με το ποσοστό οξυγόνου που υπάρχει στο κύτταρο, σε ένα λεμφοκύτταρο που έχει δεχτεί δόση 1Gy και έχει non-scavengable factor ίσο με 30%. Αντίστοιχα, όμως, είναι τα διαγράμματα και για τους άλλους τύπους κυττάρων καθώς και για διαφορετικές δόσεις και διαφορετικές τιμές του non-scavengable factor.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 28



Διάγραμμα 6 28 η γραφική παράσταση των βλαβών DSB σε σχέση με το ποσοστό οξυγόνου που υπάρχει στο κύτταρο, σε ένα λεμφοκύτταρο που έχει δεχτεί δόση 1Gy και έχει non-scavengable factor ίσο με 30%.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσα από τα αποτελέσματα των βλαβών DSB/κύτταρο που προέκυψαν από την προσομοίωση της ακτινοβόλησης, καθώς και από τη σύγκριση τους με τα πειραματικά αποτελέσματα που είχαν εξαχθεί μέσω της μεθόδου εστιών γ -H2AX, μπορούμε να προβούμε σε έναν αριθμό παρατηρήσεων.

Αρχικά, από τα προσομοιωτικά αποτελέσματα είναι φανερό πως και στα δύο είδη των κυττάρων που μελετήσαμε, το πλήθος των βλαβών DSB ανά κύτταρο αυξάνεται γραμμικά συναρτήσει της απορροφούμενης δόσης, για σταθερή τιμή του ποσοστού του οξυγόνου στο κύτταρο και σταθερή τιμή του ποσοστού των non-scavengable βλαβών. Επίσης, παρατηρούμε πως όσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των non-scavengable βλαβών ανάμεσα στις τιμές 0.3%-0.65% τόσο μεγαλώνει ο συνολικός αριθμός των βλαβών DSB, για κάθε τιμή της απορροφούμενης δόσης. Το ποσοστό του οξυγόνου στο κύτταρο αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα που επηρεάζει το πλήθος των βλαβών του DNA, καθώς όσο περισσότερο αυξάνεται τόσο περισσότερες βλάβες επάγονται ανά κύτταρο, όπως φαίνεται και από το τελευταίο διάγραμμα που παρουσιάζει την επίδραση του ποσοστού του οξυγόνου στο πλήθος των βλαβών που επάγονται σε ένα είδος κυττάρου για σταθερή δόση και παράγοντα non-scavengable. Ειδικά στην περιοχή από 0%-20% οξυγόνου στο κύτταρο, η αύξηση των DSB ανά κύτταρο αυξάνεται πολύ «γρήγορα» όσο αυξάνεται το ποσοστό του οξυγόνου. Μετά από το σημείο αυτό και ως το 100% του ποσοστού του οξυγόνου, το πλήθος των βλαβών DSB συνεχίζουν να αυξάνονται με την αύξηση του ποσοστού του οξυγόνου, αλλά με μικρότερο ρυθμό από το πρώτο μέρος.

Συνεχίζοντας, το πλήθος των βλαβών /κύτταρο συναρτήσει της δόσης που προέκυψαν από την προσομοίωση που πραγματοποιήθηκε, έχει διαχωριστεί σε πέντε διαφορετικούς πίνακες και διαγράμματα, ένα για κάθε τιμή του οξυγόνου που προσομοιώθηκε (3%, 5%, 10%, 20%, 100%). Για κάθε τιμή του οξυγόνου, προκύπτουν τρεις διαφορετικές σειρές μετρήσεων (DSBs/κύτταρο – δόση) που αντιστοιχούν σε τρεις διαφορετικές ευθείες, μία για κάθε τιμή του παράγοντα non – scavengable που θεωρήθηκε (30%, 47.5%, 65%). Συνεπώς, κάθε μία από τις παραπάνω σειρές μετρήσεων για κάθε τιμή του οξυγόνου και του παράγοντα non – scavengable, πρέπει να συγκριθεί με την αντίστοιχη πειραματική σειρά μετρήσεων

DSBs/κύτταρο – δόση που αντιστοιχεί στον κατάλληλο τύπο κυττάρων. Η σύγκριση αυτή θα γίνει με τη βοήθεια του στατιστικού ελέγχου t-test κατά ζεύγη, αλλά και των διαγραμμάτων που εμπεριέχουν τις προσομοιωτικές ευθείες που προκύπτουν για κάθε σειρά μετρήσεων και την αντίστοιχη πειραματική ευθεία, για τους δυο διαφορετικούς τύπους κυττάρων που προσομοιώθηκαν.

Για τα λεμφοκύτταρα, πραγματοποιήθηκε στατιστικός έλεγχος t-test κατά ζεύγη με διάστημα εμπιστοσύνης 95% ανάμεσα στην πειραματική σειρά μετρήσεων και σε καθεμία από τις σειρές τιμών που προέκυψαν από την προσομοίωση για κάθε σταθερή τιμή του οξυγόνου και του παράγοντα non – scavenger. Η μηδενική υπόθεση εκφράζει πως οι μέσες τιμές των δύο συγκρινόμενων κάθε φορά σετ τιμών δεν έχουν στατιστική διαφορά. Εκτελώντας τον έλεγχο t-test κατά ζεύγη, η τιμή p-value που προέκυψε, σε κάθε σύγκριση, είναι μεγαλύτερη από 0.05, προκύπτοντας, έτσι, σα συμπέρασμα, πως η μέση τιμή κάθε σειράς των τιμών της προσομοίωσης δεν έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από τη μέση τιμή των πειραματικών τιμών.

Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται αν παράλληλα παρατηρήσουμε τα διαγράμματα, στα οποία, για κάθε τιμή του οξυγόνου, φαίνονται οι τρεις ευθείες, μια για κάθε τιμή του παράγοντα non – scavengable, και η πειραματική ευθεία. Μάλιστα, μέσα από τα διαγράμματα φαίνεται ότι η πειραματική καμπύλη βρίσκεται πολύ κοντά στην καμπύλη για οξυγόνο 3% και 5% και για non-scavengable factor 30%, κάτι το οποίο αναμέναμε καθώς η τιμή του οξυγόνου στα λεμφοκύτταρα βρίσκεται, όπως έχει αναφερθεί ανάμεσα στις τιμές 3%-5%. Είναι, επίσης, λογικό το γεγονός πως τα πειραματικά μας αποτελέσματα προσεγγίζουν περισσότερο την ευθεία που αντιστοιχεί στην τιμή 30% των non-scavengable βλαβών DSB, καθώς αυτό είναι το ποσοστό των DSBs που οφείλονται στην άμεση δράση της ακτινοβολίας.

Για τα κύτταρα MCF7, όπως και παραπάνω, πραγματοποιήσαμε στατιστικό έλεγχο t-test κατά ζεύγη για να συγκρίνουμε τις πειραματικές μετρήσεις του πλήθους των DSBs/κύτταρο και τις αντίστοιχες μετρήσεις που προέκυψαν από την προσομοίωση για κάθε ξεχωριστή τιμή του οξυγόνου και του παράγοντα non-scavengable. Η μόνη διαφορά στην περίπτωση των κυττάρων MCF7 είναι πως χρησιμοποιήσαμε δύο διαφορετικά σετ πειραματικών μετρήσεων και κατά συνέπεια ο στατιστικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε για τη σύγκριση του κάθε σετ πειραματικών μετρήσεων με τις προσομοιωμένες μετρήσεις ανεξάρτητα. Αυτό που προέκυψε είναι, όπως και στην περίπτωση των λεμφοκυττάρων, για διάστημα εμπιστοσύνης 95%, μια τιμή p-value μεγαλύτερη από 0.05, σε κάθε περίπτωση. Αυτό ερμηνεύεται πως, για κάθε σύγκριση

που πραγματοποιήσαμε, τα δύο σεντ δεδομένων (πειραματικό και προσομοιωτικό) δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Αυτό προκύπτει, καθώς η μηδενική υπόθεση ήταν και εδώ πως οι μέσες τιμές των δύο συγκρινόμενων κάθε φορά σεντ τιμών δεν έχουν στατιστική διαφορά, την οποία αποδεχτήκαμε.

Στην περίπτωση των κυττάρων MCF7, μας ενδιαφέρει περισσότερο να παρατηρήσουμε πιο προσεκτικά τα δεδομένα για 10% και 20%, καθώς τα κύτταρα αυτά είναι συνήθως σε καλλιέργεια και οι τιμές του ποσοστού του οξυγόνου σε αυτά, βρίσκεται συνήθως ανάμεσα σε αυτές τις τιμές.

Για τα πειραματικά δεδομένα MCF7 A, για τις τιμές του οξυγόνου 10% και 20%, βλέπουμε ότι προσεγγίζουν την ευθεία που αντιστοιχεί στο ποσοστό 30% non-scavengable βλαβών DNA. Αντίστοιχα, για τα πειραματικά δεδομένα MCF7 B, προσεγγίζει πολύ την ευθεία που προέκυψε για ποσοστό non-scavengable βλαβών 47.5%. Για τιμές οξυγόνου μικρότερες από αυτές (3%,5%) και μεγαλύτερες από αυτές (100%) τα πειραματικά δεδομένα, επίσης, προσεγγίζουν τις ευθείες που αναφέρθηκαν για 10% και 20%, αλλά όχι τόσο όσο για αυτές τις τιμές.

Αν και όπως είδαμε δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα πειραματικά και προσομοιωτικά δεδομένα σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%, η οποιαδήποτε απόκλιση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν από το συνδυασμό των δύο μεθόδων Monte Carlo (MCNP, MCDS) με τα πειραματικά δεδομένα, είναι λογική. Αρχικά, δε γνωρίζουμε το ακριβές ποσοστό των non-scavengable βλαβών στο κύτταρο, ούτε το ακριβές ποσοστό οξυγόνου, καθώς και άλλους παράγοντες που αφορούν το κύτταρο, με ακρίβεια. Επιπρόσθετα, το ίδιο το MCDS χρησιμοποιεί προσεγγίσεις και παραδοχές για να προσομοιώσει κάποια χαρακτηριστικά του κυττάρου, όπως είναι λογικό. Τέλος, είναι γνωστό πως και οι δύο προσομοιώσεις Monte Carlo που χρησιμοποιήσαμε για να καταλήξουμε στα αποτελέσματα μας (MCNP, MCDS), εμπεριέχουν σφάλμα στους υπολογισμούς, λόγω της μεθόδου, που είναι βασισμένη στη στατιστική.

Συνοψίζοντας, σε κάθε περίπτωση, και για τους δύο τύπους κυττάρων που εξετάστηκαν καθώς και για τις διαφορετικές τιμές παραγόντων (οξυγόνο και non-scavengable factor) που θεωρήσαμε κάθε φορά η διαφορά ανάμεσα στα προσομοιωτικά και πειραματικά αποτελέσματα προέκυψε ,μετά από στατιστικό έλεγχο t-test κατά ζεύγη, μη στατιστικά σημαντική σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Τα παραπάνω αποδεικνύουν πως τα αποτελέσματα του πλήθους των βλαβών DSB συναρτήσει της δόσης ακτινοβολήσης για κάθε κύτταρο, τα οποία προέκυψαν από

την προσομοιωτική διαδικασία, προσεγγίζουν σε ικανοποιητικό βαθμό τα αποτελέσματα που εξάχθηκαν με την πειραματική μέθοδο. Το γεγονός αυτό είναι μείζονος σημασίας, καθώς πραγματοποιείται στην ερευνητική διαδικασία, ένα βήμα προς την κατεύθυνση της αντικατάστασης κάποιων πειραμάτων σε σχέση με την ακτινοβόληση κυττάρων με ιοντίζουσα ακτινοβολία και την εύρεση του πλήθους των βλαβών που αυτή προκαλεί, με αντίστοιχες προσομοιώσεις, όταν φυσικά υπάρχει απόλυτη βεβαιότητα για τη σύγκλιση των αποτελεσμάτων των δύο μεθόδων. Ενδεικτικά, για την πραγματοποίηση ενός τέτοιου πειράματος *in vitro*, είναι απαραίτητη η πρόσβαση του εκάστοτε ερευνητή σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο, ο οποίος πρέπει να πληρεί αυστηρά καθορισμένες προδιαγραφές, ενώ επιπλέον, η εξασφάλιση ειδικού εξοπλισμού και υλικών κρίνεται και αυτή αναγκαία. Αντιθέτως, σε ένα πείραμα που πραγματοποιείται *in silico* με την βοήθεια προσομοιώσεων Monte Carlo, δεν είναι απαραίτητο τίποτα από τα παραπάνω παρά ένα υπολογιστικό σύστημα με κατάλληλη υπολογιστική ισχύ, καθιστώντας τα πειράματα αυτά ευκολότερο να πραγματοποιηθούν σε μικρότερο χρόνο και μεγαλύτερο πλήθος. Η χρήση λοιπόν, σε κάποιες περιπτώσεις, των προσομοιωτικών μεθόδων στη θέση των πειραματικών, θα προάγει την επιστημονική έρευνα, καθώς θα καταστεί πλέον δυνατό, να πραγματοποιείται μεγαλύτερος αριθμός πειραμάτων από μεγαλύτερο πλήθος επιστημόνων, αφού οι απαιτούμενοι πόροι θα είναι πολύ λιγότεροι. Από όλα τα παραπάνω αντιλαμβανόμαστε πως το αποτέλεσμα που προέκυψε από την παρούσα διπλωματική εργασία είναι αξιοσημείωτο, καθώς συμβάλλει στην εξέλιξη της επιστημονικής μεθόδου ειδικότερα στο συγκεκριμένο αντικείμενο που μελετήθηκε αλλά και γενικότερα, στην πορεία προς τη νέα εποχή των *in silico* πειραμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Slack, J.M.W., et al., *Chapter 7 - Molecular Biology of the Cell, in Principles of Tissue Engineering (Fourth Edition)*. 2014, Academic Press: Boston. p. 127-145.
2. Ευαγγελία Μαυρικάκη, Μ. Γ. *Κεφάλαιο 1.2 Κύτταρο: η μονάδα της ζωής*, *Βιολογία Γ' Γυμνασίου*. Αθήνα: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων. p. 22
3. Alberts, Bruce, et al. *Essential cell biology*. Garland Science, 2013.
4. Γεώργιος (MD PhD) & Αλέξανδρος (MD MRCP) Μαθιουδάκης . *Θεματολόγιο Πνευμονολογίας*. ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ, n.d. Web. <<http://respi-gam.net/node/3372>>.
5. “Cell (Biology).” *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, [en.wikipedia.org/wiki/Cell_\(biology\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Cell_(biology)).
6. “Ribosome.” *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, en.wikipedia.org/wiki/Ribosome.
7. “Ευκαρυωτικά κύτταρα.” *Wikipedia*, Wikimedia Foundation, el.wikipedia.org/wiki/Ευκαρυωτικά_κύτταρα.
8. “What is DNA? - Genetics Home Reference.” *U.S. National Library of Medicine*, National Institutes of Health, ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/dna.
9. Β. Αλεπόρου-Μαρίνου, Α. Α, *Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Γ' τάξης Γενικού Λυκείου*. Αθήνα: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων(1999)
10. Watson, J.D. and F.H.C. Crick, *Molecular Structure of Nucleic Acids*. *Nature*, 1953. 171: p. 737-738.
11. Franklin, R.E. and R.G. Gosling, *Evidence for 2-Chain Helix in Crystalline Structure of Sodium Deoxyribonucleate*. *Nature*, 1953. 172: p. 156-157
12. Wilkins, M.H.F., *The molecular configuration of nucleic acids, in Nobel Lecture*. 1962.
13. “The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962.” *Nobelprize.org*, www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1962/index.html.
14. “Genetic Monitoring for Managers.” *Official Web page of the U S Fish and Wildlife Service*, www.fws.gov/alaska/gem/principles_I.htm.
15. Cooper, G.M., *The Cell: A molecular approach*. 2nd edition ed. 2000: Sunderland (MA): Sinauer Associates.
16. “The Genetics of Spinal Muscular Atrophy.” *SMA Europe*, www.sma-europe.eu/essentials/sma-conditions/the-genetics-of-spinal-muscular-atrophy/.
17. “The New Genetics.” *National Institute of General Medical Sciences*, U.S. Department of Health and Human Services, publications.nigms.nih.gov/thenewgenetics/chapter1.html.
18. “ΒΑΣΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.” *Βασικά Θέματα Βιολογίας*, mde-didaktiki.biol.uoa.gr/mde10/vlondartsik/cell1.html.

19. Johns, H.E. and J.R. Cunningham, *The physics of radiology*. Fourth edition ed. 1983: Charles C. Thomas.
20. Αλέξανδρος Γ.Γεωργακίλας ., *Διαλέξεις στις Βιολογικές επιπτώσεις “Βλάβες DNA και επιδιορθωτικοί μηχανισμοί”* (ΕΜΠ,2014)
21. Γεώργιος Τσιπολίτης (καθηγητής ΕΜΠ) *Σημειώσεις στις Ιοντίζουσες Ακτινοβολίες*. 2014
22. Nelson, G., & Reilly, D. (1991). Gamma-ray interactions with matter. *Passive Nondestructive Analysis of Nuclear Materials, Los Alamos National Laboratory, NUREG/CR-5550, LAUR-90-732*, 27-42.
23. Ragheb, M. "Gamma Rays Interactions with Matter." *Nuclear, Plasma and Radiation Science. Inventing the Future*, " [https://netfiles. uiuc. edu/mragheb/www](https://netfiles.uiuc.edu/mragheb/www) , 2011.
24. Berger, Martin J., et al. "XCOM: Photon cross sections database." *NIST Standard reference database 8.1* ,1998: 3587-3597.
25. Prasad, N., *Handbook of Radiobiology*. CRC Press. Inc., 1984.
26. “Compton Scattering.” *Nuclear Power*, www.nuclear-power.net/nuclear-power/reactor-physics/interaction-radiation-matter/interaction-gamma-radiation-matter/compton-scattering.
27. Evans, R.D., *Compton Effect*, in *Corpuscles and Radiation in Matter II / Korpuskeln und Strahlung in Materie II*. 1958, Springer Berlin Heidelberg. p. 218-298.
28. Evans, R.D., *The Atomic Nucleus*. 1955, New York: McGraw Hill.
29. “Gamma Ray Attenuation.” *Nuclear Power*, www.nuclear-power.net/nuclear-power/reactor-physics/interaction-radiation-matter/interaction-gamma-radiation-matter/gamma-ray-attenuation/.
30. Elgazzar, A.H. and N. Kazem, *Biological Effects of Ionizing Radiation. The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*, 2006.
31. Pizzarello, D.J., *Radiation Biology*. CRP Press, Inc.Florida, 1982.
32. Κατσώρχης, Σ., *Ειδικά θέματα βιολογίας*, ed. Επτάλοφος. 1987. 177-185.
33. Lett, J.T., *Damage to cellular DNA from particulate radiations, the efficacy of its processing and the radiosensitivity of mammalian cells. Emphasis on DNA double strand breaks and chromatin breaks*. *Radiat Environ Biophys*, 1992. 31(4): p. 257277.
34. Steel, G.G., *Basic Clinical Radiobiology*, ed. E.A. Ltd. 2002.
35. Thomas, J. K. *ELEMENTARY PROCESSES AND REACTIONS IN THE RADIOLYSIS OF WATER*. Argonne National Lab., Ill., 1969.
36. Georgakilas, A.G., *Oxidative stress, DNA damage and repair in carcinogenesis: Have we established a connection?* *Cancer Lett.*, 2012. In press: p. doi: 10.1016/j.canlet.2012.03.032.
37. Hada, Megumi, and Alexandros G. Georgakilas. "Formation of clustered DNA damage after high-LET irradiation: a review." *Journal of radiation research* 49.3 2008. : 203-210.
38. Georgakilas, Alexandros G. "Processing of DNA damage clusters in human cells: current status of knowledge." *Molecular BioSystems* 4.1 (2008): 30-35.

39. Georgakilas, A.G., P. O'Neill, and R.D. Stewart, *Induction and repair of clustered DNA lesions: What do we know so far?* Rad Res, 2013. 180(1): p. 100-109.
40. Munro, T.R., *Alpha irradiation of parts of single cells in tissue cultures.* Experimental Cell Research, 1958. 15(3): p. 529-536
41. Nikjoo, H., et al., *Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation.* Radiat. Res., 2001 p. 577-583.
42. Shikazono, N., et al., *The Yield, Processing, and Biological Consequences of Clustered DNA Damage Induced by Ionizing Radiation.* J. Radiat. Res., 2009. 50(1): p. 27-36.
43. Sutherland, B., et al., *DNA damage clusters induced by ionizing radiation in isolated DNA and in human cells.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000. 97: p. 103108.
44. Jackson, Stephen P. *Sensing and repairing DNA double-strand breaks.* Carcinogenesis 23.5, 2002: p. 687-696.
45. Takata, M., et al., *Homologous recombination and non-homologous end-joining pathways of DNA double-strand break repair have overlapping roles in the maintenance of chromosomal integrity in vertebrate cells.* EMBO J, 1998. 17: p. 5497 - 5508.
46. Sonoda, Eiichiro, et al. *Differential usage of non-homologous end-joining and homologous recombination in double strand break repair.* DNA repair 5.9 2006: 1021-1029.
47. Bonner, William M., et al. *γ H2AX and cancer.* Nature Reviews Cancer 8.12, 2008: 957-967.
48. *ICRP, Publication 103: Recommendations of the ICRP. Annals of the ICRP Volume 37/2-4.* International Commission on Radiological Protection, 2008.
49. Lobrich, M., et al., *In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005. 102: p. 8984-8989.
50. Fernandez-Capetillo, O., A. Celeste, and A. Nussenzweig, *Focusing on foci: H2AX and the recruitment of DNA-damage response factors.* Cell Cycle, 2003. 2: p. 426-426.
51. Sedelnikova, O.A. and W.M. Bonner, *GammaH2AX in cancer cells: a potential biomarker for cancer diagnostics, prediction and recurrence.* Cell Cycle, 2006. 5: p. 231-240.
52. Rogakou, E.P., et al., *Megabase chromatin domains involved in DNA double-strand breaks in vivo.* J. Cell Biol., 1999. 146(5): p. 905-916.
53. Kuo, L.J. and L.-X. Yang, *γ -H2AX - A novel biomarker for DNA double-strand breaks.* In Vivo, 2008. 22(3): p. 305-309.
54. Leatherbarrow, E.L., et al., *Induction and quantification of gamma-H2AX foci following low and high LET-irradiation.* Int. J. Radiat. Biol., 2006. 82: p. 111-118.
55. Burma, S., et al., *ATM phosphorylates histone H2AX in response to DNA doublestrand breaks.* J. Biol. Chem., 2001. 276: p. 42462-42467.

56. Durocher, D. and S.P. Jackson, *DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme?* Current Opinion in Cell Biology, 2001. 13(2): p. 225-231.
57. Lowndes, N.F. and G.W.-L. Toh, *DNA Repair: The Importance of Phosphorylating Histone H2AX*. Current Biology, 2005. 15(3): p. R99-R102.
58. Rothkamm, K., et al., *Leukocyte DNA damage after multi-detector row CT: a quantitative biomarker of low-level radiation exposure*. Radiology, 2007. 242(1): p. 244-251.
59. Rothkamm, K. and M. Lobrich, *Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses*. Proc Natl Acad Sci USA, 2003. 100: p. 5057 - 5062.
60. Sak, A. and M. Stuschke, *Use of γ H2AX and other biomarkers of double-strand breaks during radiotherapy*. Seminars in Radiation Oncology, 2010. 20(4): p. 223-231.
61. Ismail, I.H., T.I. Wadhra, and O. Hammarsten, *An optimized method for detecting gamma-H2AX in blood cells reveals a significant interindividual variation in the gamma-H2AX response among humans*. Nucleic Acids Research, 2007. 35(5): p. e36.
62. Dickey, J.S., et al., *H2AX: functional roles and potential applications*. Chromosoma, 2009. 118(6): p. 683-692.
63. Podhorecka, M., A. Skladanowski, and P. Bozko, *H2AX Phosphorylation: Its Role in DNA Damage Response and Cancer Therapy*. Journal of Nucleic Acids, 2010. 2010.
64. Olive, P.L. and J.P. Banath, *Phosphorylation of histone H2AX as a measure of radiosensitivity*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2004. 58(2): p. 331-335.
65. *Monte Carlo method*. Wikipedia, Wikimedia Foundation, en.wikipedia.org/wiki/Monte_Carlo_method.
66. J. K. Shultis, R. E. Faw, *An MCNP primer*, Dept. of Mechanical and Nuclear Engineering Kansas State University, 2011.
67. X-5 Monte Carlo Team, *MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5*, Los Alamos National Laboratory, 2003.
68. Alexis L. Reed, *MEDICAL PHYSICS CALCULATIONS WITH MCNP: A PRIMER*, Los Alamos National Laboratory, X-3 MCC Texas A&M University, Dept. of Nuclear Engineering, Summer American Nuclear Society Meeting Boston, 2007.
69. Stewart, Ph.D. Rob. *Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) Software*. ,Monte Carlo Damage Simulation (MCDS) Software, faculty.washington.edu/trawets/mcdfs/.
70. R.D. Stewart, V.K. Yu, A.G. Georgakilas, C. Koumenise, J.H. Park, D.J. Carlson, *Effects of Radiation Quality and Oxygen on Cluster DNA Lesion and Cell Death*, Radiat. Res. 176, 587-602, 2011.
71. Διπλωματική Εργασία Παπαδόπουλος Κωνσταντίνος, *Υπολογισμός αναμενόμενων σύνθετων βλαβών DNA στην περίπτωση ολόσωμης έκθεσης σε Cs137 μέσω προσομοιώσεων MCNPX και MCDS*, Σχολή

- Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Τμήμα Φυσικής, ΕΜΠ, 2015.
72. *Instruction Manual*, Gammacell 220 Cobalt – 60 Irradiation Unit, Edition no. 6, Atomic Energy of Canada Limited, 1968.
 73. IAEA Nuclear Security Series No. 5, Technical Guide, *Identification of Radioactive Sources and Devices*, Reference Manual, International Atomic Energy Agency, 2007.
 74. Kim, Yong Ho, and Jae Woo Park. *Dose rate simulation of a panoramic gamma irradiator using the MCNPX code and comparison with measurements*. Journal of Nuclear Science and Technology 45.sup5 2008: 325-328.
 75. Tim Goorley X-3, *Medical Physics SDEF Sources*, Los Alamos National Laboratory.
 76. Hefne, Jameel. *The dose distribution inside the irradiation chamber of the gamma cell 220 at KACST using MCNP4B*. Journal of Nuclear Science and Technology 37.sup1 (2000): 402-405.
 77. G. Audi, A. H. Wapstra *Nucl. Phys A*. 1993, 565, 1-65
 78. G. Audi, A. H. Wapstra *Nucl. Phys A*. 1995, 595, 409-480.
 79. K.J.R. Rosman, P.D.P. Taylor *Pure Appl. Chem*. 1999, 71, 1593-1607.
 80. Friedland W., and Kunderát P. Modeling of Radiation Effects in Cells and Tissues. In: Brahme A. (Editor in Chief.) *Comprehensive Biomedical Physics*, vol. 9, pp. 105-142. Amsterdam: Elsevier., 2014.
 81. Roger Brewer X-1 TA, *Criticality Calculations with MCNP5: A Primer*, Los Alamos National Laboratory, 2009.
 82. Whang-Peng, Jacqueline, et al. *Cytogenetic studies of human breast cancer lines: MCF-7 and derived variant sublines*. Journal of the National Cancer Institute 71.4 (1983): 687-695.
 83. Atkuri, Kondala R., et al. *Importance of culturing primary lymphocytes at physiological oxygen levels*. Proceedings of the National Academy of Sciences 104.11 (2007): 4547-4552.
 84. Klein, Alexandra, et al. *Detailed chromosomal characterization of the breast cancer cell line MCF7 with special focus on the expression of the serinethreonine kinase 15*. Oncology reports 14.1 ,2005: 23.
 85. Wagner, Brett A., Sujatha Venkataraman, and Garry R. Buettner. *The rate of oxygen utilization by cells*. Free Radical Biology and Medicine 51.3 ,2011: 700-712.
 86. Wang, Chunrong. *Prehydrated Electron and Its Role in Ionizing Radiation Induced DNA Damage and Molecular Mechanisms of Action of Halogenated Sensitizers for Radiotherapy of Cancer*, 2012.
 87. www.iss.infn.it/operatori.
 88. Rodrigues, R. R., et al. *Retrieval of GammaCell 220 irradiator isodose curves with MCNP simulations and experimental measurements*. Brazilian Journal of Physics 40.1 , 2010: p. 120-124.
 89. *Cobalt-60*. Wikipedia, Wikimedia Foundation, en.wikipedia.org/wiki/Cobalt-60.

90. *File:Cobalt-60 Decay Scheme.Svg*. File:Cobalt-60 Decay Scheme.Svg - Wikimedia Commons, commons.wikimedia.org/wiki/File:Cobalt-60_Decay_Scheme.svg.
91. The Editors of Encyclopædia Britannica. *Lymphocyte*. *Encyclopædia Britannica*, Encyclopædia Britannica, inc., www.britannica.com/science/lymphocyte.
92. *Lymphocyte*. Wikipedia, Wikimedia Foundation, en.wikipedia.org/wiki/Lymphocyte.
93. *MCF-7 Cells*. MCF7 Cells, www.mcf7.com/.
94. Michelle Yan, Marcy Wickett, Daniel Beacham, Leticia Montoya, Scott Clarke, and Michael O'Grady, *High content screening in MCF7 and MDA-MB231 cells show differential responses depending on oxygen levels and mechanistic readout for viability*, Thermo Fisher Scientific/Molecular Probes, 29851 Willow Creek Rd, Eugene, OR, USA, 97402
95. Μαυραγάνη, Ιφιγένεια Β., and Ifigeneia V. Mavragani. *Ανίχνευση ομαδοποιημένων βλαβών στο DNA ανθρώπινων κυττάρων κατόπιν έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία*. BS thesis. 2014.
96. Nikitaki, Zacharenia, et al. *Measurement of complex DNA damage induction and repair in human cellular systems after exposure to ionizing radiations of varying linear energy transfer (LET)*. Free Radical Research 50.sup1 (2016): S64-S78.
97. Hall, Eric J., and Amato J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

MCNPRX - GAMMACELL 220

GammaCell 220

C

C ***SECTION 1. CELL SPECIFICATION

1	5	-1.205E-03	-1 -124 +125 #(-132 -133 +134)
2	1	-2.70	+1 -2 -124 +125
3	3	-11.34	-3 +2 -126 +127
4	2	-7.99	-4 +64 -126 +127
5	2	-7.99	-5 +65 -126 +127
6	2	-7.99	-6 +66 -126 +127
7	2	-7.99	-7 +67 -126 +127
8	2	-7.99	-8 +68 -126 +127
9	2	-7.99	-9 +69 -126 +127
10	2	-7.99	-10 +70 -126 +127
11	2	-7.99	-11 +71 -126 +127
12	2	-7.99	-12 +72 -126 +127
13	2	-7.99	-13 +73 -126 +127
14	2	-7.99	-14 +74 -126 +127
15	2	-7.99	-15 +75 -126 +127
16	2	-7.99	-16 +76 -126 +127
17	2	-7.99	-17 +77 -126 +127
18	2	-7.99	-18 +78 -126 +127
19	2	-7.99	-19 +79 -126 +127
20	2	-7.99	-20 +80 -126 +127
21	2	-7.99	-21 +81 -126 +127
22	2	-7.99	-22 +82 -126 +127
23	2	-7.99	-23 +83 -126 +127
24	2	-7.99	-24 +84 -126 +127
25	2	-7.99	-25 +85 -126 +127
26	2	-7.99	-26 +86 -126 +127
27	2	-7.99	-27 +87 -126 +127
28	2	-7.99	-28 +88 -126 +127
29	2	-7.99	-29 +89 -126 +127
30	2	-7.99	-30 +90 -126 +127
31	2	-7.99	-31 +91 -126 +127
32	2	-7.99	-32 +92 -126 +127
33	2	-7.99	-33 +93 -126 +127
34	2	-7.99	-34 +94 -126 +127
35	2	-7.99	-35 +95 -126 +127
36	2	-7.99	-36 +96 -126 +127
37	2	-7.99	-37 +97 -126 +127
38	2	-7.99	-38 +98 -126 +127
39	2	-7.99	-39 +99 -126 +127
40	2	-7.99	-40 +100 -126 +127
41	2	-7.99	-41 +101 -126 +127
42	2	-7.99	-42 +102 -126 +127
43	2	-7.99	-43 +103 -126 +127
44	2	-7.99	-44 +104 -126 +127
45	2	-7.99	-45 +105 -126 +127

46	2	-7.99	-46 +106 -126 +127
47	2	-7.99	-47 +107 -126 +127
48	2	-7.99	-48 +108 -126 +127
49	2	-7.99	-49 +109 -126 +127
50	2	-7.99	-50 +110 -126 +127
51	2	-7.99	-51 +111 -126 +127
52	2	-7.99	-52 +112 -126 +127
53	2	-7.99	-53 +113 -126 +127
54	2	-7.99	-54 +114 -126 +127
55	2	-7.99	-55 +115 -126 +127
56	2	-7.99	-56 +116 -126 +127
57	2	-7.99	-57 +117 -126 +127
58	2	-7.99	-58 +118 -126 +127
59	2	-7.99	-59 +119 -126 +127
60	2	-7.99	-60 +120 -126 +127
61	2	-7.99	-61 +121 -126 +127
62	2	-7.99	-62 +122 -126 +127
63	2	-7.99	-63 +123 -126 +127
64	0		-64 -126 +127
65	0		-65 -126 +127
66	0		-66 -126 +127
67	0		-67 -126 +127
68	0		-68 -126 +127
69	0		-69 -126 +127
70	0		-70 -126 +127
71	0		-71 -126 +127
72	0		-72 -126 +127
73	0		-73 -126 +127
74	0		-74 -126 +127
75	0		-75 -126 +127
76	0		-76 -126 +127
77	0		-77 -126 +127
78	0		-78 -126 +127
79	0		-79 -126 +127
80	0		-80 -126 +127
81	0		-81 -126 +127
82	0		-82 -126 +127
83	0		-83 -126 +127
84	0		-84 -126 +127
85	0		-85 -126 +127
86	0		-86 -126 +127
87	0		-87 -126 +127
88	0		-88 -126 +127
89	0		-89 -126 +127
90	0		-90 -126 +127
91	0		-91 -126 +127
92	0		-92 -126 +127
93	0		-93 -126 +127
94	0		-94 -126 +127
95	0		-95 -126 +127
96	0		-96 -126 +127
97	0		-97 -126 +127
98	0		-98 -126 +127
99	0		-99 -126 +127
100	0		-100 -126 +127

101	0	-101 -126 +127
102	0	-102 -126 +127
103	0	-103 -126 +127
104	0	-104 -126 +127
105	0	-105 -126 +127
106	0	-106 -126 +127
107	0	-107 -126 +127
108	0	-108 -126 +127
109	0	-109 -126 +127
110	0	-110 -126 +127
111	0	-111 -126 +127
112	0	-112 -126 +127
113	0	-113 -126 +127
114	0	-114 -126 +127
115	0	-115 -126 +127
116	0	-116 -126 +127
117	0	-117 -126 +127
118	0	-118 -126 +127
119	0	-119 -126 +127
120	0	-120 -126 +127
121	0	-121 -126 +127
122	0	-122 -126 +127
123	0	-123 -126 +127
124	3 -11.34	+3 -136 4 58I 63 -126 127
125	3 -11.34	-128 -129 +130 #(-136 -126 +127)
126	0	-137 #(-128 -129 +130)
127	3 -11.34	-2 -126 +124
128	3 -11.34	-2 +127 -125
129	6 -0.946	+131 -132 -133 +134
130	4 -1.00	-131 +135 -133
131	4 -1.00	-131 -135 +141
132	4 -1.00	-131 -144 +143
133	4 -1.00	-131 -143 +145
134	4 -1.00	-131 -139 +138
135	4 -1.00	-131 -138 +140
136	4 -1.00	-131 -147 +146
137	4 -1.00	-131 -146 +148
138	4 -1.00	-131 -142 +134
139	4 -1.00	-131 -141 +144
140	4 -1.00	-131 -145 +139
141	4 -1.00	-131 -140 +147
142	4 -1.00	-131 -148 +142
143	0	+137

C ***SECTION 2. SURFACE SPECIFICATION

1 CZ 7.74065
2 CZ 8.28675
3 CZ 8.35025
4 C/Z 8.83675 0 0.46
5 C/Z 8.78834 0.92369 0.46
6 C/Z 8.64364 1.83727 0.46
7 C/Z 8.40425 2.73071 0.46
8 C/Z 8.07277 3.59424 0.46
9 C/Z 7.65284 4.41838 0.46
10 C/Z 7.14907 5.19412 0.46

11 C/Z 6.56697 5.91295 0.46
12 C/Z 5.91293 6.56700 0.46
13 C/Z 5.19410 7.14909 0.46
14 C/Z 4.41836 7.65286 0.46
15 C/Z 3.59421 8.07278 0.46
16 C/Z 2.73068 8.40426 0.46
17 C/Z 1.83724 8.64365 0.46
18 C/Z 0.92366 8.78834 0.46
19 C/Z -0.00003 8.83675 0.46
20 C/Z -0.92373 8.78834 0.46
21 C/Z -1.83740 8.64364 0.46
22 C/Z -2.73074 8.40424 0.46
23 C/Z -3.59427 8.07276 0.46
24 C/Z -4.41841 7.65283 0.46
25 C/Z -5.19415 7.14905 0.46
26 C/Z -5.91298 6.56695 0.46
27 C/Z -6.56702 5.91290 0.46
28 C/Z -7.14911 5.19407 0.46
29 C/Z -7.65288 4.41833 0.46
30 C/Z -8.07280 3.59418 0.46
31 C/Z -8.40427 2.73065 0.46
32 C/Z -8.64366 1.83270 0.46
33 C/Z -8.78835 0.92363 0.46
34 C/Z -8.83675 -0.00006 0.46
35 C/Z -8.78833 -0.92376 0.46
36 C/Z -8.64363 -1.83733 0.46
37 C/Z -8.40423 -2.73077 0.46
38 C/Z -8.07274 -3.59430 0.46
39 C/Z -7.65281 -4.41844 0.46
40 C/Z -7.14904 -5.19417 0.46
41 C/Z -6.56693 -5.91300 0.46
42 C/Z -5.91288 -6.56704 0.46
43 C/Z -5.19404 -7.14913 0.46
44 C/Z -4.41830 -7.65289 0.46
45 C/Z -3.59415 -8.07281 0.46
46 C/Z -2.73062 -8.40428 0.46
47 C/Z -1.83717 -8.64367 0.46
48 C/Z -0.92360 -8.78835 0.46
49 C/Z 0.00010 -8.83675 0.46
50 C/Z 0.92379 -8.78833 0.46
51 C/Z 1.83736 -8.64362 0.46
52 C/Z 2.73080 -8.40422 0.46
53 C/Z 3.59433 -8.07273 0.46
54 C/Z 4.41847 -7.65280 0.46
55 C/Z 5.19420 -7.14902 0.46
56 C/Z 5.91302 -6.56691 0.46
57 C/Z 6.56706 -5.91285 0.46
58 C/Z 7.14915 -5.19402 0.46
59 C/Z 7.65291 -4.41827 0.46
60 C/Z 8.07282 -3.59412 0.46
61 C/Z 8.40429 -2.73059 0.46
62 C/Z 8.64367 -1.83714 0.46
63 C/Z 8.78835 -0.92356 0.46
64 C/Z 8.83675 0 0.3175
65 C/Z 8.78834 0.92369 0.3175

66 C/Z 8.64364 1.83727 0.3175
67 C/Z 8.40425 2.73071 0.3175
68 C/Z 8.07277 3.59424 0.3175
69 C/Z 7.65284 4.41838 0.3175
70 C/Z 7.14907 5.19412 0.3175
71 C/Z 6.56697 5.91295 0.3175
72 C/Z 5.91293 6.56700 0.3175
73 C/Z 5.19410 7.14909 0.3175
74 C/Z 4.41836 7.65286 0.3175
75 C/Z 3.59421 8.07278 0.3175
76 C/Z 2.73068 8.40426 0.3175
77 C/Z 1.83724 8.64365 0.3175
78 C/Z 0.92366 8.78834 0.3175
79 C/Z -0.00003 8.83675 0.3175
80 C/Z -0.92373 8.78834 0.3175
81 C/Z -1.83740 8.64364 0.3175
82 C/Z -2.73074 8.40424 0.3175
83 C/Z -3.59427 8.07276 0.3175
84 C/Z -4.41841 7.65283 0.3175
85 C/Z -5.19415 7.14905 0.3175
86 C/Z -5.91298 6.56695 0.3175
87 C/Z -6.56702 5.91290 0.3175
88 C/Z -7.14911 5.19407 0.3175
89 C/Z -7.65288 4.41833 0.3175
90 C/Z -8.07280 3.59418 0.3175
91 C/Z -8.40427 2.73065 0.3175
92 C/Z -8.64366 1.83270 0.3175
93 C/Z -8.78835 0.92363 0.3175
94 C/Z -8.83675 -0.00006 0.3175
95 C/Z -8.78833 -0.92376 0.3175
96 C/Z -8.64363 -1.83733 0.3175
97 C/Z -8.40423 -2.73077 0.3175
98 C/Z -8.07274 -3.59430 0.3175
99 C/Z -7.65281 -4.41844 0.3175
100 C/Z -7.14904 -5.19417 0.3175
101 C/Z -6.56693 -5.91300 0.3175
102 C/Z -5.91288 -6.56704 0.3175
103 C/Z -5.19404 -7.14913 0.3175
104 C/Z -4.41830 -7.65289 0.3175
105 C/Z -3.59415 -8.07281 0.3175
106 C/Z -2.73062 -8.40428 0.3175
107 C/Z -1.83717 -8.64367 0.3175
108 C/Z -0.92360 -8.78835 0.3175
109 C/Z 0.00010 -8.83675 0.3175
110 C/Z 0.92379 -8.78833 0.3175
111 C/Z 1.83736 -8.64362 0.3175
112 C/Z 2.73080 -8.40422 0.3175
113 C/Z 3.59433 -8.07273 0.3175
114 C/Z 4.41847 -7.65280 0.3175
115 C/Z 5.19420 -7.14902 0.3175
116 C/Z 5.91302 -6.56691 0.3175
117 C/Z 6.56706 -5.91285 0.3175
118 C/Z 7.14915 -5.19402 0.3175
119 C/Z 7.65291 -4.41827 0.3175
120 C/Z 8.07282 -3.59412 0.3175

121 C/Z 8.40429 -2.73059 0.3175
 122 C/Z 8.64367 -1.83714 0.3175
 123 C/Z 8.78835 -0.92356 0.3175
 124 PZ 10.31875
 125 PZ -10.31875
 126 PZ 10.49655
 127 PZ -10.49655
 128 CZ 35.835
 129 PZ 60.325
 130 PZ -60.325
 131 CZ 1.0000
 132 CZ 1.1000
 133 PZ 6.0000
 134 PZ -6.0000
 135 PZ -4.0000
 136 CZ 10.0000
 137 SO 250.00
 138 PZ -5.0000
 139 PZ -4.999
 140 PZ -5.001
 141 PZ -4.001
 142 PZ -5.999
 143 PZ -4.500
 144 PZ -4.499
 145 PZ -4.501
 146 PZ -5.500
 147 PZ -5.499
 148 PZ -5.501

C

MODE P E

M1 13027. -1.0
 M2 6012. -0.00028479 6013. -0.00000321
 25055. -0.02 15031. -0.00045
 16032. -0.00028479 16033. -0.00000228
 16034. -0.00001287 16036. -0.00000006
 14028. -0.0069172275 14029. -0.00035124
 14030. -0.00023154 24050. -0.0065175
 24052. -0.1256835 24053. -0.014515
 24054. -0.0035475 28058. -0.08169228
 28060. -0.03146772 28061. -0.00136788
 28062. -0.0043614 28064. -0.00111072
 7014. -0.00099632 7015. -0.00000368
 42092. -0.00371 42094. -0.0023125
 42095. -0.00398 42096. -0.00417
 42097. -0.0023875 42098. -0.0060325
 42100. -0.0024075 26054. -0.0394800525
 26056. -0.619752393 26057. -0.0143127855
 26058. -0.001904769
 M3 82204. -0.014 82206. -0.241
 82207. -0.221 82208. -0.524
 M4 1001. -0.1118772 1002. -1.67841e-005
 8016. -0.8859923 8017. -0.0003374803
 8018. -0.001904769
 M5 7014. -0.755636 8016. -0.231475

```

18040. -0.012889
M6 6012. -0.32973369 6013. -0.00356631
1001. -0.6666233295 1002. -0.0000766705
IMP:E 1 141R 0
IMP:P 1 141R 0
C
c -----source definition-----
SDEF POS=D1 AXS=0 0 1 RAD=D2 ERG=D3 EXT=D4 PAR=2
c Radius
SII L 8.83675 0 0
8.78834 0.92369 0
8.64364 1.83727 0
8.40425 2.73071 0
8.07277 3.59424 0
7.65284 4.41838 0
7.14907 5.19412 0
6.56697 5.91295 0
5.91293 6.56700 0
5.19410 7.14909 0
4.41836 7.65286 0
3.59421 8.07278 0
2.73068 8.40426 0
1.83724 8.64365 0
0.92366 8.78834 0
-0.00003 8.83675 0
-0.92373 8.78834 0
-1.83740 8.64364 0
-2.73074 8.40424 0
-3.59427 8.07276 0
-4.41841 7.65283 0
-5.19415 7.14905 0
-5.91298 6.56695 0
-6.56702 5.91290 0
-7.14911 5.19407 0
-7.65288 4.41833 0
-8.07280 3.59418 0
-8.40427 2.73065 0
-8.64366 1.83270 0
-8.78835 0.92363 0
-8.83675 -0.00006 0
-8.78833 -0.92376 0
-8.64363 -1.83733 0
-8.40423 -2.73077 0
-8.07274 -3.59430 0
-7.65281 -4.41844 0
-7.14904 -5.19417 0
-6.56693 -5.91300 0
-5.91288 -6.56704 0
-5.19404 -7.14913 0
-4.41830 -7.65289 0
-3.59415 -8.07281 0
-2.73062 -8.40428 0
-1.83717 -8.64367 0
-0.92360 -8.78835 0
0.00010 -8.83675 0

```

0.92379 -8.78833 0
 1.83736 -8.64362 0
 2.73080 -8.40422 0
 3.59433 -8.07273 0
 4.41847 -7.65280 0
 5.19420 -7.14902 0
 5.91302 -6.56691 0
 6.56706 -5.91285 0
 7.14915 -5.19402 0
 7.65291 -4.41827 0
 8.07282 -3.59412 0
 8.40429 -2.73059 0
 8.64367 -1.83714 0
 8.78835 -0.92356 0
 SP1 D 1.0 59R
 SI2 0 0.3175
 c Energy
 SI3 L 1.173 1.332
 SP3 D 1.0 1.0
 c EXT = distance from the center of the source up and down
 SI4 -10.49655 10.49655
 C
 F8:E 131 132 133 134 135 136 137 138
 C Energy Bins (MeV)
 E0 1.00E-05 2.00E-05 3.00E-05 4.00E-05 5.00E-05 6.00E-05 7.00E-05 8.00E-05
 9.00E-05 1.00E-04 2.00E-04 3.00E-04 4.00E-04 5.00E-04 6.00E-04 7.00E-04
 8.00E-04 9.00E-04 1.00E-03 2.00E-03 3.00E-03 4.00E-03 5.00E-03 6.00E-03
 7.00E-03 8.00E-03 9.00E-03 1.00E-02 1.10E-02 1.20E-02 1.30E-02 1.40E-02
 1.50E-02 1.60E-02 1.70E-02 1.80E-02 1.90E-02 2.00E-02 2.10E-02 2.20E-02
 2.30E-02 2.40E-02 2.50E-02 2.60E-02 2.70E-02 2.80E-02 2.90E-02 3.00E-02
 3.10E-02 3.20E-02 3.30E-02 3.40E-02 3.50E-02 3.60E-02 3.70E-02 3.80E-02
 3.90E-02 4.00E-02 4.10E-02 4.20E-02 4.30E-02 4.40E-02 4.50E-02 4.60E-02
 4.70E-02 4.80E-02 4.90E-02 5.00E-02 5.10E-02 5.20E-02 5.30E-02 5.40E-02
 5.50E-02 5.60E-02 5.70E-02 5.80E-02 5.90E-02 6.00E-02 6.10E-02 6.20E-02
 6.30E-02 6.40E-02 6.50E-02 6.60E-02 6.70E-02 6.80E-02 6.90E-02 7.00E-02
 7.10E-02 7.20E-02 7.30E-02 7.40E-02 7.50E-02 7.60E-02 7.70E-02 7.80E-02
 7.90E-02 8.00E-02 8.10E-02 8.20E-02 8.30E-02 8.40E-02 8.50E-02 8.60E-02
 8.70E-02 8.80E-02 8.90E-02 9.00E-02 9.10E-02 9.20E-02 9.30E-02 9.40E-02
 9.50E-02 9.60E-02 9.70E-02 9.80E-02 9.90E-02 1.00E-01 1.01E-01 1.02E-01
 1.03E-01 1.04E-01 1.05E-01 1.06E-01 1.07E-01 1.08E-01 1.09E-01 1.10E-01
 1.11E-01 1.12E-01 1.13E-01 1.14E-01 1.15E-01 1.16E-01 1.17E-01 1.18E-01
 1.19E-01 1.20E-01 1.21E-01 1.22E-01 1.23E-01 1.24E-01 1.25E-01 1.26E-01
 1.27E-01 1.28E-01 1.29E-01 1.30E-01 1.31E-01 1.32E-01 1.33E-01 1.34E-01
 1.35E-01 1.36E-01 1.37E-01 1.38E-01 1.39E-01 1.40E-01 1.41E-01 1.42E-01
 1.43E-01 1.44E-01 1.45E-01 1.46E-01 1.47E-01 1.48E-01 1.49E-01 1.50E-01
 1.51E-01 1.52E-01 1.53E-01 1.54E-01 1.55E-01 1.56E-01 1.57E-01 1.58E-01
 1.59E-01 1.60E-01 1.61E-01 1.62E-01 1.63E-01 1.64E-01 1.65E-01 1.66E-01
 1.67E-01 1.68E-01 1.69E-01 1.70E-01 1.71E-01 1.72E-01 1.73E-01 1.74E-01
 1.75E-01 1.76E-01 1.77E-01 1.78E-01 1.79E-01 1.80E-01 1.81E-01 1.82E-01
 1.83E-01 1.84E-01 1.85E-01 1.86E-01 1.87E-01 1.88E-01 1.89E-01 1.90E-01
 1.91E-01 1.92E-01 1.93E-01 1.94E-01 1.95E-01 1.96E-01 1.97E-01 1.98E-01
 1.99E-01 2.00E-01 2.01E-01 2.02E-01 2.03E-01 2.04E-01 2.05E-01 2.06E-01
 2.07E-01 2.08E-01 2.09E-01 2.10E-01 2.11E-01 2.12E-01 2.13E-01 2.14E-01
 2.15E-01 2.16E-01 2.17E-01 2.18E-01 2.19E-01 2.20E-01 2.21E-01 2.22E-01
 2.23E-01 2.24E-01 2.25E-01 2.26E-01 2.27E-01 2.28E-01 2.29E-01 2.30E-01

2.31E-01 2.32E-01 2.33E-01 2.34E-01 2.35E-01 2.36E-01 2.37E-01 2.38E-01
2.39E-01 2.40E-01 2.41E-01 2.42E-01 2.43E-01 2.44E-01 2.45E-01 2.46E-01
2.47E-01 2.48E-01 2.49E-01 2.50E-01 2.51E-01 2.52E-01 2.53E-01 2.54E-01
2.55E-01 2.56E-01 2.57E-01 2.58E-01 2.59E-01 2.60E-01 2.61E-01 2.62E-01
2.63E-01 2.64E-01 2.65E-01 2.66E-01 2.67E-01 2.68E-01 2.69E-01 2.70E-01
2.71E-01 2.72E-01 2.73E-01 2.74E-01 2.75E-01 2.76E-01 2.77E-01 2.78E-01
2.79E-01 2.80E-01 2.81E-01 2.82E-01 2.83E-01 2.84E-01 2.85E-01 2.86E-01
2.87E-01 2.88E-01 2.89E-01 2.90E-01 2.91E-01 2.92E-01 2.93E-01 2.94E-01
2.95E-01 2.96E-01 2.97E-01 2.98E-01 2.99E-01 3.00E-01 3.05E-01
3.10E-01 3.15E-01 3.20E-01 3.25E-01 3.30E-01 3.35E-01 3.40E-01 3.45E-01
3.50E-01 3.55E-01 3.60E-01 3.65E-01 3.70E-01 3.75E-01 3.80E-01 3.85E-01
3.90E-01 3.95E-01 4.00E-01 4.05E-01 4.10E-01 4.15E-01 4.20E-01 4.25E-01
4.30E-01 4.35E-01 4.40E-01 4.45E-01 4.50E-01 4.55E-01 4.60E-01 4.65E-01
4.70E-01 4.75E-01 4.80E-01 4.85E-01 4.90E-01 4.95E-01 5.00E-01 5.05E-01
5.10E-01 5.15E-01 5.20E-01 5.25E-01 5.30E-01 5.35E-01 5.40E-01 5.45E-01
5.50E-01 5.55E-01 5.60E-01 5.65E-01 5.70E-01 5.75E-01 5.80E-01 5.85E-01
5.90E-01 5.95E-01 6.00E-01 6.05E-01 6.10E-01 6.15E-01 6.20E-01 6.25E-01
6.30E-01 6.35E-01 6.40E-01 6.45E-01 6.50E-01 6.55E-01 6.60E-01 6.65E-01
6.70E-01 6.75E-01 6.80E-01 6.85E-01 6.90E-01 6.95E-01 7.00E-01 7.05E-01
7.10E-01 7.15E-01 7.20E-01 7.25E-01 7.30E-01 7.35E-01 7.40E-01 7.45E-01
7.50E-01 7.55E-01 7.60E-01 7.65E-01 7.70E-01 7.75E-01 7.80E-01 7.85E-01
7.90E-01 7.95E-01 8.00E-01 8.05E-01 8.10E-01 8.15E-01 8.20E-01 8.25E-01
8.30E-01 8.35E-01 8.40E-01 8.45E-01 8.50E-01 8.55E-01 8.60E-01 8.65E-01
8.70E-01 8.75E-01 8.80E-01 8.85E-01 8.90E-01 8.95E-01 9.00E-01 9.05E-01
9.10E-01 9.15E-01 9.20E-01 9.25E-01 9.30E-01 9.35E-01 9.40E-01 9.45E-01
9.50E-01 9.55E-01 9.60E-01 9.65E-01 9.70E-01 9.75E-01 9.80E-01 9.85E-01
9.90E-01 9.95E-01 1.00E+00 1.05E+00 1.10E+00 1.15E+00 1.20E+00 1.25E+00
1.30E+00 1.35E+00 1.40E+00 1.45E+00 1.50E+00 1.55E+00 1.60E+00 1.65E+00
1.70E+00 1.75E+00 1.80E+00 1.85E+00 1.90E+00 1.95E+00 2.00E+00 2.05E+00
2.10E+00 2.15E+00 2.20E+00 2.25E+00 2.30E+00 2.35E+00 2.40E+00 2.45E+00
2.50E+00 2.55E+00 2.60E+00 2.65E+00 2.70E+00 2.75E+00 2.80E+00 2.85E+00
2.90E+00 2.95E+00 3.00E+00 3.05E+00 3.10E+00 3.15E+00 3.20E+00 3.25E+00
3.30E+00 3.35E+00 3.40E+00 3.45E+00 3.50E+00 3.55E+00 3.60E+00 3.65E+00
3.70E+00 3.75E+00 3.80E+00 3.85E+00 3.90E+00 3.95E+00 4.00E+00 4.05E+00
4.10E+00 4.15E+00 4.20E+00 4.25E+00 4.30E+00 4.35E+00 4.40E+00 4.45E+00
4.50E+00 4.55E+00 4.60E+00 4.65E+00 4.70E+00 4.75E+00 4.80E+00 4.85E+00
4.90E+00 4.95E+00 5.00E+00 5.05E+00 5.10E+00 5.15E+00 5.20E+00 5.25E+00
5.30E+00 5.35E+00 5.40E+00 5.45E+00 5.50E+00 5.55E+00 5.60E+00 5.65E+00
5.70E+00 5.75E+00 5.80E+00 5.85E+00 5.90E+00 5.95E+00 6.00E+00 6.05E+00
6.10E+00 6.15E+00 6.20E+00 6.25E+00 6.30E+00 6.35E+00 6.40E+00 6.45E+00
6.50E+00 6.55E+00 6.60E+00 6.65E+00 6.70E+00 6.75E+00 6.80E+00 6.85E+00
6.90E+00 6.95E+00 7.00E+00 7.05E+00 7.10E+00 7.15E+00 7.20E+00 7.25E+00
7.30E+00 7.35E+00 7.40E+00 7.45E+00 7.50E+00 7.55E+00 7.60E+00 7.65E+00
7.70E+00 7.75E+00 7.80E+00 7.85E+00 7.90E+00 7.95E+00 8.00E+00 8.05E+00
8.10E+00 8.15E+00 8.20E+00 8.25E+00 8.30E+00 8.35E+00 8.40E+00 8.45E+00
8.50E+00 8.55E+00 8.60E+00 8.65E+00 8.70E+00 8.75E+00 8.80E+00 8.85E+00
8.90E+00 8.95E+00 9.00E+00 9.05E+00 9.10E+00 9.15E+00 9.20E+00 9.25E+00
9.30E+00 9.35E+00 9.40E+00 9.45E+00 9.50E+00 9.55E+00 9.60E+00 9.65E+00
9.70E+00 9.75E+00 9.80E+00 9.85E+00 9.90E+00 9.95E+00 1.00E+01 1.01E+01

C
NPS 1.0E+06
PRINT

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

MCDS – INPUT FILE ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΑ

!MCDS VERSION 2.60 AUGUST 22, 2020

CELL: DNA=1 ndia=5 cdia=10 WEM=1

SIMCON: nocs=50000 seed=987654321

RADX: fn=cell131_10Gy(max).dat AD=1

EVO2: pO2=20 m0=3.0 k=0.5 q=1000 r=2

DMSO: CONC=0.6338 FNSD=0.30 CHMX=0.2

MCDS: fbl=0.25