



#### 공학석사 학위논문

# 알파 입자 피폭으로 생성된 DNA 손상 평가를 위한 DNA nano-scale voxel 사용 연구

Utilization of nano-scale voxel model of DNA matter for estimating DNA damage due to alpha particle exposure

2023년 2월

서울대학교 대학원

에너지시스템공학부

#### 류 재 훈

# 알파 입자 피폭으로 생성된 DNA 손상 평가를 위한 DNA nano-scale voxel 사용 연구

#### 지도 교수 김 은 희

이 논문을 공학석사 학위논문으로 제출함 2023년 2월

> 서울대학교 대학원 에너지시스템공학부 류 재 훈

류재훈의 공학석사 학위논문을 인준함 2023년 2월



초 록

라돈은 상온에서 무색, 무미, 무취의 기체 상태로 존재해 흡입을 체내로 유입되어 내부피폭을 통해 쉽게 유발한다. 국제방사선방호위원회(ICRP)는 라돈 피폭에 대한 규제 지침으로 ICRP 103에서 기존피폭상황에서의 라돈에 대한 참조 준위를 유효선량 연간 10 mSv로 권고하였다. 라돈의 유해성은 라돈과 그 딸핵종이 붕괴하면서 방출하는 알파 입자로부터 비롯하는데, 알파 입자는 높은 LET를 바탕으로 DNA 손상을 쉽게 일으킬 수 있다. X-ray와 달리 알파 입자는 이중사슬손상(Double Strand Break, DSB)가 더 쉽게 발생하고, 이는 DNA 복구가 잘 이루어지지 않으며 세포 사망과 돌연변이가 나타날 확률이 높은 핵심적인 DNA 손상 현상이다. γ-H2AX assay와 같은 실험적인 방법을 사용하여 DSB 현상을 이해하려는 연구가 진행중이나 DNA 복구 현상으로부터 불확실성이 높아 시뮬레이션을 사용한 연구 역시 활발하게 이루어지고 있다. 정확한 현상 모사를 위해 nano-scale의 step으로 몬테칼로 코드를 사용해 DSB를 평가하지만. 평가의 대상이 micro-scale인 세포핵이라는 점에서 오랜 시간이 소모된다는 단점이 존재한다. 본 연구에서는 이러한 점을 개선하고자 nano-scale의 voxel을 사용하고, 각 voxel에서의 DSB 평가를 수행하여 세포핵 전체의 DSB 평가를 효율적으로 수행할 수 있는 scheme을 제시하였다.

60 nm 길이의 정육면체 voxel 내부에 40 nm 길이의 chromatin fiber를 위치시킴으로써 염기쌍 밀도를 비슷하게 유지해 적절하게 DSB가 평가될 수 있도록 모델링하였다. GEANT4-DNA를 사용한 시뮬레이션을 통해 에너지 전달의 위치와 크기를 수집한 뒤, 이를 바탕으로 3가지 SB 기준을 사용하여 SB(Strand Break) 판정을 수행했다. 이후 SB의 위치 정보를 바탕으로 중복 여부를 확인하며 DSB를 계산했다. 세포핵 단위의 계산을 위해 7.69 MeV의 초기 에너지를 갖는 알파 입자를 60 nm 진행할 때마다 에너지를 측정하였고,

i

전체 계산을 위한 식을 세웠다.

Voxel 내부에서의 LET 계산을 수행하고, 이를 다양한 조건의 선행 연구 결과와 비교함으로써 시뮬레이션의 건전성을 확인하였다. SB 판정 기준에 따라 발생한 SB, DSB 결과를 바탕으로 voxel 모델에 적합한 SB 판정 기준은 Nikjoo가 제시한 17.5 eV임을 확인하였다. 이를 바탕으로 구한 SB와 DSB를 선행 연구 결과와 비교하기 위해 Gy당 Gbp당 SB, DSB 수로 환산하였을 때, 기존 연구 결과의 범위에 포함되는 결과를 얻을 수 있었다. 마지막으로 추가 시뮬레이션에서 얻은 각 voxel 진입 시 알파 입자의 에너지를 확률밀도함수로 변환시키고, 해당 에너지에서 발생하는 DSB의 수를 선행 과정의 결과를 통해 설정하였다. 세포핵 단위에서의 총 DSB 생산량을 계산한 결과 기존 연구 결과의 범위에 포함되는 수치인 70 keV/μm LET에서 1.934 *Gy*<sup>-1</sup>*Gbp*<sup>-1</sup> 를 얻었다.

본 연구의 사용가능성을 확대하기 위해 모델의 정확성에 대한 논의와 추가 연구가 필요함에도 불구하고, 기존 연구들의 시간 소모 문제를 개선할 수 있는 새로운 방법론을 제안했다. 효율적인 몬테칼로 시뮬레이션을 위해 voxel 모델에 대한 추가적인 연구와 여러 세포를 대상으로 DSB 수를 평가하는 확장 연구의 필요성을 제언하였다.

주요어 : DNA 손상, DSB 평가, SB 판정, GEANT4-DNA, 몬테칼로 시뮬레이션, nano-scale 시뮬레이션, 방사선 생물영향

학 번:2021-21110

ii

え	$\mathbf{F}$

초	록 i	
목	차iii	
표	목차 v	
그림	목차vi	

제	1	장	서	론	1
	제	1	절	연구의	배경1
	제	2	절	연구의	내용2

	배경 이퇸	장 배	베 2	제
	! DNA	1 절	제	
5	! DSB	2 절	제	

7	장 연구 방법	3 장 연	제
7	1 절 연구의 흐름	제 1 절	
	2 절 DNA 모델링	제 2 절	
13	3 절 초기 입자 설정	제 3 절	
15	4 절 시뮬레이션 결과 설정	제 4 절	
	5 절 SB 판정	제 5 절	
17	6 절 DSB 계산	제 6 절	
	7 절 세포핵 단위 계산 수행	제 7 절	

제 4 장 결	과 및 고찰	.19
제 1 절	Voxel 안에서의 SB 평가	21
제 2 절	Voxel 안에서의 DSB 평가	. 24
제 3 절	세포핵에서의 DSB 평가 비교	. 27

제 5 장 결	론	30
참고문헌		31
Abstract		36

### 표 목차

표	1.	기죕	E	연구와	본	연구	'에서의	ス	뮬레이	년	targe	t의	차이점
		비교	- ••	•••••	•••••	•••••	•••••	••••	•••••	•••••	•••••	•••••	11
표	2.	본	연	1구에서	사-	용한	물질들	의	분자	반기	시름과	물	영역의
		반지	름	·									12

### 그림 목차

그림 1. DNA와 DNA 구조	3
그림 2. 알파 입자와 X-ray로부터 피폭된 세포에서 관측한	γ-
H2AX foci의 지수감소 형상	6
그림 3. 연구에서 제시한 DSB 계산 scheme을 간단히 표현	한
모델	8
그림 4. 시뮬레이션 과정의 흐름도	9
그림 5. Nano-scale voxel의 모습	10
그림 6.DNA 구조의 최소단위인 염기쌍을 좌표와 크기를	
바탕으로 그렸을 때 모습	11
그림 7. Nano-scale voxel 내부의 DNA 물질에게 25 nm :	거리의
임의의 점으로부터 알파 입자를 발생시키는 시뮬레이	]션의
모습	14
그림 8. 초기 알파 입자의 진행과, 생성된 이차전자의 시뮬레	케이션
내에서의 거동	15
그림 9. 도식화된 DNA 위에 SB의 발생 위치에 따라 결정되	티는
DNA 손상의 종류	17
그림 10. 세포핵 단위 계산을 위한 추가 시뮬레이션의 간략	화 된
형상	18
그림 11. 알파 입자 초기 에너지에 따른 LET	19
그림 12. 알파 입자 초기 에너지에 따른 voxel 내부에서의	
이차전자 생성 수	20
그림 13. 알파 입자 초기 에너지에 따른 voxel 내부에서의	총
에너지 전달량, 알파 입자의 에너지 전달량, 이차전지	<b>사의</b>
에너지 전달량 비교	20
그림 14.SB 판정 기준에 따라 평가된 SB의 수의 비교(좌)	와

그림 15.17.5 eV의 SB 판정 기준에서 구한 LET에 따른 Gy당 Gbp당 SB의 수......22 그림 16. SB 판정기준에 따라 알파 입자 초기 에너지를 변화시켰을 때의 DSB 수 비교......24 그림 17.17.5 eV의 SB 판정기준에서 알파 입자 초기 에너지에 그림 18. 선형상승확률의 SB 판정조건에서 알파 입자 초기 그림 19.17.5 eV의 SB 판정 기준에서 구한 LET에 따른 Gy당 그림 20.7.69 MeV의 초기 에너지를 가진 알파 입자가 60 nm를 지날 때마다 보유한 운동 에너지를 박스플롯(Boxplot)한 그림 21.7 MeV와 7.69 MeV 사이의 초기 에너지를 갖는 알파 입자가 voxel 안에서 발생시키는 DSB의 수와 그것을 그림 22. 알파 입자의 LET에 따라 voxel 안에서 발생시킨 DSB의 수(빨간 네모)와 선행 연구 결과(파란 원), 그리고 세포핵 전체에서 DSB 계산을 수행한 결과(노란 가위표) 

#### 제1장서 론

#### 제 1 절 연구의 배경

지구의 탄생과 함께 생성되어 자연속에 존재하는 방사성핵종들은 각각의 농도가 다르지만 광물을 포함하여 생활환경 어디서나 존재한다. 대표적으로 우라늄(U), 토륨(Th), 포타슘(K)과 같은 원소들이 이에 해당하는데, 이와 같은 핵종들은 반감기가 1억년 이상이며 이들을 1차 천연방사성핵종으로 분류한다. 이들은 매우 작은 양이지만 지속적으로 붕괴하여 딸핵종들을 생성하는데 이들을 2차 천연방사성핵종이라 한다. 1차, 2차 천연방사성핵종을 함유한 물질을 NORM(Naturally Occurring Radioactive Material)으로 지칭하고 생활주변방사선 관리 차원에서 중요하게 다뤄진다. [1]

우라늄계열과 토륨계열의 방사성사슬에서 공통적으로 라돈(Rn)이 생성된다. 토륨계열에서는 <sup>220</sup>Rn이 생성되며, 반감기는 55.6초, 알파붕괴를 하여 <sup>216</sup>Po으로 붕괴한다. 우라늄계열에서는 <sup>222</sup>Rn이 생성되며, 반감기는 3.82일, 역시 알파붕괴를 하며 <sup>218</sup>Po으로 붕괴한다. 이때 라돈의 중요한 특성은 상온에서 무색, 무미, 무취의 기체상태로 존재한다는 것이다. 따라서 흡입을 통해 쉽게 체내로 유입될 수 있으며, 결과적으로 내부피폭을 유발하는 주요 요소가 된다. 실제로 라돈에 의한 폐암 발생이 전체의 3~14%를 차지하고 있다. [2]

국제방사선방호위원회(ICRP)는 내부피폭에 대한 방사선방호를 수행하기 위해서 간행물을 통해 라돈 피폭에 대한 규제 지침을 여러 번 권고한 바 있다. ICRP 65에서 라돈 피폭에 대한 구체적인 권고를 제시하였고 [3], ICRP 103에서는 기존피폭상황에서의 라돈에 대한 연간 참조 준위를 유효선량 10 mSv로 권고하였다. [4] 이는 주택에서 <sup>222</sup>Rn 농도 600 Bq/m<sup>3</sup>을 환산한 값이다. 국내에서는 실내공기질관리법에 따라 공동주택과 다중이용시설의 실내 라돈 농도 권고기준을 148 Bq/m<sup>3</sup>으로 규정하고 관리하고 있다. [5]

라돈이 위험한 근본적인 이유는 라돈과 라돈의 딸핵종들이 방출하는 알파 입자 때문이다. <sup>222</sup>Rn은 5.6 MeV의 알파 입자를 방출하여 <sup>218</sup>Po로 붕괴한다. <sup>218</sup>Po은 반감기가 3.05 분으로, 6 MeV의 알파 입자를 방출하여 <sup>214</sup>Pb가 되며, 이는 두 번의 베타 붕괴를 통해 <sup>214</sup>Po로 변환된다. <sup>214</sup>Po는 164 μs 의 반감기로 7.8 MeV의 알파 입자를 방출하면서 붕괴하여 <sup>210</sup>Pb이 된다. 우라늄 채광 광산에서 작업자에게 피폭을 유발하는 핵종의 비율은 <sup>218</sup>Po이 방출하는 6 MeV 알파 입자가 10.4%, <sup>214</sup>Po가 방출하는 7.69 MeV 알파 입자가 89.6% 비율을 가지고 있다. [6-7] 이렇게 높은 초기 에너지를 가진 알파 입자는 높은 linear energy transfer (LET)를 가지고 있어서 폐세포에 많은 DNA 손상을 일으킬 수 있고, 이는 곧 높은 폐암 발병률로 이어진다.

내부피폭 방호와 현상 이해를 위해 알파 입자에 의한 DNA 손상에 대한 연구는 과거부터 지속적으로 수행되고 있다. 생물 실험을 바탕으로 γ-H2AX assay와 같은 DNA 손상 평가 방법이 제시되었다. [8] 또한 컴퓨터 기술의 발달로 작은 스케일에서의 방사선 수송을 해석할 수 있는 GEANT4-DNA 등의 시뮬레이션 코드가 개발되었고, 이를 활용하여 물리적 현상에 대한 연구가 활발히 진행중이다.

#### 제 2 절 연구의 내용

기존 컴퓨터 시뮬레이션을 활용한 알파 입자로 인한 DNA 손상 평가는 생물 실험과 일치한 데이터 생산을 위해 세포핵 단위인 마이크론 단위에서 수행되어왔다. [9-12] 하지만 정교한 방사선 수송 해석을 위해 나노 미터 단위까지 step을 줄였기 때문에 하나의 입자를 시뮬레이션 하는데 오랜 시간이 소요되는 한계가 존재한다. 따라서 본 연구에서는 알파 입자 피폭으로 생성된 DNA 손상을 평가하기 위해 DNA가 들어있는 세포핵을 나노 단위로 잘라서 하나의 voxel로 구성하고, 각각의 voxel에 대한 DNA 손상을 평가하는 방식을 사용해 보다 효율적인 Monte Carlo 시뮬레이션 scheme을 제시하였다. Voxel 모델에서의 DNA 손상이 합리적으로 평가되는지 확인하고, 이를 Database로 만들어 세포핵 전체에서 발생하는 DNA 손상의 수를 계산하는 방식을 통해 비교적 빠르게 DNA 손상을 확인할 수 있는 방법을 제안하고자 한다.

#### 제 2 장 배경 이론

#### 제 1절 DNA 손상

DNA (Deoxyribo Nucleic Acid, 디옥시리보 핵산)은 생물의 유전정보를 가지고 있는 이중나선형태의 고분자화합물이다. [13] 그릮 1과 같이 이중나선은 뉴클레오타이드(nucleotide) 중합체 두 가닥으로 구성되어 있다. 뉴클레오타이드는 디옥시리보스(Deoxyribose)를 중심으로 한 방향에는 인산염(Phosphate)이, 다른 한 방향에는 핵염기(nucleobase)가 존재한다. 인산염과 디옥시리보스는 DNA 구조의 뼈대(backbone)을 이루고 있다. 핵염기는 사이토신(Cytosine), 구아닌(Guanine), 아테닌(Adenine), 그리고 티민(Thymine) 네 종류가 존재하며, 이들은 수소결합으로 연결되어 뉴클레오타이드를 잇고, DNA의 이중나선 구조를 형성한다. [14] 아데닌은 티민과 두 개의 수소 결합으로 연결되고, 구아닌과 사이토신은 세 개의 수소 결합으로 연결되는 등 핵염기는 서로 상보적으로 존재하기 때문에 한쪽 핵염기의 정보만으로 반대편의 핵염기를 예측할 수 있다. 따라서 염기서열은 양 쪽의 핵염기가 모두 파괴되었을 경우에만 그 유전정보가 상실될 수 있다. 핵염기와 각각의 인산염, 디옥시리보스를 포함하여 연결되어 있는 한 쌍을 엮기쌍(Basepair)라고 한다.



그림 1. DNA와 DNA의 구조 [15]

방사선이 진행하면서 세포핵을 지나치게 되면 DNA 구조는 파괴될 수 있다. 이때 DNA의 뼈대가 손상된다면 이는 DNA 손상이 되며 해당 현상은 strand break(SB)로 지칭한다. 이중나선 구조에서 두 개의 SB가 발생하게 될 경우, 각각의 거리가 10개의 염기쌍 거리 이내에 존재하며 서로 다른 나선에 위치하게 되면 이를 이중사슬손상(Double Strand Break, DSB)로 분류한다. 위 경우에 해당하지 않는다면 각각의 SB를 단일사슬손상(Single Strand Break, SSB)로 분류한다. SSB와 DSB 같은 DNA 손상이 발생할 경우 DNA 복구(DNA repair)가 일어난다. [16, 17] DNA 복구란 세포가 자신의 DNA의 손상을 인지하고 이를 교정하는 과정을 의미한다.

SSB는 DNA의 구조 특성상 단일 나선에 담겨있는 염기서열의 정보를 바탕으로 상보적으로 반대편 핵염기의 정보를 알 수 있다는 점에서 유전정보의 복구가 가능하다. 반면 DSB는 양 가닥에서의 유전정보가 모두 상실되는 현상의 특성상 회복이 어렵다. 그리고 부정확한 유전 정보로 인해 세포는 높은 확률로 돌연변이가 되거나 세포 사망으로 이어지게 된다. [18, 19]

두 개의 SSB로만 구성된 DSB는 simple DSB로, 그리고 세 개 이상의 SSB로 구성된 DSB는 complex DSB가 된다. [20] Nikjoo는 방사선의 LET가 높을수록 complex DSB의 비율이 높아지는 것을 밝혔다. [21] 그리고 complex DSB는 simple DSB에 비해서 세포의 회복을 지연하거나 비효율적으로 만들어 세포 사망과 돌연변이와 같은 손상 효과를 더 많이 유발하는 것이 밝혀졌다. [22] 다른 방사선에 비해 LET가 높은 알파 입자의 경우 더 많은 complex DSB를 유발한다는 점에서 알파 입자의 위험성이 상대적으로 높다.

#### 제 2 절 DSB 평가

방사선의 세포 영향의 주요 현상인 DNA 손상을 평가하기 위해서 세포의 사망에 가장 큰 영향을 미치는 현상으로 알려진 DSB를 평가하기 위해 다양한 방법이 시도되었다. 실험적으로 세포를 관찰하여 DSB를 평가하는 가장 많이 사용되는 방법은 γ-H2AX assay이다. [23] γ-H2AX assay는 DSB 발생 시 DNA 복구 과정에서 DSB 주변에 나타나는 H2AX 단백질을 이용하는 기법이다. [24] H2AX 단백질은 DNA 복구에 관여하는 것으로 알려져 있다. DSB가 발생하면 ATM(Ataxia Telangiectasia Mutated) 효소가 H2AX 단백질을 γ-H2AX로 인산화 시킨다. [25] 이때, γ-H2AX에 반응하는 형광 항체를 반응시키면 해당 물질이 형광을 띄게 되고 이를 관찰함으로써 DSB의 숫자를 확인할 수 있다. [8] 이 기법을 활용해서 Beyreuther et al. [23]은 세포의 방사선 피폭 이후 30분 뒤 γ-H2AX foci의 수가 최대가 됨을 밝힌 바 있고, Matsuya et al. [26]은 1 Gy의 선량 피폭에 대하여 DSB 수를 평가하는 등의 연구를 수행하는 등 γ-H2AX assay는 세포핵에서의 DSB 수를 평가할 때 유용한 기법으로 사용되어왔다.

하지만 γ -H2AX assay는 한계점 또한 가지고 있다. 고선량 조건에서는 γ-H2AX foci가 서로 겹쳐지면서 정확한 수를 판단하기 어렵다. [8] 그리고 γ-H2AX foci의 수는 시간이 흐름에 따라 줄어든다. 이는 DNA 복구 현상이 발생함에 따라 γ-H2AX 단백질을 탈인산화 하기 때문이다. [27] DSB 회복은 지수감소 형태를 가지는 것을 밝힌 바 있다. [28] DSB가 발생한 시점으로부터 일정 시간이 지난 뒤에 현상을 확인할 수 있다는 점에서 현상에 대한 정확한 이해에 어려움이 있다는 점에서 한계점이 존재한다.



그림 2. 알파 입자와 X-ray로부터 피폭된 세포에서 관측한 γ-H2AX foci의 지수감소 형상. [29]

실험을 통한 DSB 평가는 불확실성이 있다는 점에서 시뮬레이션을 통해 이를 극복하려는 시도가 활발하게 진행중이다. 증기에서 전자의 산란단면적 데이터를 기반으로 전자의 거동을 모사하는 PARTRAC [30] 과 같은 코드를 통한 연구가 수행된 바 있고, MCNP [31], GEANT4-DNA [32], PHITS [33] 등 비교적 최근에 개발된 코드들 역시 DSB 전산모사에 활발하게 사용되고 있다.

GEANT4는 물질 내에서 입자의 거동을 모사하기 위한 몬테칼로 코드이다.C++를 기반으로 작성된 이 코드는 사용자에게 높은 자유도를 제공한다. 이를 기반으로 프로그램을 확장하여 GEANT4-DNA 시뮬레이션 toolkit이 제작되었다. [32, 34-36] GEANT4-DNA는 전리방사선에 의해 발생하는 생물학적 손상을 세포 혹은 세포 이하의 스케일에서 모사할 수 있다. 이를 활용하여 micro- 그리고 nanoscale에서의 시뮬레이션 결과는 검증된 바 있고[37, 38], 따라서 DNA 손상 평가에 활발하게 사용되고 있다.

#### 제 3 장 연구 방법

#### 제 1절 연구의 흐름

본 연구의 진행은 다음과 같다.

- 1. 알파 입자가 지나갈 세포핵을 nano-scale voxel로 분해한다.
- 세포핵을 지나가는 동안 알파 입자가 지나가는 voxel에 대하여 각 voxel에 입사되는 알파 입자의 초기 에너지를 시뮬레이션을 통해 구한다.
- 3. Voxel에서 알파 입자의 에너지에 따른 DSB 생성 수를 평가한다.
- 4. 알파 입자가 지나가는 voxel에서의 DSB 생성 수를 합산하여 세포핵을 지나가며 알파 입자가 생성한 총 DSB의 숫자를 계산한다.

1번 내용에 해당하는 voxel 모델링에 대한 과정은 본 장의 2절에, 2번 내용에 해당하는 각 voxel 진입 시의 알파 입자의 에너지 분포 산출에 대한 내용은 3절에, 3번 내용인 DSB 생성 수 평가는 4, 5, 6절 그리고 4번 내용은 7절에 기술하였다. 그림 3과 4는 본 연구가 수행한 연구를 간략하게 표현하고 있다.



그림 3. 연구에서 제시한 DSB 계산 scheme을 간단히 표현한 모델.



그림 4. 시뮬레이션 과정의 흐름도.

#### 제 2 절 DNA voxel 모델링

본 연구에서는 약 10 ~ 15 μm 의 지름을 갖는 세포핵을 nanoscale voxel로 분해하여 각각의 voxel이 하나의 작은 세포핵으로서 기능하도록 하였다. 따라서 세포핵 전체의 관점에서 DNA 물질의 양과, 세포핵의 크기 등을 같은 비율로 줄여서 하나의 voxel을 설정했다. Voxel 내부에 DNA 형태를 가지는 40 nm 길이의 chromatin fiber를 포함시켰고, voxel의 크기는 한 변의 길이가 60 nm인 정육면체로 구성했다. Chromatin fiber의 경우 Geant4-DNA의 예제 중 하나인 dnadamage1를 통해 배포되어 있는 모델을 사용하였다. [39] 이는 DNAFabric 프로그램을 통해 제작되었다. DNAFabric은 C++ 기반의 프로그램으로 DNA의 구조를 뉴클레오타이드 스케일로부터 만들어 낼 수 있는 프로그램이다. [40] 하나의 voxel의 중심에 위치해있는 chromatin fiber의 일부분은 총 40 nm 길이를 가지고, 18개의 nucleosome과 19개의 linker로 구성되어 있따. Nucleosome은 8개의 히스톤 단백질을 감싸고 있는 DNA 부분으로 구성된다. Linker는 nucleosome 사이를 잇는 DNA 부분을 뜻한다.



그림 5. Nano-scale voxel의 모습. DNA 물질을 좌표에 따라 위치시키고 부피를 할당하여 표현하였다.

일반적인 세포핵 내부에 존재하는 DNA는 60억개의 염기쌍을 지니는 반면, 본 연구에서 구성한 40 nm의 chromatin fiber에는 3,640개의 염기쌍이 존재한다. 세포핵 전체의 특성과 일치하는 비율을 가지게 하기 위해서 알파 입자를 추적할 voxel의 크기를 적당히 조정해야 하는데, 이때 염기쌍의 밀도를 기준으로 사용했다. 세포핵의 부피는 약 500 μm<sup>3</sup>이며, 내부에 염기쌍은 6 Gbps로 염기쌍 밀도는 0.015 bp/nm<sup>3</sup>이 된다. 따라서 voxel의 3,640개의 염기쌍에 대응하는 voxel의 부피는 한 변의 길이가 60 nm인 정육면체로 약 216×10<sup>-6</sup> μm<sup>3</sup>로 설정하였고, 결과적으로 염기쌍 밀도는 0.017 bp/nm<sup>3</sup>이다.

	기존 연구	본 연구
Target geometry	세포핵(nucleus)	40 nm Chromatin fiber
Tracking volume	$\sim 500 \ \mu m^3$	2.16E-4 µm <sup>3</sup>
Number of BPs	6,000,000,000	3640
BP density	$0.015 / nm^3$	$0.017 / nm^3$

표 1. 기존 연구와 본 연구에서의 시뮬레이션 target의 차이점 비교.

DNA 구조를 보다 자세하게 들여다 보았을 때, 실제 DNA와 동일하게 설정하기 위해 인산염, 디옥시리보스, 그리고 핵염기를 실제 크기 비율과 동일하게 설정했다.



Phosphate
Deoxyribose
Base(adenine, guanine, cytosine and thymine)
Hydrogen shell

그림 6. DNA 구조의 최소단위인 염기쌍을 좌표와 크기를 바탕으로 그렸을 때의 모습.

방사선이 진행하면서 각각의 요소들과 직접적으로 반응하는 것 외에도 매우 근접한 영역에서 물과 반응하여 ROS를 형성하고 이를 통해 간접적으로 손상을 입힐 수 있다. [41] 따라서 해당 영역을 고려하여 본 연구에서는 hydrogen shell을 형성하였다.

표 2. 본 연구에서 사용한 물질들의 분자 반지름과 물 영역의 반지름.

	분자 반지름(nm)	물 영역 반지름(nm)
인산염(Phosphate)	0.27	0.459
디옥시리보스(Deoxyribose)	0.29	0.493
핵염기(nucleobase)	0.3	0.51

#### 제 3 절 초기 입자 설정

알파 입자의 에너지 설정에는 <sup>222</sup>Rn의 딸핵종 중 하나인 <sup>214</sup>Po가 방출하는 7.69 MeV의 에너지를 기준으로 사용했다. 이는 우라늄 광산 채광 광부의 피폭 핵종 중 89.6%의 비율을 차지하는 만큼 합리적인 가정이다. [6-7] 이를 바탕으로 알파 입자의 초기 에너지는 7.7 MeV부터 0.1 MeV까지 감소시키면서 각각 1,000번 이상씩 시뮬레이션을 수행했다.

에너지는 위와 같이 설정한 반면, 입자의 초기 위치와 진행 방향은 voxel 내부에서 DSB 발생이 기존의 시뮬레이션 결과와 일관될 수 있도록 설정했다. 알파 입자는 voxel과 chromatin fiber의 중심으로부터 25 nm 거리의 임의의 위치에서 출발하여 중심을 향하도록 설정했다. 이는 최종적으로 알파 입자의 세포핵 전체에서 발생한 DSB 수를 계산할 때, 알파 입자의 진행에서 DNA 구조를 만날 수도 있고, 혹은 빗겨 갈수도 있는 확률에 대한 고려를 포함하고 있고, 또한 입자의 진행 방향과 DNA 구조의 각도 역시 random하게 설정될 수 있다는 사실을 바탕으로 결정하였다.



**그림 7.** Nano-scale voxel 내부의 DNA 물질에게 25 nm 거리의 임의의 점으로부터 알파 입자를 발생시키는 시뮬레이션의 모습.

#### 제 4 절 시뮬레이션 결과 설정

Geant4-DNA를 통해 모사되는 알파 입자는 DNA 구조가 포함되어 있는 voxel을 지나가면서 지속적으로 에너지를 잃으며 진행한다. 에너지를 잃는 지점 사이의 입자의 진행은 하나의 step이 된다. 각각의 step에서 입자는 에너지가 감소하고, 해당 지점에서 에너지를 전달하게 된다. 알파 입자의 경우 매질과의 상호작용을 통해 이차전자(secondary electron)을 생성하기도 한다. 본 연구의 시뮬레이션에서는 생성된 이차전자 역시 추적하여 각각의 step에서 전달한 에너지의 양을 기록하였다.



Incident alpha particle

그림 8. 초기 알파 입자의 진행과, 생성된 이차전자의 시뮬레이션 내에서의 거동.

초기 알파 입자가 step을 반복하면서 지속적으로 에너지를 전달할 때, 각각의 step 위치 정보와 전달 에너지를 기록하였다. 또한 step을 발생시킨 입자의 종류와 step length 등을 추가로 기록하였고, 만약 step의 위치가 DNA 구조 위라면 해당 DNA가 몇 번째의 염기쌍인지에 대한 정보도 동시에 기록했다. 각 초기 에너지 입자에 대해서 위 과정을 최소 1,000번 이상 수행하였다.

#### 제 5 절 SB 판정

DNA 손상인 SB를 판정하기 위해 앞서 시뮬레이션을 통해 얻은 step의 정보를 사용했다. SB는 DNA 구조에서 뼈대가 손상되었을 때를 의미하고, 이에 따라 각 에너지 전달 위치가 DNA의 뼈대인 인산염과 디옥시리보스 그리고 각각의 hydrogen shell일 때 SB 판정을 수행하였다.

또한 에너지 전달량의 크기에 따라 SB의 판정 여부를 결정하였다. 본 연구에서 사용한 SB 판정 기준은 총 3가지이다. 고정된 문턱값으로 Nikjoo가 제안한 17.5 eV [20]와 본 연구에서 선정한 30 eV, 그리고 5 eV와 그 이하의 에너지 전달량에서 0의 확률을, 37.5 eV과 그 이상의 에너지 전달량에서 1의 확률을 갖고, 그 사이에서는 선형으로 증가하는 SB 발생확률을 가지는 선형증가확률 조건 [42]이 사용되었다. 다른 두 조건과 다르게 30 eV의 기준은 본 연구에서 새롭게 도입한 조건인데, 이는 30 eV 이상의 에너지 전달로 생성되는 SB의 비율을 확인하기 위해 사용되었다.

#### 제 6 절 DSB 계산

5절을 통해 구한 SB와 각각의 위치정보를 바탕으로 DSB 여부를 판정하고 이를 합산하였다. DSB는 정의에 따라 10개의 염기쌍 거리 이내에 각 나선에 SB가 발생한 경우 1개의 DSB로 판정하였다. 이때 시뮬레이션에서 같이 기록하였던 염기쌍 번호에 대한 정보를 사용하였다. 그리고 10개의 염기쌍 거리 이내에 2개 이상의 SB가 기록되었을 경우에 중복을 방지할 수 있도록 matlab을 통하여 코드를 구성하였고, 중복에 해당하지 않더라도 10개의 염기쌍 거리 이내에 2개 이상의 DSB가 존재할 경우 complex DSB로 간주하여 하나의 DSB로 계산하였다.



#### 제 7 절 세포핵 단위 계산 수행

제 2절부터 6절까지의 방법을 통해 한 변의 길이가 60 nm인 단일 voxel에서의 DSB 평가 결과를 획득했다. 이를 바탕으로 세포핵 전체에서의 DSB 평가를 수행하기 위해서는 알파 입자가 통과하는 voxel들에 대하여 각 voxel을 진입할 때 알파 입자의 에너지에 대한 정보가 필요하다. 본 연구에서는 해당 데이터를 얻기 위해서 알파 입자를 물을 매질로 하는 공간에 입사시키고, 60 nm 진행할때마다의 운동에너지를 측정하는 시뮬레이션을 수행했다.



그림 10. 세포핵 단위 계산을 위한 추가 시뮬레이션의 간략화 된 형상.

초기 알파 입자의 에너지는 가장 많은 피폭을 유발하는 7.69 MeV로 설정하였다. 그리고 세포핵의 길이를 10 μm로 가정하였고, 이에 따라 알파 입자는 166개의 voxel을 통과한다. 166개의 voxel을 진입할 때마다의 알파 입자의 에너지를 총 1,200번의 독립된 시뮬레이션 결과를 통해 얻었고, 이를 확률밀도함수로 변환하였다. 따라서 n번째 voxel을 진입할 때 알파 입자의 에너지를 확률밀도함수로 구한 것이 추가 시뮬레이션의 결과이다.

$$y = f_i(E_p \to E)$$

: 시작 에너지가  $E_p$ 인 알파 입자가 i번째 voxel을 진입할 때 에너지 E일 확률

알파 입자의 에너지가 E일 때 생성되는 DSB의 수를 n(E)로 표현한다면 세포핵 전체에서 발생한 DSB는 다음 수식으로 표현할 수 있다.

$$\sum_{i} \int_{E} f_{i}(E_{p} \to E) \times n(E) dE$$

#### 제 4 장 결과 및 고찰

Voxel 내부에서 DSB를 평가하기 전에, nano-scale에서의 알파 입자 모사가 정확히 수행되었는지 확인하기 위해 LET를 계산하고 이를 시뮬레이션을 사용한 선행 연구와 비교하였다. LET는 알파 입자가 voxel 내부에서 이동하는 거리 동안 전달한 모든 에너지를 거리로 나누어서 구하였다. 이때, 전달한 모든 에너지에는 알파 입자가 직접 전달한 에너지와 생성된 이차전자들이 전달한 에너지를 합산하였다.



그림 11. 알파 입자 초기 에너지에 따른 LET.

Sato는 전자, 양성자 그리고 헬륨 이온의 저지능(Stopping power)과 비정(Range) 데이터를 바탕으로 EPSTAR를 사용하여 LET를 계산했다. Abushqair는 GEANT4-DNA를 사용하여 반지름이 5 μm, 높이가 1 μm인 원기둥 내부에서의 LET를 계산하였다. 본 연구의 결과와 비교했을 때, 1 MeV 이상의 에너지 영역에서는 비교적 낮은 LET를 가지는 것을 확인할 수 있다. 이는 에너지 전달에 많은 영향을 주는 이차전자의 생성과 관련이 있는데, 1 MeV 알파 입자가 가장 많은 이차전자를 생성하기 때문이다. 하지만 본 연구에서 사용한 nano-scale voxel의 경우 그 크기가 작기 때문에 알파 입자가 1 MeV에 도달하기 전에 tracking volume을 탈출하여 상대적으로 적은 LET를 가지게 된다.



그림 12. 알파 입자 초기 에너지에 따른 voxel 내부에서의 이차전자 생성 수.



**그림 13.** 알파 입자 초기 에너지에 따른 voxel 내부에서의 총 에너지 전달량, 알파 입자의 에너지 전달량, 이차전자의 에너지 전달량 비교.

#### 제 1 절 Voxel 안에서의 SB 평가

알파 입자가 voxel을 통과하면서 생성한 SB의 크기를 우선 비교해보았다. 이때 SB 판정 기준 3가지를 각각 대입하여 그 차이를 비교하고, 본 연구에서 사용하는 voxel에서 가장 정확한 DNA 손상을 평가할 수 있는 기준을 찾아내는 것을 목표로 하였다.



**그림 14.** SB 판정 기준에 따라 평가된 SB의 수의 비교(좌)와 17.5 eV를 기준으로 평가한 SB의 수(우).

각 기준을 사용한 결과를 비교했을 때, 17.5 eV와 30 eV의 기준은 거의 차이가 나타나지 않았다. 따라서 17.5 eV 이상의 에너지 전달이 전체 에너지 전달 발생에서 매우 작은 비율을 가지는 것을 확인할 수 있었다. 다만, 선형상승확률 조건을 사용하였을 때 17.5 eV보다 10배 정도 많은 SB를 평가하였는데, 이는 17.5 eV 이하의 에너지에 대하여 SB를 발생시킬 수 있는 확률이 존재하는 것으로부터 차이가 발생한 것을 확인했다. 따라서 DNA를 손상시킬 확률이 적은 17.5 eV 이하의 에너지 전달 발생 수가 많다는 것을 확인할 수 있었다.

SB 발생 수를 선행 연구와 비교하기 위해서는 단위를 환산해야한다. 시뮬레이션을 통해 얻은 DNA 손상은 하나의 알파 입자가 매질을 통과하면서 발생시킨 DSB의 숫자이지만, 선행연구들은 실험 결과와 비교하기 위해 하나의 세포핵에 1 Gy의 선량 피폭을 전달했을 때, 세포핵에 존재하는 염기쌍의 수로 발생한 SB를 나누어서 표현한다. 따라서 환산을 위해 변환하는 수식을 표현하면 다음과 같다.

## $\#\text{SB/Gy/Gbp} = \#\text{SB/track} \times \frac{E_{1Gy}}{\bar{l} \times \overline{LET}_{d,\infty}(E_p) \times n}$

#SB/Gy/Gbp는 Gy당 10억개의 염기쌍(1 Gbp)당 발생한 SB의 수를 의미한다. #SB/track은 시뮬레이션을 통해 구한 하나의 알파 입자가 지나가면서 만들어낸 track으로부터 발생한 SB의 수를 의미한다. *E*<sub>1Gy</sub>는 시뮬레이션 target volume에 대하여 1 Gy의 선량을 전달할 때 필요한 에너지 전달량을 의미한다. *ī*는 알파 입자가 매질 내에서 지나가는 track의 평균 길이이며, *LET<sub>d,∞</sub>(E<sub>p</sub>)*는 *E<sub>p</sub>*의 에너지를 가진 알파 입자의 평균 LET를 의미한다. 이때 d는 앞아 입자의 평균 이동거리를 의미하며, ∞는 알파 입자 뿐만 아니라 발생한 이차전자의 에너지 전달량도 계산에 포함한다는 의미이다. 마지막으로 n은 target mass에 존재하는 염기쌍의 수를 의미한다.

환산하여 선행연구와 비교하면 다음을 확인할 수 있다.





본 연구의 결과는 빨간 네모로 표기되어있으며, SB 판정 기준은 17.5 eV를 사용했다. Sakata, Meylan, Chen은 GEANT4-DNA를 사용하였지만 세포핵 단위의 시뮬레이션을 사용하여 60억개의 염기쌍에 대한 결과를 나타낸 것이며, Bertolet은 TOPAS-nBio를 사용하여 60억개의 염기쌍에 대한 SB 발생수를 평가한 것이다. Meylan과 Sakata는 양성자를 사용해 결과를 구했고, Chen, Bertolet은 알파 입자를 사용했다. 선행연구와 비교 결과 SB 평가는 합리적인 수치로 나타나는 것을 확인할 수 있다.

#### 제 2 절 Voxel 안에서의 DSB 평가

SB 평가를 바탕으로 DSB 판정 및 계산을 수행하였다. 이때 17.5 eV, 30 eV, 선형증가확률 세가지 조건에 대하여 각각 DSB 판정을 진행했다.



그림 16. SB 판정기준에 따라 알파 입자 초기 에너지를 변화시켰을 때의 DSB 수 비교.

SB의 결과와 마찬가지로 17.5 eV와 30 eV의 결과는 유의미한 차이를 보이지 않았다. 반면 선형증가확률의 DSB 결과는 17.5 eV에 비해 10배 이상 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 DSB을 판정하는데 중요한 요소인 SB 간 거리 측면에서 작은 에너지 전달로 생성되는 SB가 비교적 밀도가 높게 형성된다는 것을 의미한다. 이는 SB 판정 기준에 따른 SB, SSB, DSB 평가 결과 그래프로 확인할 수 있다. SB 판정 기준을 17.5 eV로 설정했을 때, 총 SB 생성량 종 10 ~ 20%의 SB가 DSB를 형성한 반면에 선형증가확률 조건에서는 40 ~ 60%의 SB가 DSB를 형성했다.



그림 187.17.5 eV의 SB 판정기준에서 알파 입자 초기 에너지에 따라 평가된 SB, SSB, DSB 수 비교.



그림 178. 선형상승확률의 SB 판정조건에서 알파 입자 초기 에너지에 따라 평가된 SB, SSB, DSB 수 비교.

$$\#\text{DSB/Gy/Gbp} = \#\text{DSB/track} \times \frac{E_{1Gy}}{\overline{l} \times \overline{LET}_{d,\infty}(E_p) \times n}$$

DSB 역시 환산식을 사용하여 선행연구 결과와 비교하였다.



그림 19.17.5 eV의 SB 판정 기준에서 구한 LET에 따른 Gy당 Gbp당 DSB의 수.

본 연구의 결과는 빨간색 네모로 표기하였고, SB와 동일하게 17.5 eV의 판정 기준을 사용하였다. Chen은 5.76 Gbps의 target mass에 대하여 GEANT4-DNA를 사용하여 DSB를 평가하였다. 비교하면 본 연구의 결과가 비교적 높은 DSB 생성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 이는 염기쌍 밀도가 영향을 준것으로 확인하였다. Chen의 시뮬레이션 조건을 확인해보면, 염기쌍 밀도는 0.011 bps /nm<sup>3</sup>로 나타났다. 본 연구의 경우 0.017 bps /nm<sup>3</sup>로 상대적으로 높은 수치임을 확인할 수 있다. 따라서 voxel 내부의 염기쌍 밀도를 조절함을 통해서 모델링을 조절할 수 있음을 알 수 있었다.

#### 제 3 절 세포핵에서의 DSB 평가 비교

세포핵 전체 단위에서 DSB 평가를 수행하기 위해 추가 시뮬레이션을 수행한 결과는 다음과 같다.



그림 20.7.69 MeV의 초기 에너지를 가진 알파 입자가 60 nm를 지날 때마다 보유한 운동 에너지를 박스플롯(Box plot)한 그래프.

본 연구에서는 알파 입자 피폭에서 가장 큰 영향을 미치는 7.69 MeV의 알파 입자를 사용하였으며, 매질을 통과함에 따라 무작위 난수에 의해 결과가 변경되는 몬테칼로 코드 특성상 에너지 영역이 넓어지는 것을 확인할 수 있었다. 약 10 µm를 진행한다고 가정하였을 때, 166개의 voxel을 통과하게 되는데 최종적으로 마지막 voxel에 도달하였을 경우에도 7 MeV보다 에너지가 낮아지기 전에 세포핵을 탈출함을 확인하였다. 따라서 세포핵 내부에서 총 DSB 계산에 사용할 알파 입자의 에너지 영역은 7 MeV 이상으로 설정하였다. 7 MeV 이상의 에너지 영역에서 알파 입자가 voxel에서 생성하는 DSB의 수는 기존 시뮬레이션 결과를 바탕으로 선형 보간을 수행하여 적절한 수를 평가할 수 있는 식을 산출했다.

> $n(E) = 0.0452 - 4 \times 10^{-6} \times E$ (in 7 MeV < E < 7.7 MeV)

마지막으로 각 voxel에 진입하는 알파 입자의 에너지를 확률밀도함수로부터 구하고, 해당하는 에너지를 DSB 평가 식에 대입하여 각 voxel당 발생하는 DSB의 수를 계산한 뒤 166개의 voxel 전체에서 발생한 DSB를 합산하였다. 70 keV/μm 에서 1.934 Gy<sup>-1</sup>Gbp<sup>-1</sup>의 수치를 얻을 수 있었는데 이를 선행 결과와 비교하기 위해 환산하고 이를 표기한 것은 다음과 같다.



그림 21.7 MeV와 7.69 MeV 사이의 초기 에너지를 갖는 알파 입자가 voxel 안에서 발생시키는 DSB의 수와 그것을 linear fitting한 그래프.



그림 22. 알파 입자의 LET에 따라 voxel 안에서 발생시킨 DSB의 수(빨간 네모)와 선행 연구 결과(파란 원), 그리고 세포핵 전체에서 DSB 계산을 수행한 결과(노란 가위표).

#### 제 5 장 결 론

본 연구에서는 알파 입자 피폭으로 발생한 DSB를 평가하기 위해 nano-scale의 voxel 모델을 제시하고, 이를 사용하여 DSB를 평가 및 세포핵 단위에서 계산하여 선행 연구결과와 비교하고, 효율적인 scheme의 사용 가능성을 제시하였다. Nano-scale voxel은 염기쌍 밀도를 기준으로 그 크기를 설정하였고, 알파 입자는 라돈에 의한 내부 피폭에서 가장 큰 비중을 차지하는 7.69 MeV의 초기 에너지로 설정하였다. SB 판정 기준은 17.5 eV, 30 eV, 그리고 선형상승확률 3가지를 사용하였는데, 선형 연구 결과와 비교하였을 때, 17.5 eV의 기준을 적용하였을 때의 결과가 가장 일치하는 것을 확인하였다. 세포핵단위에서의 DSB 평가 결과 70 keV/µm에서 1.934 Gy<sup>-1</sup>Gbp<sup>-1</sup>를 얻었으며 이는 선행 연구 결과의 범위 안에 들어가는 수치임을 보였다.

본 연구는 사용한 모델의 정확성에 대한 논의가 더 필요함에도 불구하고, nano단위의 step을 통한 micro단위에서의 시뮬레이션 수행에 따라 시간 소모가 많다는 기존 연구들의 문제를 개선할 수 있는 새로운 방법을 제시한다는 점에서 의의가 존재한다. 정확성을 위해 복잡한 계산을 수행할수록, 그리고 직접적인 DSB가 아닌 화학적 반응을 통한 간접적 DSB 생성을 고려할 경우 본 연구에서 제시한 방법론의 적용이 유의미할 수 있다. 따라서 제시된 scheme의 활용을 위해 세포핵 하나에서의 시뮬레이션 수행이 아닌 더 큰 스케일에서 많은 세포들을 대상으로 계산을 수행하는 등의 확장된 연구의 필요성을 제시할 수 있다. 또한 voxel의 크기와 염기쌍 밀도 등의 모델에 대한 추가 연구가 진행되어야한다.

#### 참고 문헌

[1] Lecomte, J. F., P. Shaw, A. Liland, M. Markkanen, P. Egidi, S. Andresz, J. Mrdakovic-Popic et al. "ICRP publication 142: radiological protection from naturally occurring radioactive material (NORM) in industrial processes." Annals of the ICRP 48, no. 4 (2019): 5-67.

[2] World Health Organization. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. World Health Organization, 2009.

[3] Brenner, D. J. "Protection against radon-222 at home and at work.ICRP publication 65." (1994): 413-413.

[4] Protection, Radiological. "ICRP publication 103." Ann ICRP 37, no.2.4 (2007): 2.

[5] 실내공기질 관리법 시행규칙 별표 3 (2020. 4. 3.) 실내공기질 권고 기준(제4조 관련)

[6] Madas, Balázs G., and Imre Balásházy. "Mutation induction by inhaled radon progeny modeled at the tissue level." Radiation and Environmental Biophysics 50 (2011): 553-570.

[7] Farkas, Árpád, et al. "Effect of site-specific bronchial radon progeny deposition on the spatial and temporal distributions of cellular responses." Radiation and environmental biophysics 50 (2011): 281-297.

 [8] Rothkamm, Kai, and Simon Horn. "gamma-H2AX as protein biomarker for radiation exposure." Ann Ist Super Sanita 45.3 (2009): 265-71.

[9] Ganjeh, Zahra Ahmadi, et al. "Simulation of direct DNA damages caused by alpha particles versus protons." Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms 473 (2020): 10-15. [10] Matsuya, Yusuke, et al. "Modeling of yield estimation for DNA strand breaks based on Monte Carlo simulations of electron track structure in liquid water." Journal of Applied Physics 126.12 (2019): 124701.

[11] Abu Shqair, Ali, and Eun-Hee Kim. "Multi-scaled monte carlo calculation for radon-induced cellular damage in the bronchial airway epithelium." Scientific Reports 11.1 (2021): 10230.

[12] Abu Shqair, Ali, Ui-Seob Lee, and Eun-Hee Kim. "Computational modelling of  $\gamma$ -H2AX foci formation in human cells induced by alpha particle exposure." Scientific Reports 12.1 (2022): 14360.

[13] Watson, James D., and Francis HC Crick. "The structure of DNA." Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. Vol. 18. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1953.

[14] Spencer, M. "The stereochemistry of deoxyribonucleic acid. II.Hydrogen-bonded pairs of bases." Acta Crystallographica 12.1(1959): 66-71.

[15] Wu, Ke, et al. "Multi-probe based artificial DNA encoding and matching classifier for hyperspectral remote sensing imagery." Remote Sensing 8.8 (2016): 645.

[16] Mao, Zhiyong, et al. "DNA repair by nonhomologous end joining and homologous recombination during cell cycle in human cells." Cell cycle 7.18 (2008): 2902-2906.

[17] Wang, Hailong, and Xingzhi Xu. "Microhomology-mediated end joining: new players join the team." Cell & bioscience 7.1 (2017): 1-6.

[18] Frankenberg-Schwager, M., and D. Frankenberg. "DNA double-strand breaks: their repair and relationship to cell killing in yeast." International journal of radiation biology 58.4 (1990): 569-

575.

[19] Thompson, Larry H. "Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography." Mutation Research/Reviews in Mutation Research 751.2 (2012): 158-246.

[20] Nikjoo, H., et al. "Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation." Radiation research 156.5 (2001): 577-583.

[21] Taleei, Reza, Peter M. Girard, and Hooshang Nikjoo. "DSB repair model for mammalian cells in early S and G1 phases of the cell cycle: Application to damage induced by ionizing radiation of different quality." Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 779 (2015): 5-14.

[22] Nickoloff, Jac A., Neelam Sharma, and Lynn Taylor. "Clustered DNA double-strand breaks: biological effects and relevance to cancer radiotherapy." Genes 11.1 (2020): 99.

[23] Beyreuther, Elke, et al. "DNA double-strand break signalling: X-ray energy dependence of residual co-localised foci of  $\gamma$ -H2AX and 53BP1." International journal of radiation biology 85.11 (2009): 1042-1050.

[24] Bonner, William M., et al. "γH2AX and cancer." Nature ReviewsCancer 8.12 (2008): 957–967.

[25] Bakkenist, Christopher J., and Michael B. Kastan. "DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation." Nature 421.6922 (2003): 499-506.

[26] Matsuya, Yusuke, et al. "Quantitative estimation of DNA damage by photon irradiation based on the microdosimetric-kinetic model." Journal of Radiation Research 55.3 (2014): 484-493.

[27] Rothkamm, Kai, et al. "Pathways of DNA double-strand break

repair during the mammalian cell cycle." Molecular and cellular biology 23.16 (2003): 5706-5715.

[28] Dikomey, E., and J. Lorenzen. "Saturated and unsaturated repair of DNA strand breaks in CHO cells after X-irradiation with doses ranging from 3 to 90 Gy." International journal of radiation biology 64.6 (1993): 659-667.

[29] Lee, Ui-Seob, Dong-Hyun Lee, and Eun-Hee Kim. "Characterization of  $\gamma$ -H2AX foci formation under alpha particle and X-ray exposures for dose estimation." Scientific Reports 12.1 (2022): 3761.

[30] Friedland, Werner, et al. "Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC." Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 711.1-2 (2011): 28-40.

[31] Stewart, Robert D., et al. "Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions." Physics in Medicine & Biology 60.21 (2015): 8249.

[32] Incerti, Sébastien, et al. "The geant4-dna project." International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing 1.02 (2010): 157-178.

[33] Niita, Koji, et al. "PHITS—a particle and heavy ion transport code system." Radiation measurements 41.9-10 (2006): 1080-1090.

[34] Bernal, Mario A., et al. "Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit." Physica Medica 31.8 (2015): 861-874.

[35] Incerti, S., et al. "Comparison of GEANT4 very low energy cross

section models with experimental data in water." Medical physics 37.9 (2010): 4692-4708.

[36] Incerti, Sebastien, et al. "Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: a report from the Geant4-DNA Project." Medical physics 45.8 (2018): e722-e739.

[37] Kyriakou, Ioanna, et al. "Review of the Geant4–DNA simulation toolkit for radiobiological applications at the cellular and DNA level." Cancers 14.1 (2022): 35.

[38] Incerti, Sebastien, et al. "Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations." Physica Medica 32.10 (2016): 1187-1200.

[39] Meylan, Sylvain, et al. "Simulation of early DNA damage after the irradiation of a fibroblast cell nucleus using Geant4-DNA." Scientific reports 7.1 (2017): 11923.

[40] Meylan, Sylvain, et al. "Geant4-DNA simulations using complex DNA geometries generated by the DnaFabric tool." Computer Physics Communications 204 (2016): 159-169.

[41] Falk, Michael, A. G. Poole, and C. G. Goymour. "Infrared study of the state of water in the hydration shell of DNA." Canadian Journal of Chemistry 48.10 (1970): 1536–1542.

[42] Friedland, Werner, et al. "Simulation of DNA damage after proton irradiation." Radiation research 159.3 (2003): 401-410.

[42] Mokari, Mojtaba, et al. "A simulation approach for determining the spectrum of DNA damage induced by protons." Physics in Medicine & Biology 63.17 (2018): 175003.

#### Abstract

## Utilization of nano-scale voxel model of DNA matter for estimating DNA damage due to alpha particle exposure

Jae-Hun Ryu Department of Nuclear Engineering The Graduate School Seoul National University

Radon exists in colorless, tasteless, odorless gaseous state at room temperature, and is easily flowed into the body through inhalation, causing internal exposure. As a regulatory guideline for radon exposure, the International Committee on Radiation Protection (ICRP) recommended in ICRP 103 that the reference level for radon in existing exposure situation is 10 mSv per year for effective dose. The harmfulness of radon comes from alpha particles released by radon and its daughter nuclides as they decay, which can easily cause DNA damage based on high linear energy transfer (LET). Unlike Xray, alpha particles are more easy to make double strand break (DSB), which is a key DNA damage phenomenon and hardly recovered by DNA repair. Also, it is highly likely to result in cell death and mutation. Experimental method using  $\gamma$  -H2AX assay is well utilized. But because of its uncertainty from DNA repair, research based on computational method are actively conducted. DSB is evaluated using Monte Carlo code as a step of nano-scale for accurate simulation of

phenomena, but there is a disadvantage that it takes a long time in that the subject of evaluation is a micro-scale cell nucleus. In this study, to improve this point, a scheme to efficiently perform DSB evaluation of the entire cell nucleus by using a nano-scale voxel model and performing DSB estimation at each model is proposed.

By placing a 40 nm long chromatin fiber in a 60 nm long cube voxel, it was modeled to maintain similar base pair (BP) density and properly evaluate DSBs. After the location and magnitude of the energy deposition were collected through simulations using GEANT4-DNA, 3 SB determination criteria were used to determine a strand break (SB). DSB was calculated by checking whether it was duplicated or not based on the location information of SB. For the calculation of the cell nucleus, the energy was measured every 60 nm of alpha particle track with an initial energy of 7.69 MeV and an calculation formula was established for the overall DSB estimation.

The reliability of the simulation was confirmed by performing LET calculations inside voxel and comparing them with the results of previous studies under various conditions. Based on the SB and DSB results generated according to the SB determination criteria, it was confirmed that the SB determination criterion suitable for the voxel model was 17.5 eV suggested by Nikjoo. When SB and DSB were converted to the number of SB and DSB per Gbp per Gy to compare with the results of previous studies, results included in the range of the existing research data could be obtained. Finally, the energy of the alpha particles was converted into a probability density function when entering each voxel obtained from additional simulations. The number of DSBs in each energy comes from the results of preceding process. As a result of calculating the total DSB estimation in the cell nucleus,  $1.934 \ Gy^{-1}Gbp^{-1}$  was obtained at 70 keV/µm LET, which

is a value included in the range of the previous study and experiment data.

Despite the need for discussion and further research on the accuracy of the model to expand the usability of this study, a new methodology could be proposed to improve the time-consuming problem of existing method. For efficient Monte Carlo simulation, the need for further studies on the voxel model and extended studies to evaluate the number of DSBs on multiple cells is suggested.

Keywords : DNA damage, DSB estimation, SB determination, GEANT4-DNA, Monte Carlo simulation, nano-scale simulation, Radiation biological effect Student Number : 2021-21110