

Politechnika Warszawska

W Y D Z I A Ł F I Z Y K I



Praca dyplomowa inżynierska

na kierunku fizyka techniczna
w specjalności fizyka komputerowa

Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące
metodą Monte Carlo

Paweł Wysocki

Numer albumu 251 750

promotor

prof. dr hab. Jan Pluta

mgr inż. Iwona Słonecka

dr inż. Krzysztof Fornalski

WARSZAWA 2017

Streszczenie

Tytuł pracy: Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo.

Promieniowanie jonizujące jest stale obecne w życiu codziennym i ma zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na człowieka. Powoduje ono różnego rodzaju uszkodzenia DNA, których nagromadzenie w komórce może prowadzić do transformacji w komórkę nowotworową. Co ciekawe uszkodzenia związane z napromienianiem mogą pojawić się zarówno w komórkach bezpośrednio napromienianych, jak również wśród ich sąsiadów. Jest to tak zwany efekt sąsiedztwa. Promieniowanie jonizujące może mieć także pozytywny wpływ na żywe organizmy, o czym świadczy choćby efekt odpowiedzi adaptacyjnej. Polega on między innymi na obniżeniu negatywnego skutku kolejnej, większej dawki promieniowania w wyniku wcześniejszego napromienienia niską dawką.

W niniejszej pracy przedstawiono modyfikacje, które zostały wprowadzone do istniejącego już modelu odpowiedzi wirtualnej grupy komórek na promieniowanie jonizujące z wykorzystaniem modelowania metodą Monte Carlo. Ponadto zaprezentowano wyniki symulacji przeprowadzone w celu sprawdzenia poprawności tego modelu.

Słowa kluczowe:

Promieniowanie jonizujące, Monte Carlo, efekt sąsiedztwa, odpowiedź adaptacyjna, uszkodzenia, komórki nowotworowe.

(podpis opiekuna naukowego)

(podpis dyplomanta)

Abstract

Title of the thesis: The modeling of response of cells to ionizing radiation using Monte Carlo methods.

Ionizing radiation is constantly present in everyday life and has both positive and negative effects on humans. It causes various types of DNA damage, whose accumulation in the cell can lead to transformation into cancer cell. Interestingly, damage from radiation may occur either directly in irradiated cells as well as in their neighbors. This is called the bystander effect. Ionizing radiation can also have positive effect on living organisms, as evidence by the effect of adaptive response. It is, inter alia, reducing the negative effect of a bigger dose from previous low-dose irradiation.

In this paper the modifications were presented that were made to existing model of answers virtual group of cells to ionizing radiation using Monte Carlo modeling methods. In addition, the results of simulations were used to validate the model.

Keywords:

Ionizing radiation, Monte Carlo, bystander effect, adaptive response, mutations, cancer cells.

Oświadczenie o samodzielności wykonania pracy

Politechnika Warszawska

Wydział Fizyki

Ja, niżej podpisany/a:

Paweł Wysocki, 251 750

student/ka Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej, świadomy/a odpowiedzialności prawnej oświadczam, że przedłożoną do obrony pracę dyplomową inżynierską pt.:

Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo

wykonałem samodzielnie pod kierunkiem

prof. dr. hab. Jana Pluty, mgr inż. Iwony Słoneckiej, dr. inż. Krzysztofa Fornalskiego

Jednocześnie oświadczam, że:

- praca nie narusza praw autorskich w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 o prawie autorskim i prawach pokrewnych, oraz dóbr osobistych chronionych prawem cywilnym,
- praca nie zawiera danych i informacji uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami,
- praca nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem dyplomu lub tytułu zawodowego w wyższej uczelni.
- promotor pracy jest jej współtwórcą w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 o prawie autorskim i prawach pokrewnych

Oświadczam także, że treść pracy zapisanej na przekazanym nośniku elektronicznym jest zgodna z treścią zawartą w wydrukowanej wersji niniejszej pracy dyplomowej.

Warszawa, dnia 31 stycznia 2017

{podpis dyplomanta}

Oświadczenie o udzieleniu Uczelni licencji do pracy

Politechnika Warszawska

Wydział Fizyki

Ja, niżej podpisany:

Paweł Wysocki, 251 750

Student Wydziału Fizyki Politechniki Warszawskiej, niniejszym oświadczam, że zachowując moje prawa autorskie udzielam Politechnice Warszawskiej nieograniczonej w czasie, nieodpłatnej licencji wyłącznej do korzystania z przedstawionej dokumentacji pracy dyplomowej pt.

Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo

w zakresie jej publicznego udostępniania i rozpowszechniania w wersji drukowanej i elektronicznej¹.

Warszawa, dnia 31 stycznia 2017

(podpis dyplomanta)

¹ Na podstawie Ustawy z dnia 27 lipca 2005 r. Prawo o szkolnictwie wyższym (Dz.U. 2005 nr 164 poz. 1365) Art. 239. oraz Ustawy z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz.U. z 2000 r. Nr 80, poz. 904, z późn. zm.) Art. 15a. "Uczelni w rozumieniu przepisów o szkolnictwie wyższym przysługuje pierwszeństwo w opublikowaniu pracy dyplomowej studenta. Jeżeli uczelnia nie opublikowała pracy dyplomowej w ciągu 6 miesięcy od jej obrony, student, który ją przygotował, może ją opublikować, chyba że praca dyplomowa jest częścią utworu zbiorowego."

Spis treści

1.	Promieniowanie jonizujące.....	12
1a.	Definicja promieniowania jonizującego.....	12
1b.	Rodzaje promieniowania jonizującego.....	12
1c.	Źródła promieniowania.....	14
2.	Oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie atomowym i molekularnym.....	16
2a.	Oddziaływanie promieniowania z materią.....	16
2b.	Efekt fotoelektryczny.....	16
2c.	Efekt Comptona.....	16
2d.	Tworzenie par elektron-pozyton.....	17
2e.	Uszkodzenie DNA i innych makroelementów komórki.....	18
2f.	Naprawa DNA.....	19
3.	Oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie komórkowym.....	20
3a.	Fazy cyklu komórkowego.....	20
3b.	Krzywe przeżywalności.....	21
3c.	Etapy tworzenia nowotworów.....	22
3d.	Hipoteza inicjacji nowotworów.....	23
3e.	Rodzaje śmierci komórki.....	24
3f.	Efekt sąsiedztwa.....	24
3g.	Odpowiedź adaptacyjna.....	25
4.	Dawki promieniowania.....	26
4a.	Dawka pochłonięta.....	26
4b.	Dawka równoważna.....	26
4c.	Dawka skuteczna (efektywna).....	27
5.	Oddziaływanie promieniowania jonizującego na człowieka.....	28
5a.	Promieniowanie w życiu codziennym.....	28
5b.	Model liniowy bezprogowy (LNT).....	29
5c.	Model hormezy radiacyjnej.....	30
5d.	Hipoteza progowa.....	30
6.	Model odpowiedzi na promieniowanie jonizujące metodą Monte–Carlo.....	31
6a.	Metoda Monte Carlo.....	31
6b.	Opis i działanie modelu.....	31
6c.	Stałe prawdopodobieństwo.....	36

6d. Kwasi – liniowy rozkład prawdopodobieństwa	37
6e. Sigmoidalny rozkład prawdopodobieństwa	37
6f. Odpowiedź adaptacyjna	38
6g. Efekt sąsiedztwa.....	40
7. Analiza wyników	43
7a. Parametry wejściowe modelu	43
7b. Stała wartość dawki promieniowania	44
7c. Dawki jednorazowe	46
7d. Efekt sąsiedztwa.....	52
8. Wnioski.....	54
Spis rysunków	68
Spis tabel	70
Bibliografia.....	71

Wstęp

Ludzie od dawna zajmują się badaniem wpływu promieniowania jonizującego na organizmy żywe. W tym celu tworzone są różnego rodzaju modele, stochastyczne jak i deterministyczne, symulujące oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie komórkowym. Celem niniejszej pracy było zmodyfikowanie istniejącego już modelu odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie przy zastosowaniu metody Monte Carlo oraz stworzenie interfejsu graficznego.

Praca została podzielona na kilka części. W pierwszej z nich opisane zostało promieniowanie jonizujące, jego źródła oraz oddziaływanie na poziomie molekularnym, komórkowym oraz wpływ na człowieka. W dalszej części pracy zaprezentowano model odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące oraz przedstawiono wyniki i ich analizę. Do pracy dołączono kod źródłowy programu.

1. Promieniowanie jonizujące

1a. Definicja promieniowania jonizującego

Promieniowanie jest to zjawisko polegające na przenoszeniu energii na odległość. Jest to najbardziej ogólna, ale nie jedyna definicja tego pojęcia. Drugie określenie mówi, że jest to strumień cząstek bądź fal elektromagnetycznych [1]. Biorąc pod uwagę dualizm korpuskularno—falowy, według którego cząstki zachowują się jak fale, a fale zachowują się jak cząstki, równie dobrze można powiedzieć, że promieniowanie jest to po prostu strumień cząstek.

Pod względem możliwości jonizacyjnych promieniowanie można podzielić na jonizujące i niejonizujące. Niniejsza praca będzie dotyczyła pierwszego rodzaju, czyli promieniowania jonizującego (w tym i pośrednio jonizującego), które spotykane jest w przypadku, gdy przenoszona energia powoduje jonizację w napromienianym materiale.

Jonizacja jest to zjawisko polegające na oddzieleniu przynajmniej jednego elektronu (trwałej cząstki elementarnej o ujemnym ładunku elektrycznym) od atomu. Konsekwencją tego jest powstanie z początkowo obojętnego elektrycznie atomu wolnego jonu ujemnego oraz dodatnio naładowanego atomu. Aby jonizacja mogła mieć miejsce przenoszona energia musi być na tyle duża, aby mogła oderwać elektron z danego atomu. W przypadku, gdy energia jest zbyt mała do zapoczątkowania tego procesu, występuje kolejna zmiana, której dokonuje promieniowanie jonizujące w materiale napromienianym, a mianowicie wzbudzenie atomu. Jest to zjawisko polegające na przeniesieniu elektronu na powłokę o wyższym poziomie energetycznym [1].

1b. Rodzaje promieniowania jonizującego

Promieniowanie jonizujące ze względu na rodzaje cząstek można podzielić m.in. na [2]:

- Promieniowanie alfa;
- Promieniowanie beta;
- Promieniowanie rentgenowskie i gamma;
- Promieniowanie neutronowe.

Są to rodzaje promieniowania, które są najczęściej spotykane w praktyce. Oczywiście w rzeczywistości występuje o wiele więcej rodzajów np. promieniowanie protonowe, mionowe, neutrinowe itd., jednakże w niniejszej pracy opisane zostaną te wypunktowane w powyższym tekście.

Promieniowanie alfa (α) powstaje w wyniku emisji jądra helu (${}^4_2\text{He}$) z jądra pierwiastka ulegającego rozpadowi. Ogólny schemat tego rozpadu wygląda następująco:



gdzie:

A - liczba masowa,

Z - liczba atomowa,

X - pierwiastek rozpadający się w wyniku rozpadu alfa,

Y - pierwiastek będący produktem rozpadu.

Przykładem rozpadu alfa może być rozpad radu Ra-226, z którego powstaje radon Rn-222.



Promieniowanie beta (β) powstaje w wyniku emisji elektronów bądź pozytonów (antyelektron, czyli elektron z ładunkiem dodatnim), w związku z tym można wyróżnić dwa rodzaje rozpadów beta:

- Beta minus (β^-), w którym neutron zamienia się w proton przy jednoczesnej emisji elektronu i antyneutrino elektronowego (antycząstka neutrino elektronowego, czyli najbliższej, słabo oddziałującej cząstki elementarnej);



- Beta plus (β^+), w którym proton zmienia się w neutron przy jednoczesnej emisji pozytonu i neutrino elektronowego;



Promieniowanie rentgenowskie (X) i gamma (γ) są strumieniami fal elektromagnetycznych oraz doskonałym przykładem promieniowania jonizującego nie wprost. Jednakże różnią się między sobą długością fali, czyli de facto energią, jak również sposobem powstawania. Długość fali jest cechą charakterystyczną każdej fali oraz jest odwrotnie proporcjonalna do jej energii. Światło widzialne, którego zakres długości fal wynosi 380-780 nm, ma większą energię niż fale radiowe, których długości zaczynają się od 100 μm .

W zależności od długości fali promieniowanie rentgenowskie można podzielić na:

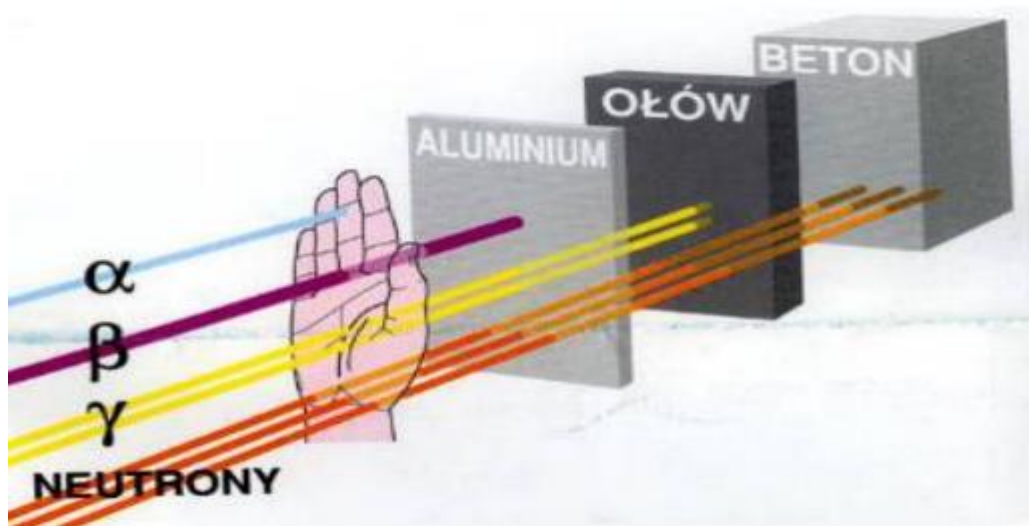
- Twarde promieniowanie rentgenowskie, którego zakres długości fal wynosi 5 pm-100 pm;
- Miękkie promieniowanie rentgenowskie, którego zakres fal wynosi 100 pm-10 nm.

Długość fali w przypadku promieniowania gamma wynosi poniżej 5 pm.

Druga wspomniana różnica między tymi rodzajami promieniowaniami to sposób ich powstawania. Promieniowanie gamma wytwarzane jest na skutek przemian jądrowych bądź w wyniku zderzeń jąder, a promieniowanie rentgenowskie – w wyniku hamowania elektronów w polu jąder atomu.

Fotony nie posiadają ładunku, w związku z czym ich oddziaływanie z materią zachodzi poprzez procesy pośrednie, np. efekt Comptona, efekt fotoelektrycznego i tworzenie par elektron-pozyton. Zjawiska te będą bardziej szczegółowo opisane w rozdziale 2.

Ostatni wspomniany rodzaj promieniowania, promieniowanie neutronowe, powstaje głównie podczas reakcji rozszczepienia jąder atomowych, aczkolwiek nie jest to jedyny sposób. Promieniowanie neutronowe to rozpędzone swobodne neutrony. Dzięki temu, że neutron jest cząstką pozbawioną ładunku nie może oddziaływać elektrostatycznie z innymi cząstkami. Dlatego aby nastąpiła jonizacja musi przekazać swoją energię np. protonowi, czyli innej naładowanej cząstce. Dzięki temu jest więc obok promieniowania gamma i rentgenowskiego kolejnym przykładem promieniowania pośrednio jonizującego.



Rys. 1.1: Przenikliwość różnych rodzajów promieniowania [3].

Na rys. 1.1 przedstawiona została przenikliwość wszystkich wyżej wymienionych rodzajów promieniowania, dla typowych energii [1], czyli takich, które najczęściej występują w przyrodzie. Łatwo zauważyć, że przy jednakowych energiach promieniowanie alfa jest najsłabiej przenikliwe, promieniowanie neutronowe zaś najbardziej. Wynika z tego pewna zależność, mianowicie wraz ze wzrostem ładunku promieniowania oraz masy cząstki, maleje jego zasięg. Można by przypuszczać, że jeżeli promieniowanie alfa ma najmniejszą przenikliwość to znaczy, że jest najmniej groźne. Nic bardziej mylnego. Przy ocenie zagrożenia związanego z promieniowaniem należy pamiętać również o jego zdolności jonizacyjnej, czyli zdolności do jonizacji materii, która w przypadku promieniowania alfa jest największa.

Przenikliwość w dużej mierze zależy także od energii, dlatego jej kwestia jest tutaj bardzo ważna. Przykładowo cząsteczka alfa przy energii 5 MeV (jest to z grubsza klasyczna energia rozpadu α [1]) zostanie zatrzymana przez milimetrową warstwę ołowiu. Jednakże zwiększając jej energię 1000 razy, bez większych problemów przejdzie ona przez kilkucentymetrową ścianę ołowiu.

1c. Źródła promieniowania

Źródła promieniowania jonizującego dzieli się na dwie główne kategorie, na źródła naturalne i sztuczne.

Promieniowanie naturalne pochodzi między innymi od pierwiastków, które znajdują się w skorupie ziemskiej, takich jak na przykład tor-232, bądź uran-238. Do tej grupy można zaliczyć również izotopy promieniotwórcze wchłaniane do organizmu, takie jak potas-40, węgiel-14, radon itd. Promieniowanie kosmiczne, mianem którego określa się wszelakie promieniowania docierające do Ziemi z kosmosu, również jest naturalnym typem promieniowania. Natężenie promieniowania kosmicznego nie wszędzie jest jednakowe. Wzrasta ono wraz z wysokością, czyli na szczycie Mount Everest będzie ono większe niż u jego podnóża [4].

Na Ziemi znajdują się obszary, w których zawartość naturalnych pierwiastków promieniotwórczych, z przyczyn geologicznych, jest podwyższona. Do takich miejsc zalicza się niektóre obszary takich państw jak Włochy, Brazylia, Francja, Indie, Chiny, Iran, Nigeria czy Madagaskar. W związku z tym dawki, które otrzymają mieszkańcy tych terenów są większe w porównaniu do dawek otrzymanych na obszarze, w którym nie odnotowuje się podwyższonej zawartości naturalnych pierwiastków promieniotwórczych.

Wśród sztucznych źródeł promieniowania wyróżnia się między innymi:

- Urządzenia RTG stosowane w medycynie, badaniach naukowych i przemyśle;
- Akceleratory, cyklotrony;
- Reaktory jądrowe;
- Izotopy wytwarzane w reaktorach jądrowych;
- Wybrane przedmioty codziennego użytku np. niektóre monitory, farby, zegarki, przyrządy pomiarowe itd.

2. Oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie atomowym i molekularnym

2a. Oddziaływanie promieniowania z materią

Promieniowanie jonizujące oddziałuje z materią oddając jej swoją energię, co z kolei prowadzi do jonizacji ośrodka. W przypadku oddziaływania promieniowania α z materią wyróżnia się głównie dwa zjawiska, jonizację i rozpraszanie cząstek.

Promieniowanie β oddziałując z materią może powodować jonizację, rozpraszanie, powstawanie promieniowania hamowania i anihilację. Promieniowanie hamowania występuje wówczas, gdy energia cząstki jest na tyle duża, że może ona „przebić się” przez powłoki elektronowe i znaleźć się w polu jądra, gdzie jest hamowane. Tracona energia jest oddawana w postaci promieniowania elektromagnetycznego. Anihilacja natomiast jest to proces, w którym cząstka oddziałuje ze swoją antycząstką (np. elektron z pozytonem) w wyniku czego zostają zmienione na fotony.

W przypadku promieniowania jonizującego nie wprost (promieniowanie γ , X), oddziaływanie to odbywa się m.in. na drodze efektu Comptona, efektu fotoelektrycznego oraz tworzenia par elektron-pozyton.

2b. Efekt fotoelektryczny

Efekt fotoelektryczny polega na wybiciu elektronów z atomu. Foton uderzając w elektron związany w atomie przekazuje mu całą swoją energię. W wyniku tego procesu atom zostaje zjonizowany, foton przestaje istnieć, a wyemitowany elektron ma energię (E_k) równą energii fotonu (E_γ) pomniejszoną o energię wiązania elektronu w atomie (W).

$$E_k = E_\gamma + W \quad (2.1)$$

Mikroskopowa natura tego zjawiska została wytłumaczona przez Alberta Einsteina już w 1905 roku. Efekt ten spotykany jest na co dzień, chociażby w bateriach słonecznych, fotodiodach, czy też noktowizorach. Nawet w systemach przeciwwłamaniowych, w których wykorzystuje się fotokomórki, efekt fotoelektryczny jest obecny [3, 5].

2c. Efekt Comptona

Efekt Comptona polega na rozproszeniu fotonu na quasi-swobodnym elektronie (elektronie słabo związanym z atomem). Innymi słowy, foton mający energię E_γ zderzając się sprężysto z elektronem przekazuje mu część swojej energii i rozprasza się [3, 5].

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + a[1 - \cos\theta]} \quad (2.2)$$

gdzie:

E'_γ – energia rozproszonego fotonu,

E_γ – energia padającego fotonu,

$a = \frac{E_\gamma}{m_0 c^2}$ – stosunek energii padającego fotonu do energii spoczynkowej elektronu,

Θ – kąt rozproszenia fotonu.

Jak widać energia rozproszonego fotonu ściśle zależy od kąta rozproszenia. Można wyróżnić dwa skrajne przypadki. Pierwszy z nich, gdy $\theta = \pi$, wtedy $\cos\theta = -1$ i energia rozproszonego fotonu jest najmniejsza. Jest to tak zwane rozproszenie do tyłu. W sytuacji $\theta = 0$, wtedy $\cos\theta = 1$ i energia rozproszonego fotonu jest największa.

2d. Tworzenie par elektron-pozyton

Zjawisko tworzenia par elektron-pozyton jest kolejnym sposobem oddziaływania promieniowania gamma i X z materią. Polega ono na zamianie (konwersji) fotonu w elektron (e^-) i pozyton (e^+), czyli antycząstkę elektronu, przy udziale trzeciego ciała (np. jądra atomowego) [3].

$$\gamma + (A, Z) \rightarrow e^+ + e^- + (A, Z) \quad (2.3)$$

Efekt ten zachodzi jedynie dla określonej wartości energii fotonu, zwanej energią progową, która musi być większa od sumy energii spoczynkowej elektronu i pozytonu, powstających w wyniku konwersji.

$$E_\gamma \geq 2m_0 c^2 + 2 \frac{m_e^2}{m_j} c^2 \quad (2.4)$$

gdzie:

E_γ – energia fotonu,

m_e – masa elektronu,

m_j – masa jądra,

c – prędkość światła ($300000 \frac{km}{s}$).

Masa elektronu jest znacznie mniejsza niż masa jądra, w związku z czym równanie (2.4) można przedstawić w uproszczonej postaci.

$$E_\gamma \geq 2m_e c^2 \quad (2.5)$$

W przybliżeniu energia progowa wynosi 1,022 MeV.

2e. Uszkodzenie DNA i innych makroelementów komórki

Promieniowanie jonizujące oddziałując z komórkami może powodować w nich różnego rodzaju zmiany i uszkodzenia, które dotyczą między innymi DNA oraz ważnych dla funkcjonowania komórki makroelementów takich jak lipidy i białka.

DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) jest to polimer (substancja chemiczna o bardzo dużej masie cząsteczkowej) złożony z dwóch zwiniętych wokół wspólnej osi łańcuchów polinukleotydowych tworzących podwójną helisę [6], zbudowanych z [7]:

- Zasady azotowej (T – tymina, A – adenina, C – cytozyna, G – guanina);
- Reszty kwasu fosforowego;
- Cukru – deoksyrybozy (S).

DNA jest to nośnik informacji genetycznej organizmów żywych, którego uszkodzenie może, ale nie musi, być szkodliwe dla organizmu. Wśród tych uszkodzeń wyróżnia się [8]:

- Zerwanie (pęknięcie) pojedynczej nici DNA;
- Zerwanie (pęknięcie) podwójnej nici DNA;
- Uszkodzenie zasady azotowej;
- Utratę zasady azotowej;
- Pojawienie się krzyżowych połączeń białek jądrowych z DNA w obrębie jednej bądź dwóch nici.

W konsekwencji uszkodzenia te, jeśli nie zostały poprawnie naprawione, prowadzą do mutacji, czyli zmiany informacji genetycznej, bądź śmierci komórki. Tak jak zostało wspomniane wcześniej, nie wszystkie mutacje muszą być szkodliwe. Większość z nich ma znikomy wpływ, bądź nie wpływa w ogóle na funkcjonowanie organizmu lub komórek. Dzieje się tak, gdy mutacje zachodzą w komórkach, które się nie dzielą (komórkach zróżnicowanych), bądź nie zmieniają znaczenia informacji genetycznej, która jest kodowana w DNA. Mutacje w komórkach macierzystych oraz mutacje prowadzące do zapoczątkowania podziałów są niebezpieczniejsze, gdyż ich naprawa jest trudniejsza, co może w dalszej perspektywie prowadzić do rozwoju nowotworów (lub skutków deterministycznych).

Tabela 2.1: Liczba uszkodzeń w komórce wywołana dawką 1 Gy [4].

Rodzaj uszkodzeń	Liczba w komórce
Pęknięcie dwuniciowe	40
Pęknięcie jednoniciowe	500–1000
Zmiana zasady w DNA	1000–10000
Zmiana cukru w DNA	800–2000
Wiązania krzyżowe DNA-DNA	30
Wiązania krzyżowe DNA-białko	150

W tabeli 2.1 przedstawiona została liczba poszczególnych rodzajów uszkodzeń występujących w komórce pod wpływem promieniowania. Jak widać, najczęściej występującymi uszkodzeniami są zmiany związane z zasadami w DNA, najrzadziej zaś występują wiązania krzyżowe DNA-DNA oraz pęknięcia dwuniciowe.

Uszkodzenia białek polegają przede wszystkim na utracie ich funkcji, uszkodzenie lipidów zaś prowadzi do modyfikacji właściwości fizycznych błony komórkowej.

2f. Naprawa DNA

Komórki mają wykształcone systemy naprawcze [7], które ze względu na rodzaj uszkodzeń można podzielić na:

- Bezpośrednia naprawa DNA, czyli taka, która polega na odwróceniu powstałej zmiany przez odpowiedni enzym np. naprawa pęknięcia nici DNA;
- Pośrednia naprawa DNA, którą z kolei można podzielić na:
 - BER (base excision repair) – proces ten poprzez naprawienie i wycinanie pojedynczych zasad koryguje niewielkie uszkodzenia;
 - NER (nucleoid excision repair) – proces ten poprzez wycinanie dużych uszkodzeń DNA, może powodować zniekształcenie helisy;
 - Naprawa błędnie sparowanych nukleotydów;
 - Naprawa rekombinacyjna – ze względu na brak matrycy, która umożliwia odtworzenie zmienionego fragmentu, jest to bardzo niebezpieczna metoda naprawy uszkodzeń obu nici DNA;
 - Naprawa indukowana (system SOS) – system, który uruchamia się kiedy pojawiają się jednoniciowe DNA, które świadczą o zahamowaniu replikacji. Jest to ostateczna odpowiedź komórki na bardzo rozległe uszkodzenia DNA.

3. Oddziaływanie promieniowania jonizującego na poziomie komórkowym

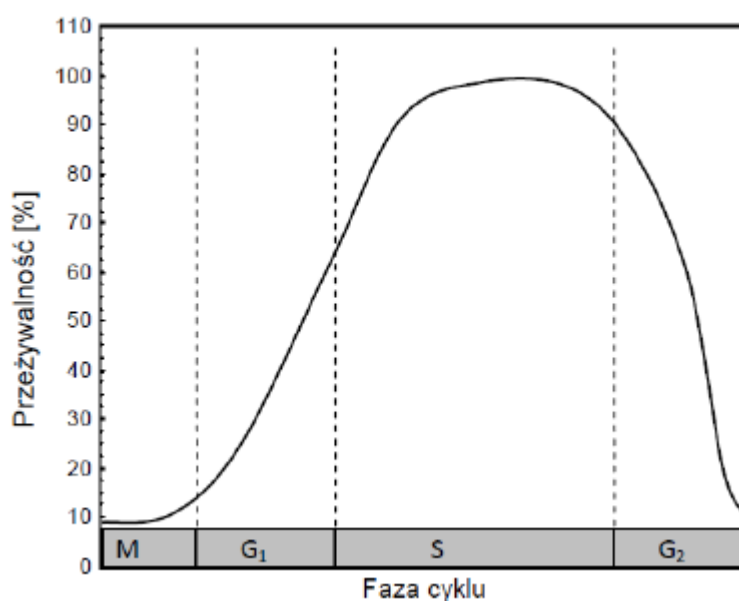
3a. Fazy cyklu komórkowego

Promieniowanie jonizujące może prowadzić do zmian na poziomie komórkowym, które zależą od tego w jakiej fazie cyklu znajduje się napromieniana komórka. W różnych fazach cyklu komórkowego komórka wykazuje różną wrażliwość na promieniowanie.

W cyklu komórkowym wyróżnia się cztery fazy [9]:

- G₁ – faza, w której następuje przygotowanie do syntezy DNA;
- S – faza, w której następuje synteza DNA;
- G₂ – faza, w której następuje przygotowanie do mitozy;
- M – właściwa faza podziału komórki, czyli mitoza.

Przejścia pomiędzy poszczególnymi fazami cyklu są regulowane genetycznie. Jakikolwiek zaburzenie tej regulacji może zwiększać promieniowrażliwość komórki. Ponadto, tak jak wspomniano wcześniej, w każdej fazie wrażliwość komórki na promieniowanie jest inna [7].



Rys. 3.1: Przeżywalności komórek w zależności od fazy cyklu komórkowego po napromienieniu dawką skuteczną o wartości 1 Sv [7].

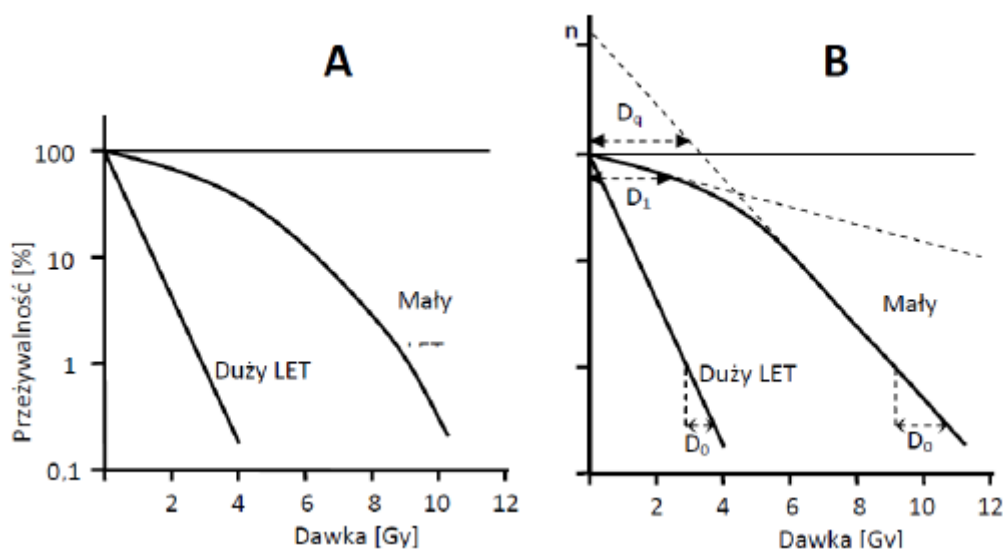
Z rys. 3.1 można wywnioskować, że najmniejszą promieniowrażliwością charakteryzują się komórki w fazie syntezy DNA, największą zaś w fazie mitozy i końcówce fazy G₂. Promieniowrażliwość komórki w fazie G₂ ulega zmianie. Na początku jest dość niska, jednakże rośnie ona wraz z czasem.

3b. Krzywe przeżywalności

Wrażliwość komórek na promieniowanie jonizujące przedstawia się przy użyciu krzywej przeżywalności, czyli zależności procentowej ilości komórek, które przeżyły od dawki promieniowania (rys. 3.2). Przebiegi tych krzywych zależą od wartości LET (linear energy transfer), która określa ilość energii promieniowania jonizującego absorbowanej na jednostkowej drodze [10]. Krzywe mają prostoliniowy przebieg dla wysokiej wartości LET. Dla niskich wartości LET, w zakresie niskich dawek można zauważyć wyraźne ramię, które następnie przechodzi w zależność prostoliniową [7].

Wyróżnia się dwa modele krzywych przeżywalności:

- Model liniowo–kwadratowy;
- Model wielu tarcz.



Rys. 3.2: Krzywe przeżywalności. A-model liniowo–kwadratowy, B – model wielu tarcz [7].

W modelu liniowo–kwadratowym zakłada się, że dla promieniowania o dużej zdolności jonizacji (duży LET) przeżywalność jest odwrotnie proporcjonalna do dawki, a dla promieniowania o małej zdolności jonizacji (mały LET) do kwadratu dawki. Według tego modelu uszkodzenia powodujące śmierć komórki wywołują subletalne oddziaływania (znacznie osłabiające żywotność organizmu, ale nie powodujące natychmiastowej śmierci), a do śmierci komórki potrzebne są przynajmniej dwa subletalne zdarzenia. Ponadto zakłada, że uszkodzenie subletalne może być spowodowane przejściem jednej albo dwóch cząstek np. fotonów. Wzór opisujący model liniowo–kwadratowy wygląda następująco:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (3.1)$$

gdzie:

S – frakcja komórek, które przeżyły dawkę D,
 α i β – stałe.

W modelu wielu tarcz zakłada się, że początkowe nachylenie krzywych przeżywalności, D_1 (rys. 3.2) odpowiada śmierci komórek w wyniku pojedynczego zdarzenia, zaś nachylenie końcowe D_0 jest związane ze śmiercią komórek w wyniku wielu zdarzeń. Model ten może być opisany wzorem:

$$S = 1 - (1 - e^{\frac{-D_1}{D_0}})^n \quad (3.2)$$

gdzie:

S- frakcja komórek, które przeżyły dawkę D

n –parametr ekstrapolacji, opisujący szerokość ramienia, określony wzorem:

$$\log_e n = \frac{D_q}{D_0} \quad (3.3)$$

gdzie:

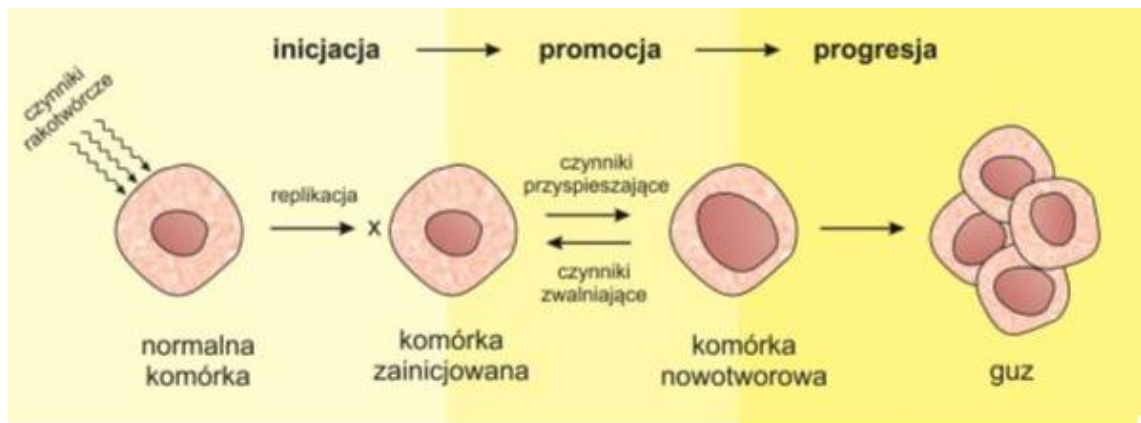
D_q - dawka przy, której prosta równoległa do osi X przetnie prostoliniową część krzywej

D_0 - średnia dawka powodująca jedno letalne zdarzenie.

3c. Etapy tworzenia nowotworów

Promieniowanie jonizujące może wywołać mutacje w materiale genetycznym komórki, których nagromadzenie może prowadzić do zainicjowania procesu tworzenia nowotworu, czyli tak zwanej kancerogenezy. Jest to proces ciągły i długotrwały, który można podzielić na cztery podstawowe etapy [11]:

- Preinicjacja, w czasie której występuje ekspozycja na działanie czynników kancerogennych (zostaną one omówione w dalszej części pracy). Etap ten trwa całe życie, jednakże nie prowadzi do powstania zmian nowotworowych;
- Inicjacja, proces, w którym występują pierwsze nieodwracalne mutacje komórki, która określana jest mianem komórki macierzystej. Ma ona dużą zdolność do samoodtworzenia i małą zdolność do różnicowania się, czyli tworzenia wyspecjalizowanych komórek;
- Promocja to proces, w którym następuje nagromadzenie zmian epigenetycznych (zmian ekspresji genów) i genetycznych, które prowadzą do zmiany zmutowanej komórki w komórkę nowotworową. Komórka ta może ulegać niekontrolowanym podziałom. Etap promocji trwa nawet kilka lat;
- Progresja, proces, w czasie którego następuje rozwój nowotworu i nabieranie zdolności do przerzutów. Etap ten trwa od kilku miesięcy do nawet kilku lat;



Rys. 3.3: Etapy tworzenia nowotworów [12].

Spośród czynników powodujących inicjowanie procesów nowotworzenia, czyli tak zwanych czynników kanceregennych, wyróżnia się:

- Czynniki chemiczne, takie jak azbest oraz różnego rodzaju metale ciężkie jak kobalt, nikiel czy kadm;
- Czynniki fizyczne, do których zalicza się np. promieniowanie jonizujące oraz promieniowanie UV;
- Czynniki biologiczne, które dzieli się na dwie grupy:
 - Endogenne, do których można zaliczyć pośrednie produkty przemiany materii, czyli hormony, czy też wolne rodniki;
 - Egzogenne, takie jak wirusy oraz bakterie.

3d. Hipoteza inicjacji nowotworów

W poprzednim rozdziale omówiony został proces kancerogenezy, do którego może doprowadzić nagromadzenie uszkodzeń DNA. W tym momencie nasuwa się pytanie, ile uszkodzeń potrzeba aby zapoczątkować proces nowotworzenia? Istnieje pewna hipoteza, która głosi, że do powstania nowotworu potrzebne są dwa uszkodzenia jednego DNA. Jest to tak zwana hipoteza Knudsona, której nazwa wzięła się od nazwiska jej autora, czyli Alfreda Knudsona. Przeprowadził on analizę statystyczną występowania nowotworu siatkówki oka, z której wynika, że do powstania nowotworu potrzebne są dwa uszkodzenia jednego DNA. U dzieci pierwsze uszkodzenie było wrodzone, a każde kolejne prowadziło do powstania nowotworu. Właśnie dlatego siatkówczak u nich pojawiał się znacznie wcześniej niż u dorosłych, dla których potrzebne były dwie spontaniczne mutacje, prowadzące do zapoczątkowania procesu nowotworzenia [13].

Oczywiście nie jest to jedyna hipoteza procesu kancerogenezy. Według Moolgavkara do powstania nowotworu potrzeba wielu uszkodzeń, nie tylko dwóch tak jak twierdzi Knudson. Hipoteza Moolgavkara znana jest pod nazwą hipotezy wielu uderzeń [14].

3e. Rodzaje śmierci komórki

Komórki, które nie zdołały naprawić swoich uszkodzeń powstałych w wyniku oddziaływania z promieniowaniem jonizującym, mogą mutować, bądź umierać. Można wyróżnić kilka rodzajów śmierci komórek [10]:

- Apoptoza jest to zaprogramowana śmierć komórki, w czasie której chromatyna (główny składnik chromosomów, występujący głównie w jądrze komórkowym, zbudowany między innymi z DNA) ulega fragmentacji i kondensacji. Cała komórka zaś ulega rozpadowi na małe elementy otoczone błoną;
- Nekroza, w czasie której komórka pęcznieje w konsekwencji czego błona komórkowa ulega rozpadowi. Chromatyna nie ulega kondensacji a zawartość komórki wylewa się na zewnątrz;
- Katastrofa mitotyczna, powodem której jest błędna segregacja chromosomów. Ponadto komórka zawiera mikrojądra, czyli chromatynowe struktury znajdujące się wewnątrz cytoplazmy. Prościej mówiąc, mikrojądra to małe dodatkowe jądra w komórce;
- Starzenie się, podczas którego komórka bez uszkodzeń nie dzieli się tylko zwiększa swoją objętość;
- Autofagia, która polega na trawieniu przez komórkę swoich organelli. Organelle komórkowe to wszystkie elementy budowy komórki, do których można zaliczyć między innymi jądro komórkowe, mitochondria itd.

3f. Efekt sąsiedztwa

Przez wiele lat ludzie uważali, że promieniowanie jonizujące może powodować obniżenie przeżycia, mutagenezę, kancerogenezę, czy też wzrost odsetka apoptozy tylko wśród komórek bezpośrednio narażonych na działanie promieniowania jonizującego. Jednakże na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku miał miejsce pewien eksperyment, który rzucił nowe światło na oddziaływanie promieniowania jonizującego z komórkami. Doświadczenie to polegało na napromienieniu 1% komórek jajnikowych chomika chińskiego niską dawką promieniowania jonizującego. Wyniki były zaskakujące, gdyż uszkodzenia zaobserwowano aż w 30% komórek. Ponadto ilość uszkodzeń wzrastała wraz z dawką 0,3-2,5 mGy. Dla większych dawek ilość uszkodzeń nie zwiększała się [15]. Wyniki tego eksperymentu były pierwszymi spostrzeżeniami dotyczącymi tzw. efektu sąsiedztwa.

Ogólnie rzecz biorąc, efekt sąsiedztwa (widza) polega na pojawieniu się różnego rodzaju efektów takich jak obniżenie przeżycia, mutagenezy, kancerogenezy oraz apoptozy w komórkach, które nie są bezpośrednio napromieniane. Dzieje się tak na skutek emitowania czynników i sygnałów przez komórki napromienione. Efekt ten rośnie dla niskich dawek, po czym się wysyci i utrzymuje na stałym poziomie. Jest on również zauważalny w przypadku napromienienia komórek promieniowaniem o niskim współczynniku liniowego przekazu energii.

Komórki poddane działaniu promieniowania jonizującego mogą powodować uszkodzenia sąsiednich komórek. W związku z tym, efekt sąsiedztwa może nieść ze sobą zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki. Inaczej mówiąc, jeżeli napromieniona komórka będzie swoimi sygnałami uszkadzała komórki nowotworowe, to będzie to efekt jak najbardziej pozytywny. Jeżeli jednak uszkodzenia te będą dotyczyły komórek zdrowych będzie to skutek negatywny, który zwiększy niepożądane działanie radioterapii oraz może prowadzić do powstania nowotworów wtórnych i powikłań popromiennych. Ponadto efekt sąsiedztwa może wyindukować odpowiedź adaptacyjną (która została opisana w następnym rozdziale) i to również będzie efekt pozytywny.

3g. Odpowiedź adaptacyjna

Efekty opisane wcześniej niosły ze sobą głównie negatywne skutki, takie jak śmierć komórki, czy też różnego rodzaju mutacje, które mogły prowadzić do powstania nowotworu. Istnieje jednak zjawisko znane pod nazwą odpowiedzi adaptacyjnej, którego skutki są jak najbardziej pozytywne dla komórek [16]. Polega ono przede wszystkim na obniżeniu efektu kolejnej, większej dawki promieniowania. Siła odpowiedzi adaptacyjnej zależy w dużym stopniu od:

- Mocy i wielkości obu dawek;
- Czasu dzielącego obie dawki;
- Fazy cyklu komórkowego, w którym znajduje się komórka;
- Typu, wielkości i indywidualnej promieniowrażliwości komórki.

Badania prowadzone na mysich komórkach linii C3H10T1/2 pokazały, że napromienienie ich dawką 4 Gy promieniowania rentgenowskiego po wcześniejszym napromienieniu małą dawką (dawką testową), powodowało znacznie niższą częstość transformacji nowotworowych w porównaniu do napromienienia komórek tylko dawką 4 Gy. Badanie przeprowadzono dla trzech dawek testowych 5, 10 i 20 cGy. Indukcja mechanizmu odpowiedzi adaptacyjnej widoczna była tylko w przypadku dawki 5 cGy i była zauważalna po upływie 6 godzin od napromienienia oraz utrzymywała się przez około 72 godziny [16].

Efektom odpowiedzi adaptacyjnej jest nie tylko obniżenie negatywnego skutku kolejnej dawki promieniowania. Postulowane są również inne korzyści, jak stymulacja naprawy uszkodzeń DNA wywołanych przez kolejną dużą dawkę, czy też uruchomienie ciągu zdarzeń prowadzących do apoptozy. Ponadto odpowiedź adaptacyjna uważana jest za podstawowy mechanizm tzw. potencjalnego działania hormetycznego.

4. Dawki promieniowania

4a. Dawka pochłonięta

Aby można było swobodnie poruszać się w temacie oddziaływania promieniowania jonizującego, należy dowiedzieć się czym jest dawka pochłonięta [17]. Mianowicie, jest to energia promieniowania pochłonięta przez jednostkową masę materii. Stosuje się ją do każdego rodzaju promieniowania.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (4.1)$$

gdzie:

dE – energia, którą traci promieniowanie na rzecz ośrodka, przez który przechodzi,

dm – jednostkowa masa ośrodka, przez który przechodzi promieniowanie.

Jednostką dawki pochłoniętej jest grej $1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$

4b. Dawka równoważna

W celu określenia stopnia narażenia organizmu na promieniowanie wprowadzone zostało nowe pojęcie dawki. Dawka równoważna (H_T), bo o niej właśnie mowa, to dawka pochłonięta, która uwzględnia rodzaj i energię promieniowania jonizującego [16].

$$H_T = w_R D \quad (4.2)$$

gdzie:

D – dawka pochłonięta w narządzie lub tkance,

w_R – czynnik wagowy, który w zależności od promieniowania i energii przyjmuje inną wartość (określa tzw. skuteczność biologiczną danego typu promieniowania).

Jednostką dawki równoważnej jest siwert $1 \text{ Sv} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$

Tabela 4.1: Wartości czynników wagowych w_R dla różnych rodzajów promieniowania [17].

Rodzaj promieniowania	Energia	Współczynnik wagowy
Fotony (promieniowanie RTG i γ)	Wszystkie energie	1
Elektrony (promieniowanie β) pozytony i miony	Wszystkie energie	1
Neutrony	<10 keV	5
	10 – 100 keV	10
	100 keV – 2 MeV	10
	>20 MeV	5
Cząstki α , ciężkie jony, fragmenty rozszczepienia	Wszystkie energie	20
Protony	>2 MeV	5

4c. Dawka skuteczna (efektywna)

Dawka efektywna (E) jest to suma wszystkich dawek równoważnych ważona po promieniowrażliwości poszczególnych narządów.

$$E_H = \sum_T H_T w_T \quad (4.3)$$

gdzie:

H_T – dawka równoważna dla tkanki T,

w_T –czynnik wagowy tkanki T (określa promieniowrażliwość tkanki albo narządu).

Jednostką dawki skutecznej również jest siwert $1 Sv = 1 \frac{J}{kg}$

Czynnik w_T określa stosunek hipotetycznego ryzyka wystąpienia nowotworu podczas napromienienia konkretnej tkanki, dla hipotetycznego ryzyka wystąpienia nowotworu podczas napromienienia równomierną dawką całego ciała [17]. Wartość w_T jest różna dla tkanek i narządów. W przypadku gonad wynosi 0,2, dla płuc, czerwonego szpiku kostnego, żołądka oraz jelita grubego przyjmuje wartość 0,12, dla powierzchni kości jest to 0,01. Dla pozostałych narządów i tkanek współczynnik w_T wynosi 0,05 [18].

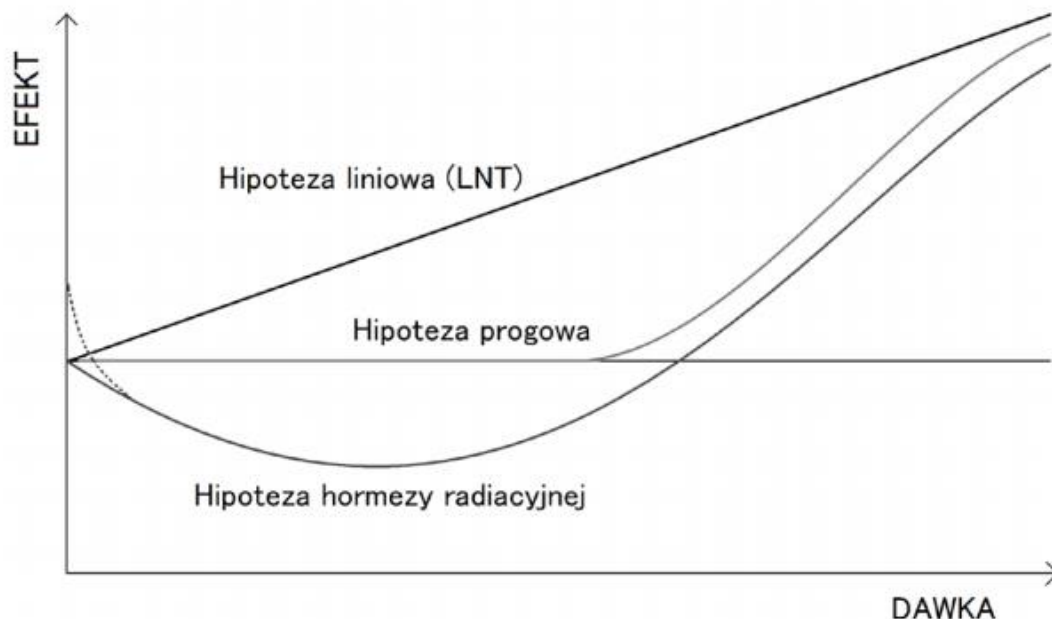
5. Oddziaływanie promieniowania jonizującego na człowieka

5a. Promieniowanie w życiu codziennym

Promieniowanie jonizujące spotykane jest na co dzień. Jednak należy zadać sobie pytanie, czy jest ono dla nas szkodliwe czy też nie. Ludzie bardzo boją się promieniowania jonizującego i uważają je za coś niebezpiecznego. Powodem tego strachu jest bardzo mała wiedza na ten temat. Maria Skłodowska-Curie powiedziała „*Niczego w życiu nie należy się bać, należy to tylko zrozumieć*”. Cytat ten w trafny sposób opisuje powód powszechnej radiofobii, czyli irracjonalnego strachu przed promieniowaniem jonizującym. Oczywiście poza ogólnie znanymi negatywnymi skutkami dużych dawek promieniowania, takimi jak łysienie, niedokrwistość, niepłodność, nowotwory, białaczka itd., promieniowanie jonizujące ma też dobroczynny wpływ na człowieka, o którym nie można zapomnieć. Jest wykorzystywane w radioterapii, diagnostyce chorób w różnego rodzaju badaniach takich jak zdjęcia rentgenowskie, tomografia, mammografia jak i również w urządzeniach służących do ochrony środowiska. Istnieje szereg doniesień mówiących o pozytywnym wpływie niskich dawek promieniowania [19].

Działanie dużych dawek promieniowania jonizującego zostało dobrze zbadane, udokumentowane i potwierdzone badaniami prowadzonymi na osobach napromienionych w czasie wybuchu bomby w Hiroshimie i Nagasaki. Jednakże jeśli chodzi o niskie dawki promieniowania, które są rozumiane jako te poniżej 100–200 mSv, to pojawia się problem. Na podstawie dotychczasowych badań nie można jednoznacznie stwierdzić czy promieniowanie jonizujące w zakresie niskich dawek ma pozytywny czy negatywny wpływ na człowieka. Istnieją trzy hipotezy wpływu promieniowania jonizującego na organizm człowieka.

- Hipoteza liniowa bezprogowa (LNT);
- Hipoteza hormezy radiacyjnej;
- Hipoteza progowa.



Rys. 5.1: Wykres zależności efektu od dawki promieniowania dla różnych hipotez [20].

5b. Model liniowy bezprogowy (LNT)

Hipoteza liniowa bezprogowa (linear no-threshold, LNT) jest najbardziej rozpowszechnioną hipotezą, przedstawiającą wpływ promieniowania jonizującego na człowieka. Zgodnie z tym modelem promieniowanie jonizujące jest zawsze szkodliwe, a jego negatywne skutki rosną proporcjonalnie do otrzymanej dawki.

Model LNT został oparty na danych pochodzących z badań epidemiologicznych ludzi ocalałych po zrzuceniu bomby atomowej na Hiroszimę i Nagasaki. Osoby te zostały napromienione bardzo dużymi dawkami promieniowania przy ekstremalnie wysokich mocach dawek. Z danych wynikało że powstanie nowotworu jest skutkiem jednorazowego napromienienia dawką setki razy większą od naturalnej dawki promieniowania, która w Polsce wynosi średnio 2,4 mSv rocznie [21].

Model liniowy bezprogowy został powszechnie zaakceptowany, gdyż upraszczał tworzenie przepisów ochrony radiologicznej. Konsekwencją hipotezy bezprogowej jest:

- Wprowadzenie dawki kolektywnej, zgodnie z którą suma szkodliwych efektów po określonej dawce promieniowania np. 100 000 mSv będzie taka sama niezależnie czy zostanie rozłożona na 100 000 osób po 1 mSv, czy na 100 osób po 1000 mSv;
- Wprowadzenie zasady ALARA (As Low As Reasonably Achievable), czyli podstawowej zasady ochrony radiologicznej, polegającej na ograniczeniu pracy ze źródłami promieniowania na tyle, aby ludzie otrzymywali jak najmniejsze dawki, jak to tylko możliwe.

5c. Model hormezy radiacyjnej

Model hormezy radiacyjnej jest kolejną hipotezą opisującą wpływ promieniowania jonizującego na człowieka i stoi w całkowitej sprzeczności z hipotezą bezprogową. Model hormezy radiacyjnej zakłada, że poniżej pewnej dawki promieniowanie jonizujące nie wywołuje żadnych negatywnych skutków. Co więcej, model ten uwzględnia pozytywny wpływ efektów występujących w obszarze niskich dawek takich jak efekt sąsiedztwa czy odpowiedź adaptacyjna. Istnieje wiele badań, które potwierdzają poprawność tej hipotezy. Przykładowe wyniki zostały przedstawione poniżej [19].

- Roczna śmiertelność w USA na nowotwory okazała się zdecydowanie niższa w miejscach o podwyższonym naturalnym tle promieniowania. Powtórzenie badań w dwóch chińskich prowincjach dało taki sam wynik;
- Długość życia myszy, które zostały napromienione małymi dawkami zwiększa się;
- Wśród mieszkańców Nagasaki, którzy zostali napromienieni dawką poniżej 0,1 mSv stwierdzono mniejszą podatność na zachorowanie na raka płuc, białaczkę oraz raka jelita grubego;
- Z japońskich danych epidemiologicznych wynika, że wśród osób, które zostały napromienione dawkami dziesięciokrotnie wyższymi niż zakłada limit zalecany dla ludzkości (roczna dopuszczalna dawka tzw. dawka graniczna dla ogółu ludności), ogólna śmiertelność jest niższa o 40% w porównaniu do osób nienapromienionych.

Jak widać część badań jednoznacznie wskazuje na słuszność modelu hormezy radiacyjnej, jednakże wciąż nie są one wystarczające dla światowych regulatorów do uznania tej hipotezy za powszechnie obowiązującą.

5d. Hipoteza progowa

Hipoteza progowa jest ostatnią hipotezą opisującą wpływ promieniowania jonizującego na człowieka. Zakłada ona szkodliwość promieniowania jonizującego dopiero powyżej pewnej dawki promieniowania, tak zwanej dawki progowej, poniżej której promieniowanie nie ma absolutnie żadnego wpływu na człowieka. Model ten bardzo często opisany jest tzw. funkcją sigmoidalną. Negatywny efekt rośnie stopniowo do pewnego momentu, następnie asymptotycznie rośnie i po przekroczeniu pewnej wartości utrzymuje się na stałym, negatywnym poziomie. Co istotne, model ten sprawdza się dla skutków deterministycznych oddziaływania promieniowania jonizującego [22].

6. Model odpowiedzi na promieniowanie jonizujące metodą Monte–Carlo

6a. Metoda Monte Carlo

Metoda Monte Carlo, nazywana niekiedy eksperymentami Monte Carlo, stanowi bardzo szeroko rozumianą dziedzinę komputerowych algorytmów, w których istotną rolę odgrywa losowanie wielkości charakteryzujących proces, przy czym losowanie dokonywane jest zgodnie z rozkładem, który musi być znany [23]. Metoda ta jest często wykorzystywana do problemów fizycznych i matematycznych, między innymi do celów optymalizacyjnych oraz do numerycznego obliczania całek.

6b. Opis i działanie modelu

W celu zrozumienia otaczających zjawisk można posłużyć się dwoma podejściami. Pierwsze z nich to różnego rodzaju badania i doświadczenia. Drugi sposób to tworzenie modeli zarówno stochastycznych jak i deterministycznych. Obydwa podejścia są używane w badaniu wpływu promieniowania jonizującego na komórkę, bądź grupę komórek. Celem niniejszej pracy jest zmodyfikowanie istniejącego już modelu odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące [24] oraz stworzenie interfejsu graficznego ułatwiającego obsługę programu. Model ten, w przeciwieństwie do większości już istniejących, jest całkowicie stochastyczny oraz opisuje kompleksowo, lecz na poziomie ogólnym, możliwie wszystkie zjawiska biofizyczne dotyczące napromienionej komórki uwzględniając m.in. śmierć komórki, transformację w komórkę nowotworową, spontaniczne powstawanie uszkodzeń, efekt sąsiedztwa, efekt odpowiedzi adaptacyjnej, naprawę uszkodzeń itp. Program jest więc łatwym i praktycznym narzędziem do symulacji wielu procesów naraz, ale może skupiać się na jednym wybranym. Model wykorzystuje w swoim działaniu procesy Monte Carlo i drzewo prawdopodobieństw, które zostanie opisane w dalszej części pracy.

Na rys. 6.1 przedstawiony został zrzut ekranu interfejsu graficznego programu, który został stworzony w celu realizacji niniejszej pracy.

Aby uruchomić symulację należy:

- Ustawić wartości parametrów takich jak ilość kroków (czas trwania symulacji), ilość komórek oraz ich status i parametry związane z prawdopodobieństwem. Można to zrobić ręcznie, bądź użyć przycisku „Przykładowe wartości”, dzięki któremu ustawione zostaną domyślne wartości parametrów (tabela 7.1);
- Podać wartość dawki/krok, przy czym 1 krok to 1 cykl komórkowy. Można wpisać ręcznie wartość dawki dla poszczególnych kroków, albo użyć przycisku „Ustaw”, który zmieni wartość dawki we wszystkich krokach na taką, jaka zostanie wpisana w okienku po lewej stronie od przycisku;

- Wybrać, czy dane mają zostać zapisane w pliku .txt czy nie. Dane te to ilość kroków, liczba komórek zdrowych, uszkodzonych, nowotworowych oraz liczba uszkodzeń w komórkach;
- Naciśnąć przycisk „Wyświetl” przy wykresie który ma zostać wyświetlony. Naciśnięcie tego przycisku jest tożsame z rozpoczęciem symulacji.

Odpowiedz grupy komórek na promieniowanie jonizujące

Parametry symulacji:

Ilość kroków = Ilość komórek =

Początkowy status komórek:

Parametry prawdopodobieństw:

$P_{cd} =$
 $P_s =$
 $P_{ms} =$
 $P_{cs} =$
 $P_{hit} \text{ const} =$
 $P_d \tau =$ $P_d a =$ $P_d n =$
 $P_{md} \tau =$ $P_{md} a =$ $P_{md} n =$
 $P_m \tau =$ $P_m a =$ $P_m n =$
 $P_r \delta =$ $P_r a =$ $P_r n =$
 $P_b \beta_1 =$ $P_b \beta_2 =$
 $P_a \alpha_1 =$ $P_a \alpha_2 =$ $P_a \alpha_3 =$
 $P_{rm} \text{ const} =$
 $P_{rc} a =$ $P_a n =$
 $P_{rd} \text{ const} =$
 $P_{crd} \text{ const} =$

Zmienna dawka:

Krok	Dawka
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

Dawka =

Czy chcesz zapisać dane?

Nazwa pliku:

Wykresy:

Ilość zdrowych komórek od czasu:

Ilość zmutowanych komórek od czasu:

Ilość nowotworowych komórek od czasu:

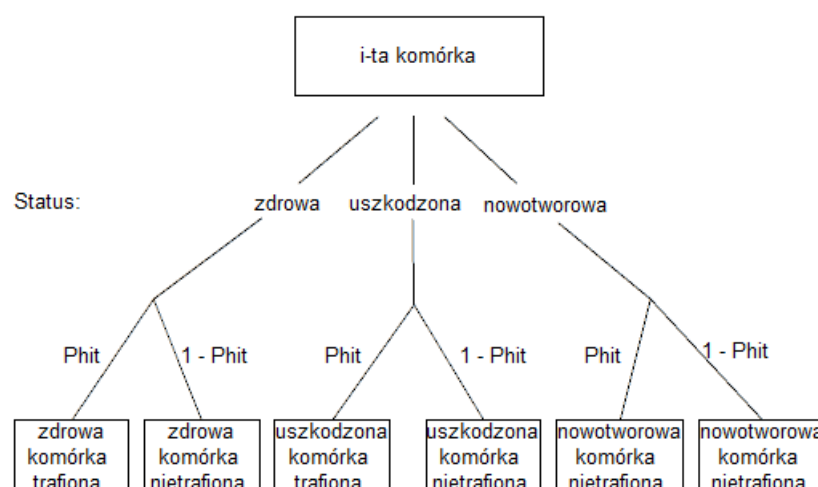
Ilość mutacji w komórkach od czasu:

Rys. 6.1: Interfejs graficzny programu symulującego odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo.

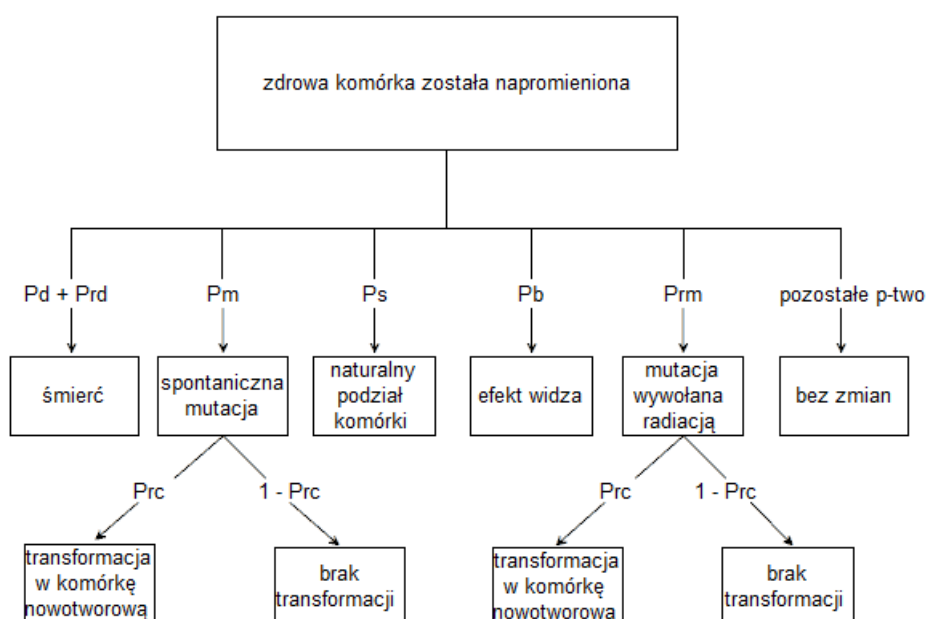
W pierwotnym modelu [24] grupa komórek przedstawiona została w postaci łańcucha. Jedną z modyfikacji, która została wprowadzona polegała na przedstawieniu komórek w formie sześciangu, przy czym każdy jego element stanowi oddzielną komórkę. Zmiana ta umożliwia w przyszłości dalszą rozbudowę programu o bardziej zaawansowane efekty. Kolejnym udoskonaleniem jest nowe podejście do efektu widza, które zostało opisane w rozdziale 6f.

Każda komórka ma swój wiek, liczbę uszkodzeń oraz jeden z czterech statusów, mianowicie może być zdrowa, uszkodzona, nowotworowa, bądź martwa. Komórka zdrowa, to taka której liczba uszkodzeń wynosi 0. W przypadku gdy liczba uszkodzeń jest większa od 0, komórka ma status komórki uszkodzonej, a jeżeli w komórce wystąpi nagromadzenie uszkodzeń, wtedy może nastąpić transformacja w komórkę nowotworową. W programie istnieją również miejsca puste. Jest to stan miejsca w tablicy wykorzystywany podczas podziału komórkowego, którego sposób działania został opisany w rozdziale 6b.

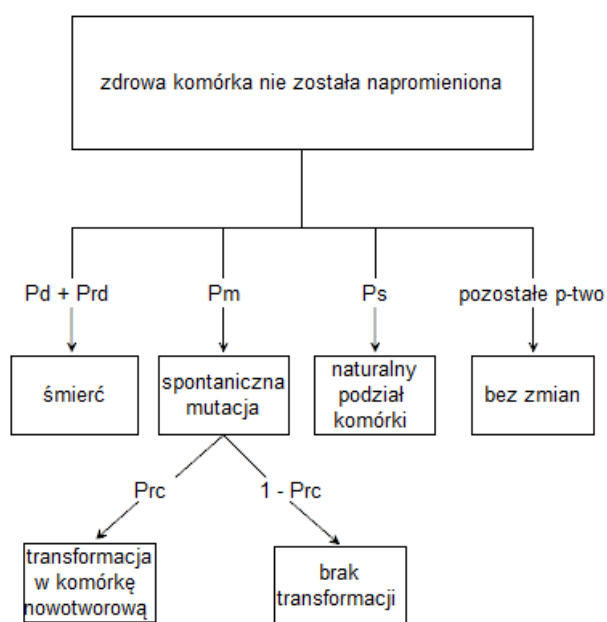
Cały algorytm składa się z dwóch instrukcji iteracyjnych (pętli). Pierwsza instrukcja wykonywana jest po krokach czasowych, druga zaś po wszystkich elementach tablicy. W każdym kroku czasowym komórka może zostać napromieniona dawką promieniowania, której wartość przechowywana jest w tablicy. W pierwszej kolejności program sprawdza status komórki i jeżeli jest ona martwa bądź pusta, to automatycznie przechodzi do następnego elementu tablicy. Jeżeli status komórki jest inny niż martwa, wtedy w zależności od tego czy komórka została trafiona wiązką promieniowania czy też nie, istnieje kilka możliwości, czyli wspomniane wcześniej drzewo prawdopodobieństw. Poniżej przedstawiony został schemat blokowy programu, przy czym prawdopodobieństwa (P) poszczególnych efektów w nim występujące zostały opisane w rozdziale 6.



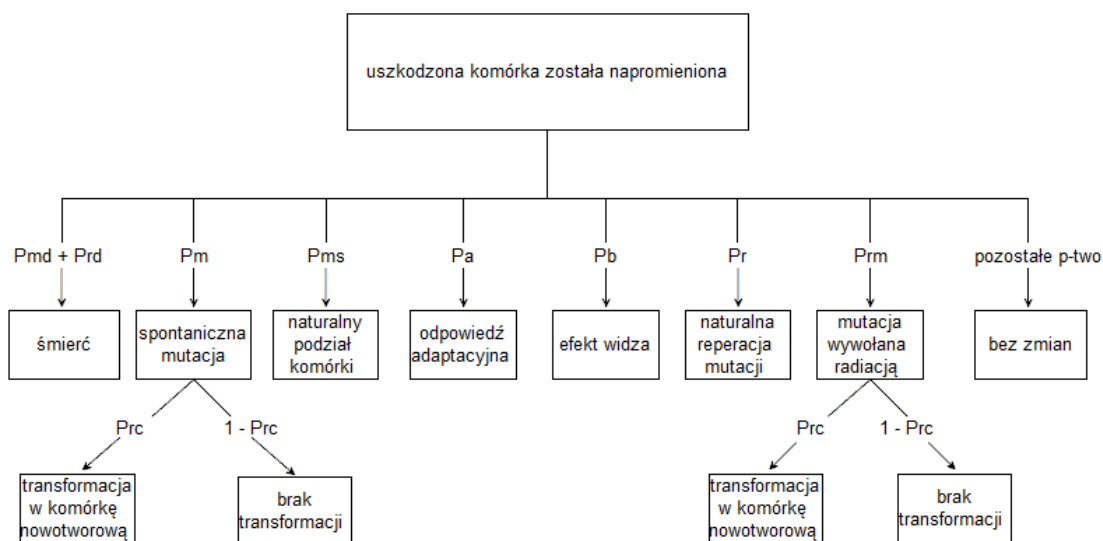
Rys. 6.2: Schemat blokowy programu



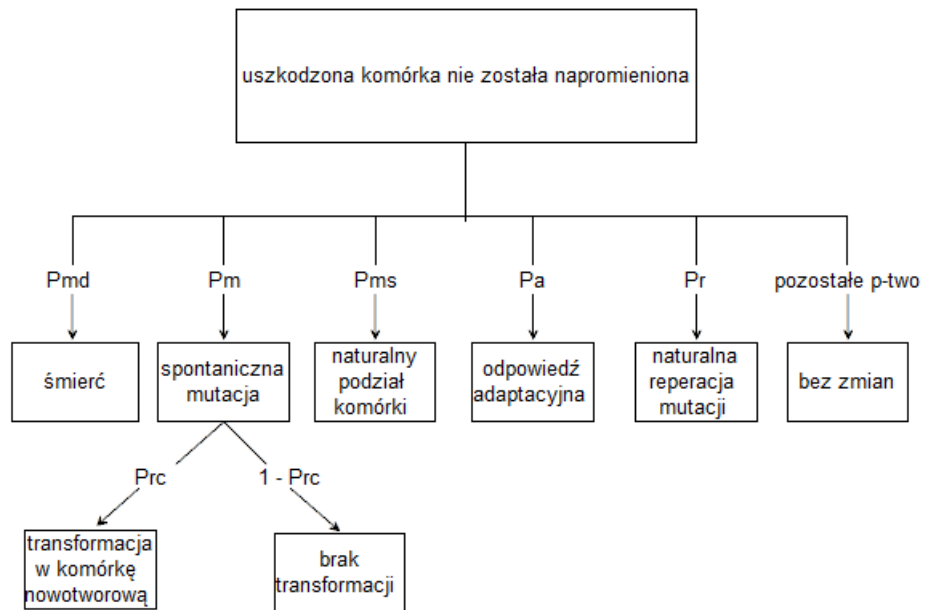
Rys. 6.3: Schemat blokowy: komórka zdrowa została napromieniona



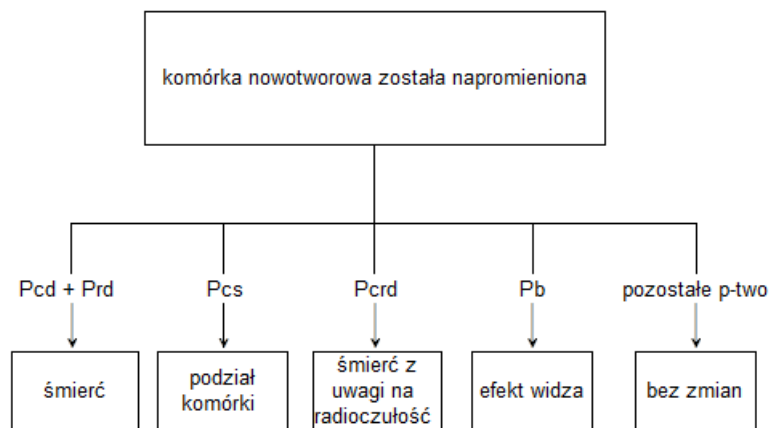
Rys. 6.4: Schemat blokowy: komórka zdrowa nie została napromieniona



Rys. 6.5: Schemat blokowy: komórka uszkodzona została napromieniona



Rys. 6.6: Schemat blokowy: komórka uszkodzona nie została napromieniona



Rys. 6.7: Schemat blokowy: komórka nowotworowa została napromieniona



Rys. 6.8: Schemat blokowy: komórka nowotworowa nie została napromieniona

W programie, w zależności od potrzeb użytkownika, istnieje możliwość ustawienia początkowego statusu komórek, ich liczby, wysokości dawki w danym kroku czasowym oraz tego czy jej wartość ma być zmienna w czasie czy też stała. Ponadto można również zmienić wartości parametrów wykorzystywanych do obliczania poszczególnych prawdopodobieństw bądź ich rozkładów. Ustawiając wartość 0 dla wybranych parametrów można wyeliminować konkretną gałąź drzewa prawdopodobieństwa. Istnieje również możliwość rozbudowania modelu o kolejne efekty. Dzięki tak szerokim możliwościom, program jest dość uniwersalny.

6c. Stałe prawdopodobieństwo

Niektóre z prawdopodobieństw używanych w programie mogą być opisane przy pomocy stałych liczbowych. Prawdopodobieństwa te to:

- Prawdopodobieństwo naturalnej śmierci komórki nowotworowej (P_{cd});
- Prawdopodobieństwo podziału zdrowej komórki (P_s). Nowo powstała komórka (komórka córka) będzie miała status komórki zdrowej;
- Prawdopodobieństwo podziału komórki uszkodzonej (P_{ms}). Nowo powstała komórka będzie miała status komórki uszkodzonej oraz taką samą liczbę uszkodzeń jak komórka macierzysta;
- Prawdopodobieństwo podziału komórki nowotworowej (P_{cs}). Nowo powstała komórka będzie miała status komórki nowotworowej.

Wartości tych stałych mogą być wzięte z dostępnych wyników eksperymentów, bądź swobodnie dobierane przez użytkownika przed uruchomieniem programu.

W programie symulującym odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące, podział komórki dokonywany jest w następujący sposób: jeżeli w danym kroku czasowym następuje podział komórki zdrowej, uszkodzonej bądź nowotworowej, wtedy program wykonuje pętlę po wszystkich elementach tablicy w poszukiwaniu pustego miejsca i zmienia

jego status na taki jaki miała komórka macierzysta (komórka, która się dzieli). Wiek nowej komórki zawsze jest równy 1, a liczba uszkodzeń w przypadku komórki uszkodzonej jest równa liczbie uszkodzeń komórki macierzystej.

6d. Kwasi – liniowy rozkład prawdopodobieństwa

Niektóre z prawdopodobieństw wymienionych na początku rozdziału nie mogą zostać opisane przez stałą liczbową, a do ich opisu należy posłużyć się rozkładem prawdopodobieństwa. Jednym z takich rozkładów jest rozkład kwasi – liniowy, opisany następującym równaniem:

$$P(\xi) = 1 - \exp(-\text{const } \xi) \quad (6.1)$$

gdzie:

$$\xi = D$$

D – dawka, którą została napromieniona komórka w danym kroku czasowym.

Dla niskich wartości dawki równanie (6.1) jest liniowe, a wraz ze wzrostem dawki dąży asymptotycznie do 1. Rozkładem tym opisane są następujące prawdopodobieństwa:

- Prawdopodobieństwo trafienia komórki wiązką/cząstką promieniowania jonizującego (P_{hit}), które jest odpowiednikiem przekroju czynnego, czyli prawdopodobieństwa zajścia zdarzenia;
- Prawdopodobieństwo powstania mutacji w wyniku napromienienia komórki (P_{rm}). Dla komórki zdrowej będzie to pierwsza mutacja i jej status automatycznie zostanie zmieniony ze zdrowej na zmutowaną, a dla komórki zmutowanej będzie to kolejna mutacja;
- Prawdopodobieństwo nagłej śmierci komórki w wyniku precyzyjnego uderzenia promieniowaniem (P_{rd}). Prawdopodobieństwo to nie jest zależne od statusu komórki;
- Prawdopodobieństwo śmierci komórki nowotworowej w związku z jej podwyższoną radioczułością (P_{crd}).

6e. Sigmoidalny rozkład prawdopodobieństwa

Komórki nowotworowe powstają w wyniku nagromadzenia mutacji w jednej komórce. Jak już wspomniano, istnieje kilka hipotez powstania nowotworów, między innymi hipoteza Knudsona i hipoteza wielu uderzeń. W niniejszym modelu wykorzystano podejście wielu uderzeń, zgodnie z którym do transformacji w komórkę nowotworową potrzeba wielu uszkodzeń DNA. W modelu przyjmuje się, że potrzeba ich około od 4 do 10. W związku z tym, prawdopodobieństwo transformacji w komórkę nowotworową (P_{ct}) może zostać opisane przy pomocy następującego równania:

$$P(\xi) = (1 - \exp(-a\xi^n)) \quad (6.2)$$

gdzie:

ξ – Q (ilość uszkodzeń)

n – czynnik skalujący

W przypadku, gdy liczba uszkodzeń jest mniejsza od 4, prawdopodobieństwo to jest praktycznie równe 0, następnie dąży asymptotycznie do 1 dla większej ilości mutacji.

Bardziej ogólna postać równania (6.2) została przedstawiona poniżej.

$$P(\xi) = (1 - \tau)(1 - \exp(-a\xi^n)) + \tau \quad (6.3)$$

gdzie:

ξ – K (wiek komórki)

n i τ – czynniki skalujące

Jest to tak zwana skalowana funkcja sigmoidalna z czynnikiem skalującym τ . Opisuje ona dość dobrze funkcje, które nie zaczynają się w 0, tj. $P(0) = \tau$.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zjawisk zależnych od czasu, czyli de facto od wieku komórki, mogą być opisane właśnie przy pomocy skalowanej funkcji sigmoidalnej. Są to prawdopodobieństwa:

- Śmierci zdrowej komórki z przyczyn naturalnych (P_d);
- Śmierci zmutowanej komórki z przyczyn naturalnych (P_{md});
- Spontanicznej mutacji (P_m);

Prawdopodobieństwo naturalnej reperacji jednego z uszkodzeń (P_r) również zależy od wieku komórki, jednak w przeciwieństwie do wyżej wymienionych prawdopodobieństw, maleje ono wraz z wiekiem komórki. Innymi słowy, im komórka starsza tym ma mniejsze zdolności naprawy uszkodzeń. Proces ten także może zostać opisany przez funkcję sigmoidalną, jednakże w tym przypadku należy skorzystać z jej odwróconej postaci.

$$P(\xi) = \exp(-a\xi^n) \quad (6.4)$$

gdzie:

ξ – K (wiek komórki)

Dla niskich wartości K równanie (6.4) przyjmuje największą wartość i plateau, po czym następuje sigmoidalny spadek: kwasi-liniowy w środkowej części, następnie asymptotycznie dąży do zera.

W prezentowanym modelu, jeżeli w komórce uszkodzonej nastąpi reperacja uszkodzeń, to ich liczba spada o 1. W przypadku gdy komórka posiadała tylko jedno uszkodzenie, wtedy status komórki automatycznie zmienia się z uszkodzonej na zdrową.

6f. Odpowiedź adaptacyjna

Zjawisko odpowiedzi adaptacyjnej dotyczy komórek, które zostały wcześniej napromienione niską dawką promieniowania. Powoduje to między innymi obniżenie negatywnego skutku kolejnej, większej dawki promieniowania, jak też generalnie zwiększenie zdolności samonaprawy. W prezentowanym modelu założono, że zającie odpowiedzi

adaptacyjnej powoduje zmniejszenie liczby uszkodzeń o jeden, jeżeli komórka posiadała więcej niż jedno uszkodzenie. W przypadku gdy liczba uszkodzeń wynosiła 1, wtedy jej status zostaje zmieniony z uszkodzonej na zdrową. To, czy odpowiedź adaptacyjna wystąpi czy też nie, zależy nie tylko od wielkości dawki, którą została napromieniona komórka, ale również od wieku komórki oraz od czasu, który upłynął od napromienienia. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej od pojedynczego trafienia przez promieniowanie może być opisane rozkładami prawdopodobieństw zależnymi od dawki (6.5) oraz od wieku komórki (6.6).

$$P(D) = \alpha_1 D^\nu e^{-\alpha_2 D} \quad (6.5)$$

$$P(K) = \alpha_4 K^\mu e^{-\alpha_3 K} \quad (6.6)$$

Aby połączyć powyższe równania w jedno, zależne od dawki (D) i wieku komórki (K), należy znaleźć maksimum P(K) i podstawić do równania P(D). W ten sposób otrzymuje się:

$$P(D, K) = \alpha_1 \frac{\alpha_3^\mu}{\mu} D^\nu e^{\mu - \alpha_2 D - \alpha_3 K} \quad (6.7)$$

Powyższe prawdopodobieństwo dotyczy tylko jednorazowego napromienienia komórki dawką D w danym kroku K. Zarówno w rzeczywistości, jak i w programie komórka przez całe swoje życie jest narażona na promieniowanie o różnej wielkości dawki na krok. Prawdopodobieństwo odpowiedzi adaptacyjnej w przypadku wielu różnych dawek promieniowania rozłożonych w czasie wynosi:

$$P_a = \sum_{k=0}^K P(D_k, K, k) \quad (6.8)$$

$$P_a = \sum_{k=0}^K \alpha_1 \frac{\alpha_3^2}{4} D_k^2 (K - k)^2 e^{2 - \alpha_2 D_k - \alpha_3 (K - k)} \quad (6.9)$$

gdzie:

K – aktualny wiek komórki

D_k – wartość dawki, którą została napromieniona komórka w kroku k

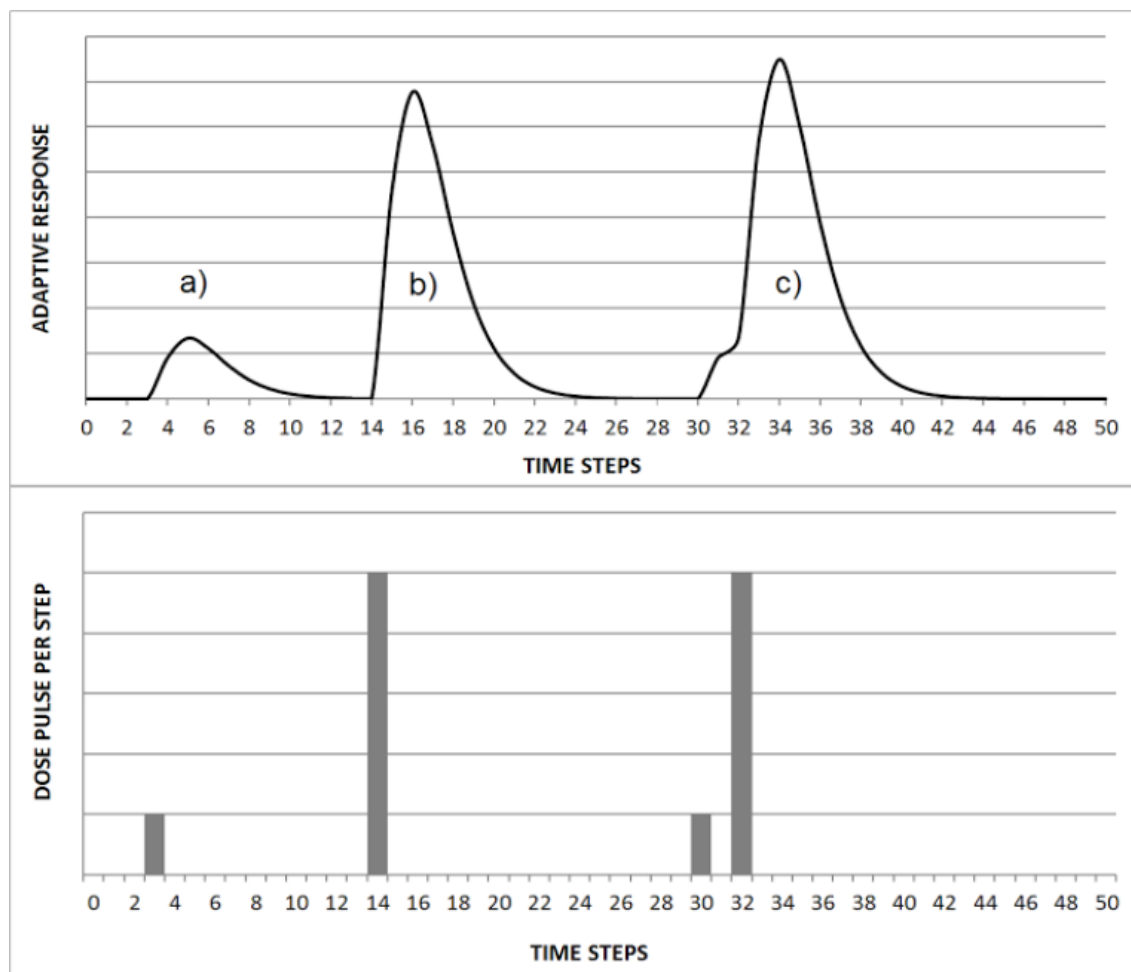
k – wiek komórki, w którym została napromieniona (w przeszłości)

$\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – czynniki skalujące

W programie każda komórka ma przypisaną tablicę, w której zapisywane są informacje dotyczące wartości dawki, którą została napromieniona komórka. Dzięki temu można obliczyć prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej, P_a dla konkretnej komórki dla całej historii napromienienia. Innymi słowy, aby obliczyć prawdopodobieństwo P_a dla konkretnej komórki, należy przeszukać tablicę, w której przechowywane są informacje na temat dawki, którą została napromieniona komórka i jeżeli dawka była większa od 0, wtedy obliczane jest P(D,K). P_a otrzymuje się sumując P(D,K) obliczone dla wszystkich kroków życia komórki. Jeżeli prawdopodobieństwo jest spełnione w drzewie prawdopodobieństw (wybrana dana gałąź), wtedy liczba uszkodzeń zostaje zmniejszona o 1.

Na rys.6.9 przedstawiony został przykładowy wykres zależności prawdopodobieństwa wystąpienia efektu odpowiedzi adaptacyjnej od wartości dawki jednorazowej. Jak widać w przypadku, gdy pomiędzy dawkami jest krótki odstęp czasu prawdopodobieństwo

wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej jest większe niż w przypadku dwóch pojedynczych dawek, pomiędzy którymi odstęp jest większy.



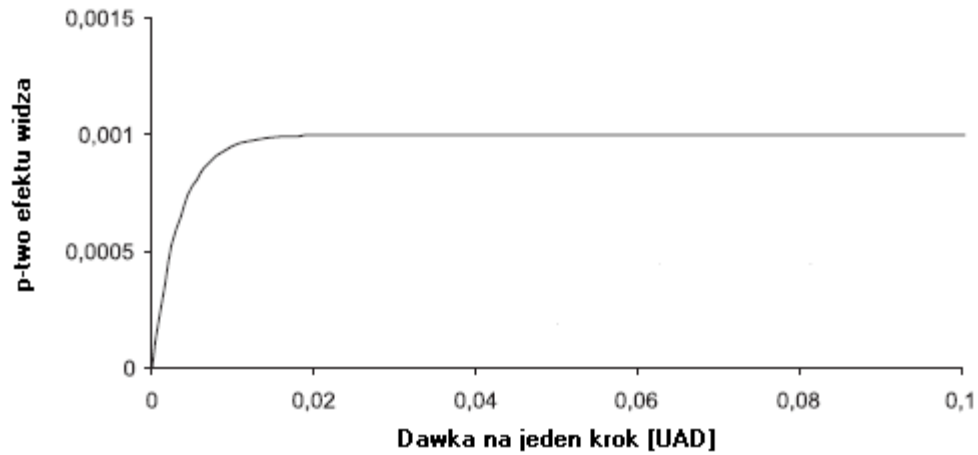
Rys. 6.9: Przykładowy wykres zależności prawdopodobieństwa wystąpienia efektu odpowiedzi adaptacyjnej od dawki jednorazowej. (a) jednorazowy mały impuls (b) jednorazowy silniejszy impuls (c) dwa impulsy w krótkim odstępie czasu [24].

6g. Efekt sąsiedztwa

Efekt sąsiedztwa niesie ze sobą zarówno pozytywne jak i negatywne skutki. Na potrzeby modelu pozytywne skutki zostały pominięte (pesymizacja skutków napromienienia) i brane są pod uwagę tylko negatywne, które polegają na pojawieniu się dodatkowego uszkodzenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia efektu sąsiedztwa, P_b inaczej zwanego efektem widza, jest przedstawione za pomocą rozkładu prawdopodobieństwa zależnego od dawki:

$$P_b = \beta_1(1 - \exp(-\beta_2 D)) \quad (6.10)$$

Jest to rozkład kwasi – liniowy ze stałą skalującą, wysycający się dla pewnej wartości dawki (D).



Rys. 6.10: Rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia efektu sąsiedztwa [24].

Na rys. 6.10 przedstawiony został wykres zależności prawdopodobieństwa wystąpienia efektu sąsiedztwa od dawki dla parametrów, których wartości wynoszą $\beta_1 = 0,001$ i $\beta_2 = 300$. Początkowo prawdopodobieństwo rośnie liniowo, następnie asymptotycznie dąży do określonej, maksymalnej wartości, przy której się wysyca. Zależność ta jest zgodna z danymi eksperymentalnymi.

W toku rutynowego działania programu brana jest w danym kroku pod uwagę i -ta komórka. Dla owej i -tej komórki sprawdzane jest standardowo drzewo prawdopodobieństw, gdzie prawdopodobieństwo wystąpienia efektu sąsiedztwa dla tej właśnie komórki jest opisane wzorem (6.10).

Innymi słowy wzór (6.10) określa prawdopodobieństwo, czy w danym kroku czasowym dojdzie w ogóle do zainicjowania efektu sąsiedztwa przez i -tą komórkę.

Idąc dalej: i -ta komórka, która właśnie zainicjowała efekt sąsiedztwa (prawdopodobieństwo P_b zostało spełnione) wysyła sygnał do sąsiadujących komórek. Teraz sprawdzane jest czy u któregoś z sąsiadów wystąpi efekt sąsiedztwa. I tak, dla j -tej komórki (gdzie $i \neq j$) efekt sąsiedztwa zajdzie tylko wtedy, jeśli spełnione jest prawdopodobieństwo:

$$P_b(r) = \frac{const}{r!} \quad (6.11)$$

Gdzie r to odległość pomiędzy komórką j (czyli tą, gdzie efekt sąsiedztwa ma wystąpić), a komórką i (czyli tą, która inicjuje efekt sąsiedztwa). Czynniki $\frac{1}{r!}$ pochodzą z rozkładu Poissona.

W praktyce program komputerowy używa pętli po wszystkich komórkach i dla każdej z nich z osobna sprawdzany jest warunek dany wzorem (6.11). Oczywiście z wyjątkiem komórki i , która jest wyjęta z tej pętli. Dzięki temu efekt sąsiedztwa wystąpi tylko w najbliższych sąsiadach komórki i , gdyż dla odleglejszych komórek prawdopodobieństwo dane wzorem (6.11) będzie w praktyce zerowe.

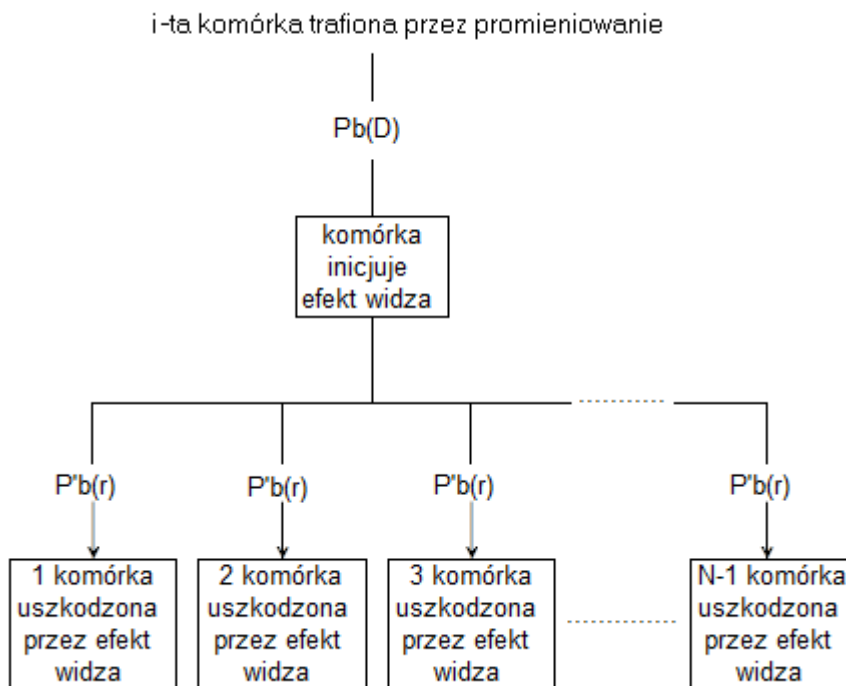
W efekcie końcowym kilka komórek może zostać uszkodzonych w wyniku zajścia efektu sąsiedztwa, gdyż każda j -ta komórka jest analizowana niezależnie. Oczywiście

prawdopodobieństwo zajścia efektu dla j -tej komórki dane jest iloczynem wzorów (6.10) i (6.11):

$$P_b(D, r) = \frac{\beta_1'}{r!} (1 - \exp(-\beta_2 D)) \quad (6.12)$$

Skutkiem zajścia efektu sąsiedztwa dla j -tej komórki jest wzrost jej umownej liczby uszkodzeń o jeden.

Na rys. 6.11 przedstawiony został wycinek schematu blokowego całego algorytmu uwzględniający dokładnie rozrysowany algorytm zajścia efektu sąsiedztwa.



Rys. 6.11: Schemat blokowy algorytmu efektu sąsiedztwa.

7. Analiza wyników

7a. Parametry wejściowe modelu

W tabeli 7.1 przedstawione zostały wartości parametrów wejściowych wraz z ich krótkim opisem.

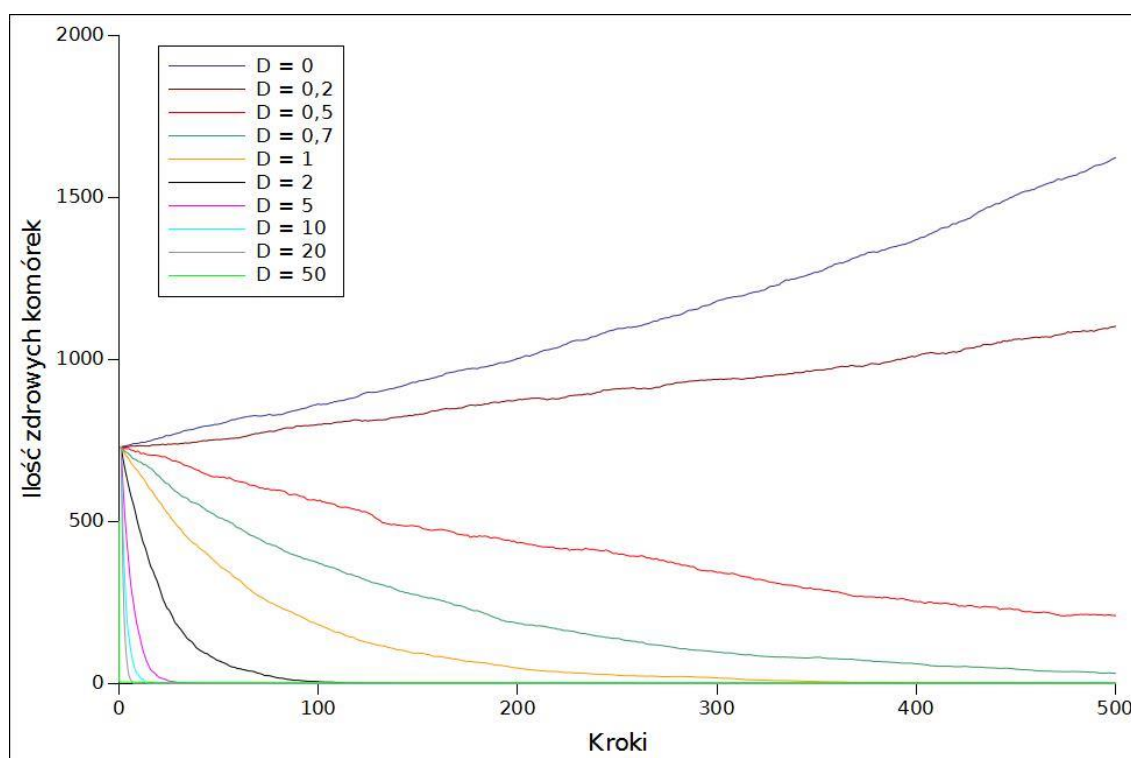
Tabela 7.1: Wartości parametrów wykorzystywanych w symulacjach [24].

	Opis	Równanie	Wartości
P_{hit}	Prawdopodobieństwo trafienia komórki przez promieniowanie.	$1 - e^{-const D}$	$const = 0,04$
P_d	Prawdopodobieństwo śmierci zdrowej komórki z przyczyn naturalnych.	$(1 - \tau)(1 - e^{-aK^n}) + \tau$	$\tau = 0,002$ $a = 3 \cdot 10^{-7}$ $n = 3$
P_{md}	Prawdopodobieństwo śmierci uszkodzonej komórki z przyczyn naturalnych.	$(1 - \tau)(1 - e^{-aK^n}) + \tau$	$\tau = 0,003$ $a = 7 \cdot 10^{-7}$ $n = 3$
P_{cd}	Prawdopodobieństwo śmierci komórki nowotworowej z przyczyn naturalnych.	$const$	$const = 0,001$
P_s	Prawdopodobieństwo podziału zdrowej komórki.	$const$	$const = 0,004$
P_{ms}	Prawdopodobieństwo podziału uszkodzonej komórki.	$const$	$const = 0,002$
P_{cs}	Prawdopodobieństwo podziału komórki nowotworowej.	$const$	$const = 0,003$
P_m	Prawdopodobieństwo spontanicznej mutacji w komórce.	$(1 - \tau)(1 - e^{-aK^n}) + \tau$	$\tau = 4 \cdot 10^{-4}$ $a = 10^{-8}$ $n = 3$
P_r	Prawdopodobieństwo naturalnej reperacji jednej mutacji w komórce.	δe^{-aK^n}	$\delta = 10^{-4}$ $a = 10^{-5}$ $n = 4$
P_b	Prawdopodobieństwo zajścia efektu widza.	$\beta_1(1 - e^{-\beta_2 D})$	$\beta_1 = 0,001$ $\beta_2 = 300$
P_a	Prawdopodobieństwo zajścia efektu odpowiedzi adaptacyjnej.	$\sum_{k=0}^K \alpha_1 \frac{\alpha_3^2}{4} D_k^2$ $(K - k)^2 e^{2 - \alpha_2 D_k - \alpha_3 (K - k)}$	$\alpha_1 = 1$ $\alpha_2 = 100$ $\alpha_3 = 1$
P_{rm}	Prawdopodobieństwo powstania mutacji w wyniku napromienienia komórki.	$1 - e^{-const D}$	$const = 0,5$
P_{rc}	Prawdopodobieństwo transformacji	$1 - e^{-aQ^n}$	$a = 10^{-4}$

	komórki uszkodzonej w komórkę nowotworową.		$n = 5$
P_{rd}	Prawdopodobieństwo nagłej śmierci komórki w wyniku precyzyjnego trafienia.	$1 - e^{-const D}$	$const = 6 \cdot 10^{-5}$
P_{crd}	Prawdopodobieństwo śmierci komórki nowotworowej w związku z jej podwyższoną radioczułością.	$1 - e^{-const D}$	$const = 0,003$

7b. Stała wartość dawki promieniowania

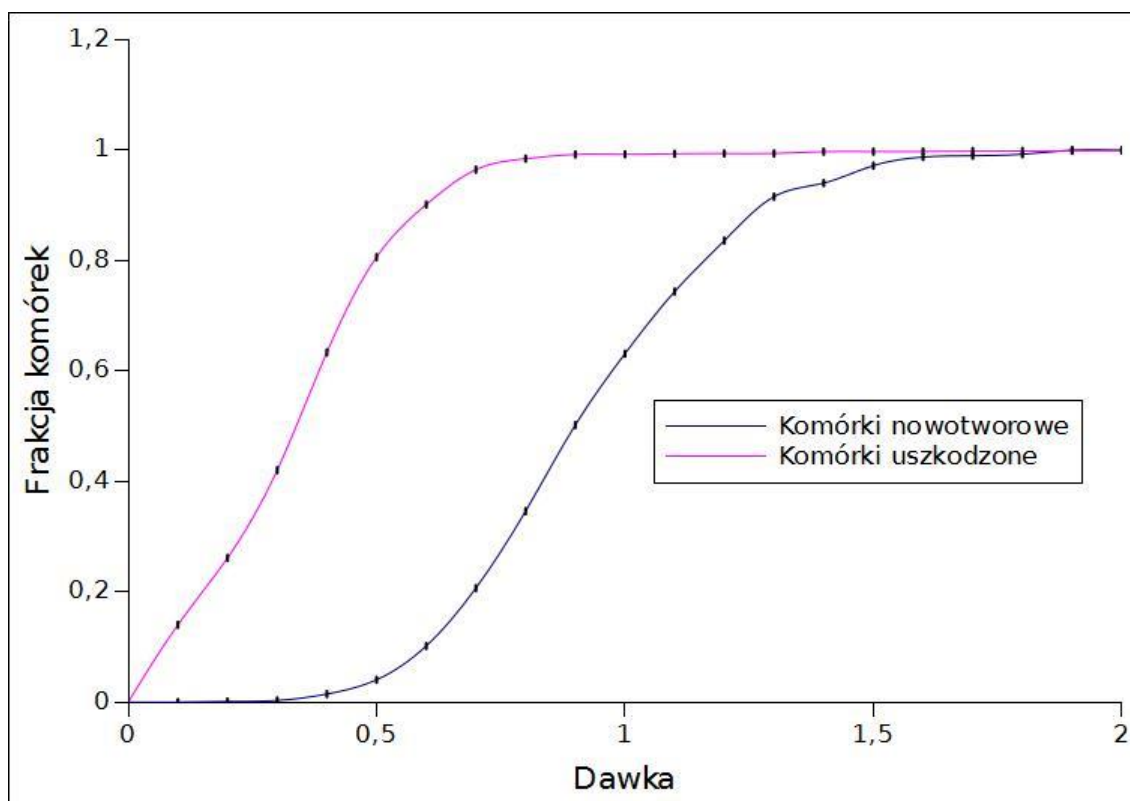
W celu sprawdzenia poprawności prezentowanego modelu należy sprawdzić reakcję zdrowych komórek na różne dawki promieniowania jonizującego. W tym celu przeprowadzone zostały symulacje, w których $N = 700$ zdrowych komórek przez wszystkie 500 kroków napromieniano jednakową wartością dawki/krok. Parametry zastosowane w symulacji zostały przedstawione w tabeli 7.1. Wartości stałej dawki, którą były napromieniane komórki zmienia się dla różnych symulacji od 0 UAD/krok do 50 UAD/krok, gdzie UAD (Unit of Absorbed Dose) jest jednostką dawki, wyrażoną w Gy. Jej dokładne określenie może odbyć się dopiero w wyniku przeprowadzenia kalibracji modelu na danych eksperymentalnych.



Rys. 7.1: Wykres zależności liczby zdrowych komórek od czasu, dla różnej wartości stałej dawki na krok.

Na wykresie z rys. 7.1 przedstawiona została zależność liczby zdrowych komórek od czasu dla różnych wartości stałej dawki promieniowania jonizującego. W przypadku, gdy wartość dawki promieniowania wynosiła 0 UAD/krok zauważalny jest rozwój organizmu, czyli wzrost liczby zdrowych komórek. Jest on związany z naturalnym podziałem komórek oraz stosunkowo niskim prawdopodobieństwem zajęcia procesów uszkodzających komórki. Dla dawki równej 0,2 UAD/krok rozwój organizmu również jest zauważalny, jednakże jest on zdecydowanie niższy niż w przypadku braku dawki. W momencie zwiększenia wartości dawki do 0,5 UAD/krok liczba zdrowych komórek zaczyna spadać i pojawia się coraz więcej komórek uszkodzonych i nowotworowych, co zostanie przedstawione w dalszej części pracy. Gdy wartość dawki, którą naświetlane były komórki przekracza 1 UAD/krok liczba komórek zdrowych po pewnym czasie, który jest tym mniejszy im wyższa jest wartość dawki/krok spada do zera. Dla dawki powyżej 5 UAD/krok wystarczy zaledwie kilkanaście kroków czasowych aby zniszczyć wszystkie zdrowe komórki.

Drugim sposobem sprawdzenia poprawności prezentowanego modelu była wspomniana analiza frakcji komórek uszkodzonych oraz nowotworowych. W tym celu stworzone zostały wykresy zależności stosunku komórek uszkodzonych oraz nowotworowych do wszystkich komórek, od dawki. Każdy punkt krzywej to oddzielna, niezależna symulacja, w której 700 zdrowych komórek było napromieniane stałą dawką promieniowania przez 300 kroków czasowych. Wartość dawki dla symulacji zmieniała się od 0 UAD/krok do 2 UAD/krok. Wartość parametrów użytych w symulacji przedstawione zostały w tabeli 7.1.



Rys. 7.2: Wykres zależności frakcji komórek uszkodzonych i nowotworowych od wartości dawka/krok.

W przypadku komórek nowotworowych, dla niskich wartości dawki, tj. od 0 UAD/krok do 0,5 UAD/krok można zauważyć bardzo powolny, liniowo – kwadratowy wzrost frakcji komórek nowotworowych. Gdy wartość dawki przekracza 0,6 UAD/krok liczba komórek nowotworowych gwałtownie rośnie. Jest to związane ze zwiększeniem liczby mutacji w komórkach, co z kolei prowadzi do transformacji w komórki nowotworowe. Następnie od dawki 1,3 UAD/krok zaczyna się wysycać i osiągać wartość maksymalną. W całym zakresie dawki krzywa przyjmuje kształt sigmoidy.

W przypadku komórek uszkodzonych od dawki 0 UAD/krok do dawki około 0,5 UAD/krok zauważalny jest gwałtowny wzrost frakcji komórek uszkodzonych. Następnie dla wartości powyżej 0,6 UAD/krok ich liczba osiąga maksymalną wartość, która nie zmienia się z dalszym wzrostem dawki promieniowania.

Obie krzywe mają bardzo zbliżony kształt, z tą różnicą, że w zakresie niskich dawek, w przypadku komórek uszkodzonych zauważalny jest liniowy wzrost ich liczby, w przypadku komórek nowotworowych zaś, jest on bardzo powolny. Jest to związane z tym, że do transformacji w komórkę nowotworową konieczne jest nagromadzenie mutacji w komórce oraz wpływ efektów niebezpośrednich takich, jak efekt widza, czy odpowiedź adaptacyjna. Pomimo iż zależność dawka – uszkodzenia jest liniowa dla średnich i niskich dawek, bezpośrednio nie przekłada się to na efekt nowotworowy, który jest nieliniowy. Inaczej mówiąc, przejście od komórki uszkodzonej przez promieniowanie do komórki nowotworowej jest procesem złożonym i silnie nieliniowym. Ponadto ryzyko wystąpienia nowotworu jednoznacznie nie jest opisane linią prostą, proporcjonalną do otrzymanej dawki.

7c. Dawki jednorazowe

W tym rozdziale przetestowany zostanie efekt odpowiedzi adaptacyjnej. W tym celu przeprowadzono cztery niezależne symulacje, w których wartość parametrów α (wzór 6.9) została zmieniona odpowiednio na $\alpha_1 = 150$, $\alpha_2 = 15$, $\alpha_3 = 0,2$. Wartości pozostałych parametrów przedstawione zostały w tabeli 7.1. W symulacjach naświetlano 700 zdrowych komórek różnymi dawkami promieniowania odpowiednio przez 500 i 1000 kroków czasowych. Z danych otrzymanych w wyniku tych symulacji wygenerowane zostały wykresy zależności liczby mutacji we wszystkich komórkach od czasu.

W pierwszej symulacji 700 zdrowych komórek było naświetlane dawką (a dokładniej mocą dawki), której wartość wynosiła 0,0 UAD/krok. Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu został przedstawiony na rys. 7.3.

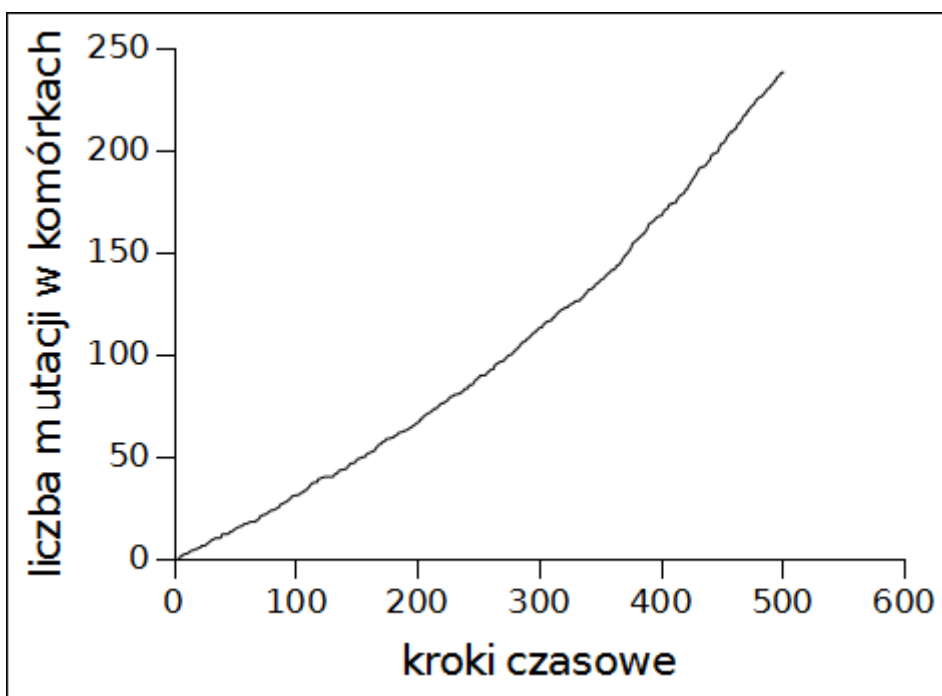
W drugiej symulacji w piątym kroku czasowym zastosowano jednorazową dawkę promieniowania, której wartość wynosiła 0,3 UAD/krok. W pozostałych krokach dawka była równa 0,0 UAD/krok. Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu został przedstawiony na rys. 7.4.

W trzeciej symulacji w piątym kroku czasowym zastosowano jednorazową dawkę promieniowania, której wartość wynosiła 3 UAD/krok. W pozostałych krokach dawka była równa 0,0 UAD/krok. Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu został przedstawiony na rys. 7.5.

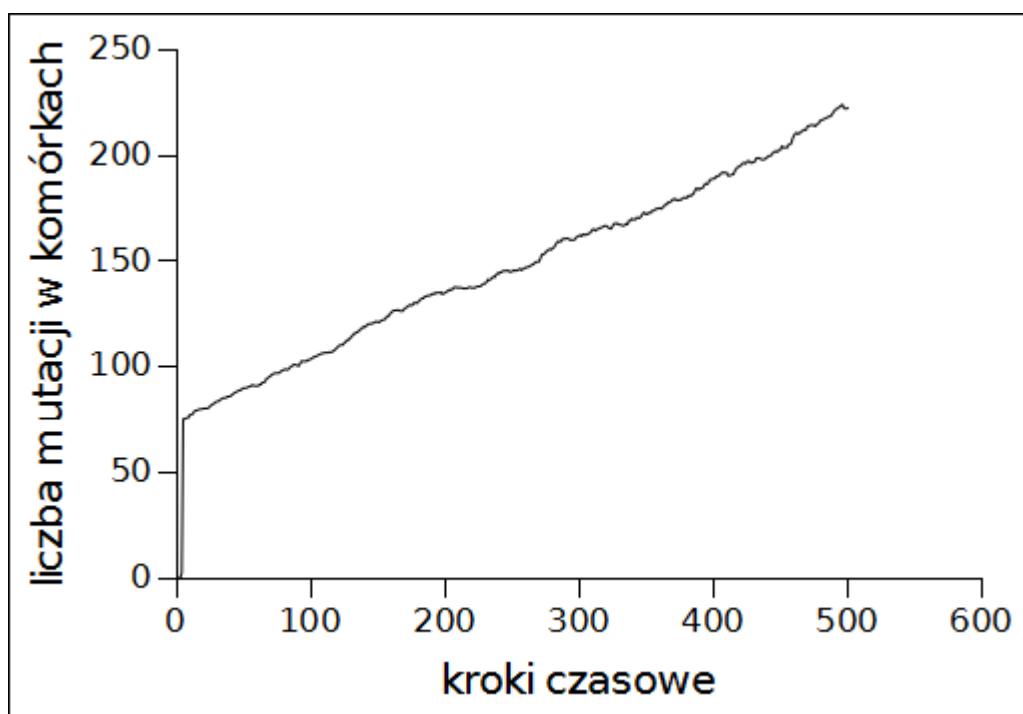
W czwartej symulacji zastosowano dwie jednorazowe dawki, pierwszą z nich w piątym kroku czasowym i jej wartość wynosiła 0,3 UAD/krok, następnie w dziesiątym kroku czasowym

i jej wartość wynosiła 3 UAD/krok. W pozostałych krokach czasowych wartość dawki wynosiła 0,0 UAD/krok. Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu został przedstawiony na rys. 7.6.

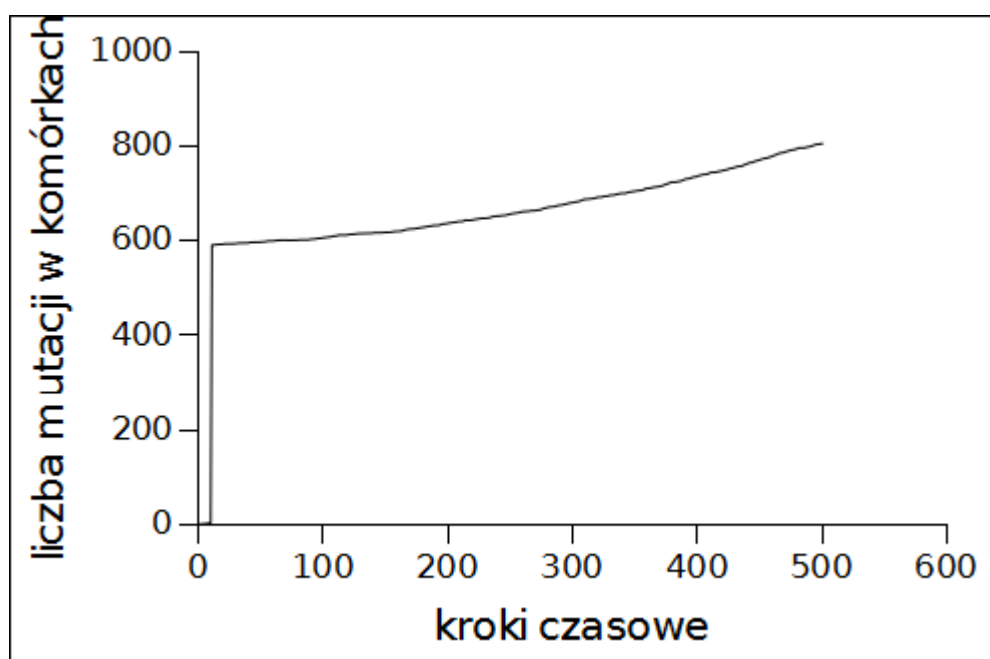
W piątej symulacji, tak jak w przypadku czwartej, zastosowano dwie jednorazowe dawki o wartości 0,3 UAD/krok oraz 3 UAD/krok, jednakże czas pomiędzy tymi dawkami wynosił 200 kroków czasowych, a całkowity czas trwania symulacji wynosił 1000 kroków czasowych. Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu został przedstawiony na rys. 7.7.



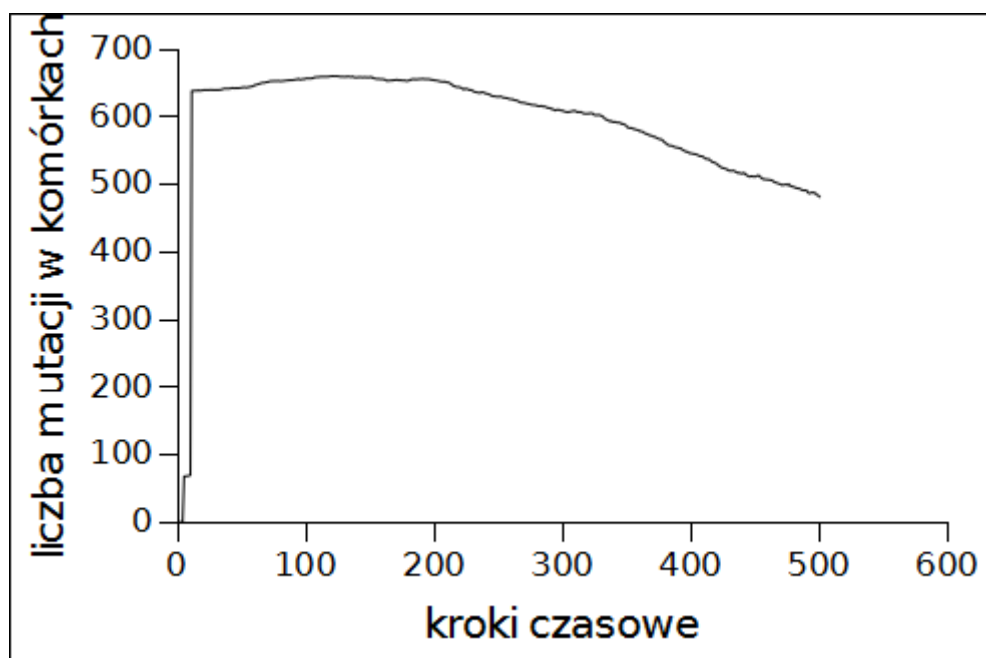
Rys. 7.3: Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok



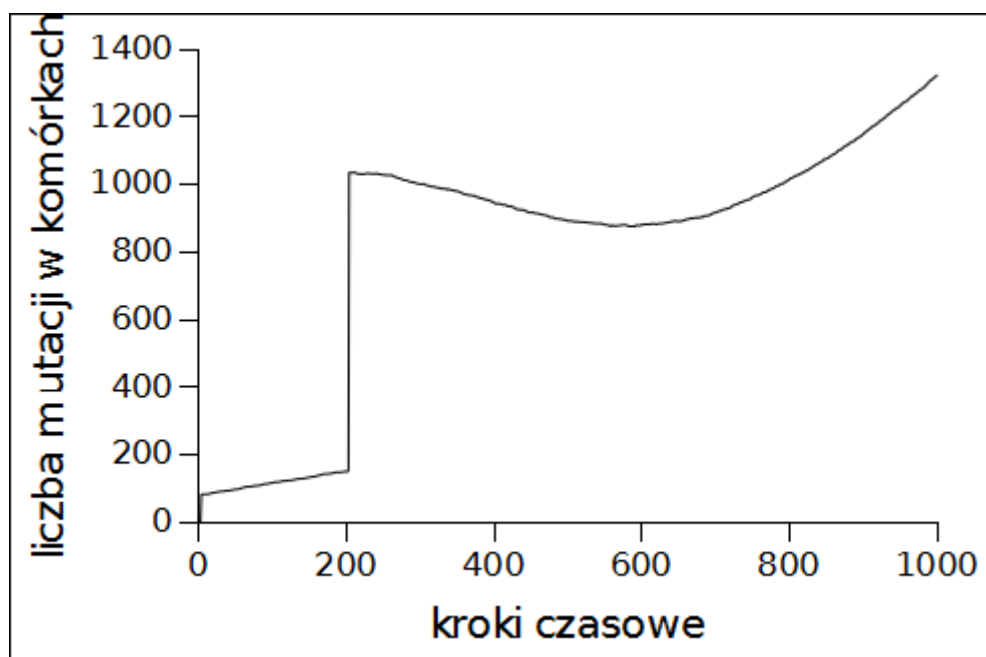
Rys. 7.4: Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dawki jednorazowej w 5 kroku czasowym równej 0,3 UAD.



Rys. 7.5: Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dawki jednorazowej w 5 kroku czasowym równej 3,0 UAD.



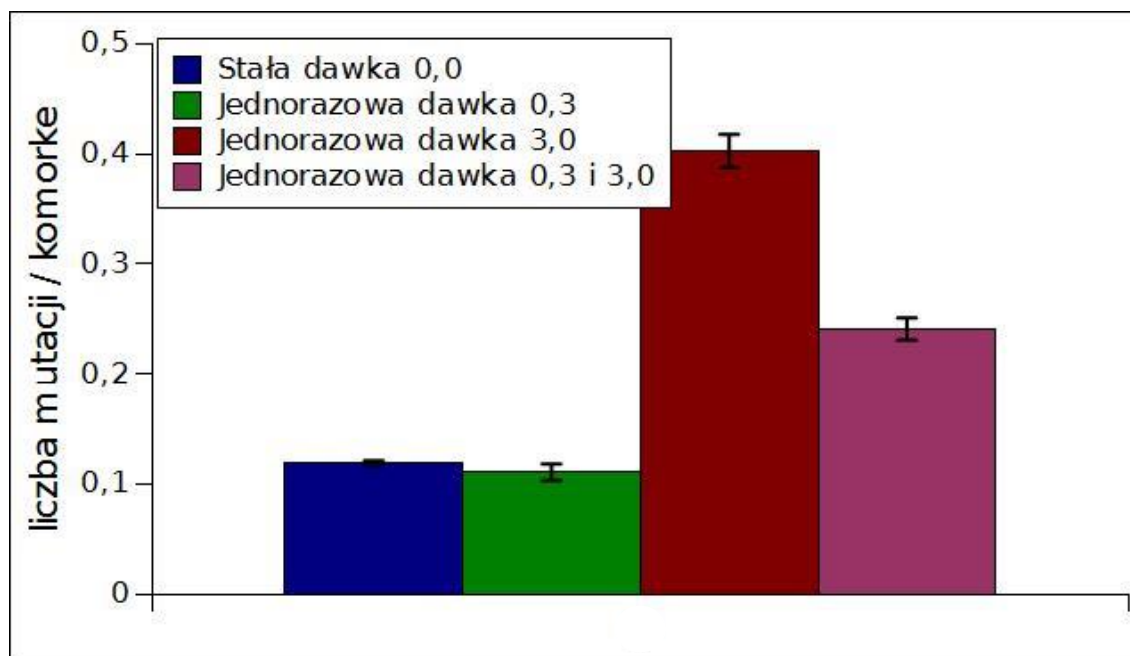
Rys. 7.6: Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dwóch dawek jednorazowych w 5 kroku czasowym, której wartość wynosiła 0,3 UAD i w 10 kroku czasowym, której wartość wynosiła 3 UAD.



Rys. 7.7: Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dwóch dawek jednorazowych w 5 kroku czasowym, której wartość wynosiła 0,3 UAD i w 10 kroku czasowym, której wartość wynosiła 3 UAD.

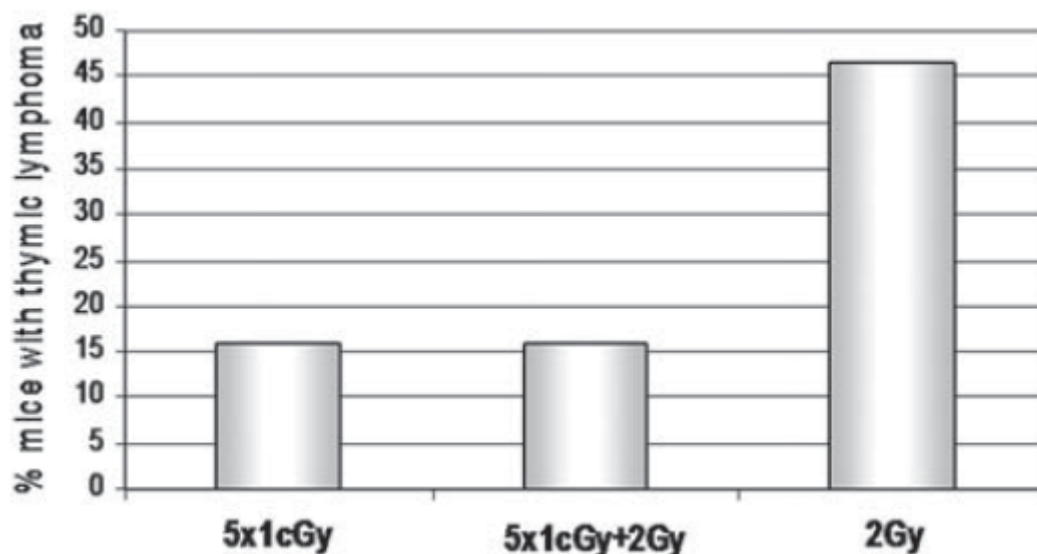
Jak można zauważyć w przypadku pierwszej, drugiej i trzeciej symulacji wzrost liczby mutacji w komórkach jest proporcjonalny do dawki. W czwartej symulacji przed większą dawką promieniowania została użyta mniejsza dawka wywołująca efekt odpowiedzi adaptacyjnej.

Dawka wyzwalająca ten efekt nosi nazwę priming dose. Mianowicie zaraz po jednorazowej dawce 3 UAD/krok widać gwałtowny wzrost liczby mutacji do około 700, jednakże w wyniku odpowiedzi adaptacyjnej oraz naturalnych mechanizmów reperacji związanych z młodym wiekiem komórek, liczba mutacji stopniowo maleje. Porównanie końcowych liczb mutacji w komórkach dla wszystkich czterech symulacji zostało przedstawione na rys. 7.8.



Rys. 7.8: Wykres zależności końcowej liczby mutacji (tj. w kroku nr. 500) w komórkach dla wszystkich czterech symulacji.

Otrzymane wyniki mogą zostać porównane do wyniku eksperymentu [24], w którym 50 myszy było naświetlane różnymi dawkami promieniowania. Pierwsza grupa została naświetlona dawką 2 Gy, druga przed naświetleniem dawką 2 Gy przez pięć kolejnych dni była naświetlana dawką 1 cGy. Ostatnia grupa była naświetlana przez 5 kolejnych dni dawką równą 1 cGy. Poniżej przedstawiony został wykres zależności odsetka myszy, u których zaobserwowano chłoniaka grasicy we wszystkich trzech sytuacjach.



Rys. 7.9: Wykres zależności odsetka myszy, u których zaobserwowano chłoniaka grasicy przy naświetlaniu różnymi dawkami promieniowania [25].

W przypadku jednorazowej dawki równej 2 Gy chłoniak grasicy był zaobserwowany u ponad 45% myszy. W przypadku napromienienia pięcioma dawkami adaptacyjnymi 1 cGy przez 5 kolejnych dni poprzedzających napromienienie 2 Gy, chłoniak grasicy odnotowany był tylko wśród 15% myszy.

Wyniki uzyskane w symulacji (rys. 7.8) są porównywalne do efektów zaobserwowanych w powyższym eksperymencie (rys. 7.9).

Efekt odpowiedzi adaptacyjnej utrzymuje się przez określony czas od momentu naświetlenia dawką, która go wywołuje. Co więcej efekty te są potęgowane dla pierwszych kilkudziesięciu-kilkuset kroków poprzez naturalne mechanizmy naprawy (prawdopodobieństwo P_r), gdyż wówczas w kolonii dominują komórki młode, a więc mające wysokie wartości P_r (równanie 6.4). W celu sprawdzenia czy wspomniane efekt działają poprawnie, przeprowadzona została piąta symulacja. Analizując wykres przedstawiony na rys.7.7 można zauważyć, że zmniejszenie liczby mutacji w komórkach wywołane odpowiedzią adaptacyjną występuje tylko do 600 kroku, następnie liczba mutacji znowu wzrasta (przy zadanych parametrach). Wyniki tej symulacji potwierdzają poprawność prezentowanego modelu.

Zgodnie z równaniem (6.9) prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej zależy od trzech parametrów α_1 , α_2 i α_3 , z czego α_1 i α_3 można sprowadzić do jednego wyrażenia w postaci $\frac{\alpha_1 \alpha_3^2}{4}$. W trakcie przeprowadzania symulacji oszacowano graniczne wartości parametrów α , dla których efekt odpowiedzi adaptacyjnej występuje, a dla których nie. Na wykresie 7.10 przedstawiona została zależność parametru α_2 od ujednoliconego parametru $\frac{\alpha_1 \alpha_3^2}{4}$. Za pomocą programu Origin, metodą najmniejszych kwadratów [25], do punktów na wykresie dopasowana została funkcja, która jest opisana wzorem:

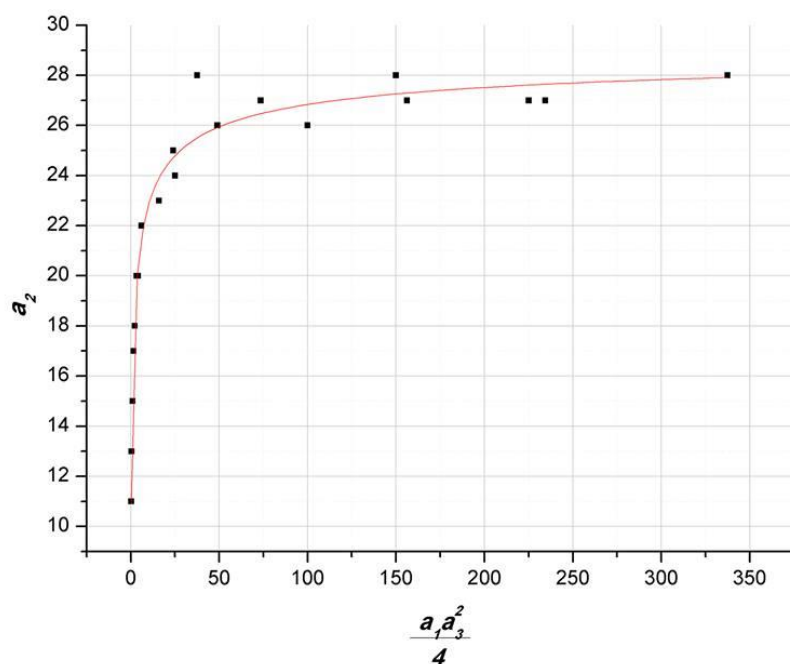
$$(7.1)$$

$$y = \alpha_1$$

$$x = \frac{\alpha_1 \alpha_3^2}{4}$$

$$R^2 = 0,976$$

Dla wartości znajdujących się pod krzywą efekt odpowiedzi adaptacyjnej występuje i ma wpływ na wyniki symulacji. Dla wartości znajdujących się powyżej krzywej efekt odpowiedzi adaptacyjnej nie występuje.



Rys. 7.10: Wykres zależności parametrów α_2 od ujednoliconego parametru $\frac{\alpha_1 \alpha_3^2}{4}$. Przy czym punkty na wykresie to wartości graniczne, dla których występuje efekt odpowiedzi adaptacyjnej.

Zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 6.6, pojedyncza komórka w wyniku napromienienia może inicjować uszkodzenia w sąsiadujących komórkach. Jednakże pojawia się pytanie jak dużo komórek może zostać uszkodzonych przez jedną komórkę? Aby móc odpowiedzieć na to pytanie przeprowadzono 100 niezależnych symulacji, w których 700 zdrowych komórek było napromieniane w warunkach stałej mocy dawki (dawki na krok), a jej wartość wynosiła 1UAD/krok. Wartości parametrów użytych podczas symulacji przedstawione

zostały w tabeli 7.1. Podczas każdej symulacji program zliczał liczbę komórek, które były uszkodzane podczas pojedynczego efektu sąsiedztwa, następnie obliczona została średnia ze wszystkich wyników. Otrzymany wynik to 5 ± 4 , przy czym niepewność stanowi jedno odchylenie standardowe.

Zgodnie z równaniem (7.13) prawdopodobieństwo wystąpienia efektu sąsiedztwa zależy od dwóch parametrów β_1 i β_2 . Jednakże pojawia się pytanie dla jakich wartości tych parametrów efekt sąsiedztwa wystąpi, dla których będzie miał znaczący wpływ na otrzymywane wyniki oraz, dla których nie wystąpi on w ogóle? Aby to sprawdzić przeprowadzone zostały symulacje dla różnych wartości parametrów β , w trakcie których program automatycznie zliczał liczbę wystąpień efektu sąsiedztwa. Na podstawie otrzymanych wyników stworzony został wykres zależności współczynników β_1 i β_2 . Dla każdej wartości parametru β_1 znaleziono graniczną wartość parametru β_2 , dla której efekt widza wystąpi. Używając programu Origin, do otrzymanych wartości punktów, metodą najmniejszych kwadratów [25] dopasowano funkcję, która jest opisana wzorem:

$$\ln(y) = -0,876 \ln(x) - 6,197 \quad (7.2)$$

gdzie:

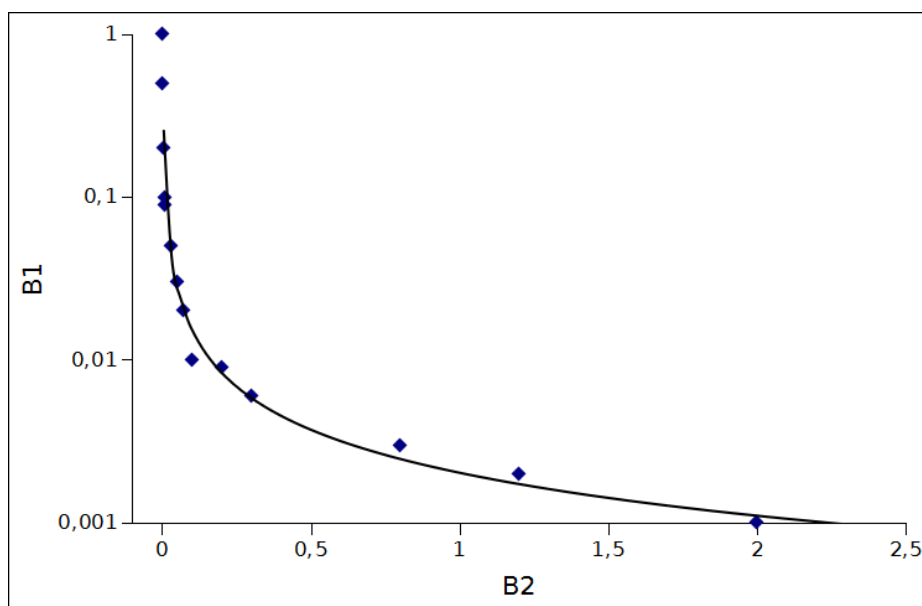
$$y = \beta_1$$

$$x = \beta_2$$

Przy czym parametr jakości dopasowania wynosi [26]:

$$R^2 = 0,993$$

Tak więc ustalając wyższą wartość parametru niż wartość graniczna (wartość powyżej krzywej), efekt widza będzie miał wpływ na wyniki. W przypadku wartości niższej (wartość poniżej krzywej) efekt widza praktycznie nie wystąpi.



Rys. 7.11: Wykres zależności parametrów β_1 i β_2 . Punkty na wykresie to graniczne wartości, dla których występuje efekt sąsiedztwa.

8. Wnioski

Celem niniejszej pracy inżynierskiej, której tematem jest „Modelowanie odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo”, było zmodyfikowanie istniejącego już modelu oraz stworzenie interfejsu graficznego do obsługi programu. Wprowadzone zmiany to:

- Przetworzenie grupy komórek w postaci sześcianu;
- Nowe podejście do efektu sąsiedztwa.

Wygląd interfejsu graficznego oraz dokładny opis modelu znajdują się w rozdziale 6b.

Ponadto przeprowadzono symulacje, które miały na celu przetestowanie poprawności modelu. Ich wyniki pokrywają się z danymi eksperymentalnymi, co potwierdza, że program działa właściwie. Rezultaty zostały przedstawione w rozdziale 7a i 7b.

Kolejnym zadaniem które należało zrealizować było oszacowanie współczynników w rozkładzie prawdopodobieństwa efektu sąsiedztwa (6.10) oraz w rozkładzie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi adaptacyjnej (6.9). Wyniki wraz z wykresami zostały zaprezentowane w rozdziałach 7b oraz 7c.

W przyszłości planowana jest dalsza rozbudowa modelu o kolejne efekty oraz dokładniejsze dopasowanie parametrów prawdopodobieństw opisujących wystąpienie poszczególnych zjawisk. Pozwoli to na lepszą ocenę wpływu promieniowania jonizującego na człowieka.

Podsumowując, wszystkie zadania związane z realizacją niniejszej pracy zostały wykonane pomyślnie. Ponadto wyniki zaprezentowane w pracy były częściowo przedstawione na 12 międzynarodowej konferencji LOWRAD „The Effects of Low Doses and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health and Biotopes” w grudniu 2016 r. w Warszawie w wykładzie pt „The Monte Carlo simulation of the adaptive response effect in irradiated cells”.

Dodatek

Program symulujący odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo został napisany w środowisku Java. W tabeli 9.1 znajduje się kod źródłowy programu ze wszystkimi funkcjami oraz pełnym drzewem prawdopodobieństw.

Tabela 9.1 Kod źródłowy programu symulującego odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące..

```
import java.util.Random;

public class Model {
    static int K;
    static double D;
    static int n;
    static int nn;
    static double[][][][] tablica = new double[nn][nn][nn][4][K];
    static double[] dawka = new double[1000];
    static double PHit, PD, PMD, PM, PR, PA, PRM, PRC, PRD, PCRD,
    PB1, PA1;
    static double losowa, losowa1, losowa2, losowa3;
    double const_PHIT, b1_PB, b2_PB, t_PD, a_PD, n_PD, t_PMD, a_PMD,
    n_PMD, t_PM, a_PM, n_PM, q_PR, a_PR, n_PR, const_PRM, a_PRC,
    n_PRC, const_PRD, const_PCRD, a1_PA, a2_PA, a3_PA;
    static double PCD
    static double PS;
    static double PMS;
    static double PCS;
    public double Phit()
    {
        PHit = 1 - Math.exp(-const_PHIT*D);
        return PHit;
    }
    public double Pb1()
    {
        PB1 = b1_PB*(1-Math.exp(-b2_PB*D));
        return PB1;
    }
    public double Pd(int a, int b, int c)
    {
        PD = (1-t_PD)*(1-Math.exp(-a_PD
        *Math.pow(tablica[a][b][c][1][0],n_PD)))+t_PD;
        return PD;
    }
    public double Pmd(int a, int b, int c)
    {
        PMD = (1-t_PMD)*(1-Math.exp(-a_PMD
```

```

*Math.pow(tablica[a][b][c][1][0],n_PMD)))+t_PMD;
        return PMD;
    }
    public double Pm(int a, int b, int c)
    {
        PM = (1-t_PM)*(1-Math.exp(-a_PM
*Math.pow(tablica[a][b][c][1][0],n_PM)))+t_PM;
        return PM;
    }
    public double Pr(int a, int b, int c)
    {
        PR = q_PR*Math.exp(-a_PR
*Math.pow(tablica[a][b][c][1][0],n_PR));
        return PR;
    }
    public double Prm()
    {
        PRM = 1-Math.exp(-const_PRM*D);
        return PRM;
    }
    public double Prc(int a, int b, int c)
    {
        PRC = 1-Math.exp(-a_PRC
*Math.pow(tablica[a][b][c][2][0],n_PRC));
        return PRC;
    }
    public double Prd()
    {
        PRD = 1-Math.exp(-const_PRD*D);
        return PRD;
    }
    public double Pcrd()
    {
        PCRD = 1-Math.exp(-const_PCRD*D);
        return PCRD;
    }
    public double Pa(int a, int b, int c)
    {
        double Dk = 0;
        double roznica = 0;
        double K = 0;
        double k = tablica[a][b][c][1][0];
        PA = 0;
        for(int i=0; i<500; i++)
        {

```

```

        K+=0.002;
        if(tablica[a][b][c][3][i]>0.0)
        {
            PA1=0;
            Dk = tablica[a][b][c][3][i];
            roznica = k - K;
            PA1=0.25*a1_PA*a3_PA*a3_PA*Dk*Dk*roznica
            *roznica*Math.exp(2.0-a2_PA*Dk-a3_PA*roznica);
            PA=PA + PA1;
        }
    }
    return PA;
}

static Random r = new Random();
/*Funkcja zerująca tablicę w której zapisane są wartości dawki*/
public double[][][][] dawki()
{
    for(int l=0; l<K; l++)
    {
        for(int i=0; i<nn; i++)
        {
            for(int j=0; j<nn; j++)
            {
                for(int k=0; k<nn; k++)
                {
                    tablica[i][j][k][3][l] = -1;
                }
            }
        }
    }
    return tablica;
}

/*Funkcja ustawiająca puste miejsca w tablicy*/
public double[][][][] puste()
{
    for(int i=0; i<nn; i++)
    {
        for(int j=0; j<nn; j++)
        {
            for(int k=0; k<nn; k++)
            {
                tablica[i][j][k][0][0] = 0.0;
                tablica[i][j][k][1][0] = 0.0;
                tablica[i][j][k][2][0] = 0.0;
            }
        }
    }
}

```

```

    }
    }
    return tablica;
}

/*Funkcja nadająca status, wiek i liczbę mutacji komórce*/
public double[][][] [] UstawStatus(int status)
{
    for(int i=0; i<n; i++)
    {
        for(int j=0; j<n; j++)
        {
            for(int k=0; k<n; k++)
            {
                tablica[i][j][k][0][0] = status;
                tablica[i][j][k][1][0] = 0.0;
                tablica[i][j][k][2][0] = 0.0;
            }
        }
    }
    return tablica;
}

/*Funkcja namnażania komórek podczas podziału komórkowego*/
public double[][][] [] rozmnazanie(int a, int b, int c)
{
    for(int i=0; i<nn; i++)
    {
        for(int j=0; j<nn; j++)
        {
            for(int k=0; k<nn; k++)
            {
                if(tablica[i][j][k][0][0]==0 ||
tablica[i][j][k][0][0]==4)
                {
                    if(tablica[a][b][c][0][0]==1)
                    {
                        tablica[i][j][k][0][0]=1;
                        i=j=k=nn;
                    }

                    if(tablica[a][b][c][0][0]==2)
                    {
                        tablica[i][j][k][0][0]=2;
                        i=j=k=nn;
                    }
                }
            }
        }
    }
}

```

```

        if(tablica[a][b][c][0][0]==3)
        {
            tablica[i][j][k][0][0]=3;
            i=j=k=nn;
        }
    }
}

return tablica;
}

/*Funkcja obliczająca prawdopodobieństwo wystąpienia efektu widza*/
public double[][][][] widza(int a, int b, int c, double dd)
{
    for(int q=0; q<nn; q++)
    {
        for(int w=0; w<nn; w++)
        {
            for(int e=0; e<nn; e++)
            {
                if(tablica[q][w][e][0][0]==0.0 || a==q && b==w && c==e){}
                else
                {
                    losowa = r.nextDouble();
                    double odl = Math.sqrt(Math.pow      (a-q,2) +
Math.pow(b-w,2) + Math.pow(c-e,2));
                    odl = Math.round(odl);

                    int wynik =1;

                    for(int aa=1; aa<=odl; aa++)
                    {
                        wynik=wynik*aa;
                    }

                    if(losowa<=0.1/wynik){tablica[q][w][e][2][0]++;;}
                }
            }
        }
    }

    return tablica;
}

/*Główna część symulacji*/
public double[][][][] symulacja(String taknie, String naz, double[] zaa, double b1, double b2,
double b3, double b4, int aa, int aaa, double a1, double a2, double a3, double a4, double a5, double a6,
double a7, double a8, double a9, double a10, double a11, double a12, double a13, double a14, double

```

```
a15, double a16, double a17, double a18, double a19, double a20, double a21, double a22, double a23)
```

```
{
```

```
/*Przypisanie wartości zmiennym*/
```

```
PCD = b1;
```

```
PS = b2;
```

```
PMS = b3;
```

```
PCS = b4;
```

```
K = aa;
```

```
n = aaa;
```

```
const_PHIT = a1;
```

```
b1_PB = a2;
```

```
b2_PB = a3;
```

```
t_PD = a4;
```

```
a_PD = a5;
```

```
n_PD = a6;
```

```
t_PMD = a7;
```

```
a_PMD = a8;
```

```
n_PMD = a9;
```

```
t_PM = a10;
```

```
a_PM = a11;
```

```
n_PM = a12;
```

```
q_PR = a13;
```

```
a_PR = a14;
```

```
n_PR = a15;
```

```
const_PRM = a16;
```

```
a_PRC = a17;
```

```
n_PRC = a18;
```

```
const_PRD = a19;
```

```
const_PCRD = a20;
```

```
a1_PA = a21;
```

```
a2_PA = a22;
```

```
a3_PA = a23;
```

```
for(int s=0; s<K; s++){
```

```
    D=dawka[s];
```

```
    for(int j=0; j<nn; j++)
```

```
    {
```

```
        for(int k=0; k<nn; k++)
```

```
        {
```

```
            for(int l=0; l<nn; l++)
```

```
            {
```

```
                mutacje+=tablica[j][k][l][2][0];
```

```
                tablica[j][k][l][1][0]+=0.002;
```

```
Phit();
```

```
if(tablica[j][k][l][0][0]==1)
```

```

        {
            losowa1 = r.nextDouble();
/*Jeśli zdrowa komórka została trafiona przez promieniowanie*/
            if(losowa1<=PHit)
            {
                tablica[j][k][l][3][s]=D;
                losowa2 = r.nextDouble();
                Prd();
                Pd(j, k, l)

                if(losowa2<=PD+PRD)
                {
                    tablica[j][k][l][0][0]=4;
                    continue;
                }

                Pm(j, k, l);

                if(losowa2>=PD+PRD && losowa2<=PD+PRD+PM)
                {
                    tablica[j][k][l][0][0]=2;
                    tablica[j][k][l][2][0]++;
                }

                Prc(j, k, l);

                losowa3 = r.nextDouble();

                if(losowa3<=PRC)
                {
                    tablica[j][k][l][0][0]=3;}

                    continue;

                }

                if(losowa2>=PD+PRD+PM && losowa2<=PD+PRD+PM+PS)
                {
                    rozmnazanie(j,k,l);
                    continue;
                }
                Pb1();

                if(losowa2>=PD+PRD+PM+PS && losowa2<=PD+PRD+PM
+PS+PB1)
                {
                    widza(j, k, l, D);
                    continue;
                }
                Prm();
                if(losowa2>=PD+PRD+PM+PS+PB1 &&
                    losowa2<=PD+PRD+PM+PS+PB1+PRM)

```

```

        {
            tablica[j][k][l][0][0]=2;
            tablica[j][k][l][2][0]++;
            Prc(j, k, l);
            losowa3 = r.nextDouble();
            if(losowa3<=PRC)
            {
                tablica[j][k][l][0][0]=3;
            }

            continue;
        }

        if(losowa>=PD+PRD+PM+PS+PB1+PRM)
        {
            continue;
        }

    }

/*Jeżeli zdrowa komórka nie została trafiona przez promieniowanie*/
    if(losowa1>=PHit)
    {
        tablica[j][k][l][3][s]=0.0;
        losowa2 = r.nextDouble();
        Pd(j, k, l);
        if(losowa2<=PD)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=4;
            continue;
        }

        Pm(j, k, l);
        if(losowa2>=PD && losowa2<=PD+PM)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=2;
            tablica[j][k][l][2][0]++;
            Prc(j, k, l);
            losowa3 = r.nextDouble();

            if(losowa3<=PRC)
            {
                tablica[j][k][l][0][0]=3;
            }

            continue;
        }

        if(losowa2>=PD+PM && losowa2<=PD+PM+PS)
        {
            rozmnazanie(j,k,l);

```

```

        continue;
    }

    if(l>=PD+PM+PS)
    {
        continue;
    }

    }

    if(tablica[j][k][l][0][0]==2)
    {
        losowa1 = r.nextDouble();
/*Jeśli uszkodzona komórka została trafiona przez promieniowanie
        if(losowa1<=PHit)
        {
            tablica[j][k][l][3][s]=D;
            losowa2 = r.nextDouble();
            Pmd(j, k, l);
            Prd()
            if(losowa2<=PMD+PRD)
            {
                tablica[j][k][l][0][0]=4;
                continue;
            }
            Pm(j, k, l)
            if(losowa2>=PMD+PRD && losowa2<=PMD+PRD+PM)
            {
                tablica[j][k][l][2][0]++;
                Prc(j, k, l);
                losowa3 = r.nextDouble();

                if(losowa3<=PRC)
                {
                    tablica[j][k][l][0][0]=3;
                }

                continue;
            }
        if(losowa2>=PMD+PRD+PM && losowa2<=PMD+PRD+PM
            +PMS)
            {
                rozmnazanie(j,k,l);
                continue;
            }
            Pa(j, k, l);
            if(losowa2>=PMD+PRD+PM+PMS && losowa2<=PMD+PRD
                +PM+PMS+PA)
            {

```

```

        if(tablica[j][k][l][2][0]==1)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]--;
        }
        if(tablica[j][k][l][2][0]>1)
        {
            tablica[j][k][l][2][0]--;
        }

        continue;
    }

    Pb1();
    if(losowa2>=PMD+PRD+PM+PMS+PA && losowa2<=PMD
+PRD+PM+PMS+PA+PB1)
    {
        widza(j, k, l, D);
        continue;
    }

    Pr(j, k, l);
    if(losowa2>=PMD+PRD+PM+PMS+PA+PB1 &&
losowa2<=PMD+PRD+PM+PMS+PA+PB1+PR)
    {
        if(tablica[j][k][l][2][0]==1)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=1;
            tablica[j][k][l][2][0]--;
        }
        if(tablica[j][k][l][2][0]>1)
        {
            tablica[j][k][l][2][0]--;
        }

        continue;
    }

    Prm();
    if(losowa2>=PMD+PRD+PM+PMS+PA+PB1+PR &&
losowa2<=PMD+PRD+PM+PMS+PA+PB1+PR+PRM)
    {
        tablica[j][k][l][2][0]++;
        losowa3 = r.nextDouble();
        Prc(j, k, l);

        if(losowa3<=PRC)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=3;
        }

        continue;
    }

```

```

    }
/*Jeśli uszkodzona komórka nie została trafiona przez promieniowanie*/
if(losowa1>=PHit)
{
    tablica[j][k][l][3][s]=0;
    losowa2 = r.nextDouble();
    Pmd(j, k, l);
    if(losowa2<=PMD)
    {
        tablica[j][k][l][0][0]=4;
        continue;
    }

    Pm(j, k, l);
    if(losowa2>=PMD && losowa2<=PMD+PM)
    {
        losowa3 = r.nextDouble();
        tablica[j][k][l][2][0]++;
        Prc(j, k, l);

        if(losowa3<=PRC)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=3;
        }

        continue;
    }
    if(losowa2>=PMD+PM && losowa2<=PMD+PM+PMS)
    {
        rozmnazanie(j,k,l);
        continue;
    }

    Pa(j, k, l);
    if(losowa2>=PMD+PM+PMS && losowa2<=PMD+PM+PMS+PA)
    {
        if(tablica[j][k][l][2][0]==1)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=1;
            tablica[j][k][l][2][0]--;
        }
        if(tablica[j][k][l][2][0]>1)
        {
            tablica[j][k][l][2][0]--;
        }

        continue;}
    Pr(j, k, l);
    if(losowa2>=PMD+PM+PMS+PA && losowa2<=PMD+PM
+PMS+PA+PR)

```

```

        {
            if(tablica[j][k][l][2][0]==1)
            {
                tablica[j][k][l][0][0]=1;
                tablica[j][k][l][2][0]--;
            }

            if(tablica[j][k][l][2][0]>1)
            {
                tablica[j][k][l][2][0]--;
            }

            continue;
        }
    }

    if(tablica[j][k][l][0][0]==3)
    {
        losowa1 = r.nextDouble();
/*Jeśli nowotworowa komórka zostanie trafiona przez promieniowanie
        if(losowa1<=PHit)
            tablica[j][k][l][3][s]=D;
        losowa2 = r.nextDouble();
        Prd();
        if(losowa2<=PRD+PCD)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=4;
            continue;
        }

        if(losowa2>=PRD+PCD && losowa2<=PRD+PCD+PCS)
        {
            rozmnazanie(j,k,l);
            continue;
        }

        Pcrd();
        if(losowa2>=PRD+PCD+PCS && losowa2<=PRD+PCD+PCS
+PCRD)
        {tablica[j][k][l][0][0]=4;
        continue;
        }

        Pb1();
        if(losowa2>=PRD+PCD+PCS+PCRD && losowa2<=PRD+PCD+PCS
+PCRD+PB1)
        {
            widza(j, k, l, D);
            continue;

```

```

    }
        }
/*Jeśli komórka nowotworowa nie zostanie trafiona przez promieniowanie*/
    if(losowa1>=PHit)
    {
        tablica[j][k][l][3][s]=0;
        losowa2 = r.nextDouble();

        if(losowa2<=PCD)
        {
            tablica[j][k][l][0][0]=4;
            continue;
        }

        if(losowa2>=PCD && losowa2<=PCD+PCS)
        {
            rozmnazanie(j,k,l);
            continue;
        }
    }

    if(tablica[j][k][l][0][0]==0)
    {
        continue;
    }

    if(tablica[j][k][l][0][0]==4)
    {
        continue;
    }
}

return tablica;
}

```

Spis rysunków

Rys. 1.1 Przenikliwość różnych rodzajów promieniowania.....	14
Rys. 3.1 Przeżywalność komórek w zależności od fazy cyklu komórkowego po napromienieniu dawką skuteczną o wartości 1 Sv	20
Rys. 3.2 Krzywe przeżywalność.	21
Rys. 3.3 Etapy tworzenia nowotworów	23
Rys. 5.1 Wykres zależności efektu od dawki promieniowania dla różnych hipotez	29
Rys. 6.1 Interfejs graficzny programu symulującego odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące metodą Monte Carlo	32
Rys. 6.2 Schemat blokowy programu	33
Rys. 6.3 Schemat blokowy: komórka zdrowa została napromieniona	33
Rys. 6.4 Schemat blokowy: komórka zdrowa nie została napromieniona	34
Rys. 6.5 Schemat blokowy: komórka uszkodzona została napromieniona.....	34
Rys. 6.6 Schemat blokowy: komórka uszkodzona nie została napromieniona	35
Rys. 6.7 Schemat blokowy: komórka nowotworowa została napromieniona	35
Rys. 6.8 Schemat blokowy: komórka nowotworowa nie została napromieniona.....	36
Rys. 6.9 Przykładowy wykres zależności prawdopodobieństwa wystąpienia efektu odpowiedzi adaptacyjnej od dawki punktowej. (a) jednorazowy mały impuls (b) jednorazowy silny impuls (c) dwa impulsy w krótkim odstępie czasu	40
Rys. 6.10 Rozkład prawdopodobieństwa wystąpienia efektu sąsiedztwa	41
Rys. 6.11 Schemat blokowy algorytmu efektu sąsiedztwa	42
Rys. 7.1 Wykres zależności liczby zdrowych komórek od czasu, dla różnej wartości stałej dawki na krok	44
Rys. 7.2 Wykres zależności frakcji komórek uszkodzonych i nowotworowych od wartości dawka/krok.	45
Rys. 7.3 Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok.....	47
Rys. 7.4 Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dawki jednorazowej w 5 kroku czasowym równej 0,3 UAD.....	48
Rys. 7.5 Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dawki jednorazowej w 5 kroku czasowym równej 3,0 UAD.....	48
Rys. 7.6 Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dwóch dawek jednorazowych w 5 kroku czasowym, której wartość wynosiła 0,3 UAD i w 10 kroku czasowym, której wartość wynosiła 3 UAD.	49
Rys. 7.7 Wykres zależności liczby mutacji w komórkach od czasu dla dawki 0,0 UAD/krok i dwóch dawek jednorazowych w 5 kroku czasowym, której wartość wynosiła 0,3 UAD i w 10 kroku czasowym, której wartość wynosiła 3 UAD.	49

Rys. 7.8 Wykres zależności końcowej liczby mutacji w komórkach dla wszystkich czterech symulacji.....	50
Rys. 7.9 Wykres zależności odsetka myszy, u których zaobserwowano chłoniaka grasicy przy naświetlaniu różnymi dawkami promieniowania	50
Rys. 7.10 Wykres zależności parametrów α_2 od ujednoliconego parametru $\frac{\alpha_1 \alpha_3^2}{4}$. Przy czym punkty na wykresie to wartości graniczne, dla których występuje efekt odpowiedzi adaptacyjnej.	52
Rys. 7.11 Wykres zależności parametrów β_1 i β_2 . Punkty na wykresie to graniczne wartości, dla których występuje efekt sąsiedztwa..	53

Spis tabel

Tabela 2.1 Liczba uszkodzeń w komórce wywołana dawką 1 Gy	18
Tabela 4.1 Wartości czynników wagowych w_R dla różnych rodzajów promieniowania	27
Tabela 7.1 Wartości parametrów wykorzystywanych w symulacjach.....	43
Tabela 9.1 Kod źródłowy programu symulującego odpowiedź grupy komórek na promieniowanie jonizujące	55

Bibliografia

- [1] Jan Pluta. MITJ, Emisja promieniowania jonizującego. <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/w2013/zrodla1.pdf> (link aktywny 23.1.2017).
- [2] Filip Sala. Dozymetria i ochrona przed promieniowaniem jonizującym: aspekty fizyczne, techniczne, prawne i społeczne. <http://if.pw.edu.pl/~sala/papers/Dozymetria.pdf> (link aktywny 23.11.2016).
- [3] Jan Pluta. MITJ, Propagacja promieniowania jonizującego w ośrodku materialnym. <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/w2013/propagacja.pdf> (link aktywny 23.1.2017).
- [4] Mirosław Lewocki. Biologiczne skutki promieniowania jonizującego. <http://onkologia.szczecin.pl/wp-content/uploads/2013/05/Podstawy-radiobiologii.pdf> (link aktywny 23.11.2016).
- [5] Dziunkowski B.: O fizyce i energii jądrowej. Kraków, Wydawnictwo AGH, 2001.
- [6] Wikipedia. Helisa. https://pl.wikipedia.org/wiki/Linia_śrubowa (link aktywny 22.1.2017).
- [7] Krajewski Paweł. Biologiczne skutki promieniowania jonizującego. http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/POKL33/pdf/mat-wykl/Biologiczneskutki_promieniowania_jonizujacego.pdf. (link aktywny 23.1.2017).
- [8] Dobrzyński L., Trojanowski W. Wybrane zagadnienia z radiobiologii człowieka. Instytut Problemów Jądrowych, Świerk, 2002. http://ncbj.edu.pl/zasoby/rozne/zagad-radiobiol_czlow_raport15.pdf (link aktywny 23.1.2017).
- [9] Alberts B., et al. Podstawy biologii komórki t.2. Przekł. pod red. Hanny Kmity i Przemysława Wojtaszka. PWN, 2005.
- [10] Wikipedia. Liniowy przekaz energii. https://pl.wikipedia.org/wiki/Liniowy_przekaz_energii (link aktywny 23.1.2017).
- [11] Jacek Połosak. Rola mutacji w procesie nowotworzenia oraz w leczeniu nowotworów. ZKB Epigenetyki Człowieka. Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN. <http://docplayer.pl/3529882-Rola-mutacji-w-procesie-nowotworzenia-oraz-w-leczeniu-nowotworow.html> (link aktywny 23.1.2017).
- [12] Marta Muszyńska. Nowotwory od podstaw. <http://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/Choroby-genetyczne/> (link aktywny 23.1.2017).
- [13] Wikipedia. Hipoteza Knudsona. https://pl.wikipedia.org/wiki/Hipoteza_Knudsona (link aktywny 23.1.2017).
- [14] Moolgavkar, Suresh H., Knudson AG. Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. JNCI, 1981.
- [15] Wideł M., et al. Popromienny efekt sąsiedztwa, ważny element odpowiedzi na promieniowanie jonizujące – potencjalne implikacje kliniczne Radiation – induced bystander effect: The important part of ionizing radiation response. Potential clinical implications. *Journal cover*, 2016, 70.

- [16] Lenarczyk M., Słowikowska M. G., Matjle T. Indukcja popromiennej odpowiedzi adaptacyjnej w retikulocytach krwi obwodowej myszy. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 1997, 3.48: 239-344.
- [17] Pacyniak Iwona. Biologiczna ocena dawek mieszanego promieniowania jonizującego z zastosowaniem metod statystyki bayesowskiej. Politechnika Warszawska. <http://www.fornalski.rootspoland.com/pacyniak.pdf> (link aktywny 23.1.2017).
- [18] Hryniewicz A. Człowiek i promieniowanie jonizujące: praca zbiorowa. Wydaw. Naukowe PWN, 2001.
- [19] Działanie promieniowania jonizującego na organizmy. Ryzyko związane z promieniowaniem. http://ncbj.edu.pl/zasoby/wyklady/ld_en_jadr_zast/14.pdf (link aktywny 23.1.2017).
- [20] Dobrzyński L., Fornalski K.W. Problem niskich dawek promieniowania a sprawa radonu. *Ekoatom*, nr 4, 2012, 54-60.
- [21] Karol Wojtkowski. Dobroczynne promieniowanie jonizujące. <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/zal1/pz14/K-Wojtkowski.pdf> (link aktywny 23.1.2017).
- [22] Jan Pluta. MITJ, Biologiczne skutki promieniowania. <http://www.if.pw.edu.pl/~pluta/pl/dyd/mtj/wyklad/w4/segment2/main.htm> (link aktywny 22.1.2017).
- [23] Wikipedia. Metoda Monte-Carlo. https://en.wikipedia.org/wiki/Monte_Carlo_method. (link aktywny 23.1.2017).
- [24] Fornalski K.W. Mechanistic model of the cell irradiation using the stochastic biophysical input. *International Journal of Low Radioation*, vol.9, no.5/6, 2014, 370-395.
- [25] Szumiel I. Hormeza popromienna: autofagia i inne mechanizmy komórkowe. *Postepy Techniki Jądrowej*, 2012.
- [26] Wikipedia. Metoda najmniejszych kwadratów. https://pl.wikipedia.org/wiki/Metoda_najmniejszych_kwadratow. (link aktywny 21.1.2017).
- [27] Wikipedia. Współczynnik determinacji. https://pl.wikipedia.org/wiki/Wspolczynnik_determinacji. (link aktywny 24.1.2017).