

Technische Universität München

E22 Lehrstuhl für Experimentalphysik

**Strukturierte Targets
in der Modellierung
von strahlungsinduzierten
DNS Schäden**

Philipp Bernhardt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Physik der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. M. Kleber
Prüfer der Dissertation: 1. Hon.-Prof. Dr. H.G. Paretzke
2. Univ.-Prof. Dr. E. Sackmann

Die Dissertation wurde am 20.November 2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Physik am 19.Dezember 2002 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Modellierung der Erzeugung von DNS Strangbrüchen durch Bestrahlung und Spurstrukturen	4
2.1	Physikalische Phase	5
2.2	Chemische Phase	7
2.2.1	Direkte Effekte	8
2.2.2	Indirekte Effekte	10
2.2.3	Doppelstrangbrüche	11
3	Strukturierte Targets	12
3.1	Geometrische Repräsentation	12
3.2	Umsetzung auf dem Rechner	15
3.3	DNS Modelle	20
3.3.1	Lineare DNS	21
3.3.2	Nukleosom	21
3.3.3	Chromatinfaser	23
3.3.4	Zellkern	24
4	Elektronen- und Photonenwechselwirkungen mit Materie	25
4.1	Elektronen	25
4.1.1	Elastische Streuung	25
4.1.2	Ionisation und Anregung	25
4.1.3	Inelastische mittlere freie Weglängen	37
4.2	Photonen	38
4.2.1	Photoeffekt	41
4.2.2	Kohärente Streuung	41
4.2.3	Inkohärente Streuung	42
4.2.4	Paarerzeugung	42
4.2.5	Mittlere freie Weglängen	42
4.3	Relaxation	44

5	Ergebnisse von Spurstrukturrechnungen unter Verwendung der neuen Targetgeometrie und Wirkungsquerschnitte	46
5.1	Homogene Targets	46
5.2	Heterogene Targets	51
5.2.1	Direkte Einzelstrangbrüche	51
5.2.2	Indirekte Einzelstrangbrüche	53
5.2.3	Doppelstrangbrüche	54
5.3	Fragmentanalyse	61
5.3.1	Kleine Fragmente (bis 150 bp)	62
5.3.2	Mittlere Fragmente (bis 2000 bp)	63
5.3.3	Große Fragmente (ab 10 kbp)	65
5.4	Relaxationseffekte in der DNS mit Fremdatomen	68
6	Zusammenfassung	73
A	Eingabeparameter für die DM- und BED-Wirkungsquerschnittstheorie	75
	Literaturverzeichnis	81

Kapitel 1

Einleitung

Zahlreiche Studien über den Wirkungsmechanismus von Strahlung auf der zellulären Ebene stellen immer wieder die Deoxyribonukleinsäure (DNS) an die erste Stelle der möglichen Targets. Biologische Endpunkte wie Zelltod, Chromosomenaberration, Mutation und Transformation hängen mit großer Wahrscheinlichkeit mit der Schädigung dieses Trägermoleküls des genetischen Codes zusammen. Dennoch ist der genaue Ablauf der Prozesse von den primären physikalischen Strahlungswechselwirkungen über die chemischen Folgereaktionen bis hin zu den biologischen Konsequenzen noch immer mehr oder weniger unbekannt.

Eine Möglichkeit zur Untersuchung der Mechanismen der Schadensbildung bietet sich durch die Variation der Art der Strahlungsteilchen und deren Energie. Dabei zeigt es sich, daß eine Strahlung um so „gefährlicher“ ist, je mehr sie die Fähigkeit besitzt, sehr viel Energie konzentriert im Bereich von wenigen Nanometern zu deponieren, was etwa dem Durchmesser der DNS (2 nm) entspricht.

Solche Folgerungen können nur gezogen werden, wenn die Charakteristik der Energiedepositionen einer Strahlungsart verstanden ist. Eine vollständige Beschreibung beinhaltet sowohl sämtliche Wechselwirkungsquerschnitte für alle relevanten Streuprozesse und deren Energiedeposition als auch Energie- und Winkelverteilungen der eventuell auftretenden Primär- und Sekundärteilchen. Diese Komplexität von Spurstrukturen kann nur näherungsweise durch eine eindimensionale Größe, wie zum Beispiel dem LET (*linear energy transfer*) beschrieben werden, gerechter wird man dem Problem der Beschreibung der räumlichen Verteilung der Energiedepositionen nur durch das möglichst genaue Abbilden der Wirklichkeit in Form von Simulationen. Hier erweisen sich Spurstrukturberechnungen nach der Monte Carlo Methode als das beste Mittel der Wahl.

Der Hauptbestandteil von Zellen ist Wasser. Daher basierten die ersten Spurstrukturberechnungen zu Beginn der 70er Jahre für das zelluläre Umfeld für Elektronen auf Wechselwirkungsquerschnitte in Wasserdampf wie zum Beispiel BERGER [11], PARETZKE ET AL. [115, 116] oder HAMM ET AL. [63]. Alle anderen, in Zellen vorhandenen organischen Moleküle bestehen hauptsächlich aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Wasserstoff, also aus Atomen, die identisch oder hinsichtlich ihrer

Elektronenstreuquerschnitte nahe verwandt zu denen der Atome des Wassermoleküls sind. Außerdem bilden die Atome - genau wie beim Wasser - vor allem kovalente Bindungen aus. Durch die Fortschritte auf dem Gebiet der numerischen Berechnung von Molekülwellenfunktionen und dem Fortschreiten der Rechenkapazitäten stellte sich hier die Frage, ob nicht auf die Näherung eines homogenen Targets verzichtet werden kann, da die interessanten Energiedepositionen ja nicht im Wasser, sondern gerade in dem sehr komplexen Biomolekül DNS stattfinden. Bei Photonenwechselwirkungen könnten die inneren Schalen der Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Phosphoratome der DNS eine wichtige Rolle beim Photoeffekt spielen, bei den Elektronen führen eine erhöhte Elektronendichte und das geringe Ionisationspotential der DNS möglicherweise zu einer signifikant unterschiedlichen Anzahl und Art der Interaktionen gegenüber dem Targetmaterial „Wasser“.

Das Institut für Strahlenschutz an der GSF, Neuherberg, verfügt über eine langjährige Erfahrung in der Computersimulation von Spuren geladener Teilchen zur Überprüfung von Arbeitshypothesen über die Induktion von DNS Strahlenschäden. Das hier entwickelte biophysikalische Programmpaket PARTRAC erlaubt die Simulation u.a. von Elektronenspuren in der homogenen Modellsubstanz „Wasser“, das verwendet werden kann, um die Anzahl und Verteilung von DNS Strangbrüchen in verschiedenen Konfigurationen für die Primärstrahlungen Elektronen, Photonen und Protonen über einen großen Energiebereich zu berechnen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die bestehende homogene Spurstrukturberechnung für Photonen und Elektronen erweitert und zwar in zweierlei Hinsicht:

1. Im Simulationsraum werden neben dem flüssigen Wasser erstmals reale geometrische Bereiche für die DNS und zusätzlich für angelagerte Proteine mit eigenen Streuquerschnitten definiert und bei der Modellierung der Schadensausbildung explizit mit ihren Atomen und ihrer lokalen Dichte berücksichtigt.
2. Für die DNS und die Proteine werden erstmalig inelastische Elektronen- und Photonenwechselwirkungsquerschnitte berechnet und eingesetzt.

Kapitel 2 stellt die Modellierung von der Simulation der primären Strahlungsergebnisse bis hin zur Ausbildung von DNS Strangbrüchen dar. Im darauffolgenden Kapitel 3 wird die hier entwickelte Definition der Geometrie der verschiedenen Substanzen und die Entwicklung eines effektiven Tracking Algorithmus zur Umsetzung auf dem Computer vorgestellt. In Kapitel 4 werden erstmalig inelastische Wirkungsquerschnitte für die DNS und die Proteine für Elektronen- und Photonenstoß hergeleitet. Schließlich stellt Kapitel 5 Ergebnisse eigener Simulationsrechnungen unter Verwendung dieser neuen Verbesserungen vor. Beispielhaft werden zum einen die Auswirkungen der Strukturierung und der neuen DNS-Querschnitte auf die berechnete relative biologische Effektivität (RBE) von verschiedenen Photonen- und Elektronenenergien diskutiert, zum anderen werden aus berechneten DNS Fragmentverteilungen nach Bestrahlung durch Vergleich mit Messungen Rückschlüsse auf die mögliche Konformation der DNS in den bestrahlten Zellen gezogen. Ferner wird hier

erstmalig mechanistisch gezeigt, wie Fremdatome in der Nähe der DNS Veränderungen des Schadensmusters verursachen können.

Kapitel 2

Modellierung der Erzeugung von DNS Strangbrüchen durch Bestrahlung und Spurstrukturen

Die DNS speichert den genetischen Code durch eine Abfolge von vier „Buchstaben“, den Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin, die entlang einem Rückgrat aufgereiht sind, das aus Phosphat und dem namensgebenden Zucker Deoxyribose besteht. Zur Erhöhung der Redundanz verbinden sich zwei solcher Stränge, wobei sich immer komplementäre Basen gegenüberliegen: Adenin verbindet sich mit Thymin und Cytosin mit Guanin. Es ergibt sich eine Art Leiter, die zudem helikal gewunden ist (Abbildung 2.1).

Es gibt eine Reihe von molekularen DNS Schäden. Die einfachste Läsion ist ein Basenschaden, der mit Hilfe des komplementären Strangs relativ leicht wieder repariert werden kann. Weitere Veränderungen sind der Einzelstrangbruch (*single strand break* - SSB) und der Doppelstrangbruch (*double strand break* - DSB), bei dem die Zelle bei der Reparatur die beiden Enden wieder zusammenführen muß. Komplexere lokale Schäden bestehen aus Kombinationen von Basen- und Strangschäden. Die DSBs und komplexere Varianten könnten möglicherweise die Vorläufer für die biologischen Endpunkte wie Zelltod, Deletionen oder Mutationen sein.

Da Strangbrüche in Experimenten am leichtesten detektiert werden können und damit am besten erforscht sind, wird auch in dieser Arbeit hauptsächlich dieses Schadensmuster untersucht, um die Güte des hier entwickelten Computersimulationsmodells zur quantitativen Überprüfung von Arbeitshypothesen über Strahlenwirkungsmechanismen zu evaluieren. Die Ausbildung von strahleninduzierten Brüchen läßt sich grob in zwei Phasen einteilen: die physikalische und die chemische Phase.

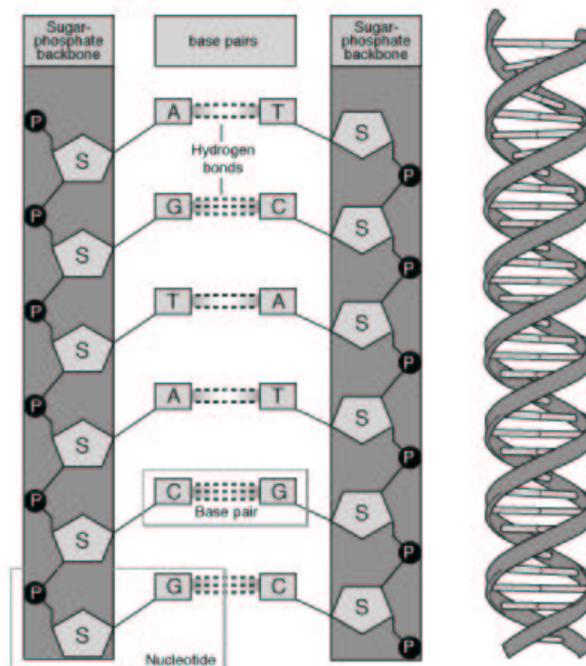


Abbildung 2.1: Aufbau des DNS Moleküls [1].

2.1 Physikalische Phase

In der physikalischen Phase wechselwirken die Strahlungsteilchen mit der biologischen Materie und werden dabei entlang ihrer Spur abgebremst. Die räumliche und zeitliche Verteilung der Ereignisse läßt sich am besten durch den Einsatz von Monte Carlo Methoden bewerkstelligen. Jedes Teilchen (Elektron oder Photon) wird hier durch seinen momentanen Aufenthaltsort, seine Bewegungsrichtung und seiner Energie beschrieben (*detailed history*). Folgende Schritte werden nun für jede Wechselwirkung durchgeführt:

1. Die Strecke s zur nächsten Wechselwirkung ist exponentiell verteilt [115]:

$$f(s)ds = \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{s}{\lambda}} ds, \quad (2.1)$$

wobei λ die mittlere freien Weglänge (*mean free path* - MFP) des Mediums ist, in dem sich das Teilchen momentan befindet. Diese Verteilung kann analytisch aus einer gleich verteilten Zufallszahl R im Intervall zwischen 0 und 1 nachgebildet werden:

$$s = -\lambda \ln R \quad (2.2)$$

2. Aus einer kumulativen Verteilungsfunktion wird die Art der Wechselwirkung mit Hilfe einer weiteren Zufallszahl ermittelt (elastische Streuung, Ionisation, Anregung).
3. Bei inelastischen Prozessen wird die Art der Wechselwirkung, die daraus resultierende lokale Energiedeposition und der Wechselwirkungsort abgespeichert. Bei Ionisationen entspricht die lokale Energiedeposition in etwa den Bindungsenergien der freigesetzten Elektronen, bei Anregungen ist es der Energieverlust des Primärteilchens.
4. Werden Sekundärteilchen erzeugt, so werden deren Energien und Bewegungsrichtungen gemäß den physikalischen Gesetzen generiert und rekursiv gleich weiterbearbeitet (Schritt 1) (da sie zumeist geringere Energien besitzen als das gestreute Primärteilchen und somit schneller abgearbeitet werden können).
5. Sofern das Primärteilchen nicht bei der Wechselwirkung vernichtet wird, werden dessen neue Energie und Bewegungsrichtung gemäß der differentiellen Wirkungsquerschnitte ausgerechnet und die Lebensgeschichte bei Schritt 1 weiterverfolgt.
6. Alle Teilchen, deren Energie einen bestimmten Wert unterschreiten (bei Elektronen 10 eV, bei Photonen 20 eV) werden als lokale Energiedeposition gewertet und abgespeichert. Ihre Lebensgeschichte ist beendet. Dieser *cut off* wird durchgeführt, weil die Wirkungsquerschnitte für die Wechselwirkungen unterhalb dieser Energien nicht hinreichend gut bekannt sind. Außerdem spielen diese niederenergetischen Teilchen vermutlich nur eine untergeordnete Rolle bei der relativen Effektivität einer Strahlungsart [146].

Die einzelnen Schritte sind graphisch in Abbildung 2.2 noch einmal verdeutlicht, ein Beispiel für eine Spurstruktur ist in Abbildung 2.3 dargestellt.

Bei der hier vorgestellten Spurstrukturberechnung werden zwei Annahmen verwendet, deren Anwendung hauptsächlich durch eine gute Übereinstimmung der Simulationsergebnisse mit experimentellen Befunden begründet ist:

1. Die Wechselwirkungsquerschnitte werden innerhalb einer Spur nicht durch bereits erfolgte Ionisationen und Anregungen abgewandelt. Dies ist problematisch, da gerade die Gebiete mit einer hohen Wechselwirkungsdichte für die Strahlenbiologie interessant sind.
 2. Die Unschärferelation wird nicht berücksichtigt. Alle Teilchen haben zu jeder Zeit einen definierten Ort, Impuls und Energie. Unterhalb von ca. 50 eV ist jedoch die de-Broglie Wellenlänge von Elektronen von ca. 0,2 nm größer als deren mittlere freie Weglänge in flüssigem Wasser.
-

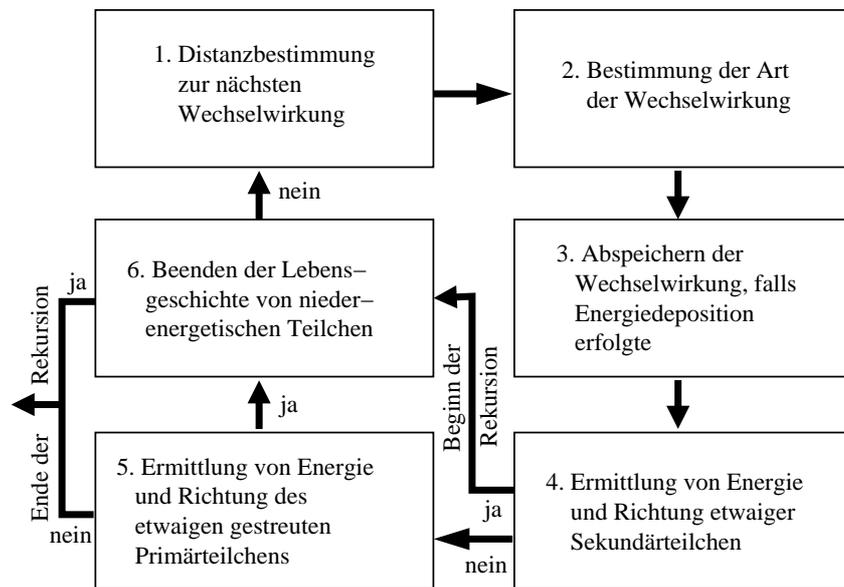


Abbildung 2.2: Ablauf einer Spurstrukturberechnung mit der Monte Carlo Methode.

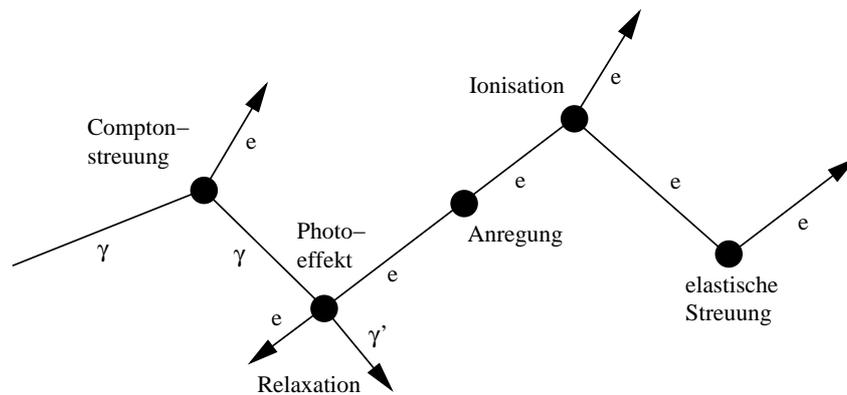


Abbildung 2.3: Beispiel einer Spurstruktur.

2.2 Chemische Phase

Im Zeitraum zwischen 10^{-15} und 10^{-12} Sekunden nach der Bestrahlung finden Ladungswanderungen der erzeugten Löcher und Thermalisierung der Elektronen statt. Bei einer Rekombination wird der ursprüngliche Zustand wieder hergestellt, während chemische Reaktionen zu molekularen Veränderungen, zum Beispiel zur Bildung von hochreaktiven Substanzen, führen können („direkte Effekte“). Diese Substanzen können zu bisher unbeschädigten Molekülen diffundieren und dort weiteren Schaden anrichten („indirekte Effekte“). Gegen diese Art von Schäden versuchen sich die

Zellen durch spezielle Moleküle, den Radikalfängern, zu schützen.

2.2.1 Direkte Effekte

Für die direkte Induktion von Strangbrüchen ist vor allem der oxidative Effekt verantwortlich [13]. Ionisationen treten in den Basen, im Strang und in der Hydratschale auf:

- Elektronen-Löcher in den Basen können, thermisch angeregt, zu benachbarten Basen springen (*hole hopping*) [66], da die Moleküle planar gestapelt und nahe beieinander liegen [62]. Das Ende der Migration erfolgt zumeist über eine irreversible Deprotonisierung oder eine Anlagerung eines Anions, zum Beispiel eines OH^- . Die neutralen Basenradikale können dann entweder durch einen Protonenspende wieder chemisch repariert oder durch molekularen Sauerstoff in einen dauerhaften Basenschaden umgewandelt werden [159].
- Löcher im Strang können einerseits zu den Basen tunneln, andererseits können die Radikale irreversibel deprotoniert werden. Die entstehenden neutralen Radikale sind hauptsächlich an einem der fünf Kohlenstoffatome des Zuckers fixiert und sind vermutlich die Vorläufer für Strangbrüche oder allgemeine Zuckerphosphatschäden. Zuckerradikale können aber nur sehr schwer in Elektron Spin Resonanz (ESR) Experimenten detektiert werden [144], erst WEILAND ET AL. [163] findet schwache Signale dafür.
- Ionisationen in der Hydratschale der DNS spielen möglicherweise eine große Rolle bei der Erzeugung von Strahlenschäden. Der Grad der Hydratisierung wird durch die Anzahl Γ an angelagerten Wassermolekülen pro Nukleotid angegeben. SWARTS ET AL. [143] vermutet, daß die Ausbeute an herausgelösten unveränderten Basen nicht davon abhängt, ob die Energie in der DNS oder in der Hydratschale bis $\Gamma = 12 - 15$ deponiert wurde. Ursache dafür könnte ein Ladungstransfer von den stark gebundenen Wassermolekülen zur DNS sein, während die äußeren, nur schwach gebundenen Wassermoleküle mehr zur Dissoziation und der Generierung von OH^\bullet Radikalen tendieren. LA VERE ET AL. [155] und DEBIJE ET AL. [32] können in ESR Messungen keine OH^\bullet Radikale in der Hydratschale bis $\Gamma = 9$ bzw. $\Gamma = 11$ in bestrahlter DNS bei niedrigen Temperaturen nachweisen, was die Idee des direkten Ladungstrfers unterstützt. YOKOYA ET AL. [170] finden bei zunehmender Hydratisierung von Plasmid DNS Filmen vermehrt Basenschäden, die Anzahl an Strangbrüchen dagegen bleibt nahezu unverändert. Zusammenfassend scheinen die Löcher, die in der inneren Hydratschale bis $\Gamma = 10$ gebildet werden, hauptsächlich zu den Basen zu tunneln und dort Schäden zu verursachen.

Abbildung 2.4 faßt graphisch die möglichen Ladungstrfers in ionisierter DNS zusammen.

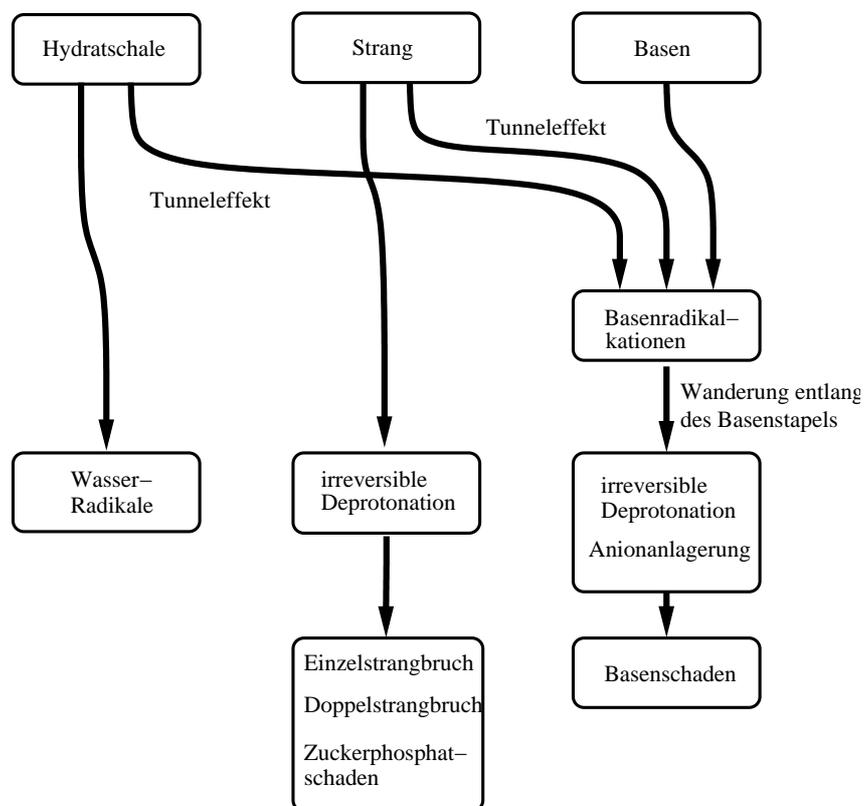


Abbildung 2.4: Mögliche Ladungstransfers nach der direkten Ionisation von Hydratschale, Strang und Basen.

Über die Häufigkeit der einzelnen Prozesse besteht noch große Unsicherheit. Allerdings hängen diese aber wahrscheinlich nicht von der Energie des streuenden Teilchens ab. Die gesamte chemische Phase in der DNS wird in dieser Simulation daher durch eine einzige Funktion beschrieben, die in Abhängigkeit von der deponierten Energie im Strang die Wahrscheinlichkeit für einen Bruch angibt. Mangels experimenteller und ausreichender theoretischer Erkenntnisse werden drei einparametrische Funktionen getestet, die in Abbildung 2.5 abgebildet sind:

1. Eine Funktion a) mit einem angepaßtem Schwellenwert, ab dem jede Energie-deposition zu einem SSB führt. Diese Art wird in vielen Simulationsrechnungen benützt [51, 52, 105, 110].
2. Eine lineare, monoton steigende Funktion b), deren Nullstelle bei 5 eV liegt. Diese Funktion trägt experimentellen Beobachtungen Rechnung, die Strangbrüche bei Bestrahlung mit niederenergetischen Elektronen [17] und Photonen [68, 125, 140] bis zu 4,9 eV messen können. Somit können auch offensichtlich gewisse Anregungen zu Strangbrüchen führen.

3. Eine konstante Funktion c) ohne Energieabhängigkeit. Diese Funktion hat keinen physikalischen Hintergrund; sie dient nur als Testfunktion.

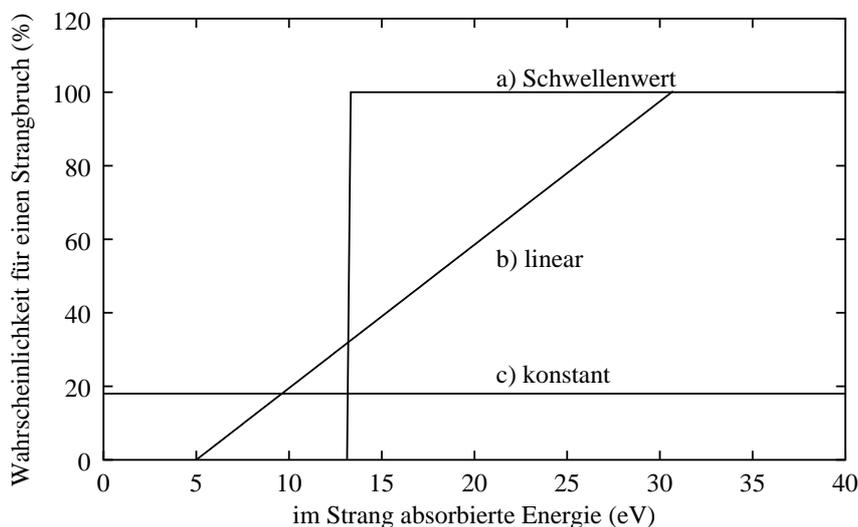


Abbildung 2.5: Angenommene Wahrscheinlichkeiten für die Ausbildung eines Einzelstrangbruchs in Abhängigkeit von der absorbierten Energie.

In einer menschlichen Zelle mit 6 Milliarden Basenpaaren (bp) werden etwa 1000 SSB pro Gy bei Bestrahlung mit niedrigem LET wie zum Beispiel ^{60}Co γ ausgebildet [149], 35 - 50 % aller Schäden werden dabei vermutlich durch direkte Effekte verursacht [34, 161]. Daraus ergibt sich ein Wert von ungefähr 75 direkten Einzelstrangbrüchen pro Gray und Gbp. Der freie Parameter der drei Funktionen a)-c) wird nun durch einen Fit an diesen Wert angepaßt. Dies führt zu einem Schwellenwert in Funktion a) von ca. 13 eV, einer Steigung von 3,9 %/eV im Falle der Funktion b) und einer konstanten Wahrscheinlichkeit in Funktion c) von 18 % für jede Ionisation oder Anregung. Wenn nicht anders angegeben, wird die lineare Wahrscheinlichkeitsfunktion b) verwendet, da sie als einzige konsistent ist mit allen oben erwähnten Experimenten.

2.2.2 Indirekte Effekte

Ionisationen oder Anregungen des die DNS umgebenden Wassers können über die Bildung von Wasserradikalen ebenfalls Schäden an der DNS verursachen. Eine detaillierte Beschreibung der auch hier benutzten Modellierung der Strahlenchemie im Wasser in PARTRAC und der chemischen Folgen für die DNS findet sich in [52]. Die Simulation der Strahlenchemie im Wasser berücksichtigt die Produktionsraten, die Diffusionsgeschwindigkeiten und die Reaktionsraten von e_{aq}^- , H_3O^+ , OH^\bullet , H^\bullet und H_2 . Für die Schäden an der DNS ist vor allem das OH^\bullet Radikal verantwortlich.

Dieses Molekül wird im Zellkern entweder durch Radikalfänger mit einer Rate von $4 \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ [162] oder durch Kontakt mit einem Faltungsprotein abgefangen [159]. Wenn das OH^\bullet Radikal mit der DNS zusammentrifft, so erzeugt es einen Einzelstrangbruch mit einer Wahrscheinlichkeit von 11 % [84, 103, 136].

2.2.3 Doppelstrangbrüche

Zwei direkt oder indirekt erzeugte Einzelstrangbrüche auf gegenüberliegenden Strängen werden als Doppelstrangbruch gewertet, wenn sie nicht mehr als 10 bp voneinander entfernt sind. Der Grund hierfür liegt darin, daß die meisten experimentellen Verfahren zur Bestimmung der Ausbeute an Doppelstrangbrüchen so eng liegende Einzelstrangbrüche als DSB interpretieren würden. Der Abstand von 10 bp wird beim Großteil der Modellierungen verwendet [51, 52, 101, 105, 110, 147].

SIDDIQI und BOTHE [139] schlagen vor, daß auch ein einzelner indirekter SSB über einen Ladungstransfermechanismus einen Bruch auf der gegenüberliegenden Seite auslösen kann (*radical swing over mechanism*). Dieser Prozeß erfolgt nach diesen Autoren mit einer Wahrscheinlichkeit von 6 ± 2 % und dies unabhängig von der Radikalfängerkapazität des Mediums. XAPSOS ET AL. [169] stellt eine Liste von Messungen der Effektivität dieses Mechanismus bei Plasmiden zusammen und findet Wahrscheinlichkeiten zwischen 1,1 und 4,0 %. Die Liste entsprechender Untersuchungen kann noch erweitert werden durch 0,8 % [112], 0,6 % [135] und 0,2 % [136]. Weiterhin zeigen Messungen von Strangbrüchen an trockenen Plasmiden, die mit niederenergetische Photonen von nur 7 eV [68] und 8,3 eV Energie [125] bestrahlt wurden, ein Verhältnis zwischen DSB und SSB von 0,6 % bzw. 3 %. Das wirft die Frage auf, ob auch eine einzige primäre direkte Ionisation oder Anregung der DNS zu Doppelstrangbrüchen führen kann. Eine mögliche Erklärung des Phänomens geben [17, 100] bei niederenergetischen Elektronen, die DSB auf einen schnellen Zerfall kurzlebiger Molekülresonanzen zurückführen.

In dieser Arbeit werden angesichts dieser Kenntnisse 1 % aller direkten und indirekten Strangbrüche als Doppelstrangbrüche gewertet. Die Auswirkungen einer Variation dieses Wertes wird in einer Sensibilitätsanalyse untersucht.

Kapitel 3

Strukturierte Targets

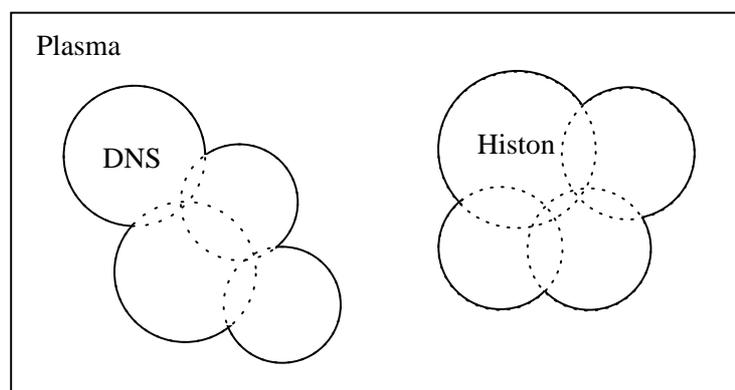
Bei den strukturierten Targets sollen vier Objekte berücksichtigt werden: der DNS Strang, die DNS Basen, die Histone und das Plasma. Die Histone sind spezielle Proteine, die die Faltung der DNS auf einer der unteren Ebene zu Nukleosomen organisieren, während das „Plasma“ im Modell das umgebende Wasser mit allen anderen gelösten Substanzen beinhaltet.

3.1 Geometrische Repräsentation

Für die vier verschiedenen Stoffe muß zuerst die Geometrie im Raum festgelegt werden. Eine einfache Abgrenzung läßt sich durch elementare geometrische Objekte bewerkstelligen, wie zum Beispiel Zylinder, die das Gebiet der DNS definieren oder Kugeln, die sich gut für die Beschreibung der Histone eignen würden. Diese Methode wurde zum Beispiel von HENSS [65] angewendet.

Mittlerweile existiert eine große Anzahl von biologischen Strukturen, deren Struktur aufgeklärt werden konnte und die über das Internet bei Datenbanken, wie zum Beispiel der NUCLEIC ACID DATABASE PROJECT (NDB) [3] oder der PROTEIN DATA BANK (PDB) [4] erhältlich sind. Daher bietet sich ein detaillierteres *atomic volume model* an (Abbildung 3.1), wie es bereits von MICHALIK ET AL. [102] vorgeschlagen wurde: Jedes Atom einer Struktur definiert eine Kugel durch seine Position und einem das Atom charakterisierenden Radius. Nach Vorschlag von SAENGER [131] ist hier (neben dem Atom- oder Ionenradius) der van der Waals Radius der Atome als charakteristischer Radius geeignet. Tabelle 3.1 gibt die van der Waals Radien für die hier vorkommenden Atome an [131].

Die Vereinigung dieser Kugeln legt den Bereich einer Struktur oder Moleküls fest. Das umgebende Plasma wird dem verbleibendem Raum zugeordnet. Mit dieser Methode können sehr schnell makromolekulare geometrische Eigenschaften von großen Molekülen dargestellt werden, wie zum Beispiel die helikale Gestalt der DNS, jedoch keine Oberflächendetails, da die molekularen Orbitale zumeist nicht von sphärischer Gestalt sind. Dies ist allerdings auch nicht erforderlich, da die Wellenlängen von ultraweicher Röntgenstrahlung, wie sie hier auch verwendet wurde, mit dem Durch-

Abbildung 3.1: *Atomic volume model* in zwei Dimensionen.

Atom	van der Waals Radius
H	0,12
C	0,17
N	0,15
O	0,14
P	0,19
S	0,18

Tabelle 3.1: Van der Waals Radien der wichtigsten Atome in nm [131].

messer der DNS von 2 nm vergleichbar sind und somit ihre Spurstruktur durch kleinere Targetdetails kaum beeinflusst wird. Aus dem gleichen Grund müssen die Wasserstoffatome, die in den Strukturdaten zumeist aufgrund der Röntgenmeßtechnik fehlen, nicht ergänzt werden, zumal damit ein erheblicher Rechenmehraufwand beim Tracking zur Bestimmung der Übergangspunkte zwischen den Objekten verbunden wäre.

Da bei den van der Waals Radien nur eine Überlappung zwischen benachbarten Atomen auftritt, wenn eine echte chemische Bindung besteht, kommen relativ häufig im Inneren einer Struktur Löcher vor, was physikalisch nicht realistisch ist. Weiterhin ist das Volumen der vereinigten Kugeln unter Verwendung des van der Waals Radius meistens kleiner als das aus der Massendichte ρ und der Molekülmasse m ermittelte Volumen:

$$V = \frac{m}{\rho} \quad (3.1)$$

Die Massendichte der DNS beträgt 1,7 g/cm³ [50], des Histons 1,3 g/cm³ [60] und des Plasmas 1,0 g/cm³ [113].

Diese Schwächen des *atomic volume model* können durch einen phänomenolo-

gischen Faktor s korrigiert werden [102], der die Atomradien so skaliert, daß sich das Gesamtvolumen mit dem berechneten Volumen aus Gleichung 3.1 deckt. Für die DNS ergibt sich ein Faktor von $s = 1,3$, für das Histon $s = 1,4$. Der Anteil am Raum, der von den Atomsphären eingenommen wird, ist in Abbildung 3.2 in Abhängigkeit vom Abstand zur Mittelachse im Falle der linearen DNS (Abbildung 3.12) dargestellt. Bei $s = 1$ sind nur 80 % des Raums entlang der Mittelachse von den DNS Atomen abgedeckt, da die aufeinanderfolgenden Basenpaare nicht chemisch untereinander gebunden sind, während bei $s = 1,3$ alle Löcher aufgefüllt sind. Es könnten allerdings auch hier bei größeren Abständen von $r > 0,2$ nm, bei dem bereits die DNS-„Rillen“ auftreten, noch kleinere Löcher vorhanden sein.

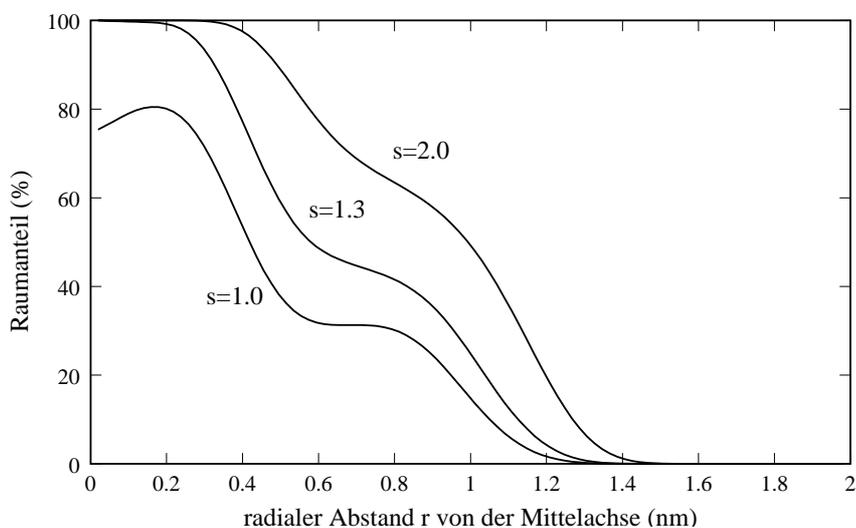


Abbildung 3.2: Raumanteil des *atomic volume model* bei der linearen DNS in Abhängigkeit vom Abstand r zur Mittelachse für verschiedene Skalierungsfaktoren s .

Hydratschale der DNS

Über die Dichte der Hydratschale ist wenig bekannt. Vermutlich ist sie im Vergleich zu flüssigem Wasser wegen der negativen Ladung der Phosphatgruppe der DNS leicht erhöht. Nach DANIELEWICZ-FERCHMIN ET AL. [31] weichen jedoch die Dichten der Hydratschalen von einfach geladenen Metallatomen nur geringfügig von $1,0 \text{ g/cm}^3$ ab. Daher wird angenommen, daß die Spurstruktur in der Hydratschale sich genauso verhält, wie im umgebenden Plasma, jedoch werden die Energiedepositionen in der inneren Hydratschale bis $\Gamma = 10$ bei der Ermittlung von Basenschäden berücksichtigt (vergleiche Abschnitt 2.2.1). Abbildung 3.3 zeigt die Anordnung der Hydratschale bis $\Gamma = 10$ [35].

Bei einem Skalierungsfaktor von $s = 1,3$ führt das *atomic volume model* bei der Hydratschale zu keinem zusammenhängendem Gebiet, was Energiedepositionen

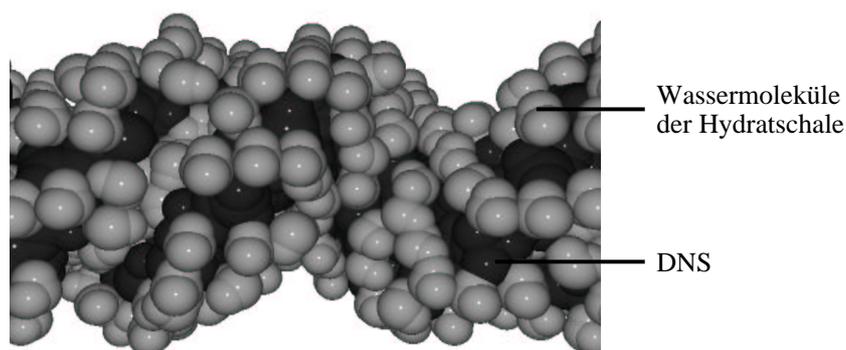


Abbildung 3.3: Anordnung der Wassermoleküle bei $\Gamma = 10$.

zwischen zwei Wassermolekülen erlauben würde. Da weiterhin die exakte Position der Wassermoleküle vermutlich keine Auswirkungen auf die durch Strahlung verursachten DNS Schäden hat, empfiehlt es sich, im Computermodell den Raum für die Wasserschale durch eine Vergrößerung der Radien der DNS Atome zu bilden, so wie es in Abbildung 3.4 dargestellt ist. Man erhält dann ein zusammenhängendes Gebiet. Die Dicke der Hydratschale wird entsprechend der Masse der Wassermoleküle und der Dichte angepaßt und beträgt 0,16 nm bei $\Gamma = 10$. Dies ist, zusammen mit dem durchschnittlichen skalierten Radius der DNS Atome von 0,2 nm, auch in Übereinstimmung mit typischen Abständen einer Wasserstoffbrückenbindung [132].

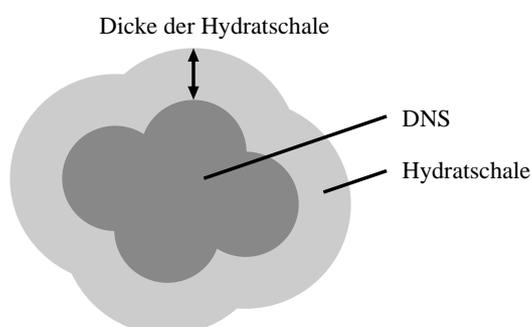


Abbildung 3.4: Geometrische Form der Hydratschale in der Modellierung.

3.2 Umsetzung auf dem Rechner

Das *atomic volume model* stellt hohe Anforderungen an die Rechenleistung eines Computers. Für jedes Teilchen des primären und sekundären Strahlungsfeldes, das sich zwischen zwei Wechselwirkungsorten geradlinig fortbewegt, müssen die Über-

gangspunkte zwischen den vier verschiedenen Strukturen berechnet werden. In Abbildung 3.5 ist diese Situation für eine einzige Kugel skizziert.

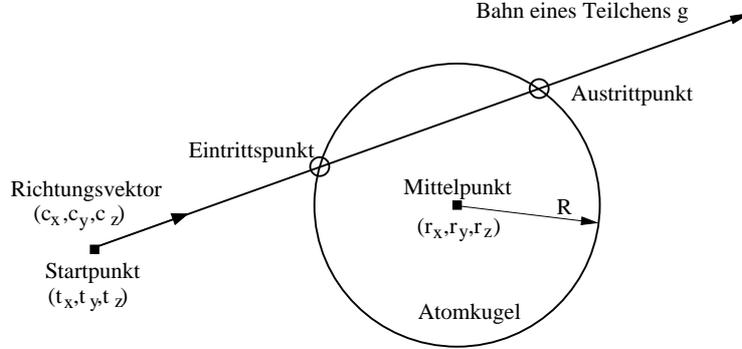


Abbildung 3.5: Definition der Variablen zur Berechnung der Schnittpunkte einer Geraden (Teilchenflugbahn) und einer Kugel.

Seien (r_x, r_y, r_z) die kartesischen Koordinaten des Mittelpunkts einer Kugel mit Radius R und sei g die Gerade mit Startpunkt (t_x, t_y, t_z) und normiertem Richtungsvektor (c_x, c_y, c_z) , so berechnet sich die Weglänge $\lambda_{1,2}$ zum Ein- bzw. Austrittspunkt aus folgender Bedingung:

$$(t_x + \lambda c_x - r_x)^2 + (t_y + \lambda c_y - r_y)^2 + (t_z + \lambda c_z - r_z)^2 = R^2 \quad (3.2)$$

Löst man diese quadratische Gleichung nach $\lambda_{1,2}$ auf, folgt:

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2} \left(-b \pm \sqrt{b^2 - 4c} \right), \quad (3.3)$$

wobei

$$b = 2(c_x(t_x - r_x) + c_y(t_y - r_y) + c_z(t_z - r_z)) \quad (3.4)$$

$$c = (t_x - r_x)^2 + (t_y - r_y)^2 + (t_z - r_z)^2. \quad (3.5)$$

Wenn beide Lösungen existieren, so kreuzt das Teilchen die Atomkugel; gibt es nur eine einzige Lösung, so streift das Teilchen die Kugeloberfläche an einem Punkt. Das Teilchen verfehlt die Kugel, wenn die Lösungsmenge leer ist. Das Vorzeichen von $\lambda_{1,2}$ signalisiert, ob sich das Teilchen auf den Schnittpunkt zubewegt oder ihn bereits hinter sich gelassen hat.

Bei mehreren Atomen eines Targetvolumens müssen die Schnittpunkte mit allen Kugeln berechnet werden. Die Vereinigungsmenge aller positiven $\lambda_{1,2}$ Intervalle beschreibt nun genau die vor dem Teilchen liegenden Übergangspunkte.

Dieses Verfahren ist bei einer großen Anzahl von Atomkugeln nicht mehr praktikabel. Eine Möglichkeit zur Reduktion der Kugelanzahl ist das numerische Löschen von Atomen, die sich im Inneren einer Struktur befinden und nicht zur Oberfläche

beitragen. Bleibt das Innere der Strukturen leer, so benötigt man ein Verfahren, das beurteilt, ob ein Teilchen ein Randatom nur gestreift hat oder tatsächlich in die Struktur eingedrungen ist, wie das die Skizze in Abbildung 3.6 a) verdeutlicht. Um einen solchen komplexen und rechenaufwendigen Algorithmus zu vermeiden, bietet es sich an, die Atomkugeln im Inneren einer Struktur durch wenige große Kugeln zu ersetzen, wie das Abbildung 3.6 b) zeigt.

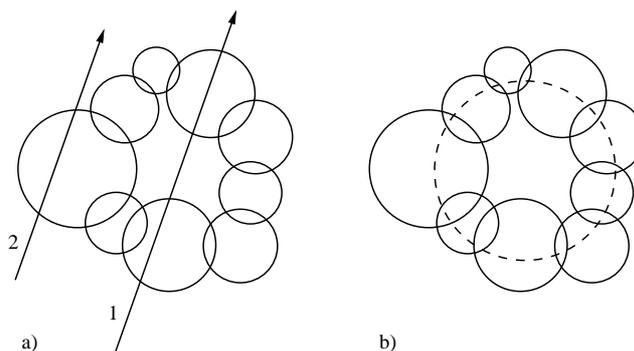


Abbildung 3.6: a) Verschiedene Teilchenbahnen durch eine Struktur: Teilchen 1 passiert das Innere, während Teilchen 2 nach Verlassen des Randatoms die Struktur wieder verlässt. b) Auffüllen der Struktur durch eine große Kugel im Inneren, die aber nicht zur Oberfläche beiträgt.

Im Falle der schlauchartigen, mit größeren und kleineren Furchen versehenen Form der DNS ergeben Monte Carlo Simulationen, daß nur ein geringer Anteil von ca. 1 % der Atome bei einem Skalierungsfaktor von $s = 1,3$ tatsächlich im Inneren der DNS liegt, so daß hier das Löschen keine nennenswerte Rechenzeiterparnis bringt. Ein beliebiger Schnitt senkrecht zur Mittelachse durch die Doppelhelix in Abbildung 3.7 verdeutlicht, daß es sich um ein oberflächenreiches Objekt handelt.

Eine weitere Möglichkeit der Rechenzeiterparnis bieten Verfahren, die bei Graphikprogrammen als *spatial subdivision methods* bekannt sind. Bei der Darstellung von dreidimensionalen Objekten steht man ebenfalls vor dem Problem, aus einer großen Menge von Punkten möglichst schnell diejenigen herauszufinden, die in einer bestimmten Region liegen, was als das *range searching problem* bezeichnet wird.

Folgende Methoden bieten sich nach LASZLO [82] an:

- *Grid method*: Alle Atompositionen werden vor der eigentlichen Simulation in ein rechtwinkliges dreidimensionales Gitter eingeordnet (Abbildung 3.8 a)). Die Maschen, die ein Teilchen passiert, können analytisch berechnet werden. Anschließend werden nur die Atomkugeln getestet, die in diesen Maschen liegen.
- *Octrees*: Bei inhomogener Verteilung der Punkte empfiehlt es sich, die Maschendichte der lokalen Punktdichte anzupassen. Hier wird jede Masche solange

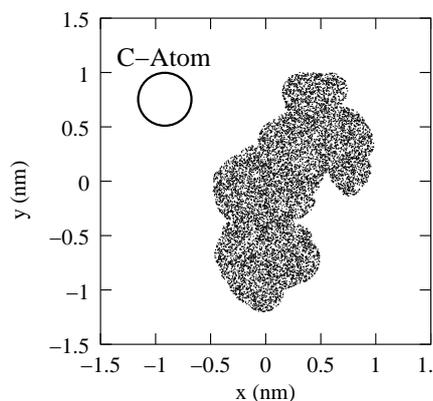


Abbildung 3.7: Beliebiger Schnitt durch das *atomic volume model* der DNS senkrecht zur Mittelachse. Der Skalierungsfaktor beträgt $s = 1,3$. Daneben ist der Querschnitt eines C Atom dargestellt. Die im Vergleich dazu manchmal stärker gekrümmte Oberfläche der DNS rührt von Atomen, die nicht am Äquator geschnitten werden.

rekursiv in der Mitte geteilt, bis sich in jedem Feld höchstens n Punkte befinden (Abbildung 3.8 b) mit $n = 2$). Das Speichern eines solchen Binärbaums und das Auffinden der passierten Maschen ist aufwendiger als bei der *grid method*; ferner ist eine dynamische Speicherverwaltung erforderlich.

- *Three Dimensional Search Trees*: Die Anpassung an inhomogene Punktdichten wird hier durch eine adaptive rechtwinklige Teilung der Maschen verfeinert (Abbildung 3.8 c)). Jede Masche ist genau einmal besetzt. Die Nachteile des *octrees* Verfahren treffen hier im besonderen Maße zu.

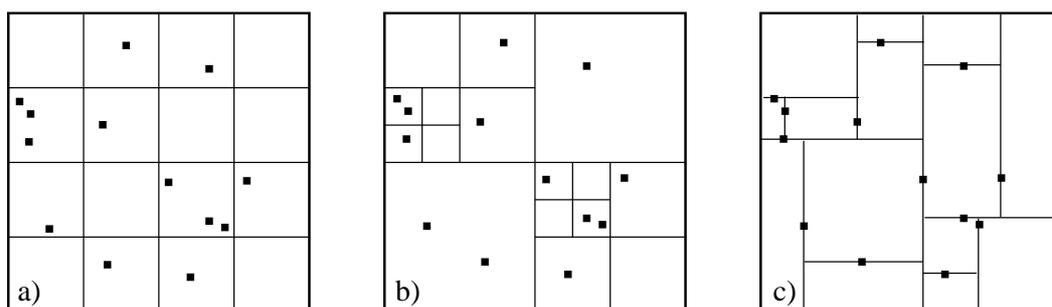


Abbildung 3.8: Verschiedene Raumeinteilungsmethoden (hier nur zweidimensional dargestellt): a) *Grid method*; b) *Octrees*; c) *Three Dimensional Search Trees*.

Bei chemischen Strukturen treten lokal keine wesentlich erhöhten Punktdichten auf, da sich die Elektronenorbitale benachbarter Atome abstoßen. Solange sich die

globale Form der Strukturen gut in einen Quader ohne größere Leerräume einfügen lassen, ist die *grid method* hier das geeignetste Verfahren.

Welche Maschen müssen nun bei einem Teilchendurchgang durch die Regionen näher untersucht werden? Da nur die Mittelpunkte und nicht die ganzen Kugeln in die Maschen einsortiert werden, ragen die Kugeln wahrscheinlich in benachbarte Felder hinein. Sind die Maschen mindestens so groß wie der größte hier zu berücksichtigende Atomradius, brauchen nur die direkt angrenzenden Felder mit einbezogen werden, so wie es Abbildung 3.9 für den zweidimensionalen Fall darstellt.

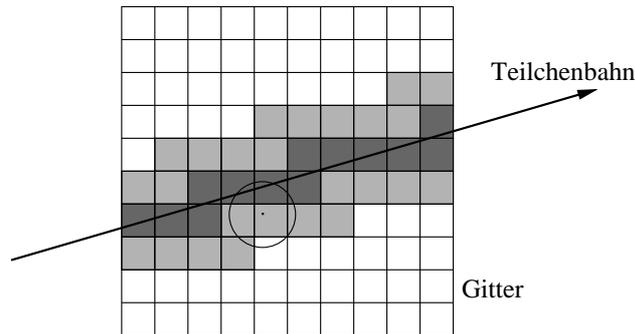


Abbildung 3.9: Neben den Atomkugeln der vom Teilchen passierten Maschen (dunkelgrau) müssen auch die Kugeln angrenzender Maschen (hellgrau) auf Schnittpunkte überprüft werden, da deren Atome in die Teilchenbahn hineinreichen können (siehe Beispiel).

Schließlich stellt sich die Frage nach der bezüglich des Rechenaufwands effizientesten Maschengröße. Sind die Maschen zu groß, müssen sehr viele Atome untersucht werden, sind sie zu klein, nimmt die Anzahl der betroffenen Maschen zu. Mit Hilfe einer analytischen Überlegung soll nun das Optimum für die mittlere Besetzungszahl $A = \frac{n_K}{n_M}$, dem Verhältnis zwischen der Anzahl der regional zu berücksichtigenden Atome n_K und der Anzahl der Maschen n_M , abgeschätzt werden:

Die einzelnen Maschen sollten auch bei überregional quaderförmigen Strukturen kubisch sein, da die Punktdichten keine Vorzugsrichtung im Raum haben. O.B.d.A kann daher für die Abschätzung von einer Struktur ausgegangen werden, die sich gut in einen Würfel mit $\sqrt[3]{n_M}$ Maschen an jeder Seite einfügen läßt. Sei R_M bzw. R_K die Rechenzeit für das Auffinden einer betroffenen Masche bzw. für die Ermittlung von eventuellen Schnittpunkten mit einer Atomkugel, so beträgt die Gesamtrechenzeit R in Abhängigkeit von der mittleren Besetzungszahl A :

$$R \propto \sqrt[3]{n_M} R_M + A \sqrt[3]{n_M} R_M \quad (3.6)$$

$$\propto \sqrt[3]{\frac{n_K}{A}} R_M + A \sqrt[3]{\frac{n_K}{A}} R_M, \quad (3.7)$$

wobei noch mit einer Konstanten multipliziert werden muß, die die Nachbarma-

schen, die Streckenlänge und die Richtung der Teilchenbahnen (im diagonalen Fall müssen drei mal so viele Maschen überprüft werden als bei einer Bewegung parallel zu einer Achse) berücksichtigt. Die Bestimmung des Extremums der Gleichung 3.7 führt zu einer Besetzungszahl A von:

$$A = \frac{1}{2} \frac{R_M}{R_K} \quad (3.8)$$

Eine Messung ergibt für die hier benützte Programmierung einen Wert für $\frac{R_M}{R_K}$ von ca. 0,8, was darauf zurückzuführen ist, daß in R_M nur Additionen und Abfragen einfließen, während man bei R_K auf Multiplikationen zurückgreifen muß. Somit ist die Rechenzeit für die hier gegebene Geometrie und Aufgabenstellung optimal, wenn sich im Schnitt 0,4 Atome pro Masche befinden. Abbildung 3.10 bestätigt dieses Ergebnis. Hier wurde für verschiedene A Werte und gegebener Geometrie die Rechenzeit aufgetragen.

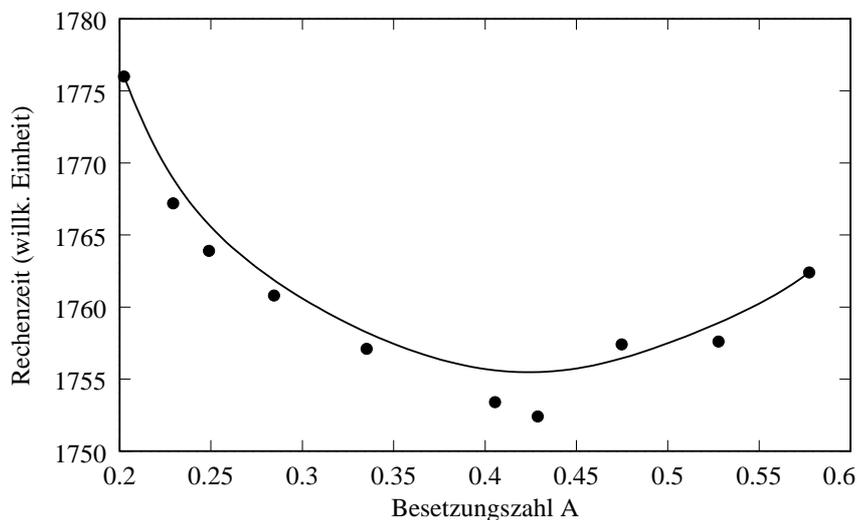


Abbildung 3.10: Benötigte Rechenzeit für verschiedene Besetzungszahlen A . Das sehr flache Minimum liegt bei $A \approx 0,4$.

3.3 DNS Modelle

Die Länge der gesamten DNS in einer menschlichen Zelle beträgt ca. 2 m. Damit sie in einem Zellkern von wenigen Mikrometern Durchmesser noch geordnet ausgelesen und repliziert werden kann, ist die DNS selbst in der Interphase, d.h. in der Phase zwischen zwei Zellteilungen, in mehreren Strukturkonzepten verpackt (siehe Abbildung 3.11). In der untersten Stufe wickelt sich die DNS eineinhalb mal um spezielle zylinderförmige Proteine, den Histonen, herum und bildet Nukleosome. Diese lagern

sich zu ca. 30 nm dicken Fasern, dem Chromatin zusammen. Schließlich formen diese Fasern noch Chromatinschleifen mit einer genomischen Länge zwischen 45 und 90 kbp [157].

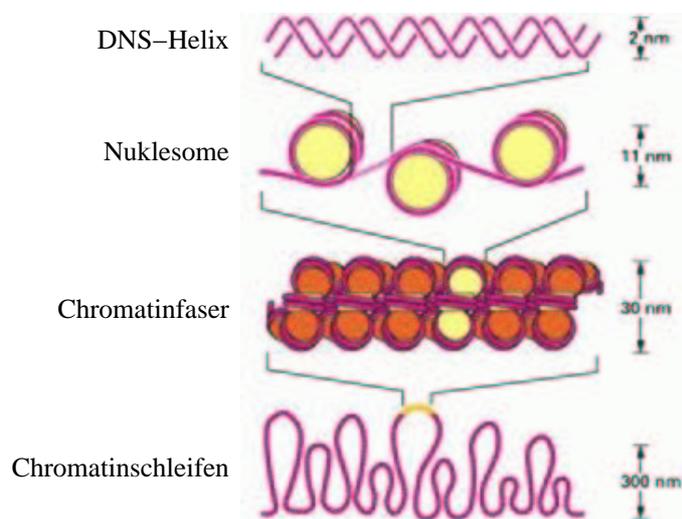


Abbildung 3.11: Kondensation der DNS in der Interphase des Zellzyklus (aus [7]).

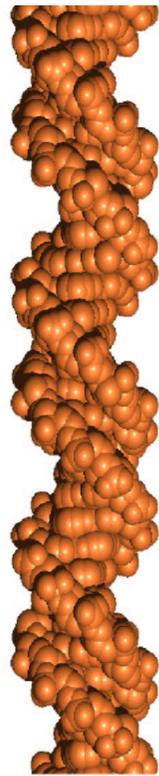
Mit Hilfe des *atomic volume model* können nun verschiedene Stufen der Faltung im Rechner nachgebildet werden, um deren Auswirkungen auf die Strahlenempfindlichkeit bei der Induktion von Strangbrüchen, Deletionen usw. zu ermitteln.

3.3.1 Lineare DNS

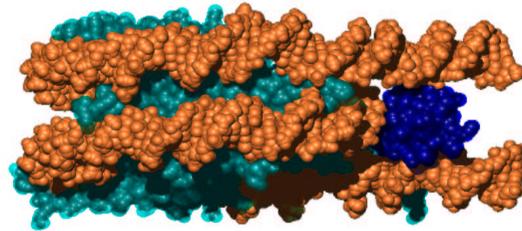
Als Repräsentant für eine entfaltete DNS, die für Wasserradikale von allen Seiten zugänglich ist, werden 200 zufällig ausgewählte Deoxynukleotidpaare zu einem linearen Stück DNS zusammengefügt. Die Atomkoordinaten eines Paares stammen von CHANDRASEKARAN ET AL. [21], wobei das hinzugefügte Paar jeweils um 0,34 nm verschoben und für helikale Gestalt um 36 Grad gedreht wird. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.12 a) dargestellt.

3.3.2 Nukleosom

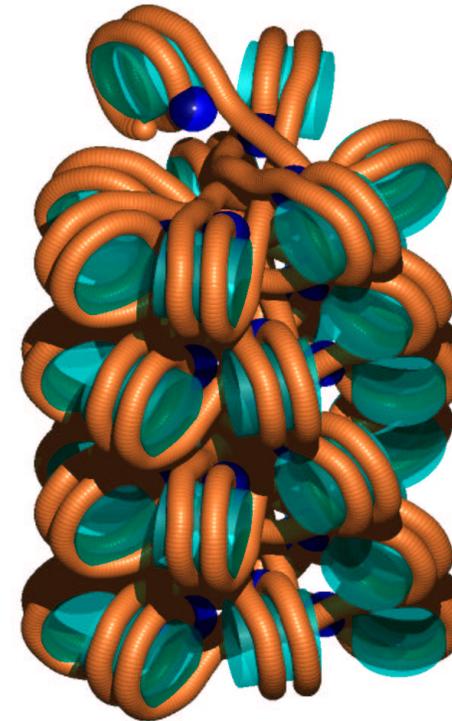
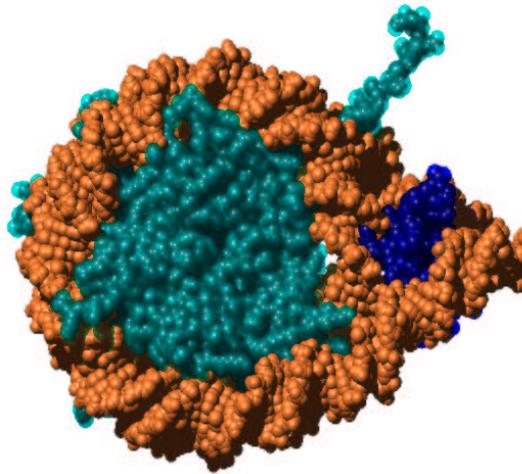
Die Atomkoordinaten für ein Nukleosom stammen von einer Röntgenstrukturbestimmung von LUGER ET AL. [94]. Diese Struktur enthält 146 Basenpaare, die 1,65 mal um ein Histonoktamer herumgewickelt sind. Neben den zentralen Proteinbausteinen H2A, H2B, H3 und H4 konnten auch einige Aminofortsätze bestimmt werden, die zwischen den beiden DNS Strängen herausragen und vermutlich bei der Bildung der Chromatinfaser eine Rolle spielen. Das Nukleosommodell noch wurde durch Linker DNS und Linkerhistone vervollständigt (siehe Abbildung 3.12 b)).



a) Lineare DNS



b) Nukleosom



c) Chromatinfaser

Abbildung 3.12: DNS Targetmodelle. Braun: DNS Helix; Cyan: Histon; Blau: kugelförmiger Kern des Linkerhistons H5. Die Chromatinfaser ist vereinfacht dargestellt.

Als Linkerhiston dient die Strukturmessung des kugelförmigen Kerns von H5 von RAMAKRISHNAN ET AL. [128]. Dieses Histon wurde, wie die Autoren vorschlugen, an das Nukleosom angefügt, so daß die Residuen K69, R73 und K85 an den mittleren DNS Strang binden. Es gibt aber auch andere Vorschläge, an welcher Stelle sich das Linkerhiston anlagern könnte: PRUSS ET AL. [127] schlägt eine Position innerhalb der DNS Schleife vor, THOMAS [148] hingegen vermutet das Protein asymmetrisch an der Seite des Nukleosoms.

Die Linker DNS Stränge wurden tangential an das Nukleosom angefügt, so daß sie sich in einem Abstand von ca. 8 nm von dem Zentrum des Nukleosoms entfernt, überschneiden. Dieses Vorhofmotiv konnte mit Hilfe der Elektronenkryomikroskopie bei niedriger Ionenstärke des Lösungsmittels beobachtet werden [10], sofern ein Linkerhiston vorhanden war. Im Widerspruch dazu vermutet WOODCOCK [168], daß die Linker DNS zuerst zwei komplette Runden um das Histonoktamer vervollständigt, um dann senkrecht das Nukleosom zu verlassen.

3.3.3 Chromatinfaser

Der Aufbau der Chromatinfaser ist bis heute noch nicht vollständig verstanden. Der Durchmesser beträgt zwischen 30 und 45 nm [166], ist unabhängig von der Länge der Linker DNS [166], jedoch stark beeinflussbar durch die Ionenstärke des Lösungsmittels [173]. Die Masse pro Einheitslänge bei physiologischer Umgebung beträgt 5,9 Nukleosome pro 11 nm. Dieser Wert konnte allerdings nur an isolierten Chromatinfragmenten durch Röntgen- und Neutronenstreuung bestimmt werden [57, 166]. Die Nukleosome sind vor allem an der Faserperipherie positioniert, die Linker DNS scheint ins Innere der Faser zu zeigen [12, 59, 71, 142]. Aus diesen Vorgaben werden grundsätzlich zwei mögliche Arten von Chromatinfaltungen diskutiert: Zum einen das Solenoid Konzept nach FINCH ET AL. [45] und das *crossed-linker* Modell nach WIDOM [165]. Beim ersteren liegen die aufeinanderfolgenden Nukleosome nebeneinander, während sie sich beim letzteren gegenüberstehen, und es somit zu einem ständigen Überkreuzen der Linker DNS in der Fasermittte kommt. Die Solenoid Anordnung steht allerdings immer mehr im Widerspruch zu mehreren Experimenten und Simulationen [10, 51, 130]. Neuere Experimente [71, 173] lassen sogar auf eine willkürliche Anordnung der Nukleosome innerhalb der Chromatinfaser schließen.

In dieser Arbeit wurde ein *crossed-linker* Faserstück mit stochastischen Anteilen entwickelt, die auf den Experimenten von BEDNAR ET AL. [10] und Simulationen von FRIEDLAND ET AL. [51] aufbauen (Abbildung 3.12 c)). Die Nukleosome werden zusammen mit ihrem Vorhofmotiv radial im Kreis angeordnet. Der Abstand zwischen der Faserachse und dem Mittelpunkt der Nukleosome beträgt 11,5 nm [59], was zu einem Faserdurchmesser von 34 nm führt. Dabei befinden sich die aufeinanderfolgenden Nukleosome auf der entgegengesetzten Seite der Faser und sind um 1,9 nm in Richtung der Faserachse verschoben, um die oben erwähnte Packungsdichte zu erreichen. Die übernächsten Nachbarn liegen wieder nebeneinander [142]. Die Verbindungsstränge zwischen den Nukleosomen werden aus sanft gebogener linearer DNS gebildet und an die Nukleosomenenden angepaßt. Dies ergibt einen durch-

schnittlichen Winkel zwischen der ein- und auslaufenden DNS beim Nukleosom von 34 Grad [10]. Zusammen mit der mittleren Länge der Linker DNS von 49 bp beträgt die nukleosomale Wiederholungslänge 195 bp.

3.3.4 Zellkern

Das Stück Chromatinfaser dient als Basiselement für die Konstruktion eines kompletten menschlichen Zellkerns mit 6 Milliarden Basenpaaren. Der Zellkern hat eine zylinderförmige Gestalt mit einem Radius und einer Dicke von je 5 μm . Jedem der 46 Chromosomen wird eine Domäne mit einer in Abhängigkeit von der Basenpaaranzahl typischen Größe zugewiesen. Diese Gebiete werden dann sukzessive durch Aneinanderreihen von Chromatinfaserelementen nahezu homogen aufgefüllt, wobei die Schleifenbildung des Chromatins berücksichtigt wird. Eine detaillierte Beschreibung des Aufbaus findet sich bei FRIEDLAND ET AL. [52].

Kapitel 4

Elektronen- und Photonenwechselwirkungen mit Materie

4.1 Elektronen

Elektronen im Energiebereich zwischen 10 eV und 10 MeV haben im wesentlichen drei verschiedene Arten von Wechselwirkungen mit Materie: Entweder sie streuen elastisch an den Hüllenelektronen, oder sie verlieren Energie durch elektronische Ionisation oder Anregung. Bremsstrahlung, bei der die Elektronen Photonen aufgrund der Coulomb Felder der Atomkerne abgeben, spielen für die DNS Atome mit ihrer kleinen Ordnungszahl nur eine untergeordnete Rolle. Nach [118] beträgt die Wahrscheinlichkeit von 1 MeV Elektronen für diese Interaktion bei Phosphorkernen nicht mehr als 1 %, daher wird die Bremsstrahlung in der Simulation vernachlässigt. Bevorzugt wechselwirken die Elektronen mit den Valenzelektronen der Atome oder Moleküle, daher sind ihre Streuquerschnitte abhängig von den chemischen Bindungen und können daher nur bedingt durch Addition atomarer Wirkungsquerschnitte ermittelt werden (BRAGG'sche Näherung).

4.1.1 Elastische Streuung

Die elastische Streuung von Elektronen an den Hüllenelektronen dominiert vor allem in niedrigen Energiebereich. Die Wirkungsquerschnitte werden von [115] für Wassermoleküle übernommen und entsprechend der Elektronendichte für jede Substanz skaliert.

4.1.2 Ionisation und Anregung

Inelastische Elektronenkollisionen mit Atomen oder Molekülen lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen: harte (*hard*) und weiche (*soft*) Interaktionen. Die

erstere wird relativ gut durch die MOTT Theorie [106] beschrieben, die von einer Kollision von zwei freien Elektronen ausgeht, die letztere wird in der BETHE Theorie [14] behandelt, bei der das Elektron über die Dipolwechselwirkung mit den Hüllenelektronen interagiert.

Für das Plasma werden die inelastischen Streuquerschnitte von flüssigem Wasser von DINGFELDER ET AL. [41] verwendet. Diese werden auch für die Histone herangezogen, wobei der Dichteunterschied von 1,3 berücksichtigt wird. Inelastische Streuquerschnitte für die DNS, die das eigentliche radiobiologisch relevante Target darstellt, werden in dieser Arbeit mit Hilfe von erst kürzlich entwickelten Verfahren, dem Deutsch-Märk Formalismus (DM) und der *binary encounter dipole* (BED) Theorie hergeleitet. Beide Verfahren arbeiten mit der Näherung, daß die totalen Wirkungsquerschnitte aus der Summe der Wirkungsquerschnitte der einzelnen Atom- oder Molekülorbitale gebildet werden können (*additivity concept*).

Für die Berechnung der Elektronenstreuquerschnitte werden folgenden Variablen verwendet:

$$\begin{aligned} R &= \text{Rydbergenergie (13,6 eV)} \\ a_0 &= \text{Bohrradius (0,0529 nm)} \\ N &= \text{Anzahl der Elektronen in einem Orbital} \\ T &= \text{kinetische Energie des einfallenden Teilchens} \\ B &= \text{Bindungsenergie des Targetelektrons} \\ E &= \text{Energieübertrag} \\ U &= \text{mittlere kinetische Energie des Targetelektrons} \\ t &= T/B \\ e &= E/B \\ u &= U/B \\ S &= 4\pi a_0^2 (R/B)^2 \end{aligned}$$

Deutsch-Märk Formalismus (DM)

Der Deutsch-Märk Formalismus zur Berechnung von Ionisationsquerschnitten ist in den 90er Jahren von DEUTSCH und MÄRK entwickelt und seitdem kontinuierlich verbessert worden. Die in dieser Arbeit verwendete Fassung ist in [38] beschrieben. Der Ionisationsquerschnitt σ eines Atomorbitals j berechnet sich hier durch:

$$\sigma = g\pi(r)^2 \xi f(t), \quad (4.1)$$

wobei g ein schalenspezifischer, gefitteter Wichtungsfaktor ist, der in [38] definiert ist, $(r)^2$ stellt den mittleren quadratischen Radius dar und ξ steht für die Anzahl an Elektronen in dem betroffenen Orbital. Die Funktion f , ebenfalls definiert in [38], repräsentiert die GRYZINSKY Abhängigkeit [61] des Wirkungsquerschnitts von der Energie des ankommenden Elektrons. GRYZINSKY's Formel baut auf dem MOTT

Streuquerschnitt auf, wobei eine kontinuierliche Geschwindigkeitsverteilung der Targetelektronen berücksichtigt wird, um einen logarithmischen Abfall der Wirkungsquerschnitte für hohe Energien im Einklang mit der BETHE Theorie zu erhalten.

Im Falle eines molekularen Targets müssen die Orbitale erst durch eine Linearkombination von Atomorbitalen ausgedrückt werden. Dies kann zum Beispiel durch eine MULLIKAN Populationsanalyse [107] erreicht werden. Der DM Formalismus ist erfolgreich bei vielen Molekülen, Clustern und Ionen angewendet worden [37, 39, 40, 96, 97, 98, 114, 126].

Binary Encounter Dipole Theorie (BED)

Die *binary encounter dipole* Theorie stammt von KIM und RUDD aus dem Jahr 1994 [78] und wurde ebenfalls seitdem kontinuierlich ausgeweitet, so zum Beispiel auf Atome mit großer Ordnungszahl [73] oder für relativistische Elektronen [77]. In diesem Modell wird die *binary encounter* Formel, eine Abwandlung des MOTT Streuquerschnitts, der Austauscheffekte und kinetische Energien der Targetelektronen beinhaltet [18, 160], mit der BETHE Theorie kombiniert, wobei die Wichtungsfaktoren aus der LINDHARD'schen *equipartition theory* [92] abgeleitet werden.

In dieser Arbeit wird die BED ein wenig erweitert, um sie auch für elektronische Anregungsquerschnitte anwenden zu können. Ausgangspunkt ist der asymptotische Verlauf des differentiellen Wirkungsquerschnitts $\frac{d\sigma}{de}$ eines Atom- oder Molekülorbitals j in der BETHE Theorie für große t in Abhängigkeit von der differentiellen Oszillatorenstärke $\frac{df(e)}{de}$:

$$\frac{d\sigma}{de} = \frac{S \ln t}{te} \frac{df(e)}{de}. \quad (4.2)$$

Der totale Wirkungsquerschnitt σ und die *stopping cross section* σ_{st} sind definiert durch die Integrale:

$$\sigma := \int_{e=1}^{(t+1)/2} \frac{d\sigma}{de} de \quad (4.3)$$

$$\sigma_{st} := \int_{e=1}^{(t+1)/2} e \frac{d\sigma}{de} de \quad (4.4)$$

Der maximale Energietransfer muß hier nur bis zur Hälfte berücksichtigt werden, da primäres und sekundäres Elektron ununterscheidbar sind. Setzt man Gleichung 4.2 in die beiden Definitionen ein, so erhält man den asymptotischen Verlauf der Dipolanteile von σ und σ_{st} für große Einfallenergien:

$$\sigma = SM_j^2 \frac{\ln t}{t} \quad \text{mit} \quad M_j^2 := \int_1^\infty \frac{1}{e} \frac{df(e)}{de} de, \quad (4.5)$$

$$\sigma_{st} = SN_j \frac{\ln t}{t} \quad \text{mit} \quad N_j := \int_1^\infty \frac{df(e)}{de} de. \quad (4.6)$$

M_j^2 ist das Dipolmatrixelement, N_j ist das Integral über die Oszillatorenstärke, die nach der THOMAS-REICHE-KUHN Summenregel gleich der Anzahl der an der inelastischen Wechselwirkung beteiligten Elektronen ist. Während KIM ET AL. hier in Formel 4.6 N_j mit der Zahl N nähert, weil Ionisationen die dominierende inelastische Wechselwirkung sind, soll in dieser Arbeit auf diese Näherung verzichtet werden.

Nach der *equipartition theory* steuert sowohl der MOTT als auch BETHE Anteil für große t 50 % zum gesamten σ_{st} bei. Somit muß σ_{st} noch verdoppelt werden. σ hingegen ist für große t vollständig durch die BETHE Theorie beschrieben, da hier harte Kollisionen keinen Beitrag mehr leisten.

KIM ET AL. verwenden nun folgenden Ansatz für die Berechnung der differentiellen Ionisationsquerschnitte für beliebiges t :

$$\frac{d\sigma}{de} = \frac{S}{t+u+1} \left[a \cdot \left\{ \frac{-1}{t+1} \left(\frac{1}{e} + \frac{1}{t-e+1} \right) + \left(\frac{1}{e^2} + \frac{1}{(t-e+1)^2} \right) \right\} + \frac{\ln t}{e} \frac{df(e)}{de} \right] \quad (4.7)$$

Der letzte Summand entspricht genau dem asymptotischen Verhalten der BETHE Theorie. Der Summand, der mit der unbekanntem Wichtungsvariablen a skaliert wird, ist die *binary encounter* Formel, wobei die Terme zur Verbreiterung der Energieverteilung aufgrund der intrinsischen Impulsverteilung vernachlässigt wurden. Die Variable a kann nun bestimmt werden, indem man in den obigen Ansatz noch ein richtiges asymptotisches Verhalten für σ_{st} integriert, d.h. man setzt Gleichung 4.7 in die Gleichung 4.4 ein, nähert für große t und setzt das Ergebnis gleich der rechten Seite von Gleichung 4.6, die noch durch einen Faktor 2 ergänzt wird, und erhält:

$$aS \frac{\ln t}{t} + SN_j \frac{\ln t}{t} = 2SN_j \frac{\ln t}{t} \quad (4.8)$$

Es folgt:

$$a = N_j \quad (4.9)$$

In der Originalarbeit von KIM ET AL. dagegen beträgt der MOTT Wichtungsfaktor $2N - N_j$. Die Integration von $\frac{d\sigma}{de}$ über den Energietransfer e von 1 bis $\frac{t+1}{2}$ führt zum totalen Wirkungsquerschnitt σ pro Orbital für beliebiges t :

$$\sigma = \frac{S}{t+u+1} \left[N_j \left\{ \frac{t-1}{t} - \frac{\ln t}{t+1} \right\} + \ln t \int_{e=1}^{(t+1)/2} \frac{1}{e} \frac{df(e)}{de} de \right] \quad (4.10)$$

Ist die Oszillatorenstärke eines Atoms oder Moleküls nicht bekannt, so bietet sich nach KIM ET AL. eine Näherung durch eine analytische Funktion an, die die Oszillatorenstärke von H, He und H₂ relativ gut beschreiben:

$$\frac{df(e)}{de} = \frac{N_j}{e^2} \quad (4.11)$$

In dieser Näherung (BEQ Modell) können nun die integrierten Wirkungsquerschnitte einfacher berechnet werden:

$$\sigma = \frac{S}{t+u+1} \left[N_j \left\{ \frac{t-1}{t} - \frac{\ln t}{t+1} \right\} + \frac{N_j \ln t}{2} \left(1 - \frac{1}{t^2} \right) \right] \quad (4.12)$$

Durch die Modifizierung des Wichtungsfaktors a wird der MOTT Anteil nun kleiner, sobald das Integral über die Oszillatorenstärke N_j abnimmt. Trotzdem behält die große Anzahl von Vergleichen [8, 75, 111] von Ionisationsquerschnitten zwischen Experimenten und den Vorhersagen der BED Theorie auch in der modifizierten Form ihre Gültigkeit, da hier in den meisten Arbeiten die BEQ Näherung mit $N_j = N$ herangezogen wurde und in diesem Fall die Modifizierung keine Änderung darstellt.

Bei Anregungen, bei denen N_j im allgemeinen sehr klein wird, ergeben sich zur Originalformel jedoch große Unterschiede. Die diskrete Oszillatorenstärke f_d einer Anregung kann mit Hilfe der DIRAC'schen δ -Funktion in eine kontinuierliche Verteilung $\frac{df(e)}{de}$ überführt werden:

$$\frac{df(e)}{de} = f_d \delta(e-1) \quad (4.13)$$

Durch Einsetzen in Gleichung 4.10 folgt eine Abschätzung für Anregungsquerschnitte:

$$\sigma = \frac{S}{t+u+1} \left[f_d \left\{ \frac{t-1}{t} - \frac{\ln t}{t+1} \right\} + f_d \ln t \right] \quad (4.14)$$

Diese Gleichung soll nun anhand des Übergangs $1s^2 - 1s2p^1P$ bei He überprüft werden ($f_d = 0,2671$). Abbildung 4.1 ist identisch zu Bild 4 von [76] und stellt einen Vergleich zwischen theoretischen und experimentellen Daten dar. Zusätzlich sind die Ergebnisse der originalen und der modifizierten BED eingezeichnet. Während die ursprüngliche Formel den Wirkungsquerschnitt aufgrund des großen MOTT Anteils bei weitem überschätzt, liefert die modifizierte Form recht gute Übereinstimmung mit den Messungen.

Für die DNS liegt lediglich die totale Oszillatorenstärke [85] vor. Oszillatorenstärken für jedes Orbital könnten zum Beispiel aus Photoelektronenspektren gewonnen werden. MÜLLER-PLATHE [104] berechnet die Oszillatorenstärke für das Wassermolekül für Übergänge ins Kontinuum mit Hilfe von ab initio Molekülorbital Rechnungen, allerdings werden hier sehr große Basissätze benötigt, um die Ionisationszustände hinreichend gut zu beschreiben. Dies ist im Falle der DNS noch nicht praktikabel. Somit wird für die Berechnung der Ionisationsquerschnitte der DNS die BEQ Näherung mit $N_j = N$ herangezogen. Mit ab initio Rechnungen müssen somit nur die Bindungsenergien und die durchschnittliche kinetische Energie der Targetelektronen berechnet werden.

Anregungsenergien und diskrete Oszillatorenstärken können mittlerweile recht gut mit ab initio Methoden bestimmt werden. Hieraus werden unter Verwendung der modifizierten BED Theorie Anregungsquerschnitte abgeschätzt.

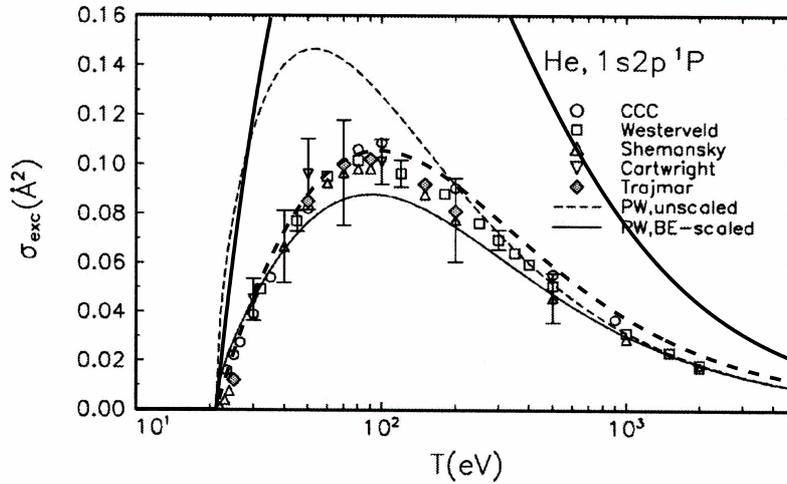


Abbildung 4.1: Vergleich des Anregungsquerschnitts des Übergangs $1s^2 - 1s2p^1P$ bei He (identisch zu [76], Bild 4). Experimentelle Daten: Westerweld [164]; Shemansky [137]; Cartwright [20]; Trajmar [153]; Rechnungen: CCC [55]; PW, unscaled und PW, BE-scaled [76]; dicke, durchgehende Linie: BED Theorie nach Kim et al. [78]; dicke, gestrichelte Linie: modifizierte BED Theorie.

Ab initio Molekülorbital Rechnungen für DNS Ionisationsquerschnitte

Ab initio Molekülorbital Rechnungen für die DNS bzw. deren Komponenten sind bereits von COLSON ET AL. [24, 25, 26, 27] erstellt worden. Da sich nur geringe Änderungen der Ionisationspotentiale (ca. 0,5 eV) sowohl beim Zusammenfügen der Zuckerphosphatgruppe und den Basen als auch bei der Hydratisierung ergeben, werden auch hier die einzelnen Teile getrennt behandelt. In Anlehnung an diese Arbeit wird die ab initio Rechnung mit Hilfe der Spin restringierten Hartree Fock Methode (RHF) [15] zusammen mit den 3-21G Basissatz [16] durchgeführt. Als Programmpaket dient Gaussian 98 [53]. In einer erst kürzlich erschienenen Arbeit schlagen HUO ET AL. [73] vor, für die Anwendung der BED Theorie einen *effective core potential (ECP)* Basissatz zu verwenden, sofern Atome mit belegter M Schale involviert sind. Da die DNS Natrium und Phosphor enthält, werden auch Rechnungen mit dem ECP Basissatz der Stuttgart/Dresden Gruppe [109] zum Vergleich durchgeführt, die im Gaussian 98 Programmpaket unter dem Stichwort SDDALL aufrufbar sind.

Die chemische Struktur der vier Basen und der Zuckerphosphatgruppe sind in den Abbildungen 4.2 und 4.3 dargestellt. Die primären Atomkoordinaten stammen aus [2].

Bei der Zuckerphosphatgruppe wurde ein Natriumatom zwischen den beiden anionischen Sauerstoffatomen gegenüber dem Phosphoratom hinzugefügt, um die negative Ladung der Phosphatgruppe in Lösung zu kompensieren. Außerdem wurde

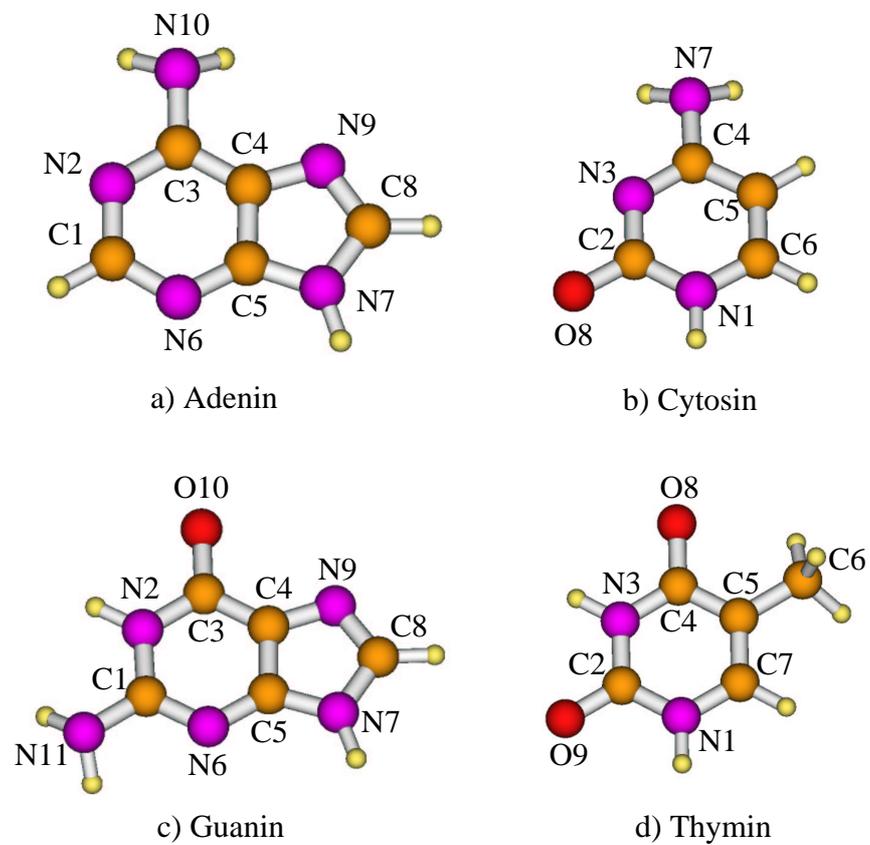


Abbildung 4.2: Chemische Struktur der vier Basen der DNS.

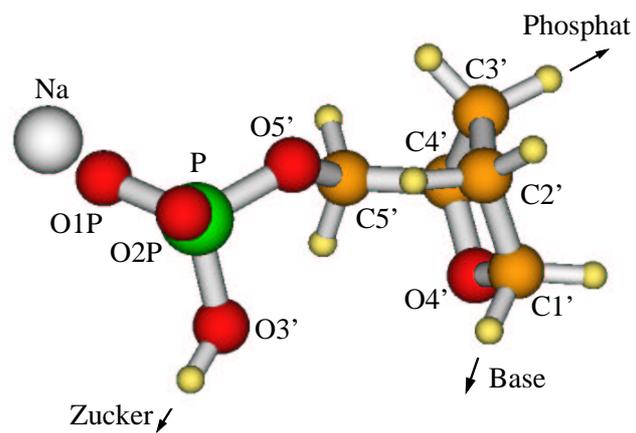


Abbildung 4.3: Chemische Struktur der Zuckerphosphatgruppe.

die OH-Gruppe der Deoxyribose durch ein einziges Wasserstoffatom ersetzt, um eine Doppelzählung des O3' zu verhindern. Die Geometrie der Basen und der Zuckerphosphatgruppe wurde mit Hilfe von RHF/3-21G optimiert, wobei die Torsionswinkel beim Strang auf typische Werte für eine B-DNS festgehalten worden sind. Diese Werte sind [26] entnommen und in Tabelle 4.1 aufgeführt.

	Torsionswinkel
C3'-O3'-P-O5'	-93,4
O3'-P-O5'-C5'	-58,5
P-O5'-C5'-C4'	177,0
O5'-C5'-C4'-C3'	51,0
C5'-C4'-C3'-O3'	129,0

Tabelle 4.1: Fixierte Torsionswinkel in Grad für die geometrische Optimierung der Zuckerphosphatgruppe.

Die errechneten Koopman's Ionisationspotentiale für die vier Basen sind in Tabelle 4.2 für verschiedene Basissätze dargestellt. Dieses Potential ist die Bindungsenergie des HOMO (*highest occupied molecular orbital*) des neutralen Moleküls und ist eine gute Abschätzung der vertikalen Ionisationsenergie [80]. Weiterhin sind in der Tabelle noch Koopman's Potentiale aus anderen Arbeiten, sowie Meßergebnisse für die erste Ionisationsenergie, die von dem NIST CHEMICAL WEBBOOK [93] zusammengestellt wurden. Die Werte aus dieser Arbeit bestätigen die Ergebnisse von [24] und sind in guter Übereinstimmung mit den Experimenten, mit Ausnahme des Thymins, bei dem die berechneten Potentiale etwas zu groß ausfallen. Der mittlere absolute Fehler im Vergleich mit der Messung von HUSH ET AL. [74] beträgt 0,16 eV. Die Anwendung von größeren Basissätzen, die Diffusions- und Polarisationsfunktionen enthalten, verschlechtert die Qualität der Ergebnisse in Übereinstimmung mit [27]. Zum Beispiel führt die Rechnung mit RHF/6-311+G(2d,p)//RHF/6-31G(d) zu einem mittleren absoluten Fehler von 0,28 eV. Die Verwendung von ECP Funktionen überschätzt die Werte von HUSH ET AL. um durchschnittlich 0,32 eV. Im allgemeinen zeigen alle Rechnungen und Experimente, daß Guanin das geringste Ionisationspotential hat, während Cytosin und Thymin relativ schlecht ionisierbar sind. Dies bestätigt sich auch in ESR Messungen [99, 145], die Löcher in ionisierter DNS hauptsächlich beim Guanin auffinden.

Die erste Ionisationsenergie für die Zuckerphosphatgruppe beträgt 10,58 eV für RHF/3-21G beziehungsweise 10,94 eV für RHF/SDDALL. Diese Werte sind etwas kleiner als die berechneten Potentiale von [26], bei denen allerdings drei Wassermoleküle zur Modellierung der primären Hydratschale berücksichtigt worden sind. Diese Wassermoleküle neutralisieren zusätzlich zum Natriumatom die negative Ladung der Sauerstoffatome, dienen somit als Protonendonatoren und erhöhen damit das Ionisationspotential.

Nach [78] sind die experimentell bestimmten Ionisationspotentiale im allgemei-

	Adenin	Cytosin	Guanin	Thymin
diese Arbeit				
RHF/3-21G//RHF/3-21G	8,48	9,01	8,05	9,48
RHF/6-311+G(2d,p)//RHF/6-31G(d)	8,65	9,24	8,30	9,67
RHF/SDDALL//RHF/3-21G	8,63	9,33	8,32	9,77
andere Berechnungen				
Colson et al. [24], RHF/3-21G	8,48	9,00	8,04	9,45
Colson et al. [24], RHF/6-31G(d)	8,57	9,42	8,25	9,74
Voityuk et al. [158], NDDO-G	8,53	9,10	8,10	9,15
Experimente				
Verkin et al. [156]	8,3±0,1	9,0±0,1	8,0±0,2	9,0±0,1
Lifschitz et al. [90]	8,9±0,1	8,9±0,2		9,4±0,1
Lin et al. [91]	8,48			
Peng et al. [117]	8,48			
Hush et al. [74]	8,44±0,03	8,94±0,03	8,24±0,03	9,14±0,03
Dougherty et al. [42]		8,45	7,85	9,20
Lauer et al. [83]				9,02

Tabelle 4.2: Berechnete Koopman's Ionisationspotentiale und gemessene erste Ionisationsenergien der Basen der DNS in eV. Weitere Erläuterungen siehe Text.

nen zuverlässiger als die theoretischen Werte. Daher werden alle Bindungsenergien skaliert und zwar so, daß die erste Ionisationsenergie mit den Messungen von HUSH ET AL. [74] übereinstimmt. Bei dem Strangstück, bei dem keine experimentellen Daten vorliegen, wird ein aus den Basen gewonnener durchschnittlicher Skalierungsfaktor von 0,9936 angewendet, was die erste Ionisationsenergie auf 10,52 eV für die RHF/3-21G Rechnung herabsetzt. Im Anhang sind die Eingabedaten für den DM Formalismus und der BED Theorie zur Berechnung der Ionisationsquerschnitte aufgelistet. Für den DM Formalismus sind jeweils nur die fünf höchsten Molekülorbitale aufgeführt. Außerdem sind nur diejenigen atomaren Schalen angegeben, die einen wesentlichen Beitrag zu einem Molekülorbital nach der MULLIKAN Populationsanalyse leisten. Daher ist die Summe der effektiven Elektronen für jedes Molekülorbital etwas kleiner als 2. Der Wichtungsfaktor g ist [38] entnommen, der quadratische Mittelwert des Radius stammt von DESCLAUX [36]. Die Eingabewerte für die BED Theorie umfassen die skalierten Bindungsenergien und mittleren kinetischen Energien für die Valenzorbitale, jeweils für den 3-21G und SDDALL Basissatz. Während die Bindungsenergien gut übereinstimmen, ist die kinetische Energie besonders bei den fester gebundenen Elektronen bei dem ECP Basissatz geringer, da hier die Aufenthaltswahrscheinlichkeit von Valenzelektronen im Kerngebiet unterdrückt wird.

DNS Ionisationsquerschnitte

Die sich aus dem 3-21G Basissatz ergebenden Ionisationsquerschnitte pro Molekül sind in Abbildung 4.4 aufgezeichnet. Sowohl der DM als auch der BED Formalismus führen zu vergleichbaren Querschnitten für die vier Basen und die Zuckerphosphatgruppe. Bei großen Elektronenenergien macht sich vor allem die Anzahl der Elektronen pro Molekül bemerkbar. Die Bindungsenergien wirken sich erst bei kleinen Elektronenenergien aus, wie zum Beispiel im Falle des Strangquerschnitts, der unterhalb von 15 eV die Basenwirkungsquerschnitte unterschreitet. Kleinere Unterschiede zwischen den beiden Methoden zeigen sich bei der Position des Maximums (77 eV bei DM, 82 eV bei BED im Falle von Adenin) und beim Abfall der Wirkungsquerschnitte für höhere Energien. Die Wirkungsquerschnitte des Strangstücks beinhalten auch den Einfluß der Orbitale des Natriumions. Allerdings beträgt der Anteil nicht mehr als 2,5 % aufgrund des hohen Ionisationspotentials von ungefähr 40 eV.

Größere Abweichungen zwischen beiden Verfahren ergeben sich, wenn die Ionisationsquerschnitte pro Orbital verglichen werden. Abbildung 4.5 gibt die Wirkungsquerschnitte für fünf verschiedene Orbitale für Adenin an. Man erkennt, daß in der BED Theorie die schwach gebundenen Schalen sehr viel mehr zum totalen Wirkungsquerschnitt beitragen. Außerdem treten beim DM Formalismus Überschneidungen auf, die auf den Wichtungsfaktor g zurückzuführen sind, der nicht nur von der Bindungsenergie, sondern auch von der Art der entsprechenden atomaren Schale abhängt.

Schließlich werden in Abbildung 4.6 noch die Auswirkungen des ECP Basissatz überprüft. Die geringere kinetische Energie der Targetelektronen führt zu leicht erhöhten Wirkungsquerschnitten, etwa 4 % an der Stelle des Maximums im Falle des Strangstücks. Dieser Unterschied ist sehr gering, da die DNS hauptsächlich aus Atomen mit kleiner Ordnungszahl wie C, N und O besteht, bei denen Korrekturen in der Kernregion nicht notwendig sind.

In der Modellierung von strahlungsinduzierten DNS Strangschäden werden die BED Ionisierungsquerschnitte aus der RHF/3-21G ab initio Rechnung verwendet.

Ab initio Molekülorbital Rechnungen für DNS Anregungsquerschnitte

Anregungsenergien und diskrete Oszillatorenstärken werden mit Hilfe von zeitabhängigen *hybrid functionals* berechnet, die mittlerweile sehr hohe Genauigkeiten vergleichbar mit den sehr viel aufwendigeren Post Hartree Fock Methoden liefern [6]. Mit BECKE's B3LYP [9], die ein Bestandteil des Programmpakets Gaussian 98 sind, lassen sich Valenzanregungsenergien von aromatischen Molekülen mit einer Genauigkeit von ca. 0,3 eV berechnen [5]. Als Basissatz wird 6-311++G(d,p) verwendet, der Diffusions- und Polarisationsfunktionen beinhaltet, um die angeregten Zustände hinreichend gut beschreiben zu können. Abbildungen 4.7 und 4.8 zeigen die ermittelten Anregungsenergien und diskreten Oszillatorenstärken für die fünf Komponenten der DNS. In der Gasphase entsprechen diese Werte den Photoabsorptionskurven [41], die aus der Arbeit von CALLIS [19] stammen. Zur besseren Vergleichbarkeit werden

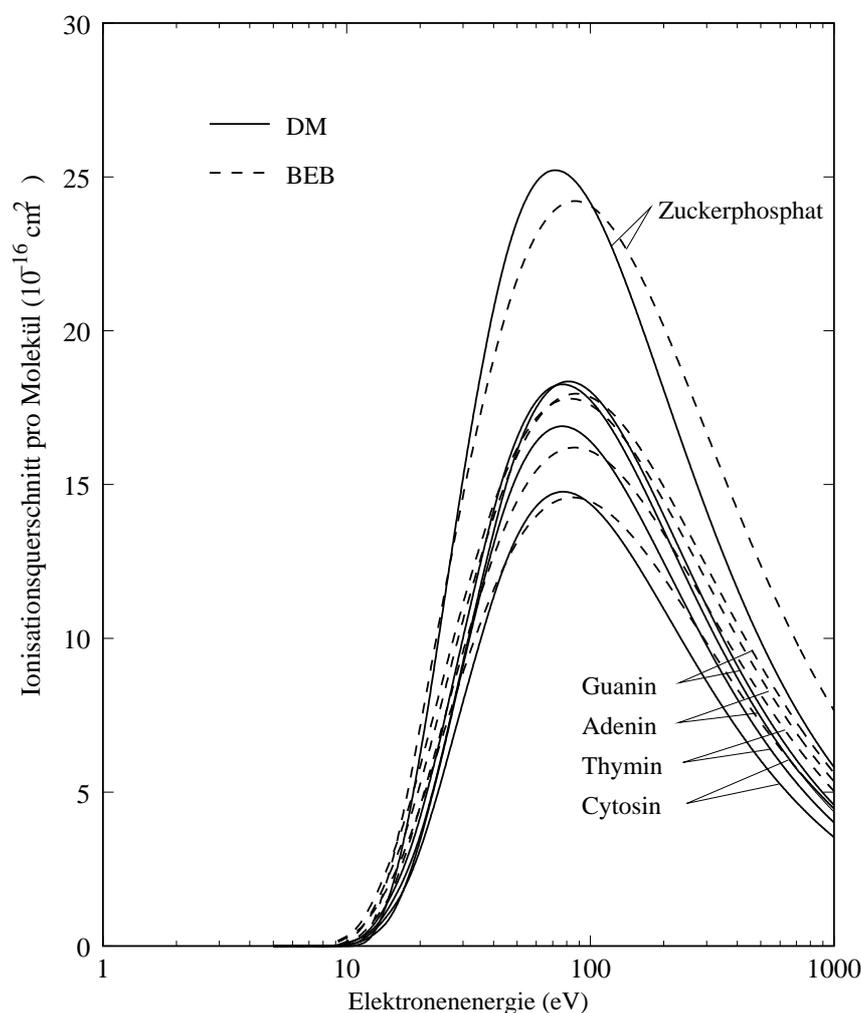


Abbildung 4.4: Ionisationsquerschnitt pro Molekül für die vier Basen und die Zuckerphosphatgruppe.

die berechneten Werte durch Gaußfunktionen mit $\sigma = 0,2$ eV aufgeweitet und anschließend aufaddiert. Es ergibt sich eine recht gute Übereinstimmung, vor allem im Vergleich zu früheren Berechnungen wie zum Beispiel PETKE ET AL. [119, 120]. Die Abweichung von den Experimenten wird umso größer, je mehr sich die Anregungsenergien der ersten Ionisationsenergie $-\varepsilon_{HOMO}^{B3LYP}$ nähert, die unter Verwendung von B3LYP generell zu niedrig ist [152], was auf das asymptotisch unkorrekte Verhalten der meisten *functionals* zurückzuführen ist. Hochenergetische Anregungszustände, wie Rydbergzustände, lassen sich somit mit dieser Methode nicht mehr ermitteln. Daher werden die Rechnungen bei 8 eV Anregungsenergie abgebrochen. Bei der Zuckerphosphatgruppe sind die berechneten Oszillatorenstärken wesentlich kleiner

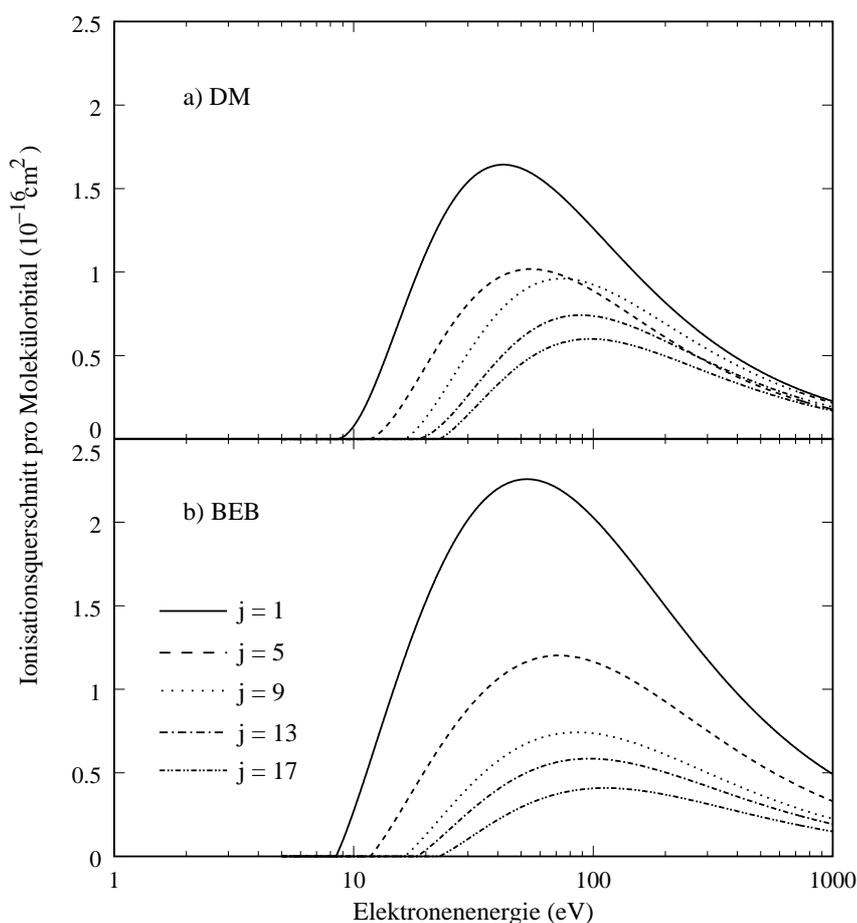


Abbildung 4.5: Ionisationsquerschnitte für verschiedene Molekülorbitale von Adenin.

und beginnen erst bei höheren Energien. Die Ursache hierfür ist das Fehlen von π -Elektronen im Strang, die leichter anregbar wären [140, 141]. In Tabelle 4.3 sind jeweils die fünf wichtigsten Anregungsenergien aufgeführt, zusammen mit den Oszillatorenstärken, den beteiligten Orbitalen und zusätzlich den Polarisationswinkeln bei den Basen.

DNS Anregungsquerschnitte

Mit Hilfe der modifizierten BED Theorie (Gleichung 4.14) und den ab initio Rechnungen können nun auch Anregungsquerschnitte für die DNS abgeschätzt werden. Abbildung 4.9 zeigt diese für die fünf DNS Komponenten. Weil im Strang nur σ -Elektronen vorhanden sind, beginnen die Anregungsquerschnitte erst bei höheren Energien und fallen kleiner aus. Bei den Basen tauschen im Vergleich zu den Ionisationsquerschnitten lediglich Thymin und Cytosin die Plätze. Insgesamt handelt

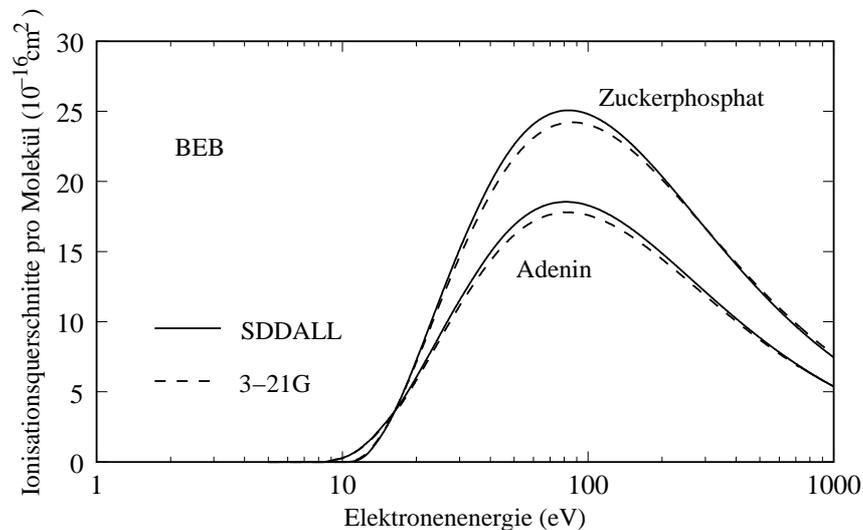


Abbildung 4.6: Ionisationsquerschnitte für Adenin und die Zuckerphosphatgruppe, berechnet mit Hilfe der BED Theorie unter Verwendung der Basissätze 3-21G und SDDALL.

es sich nur um eine untere Schranke der Anregungsquerschnitte, da höher gelegene Zustände in den ab initio Rechnungen nicht behandelt sind.

4.1.3 Inelastische mittlere freie Weglängen

Aus den inelastischen Wirkungsquerschnitten σ pro Molekül können nun mit Hilfe der Massendichten ρ aus Abschnitt 3.1 die inelastischen mittleren freien Weglängen λ (*inelastic mean free path* - IMFP) in den Basen und im Strang abgeleitet werden:

$$\lambda = \frac{M}{\rho N_A \sigma}. \quad (4.15)$$

M ist die molare Masse des Moleküls und N_A die Avogadro Konstante. In Abbildung 4.10 werden die berechneten IMFP des DNS Strangs, der Basen, des flüssigen Wassers nach DINGFELDER ET AL. [41] und für die gesamte DNS nach LAVERNE ET AL. [85] verglichen. Bei den Basen wurde über alle vier Moleküle gemittelt. Für Elektronenenergien oberhalb von 250 eV kann kein Einfluß der Molekülstruktur auf die Wirkungsquerschnitte mehr festgestellt werden. Lediglich der Dichteunterschied macht sich bemerkbar. Da sowohl für den Strang als auch für die Basen eine Dichte von $1,7 \text{ g/cm}^3$ angesetzt wurde, ergibt sich ein etwas größerer IMFP für den Strang aufgrund der schweren Atome Phosphor und Natrium, die im Verhältnis zu ihrer Masse einen geringen Streubeitrag liefern. Bei kleinen Energien machen sich die niedrigeren Ionisationsenergien der DNS gegenüber flüssigem Wasser (10,79 eV) bemerkbar. Außerdem liefern die Anregungsquerschnitte der Basen einen signifikanten

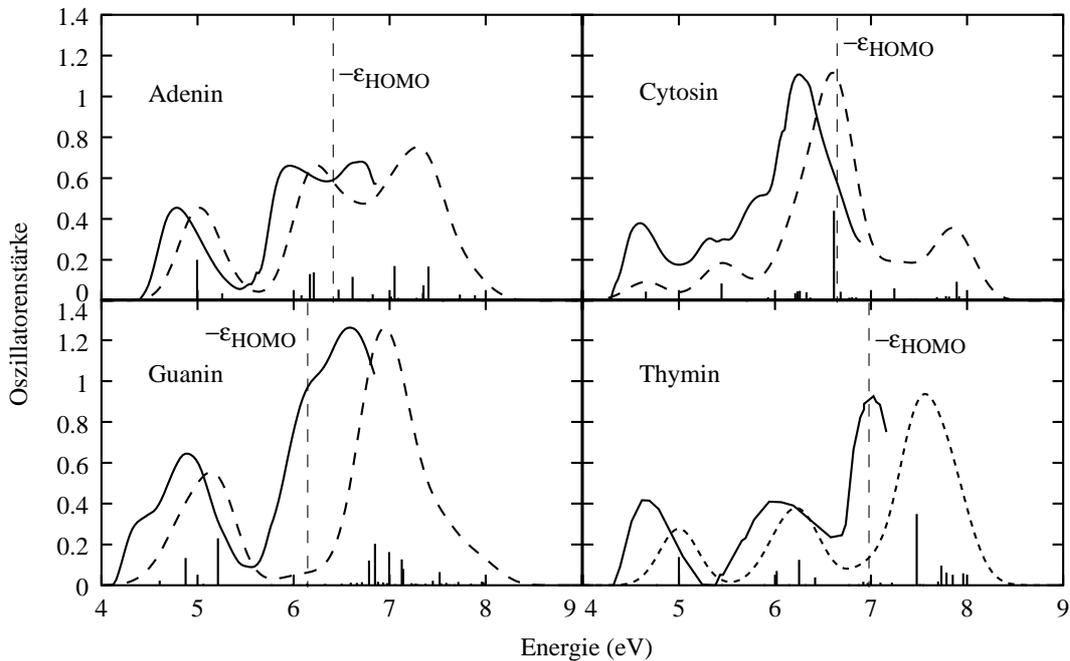


Abbildung 4.7: Berechnete diskrete Oszillatorenstärken (B3LYP/6-311++G(d,p)) für die vier Basen der DNS. Die gestrichelte Kurve ist die Summe der einzelnen Oszillatorenstärken, die mit Hilfe einer Gaußfunktion mit $\sigma = 0,2$ eV verbreitert wurden, die durchgezogene Linie sind gemessene Photoabsorptionsspektren [19]. Die Beschriftung der y-Achse bezieht sich nur auf die diskrete Oszillatorenstärke; die beiden Kurven wurden in der Höhe aneinander angepaßt. $-\varepsilon_{HOMO}$ ist die Bindungsenergie des HOMO unter Verwendung von B3LYP.

Beitrag. Im Gegensatz dazu berechnet LAVERNE ET AL. für die DNS unterhalb von 0,1 keV einen deutlich größeren IMFP für die DNS. Hier werden die Wirkungsquerschnitte allerdings ausschließlich aus der Oszillatorenstärke ohne Berücksichtigung des MOTT Streuanteils gewonnen. Der Unterschied im Niedrigenergiebereich zwischen der DNS und flüssigem Wasser ist besonders für die Strahlenbiologie interessant, da ein großer Teil der primären Energie von hochenergetischen Photonen mit Hilfe dieser Elektronen deponiert wird.

4.2 Photonen

Bei Photonen gibt es im Energiebereich zwischen 20 eV und 10 MeV grundsätzlich vier verschiedene Wechselwirkungsprozesse: Photoeffekt, kohärente (Rayleigh) und inkohärente (Compton) Streuung und die Paarerzeugung. Die Photonenstreuquerschnitte hängen sehr viel weniger von den chemischen Bindungen der bestrahlten Materie ab. Während niederenergetische Photonen durch den Photoeffekt mit stark

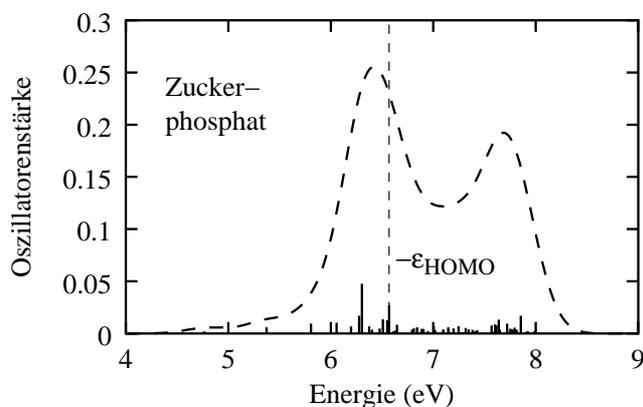


Abbildung 4.8: Berechnete diskrete Oszillatorenstärken (B3LYP/6-311++G(d,p)) für die Zuckerphosphatgruppe. Die gestrichelte Kurve ist die Summe der einzelnen Oszillatorenstärken, die mit Hilfe einer Gaußfunktion mit $\sigma = 0,2$ eV verbreitert wurden.

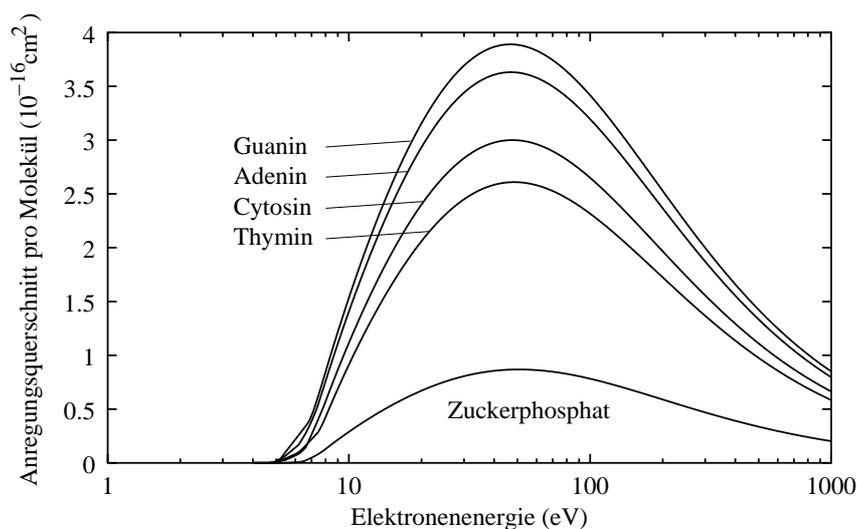


Abbildung 4.9: Totale Anregungsquerschnitte pro Molekül für die vier Basen und die Zuckerphosphatgruppe.

gebundenen Hüllenelektronen wechselwirken, die nur wenig von den molekularen Aufbau beeinflusst werden, können bei hochenergetischen Photonen die Elektronen mehr und mehr als ungebunden betrachtet werden. HATANO [64] verglich gemessene Streuquerschnitte von zwei Isomeren Cyclopropan und Propylen mit Streuquerschnitten, die aus der Summe der atomaren Streuquerschnitte ermittelt wurden. Erst unterhalb von 16-18 eV zeigten sich Abweichungen. In dieser Arbeit werden die Pho-

Anregungsenergie	Oszillatorenstärke	Übergang	Polarisation
Adenin			
4.9965	0.1999	1 > 1	-125.11
6.1701	0.1299	1 > 6	-60.00
6.2105	0.1376	1 > 6	118.84
7.0505	0.1695	3 > 3	-136.15
7.4034	0.1666	5 > 3	-106.77
Cytosin			
5.4446	0.0843	3 > 1	179.26
6.2582	0.0472	4 > 4	-65.68
6.6138	0.4402	3 > 4	-22.71
7.2425	0.0599	4 > 5	160.32
7.8922	0.0922	5 > 1	-141.01
Guanin			
4.8757	0.1337	1 > 2	136.02
5.2133	0.2298	1 > 3	69.81
6.8478	0.2032	5 > 2	-90.06
6.9944	0.1624	4 > 2	42.64
7.1261	0.1264	5 > 3	-31.24
Thymin			
5.0008	0.1387	1 > 1	127.44
6.0189	0.0702	3 > 1	-21.45
6.2513	0.1249	1 > 3	-151.07
7.4763	0.3493	3 > 3	150.90
7.7331	0.0965	2 > 6	170.28
Zuckerphosphat			
6.2770	0.0170	1 > 6	
6.3033	0.0477	6 > 1	
6.5087	0.0136	1 > 7	
6.5690	0.0272	8 > 1	
7.8539	0.0169	6 > 3	

Tabelle 4.3: Berechnete Anregungsenergien in eV, Oszillatorenstärken, beteiligte Orbitale und Polarisationswinkel, die bei [19] definiert sind.

tonenstreuquerschnitte für die vier Materialien Plasma, Histone, DNS Strang und DNS Basen aus den atomaren Streuquerschnitten von CULLEN ET AL.[30] gebildet.

Für die Winkelverteilungen der emittierten Teichen werden folgende Variablen verwendet, wobei die Energien immer in Einheiten der Ruhemasse eines Elektrons, Geschwindigkeiten in Einheiten der Lichtgeschwindigkeit angegeben werden:

$$E_p = \text{Energie des einfallenden Photons}$$

$$E'_p = \text{Energie des gestreuten Photons}$$

$$E'_e = \text{Energie des emittierten Elektrons}$$

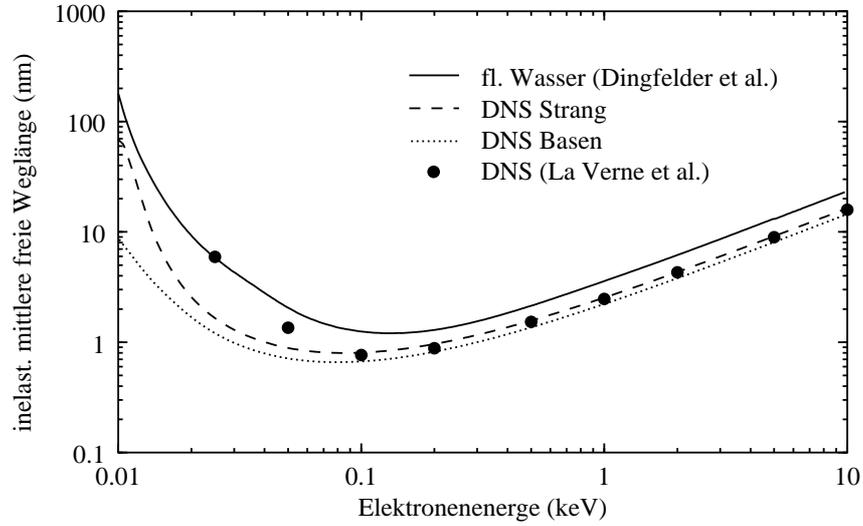


Abbildung 4.10: Vergleich der inelastischen mittleren freien Weglänge des DNS Strangs, der DNS Basen, von flüssigem Wasser [41] und für die gesamte DNS [85].

β = Geschwindigkeit des emittierten Elektrons

4.2.1 Photoeffekt

Ein Photon gibt seine gesamte Energie an ein Hüllenelektron ab. Dieses wird mit einer kinetischen Energie von $E'_e = E_p - E_n$ emittiert, wobei E_n die Bindungsenergie des Hüllenelektrons darstellt. Sobald die Photonenenergie gerade ausreicht, ein tiefer liegendes Elektron herauszuschlagen, steigt der Wirkungsquerschnitt sprunghaft an, da das elektrische Wechselfeld genau die Resonanzfrequenz des gebundenen Elektrons anregt. In die tiefliegenden, freiwerdenden Stellen können Außenelektronen nachrücken und weitere Strahlungsteilchen freisetzen (siehe 4.3). Nach SAUTER ET AL. [134] beträgt die Winkelverteilung des Polarwinkels $\cos \theta$ des Photoelektrons in Bezug auf das einfallende Photon:

$$\frac{dN}{d(\cos \theta)} \propto \frac{1 - \cos^2 \theta}{(1 + E_p - \beta \cos \theta)} \quad (4.16)$$

4.2.2 Kohärente Streuung

Bei der kohärenten Streuung ändert sich lediglich die Richtung des Photons, die Energie bleibt erhalten. Kohärente Streuungen dominieren vor allem im mittleren Energiebereich. Die Winkelverteilung des Polarwinkels $\cos \theta$ beschreibt die THOMSON Formel [46], die ungebundene Elektronen voraussetzt:

$$\frac{dN}{d(\cos \theta)} \propto (1 + \cos^2 \theta). \quad (4.17)$$

4.2.3 Inkohärente Streuung

Höhere Photonenenergien führen jedoch immer mehr zu inkohärenten Streuungen, bei denen im Gegensatz zum Photoeffekt nur ein Teil der Energie auf ein Hüllenelektron übertragen wird. Mit Hilfe der KLEIN-NISHINA Formel [79] kann die Energietransfer- und Winkelverteilung in der Näherung für ungebundene Elektronen ermittelt werden:

$$\frac{dN}{d(\cos \theta)} \propto \left(\frac{E'_p}{E_p}\right)^2 \left(\frac{E'_p}{E_p} + \frac{E_p}{E'_p} - \sin^2 \theta\right), \quad (4.18)$$

wobei

$$E'_p = \frac{E_p}{1 + E_p(1 - \cos \theta)}. \quad (4.19)$$

Sofern die Photonenenergie groß gegenüber der Bindungsenergie der Hüllenelektronen ist, tragen alle Elektronen zum inkohärenten Streuung bei [58], tiefliegende freierwerdende Plätze lösen wiederum Relaxationen aus (siehe Kapitel 4.3).

4.2.4 Paarerzeugung

Bei der Paarbildung wird aus dem Photon ein Elektron-Positron Paar gebildet. Sie ist erst dann möglich, wenn die Photonenenergie größer ist als die Ruheenergie der beiden Teilchen von 1,022 MeV. Die überschüssige Energie verteilt sich als kinetische Energie auf beide Teilchen. Wegen der Impulserhaltung wird ein weiteres Teilchen benötigt (Atomkern oder Hüllenelektronen), das den restlichen Impuls aufnehmen kann. Somit ist die Paarbildung nicht im Vakuum möglich, die Wirkungsquerschnitte hängen vom verwendeten Material ab. In dieser Arbeit werden nur Photonenenergien bis maximal 1,33 MeV (^{60}Co γ Strahlung) betrachtet. Die Paarbildungsquerschnitte für die DNS Atome betragen maximal 3 % vom totalen Wirkungsquerschnitt und werden deshalb in der Simulation vernachlässigt.

4.2.5 Mittlere freie Weglängen

In der Abbildung 4.11 sind die partiellen atomaren Wirkungsquerschnitte am Beispiel von Phosphor dargestellt. Beim Photoeffekt sind deutlich die Absorptionskanten für die verschiedenen Schalen erkennbar. Unterhalb von 50 keV dominiert der Photoeffekt, während darüber die Photonen durch den Comptoneffekt abgebremst werden.

In Tabelle 4.4 sind die Bindungsenergien der verschiedenen Schalen für die hier interessierenden Atome Wasserstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Natrium,

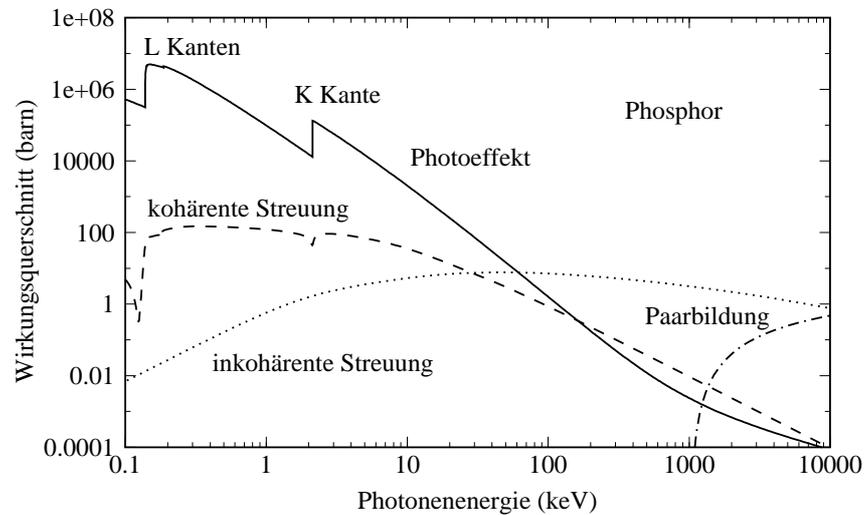


Abbildung 4.11: Partielle atomare Wirkungsquerschnitte am Beispiel von Phosphor.

Phosphor und Schwefel dargestellt [30]. Diese weichen leicht nach Aussage der Autoren von neuerlich gemessenen Werten ab, haben aber den Vorteil, daß sie konsistent mit den Relaxationsdaten von [118] sind. Je höher die Ordnungszahl eines Elements ist, desto größer sind auch die Bindungsenergien.

	K	L1	L2	L3	M1	M2	M3
H	13,61	-	-	-	-	-	-
C	291,01	17,56	8,99	8,98	-	-	-
N	404,85	23,10	11,50	11,48	-	-	-
O	537,28	29,23	14,19	14,15	-	-	-
Na	1064,00	64,48	36,42	36,22	5,15	-	-
P	2130,40	187,15	139,14	138,18	17,21	8,38	8,33
S	2455,90	225,97	172,73	171,40	20,95	10,34	10,25

Tabelle 4.4: Bindungsenergien der Hüllenelektronen in eV.

Tabelle 4.5 gibt für die vier Materialien Plasma, Histon, DNS Strang und DNS Basen die Massenanteile m_i der beteiligten Atome i in Prozent an. Die Werte beim Plasma stammen von [113], bei den übrigen Materialien konnten die Massenanteile aus der jeweiligen Anzahl an Atomen pro Molekül ausgerechnet werden, wobei bei den DNS Basen über die vier Moleküle gemittelt wurde.

Aus den Massenanteilen m_i und den Massendichten ρ (siehe Abschnitt 3.1) kann nun die mittlere freie Weglänge λ für jedes Material berechnet werden:

$$\lambda = \frac{1}{\rho N_A \sum_i \frac{m_i \sigma_i}{M_i}} \quad (4.20)$$

	Plasma	DNS Strang	DNS Basen	Histon
H	10,9	3,5	3,3	7,7
C	7,4	29,9	43,9	53,1
N	2,5	0,0	40,4	19,1
O	76,3	39,8	12,3	19,7
Na	0,0	11,4	0,0	0,0
P	2,6	15,4	0,0	0,0
S	0,4	0,0	0,0	0,4

Tabelle 4.5: Massenanteile m_i der beteiligten Atome i in Prozent.

λ ist in Abbildung 4.12 für die vier Materialien aufgezeigt. Die mittleren freien Weglängen sind bei der DNS vor allem zwischen der C-K (0,29 keV) und O-K (0,54 keV) Kante bis zu einem Faktor 4 größer als die von Plasma, d.h in diesem Intervall ist eine Wechselwirkung mit der K Schale der Kohlenstoff- und Stickstoffatome der DNS sehr wahrscheinlich. Jenseits der O-K Kante können die Photonen auch mit der K Schale der Sauerstoffatome im Wasser reagieren, daher wird λ zwischen der DNS und dem Wasser wieder vergleichbar.

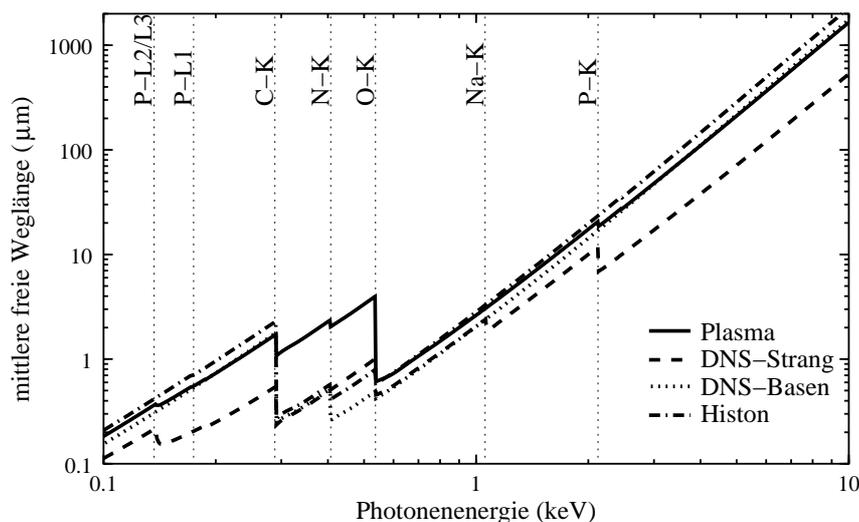


Abbildung 4.12: Mittlere freie Weglängen der Photonen in verschiedenen Materialien.

4.3 Relaxation

Wenn Elektronen oder Photonen innere Hüllenelektronen aus den Atomen heraus schlagen, werden diese freigewordenen Plätze sukzessive durch Elektronen aus äußere-

ren Schalen wieder aufgefüllt. Dabei wird die freiwerdende Energie entweder in Form von Photonen (Fluoreszenz) oder auf ein weiteres Hüllenelektron abgegeben, welches das Atom verlässt (Augerelektron) und zu einer weiteren Ionisation des Atoms führt (siehe Abbildung 4.13). Bei isolierten Atomen (zum Beispiel in der Gasphase) werden solange Photonen und Elektronen freigesetzt, bis sämtliche Löcher in der Valenzschale liegen. In der kondensierten Phase können vermutlich die Valenzlöcher noch während der Relaxation durch Elektronen benachbarter Atome aufgefüllt werden [121], so daß die Valenzschale als unbegrenztes Elektronenreservoir angesehen werden kann und hochionisierte Zustände vermieden werden.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten und die Emissionsenergien für die strahlenden und nichtstrahlenden Übergänge stammen aus der EADL Datenbank [118]. Diese Wahrscheinlichkeiten werden vor jeder Relaxation mit dem Anteil an verbleibenden Elektronen skaliert und renormalisiert [122]. Die Winkelverteilung der freigesetzten Teilchen wird isotrop angenommen. Die Differenz zwischen der Bindungsenergie des primär freigesetzten Elektrons und der Summe der Energie der emittierten Teilchen wird als lokale Energiedeposition gewertet. Die Größe dieser Energiedeposition ist ein Maß für den Ladungszustand des relaxierten Atoms.

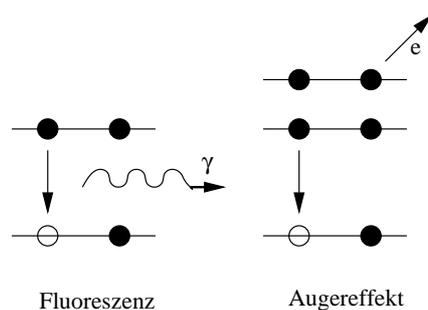


Abbildung 4.13: Relaxation.

Kapitel 5

Ergebnisse von Spurstrukturrechnungen unter Verwendung der neuen Targetgeometrie und Wirkungsquerschnitte

5.1 Homogene Targets

Bevor im nächsten Abschnitt der Einfluß der Inhomogenität des Targets auf die DNS Schädigung untersucht wird, soll hier zunächst der homogene Fall diskutiert werden.

Photonen der Energie bis 10 keV wechselwirken mit der DNS vor allem über den Photoeffekt. Falls energetisch möglich, sind davon besonders die inneren Schalen betroffen, was Relaxationen auslöst. Relaxationen können die DNS auf zwei Wegen schädigen: zum einen werden beim Augereffekt, der bei Atomen kleiner Ordnungszahl dominiert, sehr viele niederenergetische Elektronen mit kurzer Reichweite freigesetzt, zum anderen zieht anschließend das hochgeladene relaxierte Atom wieder Elektronen von benachbarten Molekülen an, die dadurch wiederum ionisiert werden können. Die Schädigung der DNS aufgrund der Neutralisation wird bei Li [89] behandelt, während der Einfluß der Augerelektronen im folgenden untersucht werden soll.

Die Anteile der Photoabsorption an den verschiedenen Schalen der Atomen in der DNS gibt Abbildung 5.1 für Photonenenergien zwischen 0,1 keV und 10 keV wieder. Auffallend ist der große Einfluß der K Schalen im allgemeinen, als auch die häufige Ionisation der Natrium- und Phosphoratom, obwohl nur jeweils zwei dieser Atome pro Basenpaar vorliegen. Bei Energien jenseits von 5 keV machen sich bereits die kohärenten Photonenstreuungen bemerkbar (obere rechte Ecke).

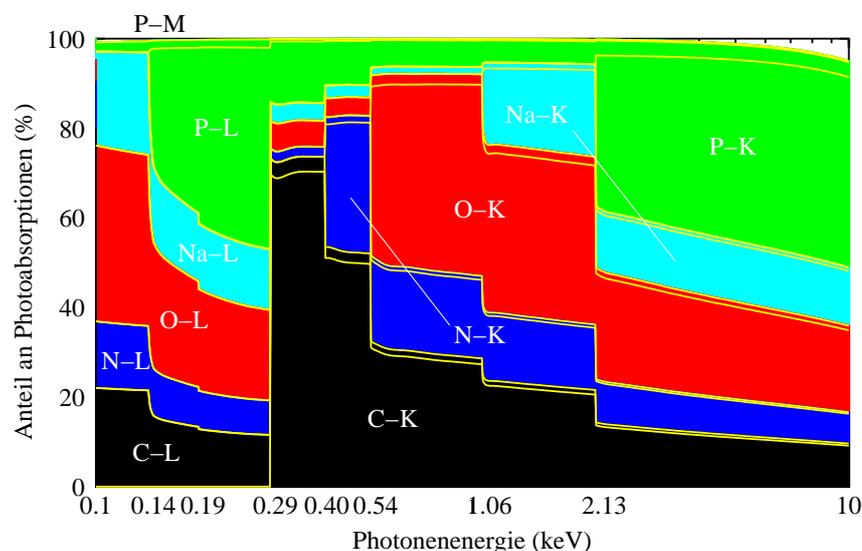


Abbildung 5.1: Anteil der Photoabsorption an verschiedenen Schalen der DNS Atome.

Die Abbildungen 5.2 und 5.3 stellen das freiwerdende Elektronenspektrum pro Relaxation von DNS Atomen dar, wobei jeweils als Auslöser Photonen mit der Energie knapp unter- und oberhalb der Absorptionskanten einer bestimmten Schale verwendet werden. Bei den Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff K Kanten ist eine kleine Verschiebung zu höheren Energien beobachtbar, sobald die entsprechende Schale ionisiert werden kann. Dieses auf den ersten Blick sonderbare Verhalten ist bedingt durch das einfache Relaxationsschema der K Schalen von C, N und O, da hauptsächlich nur ein einziger K L_x Ly Augerübergang stattfindet. Während die Photonenenergien unterhalb der Kante zwischen dem Photo- und Augerelektron an höherliegenden Schalen einigermaßen gleichmäßig aufgeteilt werden, geht das Photoelektron im Falle der Resonanzabsorption nahezu leer aus. Erst an der Natrium und im besonderen an der Phosphor K Kante zeigt sich dagegen die erwartete Verschiebung hin zu kleineren freigesetzten Elektronenenergien im Falle der Resonanzabsorption aufgrund der nun komplexeren Relaxation. Im Schnitt liefert die Simulation 4,15 Elektronen pro P-K Relaxation in Übereinstimmung mit dem Wert von ca. 4 Elektronen von [72, 147].

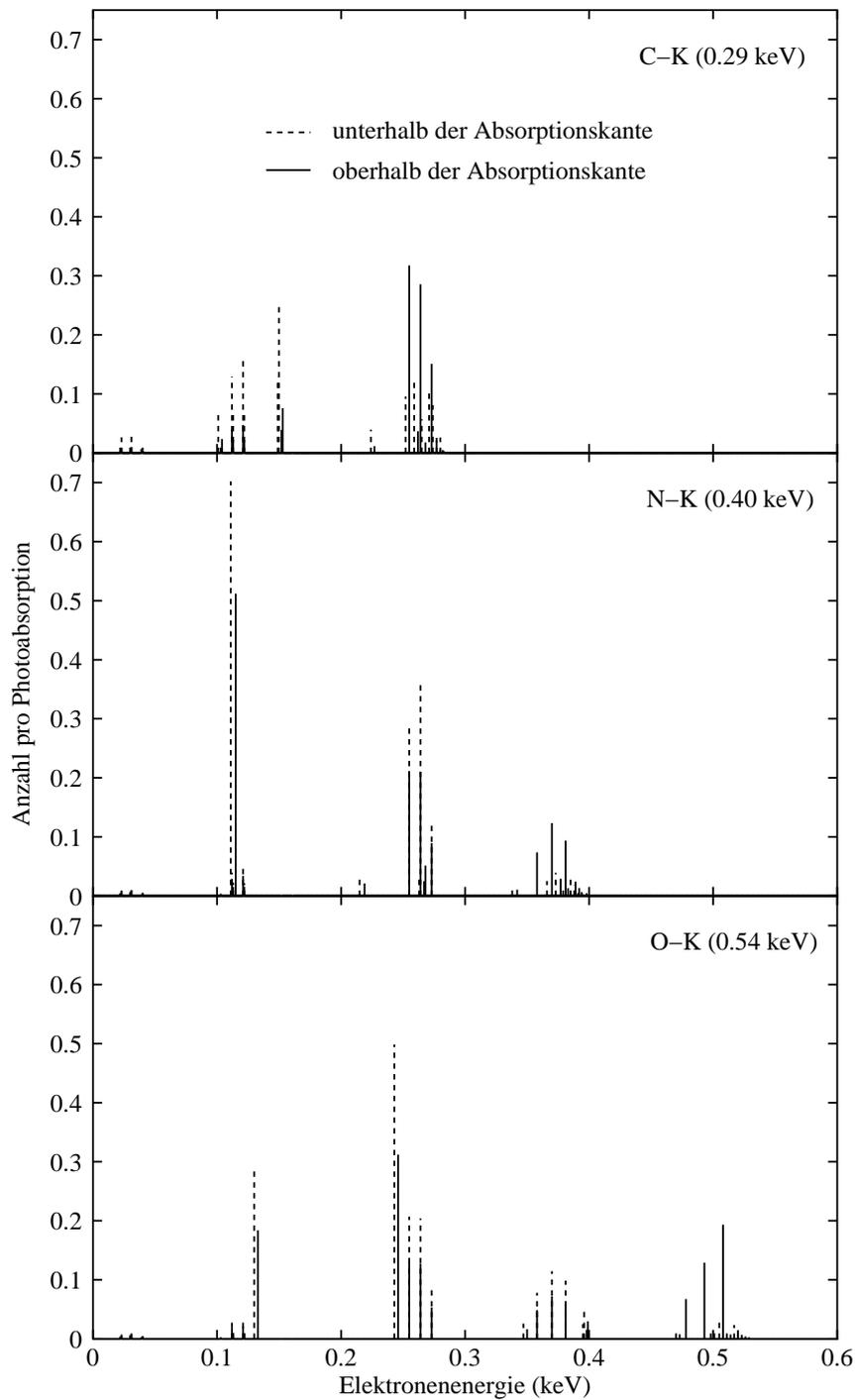


Abbildung 5.2: Emittiertes Elektronenspektrum nach einer Photoabsorption in der DNS in der Nähe der Absorptionskanten C-K, N-K und O-K.

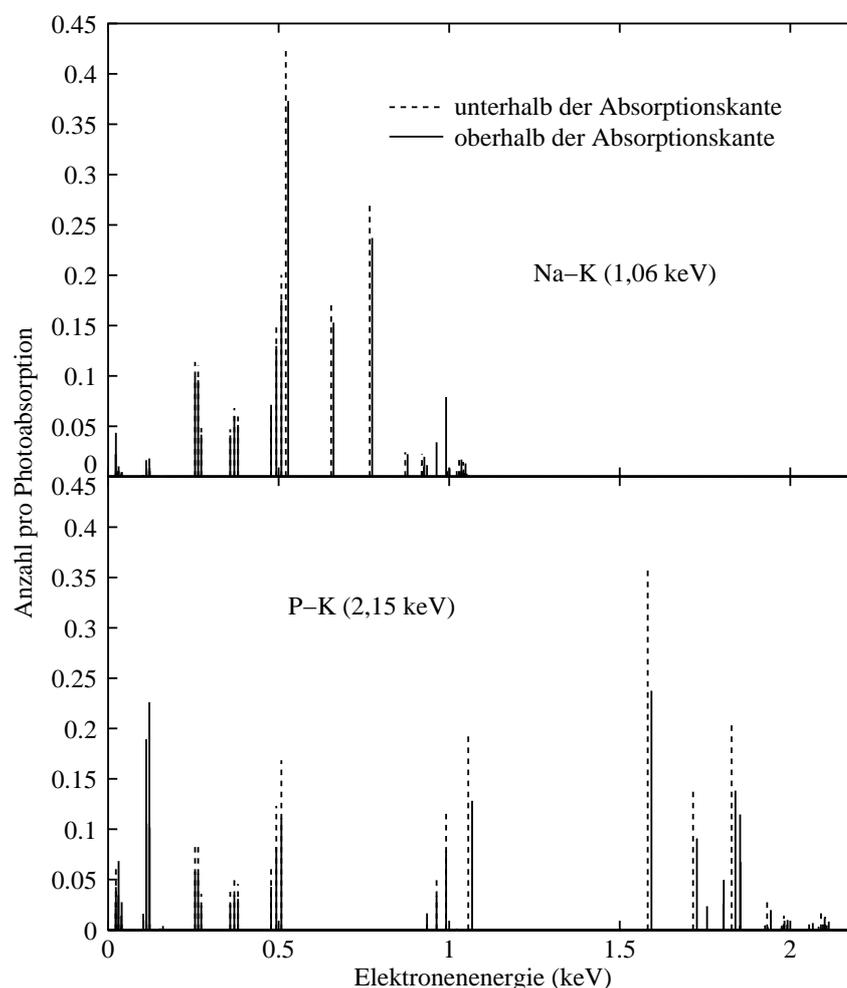


Abbildung 5.3: Emittiertes Elektronenspektrum nach einer Photoabsorption in der DNS in der Nähe der Absorptionskanten von Na-K und P-K.

Die Elektronenspektren wirken sich direkt auf die lokale Energiedeposition um das relaxierte Atom aus. Abbildung 5.4 gibt die gesamte deponierte Energie in einer Sphäre um das betroffene Atom in Abhängigkeit vom Radius an. Auch hier werden Photonenenergien unter- und oberhalb der interessanten Absorptionskanten getestet, wobei als Medium für den Elektronentransport Plasma verwendet wurde. Während die deponierte Energie bei C-K, N-K und O-K nach Überschreiten der Absorptionskante für alle Radien zwischen 0 und 5 nm sogar etwas absinkt, bleibt die Energiedeposition um die Natrium K Absorptionskante weitgehend unverändert. Erst mit Erreichen der Phosphor K Kante ergeben sich Energiedepositionszugewinne innerhalb einer Sphäre von 5 nm Radius.

Insgesamt erscheint der erwartete Einfluß der Augerelektronen bei der Relaxation von C, N, O, Na und P auf die lokale Dosisverteilung relativ gering. Selbst bei der

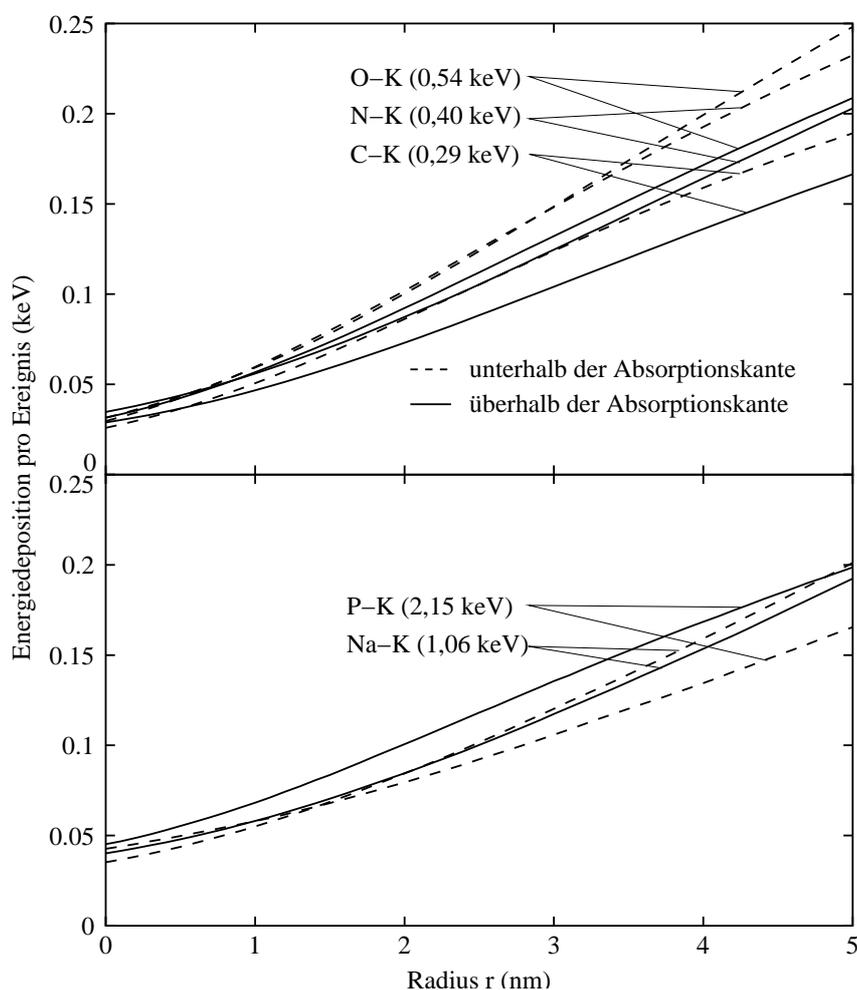


Abbildung 5.4: Deponierte Energie pro Photoabsorption in einer Sphäre mit Radius r um das relaxierte DNS Atom.

mehrstufigen Relaxation nach der Ionisation der Phosphor K Schale ergeben sich nur lokale Dosiszugewinne von ca. 20 %, da ca. 85 % der Primärenergie im ersten Übergang in ein Augerelektron von ca. 1,85 keV abgegeben wird. In Experimenten, in denen getrocknete DNS Filme mit monoenergetischen Photonen bestrahlt und anschließend die Anzahl an Doppelstrangbrüchen pro Doseinheit gemessen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Photonen unter- und oberhalb der Absorptionskanten festgestellt werden. HIEDA ET AL. [69] mißt einen Anstieg der Doppelstrangbrüche von lediglich 17 % an der Phosphor K Kante, YOKOYA ET AL. [171] und FAYARD ET AL. [44] erhalten eine nahezu konstante Anzahl von Schäden im Energiebereich zwischen 0,25 und 0,76 keV.

5.2 Heterogene Targets

In heterogenen Targets, wie zum Beispiel im Zellkern, können nun zusätzlich Unterschiede zwischen den Wirkungsquerschnitten der verschiedenen Medien zu inhomogenen Dosisverteilungen führen. In den folgenden Simulationen werden die drei Targetmodelle lineare DNS, Nukleosom und Zellkern mit monochromatischen Photonen mit Energien zwischen 0,1 und 100,0 keV bestrahlt. Bei den Absorptionskanten wurden jeweils Energien unter- und oberhalb getestet. Als Referenzstrahlung für den RBE Wert wurden die ^{60}Co γ Quanten gewählt, deren Photonenenergien bei 1,173 MeV und 1,332 MeV liegen. Der Simulationsraum ist für alle Modelle an den Rändern um mindestens 5 nm vergrößert, um alle indirekten Effekte mit zu berücksichtigen [129]. Verläßt ein Teilchen das quaderförmige Simulationsgebiet, so tritt es auf der anderen Seite wieder ein, um ein Teilchengleichgewicht herzustellen.

5.2.1 Direkte Einzelstrangbrüche

Abbildung 5.5 a) zeigt die Anzahl an direkten Einzelstrangbrüchen (SSB) pro Gray und Gbp für die verschiedenen DNS Modelle. Die Anzahl der direkten SSB ist jenseits der O-K Kante ziemlich konstant und unabhängig vom verwendeten Modell. Unterhalb davon sind zwei Effekte beobachtbar: zum einen nimmt die Anzahl an SSB besonders für die lineare DNS bei kleineren Energien zu, zum anderen sieht man eine geringe Erhöhung der Schäden zwischen der P-L und C-K und eine wesentliche Zunahme zwischen der C-K und O-K Kante, hier vor allem bei den kompakteren Strukturen. Eine Veränderung an der P-K Kante ist nicht festzustellen.

Die Anzahl an direkten SSB hängt im wesentlichen nur von der Anzahl an Wechselwirkungen und damit von der lokal deponierten Dosis ab. Sie wird nicht durch die Energiedepositionsdichte innerhalb einer Spur beeinflusst. Bei Photonenenergien unterhalb von 10 keV wird das Photon bei der ersten Ionisation vernichtet und der Großteil der primären Energie wird über Sekundärelektronen verteilt. Der generelle Anstieg an SSB für kleine Energien unterhalb von 0,25 keV ist daher auf die höheren inelastischen Elektronenwirkungsquerschnitte der DNS gegenüber dem umgebenden Wasser zurückzuführen. Im Falle der 2 nm breiten linearen DNS ist die kurze Reichweite dieser Elektronen von wenigen Nanometern noch groß genug, hinreichend viele Übergänge zwischen den Medien zu vollziehen. Wird jedoch die DNS gefaltet und damit die Objektausdehnung vergrößert, so täuscht sie diesen Elektronen eine scheinbare Homogenität vor und somit werden die Unterschiede zwischen den Medien nicht mehr so wirksam. Die Photonenstreuquerschnitte des DNS Strangs weichen gegenüber dem Plasma zwischen der P-L und O-K Kante bis zu einem Faktor 4 voneinander ab. Daher wird die DNS in diesem Energiebereich bevorzugtes Target für den Photoeffekt, besonders wenn die K Ionisation des DNS Kohlenstoffs möglich ist. Die Reichweite der Sekundärelektronen beträgt im Plasma hier maximal 20 nm, somit geben diese ihre Energie lokal ab.

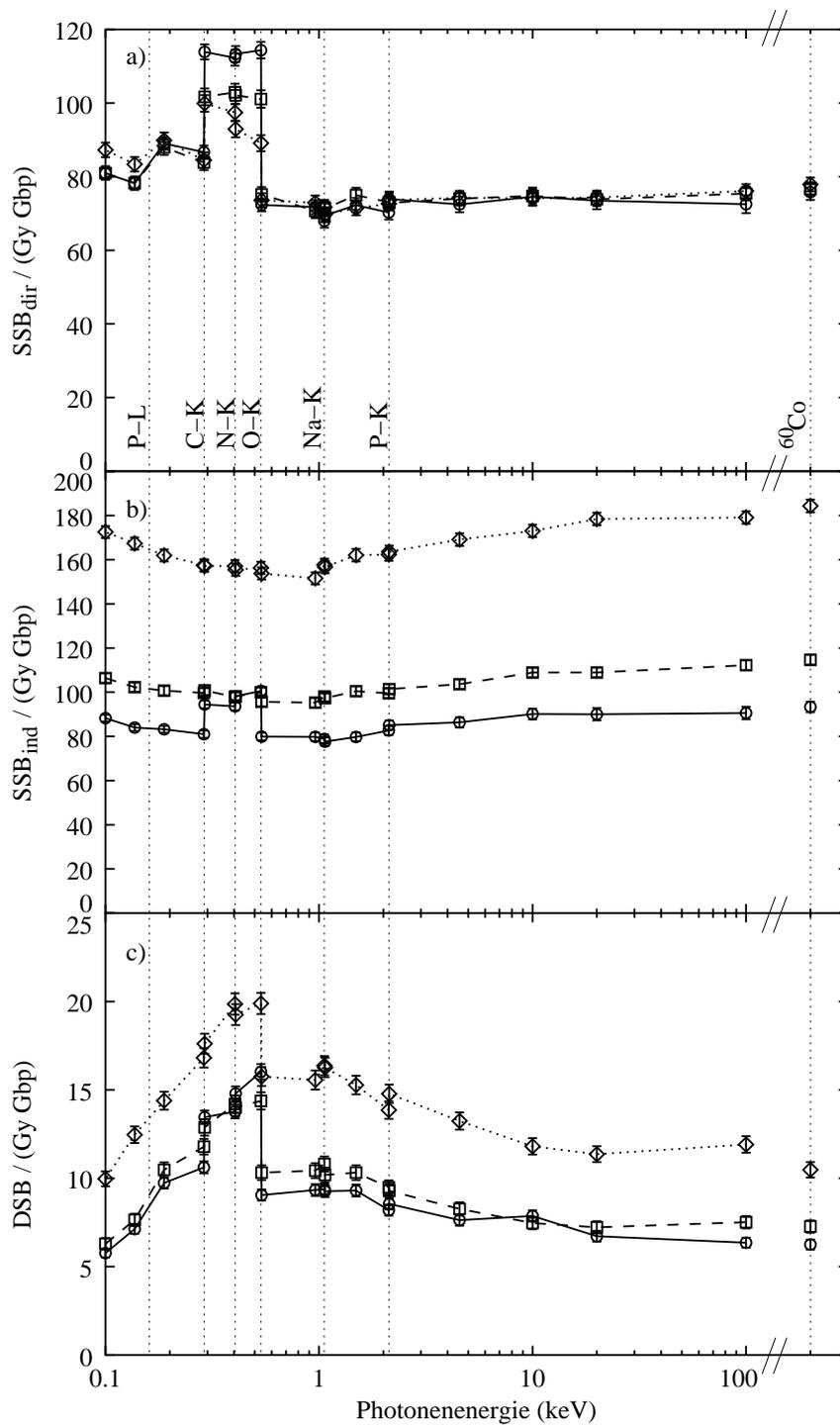


Abbildung 5.5: Anzahl an direkten und indirekten Einzelstrangbrüchen und Gesamtanzahl an Doppelstrangbrüchen für verschiedene Photonenergien und DNS Modelle. Raute, gepunktete Linie: lineare DNS; Viereck, gestrichelte Linie: Nukleosom; Kreis, durchgezogene Linie: Zellkern.

Obwohl jenseits der P-K Kante die Wahrscheinlichkeit einer Photonenwechselwirkung im DNS Strang ebenfalls um den Faktor 3 erhöht ist, können hier die Sekundärelektronen bis zu 150 nm weit wandern und damit die Ortskorrelation aufheben. Der Einfluß der Faltung und das Anlagern von Kohlen- und Stickstoff reichen Histonen wirkt sich im wesentlichen nur im P-L/O-K Intervall aus, da hier zusätzliche Schäden durch Sekundärelektronen von photoionisierten benachbarten Molekülen entstehen.

5.2.2 Indirekte Einzelstrangbrüche

Die Ausbeute an indirekten Einzelstrangbrüchen ist in Abbildung 5.5 b) gegeben. Indirekte Effekte sind über den ganzen Energiebereich hinweg stark von dem verwendeten Modell abhängig. Die Faltung der DNS und vor allem die Anlagerung von Histonen führt zu einer kleineren Anzahl von SSBs. Alle Kurven haben ein schwaches Minimum bei ungefähr 1 keV. Auch ist wiederum eine Zunahme im Intervall zwischen C-K und O-K sichtbar, vor allem für die kompakteren Strukturen. Im Falle des Zellkernmodells beträgt das Verhältnis zwischen direkten und indirekten SSB 45:55 bei den ^{60}Co γ Quanten in Übereinstimmung mit [34].

Die durch Wasserradikale hervorgerufenen Schäden sind besonders abhängig von der Zugänglichkeit der DNS. Die Faltung der DNS und angelagerte Proteine verdrängen umgebendes Wasser und schützen damit das Molekül. Die Verringerung der Schäden um 50 % beim Anlagern der Histone demonstriert, daß etwa die Hälfte der Oberfläche der DNS an das Protein gebunden ist. Eine weitere Reduktion durch die Bildung der Chromatinfaser fällt gering aus in Übereinstimmung mit [150], da die Diffusionslänge der Wasserradikale von 4 nm [110, 129] in der Zelle im Vergleich zum Durchmesser der Chromatinfaser von 34 nm relativ klein ist. NYGREN ET AL. [112] und SAK ET AL. [133] beobachten dagegen sehr viel größere Protektionseffekte durch Faltung und Proteinanlagerung von einem Faktor von bis zu 100. Vermutlich ist dies vor allem eine Konsequenz einer reduzierten Anzahl an Radikalfängern während des Experiments [154]. Das schwach ausgeprägte Minimum bei 1 keV bei allen Modellen geht auf die hohe Energiedepositionsdichte zurück. Diese Photonen ionisieren hauptsächlich die K Schale von Sauerstoff und erzeugen dabei ein Photo- und ein Augerelektron zu je 0,5 keV. Diese Elektronen generieren ausreichend Wasserradikale in einem kleinen Volumen, vor allem dann, wenn die beiden Spuren überlappen, was die Radikalrekombination erheblich fördert. FULFORD ET AL. [54] hingegen mißt ein deutlicheres Minimum bei 1-2 keV. Allerdings wurde dieses Experiment bei weit geringeren Radikalfängerkapazitäten durchgeführt, bei der Rekombinationen ohnehin eine größere Rolle spielen. Auch bei den indirekten SSB ist die inhomogene Dosisverteilung zwischen C-K und O-K feststellbar, da durch die Sekundärelektronen auch das umgebende Wasser stärker ionisiert und angeregt wird. Die Sekundärelektronen der P-L Ionisation dagegen können aufgrund ihrer geringen Reichweite von 2 nm mit das Plasma nicht ausreichend interagieren.

5.2.3 Doppelstrangbrüche

Schließlich sind in Abbildung 5.5 c) die Anzahl aller Doppelstrangbrüche (direkt und indirekt und Kombinationen davon) zu sehen. Da immer zwei Läsionen benötigt werden, sind DSB zusätzlich neben der Dosis von Energiedepositionsdichten innerhalb einer Spur abhängig. Zum einen zeigen sich gefaltete Strukturen weniger anfällig für DSBs, zum anderen ist ein Maximum um ca. 1 keV erkennbar. Außerdem ist wiederum ein schwacher Anstieg im P-L/C-K bzw. ein starker Anstieg im C-K/O-K Intervall vorhanden. Es gibt keine wesentliche Veränderung an der Phosphor K Kante.

Das breite Maximum bei ca. 1 keV hat die gleiche Ursache wie das Minimum bei den indirekten SSB, nur dass sich hier die hohe Energiedepositionsdichte produktiv über den direkten Effekt auf die Anzahl der DSB auswirkt. Der Einfluß der Elektronenwechselwirkungsunterschiede ist für niedrige Primärenergien auch bei den DSB vorhanden, allerdings wird er überlagert durch den Abfall an Interaktionen innerhalb einer Spur bei kleiner werdenden Energien. Der Zugewinn beim P-L/O-K Intervall ist wiederum Konsequenz der Inhomogenität der Dosis, an der Phosphor K Kante verhindert die große Reichweite der Sekundärelektronen eine Erhöhung der DSB.

Die große Zunahme an DSB im C-K/O-K Intervall ist in guter Übereinstimmung mit den Simulationen von TERRISSOL ET AL. [147] für die lineare DNS. Dort wurde allerdings reines Wasser als Lösungsmittel verwendet, was in einem deutlicheren Zugewinn sichtbar wird. Experimentell weist die Messung eines RBE Wertes von ca. 2 beim Endpunkt Zellüberlebensrate von HERVE DU PENHOAT ET AL. [43] bei 0,34 keV relativ zu 0,25 keV auf das tatsächliche Vorhandensein einer inhomogenen Dosisverteilung hin.

Die DSB Werte für den Zellkern sind zusammen mit den relativen Werten (RBE) im Bezug zur ^{60}Co γ Bestrahlung in Tabelle 5.1 angegeben. Der absolute Wert von 6,2 DSB/(Gy Gbp) für ^{60}Co γ für den Zellkern liegt innerhalb der großen experimentellen Spannweite zwischen 2,8 und 10,7 DSB/(Gy Gbp) [123], die unter Verwendung von verschiedenen Meßmethoden und Zelltypen gewonnen wurden. Um diese Einflußfaktoren zu umgehen, ist es zweckmäßig, nur die RBE DSB Werte mit Experimenten zu vergleichen.

Im allgemeinen werden die experimentellen RBE DSB Werte in der Modellierung leicht unterschätzt; mögliche Ursachen dafür werden im folgenden Abschnitt diskutiert. Ein besonderer Fall liegt bei C_K und Cu_L Strahlung vor. Die mittlere freie Weglänge dieser Photonen beträgt 1,6 μm bzw. 2,2 μm im Plasma. Damit kann im Experiment ein typischer Zellkern mit einer Dicke von 5 μm nicht mehr homogen bestrahlt werden. Es können daher folgende Probleme bei der Bestimmung von RBE DSB Werten im Experiment auftreten:

- Etwaige inhomogene Verteilungen der DNS innerhalb des Zellkerns [23] können nicht mehr vernachlässigt werden.
 - Zellkerndeformationen aufgrund der Schwerkraft müssen berücksichtigt werden (siehe Abbildung 5.6).
-

Photonen- energie	DSB/ (Gy Gbp)	RBE DSB Simulation	RBE DSB Experimente
C_K (0,28 keV)	10,6	1,7	2,1 ^b [33] 2,7 ^a [33] 3,8 ^c [47]
N_K (0,39 keV)	13,8	2,2	
O_K (0,52 keV)	16,0	2,6	
Cu_L (0,96 keV)	9,3	1,5	2,3 ^a [33]
Al_K (1,49 keV)	9,3	1,5	1,6 ^{d,x} [124] 1,7 ^b [33] 1,9 ^a [33] 2,2 ^c [47]
Ti_K (4,55 keV)	7,6	1,2	1,4 ^a [33]
$^{60}Co \gamma$	6,2	1,0	

Tabelle 5.1: Anzahl der Doppelstrangbrüche und RBE DSB der Simulation beim Zellkernmodell und von Experimenten. Meßtechniken: ^aPFGE, FAR Analyse; ^bPFGE, Fragmentanalyse; ^cSedimentationstechnik; ^dFilterrelution. ^xReferenzstrahlung 250 kVp.

- Die gemessenen Fragmentspektren, aus denen üblicherweise die Anzahl der DSB bestimmt wird, entsprechen nicht mehr einer zufälligen Verteilung (siehe Abschnitt 5.3).



Abbildung 5.6: Profil einer V79-4 Zelle auf einer dünnen Folie, Elektronenmikroskopaufnahme [151].

Zusammenfassend erhält man durch die Berücksichtigung von strukturierten Targets sowohl eine Erhöhung der Anzahl der Schäden für kleine Photonen- und Elektronenenergien aufgrund der erhöhten Elektronenstreuquerschnitte der DNS, als auch eine Zunahme im Intervall zwischen P-L und O-K, weil hier die Photonen bevorzugt mit den Atomen der DNS wechselwirken. Dies wird verstärkt durch die Faltung der DNS und durch Anlagerung von Proteinen, die in der Nachbarschaft als Quellen zusätzlicher Sekundärelektronen dienen.

Sensibilitätsanalysen

Einige Parameter in der Modellierung von strahlungsinduzierten DNS Strangbrüchen weisen noch einige Unsicherheiten auf. Im folgenden werden daher verschiedene Modellparameter variiert, um vielleicht durch den Vergleich der Ausbeute an Doppelstrangbrüchen mit den Experimenten Aussagen über den Mechanismus erhalten zu können.

Die erste Variable ist die Wahrscheinlichkeit, mit der sich aus einer Energiedeposition im Strang ein Bruch bildet. Drei verschiedene Funktionen wurden bereits in Abschnitt 2.2.1 vorgestellt, die daraus resultierende Anzahl an Doppelstrangbrüchen ist in Abbildung 5.7 wiedergegeben. Die Unterschiede zwischen den drei Funktionen sind sehr gering, da die Höhe der Energiedeposition nur schwach von der einfallenden Elektronenenergie abhängt. Lediglich im Bereich zwischen der Kohlenstoff und Sauerstoff K Kante liefert die konstante Wahrscheinlichkeitsfunktion etwas geringere Werte. Hier gibt es relativ viele Photoabsorptionen an DNS Atomen, deren hohe Energiedeposition vor allem von der Stufenfunktion als SSB gewertet werden. Insgesamt kann wegen der geringen Veränderung der Ausbeute nicht auf die Abhängigkeit von der Energiedeposition geschlossen werden.

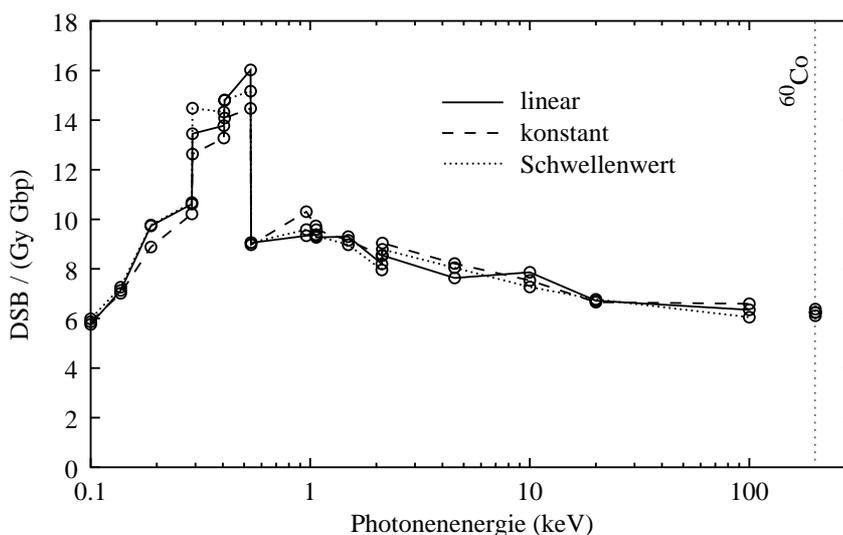


Abbildung 5.7: Anzahl der Doppelstrangbrüche beim Zellkernmodell für verschiedenen Wahrscheinlichkeitskurven zur Erzeugung eines Einzelstrangbruchs in Abhängigkeit der deponierten Energie (siehe Abbildung 2.5).

Der zweite zu testende Parameter ist der Abstand zwischen zwei SSB, bei dem sich noch ein DSB ausbildet. Die resultierende Anzahl an DSB für 5, 10 und 20 bp stellt Abbildung 5.8 dar. Bei größeren Abständen werden mehr DSB erzeugt, einzig Photonen mit einer Energie bis zu 0,2 keV profitieren nur mehr wenig bei Abständen größer als 10 bp aufgrund der geringen Reichweite ihrer Sekundärelektronen. Für

alle anderen Photonenenergien bleiben RBE Werte im Vergleich zu ^{60}Co γ bei der Variation des Abstands nahezu unverändert, d.h. dieser Parameter beeinflusst nur die absolute Ausbeute an Doppelstrangbrüchen.

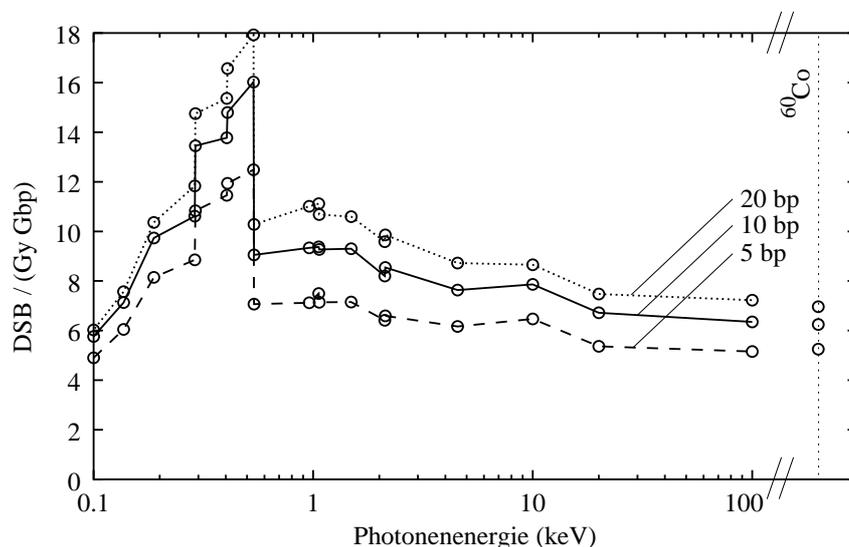


Abbildung 5.8: Anzahl der Doppelstrangbrüche beim Zellkernmodell für verschiedene Abstände zwischen zwei SSB zur Erzeugung eines DSB.

Nun soll der Bedeutung des *swing over* Mechanismus getestet werden. Jeweils für 0 %, 1 % und 3 % Wirkungsgrad gibt Abbildung 5.9 die sich ergebende Anzahl von DSB. Die Ausbeute ist umso größer, je mehr ein einzelner SSB einen Doppelstrangbruch erzeugen kann. Interessanter ist jedoch, daß die relative Effektivität bei kleinen Photonenenergien abnimmt, sobald der *swing over* Mechanismus dominiert, da unabhängig von der Photonenenergie nahezu gleich viele Einzelstrangbrüche erzeugt werden. So nimmt der RBE bei der C_K Strahlung von 2,0 bei 0 % Effektivität auf 1,4 bei 3 % ab. Diese Abnahme tritt generell auf, wenn einem relativ kleinen Schadenstyp die Möglichkeit eingeräumt wird, einen größeren Schaden zu erzeugen. Somit wird das primäre Schadensmuster von dem biologischen Endpunkt entkoppelt und damit das zentrale Argument der Energiedepositionsdichte als Ursache für unterschiedliche relative biologische Effektivitäten ausgehöhlt. WARD ET AL. [161] behandelt Zellen mit Wasserstoffperoxid. Bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ M wurden 10000 SSB pro Zelle gemessen, was einer Dosis von etwa 10 Gy bei niedriger LET Strahlung entspricht [149]. Im Falle des Wasserstoffperoxids konnte kein Einfluß auf die Zellüberlebensrate festgestellt werden, während eine Bestrahlung bei der genannten Dosis tödlich ist [124]. Unter der Annahme, daß die DSBs die entscheidende molekulare Läsion für den Zelltod darstellen [33, 47], weist dieses Experiment auf einen Wirkungsgrad des *swing over* Mechanismus auf unter 1 % im zellulären Umfeld hin.

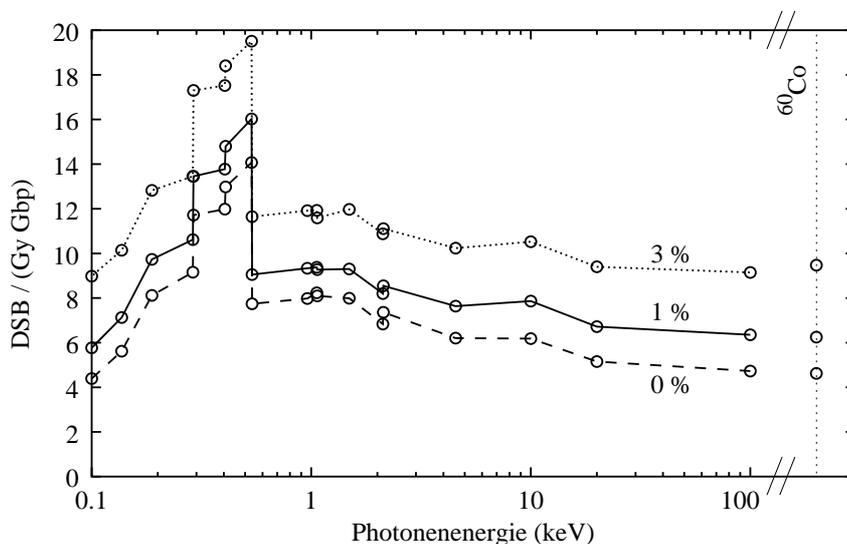


Abbildung 5.9: Anzahl der Doppelstrangbrüche bei verschiedenen Wahrscheinlichkeiten für den *swing over* Mechanismus.

Schließlich stellt sich noch die Frage, ob die einzelnen Ionisationen und Anregungen voneinander unabhängig bei der Ausbildung von Einzelstrangbrüchen gesehen werden können. Sei a die Wahrscheinlichkeit, daß eine inelastische Wechselwirkung im DNS Strang zu einem Einzelstrangbruch führt, so erhöht beim aktuellen Stand der Modellierung eine weitere Interaktion im gleichen Abschnitt die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung von mindestens einem SSB auf $2a - a^2$, da beide Ereignisse voneinander unabhängig behandelt werden. Nun beeinflusst aber bereits die erste Ionisation lokal die Spurstruktur aller weiterer Strahlungsteilchen, besonders der geladenen Elektronen, außerdem wäre es denkbar, daß zwei oder mehr nahe beieinander liegende Ionisationen in der Summe aufgrund des hohen lokalen elektrischen Feldes eine stärkere Neutralisierungsreaktion in Gang setzen, wie zum Beispiel bei hochgeladenem Tellur als Folge des Zerfalls von radioaktivem Jod [89]. Abbildung 5.10 verdeutlicht, wie sich die Unabhängigkeit zwischen verschiedenen Interaktionen auf die Ausbildung von Doppelstrangbrüchen auswirkt. Auf der y-Achse ist die Wahrscheinlichkeit für die Bildung eines DSB angegeben, wenn ein Elektron mit einer bestimmten Energie eine inelastische Wechselwirkung im Strang vollzogen hat. Das Maximum zwischen 0,1 und 0,2 keV zeigt an, daß diese Elektronen ausreichend viel Energie und eine kurze Reichweite besitzen, um die DNS an der gleichen Stelle noch mehrmals anzuregen oder zu ionisieren. Trotzdem haben auch hochenergetische Elektronen noch gute Chancen, DSB zu erzeugen, vor allem, wenn der *swing over* Mechanismus möglich ist. Eine Abhängigkeit zwischen verschiedenen lokalen Ereignissen könnte das Maximum je nach dem schwächer oder stärker betonen und so zu veränderten RBE Werten im Vergleich zur ^{60}Co γ Strahlung führen.

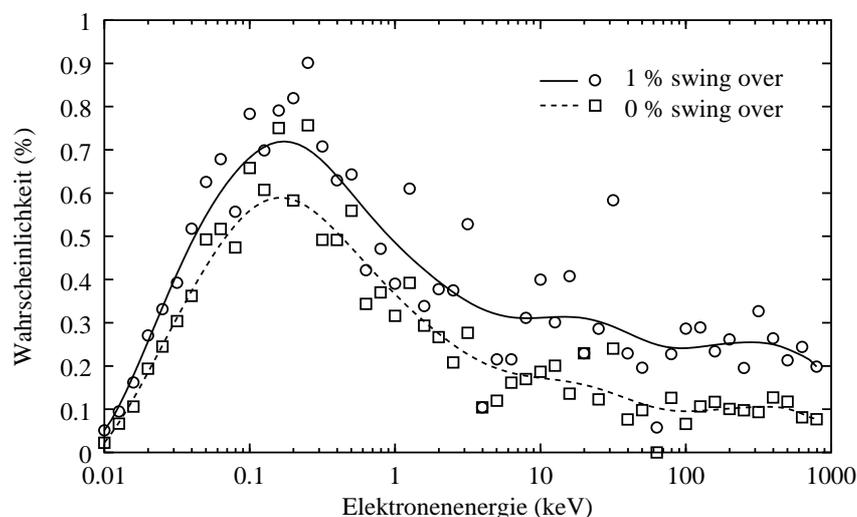


Abbildung 5.10: Wahrscheinlichkeit, daß eine inelastische Wechselwirkung eines Elektrons einer bestimmten Energie im Strang der DNS zu einem Doppelstrangbruch an dieser Stelle führt. Die Punkte sind die in der Simulation erhaltenen Werte, die Linien ein Bezier Fit.

Neoplastische Transformation

Die RBE Werte für die Bildung von Doppelstrangbrüchen sind bei Photonen sehr ähnlich zu den RBE Werten anderer biologischer Endpunkte, wie zum Beispiel der Zellüberlebensrate [33, 47, 70, 124]. Daher liegt der Schluß nahe, daß hohe lokale Dosen im Bereich von einigen Nanometern das entscheidende Kriterium für die biologische Effektivität sind. Im Gegensatz dazu wurde beim Endpunkt „Neoplastische Transformation“ erst kürzlich RBE Werte von 4 zwischen 30 kVp und 200 kVp gemessen [48]. Daher taucht die Frage auf, ob dieser Endpunkt vielleicht von einem bestimmten physikalischen Ereignis abhängig ist, wie zum Beispiel der Relaxation an bestimmten Atomen. Die Anzahl der Relaxationen pro Gray und Gbp im Zellkern, ausgelöst durch den Photoeffekt, den Comptoneffekt und der Elektronenionisation, ist in Abbildung 5.11 für die verschiedenen inneren Schalen der DNS Atome dargestellt. Nachdem eine bestimmte innere Schale durch Photonen ionisiert werden kann, fällt die Anzahl an Relaxationen bei steigender Photonenenergie stark ab, da die Photonenanzahl pro Dosiseneinheit abnimmt. Während der Photoeffekt und der Comptoneffekt für hohe Energien keine Rolle mehr spielen, lösen die Elektronen vor allem in den niederenergetischen inneren Schalen Na-L, P-L, C-K, N-K und O-K immer mehr Relaxationen aus. Sollten also Augereffekte an diesen Atomen die Ursache der neoplastische Transformation sein, so würde man einen RBE kleiner als 1 beim Vergleich der Energien 30kVp und 200kVp erwarten. Beim P-K ergibt sich zwischen 20 keV und 100 keV ein Verhältnis von 5, was der Messung recht nahe kommt.

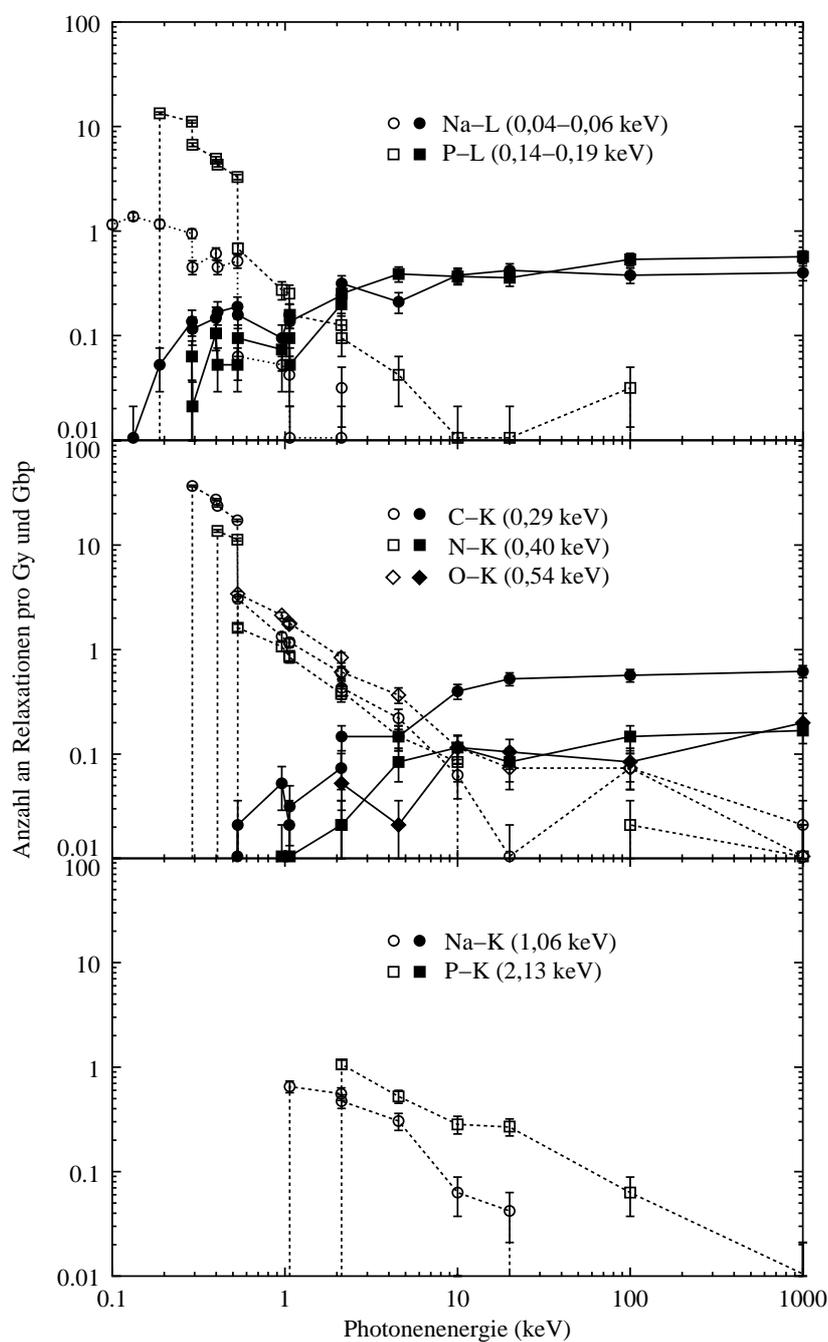


Abbildung 5.11: Anzahl der Relaxationen von DNS Atomen bei Photonenbestrahlung. Die gestrichelte Linie repräsentiert photoneninduzierte, die durchgezogene Linie sekundärelektroneninduzierte Relaxationen. Bei Na-K und P-K sind in der Simulation bei jeweils 50 MeV deponierter Energie keine Relaxationen aufgrund von Elektronenionisation aufgetreten, da sie wegen der hohen Bindungsenergie sehr unwahrscheinlich sind.

Trotzdem erscheint diese Erklärung ziemlich unwahrscheinlich, denn:

- Die P-K Relaxation müßte nahezu ausschließlich für die Transformation verantwortlich sein.
- Die P-K Ionisation ereignet sich bei 20 keV nur 0,3 mal pro Gy und Gbp in der DNS in Vergleich zu insgesamt ca. 500 DNS Ionisationen und Anregungen pro Gy und Gbp.
- Man würde einen RBE von ca. 17 bei Energien knapp oberhalb der Phosphor K Kante erwarten im Vergleich zu 100 keV Photonen; unterhalb der P-K Kante dürften keine Transformationen mehr gemessen werden. In [49] jedoch finden die Autoren einen RBE von 4 bei onkogenen Zelltransformationen beim Vergleich der C_K mit der ^{60}Co γ Strahlung.
- Die Augerelektronen der P-K Relaxation erhöhen die lokale Energiedeposition nur um 20 %. (vgl. Abschnitt 5.1).

Die gleichen Argumente gelten auch bei allen anderen biologischen Endpunkten. Somit kommt der Relaxation von DNS Atomen in der Strahlenbiologie vermutlich nur eine untergeordnete Bedeutung zu.

5.3 Fragmentanalyse

Bei einer Fragmentanalyse werden im Experiment Zellen bestrahlt und anschließend die Größe der erhaltenen DNS Fragmente vermessen. Zum einen kann aus der Größenverteilung auf die Anzahl von Einzel- und Doppelstrangbrüchen geschlossen werden, zum anderen spiegelt das Spektrum die räumliche Anordnung der DNS zum Zeitpunkt der Bestrahlung wieder: Wenn zwei DNS Stränge nahe beieinander liegen, so ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, daß ein einziges Strahlungsteilchen beide Stränge durchtrennt. Die Fragmentgrößen geben somit Auskunft über typische Größen von Schleifen- oder Ringstrukturen der DNS Faltung. Wenn ein DNS Molekül mit einer hinreichend großen Anzahl von Basenpaaren S zufällig n mal unabhängig von der geometrischen Anordnung gebrochen wird, so erhält man nach COOK ET AL. [28] folgende Verteilung für die Fragmentgröße x (*random breakage*):

$$\frac{n}{S} \left[1 - \left(\frac{n}{S} \right) \right]^{x-1} \quad (5.1)$$

mit

$$\sum_{x=1}^{\infty} \frac{n}{S} \left[1 - \left(\frac{n}{S} \right) \right]^{x-1} = 1. \quad (5.2)$$

In experimentellen Arbeiten wird zumeist auf die Bruchwahrscheinlichkeit $\frac{n}{S}$ normiert [67, 108]. Unterhalb von ca. 30 kbp und oberhalb von 9 Mbp sind die

Fragmentspektren experimentell schwierig zu messen [123]. Zur Bestimmung der absoluten Anzahl der Strangbrüche werden daher die fehlenden Daten zumeist unter der Annahme von zufällig verteilten Bruchstellen extrapoliert.

5.3.1 Kleine Fragmente (bis 150 bp)

Abbildung 5.12 stellt die simulierte Anzahl an Einzelstrangfragmenten im Bereich zwischen 50 und 150 bp im Falle von Röntgenstrahlung dar. Es wurden dabei 80 Gy im Zellkernmodell deponiert. Zusätzlich zur Gesamtanzahl sind noch die Anzahl an Fragmenten aufgrund des direkten und indirekten Effekts eingezeichnet. Zum Vergleich ist Bild 5a aus [130] abgebildet, das Messungen der Fragmentverteilung an GM38 Zellen zeigt, wobei hier 220 kVp Röntgenstrahlung verwendet wurde. Allerdings ist die Filterung und somit das Spektrum der Photonen dieser Quelle nicht angegeben, somit wurde in der Simulation eine monochromatische Röntgenquelle von 100 keV in der Mitte des Bremsstrahlungsspektrums gewählt.

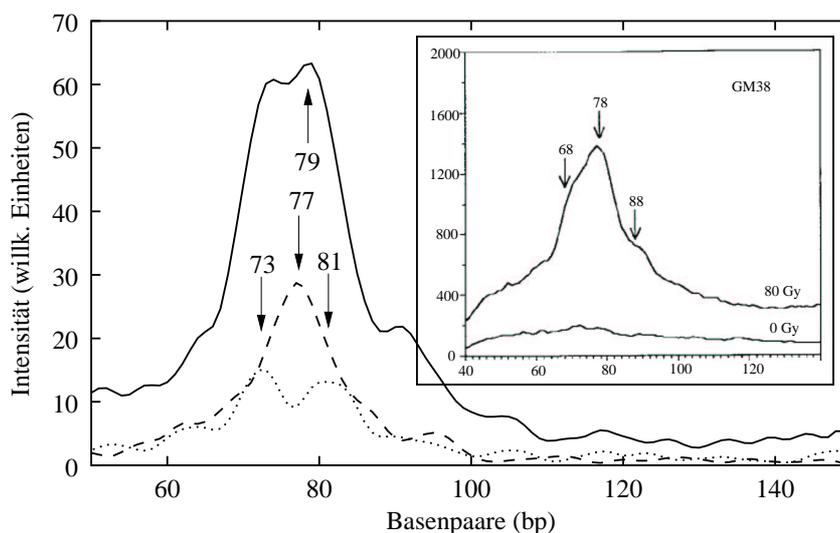


Abbildung 5.12: Anzahl der kleinen SSB Fragmente zwischen 50 und 150 bp aufgrund einer 100 keV Photonenbestrahlung mit einer Dosis von 80 Gy im Falle des Zellkernmodells. Durchgezogene Linie: Gesamtanzahl an SSB Fragmenten; gestrichelte Linie: SSB Fragmente aufgrund des direkten Effekts; gepunktete Linie: SSB Fragmente aufgrund des indirekten Effekts. In der rechten oberen Ecke befindet sich eine Kopie der Abbildung 5a von [130], die die gemessene Anzahl von SSB Fragmenten für 220 kVp Röntgenstrahlung bei 0 und 80 Gy zeigt.

Beide Verteilungen werden dominiert von einem Peak bei 79 bzw. 78 bp, wobei nach RYDBERG ET AL. in der Messung wahrscheinlich das Maximum eher bei 79,5 bp aufgrund eines Basenverlusts an der Stelle des Strangbruchs liegt. Während die volle Halbwertsbreite (FWHM) beider Peaks gute Übereinstimmung zeigt (17 bp

in der Simulation und 20 bp in der Messung), weist die Simulationskurve ein stärker ausgeprägtes weiteres Nebenmaximum bei 74 bp aus. In der Meßkurve sind weitere Nebenmaxima bei 68 und 88 bp sichtbar. Die Fragmentkurve der direkten Effekte weist ein klares Maximum bei 77 bp, während die indirekten Effekte mehrere Maxima bei 64, 73, 81 und 90 bp generieren.

Der dominierende Peak in der Einzelstrangfragmentverteilung ist eine Folge der zweifachen Umwicklung der Histonproteine. Zur Klärung der Details zeigt Abbildung 5.13 a) die Rückseite des Nukleosoms. Strangbrüche aufgrund des direkten Effekts treten an jeder Stelle mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf. Infolge der Verdrehung der DNS ergibt sich der kürzeste Abstand bei einer genomischen Länge von 77 bp. Der indirekte Effekt wird zusätzlich durch die Abschirmung des Histons von OH• Radikalen beeinflusst. Brüche treten daher bevorzugt an den außen liegenden Strängen auf, daher erhält die Fragmentverteilung eine Modulation von ca. 10,2 bp, der Verdrehungsfrequenz von gebundener DNS [94]. Die Pfeile in der Abbildung 5.13 a) geben Beispiele an, an welchen Positionen die Maxima für den indirekten Effekt erzeugt werden. Diese Modulation ist auch die Ursache für die Doppelspitze bei der Gesamtanzahl der SSB Fragmente. Es stellt sich die Frage, ob die in der Simulation verwendete Nukleosomstruktur repräsentativ für alle in einer Zelle vorkommenden Nukleosome sind. Anderenfalls können die Nebenmaxima auch an anderen Stelle auftreten, so wie zum Beispiel in der gezeigten Messung.

5.3.2 Mittlere Fragmente (bis 2000 bp)

Größere Einzelstrangfragmente bis zu 2000 bp sind in Abbildung 5.14 dargestellt unter Verwendung der gleichen Eingabeparameter wie bei den kleinen Fragmenten. Bild 2a aus den experimentellen Ergebnissen von [130] befindet sich in der oberen rechten Ecke. Neben dem bereits erwähnten Peak um 80 bp sind weitere Maxima bei 195, 304 und 378 bp zu sehen und danach eine große Anzahl von breiten und kleinen Erhöhungen bis zu 2000 bp. RYDBERG ET AL. findet breite und etwas schwächer ausgeprägte Maxima bei 185, 290, 370 und 450 bp und danach eine nahezu konstante Verteilung bis zu einer Fragmentgröße von 1000 bp.

Die Stellen innerhalb der Chromatinfaser, an denen die durch die Simulation erhaltenen Maxima erzeugt werden, zeigt Abbildung 5.13 b)-d). Der erste Peak bei 195 bp deckt sich mit der nukleosomalen Wiederholungslänge und wird hauptsächlich neben dem Linkerhiston gebildet, bei dem sich ein- und auslaufende Linker DNS treffen. In dem gleichen Gebiet treffen sich DNS Stränge von benachbarten Nukleosomen mit einem genomischen Abstand von 304 bp oder 1,6 mal der nukleosomalen Wiederholungslänge. Schließlich kreuzt sich die DNS in der Mitte der Chromatinfaser nach 379 bp oder 1,9 mal der nukleosomalen Wiederholungslänge, nachdem zwei Nukleosome durchlaufen wurden. Diese drei Maxima stimmen in der Position recht gut mit der Messung überein, wenn man berücksichtigt, daß im Experiment eine Wiederholungslänge von 185 bp vorlag. Allerdings sind die Simulationsmaxima größer und schmaler, was folgende Ursachen haben könnte:

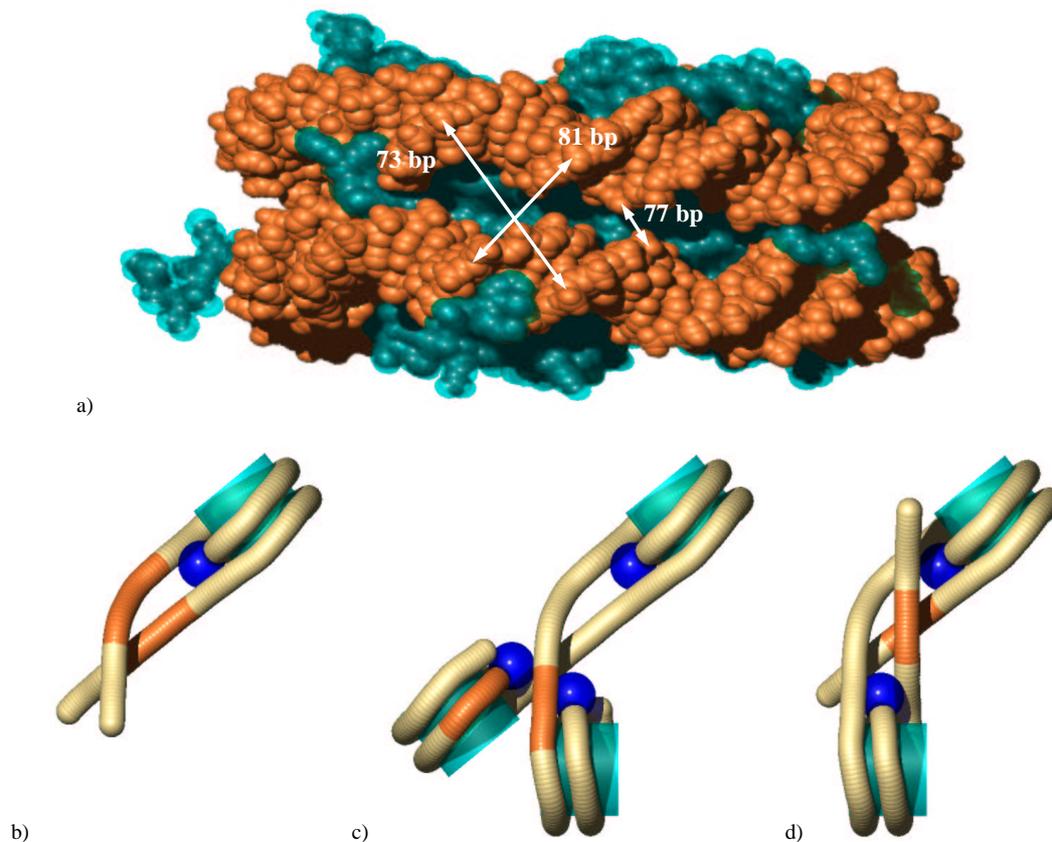


Abbildung 5.13: a) Rückseite des Nukleosoms. Braun: DNS; Cyan: Histon. Die Pfeile geben Beispiele an, wo die SSB Fragmente hauptsächlich erzeugt werden. b)-d) Ausschnitt aus dem Inneren der Chromatinfaser. Die dunkelbraunen Stellen zeigen an, wo bevorzugt SSB Fragmente der Länge 195 bp (b), 304 bp (c) und 378 bp (d) erzeugt werden.

- die DNS Stränge kommen sich nicht ganz so nahe, wie im ChromatinfasermodeLL angenommen,
- das Modell beschreibt nur die bevorzugte Position der Nukleosome in der Faser,
- die Linker DNS hat eine größere Variation in ihrer genomischen Länge.

Die Maxima jenseits von 500 bp sind in der Simulation die Folge des nahen Abstands zwischen den Nukleosomschichten in der Chromatinfaser. Die Abweichung zum Experiment könnte verursacht werden durch:

- In der Messung, in der die Auflösung für größere Fragmente abnimmt, können Strukturen in diesem Bereich nicht mehr erfaßt werden.

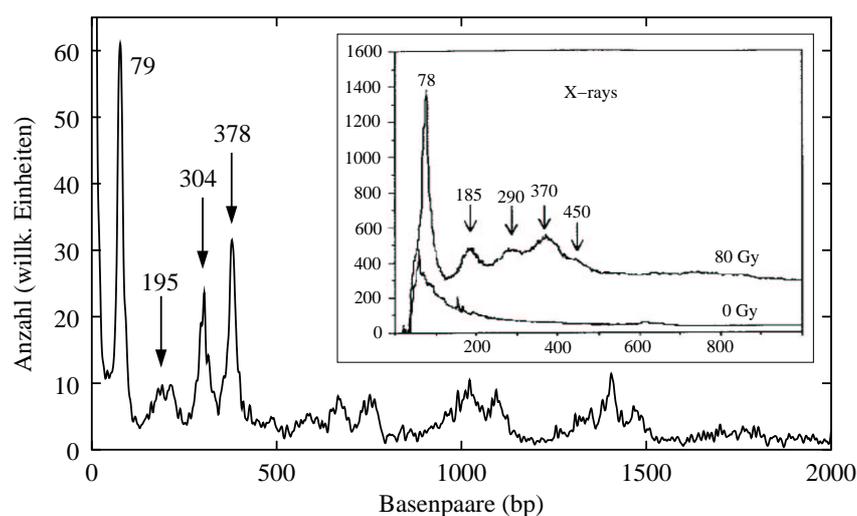


Abbildung 5.14: Anzahl der SSB Fragmente zwischen 0 und 2000 bp aufgrund einer 100 keV Photonenbestrahlung mit einer Dosis von 80 Gy im Falle des Zellkernmodells. In der rechten oberen Ecke befindet sich eine Kopie der Abbildung 2a von [130], die die gemessene Anzahl von SSB Fragmenten für 220 kVp Röntgenstrahlung bei 0 und 80 Gy zeigt.

- Es gibt keine definierte Korrelation zwischen den nukleosomalen Schichten innerhalb der Faser. Dies muß jedoch zwangsläufig zu größeren Faserdurchmessern führen, da sonst die geforderten 5,9 Nukleosome pro 11 nm nicht mehr untergebracht werden können. Eine längere genomische Länge der Linker DNS ist dann ebenfalls notwendig.
- In lebenden Zellen ist die Packungsrate der Nukleosome zumindest in einigen Abschnitten geringer. Die Chromatinfaser ist in diesen Bereichen zu einer biegbaren Zickzackanordnung gedehnt, die starke Knicke und sogar Kehrtwendungen erlaubt. [71, 173].

Zusammenfassend gibt es eine gute qualitative Übereinstimmung zwischen der Simulation und dem Experiment unterhalb 500 bp, was eine gewisse Regularität in der Anordnung im Bereich von drei aufeinanderfolgenden Nukleosomen innerhalb der Faser andeutet. Ein Überkreuzen der Linker DNS im Inneren der Faser ist wahrscheinlicher als eine strikte Trennung, wie im Falle des Solenoid Modells.

5.3.3 Große Fragmente (ab 10 kbp)

Schließlich gibt Abbildung 5.15 Doppelstrangfragmente von 10 kbp bis 10000 kbp für drei verschiedene Photonenenergien bei einer Dosis von 50 Gy wieder. Zusätzlich ist noch die *random breakage* Kurve nach Gleichung 5.1 abgebildet, wobei für n die

Anzahl von Brüchen aus der Simulation übernommen wurde. Im allgemeinen sind in den Verteilungen keine Strukturen wie bei den kleineren Fragmenten erkennbar. Während bei der Al_K und ^{60}Co γ Strahlung die Anzahl der Fragmente leicht unterhalb der *random breakage* Kurve liegen, generiert die C_K Strahlung signifikant mehr Fragmente im Bereich unterhalb von 1000 kbp.

Der fehlende Einfluß der Strukturen in diesem Fragmentspektrum wird in der Simulation verursacht durch die großen Abstände der Chromatinfasern innerhalb der Schleifen. In vielen Experimenten zeigt sich allerdings eine generell höhere Ausbeute an Fragmenten unterhalb von ca. 200 kbp im Vergleich zur *random breakage* Kurve für niedrige LET Strahlung, wie zum Beispiel HÖGLUND ET AL. [67] für ^{60}Co γ , NEWMANN ET AL. [108] und LÖBRICH ET AL. [87] jeweils für 220 kVp Röntgenstrahlung. Daher ist anzunehmen, das in der Realität die Schleifen eine variable genomische Länge aufweisen und die einzelnen Chromatinfasern sich näher aneinanderlegen.

Al_K und ^{60}Co γ Photonen erzeugen ein nahezu homogenes Strahlungsfeld im Zellkern, da selbst bei der Al_K Strahlung die mittlere freie Weglänge von $7,4 \mu m$ ausreicht, alle Stellen eines Zellkerns der Dicke von $5,0 \mu m$ mit nahezu gleicher Wahrscheinlichkeit zu erreichen. Weil die Anzahl an kleinen Fragmenten bis 2 kbp erhöht ist und damit die Brüche zusammenrücken, werden größere Fragmente mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit produziert. Erst Fragmente jenseits von 10000 kbp treten wieder überdurchschnittlich auf (was in Abbildung 5.15 nicht dargestellt ist). Die C_K Photonen dagegen bestrahlen wegen ihrer geringen Reichweite lediglich nur die erste Schicht des Zellkerns, d.h. hier werden überdurchschnittlich oft die Chromosomen getrennt, während auf der strahlungsabgewandten Seite die DNS nahezu unbeschädigt bleibt. Dies führt bei 50 Gy zu einer Erhöhung der Ausbeute bei Fragmenten bis zu einer Größe von 1000 kbp. Trotzdem täuschen die simulierten Kurven für alle Photonenenergien eine Bruchwahrscheinlichkeit nach dem *random breakage model* vor. In Abhängigkeit von dem gemessenen Fragmentbereich können durch die Extrapolation der Meßwerte mit Hilfe der Gleichung 5.1 zur Bestimmung der absoluten Anzahl von Doppelstrangbrüchen sowohl Über- als auch Unterschätzungen auftreten. So zum Beispiel würde ein Fit an die gut meßbare Fragmentverteilung zwischen 100 und 1000 kbp bei der C_K Strahlung eine um 20 % erhöhte Ausbeute an Strangbrüchen ergeben.

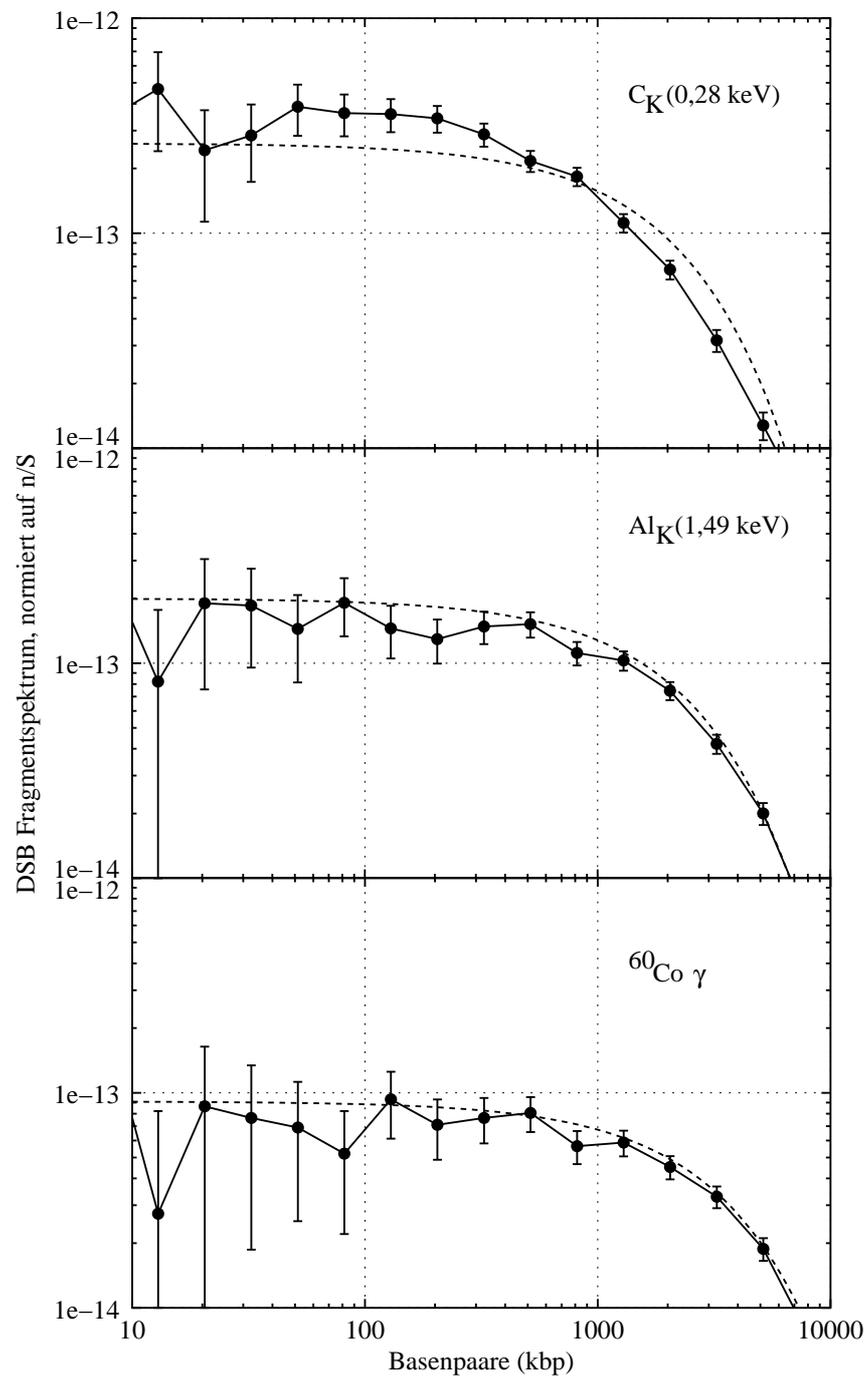


Abbildung 5.15: Spektrum der DSB Fragmente bei Bestrahlung mit verschiedenen Photonenenergien bei einer Dosis von 50 Gy im Falle des Zellkernmodells. Durchgezogene Linie: Simulation; gestrichelte Linie: Spektrum nach dem *random breakage model* (Gleichung 5.1).

5.4 Relaxationseffekte in der DNS mit Fremdatomen

Da bei den DNS Atomen aufgrund der kleinen Ordnungszahl keine komplexen Relaxationen ablaufen, stellt sich die Frage, ob man nicht DNS fremde Atome mit großer Ordnungszahl anlagern kann und mit Photonen geeigneter Energie bestrahlt, die tief liegende Orbitale der Fremdatome besonders gut ionisieren können. Mit diesem Verfahren könnte selektiv bestimmte Bereiche der DNS oder bestimmte Zellen geschädigt werden. Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten, Atome an die DNS zu koppeln:

- Fremdatome können Teile der DNS ersetzen, wie zum Beispiel der Austausch von Thymin durch Bromuracil oder Joduracil [56, 86, 95, 138].
- Ionisierte Fremdatome oder -moleküle können die Stelle der Natriumionen einnehmen, wie zum Beispiel Magnesium- oder Calciumionen [22, 172].
- Fremdmoleküle lagern sich durch kovalente Bindung oder über Wasserstoffbrücken an den DNS Strang oder den Basen an, wie zum Beispiel Cisplatin an Guanin [29, 167].

Es können auch entsprechende radioaktive Fremdatome eingebracht werden, was noch eine gezieltere Dosisverteilung ermöglicht, allerdings mit dem Nachteil, daß hier der Zeitpunkt der Energiedeposition nicht gesteuert, sondern nur durch die Wahl eines Isotops mit der gewünschten Halbwertszeit festgelegt werden kann.

Im folgenden soll nun geklärt werden, welche Fremdatome sich als besonders gut für die Lokalisierung der Dosis erweisen. Dabei sind drei Aspekte zu betrachten:

- Wie groß ist die Eindringtiefe der verwendeten Photonen?
- Wie oft ereignet sich eine Ionisation an den tief liegenden Orbitalen der Fremdatome pro Gray und Gbp?
- Wieviel Energie wird durch die dann ablaufende Relaxation lokal deponiert?

Tabelle 5.2 gibt die hier untersuchten Atome und Bindungsenergien der geeigneten Orbitale an. Alle Ionisationen von Schalen unterhalb von 3 keV Bindungsenergie deponieren vermutlich lokal nicht mehr Energie als die ionisierte K Schale des Phosphors und werden deshalb nicht weiter verfolgt. Außerdem ist die Photonenreichweite an diesen Absorptionskanten sehr kurz (nicht mehr als 50 μm in Plasma).

Die Geometrie der DNS wird durch die Integration der Fremdatome nicht wesentlich verändert. Im Falle von dem DNS Chloroterpyridin Platin Komplex beträgt das Verhältnis zwischen Platinatomen und DNS Basenpaaren maximal 0,2 [88]. Dieser Wert wird zwecks Vergleichbarkeit auch für alle anderen Fremdatome angenommen. Die Photonenstreuquerschnitte und die Relaxationsdaten für die Fremdatome werden wieder der EPDL97 [30] und der EADL [118] Datenbank entnommen. Sehr viel schwieriger ist die Ermittlung von Elektronenstreuquerschnitten. Zum einen sind

Element (Ordnungszahl)	K	L1	L2	L3
Calcium (20)	4,02	(0,434)	(0,359)	(0,355)
Brom (35)	13,4	(1,77)	(1,60)	(1,55)
Jod (53)	33,2	5,16	4,86	4,56
Platin (78)	78,6	13,9	13,3	11,6

Tabelle 5.2: Bindungsenergien der Hüllenelektronen in keV. Die eingeklammerten Schalen werden desweiteren nicht mehr betrachtet.

die hier vorgestellten Formalismen wie DM oder BED noch nicht für Atome mit großer Ordnungszahl zuverlässig anwendbar, zum anderen ist fraglich, inwieweit Ionisationen und Anregungen der angelagerten Fremdatome als Schaden für die DNS gewertet werden können. Somit werden die Fremdatome bei den Elektronenstreuquerschnitten vernachlässigt, der Einfluß ist im Vergleich zu den Änderungen bei den Photonenquerschnitten vermutlich gering.

In Tabelle 5.3 sind die mittleren freien Weglängen der Photonen in Plasma an den jeweiligen Absorptionskanten angegeben. Die Reichweite der Photonen mit Energien jenseits von 20 keV ist noch größer, da diese Photonen bereits inkohärent gestreut werden können. Alle Werte reichen aus, einzelne Zellen vollständig zu bestrahlen. In einem Organismus jedoch können damit nur oberflächennahe Gebiete erfaßt werden.

Element	K	L1	L2	L3
Calcium	0,11			
Brom	3,9			
Jod	29	0,23	0,19	0,16
Platin	54	4,2	3,8	2,5

Tabelle 5.3: Mittlere freie Weglänge der Photonen in mm in Plasma an den entsprechenden Absorptionskanten.

Abbildung 5.16 zeigt die Anzahl der Photoabsorptionen pro Gray und Gbp an den Fremdatomen im Zellkernmodell. Es werden hier nur die direkten Photoabsorptionen berücksichtigt, da weitere Ionisationen an tief liegenden Schalen aufgrund von Sekundärteilchen innerhalb einer Spurstruktur unwahrscheinlich sind. Die Photonen werden bei dem Photoeffekt vernichtet, die Elektronen können schon beim P-K Orbital (Bindungsenergie von ca. 2 keV) keine meßbaren Relaxationen mehr auslösen (vergleiche Abschnitt 5.2.3). Einzige Ausnahme bilden die Photonen mit Energien im Bereich der Platin K Kante von 78 keV, die an Atomen mit kleiner Ordnungszahl Z inkohärent gestreut werden können, um dann niedrigere Schalen der Fremdatome zu ionisieren. Daher wird die Anzahl der Ionisationen in diesem Bereich im Graph leicht unterschätzt.

Bemerkenswert ist die geringe Anzahl an Photoabsorptionen an den Fremdatomen, vor allem im Vergleich zu der üblichen Ausbeute an Doppelstrangbrüchen von ca. 8 DSB/(Gy Gbp). Somit fällt es schwer, mit Hilfe von angelagerten Fremdatomen die Anzahl der lokalen Läsionen signifikant zu steigern, sofern die Konzentration nicht wesentlich erhöht werden kann. Es zeigt sich, daß die Atome mit einer größeren Ordnungszahl eine höhere Ausbeute an Wechselwirkungen haben, bei zunehmendem Z werden die L Orbitale aufgrund der geringeren Bindungsenergien immer interessanter. Auffallend ist, daß die gleiche Anzahl an Hauptschalen zwischen dem ionisierten Orbital und den Valenzelektronen bei verschiedenen Atomen zu einer fast identischen Ausbeute an Photoabsorptionen führen. Als geeignetester Kandidat erweist sich die Platin L1 Kante bei ca. 13,9 keV, da hier das beste Verhältnis zwischen Wirkungsquerschnitt und Bindungsenergie vorliegt, zumal auch die anderen beiden L Orbitale noch einen Beitrag liefern.

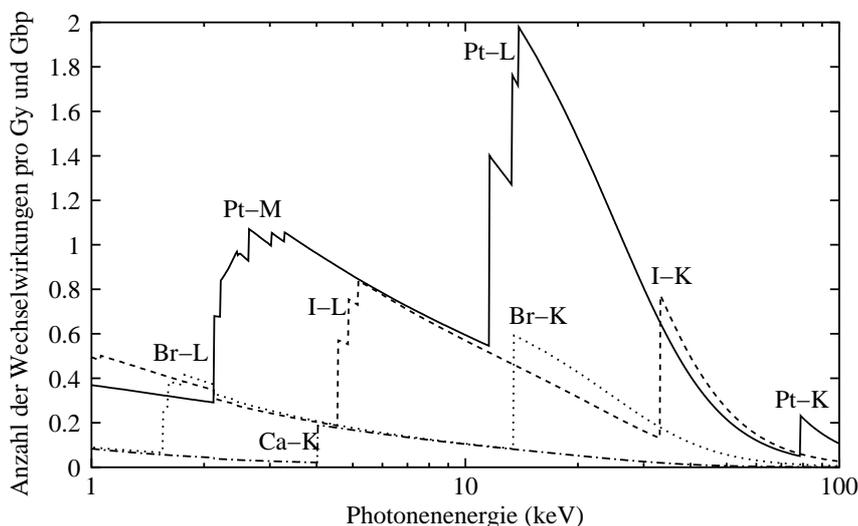


Abbildung 5.16: Anzahl der Photoabsorptionen an der an die DNS angelagerten Fremdatomen im Zellkern in Abhängigkeit von der Photonenenergie. Es werden 0,2 Fremdatome pro Basenpaar angenommen.

Der schwache Einfluß auf die Anzahl der lokalen Läsionen zeigt sich auch bei der Modellierung von Doppelstrangbrüchen. In Tabelle 5.4 sind die Ergebnisse einer Simulation am Zellkernmodell angegeben. Dabei wurden Zellen mit und ohne angelagerte Fremdatome studiert. Zumeist sind die Veränderungen noch kleiner als die statistischen Unsicherheiten, nur beim Element Platin können signifikant mehr DSB festgestellt werden, im besonderen bei Photonen oberhalb der Pt-L1 Schale.

Schließlich befaßt sich die Abbildung 5.17 mit der lokalen Energiedeposition pro Relaxation aufgrund der Ionisation eines bestimmten Orbitals. Als maximaler Radius werden 5 nm gewählt, da bis zu diesem Abstand hin die DNS von Energiedepositionen via dem indirekten Effekt noch geschädigt werden kann [129]. Wie erwartet,

	mit Fremdatom	ohne Fremdatom	Differenz
Ca-K	$7,8 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3$	+0,5
Br-K	$6,7 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,3$	0,0
I-K	$6,5 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,3$	-0,1
I-L1	$7,7 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$	-0,2
I-L2	$7,7 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$	0,0
I-L3	$7,6 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$	-0,1
Pt-K	$7,2 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$	+1,1
Pt-L1	$8,0 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,3$	+1,7
Pt-L2	$8,0 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,3$	+1,4
Pt-L3	$7,3 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,3$	+0,4

Tabelle 5.4: Anzahl der DSB pro Gy und Gbp für Photonenbestrahlung knapp oberhalb der angegebenen Absorptionskanten. Es werden wieder 0,2 Fremdatome pro Basenpaar angenommen.

nimmt die lokale Energiedepositionsdichte bei höheren Ordnungszahlen zu, da immer mehr niederenergetische Augerelektronen freigesetzt werden. Die L Schalen erweisen sich dabei bei Atomen mit hohem Z als effektivere Quellen wie zum Beispiel das Platin L1 Orbital. K Ionisationen dagegen werden bei schweren Atomen nahezu ausschließlich über die Fluoreszenz, d.h. über einen strahlenden Übergang relaxiert, dessen erzeugtes Photon große Reichweiten besitzt und somit die Energie nicht lokal abgibt. Das Loch verschiebt sich dabei niemals in die L1 Schale, da dies den Auswahlregeln widersprechen würde [81]. Daher sind die Augerspektren und damit die lokale Energiedeposition der K, L2 und L3 Schale beim Platin in etwa vergleichbar.

Zwar kann die Anlagerung von Fremdatomen nicht die Anzahl der DSB entscheidend verändern, jedoch werden komplexere Brüche erzeugt, die schwieriger von den Zellen chemisch oder biologisch repariert werden können. Diese Atome könnten daher auf diese Weise die Formation von biologischen Endpunkte fördern.

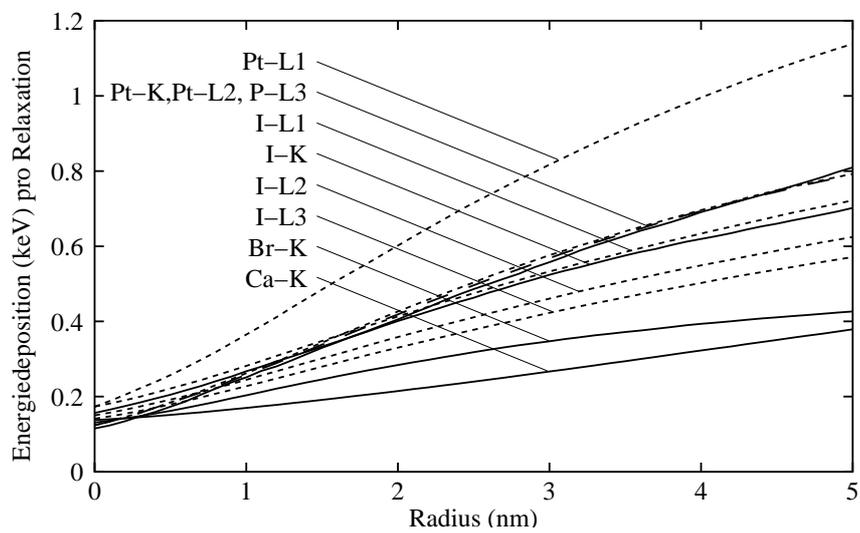


Abbildung 5.17: Deponierte Energie pro Relaxation in einer Sphäre mit Radius r . Durchgezogene Linien: K Schale; gestrichelte Linie: L Schalen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Es war Ziel dieser Arbeit, für die Modellierung von strahleninduzierten DNS Schäden die Wechselwirkungen von Photonen und Elektronen mit der DNS und den angelagerten Proteinen zu quantifizieren und damit strukturierte Targets in das Programm PARTRAC zu integrieren, um eine realistischere Beschreibung der zellulären Verhältnisse zu erhalten.

Die Ionisationsquerschnitte für die Elektronen für die DNS wurden mit Hilfe von erst kürzlich entwickelten Verfahren berechnet, dem Deutsch-Märk (DM) Formalismus und der *binary encounter dipole* (BED) Theorie. Beide Verfahren benötigen als Eingabeparameter Informationen über die DNS Molekülorbitale, die mit Hilfe von ab initio Molekülorbital Rechnungen ermittelt und durch experimentelle Werte verbessert wurden. Anregungsquerschnitte der DNS wurde durch eine eigene Erweiterung der BED Theorie abgeschätzt. Es zeigt sich, daß die DNS für Elektronenenergien unterhalb von 0,25 keV deutlich erhöhte inelastische Wirkungsquerschnitte im Vergleich zum flüssigen Wasser aufgrund der niedrigeren Ionisationsenergien besitzt. Die Querschnitte für die zur Faltung der DNS benötigten Histonproteine wurde aus den Wasserquerschnitten abgeleitet, könnten aber prinzipiell auch mit den oben genannten Verfahren ermittelt werden.

Wechselwirkungsquerschnitte für die Photonen wurden für die DNS und die Histone aus der Summe der atomaren Wirkungsquerschnitte gebildet. Dabei fällt vor allem die sehr viel größeren Streuquerschnitte der DNS gegenüber dem Wasser im Energieintervall zwischen 0,28 und 0,53 keV auf, da hier die K Schalen der kohlenstoff- und stickstoffreichen DNS ionisiert werden können.

Die Geometrie der DNS und der Histone wurde durch die Verwendung des *atomic volume model* sehr detailliert beschrieben. Damit konnte sowohl die helikale Struktur der DNS und die Umwicklung des Histonoktamers als auch der komplexe Aufbau der Chromatinfaser leicht und unkompliziert definiert werden. Um die Rechenzeit für die Übergangspunkte der Teilchen zwischen den verschiedene Medien gering zu halten, wurde eine Preprozessorverfahren aus der Graphikprogrammierung implementiert.

Strukturierte Targets erlauben folgende Aussagen über strahlungsinduzierte Schäden an der DNS in Zellen:

- Photonen mit Energien von bis zu einigen einhundert eV erzeugen mehr Schäden an der DNS, als von unstrukturierten Modellen vorhergesagt, da die DNS ein geringeres Ionisationspotential aufweist als das umgebende Wasser.
- Im Energieintervall zwischen der Kohlenstoff K und Sauerstoff K Kante (0,29 - 0,54 keV) ist die DNS das bevorzugte Target für den Photoeffekt. Daher erweisen sich diese Photonen für die Zelle als sehr effektiv in der Generierung von Strahlenschäden. Dies gilt besonders, wenn die DNS gefaltet und Proteine, wie zum Beispiel die Histone angelagert sind, da die benachbarten Moleküle als Quelle für zusätzliche Sekundärelektronen dienen.
- Durch Vergleich mit experimentellen Fragmentspektren kann vor allem im Bereich bis zu 2000 Basenpaaren auf die geometrische Faltung der DNS zum Zeitpunkt der Bestrahlung zurückgeschlossen werden.
- Augereffekte an den DNS eigenen Atomen Natrium und Phosphor haben keine größeren Auswirkungen auf die Schadensbildung der DNS, da sie relativ selten in der Zelle auftreten und nur einen geringen Anstieg der lokalen Energiedeposition aufgrund der großen Reichweite ihrer Augerelektronen verursachen.
- Relaxationen an Fremdatomen, die an die DNS angelagert werden, erhöhen nur geringfügig die Anzahl der lokalen Läsionen; sie können aber die Komplexität des Schadens erweitern, und damit chemische und biologische Reparatur erschweren. Es empfiehlt sich, Fremdatome mit großer Ordnungszahl zu verwenden und die einfallende Photonenenergie auf die L Schalen einzustellen, da diese sowohl die höchste Ausbeute als auch die größte Intensität erwarten lassen.

Es ist somit gezeigt, daß die Heterogenität biologischer Targets unter bestimmten Bedingungen einen großen Einfluß auf das Schadensmuster haben kann, auch wenn sich die atomare Zusammensetzung und die chemische Bindungen der beteiligten Substanzen ähnlich sind. Strukturierte Targets sollten daher in der Modellierung von strahlungsinduzierten DNS Schäden berücksichtigt werden.

Anhang A

Eingabeparameter für die DM- und BED-Wirkungsquer- schnittstheorie

j	$E(eV)$	<i>Atom</i>	n, l	ξ	g	$r(10^{-11}m)$
Strangstück:						
5	11,70	O5'	2p	0,207	2,565	4,412
		C5'	2p	0,100	2,565	6,443
		C4'	2p	0,169	2,565	6,443
		C3'	2p	0,318	2,565	6,443
		C2'	2p	0,240	2,565	6,443
		O4'	2p	0,464	2,565	4,412
		C1'	2p	0,117	2,565	6,443
4	11,58	O3'	2p	0,151	2,592	4,412
		O5'	2p	0,413	2,592	4,412
		O1P	2p	0,654	2,592	4,412
		O2P	2p	0,391	2,592	4,412
		O1P	2p	0,865	2,768	4,412
3	10,84	O2P	2p	1,057	2,768	4,412
		O1P	2p	0,861	2,826	4,412
2	10,61	O2P	2p	0,910	2,826	4,412
		O1P	2p	0,861	2,826	4,412
1	10,52	C5'	2p	0,138	2,852	6,443
		O4'	2p	1,081	2,852	4,412

Tabelle A.1: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach dem Deutsch-Märk Formalismus für die fünf höchsten besetzten Molekülorbitale j der Zuckerphosphatgruppe. E ist die skalierte Bindungsenergie, ξ ist die Anzahl der beteiligten Elektronen, g der Wichtungsfaktor und r der quadratische Mittelwert Radius des betroffenen atomaren Orbitals.

j	$E(eV)$	<i>Atom</i>	n, l	ξ	g	$r(10^{-11}m)$
Adenin:						
5	11,73	N2	2s	0,128	1,706	5,390
		N2	2p	0,640	2,558	5,236
		C4	2p	0,107	2,558	6,443
		N6	2p	0,135	2,558	5,236
		N9	2p	0,544	2,558	5,236
4	11,38	C4	2p	0,200	2,636	6,443
		N7	2p	0,560	2,636	5,236
		N9	2p	0,598	2,636	5,236
		N10	2p	0,445	2,636	5,236
3	10,56	N2	2p	0,609	2,840	5,236
		C4	2p	0,123	2,840	6,443
		N6	2p	0,708	2,840	5,236
		N9	2p	0,175	2,840	5,236
2	10,00	C1	2p	0,108	3,001	6,443
		N2	2p	0,687	3,001	5,236
		C4	2p	0,281	3,001	6,443
		C5	2p	0,275	3,001	6,443
		N6	2p	0,194	3,001	5,236
		N7	2p	0,226	3,001	5,236
		C8	2p	0,138	3,001	6,443
		C1	2p	0,151	3,555	6,443
1	8,44	C3	2p	0,137	3,555	6,443
		C4	2p	0,367	3,555	6,443
		N6	2p	0,327	3,555	5,236
		C8	2p	0,268	3,555	6,443
		N9	2p	0,166	3,555	5,236
		N10	2p	0,379	3,555	5,236
Cytosin:						
5	13,16	N1	2p	0,283	2,280	5,236
		C2	2p	0,316	2,280	6,443
		N3	2p	0,130	2,280	5,236
		C5	2p	0,228	2,280	6,443
		C6	2p	0,432	2,280	6,443
		O8	2p	0,610	2,280	4,412
4	11,43	N3	2s	0,177	1,750	5,390
		N3	2p	0,374	2,625	5,236
		O8	2p	1,224	2,625	4,412
3	10,66	N1	2p	0,177	2,814	5,236
		N3	2p	0,988	2,814	5,236
		O8	2p	0,391	2,814	4,412
2	10,06	N1	2p	0,251	2,983	5,236
		N3	2p	0,448	2,983	5,236
		C5	2p	0,284	2,983	6,443
		N7	2p	0,874	2,983	5,236
1	8,94	N1	2p	0,281	3,356	5,236
		N3	2p	0,437	3,356	5,236
		C5	2p	0,545	3,356	6,443
		C6	2p	0,156	3,356	6,443
		O8	2p	0,559	3,356	4,412

Tabelle A.2: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach dem Deutsch-Märk Formalismus für die fünf höchsten besetzten Molekülorbitale j von Adenin und Cytosin. Weitere Erläuterungen siehe Tabelle A.1.

j	$E(eV)$	<i>Atom</i>	n, l	ξ	g	$r(10^{-11}m)$		
Guanin:								
5	11,86	N2	2p	0,179	2,530	5,236		
		C4	2p	0,130	2,530	6,443		
		N6	2p	0,105	2,530	5,236		
4	11,82	O10	2p	1,273	2,530	4,412		
		N2	2p	0,896	2,538	5,236		
		N6	2p	0,151	2,538	5,236		
		C8	2p	0,105	2,538	6,443		
		O10	2p	0,463	2,538	4,412		
3	11,37	N11	2p	0,163	2,538	5,236		
		C4	2p	0,130	2,639	6,443		
		C5	2p	0,107	2,639	6,443		
		N6	2p	0,398	2,639	5,236		
		N9	2s	0,118	1,760	5,390		
2	11,15	N9	2p	0,760	2,639	5,236		
		O10	2p	0,195	2,639	4,412		
		C4	2p	0,408	2,690	6,443		
		N6	2p	0,126	2,690	5,236		
		N7	2p	0,831	2,690	5,236		
1	8,24	N9	2p	0,445	2,690	5,236		
		C4	2p	0,520	3,641	6,443		
		C5	2p	0,201	3,641	6,443		
		N6	2p	0,325	3,641	5,236		
		C8	2p	0,371	3,641	6,443		
		N9	2p	0,113	3,641	5,236		
		O10	2p	0,223	3,641	4,412		
		N11	2p	0,126	3,641	5,236		
		Thymin:						
		5	13,27	N1	2p	0,474	2,261	5,236
C2	2p			0,146	2,261	6,443		
N3	2p			0,127	2,261	5,236		
C5	2p			0,108	2,261	6,443		
C6	2p			0,133	2,261	6,443		
C7	2p			0,368	2,261	6,443		
O9	2p			0,446	2,261	4,412		
4	12,11	N1	2p	0,134	2,477	5,236		
		O8	2p	0,271	2,477	4,412		
		O9	2p	1,165	2,477	4,412		
3	11,32	N3	2p	0,194	2,650	5,236		
		C5	2p	0,171	2,650	6,443		
		O8	2p	1,100	2,650	4,412		
2	10,92	O9	2p	0,357	2,650	4,412		
		N3	2p	0,899	2,748	5,236		
		O8	2p	0,553	2,748	4,412		
1	9,14	O9	2p	0,511	2,748	4,412		
		N1	2p	0,452	3,282	5,236		
		C5	2p	0,747	3,282	6,443		
		C7	2p	0,332	3,282	6,443		
		O8	2p	0,167	3,282	4,412		
		O9	2p	0,179	3,282	4,412		

Tabelle A.3: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach dem Deutsch-Märk Formalismus für die fünf höchsten besetzten Molekülorbitale j von Guanin und Thymin. Weitere Erläuterungen siehe Tabelle A.1.

j	$E(eV)$		$U(eV)$	
	$RHF/3 - 21G$	$RHF/3 - 21G$	$RHF/SDDALL$	$RHF/SDDALL$
Strangstück:				
33	37,98	68,72	37,61	16,93
32	36,57	67,45	36,02	18,99
31	36,13	72,19	35,56	19,39
30	34,49	75,67	34,44	20,55
29	32,99	79,00	33,00	21,99
28	28,53	43,54	27,98	13,77
27	27,70	41,24	27,20	15,02
26	24,78	43,24	24,38	19,81
25	21,79	39,66	21,48	32,71
24	21,52	51,76	21,29	23,43
23	20,84	47,11	20,56	27,90
22	18,93	42,24	18,67	38,56
21	18,06	35,65	17,71	32,89
20	17,64	34,36	17,24	34,57
19	17,29	39,94	16,98	36,48
18	16,47	52,38	16,56	41,28
17	15,70	39,99	15,72	43,41
16	15,66	52,97	15,44	35,84
15	15,10	42,63	14,99	46,13
14	15,00	47,81	14,75	37,30
13	14,33	50,16	14,25	48,88
12	13,62	57,74	13,80	51,69
11	13,10	47,45	13,03	49,91
10	13,04	39,86	12,75	40,66
9	12,56	40,18	12,69	51,93
8	12,44	56,82	12,41	45,06
7	12,28	52,58	12,26	50,27
6	11,91	56,04	12,08	51,30
5	11,69	49,48	11,71	52,41
4	11,58	57,93	11,53	46,08
3	10,84	61,52	11,35	60,64
2	10,62	62,47	11,08	62,75
1	10,52	57,61	10,52	56,22

Tabelle A.4: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach der BED Theorie für die Valenzorbitale von der Zuckerphosphatgruppe. E ist die skalierte Bindungsenergie und U die mittlere kinetische Energie der Targetelektronen, jeweils für den Basissatz 3-21G und SDDALL.

j	$E(eV)$ <i>RHF/3 - 21G</i>	$U(eV)$ <i>RHF/3 - 21G</i>	$E(eV)$ <i>RHF/SDDALL</i>	$U(eV)$ <i>RHF/SDDALL</i>
Adenin:				
25	37,48	48,60	37,33	12,29
24	35,71	50,63	35,60	14,67
23	33,99	53,26	33,92	15,87
22	32,32	57,25	32,20	19,31
21	31,43	58,08	31,31	21,02
20	28,36	49,69	28,47	19,71
19	24,42	45,72	24,40	28,07
18	23,90	46,31	23,87	29,83
17	22,87	44,71	22,79	30,52
16	21,33	41,01	21,17	37,52
15	20,11	42,23	20,00	39,11
14	18,98	39,28	18,86	36,17
13	18,43	47,24	18,33	46,41
12	17,50	29,71	17,28	30,20
11	17,29	43,91	17,19	42,19
10	16,86	44,91	16,77	43,34
9	16,33	42,27	16,24	41,89
8	15,24	34,41	15,06	34,75
7	13,51	35,61	13,39	35,97
6	12,88	52,28	12,87	40,35
5	11,73	51,68	11,73	44,97
4	11,38	42,45	11,31	42,68
3	10,57	52,47	10,58	48,85
2	9,99	39,42	9,97	39,95
1	8,44	39,99	8,44	39,93
Cytosin:				
21	37,70	63,86	37,13	17,80
20	35,33	56,94	34,72	17,28
19	34,14	54,88	33,55	16,31
18	31,79	55,93	31,23	20,30
17	28,92	47,78	28,52	17,60
16	24,29	44,27	23,93	26,17
15	23,80	48,32	23,50	32,13
14	20,74	36,62	20,31	33,12
13	20,62	40,04	20,18	40,16
12	19,47	45,88	19,16	40,31
11	18,30	40,42	17,98	38,73
10	17,01	32,56	16,65	33,36
9	16,79	42,93	16,52	38,17
8	16,47	42,14	16,17	40,42
7	15,60	62,01	15,45	53,86
6	14,53	37,96	14,23	38,21
5	13,16	40,83	12,97	41,86
4	11,44	62,35	11,44	59,39
3	10,67	53,93	10,63	49,99
2	10,06	43,61	9,94	44,01
1	8,94	45,75	8,94	44,88

Tabelle A.5: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach der BED Theorie für die Valenzorbitale von Adenin und Cytosin. Weitere Erläuterungen siehe Tabelle A.4.

j	$E(eV)$ <i>RHF/3 - 21G</i>	$U(eV)$ <i>RHF/3 - 21G</i>	$E(eV)$ <i>RHF/SDDALL</i>	$U(eV)$ <i>RHF/SDDALL</i>
Guanin:				
28	39,25	60,66	38,67	16,61
27	38,32	56,72	37,64	16,09
26	37,60	53,85	36,95	15,38
25	34,28	53,36	33,64	18,74
24	34,09	58,34	33,51	19,51
23	32,92	57,68	32,33	20,17
22	29,02	50,65	28,74	20,96
21	25,34	45,53	24,97	29,62
20	24,84	48,84	24,53	32,02
19	23,33	44,88	22,96	30,39
18	22,68	39,51	22,19	38,80
17	20,90	42,62	20,52	39,30
16	20,62	46,93	20,30	41,70
15	19,73	43,62	19,37	38,66
14	18,90	45,64	18,57	43,65
13	18,53	31,29	18,12	31,90
12	17,64	48,24	17,36	48,70
11	16,94	44,69	16,67	44,23
10	16,77	34,48	16,49	55,03
9	16,66	65,04	16,39	34,94
8	15,35	40,59	15,10	41,52
7	13,11	51,53	12,95	42,09
6	12,41	41,10	12,20	41,34
5	11,87	62,90	11,84	62,55
4	11,82	48,41	11,71	48,96
3	11,37	54,71	11,32	47,70
2	11,15	43,27	11,02	43,37
1	8,24	41,60	8,24	41,68
Thymin:				
24	37,81	63,89	37,49	17,55
23	37,04	71,53	36,68	22,06
22	34,41	59,46	33,98	19,47
21	32,61	57,82	32,28	19,08
20	29,19	45,78	28,94	15,61
19	25,51	41,90	25,22	19,28
18	24,06	41,39	23,84	26,32
17	23,48	50,09	23,33	33,19
16	20,35	42,61	20,07	41,19
15	20,25	42,31	20,03	35,83
14	18,58	39,21	18,40	36,66
13	17,61	33,92	17,39	34,90
12	17,43	54,74	17,32	45,06
11	16,36	61,26	16,29	52,03
10	15,98	54,50	15,88	49,37
9	15,56	29,76	15,31	31,94
8	14,79	42,67	14,60	40,53
7	14,67	40,01	14,52	39,25
6	14,45	34,08	14,20	32,53
5	13,27	41,16	13,16	41,91
4	12,12	62,22	12,20	60,65
3	11,33	64,19	11,46	63,99
2	10,92	55,19	11,04	55,43
1	9,14	41,53	9,14	41,31

Tabelle A.6: Eingabewerte für die Berechnung des Ionisationsquerschnitts nach der BED Theorie für die Valenzorbitale von Guanin und Thymin. Weitere Erläuterungen siehe Tabelle A.4.

Literaturverzeichnis

- [1] The DNA picture collection. <http://members.lycos.nl/TheDNApage/dna-pixlb.html>.
- [2] Klotho: Biochemical compounds declarative database. <http://www.ibt.wustl.edu/moirai/klotho>.
- [3] Nucleic acid database project (NDB). <http://ndbserver.rutgers.edu>.
- [4] Protein data bank (PDB). <http://www.rcsb.org/pdb/>.
- [5] C. Adamo and V. Barone. Towards reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J. Chem. Phys.*, 110:6158–6170, 1999.
- [6] C. Adamo and G.E. Scuseria. Accurate excitation energies from time-dependent density functional theory: assessing the PBE0 model. *J. Chem. Phys.*, 111:2889–2899, 1999.
- [7] B. Alberts, D. Bray, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter. *Essential Cell Biology: An Introduction to the Molecular Biology of the Cell*. Garland Pub, 1st edition, 1998.
- [8] M.A. Ali, K.K. Irikura, and Y.-K. Kim. Electron-impact total ionization cross sections of SF_x (x = 1-5). *Int. J. Mass Spectrom.*, 201:187–195, 2000.
- [9] A.D. Becke. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98:5648, 1993.
- [10] J. Bednar, R.A. Horowitz, S.A. Grigoryev, L.M. Carruthers, J.C. Hansen, A.J. Koster, and C.L. Woodcock. Nucleosomes, linker DNA, and linker histone form a unique structural motif that directs the higher-order folding and compaction of chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 95:14173–14178, 1998.
- [11] M.J. Berger. *J. Nucl. Med. Suppl.*, 12:5, 1971.
- [12] A. Bermudez, S. Bartolome, and J.R. Daban. Partial denaturation of small chromatin fragment: Direct evidence for the radial distribution of nucleosomes in folded chromatin fibers. *J. Cell. Sci.*, 111:1707–1715, 1998.

- [13] W.A. Bernhard, M.G. Debije, M.T. Milano, and Y. Razskanzovskiy. Influence of structure on electron and hole transfer in directly ionized DNA. In *Proceedings of 11th Int. Congress of Radiat. Res.*, 1999.
 - [14] H. Bethe. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Ann. Phys. (Leipzig)*, 5:325, 1930.
 - [15] J.S. Binkley, J.A. Pople, and P.A. Dobosh. The calculation of spin-restricted single-determinant wavefunctions. *Mol. Phys.*, 28:1423–1429, 1974.
 - [16] J.S. Binkley, J.A. Pople, and W.J. Hehre. Self-consistent molecular orbital methods. XXI. Small split-valence basis sets for first-row elements. *J. Am. Chem. Soc.*, 102:939–947, 1980.
 - [17] B. Boudaiffa, P. Cloutier, D. Hunting, M.A. Huels, and L. Sanche. Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons. *Science*, 287:1658–1660, 2000.
 - [18] A. Burgess. In M.R.C. McDowell, editor, *Atomic Collision Processes*, page 237. North Holland, Amsterdam, 1963.
 - [19] P.R. Callis. Electronic states and luminescence of nucleic acid systems. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 34:329–357, 1983.
 - [20] D.C. Cartwright, G. Csanak, S. Trajmar, and D.F. Register. Electron-impact excitation of the n 1P levels of helium: Theory and experiment. *Phys. Rev. A*, 45:1602–1624, 1992.
 - [21] R. Chandrasekaran and S. Arnott. The structures of DNA and RNA helices in oriented fibers. In W. Saenger, editor, *Landolt-Börnstein, Numerical Data and Functional Relationship in Science and Technology, New Series VII, 1b*, pages 31–170. Springer Verlag, 1989.
 - [22] T.K. Chiu and R.E. Dickerson. 1 Å crystal structures of B-DNA reveal sequence-specific binding and groove-specific bending of DNA by magnesium and calcium. *J. Mol. Biol.*, 301:915–945, 2000.
 - [23] A. Cole, R.E. Meyn, R. Chen, P.M. Corry, and W. Hittelman. Mechanisms of cell injury. In R.E. Mayn and H.R. Withers, editors, *In Radiation Biology in Cancer Research*, pages 33–58. New York, 1980.
 - [24] A.O. Colson, B. Besler, D.M. Close, and M.D. Sevilla. Ab initio molecular orbital calculations of DNA bases and their radical ions in various protonation states: Evidence of proton transfer in GC base pair radical anions. *J. Phys. Chem.*, 96:661–668, 1992.
 - [25] A.O. Colson, B. Besler, and M.D. Sevilla. Ab initio molecular orbital calculations on DNA base pair radical ions: Effect of base pairing on proton-transfer
-

-
- energies, electron affinities, and ionization potentials. *J. Phys. Chem.*, 96:9787–9794, 1992.
- [26] A.O. Colson, B. Besler, and M.D. Sevilla. Ab initio molecular orbital calculations on DNA radical ions. 3. Ionization potentials and ionization sites in components of DNA sugar phosphate backbone. *J. Phys. Chem.*, 97:8092–8097, 1993.
- [27] A.O. Colson and M.D. Sevilla. Elucidation of primary radiation damage in DNA through application of ab initio molecular orbital theory. *Int. J. Radiat. Biol.*, 67:627–645, 1995.
- [28] V.E. Cook and R.K. Mortimer. A quantitative model of DNA fragments generated by ionizing radiation and possible experimental applications. *Radiat. Res.*, 125:102–106, 1991.
- [29] F. Coste, J.M. Malinge, L. Serre, W. Shepard, M. Roth, M. Leng, and C. Zeller. Crystal structure of a double-stranded DNA containing a cisplatin interstrand cross-link at 1.63 Å resolution: Hydration at the platinated site. *Nucl. Acids Res.*, 27:1837–1846, 1999.
- [30] D.E. Cullen, J.H. Hubbel, and L. Kissel. EPDL97 the evaluated data library, '97 version. *Lawrence Livermore National Laboratory, UCRL-ID-50400 6*, 1997.
- [31] I. Danielewicz-Ferchmin and A.R. Ferchmin. Mass density in hydration shells of ions. *Physica B*, 245:34–44, 1998.
- [32] M.G. Debije, M.D. Strickler, and W.A. Bernhard. On the efficiency of hole and electron transfer from the hydration layer to DNA: An EPR study of crystalline DNA X-irradiated at 4K. *Radiat. Res.*, 154:163–170, 2000.
- [33] C.M. deLara, M.A. Hill, T.J. Jenner, D. Papworth, and P. O'Neill. Dependence of the yield of DNA double-strand breaks in chinese hamster V79-4 cells on the photon energy of ultrasoft X rays. *Radiat. Res.*, 155:440–448, 2001.
- [34] C.M. deLara, T.J. Jenner, K.M.S. Townsend, S.J. Marsden, and P. O'Neill. The effect of dimethyl sulfoxide on the induction of DNA double-strand breaks in V79-4 mammalian cells by alpha particles. *Radiat. Res.*, 95:43–49, 1995.
- [35] M. Demonchy. *Modeling of radiation primary effect in DNA in its environment*. PhD thesis, L'universite Paul Sabatier de Toulouse, 1997.
- [36] J.P. Desclaux. Relativistic Dirac-Fock values. *Atom. Data Nucl. Data Tables*, 12:325, 1973.
- [37] H. Deutsch, K. Becker, R.K. Janev, M. Probst, and T.D. Märk. Isomer effect in the total electron impact ionization cross section of cyclopropane and propene (C₃H₆). *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.*, 33:L865–L872, 2000.
-

- [38] H. Deutsch, K. Becker, S. Matt, and T.D. Märk. Theoretical determination of absolute electron-impact ionization cross sections of molecules. *Int. J. Mass Spec.*, 197:37–69, 2000.
- [39] H. Deutsch, K. Hilpert, K. Becker, M. Probst, and T.D. Märk. Calculated absolute electron-impact ionization cross sections for AlO, Al₂O and WO_x, (x=1-3). *J. App. Phys.*, 89:1915–1921, 2001.
- [40] H. Deutsch, J. Pittner, V. Bonacic-Koutecky, K. Becker, S. Matt, and T.D. Märk. Theoretical determination of the absolute electron impact ionization cross-section function for silver clusters Ag_n (n=2-7). *J. Chem. Phys.*, 111:1964–1971, 1999.
- [41] M. Dingfelder, D. Hantke, M. Inokuti, and H.G. Paretzke. Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiat. Phys. Chem.*, 53:1–18, 1998.
- [42] D. Dougherty, E.S. Younathan, R. Voll, S. Abdunur, and S.P. McGlynn. Photoelectron spectroscopy of some biological molecules. *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*, 13:379, 1978.
- [43] M.A. Herve du Penhoat, B. Fayard, F. Abel, A. Touati, E. Gobert, I. Despiney-Bailly, M. Ricoul, L. Sabatier, D.L. Stevens, M.A. Hill, D.T. Goodhead, and A. Chetioui. Lethal effect of carbon K-shell photoionizations in chinese hamster V79 cell nuclei: Experimental method and theoretical analysis. *Radiat. Res.*, 151:649–658, 1999.
- [44] B. Fayard, A. Touati, M.A. Herve du Penhoat, I. Despiney-Bailly, F. Gobert, M. Ricoul, A. L'Hoir, M.F. Politis, M.A. Hill, D.L. Stevens, L. Sabatier, E. Sage, D.T. Goodhead, and A. Chetioui. Cell inactivation and double-strand breaks: The role of core ionizations, as probed by ultrasoft X rays. *Radiat. Res.*, 157:128–140, 2002.
- [45] J.T. Finch and A. Klug. Solenoidal model for superstructure in chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 73:1897–1901, 1976.
- [46] J. Fisher. Beiträge zur Theorie der Absorption von Röntgenstrahlen. *Ann. Phys.*, 8:821–850, 1931.
- [47] D. Frankenberg, D.T. Goodhead, M. Frankenberg-Schwager, R. Harbich, D.A. Bance, and R.E. Wilkinson. Effectiveness of 1.5 keV aluminium K and 0.3 keV carbon K characteristic X-rays at inducing DNA double-strand breaks in yeast cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 50:727–741, 1986.
- [48] D. Frankenberg, K. Kelnhofer, K. Bär, and M. Frankenberg-Schwager. Enhanced neoplastic transformation by mammography X rays relative to 200 kVp X rays: Indication for a strong dependence on photon energy of the RBE_m for various endpoints. *Radiat. Res.*, 157:99–105, 2002.
-

-
- [49] D. Frankenberg, H. Kühn, M. Frankenberg-Schwager, W. Lenhard, and S. Beckonert. 0.3 keV carbon K ultrasoft X-rays are four times more effective than γ -rays when inducing oncogenic cell transformation at low doses. *Int. J. Radiat. Biol.*, 68:593–601, 1995.
- [50] D. Freifelder. *Molecular Biology*. Jones and Barlett, Boston, 1987.
- [51] W. Friedland, P. Jacob, H.G. Paretzke, and T. Stork. Monte Carlo simulation of the production of short DNA fragments by low-linear energy transfer radiation using higher-order DNA models. *Radiat. Res.*, 150:170–182, 1998.
- [52] W. Friedland, P. Jacob, H.P. Paretzke, M. Merzagora, and A. Ottolenghi. Simulation of DNA fragments distributions after irradiation with photons. *Radiat. Environ. Biophys.*, 38:39–47, 1999.
- [53] Æ. Frisch and M.J. Frisch. *Gaussian 98 User's Reference*. Gaussian, Inc., Pittsburgh, 1998.
- [54] J. Fulford, P. Bonner, D.T. Goodhead, M.A. Hill, and P. O'Neill. Experimental determination of the dependence of OH radical yield on photon energy: A comparison with theoretical simulations. *J. Phys. Chem., A* 103:11345–11349, 1999.
- [55] D.V. Fursa and I. Bray. Calculation of electron-helium scattering. *Phys. Rev. A*, 52:1279–1297, 1995.
- [56] Y. Furusawa, H. Maezawa, K. Suzuki, Y. Yamamotos, K. Kobayashi, and K. Hieda. Uracil-DNA glycosylase produces excess lethal damage induced by an Auger cascade in BrdU-labelled bacteriophage T1. *Int. J. Radiat. Biol.*, 64:157–164, 1993.
- [57] S.E. Gerchman and V. Ramakrishnan. Chromatin higher-order structure studied by neutron scattering and scanning transmission electron microscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84:7802–7806, 1987.
- [58] Ch. Gerthsen and H. Vogel. *Physik*. Springer Verlag, Berlin, 17th edition, 1993.
- [59] V. Graziano, S.E. Gerchman, D.K. Schneider, and V. Ramakrishnan. Histone H1 is located in the interior of the chromatin 30-nm filament. *Nature*, 368:351–354, 1994.
- [60] K.T. Greulich, J. Ausio, and H. Eisenberg. Nucleosome core particle structure and structural changes in solution. *J. Mol. Biol.*, 186:167–173, 1985.
- [61] M. Gryzinsky. *Phys. Rev A*, 138:305, 1965.
- [62] A. Halpern. Intra- and intermolecular energy transfer and superexcitation in post-Auger processes. *Radiochirica Acta*, 50:129–134, 1989.
-

- [63] R.N. Hamm, H.A. Wright, R.H. Ritchie, J.E. Turner, and T.P. Turner. Monte Carlo calculation of transport of electrons through liquid water. In J. Booz, H.G. Ebert, and B.G.R. Smith, editors, *Proceedings Fifth Symposium on Microdosimetry, Report No. EUR 5452*, pages 1037–1053. Commission of the European Communities, Luxembourg, 1976.
- [64] Y. Hatano. Interaction of photons with molecules - cross sections for photoabsorption, photoionization, and photodissociation. *Radiat. Environ. Biophys.*, 38:239–247, 1999.
- [65] S. Henß. *Biophysikalisches Modell zur Induktion dizentrischer Chromosomen durch ionisierende Strahlung*. PhD thesis, Fakultät der Physik der Technischen Universität München, 1994.
- [66] P.T. Henderson, D. Jones, G. Hampikian, Y. Kan, and G.B. Schuster. Long-distance charge transport in duplex DNA: The phonon-assisted polaron-like hopping mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:8353–8358, 1999.
- [67] E. Höglund, E. Blomquist, J. Carlsson, and B. Stenerlöw. DNA damage induced by radiation of different linear energy transfer: Initial fragmentation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 76:539–547, 2000.
- [68] K. Hieda. DNA damage induced by vacuum and soft X-ray photons from synchrotron radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 66:561–567, 1994.
- [69] K. Hieda, T. Hirono, A. Azami, M. Suzuki, Y. Furusawa, H. Maezawa, N. Usami, A. Yokoya, and K. Kobayashi. Single- and double-strand breaks in pBR322 plasmid DNA by monochromatic X-rays on and off the K-absorption peak of phosphorus. *Int. J. Radiat. Biol.*, 70:437–445, 1996.
- [70] M.A. Hill, D.L. Stevens, K.M. Stuart Townsend, and D.T. Goodhead. Comments on the recently reported low biological effectiveness of ultrasoft X rays. *Radiat. Res.*, 155:503–510, 2001.
- [71] R.A. Horowitz, D.A. Agard, J.W. Sedat, and C.L. Woodcock. The three-dimensional architecture of chromatin in situ: Electron tomography reveals fibers composed of a continuously variable zig-zag nucleosomal ribbon. *J. Cell Biol.*, 125:1–10, 1994.
- [72] J.L. Humm. The analysis of Auger electrons released following the decay of radioisotopes and photoelectric interactions and their contribution to energy deposition. *KFA Report JUL-1932*, pages 100–109, 1984.
- [73] W.M. Huo and Y.K. Kim. Use of relativistic effective core potentials in the calculation of total electron-impact ionization cross-sections. *Chem. Phys. Lett.*, 319:576–586, 2000.
-

-
- [74] N.S. Hush and A.S. Cheung. Ionization potentials and donor properties of nucleic acid bases and related compounds. *Chem. Phys. Lett.*, 34:11, 1975.
- [75] W. Hwang, Y.-K. Kim, and M.E. Rudd. New model for electron-impact ionization cross sections of molecules. *J. Chem. Phys.*, 104:2956, 1996.
- [76] Y.K. Kim. Scaling of plane-wave born cross sections for electron-impact excitation of neutral atoms. *Phys. Rev. A*, 64:032713, 2001.
- [77] Y.K. Kim, W. Hwang, N.M. Weinberger, M.A. Ali, and M.E. Rudd. Electron impact ionization cross sections of atmospheric molecules. *J. Chem. Phys.*, 106:1026, 1997.
- [78] Y.K. Kim and M.E. Rudd. Binary-encounter-dipole model for electron-impact ionization. *Phys. Rev.*, A 50:3954–3967, 1994.
- [79] K.N. Klein and Y. Nishina. Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac. *Z. Phys.*, 52:853–868, 1929.
- [80] T.A. Koopmans. Ordering of wave functions and eigenenergies to the individual electrons of an atom. *Physica*, 1:104–113, 1933.
- [81] L.D. Landau and E.M. Lifshitz. *Quantum Mechanics*. Pergamon Press, Oxford, 3rd edition, 1985.
- [82] M.J. Laszlo. *Computational Geometry and Computer Graphics in C++*. Prentice-Hall, 1996.
- [83] G. Lauer, G.W. Schäfer, and A. Schweig. Functional subunits in the nucleic acid bases uracil and thymine. *Tetrahedron Lett.*, 45:3939, 1975.
- [84] J.A. LaVerne and S.M. Pimblott. Yields of hydroxyl radical and hydrated electron scavenging reactions in aqueous solutions of biological interest. *Radiat. Res.*, 135:16–23, 1993.
- [85] J.A. LaVerne and S.M. Pimblott. Electron energy-loss distributions in solid, dry DNA. *Radiat. Res.*, 141:208–215, 1995.
- [86] T. Lawrence, M.A. Davis, and D.P. Normolle. Effect of bromodeoxyuridine on radiation-induced DNA damage and repair based on DNA fragment size using pulsed-field gel electrophoresis. *Radiat. Res.*, 144:282–287, 1995.
- [87] M. Löbrich, P.K. Cooper, and B. Rydberg. Non-random distribution of DNA double-strand breaks induced by particle irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 70:493–503, 1996.
-

- [88] C. LeSech, K. Takakura, C. Saint-Marc, H. Frohlich, M. Charlier, N. Usami, and K. Kobayashi. Enhanced strand break induction of DNA by resonant metal-innershell photoabsorption. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 79:196–200, 2001.
- [89] W. Li. *Iodine-125 induced DNA strand breaks: Contributions of different physical and chemical radiation action mechanisms*. PhD thesis, Physik-Department der Technischen Universität München, 2002.
- [90] C. Lifschitz, E.D. Bergmann, and B. Pullman. The ionization potentials of biological purines and pyrimidines. *Tetrahedron Lett.*, 46:4583, 1967.
- [91] J. Lin, C. Yu, S. Peng, I. Akiyama, K. Li, L.K. Lee, and P.R. LeBreton. Ultraviolet photoelectron studies of the ground-state electronic structure and gas-phase tautomerism of purine and adenine. *J. Am. Chem. Soc.*, 102:4627, 1980.
- [92] J. Lindhard. Stopping power of electron gas and equipartition rule. page 22. Munksgaard Kobenhavn Publisher, 1964.
- [93] P.J. Linstrom and W.G. Mallard, editors. *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database*. Number Number 69. NIST, Gaithersburg MD, 20899, July 2001.
- [94] K. Luger, A.W. Mäder, R.K. Richmond, D.F. Sargent, and T.J. Richmond. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*, 389:251–260, 1997.
- [95] H. Maezawa, K. Hieda, K. Kobayashi, Y. Furusawa, T. Mori, K. Suzuki, and T. Ito. Effects of monoenergetic X-rays with resonance energy of bromine K-absorbtion edge on bromouracil-labelled *E. coli* cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 53:301–308, 1988.
- [96] D. Margreiter, H. Deutsch, and T.D. Märk. Absolute electron impact cross sections for single ionization of metastable atoms of H, He, Ne, Ar, Kr, Xe and Rn. *Contrib. Plasma Phys.*, 30:487–495, 1990.
- [97] D. Margreiter, H. Deutsch, and T.D. Märk. A semiclassical approach to the calculation of electron impact ionization cross-sections of atoms: from hydrogen to uranium. *Int. J. Mass Spec. Ion. Proc.*, 139:127–139, 1994.
- [98] D. Margreiter, H. Deutsch, M. Schmidt, and T.D. Märk. Electron impact ionization cross sections of molecules. *Int. J. Mass Spec.*, 100:157–176, 1990.
- [99] T. Melvin, S.M.T. Cunniffe, P. O’Neill, A.W. Parker, and T. Roldan-Arjona. Guanine is the target for direct ionization damage in DNA, as detected using excision enzymes. *Nucl. Acids Res.*, 26:4935–4942, 1998.
-

-
- [100] B.D. Michael and P. O'Neill. A sting in the tail of electron tracks. *Science*, 287:1603–1604, 2000.
- [101] V. Michalik and D. Frankenberg. Two types of double-strand breaks in electron and photon tracks and their relation to exchange-type chromosome aberrations. *Radiat. Environ. Biophys.*, 35:163–169, 1996.
- [102] V. Michalik and M. Begusova. Target model of nucleosome particle for track structure calculations and DNA damage modelling. *Int. J. Radiat. Biol.*, 66:267–277, 1994.
- [103] J.R. Milligan, J.A. Aguilera, C.C.L. Wu, J.Y.Y. Ng, and J.F. Ward. The difference that linear energy transfer makes to precursors of DNA strand breaks. *Radiat. Res.*, 145:442–448, 1996.
- [104] F. Müller-Plathe. *Berechnung molekularer Photoionisationsquerschnitte unter Berücksichtigung der Elektronenkorrelation*. PhD thesis, Lehrstuhl für Theoretische Chemie der Technischen Universität München, 1988.
- [105] V.V. Moiseenko, R.N. Hamm, A.J. Waker, and W.V. Prestwich. Modelling DNA damage induced by different energy photons and tritium beta-particles. *Int. J. Radiat. Biol.*, 74:533–550, 1998.
- [106] N.F. Mott. *Proc. R. Soc. London Ser., A* 126:259, 1930.
- [107] R.S. Mullikan. *J. Chem. Phys.*, 23:1833, 1955.
- [108] H.C. Newman, K.M. Prise, M. Folkard, and B.D. Michael. DNA double-strand break distributions in X-ray and α -particle irradiated V79 cells: evidence for non-random breakage. *Int. J. Radiat. Biol.*, 71:347–363, 1997.
- [109] A. Nicklass, M. Dolg, H. Stoll, and H. Preuss. Ab-initio energy-adjusted pseudopotentials for the noble gases Ne through Xe: Calculation of atomic dipole and quadrupole polarizabilities. *J. Chem. Phys.*, 102:8942, 1995.
- [110] H. Nikjoo, P. O'Neill, M. Terrissol, and D.T. Goodhead. Quantitative modelling of DNA damage using Monte Carlo track structure method. *Radiat. Environ. Biophys.*, 38:31–38, 1999.
- [111] H. Nishimura, W.M. Huo, M.A. Ali, and Y.-K. Kim. *J. Chem. Phys.*, 110:3811, 1999.
- [112] J. Nygren, M. Ljungman, and G. Ahnström. Chromatin structure and radiation-induced DNA strand breaks in human cells: soluble scavengers and DNA-bound proteins offer a better protection against single- than double-strand breaks plasmid DNA. *Int. J. Radiat. Biol.*, 68:11–18, 1995.
- [113] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU, tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement. Report 44, 1989.
-

- [114] U. Onthong, H. Deutsch, K. Becker, S. Matt, M. Probst, and T.D. Märk. Calculated absolute electron impact ionization cross-section for the molecules CF_3X ($\text{X} = \text{H}, \text{Br}, \text{I}$). *Int. J. Mass. Spec.*, 214:53–56, 2002.
- [115] H.G. Paretzke. Radiation track structure theory. In G.R. Freeman, editor, *Kinetics of nonhomogenous processes*, pages 89–170. John Wiley and Sons, Inc., N.Y., 1987.
- [116] H.G. Paretzke and M.J. Berger. Stopping power and energy degradation for electrons in water vapour. In J. Booz and H.G. Ebert, editors, *6th Symp. on Microdosimetry*, volume 1, pages 749–758. Harwood Academic Publishers, London, 1978.
- [117] S. Peng, A. Padva, and P.R. LeBreton. Ultraviolet photoelectron studies of biological purines: The valence electronic structure of adenine. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 73:2966, 1976.
- [118] S.T. Perkins, D.E. Cullen, M.H. Chen, J.H. Hubbel, J. Rathkopf, and J. Scofield. Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the LLNL evaluated atomic data library (EADL), $Z=1,100$. *Lawrence Livermore National Laboratory. UCRL-50400 30*, 1991.
- [119] J.D. Petke, G.M. Maggiora, and R.E. Christoffersen. Ab initio configuration interaction and random phase approximation calculations of the excited singlet and triplet states of adenine and guanine. *J. Am. Chem. Soc.*, 112:5452–5460, 1990.
- [120] J.D. Petke, G.M. Maggiora, and R.E. Christoffersen. Ab initio configuration interaction and random phase approximation calculations of the excited singlet and triplet states of uracil and cytosine. *J. Phys. Chem.*, 96:6992–7001, 1992.
- [121] E. Pomplum. Auger electron spectra. *Acta Oncologica*, 39:673–679, 2000.
- [122] E. Pomplum, J. Booz, and D.E. Charlton. A Monte Carlo simulation of Auger cascades. *Radiat. Res.*, 111:533–552, 1987.
- [123] K.M. Prise, G. Ahnströhm, M. Belli, J. Carlsson, D. Frankenberg, J. Kiefer, M. Löbrich, G. Simone B.D. Michael, J. Nygren, and B. Stenerlöw. A review of DSB induction data for varying quality radiations. *Int. J. Radiat. Biol.*, 74:173–184, 1998.
- [124] K.M. Prise, M. Folkard, S. Davies, and B.D. Michael. Measurements of DNA damage and cell killing in chinese hamster V79 cells irradiated with aluminium characteristic ultrasoft X rays. *Radiat. Res.*, 117:489–499, 1989.
- [125] K.M. Prise, M. Folkard, B.D. Michael, B. Vojnovic, B. Brocklehurst, A. Hopkirk, and I.H. Munro. Critical energies for SSB and DSB induction in plasmid DNA by low-energy photons: action spectra for strand-break induction in plasmid DNA irradiated in vacuum. *Int. J. Radiat. Biol.*, 76:881–890, 2000.
-

-
- [126] M. Probst, H. Deutsch, K. Becker, and T.D. Märk. Calculations of absolute electron-impact ionization cross sections for molecules of technological relevance using the DM formalism. *Int. J. Mass. Spec.*, 206:13–25, 2001.
- [127] D. Pruss, B. Bartholomew, J. Persinger, J. Hayes, G. Arents, E.N. Moudrianakis, and A.P. Wolffe. An asymmetric model for the nucleosome: A binding site for linker histones inside the dna gyres. *Science*, 274:614–617, 1996.
- [128] V. Ramakrishnan, J.T. Finch, V. Graziano, P.L. Lee, and R.M. Sweet. Crystal structure of globular domain of histone H5 and its implication for nucleosome binding. *Nature*, 362:219–223, 1993.
- [129] R. Roots and S. Okada. Estimation of life times and diffusion distances of radicals involved in X-ray-induced DNA strand breaks or killing of mammalian cells. *Radiat. Res.*, 64:306–320, 1975.
- [130] B. Rydberg, W.R. Holley, I.S. Mian, and A. Chatterjee. Chromatin conformation in living cells, support for a zig-zag model of the 30 nm chromatin fiber. *J. Mol. Biol.*, 284:71–84, 1998.
- [131] W. Saenger. *Principles of Nucleic Acid Structure*. Springer, 1984.
- [132] W. Saenger. Structure and dynamics of water surrounding biomolecules. *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, 16:93–114, 1987.
- [133] A. Sak, M. Stuschke, R. Wurm, and V. Budach. Protection of DNA from radiation-induced double-strand breaks: Influence of replication and nuclear proteins. *Int. J. Radiat. Biol.*, 76:749–756, 2000.
- [134] F. Sauter. Über den atomaren Photoeffekt in der K-schale nach der relativistischen Wellenmechanik Diracs. *Ann. Phys.*, 11:454–488, 1931.
- [135] C. Shao, M. Saito, and Z. Yu. Formation of single - and double -strand breaks of pBR322 plasmid irradiated in the presence of scavengers. *Radiat. Environ. Biophys.*, 38:105–109, 1999.
- [136] C. Shao, Z. Yu, and M. Saito. Reaction rate coefficient of hydroxyl radical-induced DNA single - and α -type double-strand breaks. *Radiat. Environ. Biophys.*, 39:121–124, 2000.
- [137] D.E. Shemansky, J.M. Ajello, D.T. Hall, and B. Franklin. *Astrophys. J.*, 296:774, 1985.
- [138] K. Shinohara, H. Nakano, and H. Ohara. Detection of Auger enhancement induced in HeLa cells labeled with iododeoxyuridine and irradiated with 150 kV X-rays. *Acta Onc.*, 35:869–875, 1996.
-

- [139] M.A. Siddiqi and E. Bothe. Single- and double-strand break formation in dna irradiated in aqueous solution: Dependence on dose and OH radical scavenger concentration. *Radiat. Res.*, 112:449–463, 1987.
- [140] W. Sontag and H. Dertinger. Energy requirements for damaging DNA molecules III. The mechanisms of inactivation of bacteriophage FX 174 DNA by vacuum ultra-violet radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 27:543–552, 1975.
- [141] W. Sontag and K.F. Weibezahn. Absorption of DNA in the region of vacuum-uv (3-25 eV). *Rad. Environm. Biophys.*, 12:169–174, 1975.
- [142] D.Z. Staynov. DNase I digestion reveals alternation asymmetrical protection of the nucleosome by the higher order chromatin structure. *Nucl. Acids Res.*, 28:3092–3099, 2000.
- [143] S. Swarts, M.D. Sevilla, D. Becker, Ch.J. Tokar, and K.T. Wheeler. Radiation-induced dna damage as a function of hydration - i. release fo unaltered bases. *Radiat. Res.*, 129:333–344, 1992.
- [144] M.C.R. Symons. Electron spin resonance studies of radiation damage to DNA and to proteins. *Radiat. Phys. Chem.*, 45:837–845, 1995.
- [145] M.C.R. Symons. Electron movement through proteins and DNA. *Free Rad. Biol. & Med.*, 22:1271–1276, 1997.
- [146] M. Terrissol. *Methodes de Simulation du Transport d'Electrons d'Energies Comprises Entre 10 eV et 30 keV*. PhD thesis, Universite Paul Sabatier, Toulouse, 1978.
- [147] M. Terrissol and J.M. Vrigneaud. Modelling ultrasoft X-rays effects on DNA. In *Proceedings of Lisbon MC2000 Conference*. Springer Verlag, 2000.
- [148] J.O. Thomas. Histone H1: location and role. *Cur. Opin. Cell Biol.*, 11:312–317, 1999.
- [149] P.J. Tofilon and D.F. Deen. BCNU-induced sister chromatid exchanges are increased by X irradiation. *Radiat. Res.*, 97:171–177, 1984.
- [150] H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, Y. Aoki, and A. Ito. Monte Carlo simulation of DNA strand breaks induced by monoenergetic electrons using higher-order structure models of DNA. *Int. J. Radiat. Biol.*, 66:669–682, 1994.
- [151] K.M.S. Townsend, A. Stretch, D.L. Stevens, and D.T. Goodhead. Thickness measurements on V79-4 cells: a comparison between laser scanning confocal microscopy and electron microscopy. *Int. J. Radiat. Biol.*, 58:499–503, 1990.
- [152] D.J. Tozer and N.C. Handy. Improving virtual Kohn-Sham orbitals and eigenvalues: application to excitation energies and static polarizabilities. *J. Chem. Phys.*, 109:10180–10189, 1998.
-

-
- [153] S. Trajmar, J.M. Ratliff, G. Csanak, and C.C. Cartwright. *Z. Phys. D: At. Mol. Clusters*, 22:457, 1992.
- [154] A.A. Valota. in preparation.
- [155] T. La Vere, D. Becker, and M.D. Sevilla. Yields of OH in gamma-irradiated DNA as a function of DNA hydration: Hole transfer in competition with OH formation. *Radiat. Res.*, 145:673–680, 1996.
- [156] B.I. Verkin, L.F. Sukodub, and I.K. Yanson. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 228:1452, 1976.
- [157] D. Voet and J.G. Voet. *Biochemistry*. Joh. Wiley & Sons,inc, second edition edition, 1993.
- [158] A.A. Voityuk, J. Jortner, M. Bixon, and N. Rösch. Energetics of hole transfer in DNA. *Chem. Phys. Lett.*, 324:430–434, 2000.
- [159] C. von Sonntag. *The Chemical Basis of Radiation Biology*. Taylor & Francis, London, 1987.
- [160] L. Vriens. *Phys. Rev. A*, 141:88, 1966.
- [161] J.F. Ward. Biochemistry of DNA lesions. *Radiat. Res.*, 104:S103–S111, 1985.
- [162] J.F. Ward, J.R. Milligan, and R.C. Fahey. Factors controlling the radiosensitivity of cellular DNA. In D.T. Goodhead, P. O’Neill, and H.G. Menzel, editors, *Microdosimetry - an interdisciplinary approach*, pages 57–64. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1997.
- [163] B. Weiland and J. Hüttermann. Free radicals from X-irradiated dry and hydrated lyophilized DNA as studied by electron spin resonance spectroscopy: Analysis of spectral components between 77 K and room temperature. *Int. J. Radiat. Biol.*, 74:341–358, 1998.
- [164] W.B. Westerveld, H.G. Heideman, and J. van Eck. *J. Phys. B*, 12:115, 1979.
- [165] J. Widom. Toward a unified model of chromatin folding. *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, 18:365–395, 1989.
- [166] S.P. Williams and J.P. Langmore. Small angle X-ray scattering of chromatin. radius and mass per unit length depend on linker length. *Biophys. J.*, 59:606–618, 1991.
- [167] R.M. Wing, P. Pjura, H.R. Drew, and R.E. Dickerson. The primary mode of binding of cisplatin to a B-DNA dodecamer: C-G-C-G-A-A-T-T-C-G-C-G. *EMBO J.*, 3:1201–1206, 1984.
- [168] C.L. Woodcock and R.A. Horowitz. Electron microscopy of chromatin. *Methods: A companion to Methods in Enzymology*, 12:84–95, 1997.
-

- [169] M.A. Xapsos and W.K. Pogozelski. Modeling the yield of double-strand breaks due to formation of multiply damaged sites in irradiated plasmid DNA. *Radiat. Res.*, 146:668–672, 1996.
- [170] A. Yokoya, S.M.T. Cunniffe, and P. O’Neill. Effect of hydration on the induction of strand breaks and base lesions in plasmid dna films by γ -radiation. *J. Am. Chem. Soc.*, 124:8859–8866, 2002.
- [171] A. Yokoya, R. Watanabe, and T. Hara. Single- and double-strand breaks in solid pBR322 DNA induced by ultrasoft X-rays at photon energies of 388, 435 and 537 eV. *J. Radiat. Res.*, 40:145–158, 1999.
- [172] H. Yuan, J. Quintana, and R.E. Dickerson. Alternative structures for alternating poly(dA-dT) tracts: the structure of the B-DNA decamer C-G-A-T-A-T-A-T-C-G. *Biochemistry*, 31:8009–8021, 1992.
- [173] J. Zlatanova, S.H. Leuba, and K. van Holde. Chromatin fiber structure: Morphology, molecular determinants, structural transitions. *Biophys. J.*, 74:2554–2566, 1998.
-

Danksagung

- Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Herwig Paretzke, der mich durch seine konstruktive Anleitung, und seine wertvollen Anregungen und Diskussionen hervorragend betreute. Herrn Prof. Dr. Erich Sackmann möchte ich für die Überlassung der Thematik und die Möglichkeit der Bearbeitung sehr herzlich danken.
- Für die zahlreichen intensiven und angenehmen Diskussionsrunden möchte ich mich sehr herzlich bei Dr. Werner Friedland, Dr. Peter Jacob und Dr. Reinhard Meckbach von der Arbeitsgruppe Risikoanalyse bedanken.
- Herzlichen Dank an Dr. Mitio Inokuti, Dr. Michael Dingfelder und Dr. Yong-Ki Kim für die vielen Anregungen und Diskussionen zur Berechnung der Elektronenstreuquerschnitte. Für die freundliche Aufnahme in Innsbruck und die Einarbeitung in den Deutsch-Märk Formalismus möchte ich sehr herzlich Prof. Dr. Tilmann Märk und Prof. Dr. Michael Probst danken.
- Für viele Hinweise und Ratschläge möchte ich (neben vielen anderen) Prof. Dr. Clemens von Sonntag, Dr. Peter O'Neill, Prof. Dr. Michel Terrissol, Dr. Mark Hill, Alan Edwards und Prof. Dr. Dietrich Harder danken.
- Vielen Dank an die Computerfachmänner Florian Gering und Dr. Heinz Müller von der Arbeitsgruppe Risikoanalyse, sowie Raimund Mederer vom Rechenzentrum, die stets hilfsbereit und freundlich auf meine häufigen Fragen und Wünschen eingegangen sind.
- In guter Erinnerung wird mir die angenehme Arbeitsatmosphäre in der Arbeitsgruppe Risikoanalyse bleiben, stellvertretend für alle Mitarbeiter möchte ich meiner Zimmerkollegin Dr. Vesna Prokic und unserer Sekretärin Rosemarie Waldleben dafür danken.