

DOMMAGES CAUSÉS À LA MOLECULE D'ADN PAR LES EFFETS CONJUGUÉS DE DEUX DISTRIBUTIONS D'ESPÈCES RADIOLYTIQUES

Reçu le 11/05/2007 – Accepté le 04/05/2009

Résumé

L'ADN, support de l'information génétique de la cellule, est la cible la plus importante lors d'une exposition à un rayonnement ionisant (radiothérapie, scintigraphie...). Sa dégradation est à l'origine de désordres cellulaires dramatiques comme la cancérisation. Pour quantifier ces effets, nous avons considéré deux électrons d'énergie incidente 1 KeV qui traversent un milieu aqueux fournissant chacun une distribution de radicaux libres (e_{aq}^- , H, OH, H_{aq}^+ , H_2 , H_2O_2 , OH^- , O_2 , O_2^- , HO_2 , HO_2^-) que nous avons fait évoluer selon un ensemble de codes informatiques élaborés sur un modèle déterministe jusqu'à leur collision et estimer ainsi la concentration et le rendement de chaque espèce. Dans cette étude, nous n'avons considéré que les espèces les plus agressives vis à vis des molécules biologiques e_{aq}^- , H et plus particulièrement l'hydroxyle OH. Nous avons ainsi estimé le nombre moyens de diverses lésions portées à l'ADN. L'intérêt essentiel de cette étude est la mise au point d'un modèle simple d'adaptation facile du point de vue applications qui peut renseigner sur les dommages causés à une molécule aussi importante que l'ADN.

Mots clés: Radiothérapie, Monte-Carlo, diffusions, distribution spatio-temporelle, espèces radiolytiques, rendement radiochimique.

Abstract

DNA which bears the genetic information of the cell is the critical target for radiolytic attack during a radiation exposure (radiotherapy, scintigraphy...). Its damage lead to cell disorders which originally of appearance of cancer. To quantify these effects, we have considered two energetic electrons of 1 KeV which cross the liquid water and each one create a distribution of radiolytics species (e_{aq}^- , H, OH, H_{aq}^+ , H_2 , H_2O_2 , OH^- , O_2 , O_2^- , HO_2 , HO_2^-). We have elaborated a deterministic time function model and computers codes, where the motion and the chemical reactions between the two distributions are simulated until their collision. The main obtained results are the spatial and temporal distributions as well as the yield (the G-values) of the radicals products coming from the water radiolysis. In this work, we have considered the three highly reactive species e_{aq}^- , H and particularly the most reactive one: the oxidative hydroxyl radical OH which strike a blow at essential macromolecules and we have estimated the mean number of DNA lesions.

The main interest of these models settled up is their great easiness of adaptation on the application side and the results obtained on damage to DNA.

Keywords: Radiotherapy, Monte-Carlo, scattering, spatio-temporal distribution, radiolytic species, G-value.

M.E.K. ABDELMOUMENE*
A. SAIFI**

* Département de Pharmacie
Faculté des Sciences Médicales
Chalet des pins. Bon Pasteur B.P.
125. Constantine. Algérie.
** Département d'électronique
Faculté des Sciences Université
Mentouri. Constantine. Algérie.

ملخص

ADN ، حامل المعلومات الوراثية للخلاية، فهي الهدف الأكثر تعرضا للإشعاع المؤين (المعالجة بالأشعة، الفحص بالأشعة...). تدهورها هو السبب في ظهور تبعثر خلوي كالخلايا السرطانية.

لتجنب هذه الحوادث اعتبرنا إلكترونين ذوي طاقة واردة 1 KeV اللذان يعبران وسط مائيا محررا كلا منهما توزيعا جذريا (e_{aq}^- , H, OH, H_{aq}^+ , H_2 , H_2O_2 , OH^- , O_2 , O_2^- , HO_2 , HO_2^-) طورنا هاتين التوزيعتين من خلال مجموعة من الرموز المعلوماتية التي حضرت على نموذج حتمي إلى غاية اصطدامهما و عندها حساب التركيز و المر دودية لكل صنف. في هذه الدراسة لم نعتبر إلا الكائنات الأكثر تفاعلا مع الجزيئات البيولوجية e_{aq}^- ; H وخاصة الهيدروكسيل OH و قدرنا بالتالي مختلف أضرار الـ ADN .

أردنا من خلال هذه الدراسة الوصول إلى وضع نموذج بسيط يبين الأضرار التي يمكن أن تلحق بجريئة هامة كالـ ADN.

الكلمات المفتاحية

المعالجة بالأشعة ، مونتيني كرلو، انتشار، توزيع فضائي - زمني، صنف راديكالي، مردود راديكالي.

INTRODUCTION

L'irradiation de n'importe quel système biologique génère une succession de processus qui diffèrent les uns des autres sur l'échelle des temps. Ceci est illustré à la figure 1 [1], [2]. La littérature dénombre trois grandes phase :

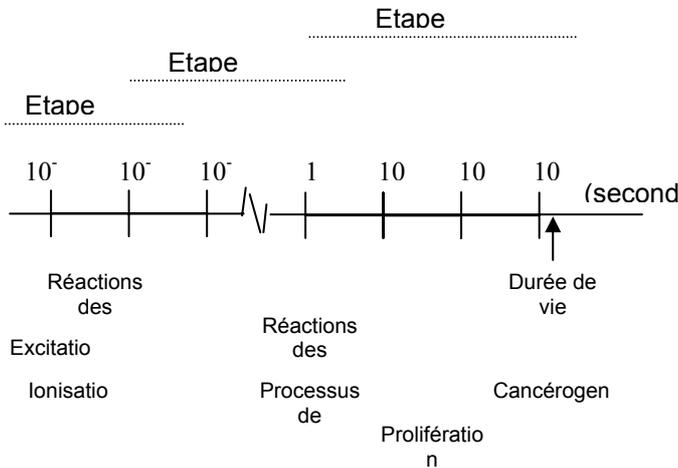


Fig.1 : Échelle des temps dans l'action des radiations sur un système biologique.

- a- **La phase physique** : elle consiste en l'interaction entre les particules incidentes chargées et les atomes composant le tissu. C'est ainsi, que des électrons orbitaux sont éjectés alors que d'autres molécules ou atomes sont seulement excités. Les électrons secondaires à leur tour ionisent et excitent d'autres atomes donnant ainsi une cascade d'événements.
- b- **La phase chimique** : elle décrit la période où les particules (atomes et molécules) réagissent entre elles formant les radicaux libres, molécules hautement réactives engageant ainsi une succession de réactions qui tendent à restaurer un équilibre électronique.
- c- **La phase biologique** : elle inclue un grand nombre de processus subséquents. Elle commence par les réactions enzymatiques qui agissent sur les dommages chimiques résiduels. La majorité des lésions (comme celles de l'ADN) sont ainsi réparées. D'autres lésions, ne pouvant être réparées sont à l'origine de désordres cellulaires importants : inductions de mutation, de remaniements chromosomiques, modification du génome en un mot cancérisation . L'étude de ces dommages fait appel à deux concepts : Le concept de l'effet direct où la molécule est touchée par le rayonnement ionisant, et le concept de l'effet indirect où la molécule est attaquée par les radicaux libres issus de la radiolyse de l'eau puisque les tissus mous sont essentiellement composés d'eau (70 à 80%), la molécule subit une évolution chimique conduisant parfois à son endommagement.

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux deux premières phases. Nous élaborerons des modèles mathématiques pour simuler l'incidence de deux électrons très proches l'un de l'autre (la distance qui les sépare est de quelques dizaines d'angströms), nous étudierons le transport complet de l'électron dans l'eau liquide ainsi que l'évolution chimique des espèces radio-lytiques créées 10⁻¹² s après l'impact de l'électron incident. L'étude se limitera aux espèces les plus agressives (e_{aq}⁻, H⁺, OH) et plus particulièrement l'ion hydroxyle OH.

2. SIMULATION ET CODES INFORMATIQUES
2.1 Etape physique

La simulation utilise la méthode dite "au coup par coup" type Monte Carlo mise au point par Terrissol [4] sur le transport des électrons dans l'eau liquide.

Méthode "au coup par coup"

Suivre un électron avec cette méthode se ramène à déterminer une longueur de trajet entre deux interactions puis à fixer en accord avec les probabilités le type d'interaction qui aura lieu afin d'échantillonner les variations de quantité de mouvement des particules qui interagissent. Cela nécessite la connaissance des sections efficaces différentielles et totales rattachées à la description de tous les événements élémentaires ayant des effets sur le transport de l'électron dans le milieu.

Libre parcours moyen – libre parcours

Le trajet entre deux interactions a pour densité de probabilités :

$$P(x) = \frac{1}{\lambda(E)} e^{-\frac{x}{\lambda(E)}} \tag{1}$$

$\lambda(E)$ est le libre parcours moyen d'un électron d'énergie E.

Il est défini par :

$$\lambda(E) = \frac{1}{\sum_{i,j} N_i \sigma_{ij}}$$

N_i : nombre d'atomes i par unité de volume

σ_{ij} : section efficace d'interaction j sur l'atome i.

L'échantillonnage de la densité de probabilité par la

méthode directe : $\int_0^{\lambda} P(x) dx = R$

conduit au libre parcours échantillonné :

$$\lambda = -\lambda(E) \text{Log}R \tag{2}$$

Si (x, y, z) définissent la position d'une interaction de l'électron, le point d'interaction suivant, sachant que l'électron de vitesse v₁ effectue un trajet λ₁, aura pour coordonnées :

$$\begin{aligned} x' &= x + \lambda_1 \alpha_1 \\ y' &= x + \lambda_1 \alpha_2 \\ z' &= x + \lambda_1 \alpha_3 \end{aligned}$$

α₁, α₂, α₃ : les cosinus directeurs de la vitesse de l'électron .

Probabilité d'interaction

la probabilité P_i pour que l'électron interagisse avec un atome ou une molécule du $i^{\text{ème}}$ constituant, sachant qu'il y a interaction est :

$$P_i = \sigma_i(E).N_i.\lambda(E)$$

S'il existe k_i types d'interactions différentes de la particule incidente avec le $i^{\text{ème}}$ Constituant, le $j^{\text{ème}}$ type d'interaction ayant une section efficace totale $\sigma_{ij}(E)$ par atome ou molécule, la probabilité que la type d'interaction soit du type j sachant que l'interaction a lieu avec la $i^{\text{ème}}$ constituant est :

$$P_{ij} = \frac{\sigma_{ij}(E)}{\sum_{l=1}^{k_i} \sigma_{il}(E)} \quad (5)$$

Lors de la simulation, le point d'interaction étant fixé par l'équation (3), on aura une interaction avec le $i^{\text{ème}}$ constituant si i vérifie :

$$\sum_{l=1}^{i-1} P_l < R_1 \leq \sum_{l=1}^i P_l \quad (6)$$

et l'interaction sera du type j sur le $i^{\text{ème}}$ constituant si j vérifie :

$$\sum_{l=1}^{j-1} P_{il} < R_2 \leq \sum_{l=1}^j P_{il} \quad (7)$$

R_1 et R_2 sont deux nombres équidistribués entre 0 et 1 déterminé par une table de nombres au hasard.

Les sections efficaces utilisées sont celles données par la figure 2. [4], [5], [6].

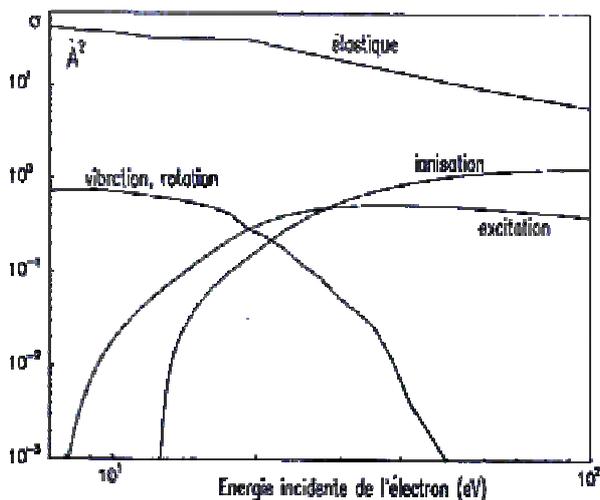


Fig.2 : Variation des sections efficaces totales en fonction de l'énergie de l'électron dans l'eau à l'état liquide.

Enfin, le transfert d'énergie lors de la collision élastique d'un électron de masse m , d'énergie E , avec un atome fixe de masse M , et subissant une déviation θ , s'exprime en mécanique classique par :

$$\Delta E = -E \left| 1 - \left(\frac{M - m}{M + m} \right)^2 \right| \sin^2 \frac{\theta}{2} \quad (8)$$

Cette étape physique est caractérisée par l'apparition d'espèces radicalaires. Leurs coordonnées et leurs concentrations servent de données initiales pour l'étape chimique suivante figure 3 et figure 4.

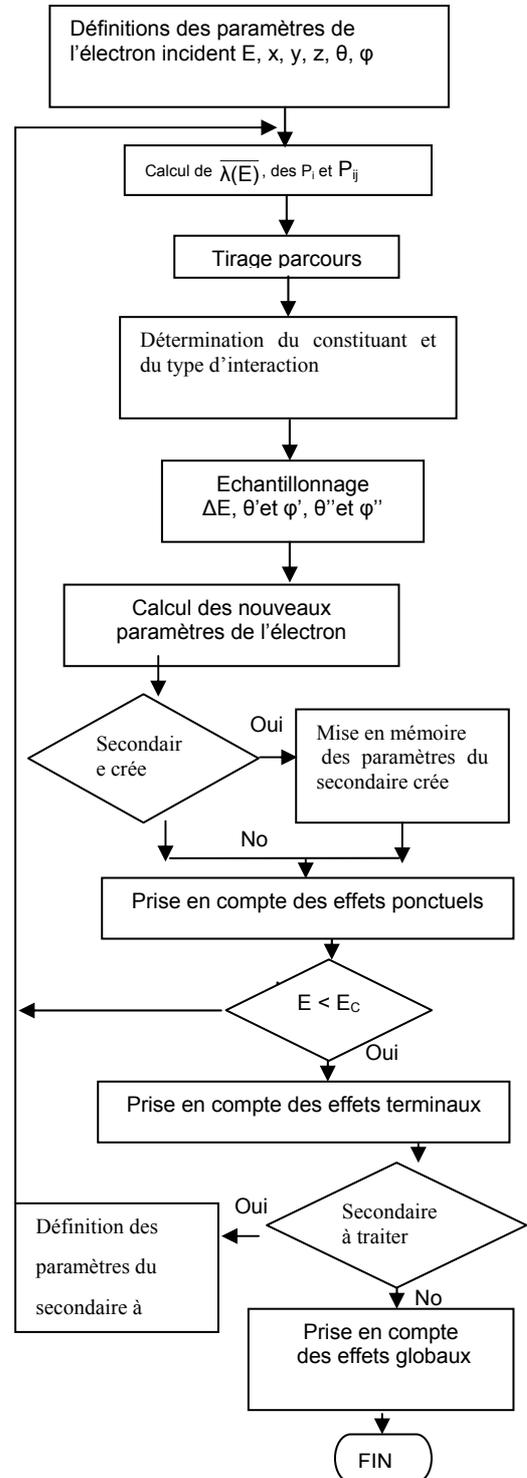


Fig. 3 : Simulation du transport d'un électron lors de l'étape physique.

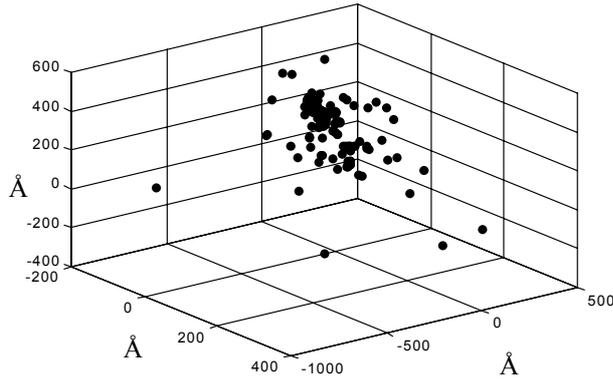


Fig. 4 : Trace des deux électrons à $t = 10^{-12}$ s, avant la collision.

2.2 Étape chimique

La phase de décomposition de l'eau aboutit à la formation de radicaux hautement réactifs (e_{aq}^- , H^+ , OH) en des temps inférieurs à 10^{-12} s. Il se produit ensuite un certain nombre de réactions qui tendent soit à la reconstitution de l'eau, soit à la formation de molécules nouvelles et d'autres radicaux.

La description générale et quantitative de ces phénomènes de radiolyse utilise la notion de concentration et de rendement radiochimique. L'évolution au cours du temps de concentration $C_i(r, t)$ de l'espèce i en un point de l'espace à une distance r du point d'impact de l'électron incident est décrite par l'équation de diffusion :

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + \sum_{j,l \neq i} k_{jl} C_j C_l - \sum_{i,j} k_{ij} C_i C_j \quad (9)$$

Dans le second membre :

- le premier terme exprime la variation de concentration provenant de la diffusion due à l'existence d'un gradient local de la concentration de l'espèce i considérée.
- Le deuxième terme représente la production de l'espèce i résultant de la réaction de l'espèce j avec l'espèce l .
- Le troisième terme représente l'appauvrissement de i dû aux réactions de recombinaison avec les espèces j .

D_i : constante de diffusion de l'espèce i .

k_{ij} , k_{jl} : constantes de vitesse de réaction.

Le nombre d'équations sera égal au nombre d'espèces présentes (dans notre cas 11). Dans cette étude, seules nous intéresse les espèces les plus réactives e_{aq}^- , H^+ et particulièrement le radical hydroxyle OH le plus agressif pour les macromolécules.

2.2.1 Résolution de l'équation de diffusion et codes informatiques

L'étape physique nous a fourni la distribution des concentrations initiales $C_i(r, t_0)$ (dans notre cas $t_0 = 10^{-12}$ s)

nécessaires à l'intégration du système d'équations (9). La méthode des résidus pondérés permet d'intégrer l'équation différentielle non ordinaire (9) sur l'intervalle $[t, t + \Delta t]$; $\left[X_P - \frac{\Delta X}{2}, X_P + \frac{\Delta X}{2} \right]$; $\left[Y_P - \frac{\Delta Y}{2}, Y_P + \frac{\Delta Y}{2} \right]$; $\left[Z_P - \frac{\Delta Z}{2}, Z_P + \frac{\Delta Z}{2} \right]$, et la transforme en une équation algébrique du type :

$$A_P C_{iP} = A_E C_{iE} + A_W C_{iW} + A_R C_{iR} + A_Q C_{iQ} + A_S C_{iS} + A_N C_{iN} + K \quad (10)$$

Les facteurs A et K dépendent de la position spatiale figure 5 et temporelle du point P ainsi que de la constante de diffusion de l'espèce i . Pour plus de précision, le lecteur pourra se reporter à l'annexe.

Le volume de contrôle de forme cubique (figure 5) entourant le point P a une arête de longueur Δx dépendant de l'énergie de l'électron incident [7]. Δx doit vérifier la condition de Friedrich [8] :

$$\Delta x < \frac{\Delta t}{6 \cdot \text{dif}(H^+)} \quad (11)$$

$\text{dif}(H^+)$: constante de diffusion du radical H^+ .

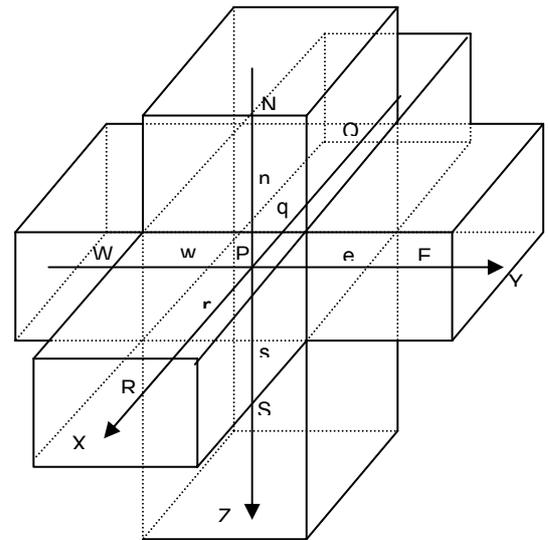


Fig. 5 : Volume de contrôle élémentaire.

Le système dynamique évolue ainsi de proche en proche en variant Δx dans les trois directions et en injectant des pas temporels logarithmiques en respectant (11). Le même traitement mathématique sera réservé au second électron incident de même énergie que le premier qui va à son tour créer une distribution spatiale de particules tout le long de sa trajectoire. Ainsi l'espace sera divisé en deux sous-espaces contenant chacun une distribution identique à celle de la figure 4. Les deux distributions vont ensuite évoluer jusqu'à entrer en collision pour ne former plus qu'une seule distribution qui sera étudiée en tant que telle et ce jusqu'à un certain temps limite noté t_{max} .

Le programme informatique figure 6, résumant l'ensemble de ces étapes nous fournit les concentrations de toutes les

espèces – nous nous limiterons aux trois principales déjà énumérées- solutions de (10) ainsi que d'autres résultats que nous commenterons au paragraphe résultats et applications.

2.2.2 Données utilisées

Dans le cas de l'eau irradiée, la liste des réactions chimiques à considérer est donnée dans le tableau 1 : nous avons délibérément compté les 11 espèces pouvant interagir dans 26 réactions bien que seules les espèces principales nous intéressent.

Le tableau 2 regroupe les valeurs des coefficients de diffusion déterminés expérimentalement pour les 11 espèces intervenant dans les réactions données par le tableau 1.

3 RESULTATS ET APPLICATIONS

3.1 Résultats

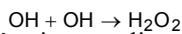
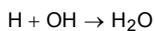
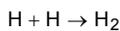
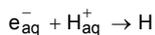
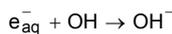
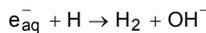
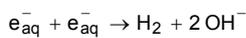
Le résultat fondamental que l'on obtient avec ce modèle déterministe est la reproduction de la trajectoire d'un électron se ralentissant dans le milieu ainsi que toutes les concentrations des particules créées le long de cette trajectoire figure 4. L'étude temporelle du système montre que la collision des deux distributions a lieu quelques picosecondes après le temps initial, fournissant un gradient local croissant de particules figures 7, 8, 9 et 10. D'ailleurs, ceci est bien illustré à la figure 11 en introduisant la notion de rendement radiochimique qui s'intéresse à l'énergie cédée au milieu par le rayonnement. Cette grandeur notée G est définie comme le nombre de molécules disparues ou formées pour une énergie absorbée égale à 100 eV.

$$G_i = 100 \frac{N_i}{E} \quad (12)$$

N_i : nombre de molécules de type i

E : énergie déposée par l'espèce i, exprimée en eV.

Les espèces radiolytiques e_{aq}⁻, H⁺, OH, présentes au début de l'étape chimique participent entre 10⁻¹² et 10⁻⁸ s aux réactions nombreuses et variées de recombinaison entre radicaux primaires. On peut en citer [9]:



Ces différentes réactions expliquent la décroissance très rapide de ces radicaux une fois passé l'impact des deux distributions (figures 10 et 11).

Réactions chimiques	K (dm ³ .M ⁻¹ .s ⁻¹).10 ¹⁰
e _{aq} ⁻ + e _{aq} ⁻ → H ₂ + 2OH ⁻	0,55
e _{aq} ⁻ + H → H ₂ + OH ⁻	2,50
e _{aq} ⁻ + OH → OH ⁻	2,50
e _{aq} ⁻ + H _{aq} ⁺ → H	1,70
e _{aq} ⁻ + O ₂ → O ₂ ⁻	1,90
e _{aq} ⁻ + H ₂ O ₂ → OH + OH ⁻	1,30
e _{aq} ⁻ + HO ₂ → HO ₂ ⁻	2,00
e _{aq} ⁻ + O ₂ ⁻ → HO ₂ ⁻ + OH ⁻	1,30
H + H → H ₂	1,00
H + OH → H ₂ O	2,00
H + O ₂ → HO ₂	2,00
H + OH ⁻ → e _{aq} ⁻ + H ₂ O	2.10 ⁻³
H + HO ₂ → H ₂ O ₂	2,00
H + H ₂ O ₂ → OH + H ₂ O	1.10 ⁻²
H + O ₂ ⁻ → HO ₂ ⁻	2,00
OH + OH → H ₂ O ₂	6.10 ⁻¹
OH + H ₂ → H + H ₂ O	4,50.10 ⁻³
OH + HO ₂ → O ₂ + H ₂ O	1,00
OH + H ₂ O ₂ → HO ₂ + H ₂ O	2,30.10 ⁻³
OH + HO ₂ ⁻ → HO ₂ + OH ⁻	0,50
OH + O ₂ ⁻ → O ₂ + OH ⁻	0,90
H _{aq} ⁺ + OH ⁻ → H ₂ O	10,00
H _{aq} ⁺ + O ₂ ⁻ → HO ₂	3,00
H _{aq} ⁺ + HO ₂ ⁻ → H ₂ O ₂	2,00
HO ₂ + HO ₂ → H ₂ O ₂ + O ₂	7,60.10 ⁻⁵
HO ₂ + O ₂ ⁻ → O ₂ + HO ₂ ⁻	8,50.10 ⁻³
H ₂ O ₂ + HO ₂ → O ₂ + OH + H ₂ O	5,3.10 ⁻⁸
H ₂ O ₂ + O ₂ ⁻ → O ₂ + OH + OH ⁻	1,6.10 ⁻⁹
HO ₂ → H _{aq} ⁺ + O ₂ ⁻	1.10 ⁻⁴
H ₂ O ₂ → H _{aq} ⁺ + HO ₂ ⁻	3.10 ⁻¹²

Tableau. 1

Espèces	Coefficient de diffusion (10 ⁻⁵ cm ² .s ⁻¹)
e _{aq} ⁻	4,5
H	7
OH	2,8
H _{aq} ⁺	9
H ₂	5
O ₂	2,1
OH ⁻	5
H ₂ O ₂	2,2
HO ₂	2
O ₂ ⁻	2,1
HO ₂ ⁻	2

Tableau. 2

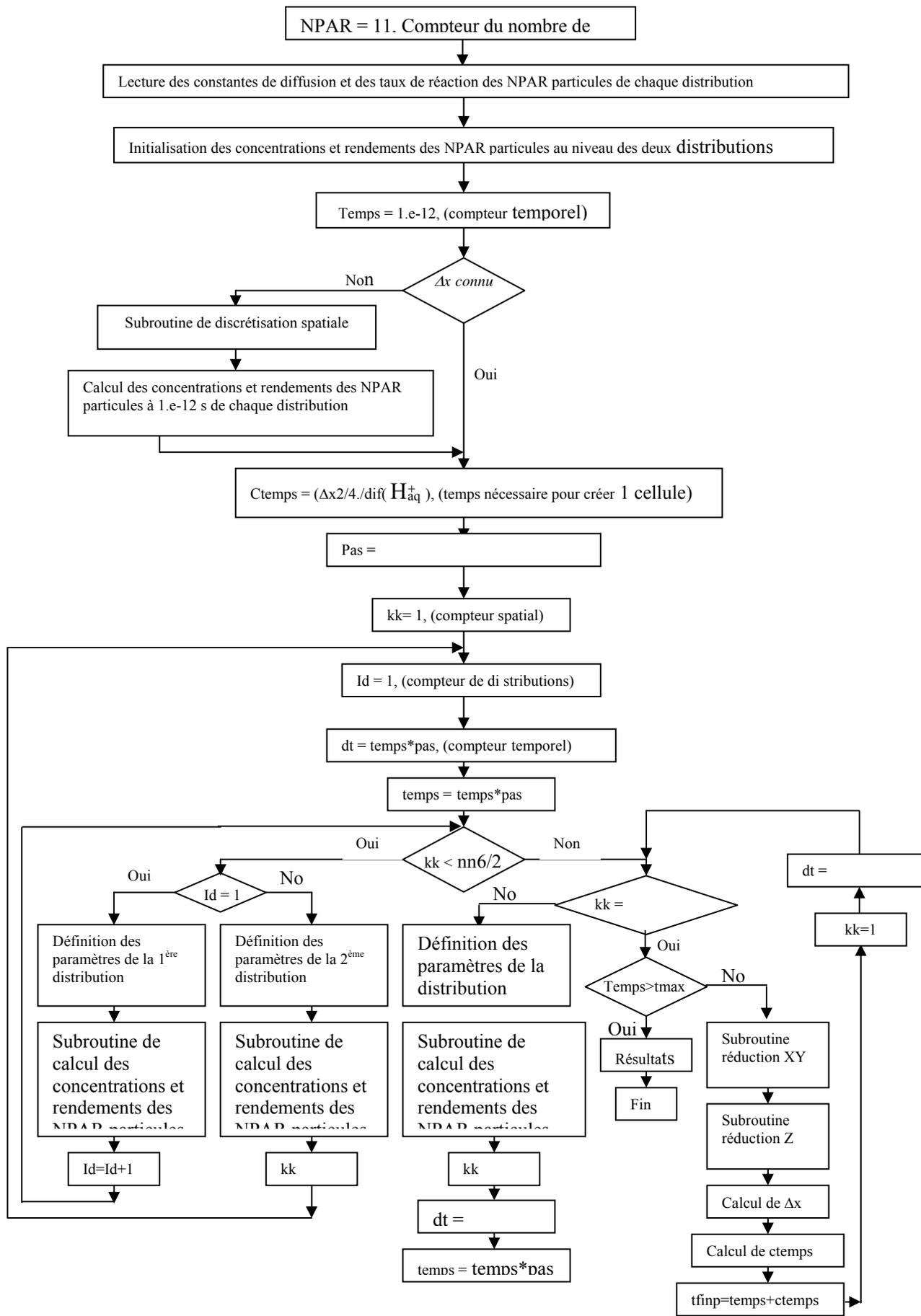


Fig. 6: Organigramme général du calcul des concentrations et rendements radio-chimiques par une méthode déterministe dans le cas d'un pas temporel logarithmique.

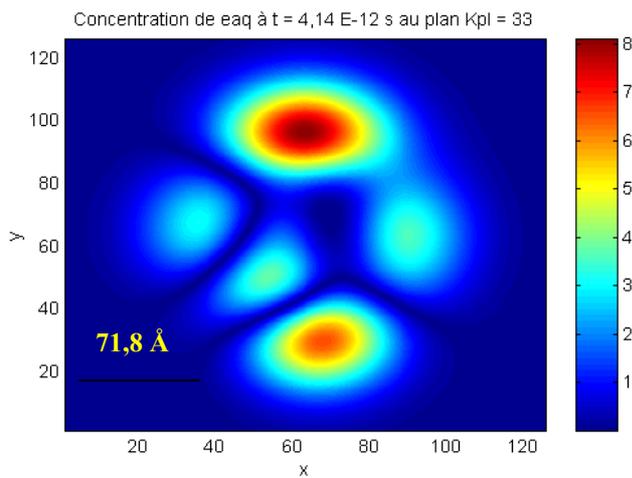


Fig. 7 : La courbe d'iso concentration (à la collision) de l' e_{aq}^- à $t = 4,14 \cdot 10^{-12}$ s.

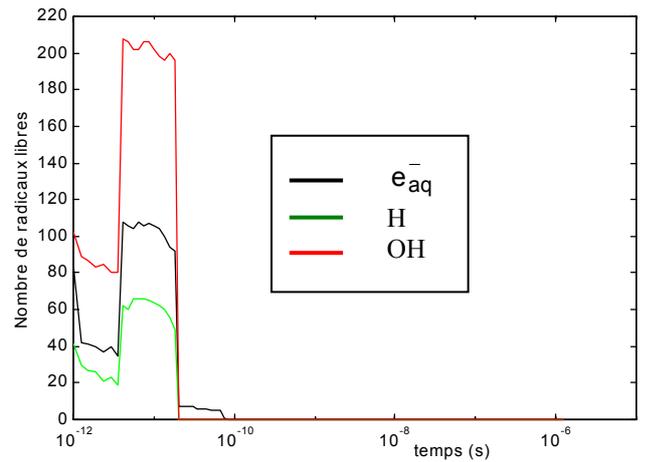


Fig. 10: Variation du nombre de particules principales en fonction du temps

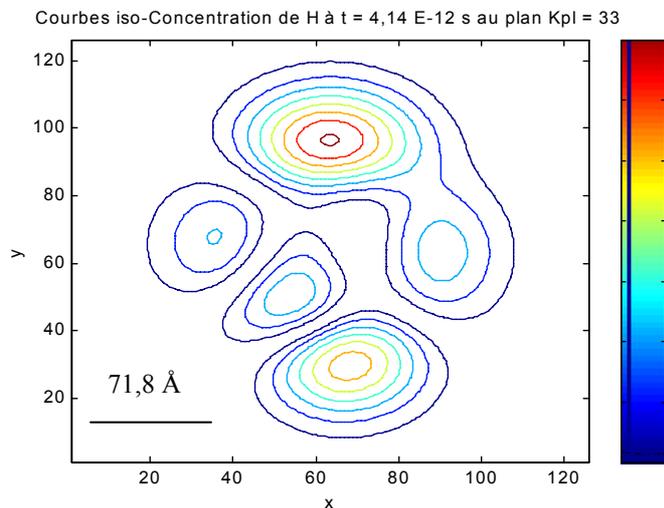


Fig. 8 : La courbe d'iso concentration (à la collision) de H à $t = 4,14 \cdot 10^{-12}$ s.

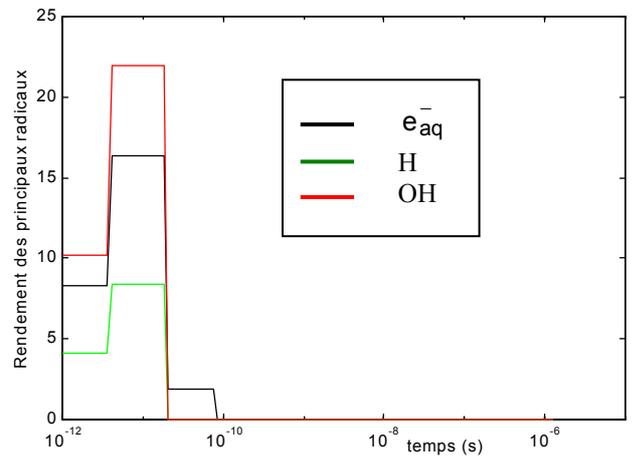


Fig. 11: Variation en fonction du temps des rendements radio-chimiques des principales particules.

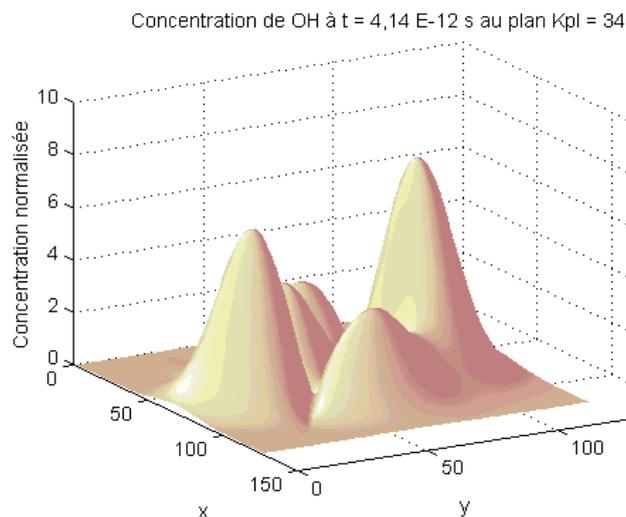


Fig. 9 : La courbe d'iso concentration (à la collision) de OH à $t = 4,14 \cdot 10^{-12}$ s.

3.2 Applications

Le but de la radiobiologie est d'étudier les processus physiques et chimiques qui produisent les dommages biologiques et d'expliquer la mort ou la survie de l'organisme en termes d'altérations moléculaires. La molécule d'ADN est reconnue comme étant la cible la plus importante de la cellule et sa rupture joue un rôle primordial dans les effets radiobiologiques (mort cellulaire, incapacité de reproduction...). Il existe deux types de ruptures : ruptures simple-brin qu'il est possible à l'ADN de réparer et qui sont produites en grandes proportions par les radicaux OH et les ruptures double-brins, fatales à l'ADN, causées par une particule ou par la combinaison de deux ruptures simples.

D'après la théorie moléculaire établie par Chadwick et Leenhouts [10] les doubles ruptures de chaînes sont considérées comme les lésions critiques. Sur de telles

données, Chapman et coll [11] ont défini des volumes d'eau entourant la cible cellulaire à partir desquels les radicaux OH peuvent diffuser et provoquer la mort de la cellule. Le volume effectif pour une double rupture produite par deux événements est un cylindre de rayon 30 Å.

En se référant à ces travaux, et grâce au code informatique élaboré, nous avons déterminé le nombre moyen de radicaux OH présents dans un volume d'eau cylindrique de diamètre 60 Å, de longueur supposée infinie, entourant la molécule d'ADN (figure 12). L'axe de l'ADN et du cylindre sont supposés perpendiculaires à la vitesse de l'électron incident. Nous avons reporté au tableau 3 la probabilité de la réalisation d'une lésion d'un type donné de l'ADN [12]. le nombre de ruptures double-brins (R.D.B) obtenues sur une molécule d'ADN correspondants au nombre de radicaux OH présents, de même que le nombre de lésions autres que les R.D.B déduites du tableau 3 ont été tracés sur la figure 13. La comparaison avec les résultats expérimentaux, portés sur la même figure montre un bon accord.

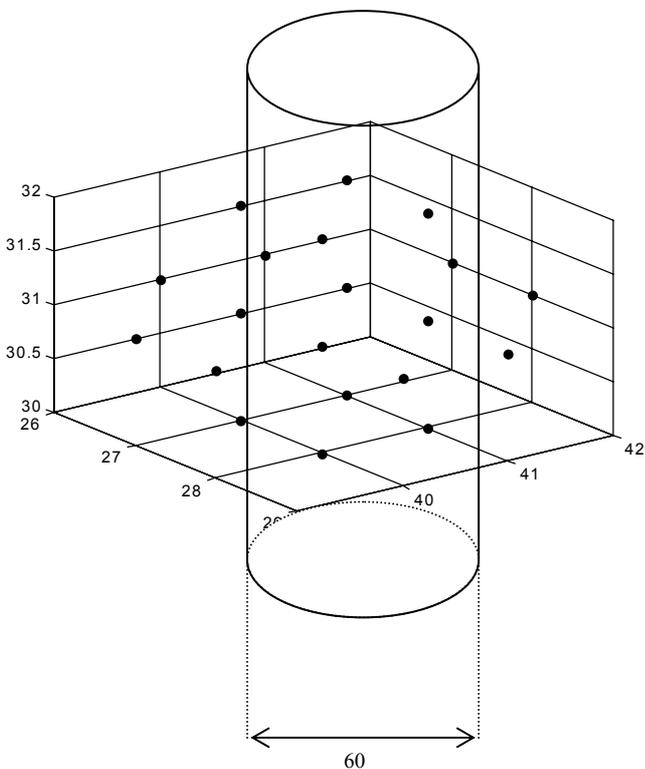


Fig. 12 : Modèle de l'ADN d'après Chapman [13], et nombre moyen de radicaux OH présents dans un cylindre de 30 Å de rayon situé à la profondeur de 2872 Å du point d'incidence et à $t = 4,14 \cdot 10^{-12}$ s (au moment de la collision).

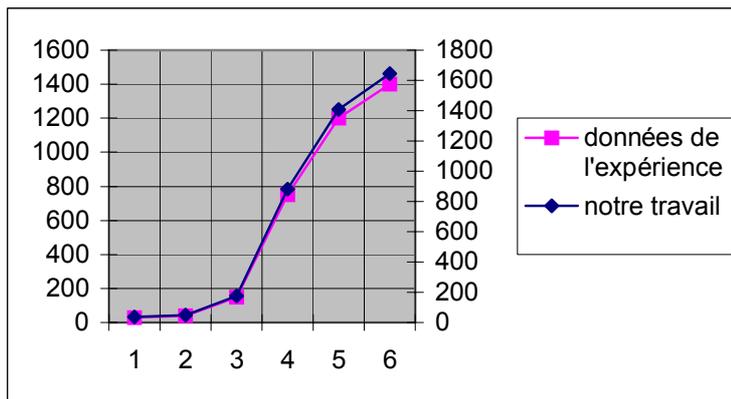


Fig. 13 : Nombre de lésions sur la molécule de l'ADN, et comparaison avec l'expérience. Les N° portés sur l'axe des abscisses renvoient au tableau 3.

CONCLUSION

Bien que cette étude ait porté sur un nombre très limité d'électrons incidents (02), néanmoins, elle montre que la radiolyse de l'ADN est majoritairement due à l'attaque par le radical OH qui est un puissant oxydant. H est un réducteur, mais dans les milieux irradiés, les réactions d'oxydation l'emportent [14]. C'est la raison pour laquelle, l'accent a été mis beaucoup plus sur OH dont les méfaits sont plus importants que tous ceux des autres radicaux. La simulation par un modèle déterministe simple est en remarquable accord avec l'expérience. Ceci permet d'espérer que cette simulation, explicative, peut devenir prédictive : prévoir la position des sites potentiels d'attaque (points de rencontre des distributions des espèces radiolytiques). Sur le plan théorique, les résultats peuvent être d'avantage affinés en prenant en compte plusieurs électrons incidents ce qui demanderait des moyens informatiques considérables. L'intérêt fondamental de ce travail est évident : c'est la perception des mécanismes de la radiolyse de l'ADN.

REFERENCES

[1]- Steel G.G.. "Basic Clinical Radiobiology". Edward Arnold Publishers. pp. 2-3, 1993.
 [2]- Boag J.W.. "The time scale in radiobiology". 12 th Failla memorial lecture. In: Radiation Research. Eds Nygard of, Adler H.I and Sinclair W.K. Academic Press. 1975.
 [3]- Maurizot M.S., Begusova M., Charlier M. "Dégradation de l'AND par les rayonnements ionisants. Influence de la structure et de l'environnement". L'actualité chimique. pp. 97-102, 2003.
 [4]- Terrisol M.. "Méthodes de simulation du transport d'électrons d'énergies comprises entre 10 eV et 30 KeV". Thèse de Doctorat ès-Sciences, N° 839, Toulouse, 1978.

- [5]- Kutcher G.J., Green A.E.S.. "A model for energy deposition in liquid water". Rad. Res., 67, pp. 408-425, 1976.
- [6]- Michaud M, Sanche L. "Total cross sections for slow-electron (1-200 eV) scattering in solid H₂O". Phys. Rev. A, 36, N° 10, pp. 4672-4683, 1987.
- [7] Trumbore C.N., Short D.R., Fanning J.E., Olson J.H. "Effect of pulse dose on hydrated electron decay kinetics in the pulse radiolysis of water, a computer modeling study". J. Phys. Chem., 82, N° 26, pp. 2762-2767, 1978.
- [8] Shwarz H.A. "Applications of the spur diffusion model to the reaction, chemistry of aqueous solutions". J. Phys. Chem., 73, N° 21, pp. 1928-1937, 1969.
- [9] Beaudre A. "Simulation spatio-temporelle sur ordinateur des processus radio-lytiques induits dans l'eau par des électrons ". Thèse de doctorat d'université, N° 371, Toulouse, 1988.
- [10] Chadwick K.H., LeeNhouts H.P. "The molecular target theory of cell survival and its application in water". Rapport EUR-4918C, 1973.
- [11] Chapman J.D., Reuvers A.P., Doern S.D., Gillepsie C.J., Dugle D.L. "Radiation chemical probes in the study of mammalian cell inactivation and their influence on radiobiological effectiveness". Fifth Symposium on Microdosimetry, Pall Anza, Italy, EUR-5452, 1975.
- [12] Trevor J.M., Steel G.G.. "Molecular aspects of radiation biology" in Basic clinical radiobiology. E. Arnold Publishers. pp. 215, 1993.
- [13] Burns W.G., May R., Baverstock K.F. "Oxygen as a product water radiolysis in high let tracks. I. The origin of the hydroperoxyl radical in water radiolysis". Rad. Res., 86, pp. 1-19, 1981.
- [14] Magné J.R., Magné-Marty R.M. "Biophysique". Ed. Ellipses, pp. 305-306, 1991.

ANNEXE

METHODE DES RESIDUS POUR INTEGRER L'EQUATION DE DIFFUSION

L'intégration de l'équation :

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + F^*$$

se fera sur les intervalles suivants :

$$\left[t ; t + \Delta t \right], \left[X_P - \frac{\Delta X}{2} ; X_P + \frac{\Delta X}{2} \right], \left[Y_P - \frac{\Delta Y}{2} ; Y_P + \frac{\Delta Y}{2} \right], \left[Z_P - \frac{\Delta Z}{2} ; Z_P + \frac{\Delta Z}{2} \right]$$

$$\int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \left(\int_t^{t+\Delta t} \frac{\partial C_i}{\partial t} dt \right) dXdYdZ =$$

$$\left[C_i(X_P, Y_P, Z_P, t + \Delta t) - C_i(X_P, Y_P, Z_P, t) \right] \Delta X \Delta Y \Delta Z$$

$$= [C_{iP} -$$

$$C_{iP}^0] \Delta X \Delta Y \Delta Z$$

C_{iP}^0 et C_{iP} représentent respectivement les concentrations de l'espèce radiolytique i au point P aux instants t et t + Δt.

$$\iiint (D_i \nabla^2 C_i + S) dXdYdZdt = D_i \left[\iiint \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial X^2} + \frac{\partial^2 C_i}{\partial Y^2} + \frac{\partial^2 C_i}{\partial Z^2} \right) dXdYdZdt \right] +$$

$$\iiint F^* dXdYdZdt$$

$$D_i \iiint \frac{\partial^2 C_i}{\partial X^2} dXdYdZdt =$$

$$D_i \int_t^{t+\Delta t} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \left[\int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \frac{\partial}{\partial X} \left(\frac{\partial C_i}{\partial X} \right) dX \right] dYdZdt$$

$$= D_i \left\{ \begin{array}{l} \int_t^{t+\Delta t} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \left[\frac{\partial C_i}{\partial X} \right]_{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \\ \int_t^{t+\Delta t} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \left[\frac{\partial C_i}{\partial X} \right]_{X_P - \frac{\Delta X}{2}} \end{array} \right\}$$

$$\left[\frac{\partial C_i}{\partial X} \right]_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} = \left(\frac{\partial C_i}{\partial X} \right)_q ; \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} dY = \Delta Y ; \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} dZ = \Delta Z ; \int_t^{t+\Delta t} dt = \Delta t$$

Les points q et r sont tels que définis sur la figure 5 :

$$\left(\frac{\partial C_i}{\partial X} \right)_r = \frac{C_{iR} - C_{iP}}{(\delta X)_r} = \frac{C_{iR} - C_{iP}}{\Delta X} \quad \text{et}$$

$$\left(\frac{\partial C_i}{\partial X} \right)_q = \frac{C_{iP} - C_{iQ}}{(\delta X)_q} = \frac{C_{iP} - C_{iQ}}{\Delta X}$$

Ces écritures supposent une variation linéaire de C_i entre les points P, Q et R. Finalement :

$$D_i \left[\int_t^{t+\Delta t} \int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial X^2} \right) dXdYdZdt \right] =$$

$$D_i \left[\frac{C_{iR}}{\Delta X} + \frac{C_{iQ}}{\Delta X} - 2 \frac{C_{iP}}{\Delta X} \right] \Delta X \Delta Y \Delta Z \Delta t$$

De la même manière, nous obtenons les intégrales selon les directions Y et Z

$$D_i \left[\int_t^{t+\Delta t} \int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial Y^2} \right) dXdYdZdt \right] =$$

$$D_i \left[\frac{C_{iE}}{\Delta Y} + \frac{C_{iW}}{\Delta Y} - 2 \frac{C_{iP}}{\Delta Y} \right] \Delta X \Delta Z \Delta t$$

$$D_i \left[\int_t^{t+\Delta t} \int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} \left(\frac{\partial^2 C_i}{\partial Z^2} \right) dXdYdZdt \right] =$$

$$D_i \left[\frac{C_{iS}}{\Delta Z} + \frac{C_{iN}}{\Delta Z} - 2 \frac{C_{iP}}{\Delta Z} \right] \Delta X \Delta Y \Delta t$$

$$\int_t^{t+\Delta t} \int_{X_P - \frac{\Delta X}{2}}^{X_P + \frac{\Delta X}{2}} \int_{Y_P - \frac{\Delta Y}{2}}^{Y_P + \frac{\Delta Y}{2}} \int_{Z_P - \frac{\Delta Z}{2}}^{Z_P + \frac{\Delta Z}{2}} (F^*) dXdYdZdt = F_P^0 \Delta X \Delta Y \Delta Z \Delta t$$

Où F_P^0 est la valeur moyenne de F^* à travers le volume de contrôle considéré.

En arrangeant les termes, nous obtenons la forme suivante :

$$\left(\frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + 2D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} + 2D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} + 2D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} \right) C_{iP} =$$

$$D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} C_{iE} + D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} C_{iW} +$$

$$+ D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} C_{iR} + D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} C_{iQ} + D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} C_{iS} +$$

$$D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} C_{iN} + C_{iP}^0 \frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + F_P^0 \Delta X \Delta Y \Delta Z$$

Par comparaison, nous déduisons :

$$A_E = D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} = A_W$$

$$A_R = D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} = A_Q$$

$$A_S = D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} = A_N$$

$$A_P = \frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + 2D_i \left(\frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} + \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} + \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} \right) =$$

$$\frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + A_E + A_W + A_R + A_Q + A_S + A_N$$

$$k = \frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} C_{iP}^0 + F_P^0 \Delta X \Delta Y \Delta Z$$

$$F_P^0 = \left[\left(\sum_w k_{iw} C_w^0 + \sum_l \sum_j k_{lj} C_l^0 C_j^0 \right)_P - \left(k_i C_i^0 + k_s C_i^0 C_s^0 + \sum_j k_{lj} C_l^0 C_j^0 \right)_P \right]$$