

SIMULATION DES DOMMAGES RADIO-INDUITS PAR DES PHOTONS SUR LA MOLÉCULE D'ADN DANS SON ENVIRONNEMENT

Reçu le 23/06/2004 – Accepté le 28/10/2004

Résumé

Pour évaluer les cassures simple et double brin d'un modèle d'ADN linéaire hydraté, soumis à un faisceau de photons incidents, nous avons simulé les étapes physique et physico-chimique par le biais de la méthode de Monte Carlo, tandis que la phase chimique est traitée par l'équation de diffusion.

L'accroissement de l'efficacité biologique, entre 150 et 550 eV, est dû principalement à la variation de section efficace photonique au dessus du seuil d'ionisation K des atomes O, N et C de l'ADN.

Nous présentons, dans cette étude, les rendements des principales espèces radiologiques (e^-_{aq} , H, OH) en fonction du temps et paramétrés par la concentration d'un soluté tel que le formiate ($HCOO^-$).

En outre, nous montrons que, pour un même nombre de photons absorbés, l'évolution des cassures, en fonction de l'énergie, passe par un maximum autour de 450 eV.

Mots clés: Cassures, ADN, Monte Carlo, Diffusion, Rendements, Soluté, Photons.

Abstract

Monte Carlo codes and equation of diffusion were successively, used to simulate the physical, and physico-chemical, and chemical steps that to estimate the simple and double breaks produced on a linear and hydrated DNA model by an incident photons beam.

The increase of the biological effectiveness, between 150 and 550 eV, is mainly due to the variation of photon cross section upon the K- ionisation threshold in O,N,C atoms of DNA.

In this study we present yields of main radiolysis species (e^-_{aq} , H, OH) as function of time, then parameterised by the concentration of solute such formicate ($HCOO^-$).

Moreover, we show that, with the same number of absorbed photons, the evolution of breaks as a function of energy reaches a maximum around 450 eV.

Keywords: Breaks, DNA, Monte Carlo, Diffusion, yields, Solute, Photons.

A. SAIFI¹
D. DJAMAI¹
M.E.K. ABDELMOUMENE²
M. BENSLAMA¹

¹Département d'Electronique
Faculté des Sciences
Université Mentouri
Constantine (Algérie)

²Département de Pharmacie
Faculté des Sciences Médicales
Constantine (Algérie)

Si l'ionisation en couches externes traduit la nature réversible des altérations subies par la molécule d'ADN, l'ionisation K, par contre, pourrait être à l'origine de certains dommages critiques à l'intérieur du noyau cellulaire.

En effet, une étude expérimentale récente [1] d'irradiation de cellules V79 a mis en évidence l'importance du seuil d'ionisation K du carbone situé autour de 290 eV. Un rapport de l'ordre de 2 a été observé entre les doses moyennes létales des photons de 250 et 340 eV. Aussi, pour essayer d'évaluer cet effet, nous considérons dans ce travail :

- Une cassure simple brin (C.S.B), enregistrée lorsqu'une ionisation directe a lieu sur le groupement sucre -phosphate ou d'une manière indirecte, lorsqu'un radical OH créé dans l'eau environnante réagit avec l'ADN ou sa couche d'hydratation.

- Une cassure double brin (CDB), définie par une rupture simple brin sur chaque chaîne de la double hélice à l'intérieur d'une distance maximale de 10 paires de base [2].

- L'influence relative de la concentration C_s du formiate et de la concentration Γ (des molécules d'eau structurées par nucléotide¹) sur le rendement des principales espèces radiolytiques (e^-_{aq} , H, OH) et, par conséquent, sur le rendement des cassures enregistrées au niveau des sous-unités de la molécule d'ADN.

- L'effet direct des photons incidents, analysé par la méthode de Monte Carlo coup par coup [3], tandis que l'effet indirect, traité par l'équation de diffusion [4].

ملخص

لتقييم الانكسارات البسيطة والثنائية الحاصلة في اذرع نمط من حمض نووي ممي، تحت تأثير حزمة فوتونات، لقد قمنا بتمثيل المراحل الفيزيائية والفيزيوكيميائية باستعمال طريقة مونتكارلو، أما بالنسبة للمرحلة الكيميائية فقد تم معابنتها بمعادلة الانتشار.

إن نمو الفعالية البيولوجية، ما بين 150 و 550 اف، ينتج خاصة عن تغير المساحة الفعالة الفوتونية فوق عتبة التأين K للذرات C, N, O الحمض النووي. إننا نقدم في هذه الدراسة الانجازات الخاصة

بالنوعيات الإشعاعية الأساسية (e^-_{aq}, H, OH) بدلالة الزمن والتي تقيد أيضا بتركيز احد المنحلات الممثلة بالفورميات ($HCOO^-$). بالإضافة فإننا نبين بان لنفس عدد الفوتونات الممتصة، تطور الانكسارات بالنسبة للطاقة يمر بذروة تقدر بحوالي 450 اف.

الكلمات المفتاحية: الانكسارات، حمض نووي، مونتكارلو، الانتشار، الانجازات، المنحلات.

¹ nucléotide = Base + groupement sucre – phosphate.

1- DESCRIPTION DU MODÈLE

Pour simuler le milieu biologique, nous considérons un fragment d'ADN linéaire de type B constitué de 41 paires de bases, dont les propriétés sont résumées dans le tableau 1 [5].

Tableau 1: Propriétés hélicoïdales de l'ADN –B linéaire définies dans BIOSYM.

Description du fragment d'ADN [5]	grande TAILLE, FIN
Sens de rotation de l'hélice	droit
Angle de rotation d'un tour (en degré)	36
Axe de l'hélice	Les paires de base
Grand sillon	large
Petit sillon	étroit
Pas(nm)	0.338

L'enveloppe d'hydratation est ajustée à l'aide du logiciel de modélisation moléculaire Biosym [6]. L'ensemble est relaxé par l'algorithme de minimisation moléculaire utilisant la méthode de la plus grande pente de l'énergie potentielle du système, et inséré au centre d'une grille tridimensionnelle contenant de l'eau bulk¹ et du formiate à concentration variant entre 0 et 2 moles par litre d'eau. Les photons incidents sont émis uniformément et perpendiculairement à une surface plane, à une distance de 8 nm du centre de l'ADN, privilégiant ainsi l'effet direct de l'irradiation dans cette gamme d'énergie (150-550 eV) tel que l'on peut le constater sur la figure 1. Il faut noter que lors de la simulation des processus d'ionisation et d'excitation, il est pris compte de l'hétérogénéité du milieu ainsi que de la diffusion des espèces radiolytiques créées au voisinage du volume cible.

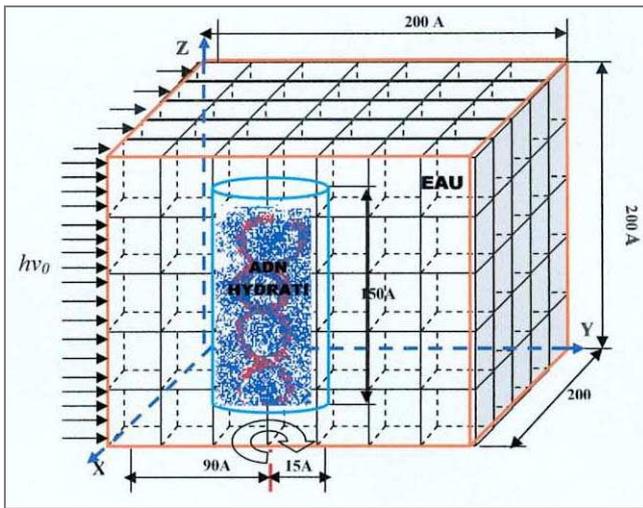


Figure 1: Géométrie de l'irradiation du fragment d'ADN.

2- MÉTHODE MATHÉMATIQUE UTILISÉE

2.1- Méthode de Monte Carlo du type coup par coup

Elle consiste en l'élaboration d'un protocole basé sur le calcul d'un libre parcours λ entre deux interactions de la particule incidente, puis en accord avec les probabilités, le

¹ "Bulk" = eau homogène (non structurée).

type d'interaction qui va se produire afin d'échantillonner les pertes d'énergie et de quantité de mouvement des particules qui interagissent.

2.1.1- Libre parcours

a) Milieu homogène (eau liquide)

Dans le cas d'un milieu homogène, le libre parcours s'écrit :

$$\lambda = -\lambda(E) \cdot \log R \quad (1)$$

Le parcours moyen entre deux interactions $\overline{\lambda(E)}$ est donné par la relation :

$$\overline{\lambda(E)} = \frac{1}{\sum_j S_{ij}(E) \cdot N_i} \quad (2)$$

N_i est le nombre d'atomes ou de molécules de type i par unité de volume.

R est un nombre aléatoire équidistribué entre 0 et 1.

$S_{ij}(E)$ est la section efficace d'interaction de type j sur l'atome ou la molécule de type i pour une particule incidente d'énergie E .

b) Milieu hétérogène (ADN entouré d'eau liquide)

Le libre parcours λ est alors la somme de trajets partiels λ_j , fonctions des sections efficaces σ_j du milieu j traversé [7] tel que :

$$\sigma_j = \sum_{k=1}^{n_j} \sigma_{kj} \quad (3)$$

où : n_j représente le nombre d'atomes ou molécules cibles par unité de volume présentant une section efficace totale σ_{kj} .

Si R est un nombre aléatoire équidistribué entre 0 et 1, on détermine le $m^{\text{ème}}$ milieu tel que :

$$\sum_{j=1}^{m-1} \sigma_j \lambda_j \leq \log R < \sum_{j=1}^m \sigma_j \lambda_j \quad (4)$$

Le libre parcours dans un milieu hétérogène s'écrit alors :

$$\lambda = \sum_{j=1}^{m-1} \lambda_j - \frac{\sum_{j=1}^{m-1} \sigma_j \lambda_j + \log R}{\sigma_m} \quad (5)$$

2.1.2- Probabilité d'interaction

La probabilité pour qu'une particule incidente interagisse avec un atome ou une molécule du $i^{\text{ème}}$ constituant, sachant qu'il y a interaction, s'écrit :

$$P_i = \alpha_i(E) \cdot N_i \cdot \lambda(E) \quad (6)$$

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 $\alpha_{ij}(E)$ par atome ou par molécule, la probabilité pour que l'interaction soit du type j , sachant que l'interaction a lieu avec le $i^{\text{ème}}$ constituant, est alors :

$$P_{ij} = \frac{\alpha_{ij}(E)}{\sum_{l=1}^{k_i} \alpha_{il}(E)} \quad (7)$$

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

$$\sum_{l=1}^{i-1} P_l < R_1 \leq \sum_{l=1}^i P_l \quad (8)$$

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

$$\sum_{l=1}^{j-1} P_{il} < R_2 \leq \sum_{l=1}^j P_{il} \quad (9)$$

R_1 et R_2 sont des nombres équidistribués entre 0 et 1; pour $i=1$ et $j=1$, on a :

$$\sum_{l=1}^{i-1} p_l = 0 \quad , \quad \sum_{l=1}^{j-1} p_{il} = 0 \quad (10)$$

2.1.3- Sections efficaces photoélectriques

Dans la gamme d'énergie considérée (150-550 eV), près de 99.5% des interactions sont photoélectriques [8]; aussi, lors du calcul du libre parcours et des différentes probabilités d'interaction, nous avons utilisé les sections efficaces établies par Cullen [9] dont la représentation en figure 2 est corrigée de la composition atomique moyenne de chaque élément dans un nucléotide de l'ADN.

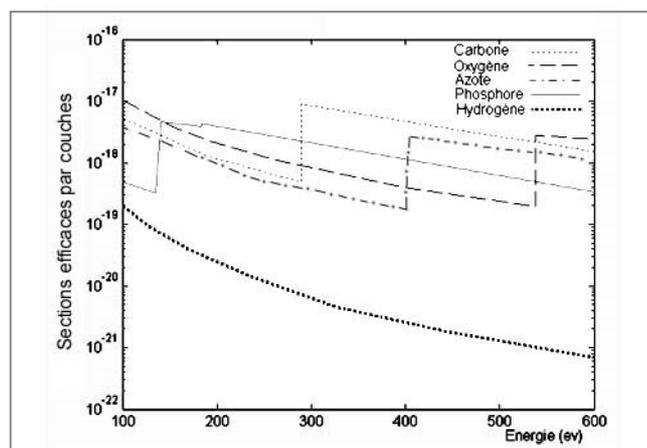


Figure 2: Sections efficaces photoélectriques exprimées par nucléotide.

La composition atomique moyenne de notre fragment d'ADN est : Carbone 10, Oxygène 6, Azote 4, Phosphore 1, hydrogène 11.

2.1.4- Produit des interactions photoélectriques

a) Energie cinétique des photoélectrons

Lors d'un effet photoélectrique, l'énergie $h\nu_o$ du photon incident est totalement absorbée et, selon sa valeur, un électron d'énergie de liaison E_L est éjecté de la couche K, L ou M avec une énergie cinétique T telle que :

$$T = h\nu_o - E_L \quad (11)$$

L'énergie E_L dépend principalement des sections efficaces par couches et sous-couches des atomes cibles

du milieu irradié. Dans le cas de la molécule d'ADN, nous avons utilisé les résultats de YEH [10], tandis que pour l'eau de la couche d'hydratation et l'eau bulk, ceux de Siegbahn [11] et Caudrelier [12].

On a regroupé, au niveau des tableaux 2 et 3, les énergies de liaison des différents atomes de l'ADN, ainsi que celles des niveaux électroniques de l'eau. Les sections efficaces par couches sont représentées en figure 3.

Tableau 2: Energie de liaison (eV) des différents atomes de l'ADN.

	1S	2S	2P	3S	3P
Phosphore	2130.40	187.15	138.60	17.21	8.35
Carbone	290.86	17.54	8.98	/	/
Azote	404.57	23.07	14.16	/	/
Oxygène	539.00	29.17	14.16	/	/
Hydrogène	13.61	/	/	/	/

Tableau 3: Energie de liaison (eV) et paramètre utilisés pour le calcul des sections efficaces par couches de l'eau.

	1a ₁	2a ₁	1b ₂	3a ₁	1b ₁
Eau	539.00	32.30	16.05	13.39	10.79
Caractère atomique	O _{1s}	H _{1s} O _{2s}	H _{1s} O _{2p}	H _{1s} O _{2s} O _{2p}	O _{2p}
Nombre d'électrons	2.00	0.5 1.50	0.82 1.18	0.34 0.2 1.46	2.00

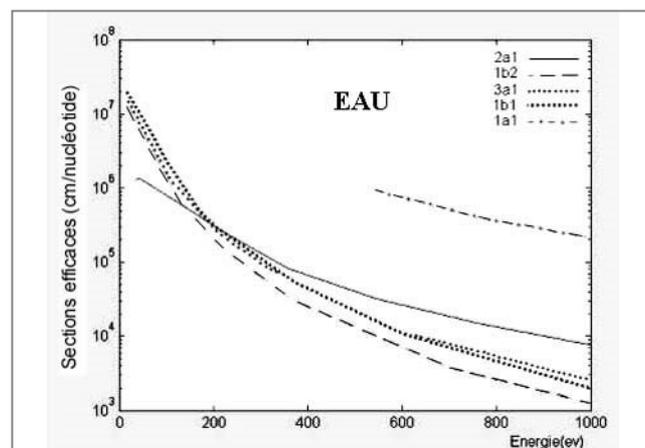


Figure 3: Sections efficaces moléculaires par couches de l'eau.

b) Distributions angulaires des photoélectrons

Lorsque $h\nu_o$ est supérieure à E_L , nous utilisons la formule de Fisher [13] pour échantillonner, par la méthode de rejet, l'angle d'émergence θ du photoélectron. La section efficace différentielle, établie par Fisher, s'écrit :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{\sin^2 \theta}{(1 + \frac{\tau}{2} + \beta \cos \theta)^4} \quad (12)$$

Par contre, lorsque $h\nu_o$ est inférieure à E_L , l'échantillonnage de l'angle θ par la méthode de rejet s'effectue selon la méthode de Rabalais [14] dont

l'expression de la section efficace différentielle s'écrit :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{\tau}{4\pi} \left[1 - \frac{\beta}{4} (3\cos^2\theta - 1) \right] \quad (13)$$

avec: $\tau = \frac{h\nu_0}{m_0c^2}$; $\beta = \sqrt{1 - \frac{1}{(1+\tau)^2}}$; $d\Omega = 2\pi \sin\theta d\theta$ (14)

La quantité m_0c^2 représente l'énergie de l'électron au repos sur son orbite.

c) Réorganisation électronique, électron Auger

L'éjection d'un photoélectron entraîne, pour l'atome ionisé, le début d'un processus de réorganisation tel que la vacance initiale est comblée par un électron d'une orbite supérieure. Il s'en suit le plus souvent l'émission d'un électron Auger pour compenser l'excès d'énergie mis en jeu lors de la transition. Le processus de transition électronique se poursuit de proche en proche avec l'émission d'un électron Auger jusqu'à l'expulsion de la vacance initiale aux couches les plus externes de l'atome ionisé. Par exemple, KL_1L_2 signifie que la vacance initiale, se situant sur la couche K, est remplie par un électron subissant une transition de la couche L_1 et émettant un électron Auger de la couche L_2 dont l'énergie cinétique T s'écrit :

$$T = (W_k - W_{L_1}) - W_{L_2} \quad (15)$$

Pour déterminer l'énergie cinétique T des électrons Auger, nous avons utilisé les probabilités de transition de Perkin [15]. Les résultats trouvés sont consignés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4: Paramètres de la réorganisation non radiative des atomes O, C et N de l'ADN[8].

atome	sous-couches	probabilité de transition	énergie cinétique de l'Electron
O	KL_1L_1	0.1786	478.82
	$KL_1L_{2/3}$	0.3466	493.88
	$KL_{2/3}L_{2/3}$	0.4747	508.94
C	KL_1L_1	0.4136	255.89
	$KL_1L_{2/3}$	0.4073	264.46
	$KL_{2/3}L_{2/3}$	0.1791	273.04
N	KL_1L_1	0.2654	358.65
	$KL_1L_{2/3}$	0.3883	370.26
	$KL_{2/3}L_{2/3}$	0.3463	381.87

Tableau 5: Paramètre de la réorganisation non radiative de l'eau [8].

configuration électronique de l'Eau	sous-couches	probabilité de transition	énergie cinétique de l'électron émis
$(1a_1)^2$	122	0.1	474.40
	123	0.1	490.65
	124	0.1	493.31
$(2a_1)^2$	125	0.1	495.91
	133	0.1	506.09
$(1b_2)^2$	134	0.1	509.56
	135	0.1	512.16
$(3a_1)^2$	144	0.1	512.22
	145	0.1	514.82
	155	0.1	517.42

3- MISE EN FORME INFORMATIQUE

3.1- Simulation de l'étape physique d'absorption des photons incidents et de ralentissement des électrons secondaires

L'organigramme général de la phase physique est représenté sur la figure 4.

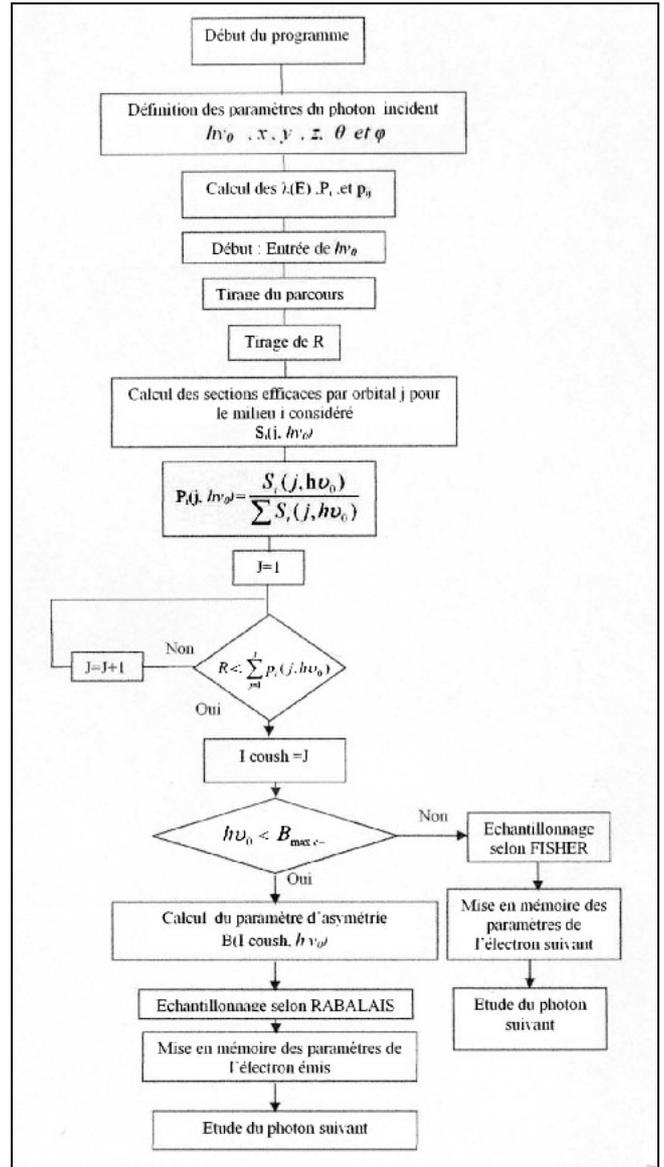


Figure 4: Organigramme général de la phase physique.

En effet, soit un photon d'énergie $h\nu_0$ qui pénètre au point de coordonnées x, y, z dans le milieu irradié suivent une incidence caractérisée par ses cosinus directeurs. Si tout le trajet et l'interaction qui s'en suit se passent dans l'eau liquide, les sections efficace totale $S_{ij}(h\nu_0)$ des diverses interactions étant connues, on calcule $\lambda(h\nu_0)$ selon la relation (2), la probabilité d'interaction P_i selon (6); ce qui permet d'échantillonner un libre parcours λ selon la relation (1) et de déduire les coordonnées du photoélectron éjecté. Si, par contre, le milieu traversé est hétérogène, on tire le milieu d'interaction selon la relation (4) et le libre parcours

λ selon (5) en tenant compte de la relation (3) pour le calcul des sections efficaces totales d'interaction.

Le point d'interaction étant fixé, on aura un effet photoélectrique avec le $i^{\text{ème}}$ constituant si i vérifie la relation (8). A ce niveau de la simulation, on tire un nombre aléatoire R équidistribué entre 0 et 1, on calcule les probabilités P_{ij} à partir des sections efficaces par orbitales j selon la relation (7) et on compare, pour j variant de 1 à j , la somme des P_{ij} à R pour déterminer l'indice I_c de la sous-couche sur laquelle l'interaction s'est produite.

L'énergie $h\nu_0$ du photon est ensuite comparée à l'énergie maximale de liaison E_{LM} des électrons de la sous-couche considérée pour décider qui, de la relation (12) ou (13), va-t-on échantillonner par la méthode de rejet afin d'en déduire d'une part, l'énergie du photoélectron selon la relation (11), d'autre part, son angle d'émergence θ de la sous-couche d'indice I_c . On teste alors si la vacance créée peut donner lieu à un effet Auger. Dans le cas favorable, les paramètres de l'électron Auger, tout comme ceux du photoélectron, sont mémorisés, et la simulation se poursuit jusqu'au traitement du dernier photon pour, enfin, entamer la procédure de ralentissement des électrons secondaires mis en mouvement dans le milieu considéré.

Les photoélectrons et les électrons Auger issus respectivement des effets photoélectrique et de la réorganisation électronique du milieu ralentisseur sont aussi traités par la méthode au coup par coup. Le type d'interaction et l'énergie mise en jeu impliquent des sections efficaces totales et différentielles, différentes de celles relatives à l'effet photoélectrique. En effet, les sections efficaces d'ionisation, d'excitation et de diffusion élastique utilisées pour calculer λ , P_i et P_{ij} , sont celles déterminées par Kutcher [16] et Michaud [17] dans l'eau. En-dessous de 50 eV, on tient compte des modes d'interaction par rotation et vibration. Sur la figure 5, nous présentons la variation des sections efficaces totales des différents modes d'interaction en fonction de l'énergie des électrons mis en mouvement dans l'eau.

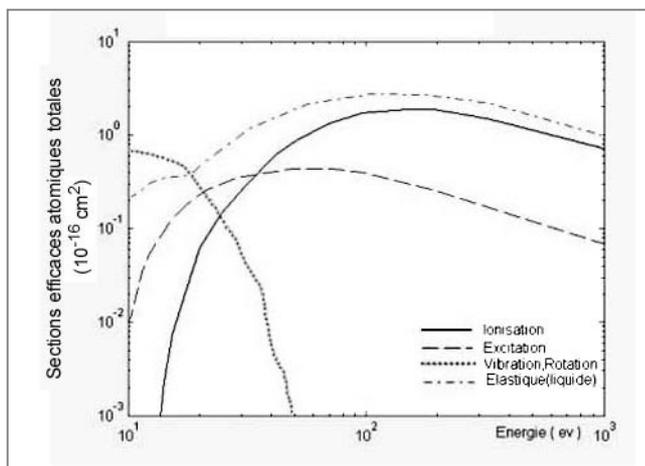


Figure 5: Sections efficaces atomiques totales entre 10 et 1000 eV.

Pour simuler l'interaction des électrons avec les sous-unités de la molécule d'ADN, nous avons exploité la

formulation de Pimblott [18]. Celle-ci donne en fait la section efficace totale $\sigma_i(E)$ d'un atome i de rayon de Van Der Waals R_{VDW}^i en fonction de la section efficace totale $\sigma_{eau}(E)$. Cette relation s'écrit:

$$\sigma_i(E) = \frac{R_{VDW}^i}{\sum_{Base} R_{VDW}^i} \cdot \frac{A_{Base}}{A_{eau}} \cdot \sigma_{eau}(E) \quad (16)$$

avec:

* A_{Base} est la masse molaire de la base constituant le nucléotide considéré.

* $\sum_{Base} R_{VDW}^i$ est la somme des rayons de Van Der Waals de

tous les atomes i composant la base du nucléotide considéré.

* A_{eau} est la masse molaire de l'eau.

* $\sigma_{eau}(E)$ est la section efficace totale d'interaction d'un électron d'énergie E dans l'eau.

Les rayons de Van Der Waals utilisés lors de la simulation sont regroupés dans le tableau 6; comme on peut le constater, l'environnement chimique est pris en considération tel que le propose Burkert [19].

Au bout de cette étape physique qui dure environ 10^{-14} s, chaque espèce ionisée, excitée, électrons secondaires, cassures simple ou double brin, est déterminée par ses coordonnées et son état énergétique qui serviront de données initiales pour l'étape physico-chimique suivante.

Tableau 6: Rayons de Van Der Waals utilisés pour différencier les sections efficaces atomiques de l'ADN.

Atomes	Symbole	Groupe	R _{VDW}
Hydrogène	H	Amide (-NH)	0,617
		Amine (-NH ₂)	0,775
		Alcool (-OH)	0,704
		Autres	1,135
Oxygène	O	Sucre (-O-)	1,322
		Alcool (-OH)	1,322
		Phosphate (-OP)	1,920
		Autres (=O)	1,349
Carbone	C	Sucre (-C)	1,431
		Autres (=C)	1,462
Azote	N	-	1,392
Phosphore	P	-	1,784
Soufre	S	-	1,741

3.2- Simulation de la phase physico-chimique

L'organigramme de l'étape physico-chimique est représenté sur la figure 6. Le devenir des espèces ionisées, excitées et des électrons de subexcitation déterminera, en fin de cette étape, la distribution spatio-temporelle des radicaux. Aussi, avons-nous adopté la procédure mise au point par Beaudré [20] et modifiée selon les différents jeux de dissociation exposés au niveau du tableau 7, pour simuler les processus de désexcitation et de recombinaison [21].

Pour simuler le transport des électrons de subexcitation, nous avons utilisé la méthode au coup par coup, basée sur des sections efficaces totales de diffusion élastique et

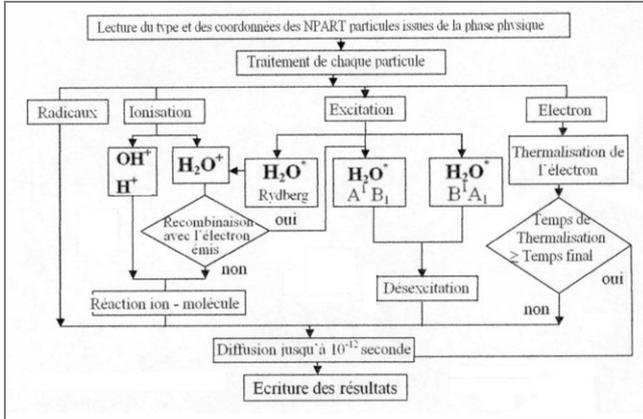


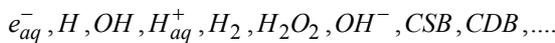
Figure 6: Organigramme général de la phase physico-chimique.

Tableau 7: Thème adopté pour la réorganisation des espèces ionisées et excités.

	Probabilités	Réactions chimiques
<i>Excitations</i>		
~ 1 AB_1	50% 50%	OH + H H ₂ O
~ 1 AB_1	20% 50% 30%	H ₂ O ₂ +H ₂ H ₃ O ⁺ +OH+e ⁻ _{aq} H ₂ O
Rydberg (A+B/C+D)Bandes diffuses	100%	H ₃ O ⁺ +OH+e ⁻ _{aq}
<i>Ionisations</i>		
H ₂ O ⁺ + électron recombinable	Probabilité d'Onsager	OH+H OH+ H ₃ O ⁺ + e ⁻ _{aq}
1a ₁ (Auger)	100%	H ₃ O ⁺ + H ₂ O ₂
Autres ionisations	100%	OH+ H ₃ O ⁺ + e ⁻ _{aq}

inélastique établies par Michaud [17] et Neff [22], jusqu'à atteindre l'énergie de thermalisation (0,025 eV).

A 10⁻¹² s, la trace électronique, issue de l'irradiation, est hétérogène dans la mesure où les espèces chimiques qui la composent sont en proportions très différentes. Parmi ces espèces créées lors de cette étape, on peut citer:



Pour exprimer la présence de chacune de ces espèces radiolytiques, on fait appel au concept de rendement radiochimique G dont l'expression est donnée par:

$$G_i(t) = \frac{N_i(t)}{E} \cdot 100 \quad (17)$$

où $N_i(t)$ représente le nombre de molécules de type i dans la trace à l'instant t , lorsqu'une énergie de 100 eV est absorbée par le milieu. E étant l'énergie de l'électron de subexcitation.

3.3- Simulation de la phase chimique

La simulation de la phase chimique par une méthode déterministe a été développée par Saifi [23] dans le cas

d'une irradiation de l'eau liquide par des électrons. Elle consiste à résoudre l'équation suivante en introduisant les notions de concentration et de volume de contrôles:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + S \quad (18)$$

avec:

$$S = \left(\sum_w k_{iw} c_w + \sum_l \sum_j k_{lj} c_l c_j \right) - \left(k_i c_i + k_s c_i c_s + \sum_j k_{ij} c_i c_j \right) \quad (19)$$

- Le terme $D_i \nabla^2 C_i$ est le produit du laplacien par la constante de diffusion D_i . Il exprime la variation de la concentration provenant de la diffusion due à l'existence d'un gradient local de la concentration de l'espèce i considérée.

- Le terme $\sum_w k_{iw} C_w$ représente la production de l'espèce i suite à la dissociation de la particule w .

- Le terme $\sum_l \sum_j k_{lj} C_l C_j$ représente également la production de l'espèce i résultant de la réaction de l'espèce l avec j .

- $k_i C_i$ caractérise l'appauvrissement de i suite à sa propre dissociation.

- $k_s C_i C_s$, $\sum_j k_{ij} C_i C_j$ représentent respectivement

l'appauvrissement de i dû aux réactions avec un soluté s , et aux réactions de combinaison et de recombinaison avec l'espèce j .

En ce qui nous concerne, nous avons d'une part considéré la molécule de formiate en tant que soluté, et d'autre part, pris en compte les réactions les plus influentes des espèces radiolytiques avec les sous-unités de l'ADN (Adénine, Cytosine, Guanine, Thymine) et son enveloppe d'hydratation.

Pour les besoins de la simulation, nous donnons, aux niveaux des tableaux 8 et 9, les réactions entre espèces radicalaires et les sous-unités de la molécule d'ADN ; on y trouve jointes à ces réactions leurs constantes de vitesse de réaction k . Au niveau du tableau 10, on retrouve les constantes de diffusion des particules supposées diffuser et réagir avec les grosses molécules immobiles.

En outre, la subdivision de la grille tridimensionnelle en volumes élémentaires permet de définir un pas spatial Δx et d'introduire la notion de concentration initiale pour chaque particule présente dans cet espace à l'instant 10⁻¹² s, et d'envisager la résolution de l'équation (18) par injection de pas temporel Δt tel que:

$$\Delta t \leq \frac{(\Delta x)^2}{4 \cdot Dif(H_{aq}^+)} \quad (20)$$

où $Dif(H_{aq}^+)$ est la constante de diffusion de la particule H_{aq}^+ .

L'organigramme résumant cette étape est représenté sur la figure 7. En effet, l'élaboration d'équations algébriques

Tableau 8: Réaction chimique et taux de réaction utilisés pour la simulation de la radiolyse de l'eau.

REACTIONS CHIMIQUES		K (dm ³ mol ⁻¹ s ⁻¹)
1	e ⁻ _{aq} + e ⁻ _{aq} → H ₂ +2OH ⁻	5.5 10 ⁹
2	e ⁻ _{aq} +H → H ₂ +OH ⁻	2.5 10 ¹⁰
3	e ⁻ _{aq} +OH → OH ⁻	2.5 10 ¹⁰
4	e ⁻ _{aq} +H ⁺ _{aq} → H	1.7 10 ¹⁰
5	e ⁻ _{aq} +O ₂ → O ₂ ⁻	1.9 10 ¹⁰
6	e ⁻ _{aq} +H ₂ O ₂ → OH+OH ⁻	1.3 10 ¹⁰
7	e ⁻ _{aq} +HO ₂ → HO ₂ ⁻	2 10 ¹⁰
8	e ⁻ _{aq} +O ₂ ⁻ → HO ₂ ⁻ +OH ⁻	1.3 10 ¹⁰
9	H+H → H ₂	1 10 ¹⁰
10	H+OH → H ₂ O	2 10 ¹⁰
11	H+O ₂ → H O ₂	2 10 ¹⁰
12	H+OH ⁻ → e ⁻ _{aq} +H ₂ O	2 10 ⁷
13	H+HO ₂ → H ₂ O ₂	2 10 ¹⁰
14	H+H ₂ O ₂ → OH +H ₂ O	1 10 ⁸
15	H+O ₂ ⁻ → HO ₂ ⁻	2 10 ¹⁰
16	OH+OH → H ₂ O ₂	6 10 ⁹
17	OH+H ₂ → H+H ₂ O	4.5 10 ⁷
18	OH+HO ₂ → O ₂ +H ₂ O	1 10 ¹⁰
19	OH+H ₂ O ₂ → H O ₂ +H ₂ O	2.3 10 ⁷
20	OH+HO ₂ ⁻ → H O ₂ +OH ⁻	5 10 ⁹
21	OH+O ₂ ⁻ → O ₂ +OH ⁻	9 10 ⁹
22	H ⁺ _{aq} +OH ⁻ → H ₂ O	1 10 ¹¹
23	H ⁺ _{aq} +O ₂ ⁻ → H O ₂	3 10 ¹⁰
24	H ⁺ _{aq} +HO ₂ ⁻ → H ₂ O ₂	2 10 ¹⁰
25	HO ₂ +HO ₂ → H ₂ O ₂ +O ₂	7.6 10 ⁵
26	HO ₂ +O ₂ ⁻ → O ₂ +HO ₂ ⁻	8.5 10 ⁷
27	H+FORMIATE → formiate"	1.7 10 ⁶
28	OH+FORMIATE → formiate"	9.7 10 ⁶

Tableau 10: Constantes de diffusion des espèces chimiques considérées.

Espèces	Constante de diffusion D(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
HO ₂	2
O ₂ ⁻	2.1
HO ₂ ⁻	2
Formiate	4

Tableau 9: Réactions chimiques entre les espèces e⁻_{aq}, OH, H et les différentes sous-unités de l'ADN et de sa couche d'hydratation.

REACTIONS CHIMIQUES		K (dm ³ mol ⁻¹ s ⁻¹)
1	e ⁻ _{aq} + RIBOSE → ribose ⁿ	1 10 ⁷
2	e ⁻ _{aq} + ADENINE → adénine ⁿ	9 10 ⁹
3	e ⁻ _{aq} + CYTOSINE → cytosine ⁿ	1.3 10 ¹⁰
4	e ⁻ _{aq} + GUANINE → guanine ⁿ	1.4 10 ¹⁰
5	e ⁻ _{aq} + THYMINE → thymine ⁿ	1.8 10 ¹⁰
6	H+ RIBOSE → ribose ⁿ	2.9 10 ⁷
7	H+ ADENINE → adénine ⁿ	1 10 ⁸
8	H+ CYTOSINE → cytosine ⁿ	9.2 10 ⁷
9	H+ GUANINE → guanine ⁿ	0
10	H+ THYMINE → thymine ⁿ	5.7 10 ⁸
11	OH+ RIBOSE → ribose ⁿ	1.8 10 ⁹
12	OH+ ADENINE → adénine ⁿ	6.1 10 ⁹
13	OH+ CYTOSINE → cytosine ⁿ	6.1 10 ⁹
14	OH+ GUANINE → guanine ⁿ	9.2 10 ⁹
15	OH+ THYMINE → thymine ⁿ	6.4 10 ⁹
16	e ⁻ _{aq} +WA-RIBOSE → wa_ribose ⁿ	0.5 10 ⁷
17	OH+WA-RIBOSE → wa-ribose ⁿ	1.2 10 ⁹
18	OH+WA0-ADENINE → wa-adenine ⁿ	4.1 10 ⁹
19	OH+WA-CYTOSINE → wa-cytosine ⁿ	4.1 10 ⁹
20	OH+WA-GUANINE → wa-guanine ⁿ	6.1 10 ⁹
21	OH+WA-THYMINE → wa-thymine ⁿ	4.3 10 ⁹
22	OH+WA-RIBO-GUANINE-1 → ou wa_guanine_1 ⁿ	3.1 10 ⁹

linéaires au niveau de chaque volume élémentaire permet de calculer la concentration de chaque espèce et d'accéder, par le biais de la relation (17), aux rendements des cassures simple et double brin, définies au paragraphe 1, pour tout instant t .

La simulation se poursuit jusqu'à ce que l'on atteigne un temps final prédéterminé t_{\max} .

4- RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés d'une part, aux photoionisations produites sur les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène au vu des proportions importantes qu'ils représentent dans la composition de l'ADN et de son enveloppe d'hydratation, d'autre part, au devenir des radicaux créés et leurs contributions quant à la formation des cassures simple et double brin en fonction de l'énergie.

4.1- Effet direct

Entre 0 et 600 eV, le libre parcours moyen est inférieur à 1nm. Cela se traduit par des interactions spatialement très rapprochées au niveau de l'ADN et de son enveloppe d'hydratation. En effet, comme on peut le constater sur la

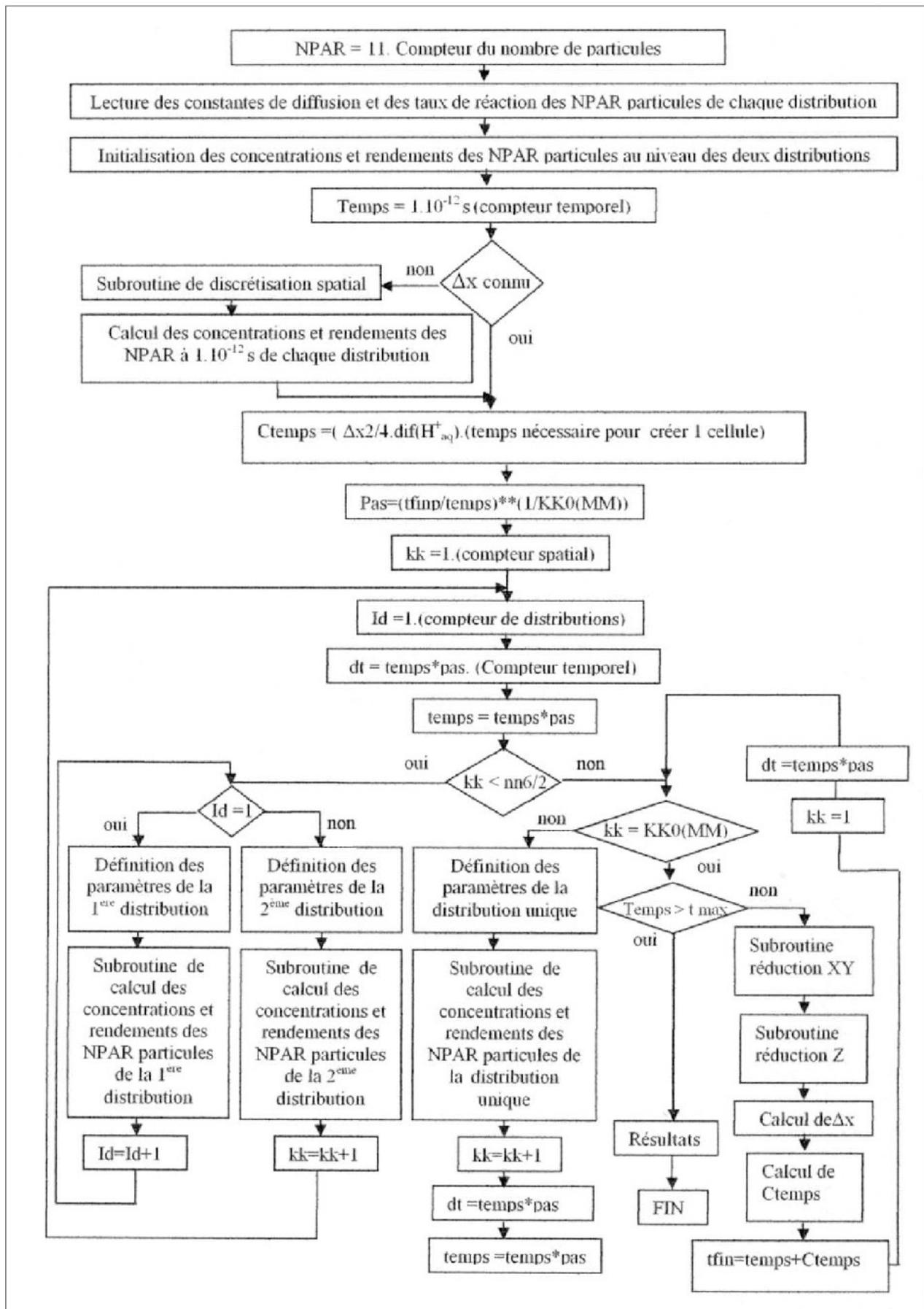


Figure 7: Organigramme général de la phase chimique.

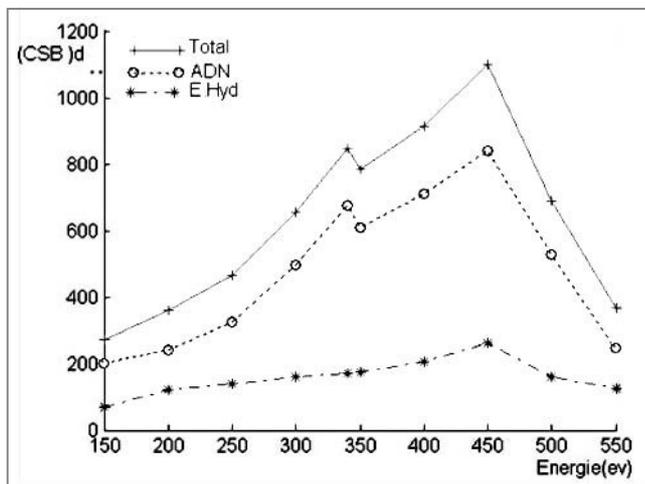


Figure 8: Cassures simple brin directes (CSB)_d en fonction de l'énergie.

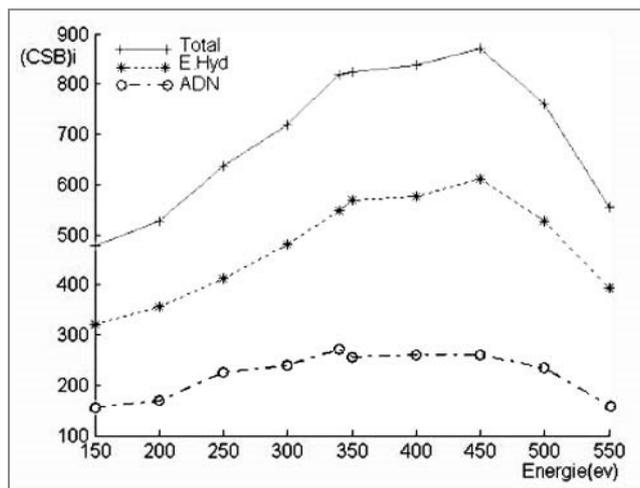


Figure 9: Cassures simple brin indirectes (CSB)_i en fonction de l'énergie.

figure 8, entre 250eV et 340eV le nombre de CSB directes passe du simple au double de sa valeur initiale. Cela s'explique par la prédominance du nombre d'atomes de carbone par nucléotide, et à leurs sections efficaces élevées à ce niveau d'énergie. En outre, entre 350 eV et 450eV, l'effet du seuil d'ionisation- K de l'azote conjugué à une proportion relativement importante d'atomes par nucléotide, entraînent la création d'un maximum de CSB. En-dessous du seuil d'ionisation du carbone (290 eV) et au-delà du seuil de l'oxygène (540 eV), les photoionisations se font principalement avec l'eau liquide dont les sections efficaces, relativement faibles, confirme le nombre restreint de cassures relevées au niveau de la courbe représentée en figure 8.

4.2- Effet indirect

Les photoélectrons et électrons Auger libérés dans l'eau environnante sont à l'origine de multiples ionisations entraînant la formation des radicaux H₂OH et e⁻_{aq} qui, par effet indirect, réagissent avec les sous-unités de l'ADN et son enveloppe d'hydratation pour produire à leur tour des cassures simple et double brin (Fig. 9 et 10).

L'analyse de la figure 9 montre que les cassures simple brin sont plus importantes au niveau de la couche d'hydratation comparées à celles enregistrées au niveau de l'ADN, ce qui nous a inspiré à entreprendre l'étude des rendements des trois principales espèces radiolytiques, d'une part, en fonction du temps (Fig. 11) et, d'autre part, en fonction des concentrations C_s et Γ (Fig. 12 et 14).

On en déduit que, plus le nombre de radicaux est important, plus les sous-unités de l'ADN sont attaqués pour une concentration Γ et C_s faibles. Le maximum de protection de l'ADN est atteint pour $\Gamma = 20$ molécules d'eau cristalline par nucléotide et $C_s = 0.7$ litre /mole de soluté formiate. Enfin, nous comparons nos résultats avec ceux obtenus par une méthode purement stochastique (Fig. 15 et 16). Une concordance acceptable entre les cassures enregistrées par les deux approches est on ne peut plus évidente.

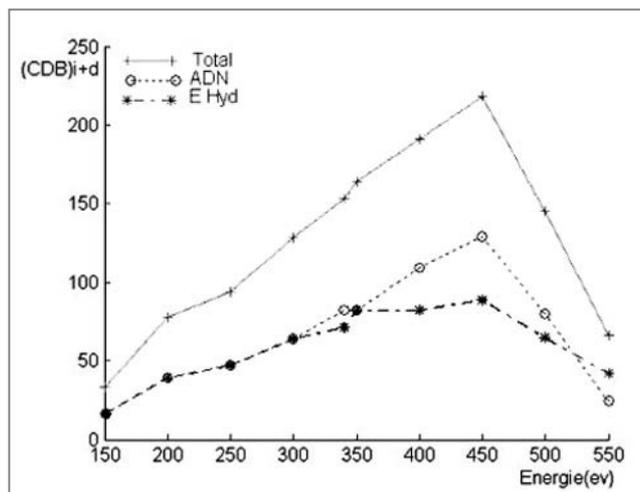


Figure 10: Cassures double brin direct et indirect à 10^{-8} s, pour 2000 photons absorbé par un modèle d'ADN linéaire, en fonction de l'énergie.

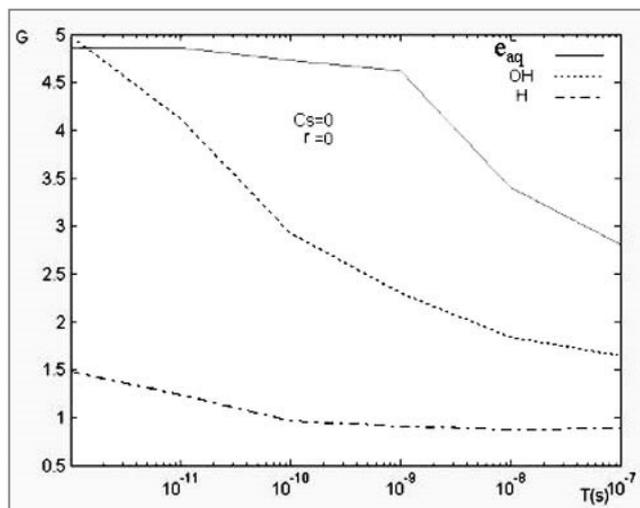


Figure 11: Rendements radiochimiques des principales espèces radiolytiques en fonction du temps pour des photons d'énergie égale à 290 eV.

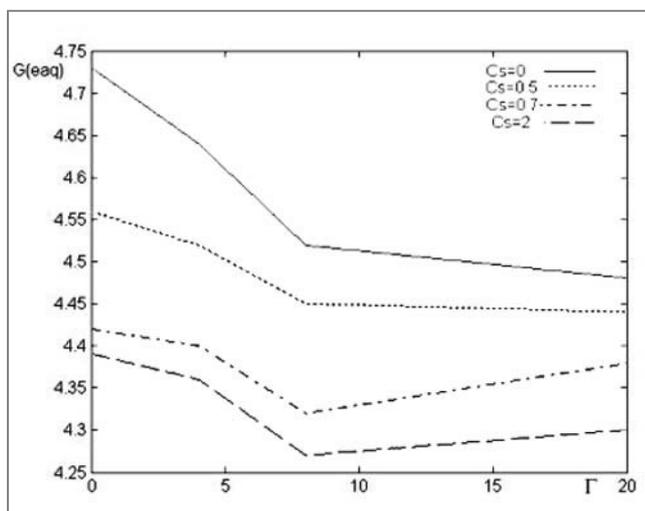


Figure 12a: Rendement radiochimique de l'électron aqueuse à 10^{-10} s en fonction de la concentration Γ et paramétré par la concentration C_s du formiate.

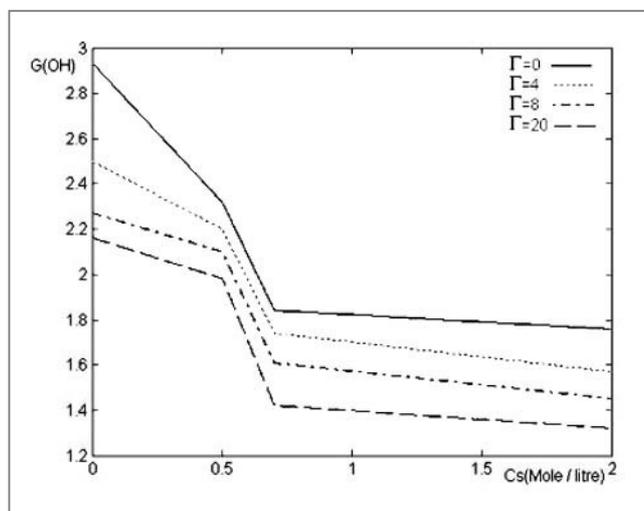


Figure 13b: Rendement radiochimique du radical OH à 10^{-10} s en fonction de la concentration C_s et paramétré par la concentration Γ de l'eau structurée de l'enveloppe d'hydratation.

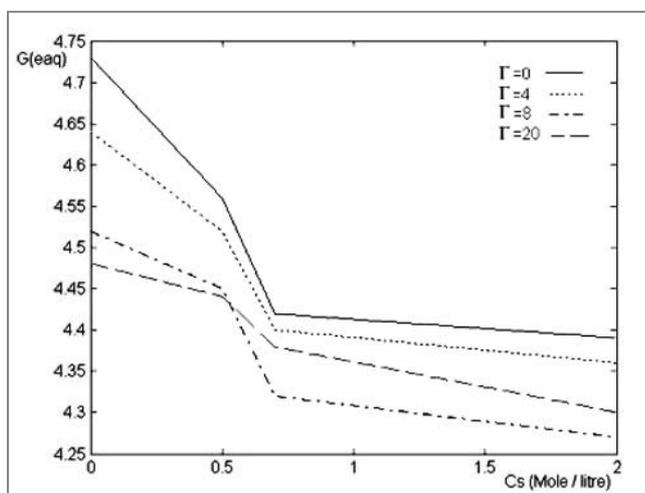


Figure 12b: Rendement radiochimique de l'électron aqueuse à 10^{-10} s en fonction de la concentration C_s et paramétré par la concentration Γ de l'eau structurée de l'enveloppe d'hydratation.

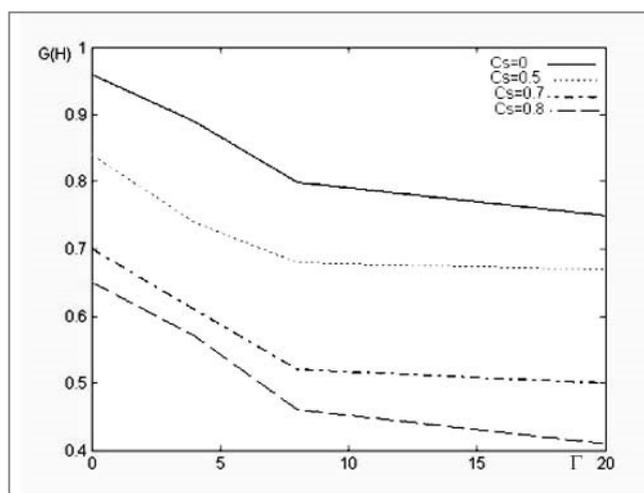


Figure 14a: Rendement radiochimique du radical H à 10^{-10} s en fonction de la concentration Γ et paramétré par la concentration C_s du formiate.

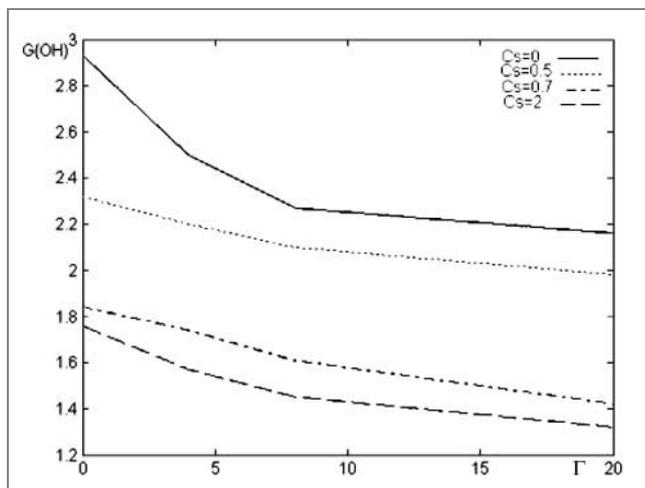


Figure 13a: Rendement radiochimique du radical OH à 10^{-10} s en fonction de la concentration Γ et paramétré par la concentration C_s du formiate.

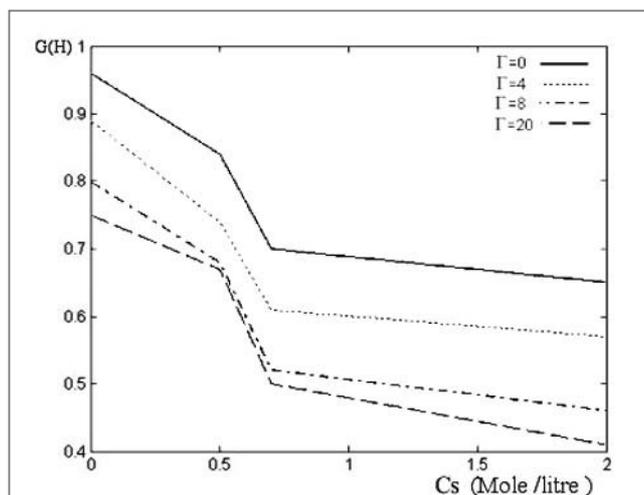


Figure 14b: Rendement radiochimique du radical H à 10^{-10} s en fonction de la concentration C_s et paramétré par la concentration Γ de l'eau structurée de l'enveloppe d'hydratation.

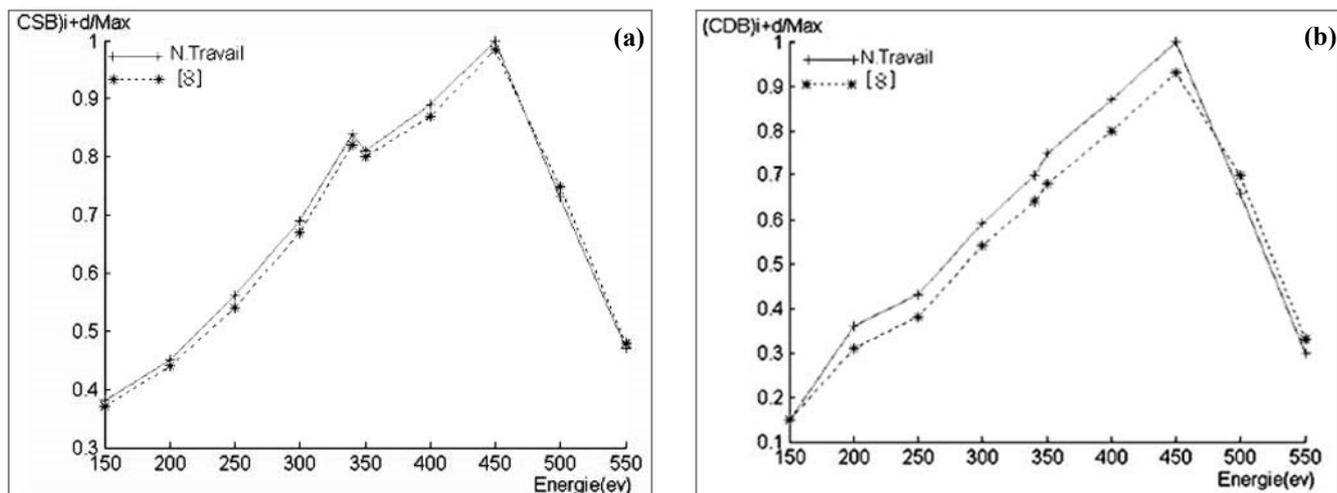


Figure 15: Variations normalisées par rapport à la valeur maximale, des dommages enregistrés sur un modèle d'ADN linéaire à 10^{-8} s pour 2000 photons absorbés. Comparaison avec les résultats d'un modèle purement stochastique.

- (a) Cassures simple brin directes et indirectes en fonction de l'énergie.
 (b) Cassures double brin directes et indirectes en fonction de l'énergie.

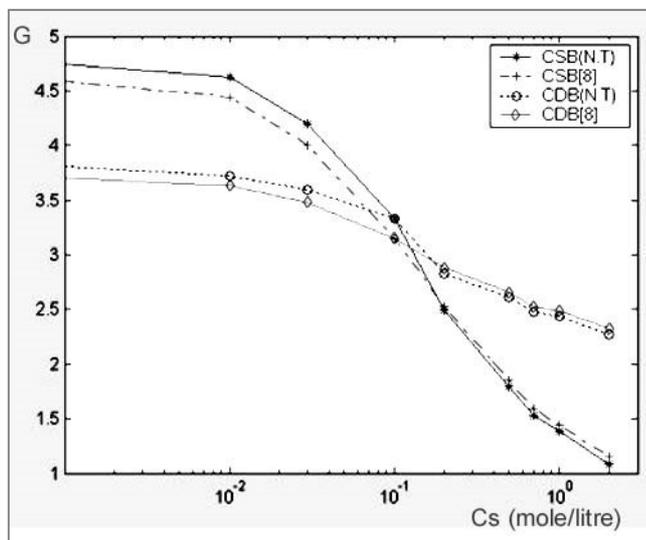


Figure 16: Variation du rendement radiochimique des cassures simple et double brin à 10^{-8} s pour 2000 photons absorbés par un modèle linéaire d'ADN.

5- CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre conclusion à l'évaluation des dommages radio-induits au niveau de la molécule d'ADN en tant que modèle linéaire se distingue de celles menées numériquement par Vrigneaud [8], en ce sens qu'elle utilise une méthode déterministe pour étudier l'effet indirect de l'irradiation sur le milieu biologique. Ceci a pour conséquence, au niveau des logiciels élaborés, la prise en compte d'un maximum de réactions chimiques, d'un pas spatial Δx des plus fin, tout en conservant l'avantage d'un temps de calcul plus faible. En outre, l'espace mémoire informatique aidant, l'extension de cette méthode à l'étude d'un modèle plus élaboré tel que le nucléosome est envisageable pour approcher un peu plus le déroulement réel des événements.

REFERENCES

- [1]- Hervé de Penhoat M.A., Abel F., Despigne I., Gobert F., Guraud L., L'hoir A., Politis M.F., Touati A., Chetoui A., Sabatier L., "Lethal effect of Carbon-K photoionizations in V79 cell nuclei : experimental method and theoretical analysis", *Rad. Res.*, Vol.151, (1999), pp.649-658.
- [2]- Vrigneaud J.M., "Développement d'un modèle biophysique pour l'évaluation des dommages radio-induits dans la fibre chromosomique", Thèse de Doctorat d'université, CPAT de Toulouse, (2000), p. 98.
- [3]- Terrissol M., "Méthode de simulation du transport d'électrons d'énergies comprises entre 10eV et 30keV", Thèse de Doctorat es-sciences, CPAT de Toulouse, (1978).
- [4]- Saifi A., "Résolution de l'équation de diffusion par une méthode semi-implicite. Application au cas de la radiolyse de l'eau par des électrons", *Radiop.*, Vol.30, n°4, (1995), pp.557-573.
- [5]- Demonchy M., "Modélisation de l'effet primaire des rayonnements sur l'ADN dans son environnement", Thèse de Doctorat d'université, CPAT de Toulouse, (1997), p.46.
- [6]- Biosym / Molecular simulation, user guides 95.O, San Diego, CA.(1995).
- [7]- Terrissol M., Demonchy M., Pomplum E., "A new approach of radiation transport in the complex DNA environment, Microdosimetry, an interdisciplinary approach", The royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, Ed. Goodhead D.T., O'Neil P., Menzel H.G., (1997), pp.15-18.
- [8]- Vrigneaud J.M., "Développement d'un modèle biophysique pour l'évaluation des dommages radio-induits dans la fibre chromosomique", Thèse de Doctorat d'université, CPAT de Toulouse, (2000), p. 134.
- [9]- Cullen D.E., "Tables and graphs of photon - interaction cross section derived from the LLNL evaluated photon data library, Z=1-50" *Rad. Res.*, Vol.6, part A, Rev 4, Lawrence Livermore Library, (1989).
- [10]- Yeh J.J., Lindau I., "Atomic subshell photoionization cross section and asymmetry: $1 \leq Z \leq 103$, Atomic Data and Nuclear Data tables", Vol.32, N°1, (1985), pp.1-155.
- [11]- Siegbahn K., "Electron Spectroscopy for chemical Analysis applied to free molecules", Ed. North Holland Publishing Company, Amsterdam, (1969).

- [12]- Caudrelier V., "Simulation par la méthode de Monte Carlo du transport des photons de 30 keV à quelques eV dans des gaz moléculaires", thèse de Doctorat d'université, spécialité physique radiologique, N°467, CPAT de Toulouse, (1989).
- [13]- Fisher J., "Beiträge zur theorie der Absorption Von Röntgenstrahlen", *Ann. Physik*, Vol.8, (1931), pp.821-850.
- [14]- Rabalais J.W., Debies T.P., Berkosky J.L., Huang J.T., Ellison F.O., "Calculated of photoelectrons using the orthogonalized plane wave approximation", *J. Chem. Phys.*, Vol.61, N°2, (1974), pp.529-553.
- [15]- Perkins S.T., "Tables and graphs of atomic subshell and relaxation data derived from the LLNL evaluated atomic data library (EADL), Z=1-100", UCRL-50400.V01.30, Lawrence Livermore National Laboratory, (1991).
- [16]- Kutcher G.J., Green A.E.S., "A model for energy deposition in liquid water", *Rad. Res.*, Vol.67, (1976), pp.408-425.
- [17]- Michaud M., Sanche L., "Total cross sections slow -electron (1-20 eV) scattering in solid H₂O", *Phys. Rev. A*, Vol.36, N°10, (1987), pp.4672-4683.
- [18]- Pimblott S.M., La Verne J.A., "Stochastic simulation of the electron radiolysis of water and aqueous solutions", *J. Phys. Chem. A*, Vol. 101, (1997), pp.5828-5838.
- [19]- Burkert U., Allinger N.L., "Molecular Mechanics, ACS Monograph 177", Ed. American Chemical Society, Washington, DC., (1982).
- [20]- Beaudré A., "Simulation spatio-temporelle sur ordinateur des processus radiolytiques induits dans l'eau par des électrons", Thèse de Doctorat d'université, N°371, CPAT de Toulouse, (1988).
- [21]- Onsager L., "Initial recombinaison of ions", *Physical Review*, Vol.54, (1938), pp.554-557.
- [22]- Neff H., Sass J.K., Leweren H.J., Ibach H., "Photoemission studies of electron localization at very low excess energies", *J. Phys. Chem.*, Vol.84, (1980), pp.1135-1339.
- [23]- Saifi A., Abdelmoumne M.E.K., Selmi S., "Etude des produits de l'interaction de deux distributions distinctes de particules radiolytiques créées lors de la radiolyse de l'eau par des électrons", *Sc. & Tech.*, Univ. de Constantine, N°19 (2003), pp.36-44. □