

Application d'un modèle déterministe à l'étude de l'influence des molécules radioprotectrices sur les rendements des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN

H. OUDIRA¹, D. DJAMAÏ², A. SAIFI¹

(Manuscrit reçu le 22 août 2007, accepté le 3 février 2008)

RÉSUMÉ Une meilleure connaissance du débit de dose absorbée à l'échelle de la molécule d'ADN passe par l'étude de l'évolution spatio-temporelle de la distribution de radicaux libres créés 10^{-12} secondes après irradiation d'un fragment d'ADN linéaire. Le présent travail consiste en l'étude des processus de diffusion et de réaction de ces radicaux avec les bases principales de l'ADN : la cytosine, la thymine, l'adénine et la guanine. Dans cet objectif, nous appliquons l'équation de diffusion ($\partial C_i / \partial t = D_i \nabla^2 C_i + F$) pour simuler les processus chimiques menant à la détermination des concentrations et des rendements radiochimiques des espèces e_{aq}^- , H, OH, des cassures simple et double brin de l'ADN, et nous tenons compte de l'effet radio protecteur des molécules telles que : DMSO (diméthyle sulfoxyde -CH₃SOCH₃-), Tris ((HOCH₂)₃CNH₂), Formiate de sodium (HCOO-).

ABSTRACT Application of a deterministic model to the study of the influence of radioprotective molecules on the yields of simple and double strand breaks of the DNA.

A better knowledge of the dose rate at the DNA molecule scale requires an estimate of the spatial distribution of the free radicals created 10^{-12} second after the irradiation of a linear fragment of DNA. The present work consists in studying the processes of diffusion and of reaction of these radicals with the main DNA bases: cytosine, thymine, adenine and guanine. With this intention, we apply the equation of diffusion ($\partial C_i / \partial t = D_i \nabla^2 C_i + F$) to simulate the chemical processes leading to the determination of the concentrations and yields of species e_{aq}^- , H, OH, simple and double strand breaks of the DNA, and we take account of the radio-protective effect of molecules such as: DMSO (dimethyl sulfoxide -CH₃SOCH₃-), Tris ((HOCH₂)₃CNH₂), Formiate of sodium (HCOO-).

Keywords: Diffusion / reaction / concentration / yield / solute / DNA

¹ Université de Constantine, Faculté des sciences de l'Ingénieur, Département d'Électronique, Algérie.

² Université d'Adrar, Faculté des sciences et sciences de l'Ingénieur Algérie.

1. Introduction

Bien que plus précises que les modèles déterministes en termes de quantification et de localisation des dépôts d'énergie à une échelle microscopique, les méthodes stochastiques présentent le désavantage d'être difficiles à mettre en œuvre et nécessitent un outils informatique des plus performants pour simuler les différents processus d'interaction, de diffusion et de réaction suite à l'irradiation d'un fragment d'ADN linéaire hydraté.

Notre contribution à l'étude de la phase chimique se distingue de celles menées soit analytiquement par Mozumder et Magee (1973), soit numériquement par Burns *et al.* (1981), en ce sens qu'elle utilise d'une part, une technique numérique telle que celle employée jusque-là par Patankar (1983) dans le domaine du transfert de la chaleur, d'autre part la consistance des codes élaborés se caractérise aussi bien par la prise en compte de distributions initiales d'espèces radiolytiques réalistes (présentes 10^{-12} seconde après l'irradiation du milieu considéré par des électrons d'énergie comprise entre 50 eV et 10 keV) déduites à partir de la méthode stochastique de Monte Carlo du type au coup par coup (Terrissol *et al.*, 1997), que du nombre de réactions chimiques entre radicaux libres considérées. En effet, dans une optique de développement d'un modèle intégrant les notions de concentration, de rendement radiochimique, et de réduction du temps de calcul machine, la linéarisation de l'équation de diffusion ($\partial C_i / \partial t = D_i \nabla^2 C_i + F$) permet d'aborder l'évolution spatio-temporelle de chaque espèce radiolytique, en ce sens qu'après chaque intervalle de temps Δt , un ensemble d'équations algébriques sont élaborées et résolues au niveau de chaque volume élémentaire de la grille tridimensionnelle afin de déterminer les concentrations, les rendements radiochimiques des espèces considérées et les rendements des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN.

2. Données du problème

2.1. Modèle mathématique

L'ensemble des processus physico-chimiques auxquels les espèces radiolytiques sont soumises est caractérisé par l'équation :

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + F \quad (1)$$

C_i est la concentration de l'espèce de type i (mole dm^{-3}), $D_i \nabla^2 C_i$ est le produit du laplacien de C_i par la constante de diffusion D_i ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) de l'espèce de type i , F est le terme source (mole $\text{dm}^{-3} \text{s}^{-1}$), considéré comme la somme algébrique de termes représentant, suivant la réaction chimique prise en compte, l'appauvrissement ou

TABLEAU I

Constantes de diffusion des 11 espèces considérées, d'après Burns et al. (1981), Hill et Smith (1994) et Zaider et Brenner (1984).

Constants of diffusion of the 11 considered species according to Burns et al. (1981), Hill and Smith (1994) and Zaider and Brenner (1984).

Espèce	D ($10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$), Chatwiti (1988)	D_m ($10^{-5} \text{ cm}^2\text{s}^{-1}$), moyenne littérature
e_{aq}^-	4,5	4,5
H	7,0	7,3
OH	2,8	2,5
H_{aq}^+	9,0	9,3
H_2	5,0	5,0
O_2	2,1	2,1
OH^-	5,0	4,0
H_2O_2	2,2	1,7
HO_2	2,0	2,0
O_2^-	2,1	2,1
HO_2^-	2,0	1,4

la production de l'espèce de type i :

$$F = \left(\sum_w k_{iw} C_w + \sum_l \sum_j k_{lj} C_l C_j \right) - \left(k_i C_i + \sum_j k_{ij} C_i C_j \right) \quad (2)$$

$k_{iw} C_w$, $k_{lj} C_l C_j$ représentent respectivement la production de l'espèce i suite à la dissociation de w , et à la réaction de l'espèce l avec l'espèce j . $k_i C_i$ et $k_{ij} C_i C_j$ représentent respectivement l'appauvrissement de l'espèce i suite à sa dissociation et à sa réaction avec les particules de type j ; k_{iw} , k_i , k_{lj} et k_{ij} désignent les constantes de vitesse de réaction; k_{iw} et k_i sont exprimées en s^{-1} , tandis que k_{lj} et k_{ij} sont en $\text{dm}^3 \text{mole}^{-1} \text{s}^{-1}$.

2.2. Constantes de diffusion et constantes de vitesse de réaction

Les constantes de diffusion, déterminées de façon expérimentale, des 11 espèces intervenant dans la phase chimique sont regroupées dans le tableau I, tandis que l'ensemble des réactions chimiques à considérer est donné dans le tableau II. À chaque réaction est associée une constante de vitesse de réaction K exprimée en $\text{dm}^3 \text{mole}^{-1} \text{s}^{-1}$.

TABLEAU II

Liste des réactions chimiques considérées et valeur de leur constante de vitesse de réaction.
List of the considered chemical reactions and value of their constant of chemical reaction speed.

Réactions chimiques	K ($10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), Chatwiti (1988)	K_m ($10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$), moyenne littérature
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^-$	0,55	0,59
$e_{\text{aq}}^- + \text{H} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2,50	2,60
$e_{\text{aq}}^- + \text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2,50	3,00
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_{\text{aq}}^+ \rightarrow \text{H}$	1,70	2,10
$e_{\text{aq}}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^-$	1,90	2,00
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{OH}^-$	1,30	1,20
$e_{\text{aq}}^- + \text{HO}_2 \rightarrow \text{HO}_2^-$	2,00	2,00
$e_{\text{aq}}^- + \text{O}_2^- \rightarrow \text{HO}_2^- + \text{OH}^-$	1,30	1,60
$\text{H} + \text{H} \rightarrow \text{H}_2$	1,00	1,10
$\text{H} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	2,00	2,10
$\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$	2,00	2,10
$\text{H} + \text{OH}^- \rightarrow e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}$	2×10^{-3}	$1,90 \times 10^{-3}$
$\text{H} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	2,00	2,00
$\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH} + \text{H}_2\text{O}$	1×10^{-2}	$1,10 \times 10^{-2}$
$\text{H} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{HO}_2^-$	2,00	1,70
$\text{OH} + \text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	6×10^{-1}	$5,30 \times 10^{-1}$
$\text{OH} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H} + \text{H}_2\text{O}$	$4,50 \times 10^{-3}$	$4,50 \times 10^{-3}$
$\text{OH} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$	1,00	1,00
$\text{OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2 + \text{H}_2\text{O}$	$2,30 \times 10^{-3}$	$4,30 \times 10^{-3}$
$\text{OH} + \text{HO}_2^- \rightarrow \text{HO}_2 + \text{OH}^-$	0,50	0,44
$\text{OH} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^-$	0,90	1,10
$\text{H}_{\text{aq}}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	10,00	13,00
$\text{H}_{\text{aq}}^+ + \text{O}_2^- \rightarrow \text{HO}_2$	3,00	3,70
$\text{H}_{\text{aq}}^+ + \text{HO}_2^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	2,00	3,50
$\text{HO}_2 + \text{HO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$	$7,60 \times 10^{-5}$	$5,70 \times 10^{-4}$
$\text{HO}_2 + \text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{HO}_2^-$	$8,50 \times 10^{-3}$	$8,70 \times 10^{-3}$

2.3. Distribution initiale des espèces radiolytiques de la phase physico-chimique

L'approche microscopique de Beaudré basée sur la méthode de Monte-Carlo (Beaudré, 1988) permet d'obtenir la distribution initiale des particules issues de la phase physico-chimique.

Cependant, le modèle déterministe tel qu'il est symbolisé par l'équation (1) nécessite la donnée préalable des concentrations initiales des espèces radiolytiques à étudier. Pour ce faire, il convient de faire correspondre au domaine initial un espace composé de volumes élémentaires régulièrement répartis où chaque particule est intégrée. Un programme baptisé « discrétisation spatiale » permet de définir un pas spatial Δx en fonction de l'énergie des électrons incidents et de calculer les concentrations initiales des différentes espèces étudiées (Saifi, 1991).

3. Méthodes mathématiques utilisées

3.1. Discrétisation de l'équation de diffusion

Pour résoudre l'équation (1), il faut la discrétiser, c'est-à-dire la remplacer par de simples équations algébriques exprimant la même information physique et pouvant être résolues numériquement. Pour cela, on transforme l'équation (1) en une équation intégrale par application de la méthode des résidus pondérés :

$$\iiint \frac{\partial C_i}{\partial t} W(X, Y, Z, t) dXdYdZdt = \iiint (D_i \nabla^2 C_i + F) W(X, Y, Z, t) dXdYdZdt. \quad (3)$$

Le choix de la fonction test $W(X, Y, Z, t)$, et l'intégration de l'équation (3) entraînent des équations algébriques telles que la concentration C_i en un point P (noté C_{iP}), centre d'un volume élémentaire à l'intérieur du domaine de calcul, est reliée à celles des points E, W, R, Q, S, et N centre des volumes élémentaires avoisinants le volume considéré (Fig. 1).

Pour accéder à cette formulation nous avons fait appel à la méthode des éléments finis continus (Chatwiti, 1988 ; Zienkiewicz, 1988) et à la méthode des différences centrées (Saifi, 1995). Ainsi, la méthode semi-implicite, développée en annexe de cet article, permet de remplacer l'équation (3) par l'équation algébrique suivante :

$$A_P C_{iP} - A_E C_{iE} - A_W C_{iW} - A_R C_{iR} - A_Q C_{iQ} = A_S C_{iS}^0 - A_N C_{iN}^0 + K \quad (4)$$

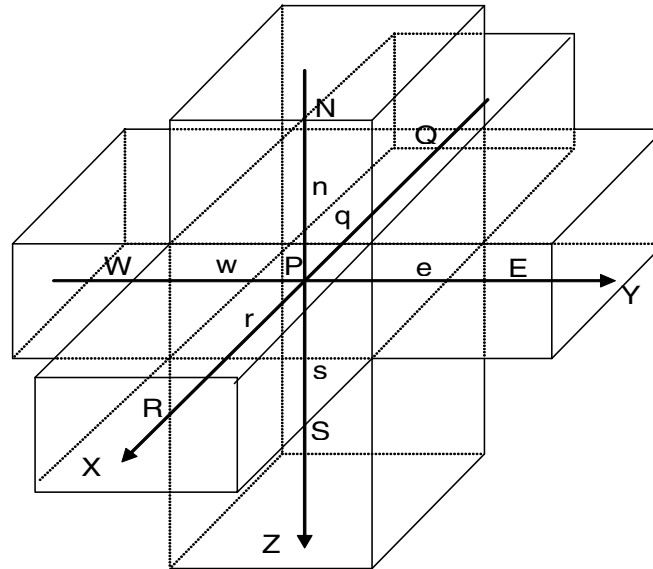


Figure 1 – *Voisinage immédiat d'un volume élémentaire à l'intérieur de la grille tridimensionnelle.*
Immediate neighboring of an elementary volume inside the three-dimensional grid.

où la concentration C_{iP} à l'instant $t + \Delta t$ est fonction des concentrations :

- C_{iE} , C_{iW} , C_{iR} et C_{iQ} à l'instant $t + \Delta t$ (termes implicites),
- C_{iN}^0 et C_{iS}^0 à l'instant t (termes explicites).

3.2. Calcul des coefficients relatifs à l'équation (4)

Pour un point P situé à l'intérieur de la grille tridimensionnelle, l'intégration de (3) sur les intervalles suivants :

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

permet d'obtenir les coefficients A_P , A_E , A_W , A_R , A_Q , A_S , A_N et K relatifs à l'équation (4) et dont les valeurs sont explicitées en annexe de ce papier ; ΔX , ΔY , ΔZ étant les pas spatiaux selon les trois directions de la grille tridimensionnelle.

Δt est le temps au bout duquel les variations de la concentration d'une espèce radiolytique donnée sont évaluées. Les conditions aux limites relatives aux points extrêmes du domaine de calcul permettent de leur associer des coefficients dont la valeur varie selon la position du volume élémentaire considéré (Saifi, 1995). Après

intégration de l'équation (3) sur tous les volumes élémentaires de l'espace des concentrations, on obtient un autre système à matrice tridiagonale par bloc, dont la résolution par la méthode de Thomas (dite T.D.M.A.) généralisée au calcul matriciel est immédiate (Boumahrat et Gourdin, 1983).

4. Mise en forme informatique

La finesse du maillage impose un pas spatial optimisé. Cette optimisation dépend à la fois de l'énergie des particules incidentes et de la taille mémoire du système informatique utilisé. Pour simuler la suite des événements, nous avons adopté un pas temporel Δt logarithmique en adéquation avec les processus de diffusion-réaction d'une part, et d'autre part, avec la stabilité de la méthode de résolution. La valeur limite supérieure imposée est donnée par la relation :

$$\Delta t = (\Delta X)^2 / 6 DIF(H_{aq}^+)$$

ΔX est pris égale à ΔY et ΔZ ; $DIF(H_{aq}^+)$ est la constante de diffusion de H_{aq}^+ .

Le calcul des concentrations des espèces radiolytiques au niveau de chaque volume élémentaire de la grille pour un pas temporel Δt est assuré par un programme principal autour duquel s'articule des sous programmes de discrétisation spatiale, de calcul de produit matriciel, d'inversion de matrice et enfin de compression spatiale. En effet, comme on peut le constater au niveau de la figure 2, après définition des paramètres et variables utilisés, on fait appel au sous-programme « discret » pour déterminer les concentrations des espèces radiolytiques présentes 10^{-12} seconde après l'irradiation du milieu considéré. Ainsi, pour un plan donné KpL et une espèce Kp, débute la mise en œuvre du T.D.M.A. par le calcul des éléments des matrices [b1] et [c1] relatifs aux points constitutifs de la première ligne du plan considéré. Le sous-programme d'inversion détermine la matrice [b1]⁻¹ laquelle est mémorisée dans une matrice intermédiaire [AM1]. Le sous-programme de calcul du produit matriciel effectue successivement les produits [AM1]·[c1] et [AM1]·[YK1], qui sont mémorisés respectivement dans les matrices [GAMA(1)] et [BET]. La même procédure est appliquée aux lignes intermédiaires IX du plan KpL pour calculer les expressions définies au niveau du sommaire du T.D.M.A. Un test permet de savoir si on a atteint la dernière ligne du plan KpL auquel cas les concentrations de l'espèce Kp en tout point de celle-ci sont déduites, et le balayage retour entraîne la détermination progressive des concentrations de Kp au niveau de chaque volume élémentaire du plan KpL. La procédure T.D.M.A. est poursuivie jusqu'au calcul des concentrations de toutes les espèces Kp au niveau de tous les volumes élémentaires de KpL. Un test permet de vérifier si tous les plans sont traités et d'injecter alors des pas t jusqu'au temps final t_{max} .

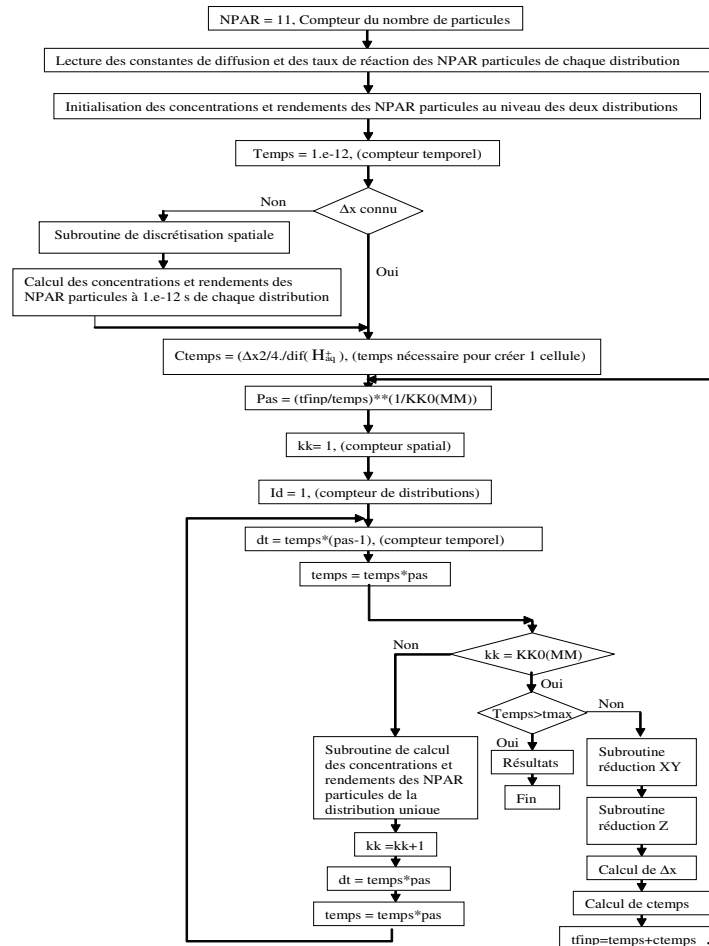


Figure 2 – Organigramme général de calcul des concentrations et rendements radiolytiques par une méthode semi-implicite dans le cas d'un pas temporel variable.

General organigram of calculation of the radiolytic concentrations and yields by an semi-implicit method in the case of a variable temporal step.

5. Résultats et interprétations

5.1. Concentrations des espèces radiolytiques.

Sur les figures 3a, 3b, 4a et 4b nous donnons respectivement une représentation des courbes d'iso concentrations de l'électron aqueux et du radical hydroxyle OH pour

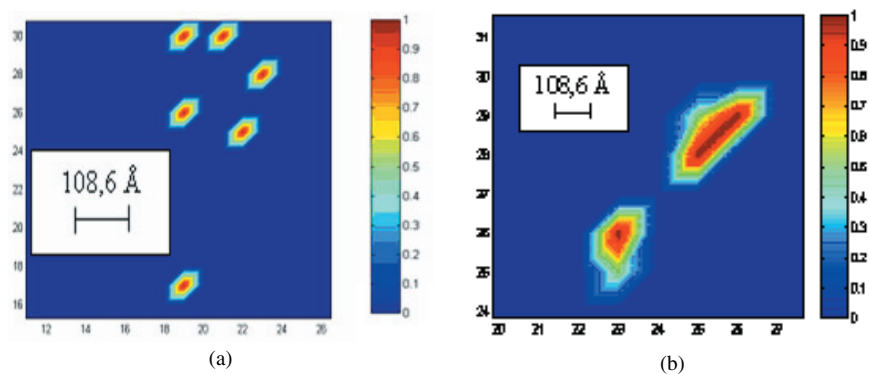


Figure 3 – (a) Apparition de zones d'hétérogénéités à $5,9 \times 10^{-12}$ s pour l' e_{aq}^- . (b) Redéploiement spatial des courbes d'iso-concentration suite à la prédominance de la diffusion sur les réactions de combinaison et de réaction à $1,4 \times 10^{-11}$ s.

(a) Appearance of zones of heterogeneities to 5.9×10^{-12} s for the e_{aq}^- . (b) Space redeployment of the curves of iso concentration following the prevalence of the diffusion on the reaction of combination and recombination to 1.4×10^{-11} s.

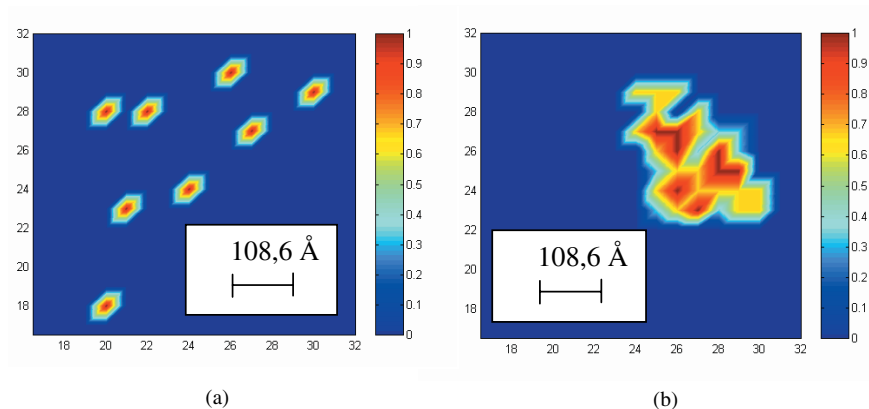


Figure 4 – (a) Apparition de zones d'hétérogénéités à $5,9 \times 10^{-12}$ s pour OH. (b) Redéploiement spatial des courbes d'iso-concentration suite à la prédominance de la diffusion sur les réactions de combinaison et de réaction à $1,4 \times 10^{-11}$ s.

(a) Appearance of zones of heterogeneities to 5.9×10^{-12} s for OH. (b) Space redeployment of the curves of iso concentration following the prevalence of the diffusion on the reaction of combination and recombination to 1.4×10^{-11} s.

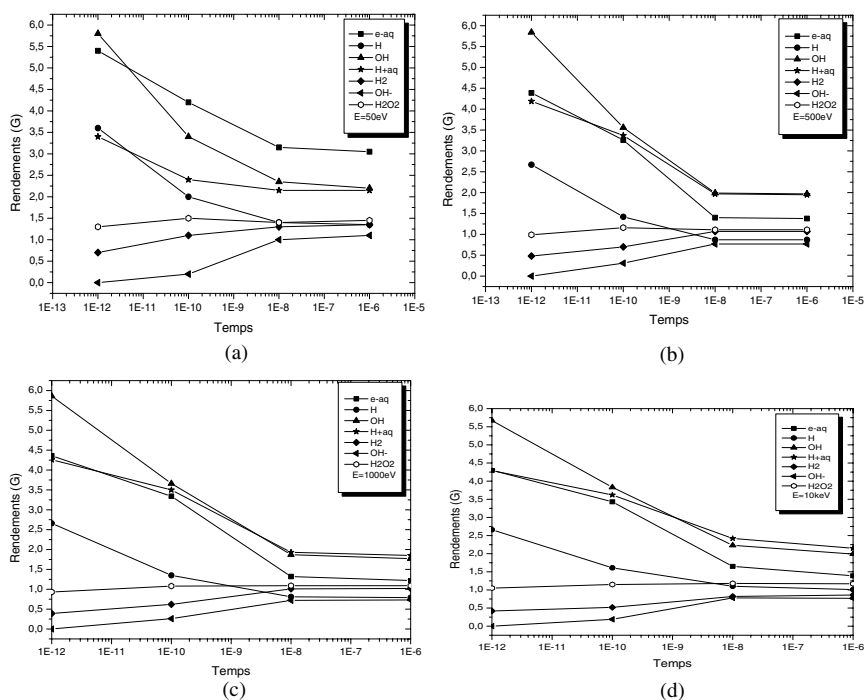


Figure 5 – Rendement des espèces radiolytiques en fonction du temps et de l'énergie des électrons incidents.

Yields of the radiolytic species as a function of time and of the energy of the primary electrons.

leurs participations dans de nombreuses réactions pour une énergie incidente de 278 eV en des temps correspondants à $5,9 \times 10^{-12}$ s et $1,4 \times 10^{-11}$ s et ce pour un pas spatial égal à 27,157 Å. Les gradients de concentration, importants en début de la phase chimique, tendent à disparaître avec le temps suite aux réactions de combinaison, de recombinaison et à la diffusion des différents radicaux considérés. Cela s'effectue en rapport avec les valeurs des constantes K et D délivrées dans les tableaux I et II.

5.2. Rendements radiochimiques

Nous déduisons à partir des concentrations, les rendements radiochimiques des espèces (e^-_{aq} , H, OH, H^+_{aq} , H_2 , H_2O_2) pour des temps compris entre 10^{-12} et 10^{-6} seconde et ce pour des électrons incidents d'énergie variant entre 50 eV et 10 keV (Fig. 5). Compte tenu des distributions initiales des espèces (e^-_{aq} , H, OH, H^+_{aq}), elles participent aux premières réactions de recombinaison entre radicaux primaires. Ces réactions sont nombreuses et sont à l'origine de la décroissance plus

APPLICATION D'UN MODÈLE DÉTERMINISTE

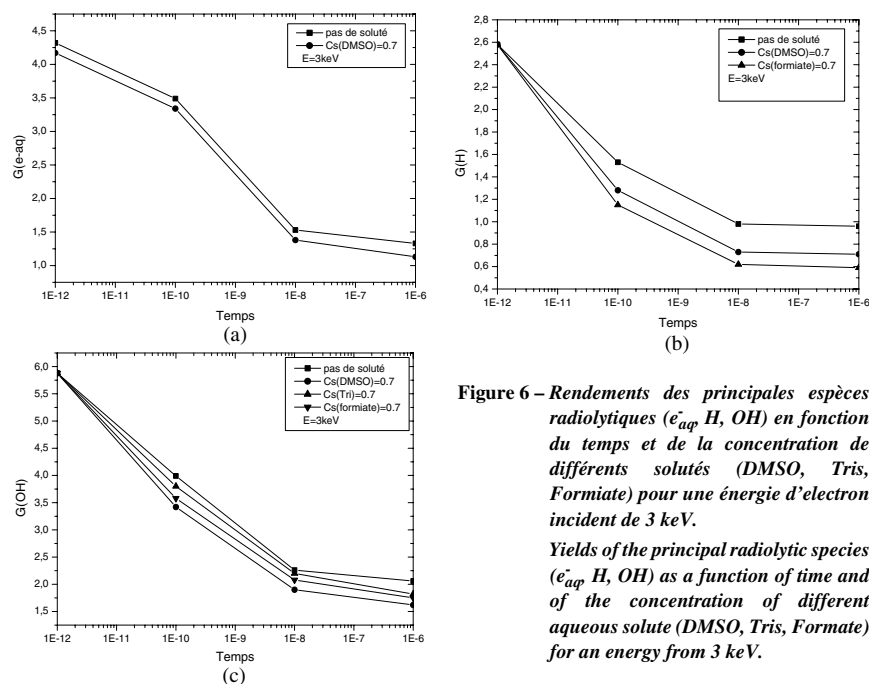


Figure 6 – Rendements des principales espèces radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH) en fonction du temps et de la concentration de différents solutés (DMSO, Tris, Formiate) pour une énergie d'électron incident de 3 keV.

Yields of the principal radiolytic species (e_{aq}^- , H, OH) as a function of time and of the concentration of different aqueous solute (DMSO, Tris, Formiate) for an energy from 3 keV.

ou moins rapide des radicaux (e_{aq}^- , H, OH, H_{aq}^+) et de l'apparition des molécules H_2 , H_2O_2 et OH^- . Dans la gamme d'énergie considérée (50 eV-10 keV), on peut remarquer que les rendements des produits H_2 , H_2O_2 et OH^- sont pratiquement indépendants de l'énergie initiale de l'électron incident, tandis que les rendements des radicaux e_{aq}^- , OH, H_{aq}^+ diminuent plus rapidement lorsque l'énergie augmente. Au-delà de 10^{-8} s, le processus de diffusion devient prépondérant si bien que globalement le rendement des espèces radiolytiques varie peu en fonction du temps et de l'énergie. En outre, nous présentons les variations des rendements de trois principales espèces radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH) en fonction du temps et paramétrés d'une part par l'énergie des électrons incidents, d'autre part par la concentration de trois solutés radio protecteurs : DMSO, Tris et Formiate (Fig. 6). Dans les trois cas de figures, on constate que pour des électrons incidents d'énergie égale à 3 keV, la confirmation de la décroissance des rendements en fonction du temps, et elle est d'autant plus accentuée pour les radicaux H et OH en présence de solutés radio protecteurs en particulier le DMSO. En ce qui concerne les dommages subis par la molécule d'ADN, on comptabilise une cassure simple brin directe ((CSB)_d) à chaque fois qu'un radical réagit avec une sous unité de celle-ci et une cassure simple brin indirecte ((CSB)_i) lorsque la réaction a lieu avec son enveloppe d'hydratation. Une cassure double brin est quant à elle définie par

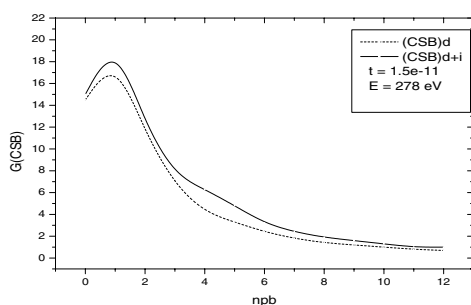


Figure 7 – Distribution spatiale des cassures simple brin dues à des électrons incidents d'énergie 278 eV et ce à $1,5 \times 10^{-11}$ seconde.

Spatial distribution of simple strand breaks due to primary electrons of energy equals to 278 eV and this at 1.5×10^{-11} second.

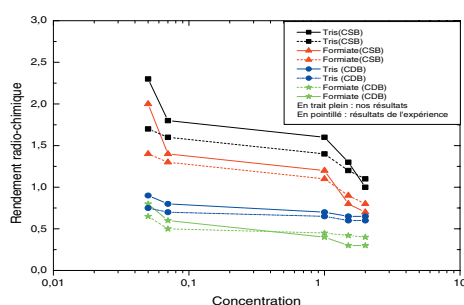


Figure 8 – Variations des rendements radiochimiques (G_{CSB} , G_{CDB}) des cassures simple et double brins dues à l'effet indirect à 10^{-8} s en fonction de la concentration des solutés (Tris et Formiate).

Variation of the yields (G_{CSB} , G_{CDB}) of the simple and double strand breaks due to the indirect effect to 10^{-8} s according to the concentration of the solutes (Tris and Formiate).

une rupture simple sur chaque chaîne de la double hélice, à l'intérieur d'une distance maximale de 10 paires de bases. C'est ainsi qu'en figure 7, on a une présentation des rendements des cassures simple brin, en fonction de l'éloignement du point d'impact initial de l'électron incident. Cette distance est quantifiée en nombre de paires de bases. On constate que l'effet direct prime sur l'effet indirect de production des cassures simple brin et que le maximum de la courbe résultante des deux effets est enregistré au voisinage immédiat du point d'impact de l'électron incident d'énergie égale à 278 eV et sa décroissance est assez rapide lorsqu'on s'éloigne de celui-ci. Pour des électrons incidents d'énergie égale à 278 eV, et à l'instant $t = 10^{-8}$ s, nous présentons en figure 8 une comparaison des rendements des cassures simple brin (CSB) et cassures double brin (CDB) issus de notre modèle et celui de la méthode de Monte Carlo du type au coup par coup (Demonchy, 1997) en fonction de la concentration des solutés radio protecteurs tels que le Tris et le Formiate. Alors qu'en figure 9, dans les mêmes conditions que celles évoquées pour la figure 8 ($E = 278$ eV, $t = 10^{-8}$ s), la comparaison des rendements des cassures simple et double brin est faite en fonction de la concentration du DMSO. On constate d'une part une concordance générale entre

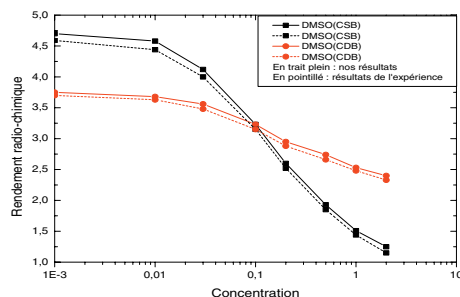


Figure 9 – Variations des rendements radiochimiques (G_{CSB} , G_{CDB}) des cassures simple et double brins dues à l'effet indirect à 10^{-8} s en fonction de la concentration du DMSO.

Variation of the yields (G_{CSB} , G_{CDB}) of the simple and double strand breaks due to the indirect effect to 10^{-8} s according to the concentration of the DMSO.

nos résultats et ceux obtenus par la méthode de Monte Carlo du type au coup par coup (Demonchy, 1997), d'autre part l'efficacité des éléments radio protecteurs se produit autour d'une concentration estimée à 0,7 mole par litre. En outre, la toxicité du DMSO se manifeste pour de très faibles concentrations par rapport à celles du Tris et du Formiate.

6. Conclusion et perspectives

Moyennant les données nécessaires à la simulation des dommages radio-induits par des électrons sur la molécule d'ADN par le biais de l'équation de diffusion, nous avons élaboré des logiciels en mesure de déterminer :

- les variations des concentrations et des rendements radiochimiques des principales espèces radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH, H_{aq}^+ , H_2 , H_2O_2 , OH^-) en fonction du temps et de l'énergie des électrons incidents ;
- l'influence des solutés radio protecteurs tels que le DMSO, le Tris et le Formiat sur les rendements des espèces radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH) en mesure de réagir avec les sous unités de la molécule d'ADN. En effet, pour l'espèce la plus réactive (OH) la décroissance est plus sensible lorsqu'on passe du Tris, vers le Formiat et le DMSO ;
- les rendements des cassures simple brin en fonction de la distance du point d'impact des électrons incidents, tout comme les rendements des cassures double brin en fonction de la concentration d'un soluté radio protecteur le DMSO.

Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par la méthode de Monte Carlo du type au coup par coup (Demonchy, 1997). En outre, nous montrons l'inefficacité des méthodes analytiques dans l'intervalle de temps [10^{-12} s, 10^{-6} s] où les concentrations des espèces radiolytiques sont très instables du fait des nombreuses réactions chimiques entre radicaux et sous unités de la molécule d'ADN.

Enfin, après avoir maîtriser les grandes lignes de notre problème, nous comptons avec l'avènement de l'outil informatique, non seulement tenir compte d'un nombre plus important de réactions chimiques, mais aussi adopter comme technique de résolution la méthode implicite. Celle-ci demeure la plus indiquée quant à la description de l'évolution des espèces radiolytiques, en ce sens que tous les termes composant le second membre de l'équation (4) sont pris à l'instant $t + \Delta t$.

En outre, nous comptons également prendre en considération l'intégration de l'iode-125 dans la structure de la molécule d'ADN et étudier l'effet de sa désintégration sur les dommages radio induits.

Annexe

A.1. Calcul des coefficients relatifs à l'équation (4)

Avant d'entamer la procédure de calcul des coefficients A_P , A_E , A_W , A_R , A_Q , A_S , A_N et K , il est utile de souligner la prise en compte des considérations suivantes :

- l'intégration par rapport au temps suppose que sur l'intervalle $[t, t + \Delta t]$, les grandeurs considérées prennent la valeur au temps $t + \Delta t$, c'est-à-dire :

$$\int_t^{t+\Delta t} C_{ip}(X_p, Y_p, Z_p, t) dt = [C_{ip}(X_p, Y_p, Z_p, t + \Delta t)] \Delta t = C_{ip} \Delta t ;$$

- pour la méthode semi-implicite, la concentration d'une espèce i à l'instant $t + \Delta t$ en un point P est une fonction :
 - des concentrations aux points E, W, R et Q à l'instant $t + \Delta t$,
 - des concentrations aux points S et N à l'instant t ;
- la méthode des différences centrées est utilisée pour exprimer que la concentration au niveau des interfaces des volumes élémentaires composants la grille tridimensionnelle, peut s'écrire en fonction des concentrations des points situés au centre de ces volumes. Ainsi, pour des points r et q situés respectivement aux milieux des segments PR et PQ on a les écritures suivantes :

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

- si $C_i(X, Y, Z, t)$ vérifie l'équation (3) pour toute fonction test $W(X, Y, Z, t)$ alors les équations (1) et (3) sont équivalentes ou, en d'autres termes, elles admettent la même solution. Mais si $C_i(X, Y, Z, t)$ vérifie l'équation (3) pour un ensemble « suffisamment vaste » de fonctions $W(X, Y, Z, t)$ indépendantes, alors $C_i(X, Y, Z, t)$ est une solution approchée de l'équation (1). La fonction test $W(X, Y, Z, t)$ étant choisie égale à l'unité (méthode des éléments finis continus).

À la lumière des considérations ci-dessus évoquées, et sachant que les variables X , Y , Z et t sont indépendantes, l'intégration de l'équation (3) est menée comme suit.

A.1.1. Intégration du premier membre de l'équation (3)

Le volume élémentaire de centre P étant entouré de volumes centrés aux points E, W, R, Q, S et N (Fig. 1), les bornes d'intégrations sont $[t ; t + \Delta t]$ pour l'intervalle de temps, $[X_P - \Delta X/2 ; X_P + \Delta X/2]$ selon l'axe XX' , $[Y_P - \Delta Y/2 ; Y_P + \Delta Y/2]$ selon l'axe YY' , $[Z_P - \Delta Z/2 ; Z_P + \Delta Z/2]$ selon l'axe ZZ'

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

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

C_{iP}^0 représente la concentration de l'espèce i au point P à l'instant t .

A.1.2. Intégration du second membre de l'équation (4)

$$\iiint (D_i \nabla^2 C_i + F) dXdYdZdt = D_i \left[\iiint D_i \nabla^2 C_i dXdYdZdt \right] + \iiint F dXdYdZdt.$$

A.1.2.1 Intégration de l'expression $D_i \nabla^2 C_i$

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

Intégrons terme à terme :

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

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

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

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

$$D_i \iiint \frac{\partial^2 C_i}{\partial X^2} dXdYdZdt = \frac{D_i \Delta Y \Delta Z \Delta t}{\Delta X} (C_{iR} + C_{iQ} - 2C_{iP}).$$

La même démarche conduit au calcul des intégrations des composantes du laplacien selon les directions YY' et ZZ'

$$D_i \iiint \frac{\partial^2 C_i}{\partial Y^2} dXdYdZdt = \frac{D_i \Delta X \Delta Z \Delta t}{\Delta Y} (C_{iE} + C_{iW} - 2C_{iP}),$$

$$D_i \iiint \frac{\partial^2 C_i}{\partial Z^2} dXdYdZdt = \frac{D_i \Delta X \Delta Y \Delta t}{\Delta Z} (C_{iS} + C_{iN} - 2C_{iP}).$$

A.1.2.2 Intégration du terme source F

$$\iiint (F) dXdYdZdt = F_P^0 \Delta X \Delta Y \Delta Z \Delta t$$

où F_P^0 est le terme source au point P à l'instant t .

En égalisant les résultats de l'intégration des deux membres de l'équation (3) on obtient :

$$\Delta X \Delta Y \Delta Z (C_{iP} - C_{iP}^0) = \frac{D_i \Delta Y \Delta Z \Delta t}{\Delta X} (C_{iR} + C_{iQ} - 2C_{iP}) + \frac{D_i \Delta X \Delta Z \Delta t}{\Delta Y} (C_{iE} + C_{iW} - 2C_{iP})$$

$$+ \frac{D_i \Delta X \Delta Y \Delta t}{\Delta Z} (C_{iS} + C_{iN} - 2C_{iP}) + F_P^0 \Delta X \Delta Y \Delta Z \Delta t$$

où F_P^0 est le terme source au point P pris à l'instant t tel qu'il est défini par l'équation (2).

En divisant les deux membres de l'équation algébrique ainsi obtenue par t , et en regroupant au premier membre les termes en C_{iP} on obtient :

$$\left[\frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + 2D_i \left(\frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} + \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} + \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} \right) \right] C_{iP} = D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} C_{iE} + D_i \frac{\Delta X \Delta Z}{\Delta Y} C_{iW} + D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} C_{iR} + D_i \frac{\Delta Y \Delta Z}{\Delta X} C_{iQ} + D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} C_{iS}^0 + D_i \frac{\Delta X \Delta Y}{\Delta Z} C_{iN}^0 + \left(\frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} C_{iP}^0 + \Delta X \Delta Y \Delta Z F_P^0 \right).$$

En comparant cette équation algébrique avec l'équation (4), on peut déduire les expressions des différents coefficients :

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

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

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

$$A_P = \frac{\Delta X \Delta Y \Delta Z}{\Delta t} + 2(A_E + A_R + A_S)$$

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

C_{iP}^0 est la concentration de l'espèce i au point P à l'instant t ; F_P^0 est le terme source au point P à l'instant t .

A.2 Résolution du système d'équations algébriques

La transposition des termes $A_E C_{iE}$, $A_W C_{iW}$, $A_R C_{iR}$ et $A_Q C_{iQ}$ au premier membre de l'équation algébrique permet d'écrire :

$$A_P C_{iP} - A_E C_{iE} - A_W C_{iW} - A_R C_{iR} - A_Q C_{iQ} = A_S C_{iS}^0 - A_N C_{iN}^0 + K.$$

En élargissant les calculs à tous les volumes élémentaires de la grille, on obtient un système à matrice tridiagonale par blocs, dont la résolution peut être envisagée

par la méthode de Thomas généralisée au calcul matriciel

$$\begin{bmatrix} b_1 & c_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_2 & b_2 & c_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ & a_3 & b_3 & c_3 & 0 & 0 & 0 \\ & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & a_i & b_i & c_i & 0 \\ & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_n & b_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ X_3 \\ \vdots \\ X_i \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ Y_3 \\ \vdots \\ Y_i \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix}.$$

Les éléments a_i , b_i et C_i sont des matrices d'ordre m qu'on peut définir de la manière suivante :

$$[a_i] = \begin{bmatrix} A_{Qi1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{Qi2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{Qi3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A_{Qij} & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{Qim} \end{bmatrix}$$

$$[b_i] = \begin{bmatrix} A_{pi1} & A_{Ei1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ A_{Wi2} & A_{pi2} & A_{Ei2} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{Wi3} & A_{pi3} & A_{Ei3} & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & A_{Wij} & A_{pij} & A_{Eij} & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{Wim} & A_{pim} \end{bmatrix}$$

$$[c_i] = \begin{bmatrix} A_{Ri1} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{Ri2} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{Ri3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & A_{Rij} & 0 & 0 \\ \vdots & & & & & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & A_{Rim} \end{bmatrix} .$$

Les vecteurs X_i et Y_i sont des vecteurs colonnes à m composantes. Il est par ailleurs simple de constater que l'inexistence des matrices a_1 et C_n est une conséquence logique des conditions aux limites relatives à la grille tridimensionnelle.

La résolution du système à matrice tridiagonale par bloc est effectuée par la méthode de Thomas généralisée au calcul matriciel. En effet, le calcul des concentrations au niveau de tous les points d'un plan donné de la grille se fait selon un algorithme appelé T.D.M.A. (tridiagonale-Matrice-Algorithm) dont le sommaire est comme suit.

A.2.1 Triangulation de la matrice tridiagonale

$$[\delta_1] = [b_1]^{-1} [c_1]$$

$$[\beta_1] = [b_1]^{-1} [Y_1]$$

$$[\delta_i] = [[b_i] [a_i] [\delta_{i-1}]]^{-1} [c_i] ; i = 2, n - 1$$

$$[\beta_i] = [[b_i] [a_i] [\delta_{i-1}]]^{-1} [Y_i] - [a_i][\beta_{i-1}] ; i = 2, n.$$

A.2.2 Résolution du système à matrice bidiagonale

$$[X_n] = [\beta_n]$$

$$[X_i] = [\beta_i] - [\delta_i] [X_{i+1}] ; i = n - 1, 1, -1.$$

RÉFÉRENCES

- Beaudré A. (1988) *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.
- Boumahrat M., Gourdin A. (1983) *Méthodes numériques appliquée*, Alger, OPU.
- Burns W.G., May R., Baverstock K.F. (1981) Oxygen as a product of water radiolysis in LET tracks. The origin of the hydroperoxyl radical in water radiolysis, *Radiat. Res.* **86**, 1-19.

- Chatwiti A. (1988) *Étude de l'évolution temporelle des électrons dans un gaz faiblement ionisé*, Thèse de doctorat d'Etat, n°1381, Toulouse.
- Demonchy M. (1997) *Modélisation de l'effet primaire des rayonnements sur l'ADN dans son environnement*, Thèse de doctorat d'Université, n° 2680, CPAT de toulouse.
- Hill M.A., Smith F.A. (1994) *Calculation of initial and primary yields in the radiolysis of water*, *Radiat. Phys. Chem.* **43**, 265-280.
- Mozumder A., Magee J.L. (1973) A simplified approach to diffusion controlled electron at times greater than 200 ps, *J. Phys. Chem.* **77**, 1838-1843.
- Patankar S.V. (1983) *Numerical heat transfer and fluid flow*. McGraw-Hill, Paris.
- Saifi A. (1991) *Application de l'approche déterministe à l'étude sur ordinateur des processus radiolytiques induits dans l'eau par des électrons*, Thèse de doctorat d'université, n° 915, Toulouse.
- Saifi A. (1995) Résolution de l'équation de diffusion par une méthode semi-implicite. Application au cas de la radiolyse de l'eau par des électrons, *Radioprotection* **30**, 557-573.
- Terrissol M., Demonchy M., Pomplum E. (1997) A new approach of radiation transport in the complex DNA environment, Microdosimetry, an interdisciplinary approach, D.T. Goodhead, P. O'Neil, H.G. Menzel, Eds., pp. 15-18. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- Zaider M., Brenner D.J. (1984) On the stochastic treatment of fast chemical reactions, *Rad. Res.* **100**, 245-256.
- Zienkiewicz O.C. (1988) *La méthode des éléments finis*. McGraw-Hill, UK.