

Quantification des cassures simple et double brin suite à la désintégration de l'iode-125 *in situ* dans la fibre chromosomique

H. OUDIRA¹, A. SAIFI¹

(Manuscrit reçu le 22 juillet 2009, accepté le 25 novembre 2009)

RÉSUMÉ L'objectif principal de cette étude est de comparer les rendements radiochimiques des cassures simple et double brin (CSB et CDB) générées au niveau des hélices de la molécule d'ADN, suite à la prise en compte de deux spectres électroniques de désintégration de l'iode-125. En effet, l'emploi combiné de la méthode de Monte Carlo du type au coup par coup et de l'équation de diffusion $\left(\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + S\right)$ permet de simuler le transport des électrons, et les réactions chimiques dues à la diffusion des entités créées tout au long des processus physico-chimique et chimique considérés (e_{aq}^- , H, OH, H₂, H₂O₂, et H₃O⁺). Nous tenons compte dans cette étude d'un modèle d'ADN complexe (nucléosome) et de son enveloppe d'hydratation, tout comme nous tenons compte également de l'effet radio-protecteur des inhibiteurs tels que le formiate (formiate de sodium, HCOO⁻). En outre, la comparaison de nos résultats à ceux obtenus par d'autres modèles, met en évidence d'une part une concordance certaine et d'autre part le pouvoir d'adaptation des codes élaborés à différents modèles d'ADN.

ABSTRACT Quantification of the simple and double strand breaks following the disintegration of iodine-125 *in situ* in chromosomal fiber.

The principal objective of this study is to compare the radiochemical yields of the simple and double strand breaks (CSB and CDB) generated in the propellers of the molecule of DNA, following the taking in consideration of two electronic spectra of disintegration of iodine-125. Indeed, the combined use of the Monte Carlo method of the type step by step and the equation of diffusion $\left(\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + S\right)$ makes it possible to simulate the transport of the electrons, and the chemical reactions due to the diffusion of the entities created throughout the physico-chemical and chemical process considered (e_{aq}^- , H, OH, H₂, H₂O₂, and H₃O⁺). In this study, we take in consideration a complex model of DNA (nucleosome) and its envelope of hydration like we also take in consideration of the radio-protector effect of the inhibitors such as the Formiat (Formiat the sodium, HCOO⁻). Moreover, the comparison of our results to those obtained by other models, highlights on one hand an unquestionable agreement and on the other hand the power and the capacity of adaptation of the codes worked out to various models of DNA.

Keywords: Yield / CSB / CDB / disintegration / iodine-125 / electronic spectrum

¹ Faculté des sciences de l'ingénieur de l'Université de Constantine, Constantine, Algérie.

1. Introduction

L'application de radionucléides tel que l'iode-125 à l'échelle cellulaire connaît un intérêt certain tant sur le plan thérapeutique que pour celui du radio-diagnostique dans la mesure où l'on dispose d'une part de ses propriétés de pourvoyeurs prolifiques d'électrons de faible énergie, d'autre part sa mise en place soit de façon directe par incorporation d'un nucléoside marqué (iododesoxyuridine ^{125}IdU) soit par l'intermédiaire de biomolécules ou protéines qui se fixent sur certaines séquences de l'ADN (Nikjoo *et al.*, 1999). En outre, l'étude de la phase chimique, suite à l'irradiation d'un modèle d'ADN linéaire par un faisceau d'électrons, par la méthode de Monte Carlo du type au coup par coup (Djamai *et al.*, 2008) et par l'approche déterministe symbolisée par l'équation de diffusion (Oudira *et al.*, 2008), nous a montré d'une part, une concordance certaine des rendements radiochimiques des principales espèces (e_{aq}^- , H, OH) à l'origine des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN, d'autre part la prépondérance en termes de temps de calcul machine de la méthode déterministe. De ce fait, l'emploi combiné des deux approches offre la possibilité de considérer un modèle supérieur d'ADN (le nucléosome) que l'on soumet à l'action des électrons issus de la décroissance d'une source interne d'iode-125.

Les processus d'interaction dont on a tenu compte lors de l'étude des phases physique et physico-chimique sont :

- ionisation,
- excitation,
- choc élastique,
- vibration,
- rotation.

Pour les 30 000 décroissances considérées, le logiciel mis au point, calcule à chaque fois le nombre de molécules d'inhibiteurs à rajouter pour obtenir une concentration donnée de DMSO, tris ou formiate. Il est en outre, pris compte du degré d'hydratation Γ des sous unités de la molécule d'ADN dans la quantification des dommages enregistrés.

2. Description du modèle

Dans cette étude, nous sommes placés dans les mêmes conditions de travail que Vrigneaud (2000), à savoir la prise en compte d'un nucléosome de rayon 45 Å et de pas 27 Å. Il est constitué de 171 paires de bases qui s'enroulent sur 2 tours d'un cylindre de rayon 33 Å, représentant l'octamère d'histones. Il forme un disque de diamètre de 114 Å et d'épaisseur totale de 73 Å.

Pour optimiser l'utilisation de l'espace mémoire informatique, nous avons simplifié les calculs en considérant une séquence répétitive de 10 paires de bases AGTACGTACG.

Pour les besoins de la phase chimique, traitée par l'approche déterministe, c'est-à-dire lors de l'introduction de la notion de concentration des espèces radiolytiques, nous avons circonscrit le nucléosome considéré dans une grille cubique subdivisée en volumes élémentaires d'arrête de 10 Å (soit un total de 200 cubes élémentaires selon chacune des 3 directions de l'espace).

3. Modèles mathématiques

3.1. Modèle Stochastique de Monte Carlo

La méthode de Monte Carlo du type au coup par coup (Terrissol et Pomplum, 1994) est parfaitement adaptée à l'étude des phases physique et physico-chimique de l'évaluation de l'énergie déposée au niveau du volume cible, dans la mesure où l'on tient compte du trajet λ que peut parcourir un électron dans un milieu polyatomiques et de la probabilité d'interaction avec une entité donnée

$$\lambda = -\overline{\lambda(E)} \log R \quad (1)$$

$\overline{\lambda(E)}$ est le parcours moyen et est donné par la relation :

$$\overline{\lambda(E)} = \frac{1}{\sum_{ij} N_i \sigma_{ij}(E)} \quad (2)$$

où R est un nombre aléatoire équidistribué entre 0 et 1 ; N_i est le nombre d'atomes ou de molécules de type i par unité de volume ; $\sigma_{ij}(E)$ 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

$$P_i = \sigma_i(E) N_i \overline{\lambda(E)} \quad (3)$$

P_i est la probabilité pour qu'une particule incidente interagisse avec un atome ou une molécule du i -ème constituant, sachant qu'il y a interaction.

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

$$P_{ij} = \frac{\sigma_{ij}(E)}{\sum_{l=1}^k \sigma_{il}(E)} \quad (4)$$

Lors de la simulation, le point d'interaction étant fixé, on aura une interaction avec le i -ème constituant si i vérifie :

$$\sum_{l=1}^{i-1} P_l < R_1 \leq \sum_{l=1}^i P_l \quad (5)$$

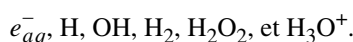
et l'interaction sera du type j sur le i -ème constituant si j vérifie :

$$\sum_{l=1}^{j-1} P_{il} < R_2 \leq \sum_{l=1}^j P_{il} \quad (6)$$

R_1 et R_2 sont des nombres aléatoires équidistribués entre 0 et 1.

À la fin de l'étape physique (10^{-15} seconde), les molécules irradiées se trouvent dans un état excité ou ionisé (Démonchy, 1997) dont le devenir est tiré au sort suivant les probabilités indiquées précédemment.

À 10^{-12} seconde, la trace électronique produit dans son voisinage des espèces chimiques telles que :



En ce qui concerne, les sections efficaces des molécules d'intérêt biologique, on a adopté la correction introduite par Laverne et Pimblott (1997)

$$\sigma_{ADN} = \frac{A_{ADN}}{A_{eau}} \sigma_{eau} \quad (7)$$

où A_{ADN} et A_{eau} sont respectivement les masses molaires de l'ADN et de l'eau.

Chaque atome de l'ADN est différencié des autres atomes par introduction d'une grandeur empirique dite rayon de Van der Waals (R_{VDW}). La section efficace totale σ_i d'un atome de rayon de VDW R_{VDW} s'écrit :

$$\sigma_i(E) = \frac{R_{VDW}^i}{\sum_{Base} R_{VDW}^i} \frac{A_{Base}}{A_{eau}} \sigma_{eau}(E). \quad (8)$$

Ainsi, nous avons exploité les rayons de VDW présenté par Burkert et Allinger (1982) pour la simulation du transport des électrons dans le milieu biologique.

3.2. Modèle déterministe basé sur l'équation de diffusion

Pour réduire le temps de calcul machine, relatif à l'étude de la phase chimique, nous avons opté pour une approche déterministe basée sur la résolution de l'équation de diffusion (Saifi, 1995)

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_i \nabla^2 C_i + S \quad (9)$$

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 (cm^2s^{-1}) de l'espèce de type i ; s 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 la production de l'espèce de type i :

$$S = \left(\sum_w k_{iw} C_w + \sum_l \sum_j k_{lj} C_l C_j \right) - \left(k_i C_i + \sum_j k_{ij} C_i C_j \right) \quad (10)$$

$k_{iw} C_w$, $k_{lj} C_l C_j$ 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 $k_{ij} C_l C_j$ 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 $\text{dm}^3\text{mole}^{-1}\text{s}^{-1}$.

L'intégration des espèces radiolytiques issues des phases précédemment évoquées dans des volumes élémentaires est nécessaire pour introduire le concept de concentration. Aussi, nous accordons une attention particulière au calcul du pas spatial Δx dont la valeur est relatée au pas temporel Δt pour assurer la stabilité des solutions de l'équation de diffusion, respecter l'équilibre électronique du milieu autant que cela est possible, et tenir compte de l'énergie des électrons issus de la désintégration de l'iode-125. Cette relation fait intervenir la constante de diffusion D de la particule la plus rapide (H_{aq}^+) :

$$\Delta t \leq \frac{(\Delta x)^2}{6D}. \quad (11)$$

L'objectif de la discrétisation est donc d'aboutir à des équations algébriques du type :

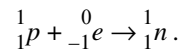
$$A_P C_{iP} = A_E C_{iE} + A_W C_{iW} + A_R C_{iR} + A_Q C_{iQ} + A_S C_{iS} + A_N C_{iN} + k. \quad (12)$$

Les coefficients A_P , A_E , A_W , A_R , A_Q , A_S et A_N sont déterminés en fonction du coefficient de diffusion, du pas Δx , de Δt et des concentrations initiales des particules présentes lors de la phase physico-chimique (Saifi, 1995).

4. Données du problème à résoudre

4.1. Spectres de désintégration de l'iode-125

Comme on peut le voir sur la figure 1, la décroissance de l'iode-125 s'effectue en deux étapes. D'abord un électron du cortège électronique est intégré par le noyau de l'iode-125 selon la réaction nucléaire suivante :



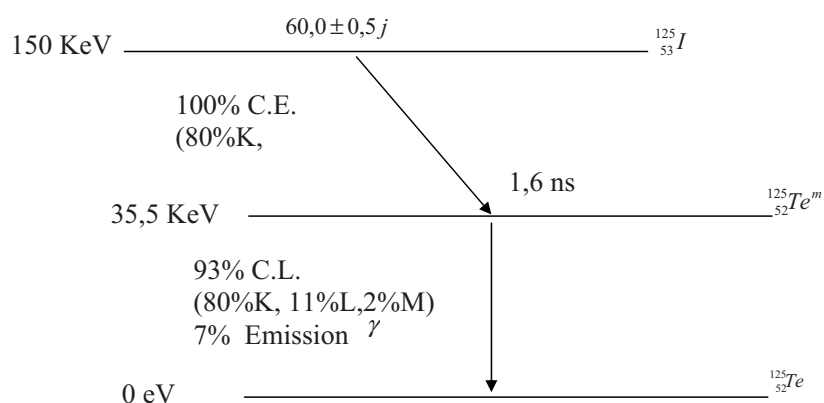


Figure 1 – Schéma de décroissance de l'iode-125.
Decrease's diagram of iodine-125.

Un neutrino est émis, on dit alors qu'il y a capture électronique (CE) et le noyau de tellure-125 produit est dans un état métastable d'énergie 35,3 keV. La décroissance du noyau fils se poursuit dans 93 % des cas par conversion interne, c'est-à-dire par l'éjection d'un électron ayant absorbé l'énergie d'un photon γ de désexcitation. Le grand nombre de combinaisons possibles d'électrons impliqués dans une transition (radiative ou par électrons Auger) fait qu'un éventail de chemins de désexcitation existe. La méthode de Monte Carlo permet de suivre pas à pas, en accord avec les probabilités, la réorganisation électronique de l'atome de Te-125. Il en découle que d'une désintégration à l'autre, le nombre d'électrons émis et l'énergie libérée varient. C'est pourquoi, les notions de fréquence par désintégration et de fréquence pour un nombre donné de décroissances sont introduites pour déduire un nombre moyen d'électrons émis et l'énergie libérée par désintégration. Pour ce qui concerne cette étude nous avons considéré les spectres électroniques de Charlton et Humm (1985) et Pomplun *et al.* (1987) pour simuler les processus physiques primaires liés aux phases physique et physico-chimique (ionisation, excitation, ...). Dans le premier cas, pour 30 000 décroissances, nous notons une moyenne de $13,3 \pm 3,5$ électrons émis et une énergie libérée de 19,6 keV par désintégration, alors que dans le second cas sur 10 000 décroissances, on a une moyenne de $14,6 \pm 4,1$ électrons émis et une énergie libérée de 18,4 keV.

Pour refléter les protocoles expérimentaux, l'iode-125 est incorporé en remplaçant le groupement méthyle d'une thymine quelconque du nucléosome considéré. Ainsi, pour chaque désintégration, tous les électrons émis considérés sont traités comme s'ils provenaient d'un même électron initial.

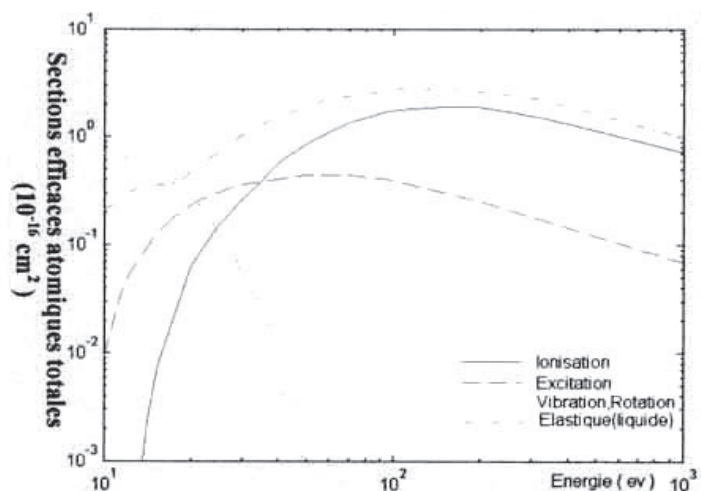


Figure 2 – Sections efficaces atomiques totales entre 10 et 1000 eV.

Total atomic effective sections between 10 and 1000 eV.

4.2. Sections efficaces atomiques totales et différentielles

Les sections efficaces régissant les différentes interactions sont le fondement de la méthode développée. C'est pourquoi nous avons accordé une attention particulière à la recherche de ces données et/ou à leur calcul. Pour simuler les processus d'ionisation et d'excitation dans l'eau liquide durant les phases physique et physico-chimique, nous avons utilisé les sections efficaces totales de Dingfelder *et al.* (1988). En dessous de 50 eV, les excitations vibrationnelles et rotationnelles sont prises en compte grâce aux données de Michaud dans la glace (Michaud et Sanchel, 1987). Dans le cas de chocs élastiques, les sections efficaces totales sont celles obtenues à partir de la formule de Mott-Dirac dans le cadre du modèle de Massey, entièrement décrit par Terrissol et Beaudré (1990) et ce jusqu'à une limite inférieure de 50 eV. Aux énergies inférieures, le raccordement est effectué avec les données de Michaud et Sanchel (1987). L'ensemble de ces données est regroupé en figure 2.

Pour calculer la perte d'énergie lors d'un choc élastique, nous avons utilisé la section efficace différentielle de Mott-Dirac (Terrissol et Beaudré, 1990), tandis que pour les chocs inélastiques nous avons eu recours aux sections efficaces macroscopiques différentielles de Dingfelder relatives à des électrons non relativistes. Les pertes d'énergie dues aux excitations vibrationnelles sont calculées à partir des données de Michaud et Sanchel (1987). En figure 3, nous

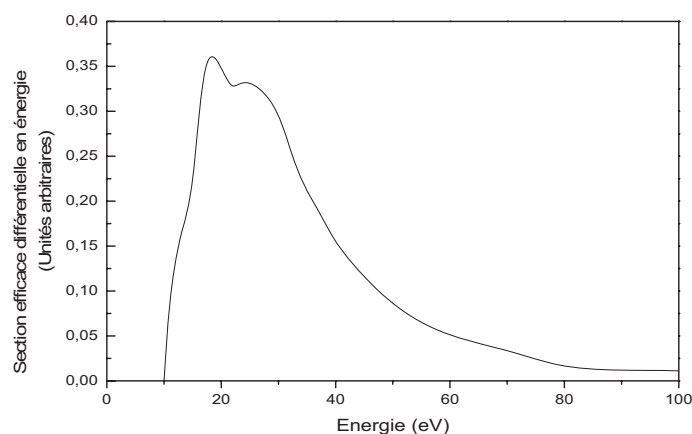


Figure 3 – Échantonnage de la section efficace différentielle en énergie.
 Echantonnage of the différentielle effective section in energy.

donnons une représentation de la section efficaces différentielle en énergie à partir des modèles et formules ci-dessus évoqués.

4.3. Coefficients de diffusion et réactions chimiques

Les espèces radiolitiques créées diffusent et réagissent avec les molécules d'intérêt biologique. Les valeurs des coefficients de diffusion et des constantes de vitesse de réaction sont celles données par Vrigneaud (2000) et exposées aux niveaux des tableaux I et II.

L'ADN et les molécules d'eau cristalline constituant sa première enveloppe d'hydratation ne diffusent pas. Les deux espèces les plus réactives (H, OH) peuvent néanmoins réagir avec l'ADN selon les réactions décrites aux tableaux III et IV, conduisant à une chaîne complexe de réactions chimiques en fonction du temps. Dans ces deux tableaux (III et IV), le terme « Ribose » désigne le groupe « désoxyribose-monophosphate », c'est-à-dire que la réaction sera traitée de la même façon avec la molécule de désoxyribose qu'avec le groupement phosphate du nucléotide.

Les coefficients de réaction entre les sous-unités de l'ADN et les radicaux sont donnés par Buxton *et al.* (1988). Ils permettent de calculer empiriquement les coefficients de réaction entre les molécules d'eau cristalline liées à l'ADN et les radicaux. En effet, en fonction de sa proximité à l'ADN chaque atome des molécules d'eau est relié à une sous-unité (désoxyribose-monophosphate ou base).

TABLEAU I
Constantes de diffusion des 11 espèces considérés, 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} cm^2s^{-1})	D_m (10^{-5} cm^2s^{-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 \cdot	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

Quand une sous-unité de l'ADN ou une molécule d'eau liée à une sous-unité de l'ADN réagit avec un radical, elle est transformée en produit « neutralisé » qui ne peut réagir une seconde fois et on comptabilise une cassure simple brin. L'indice n affectant les sous-unités de l'ADN exprime cette neutralité, signalée d'ailleurs dans les tableaux III et IV

5. Mise en forme informatique

La simulation des processus de diffusion et de réaction des espèces radiolytiques jusqu'à un temps noté t_{max} est donnée en figure 4. En effet, un programme principal faisant appel à trois sous-programmes de discrétisation spatiale, de calcul des concentrations et des rendements, et de compression du système considéré est mis au point.

Le sous-programme de discrétisation spatiale se base sur les coordonnées cartésiennes des ionisations enregistrées lors des phases physique et physico-chimique pour déterminer le pas spatial Δx et par suite les concentrations initiales des espèces radiolytiques, des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN à l'instant 10^{-12} seconde. Une cassure simple brin est comptabilisée à chaque fois qu'il y a rupture de chaîne, tandis qu'une cassure double brin est définie par une rupture simple sur chaque chaîne de la double hélice, à l'intérieur d'une distance maximale de 10 paires de bases.

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

Le sous-programme de calcul des concentrations et des rendements radiochimiques débute par l'évaluation des coefficients de l'équation (12), sur la base d'un pas spatial Δx et d'un pas temporel Δt vérifiant la relation (11). Comme on le montrera au paragraphe 6, les rendements des trois principales espèces

TABLEAU III

Réaction chimiques entre l' e_{aq}^- , H, OH et les différents composants de l'ADN et leur coefficients de réaction K (en $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) donné par Buxton *et al.* (1988).

Chemical reaction between e_{aq}^- , H, OH and various components of the ADN and their coefficients of reaction K (in $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) given by Buxton *et al.* (1988).

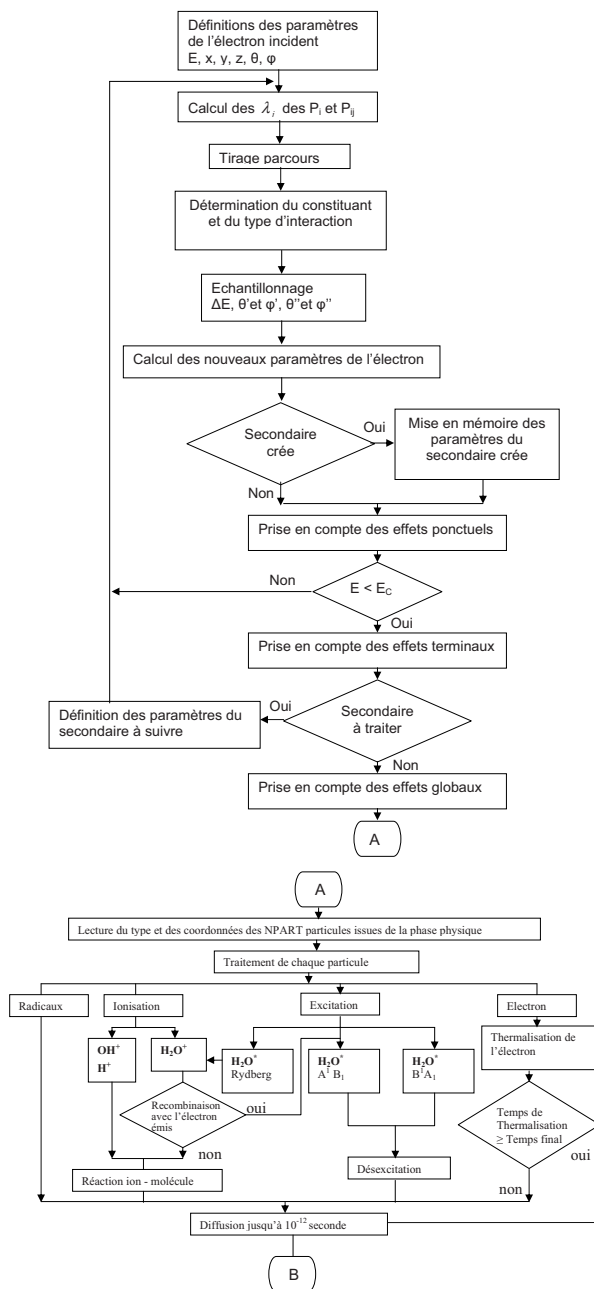
Réactions chimiques	K ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$)
$e_{aq}^- + \text{ribose} \rightarrow \text{ribose}^n$	10^7
$e_{aq}^- + \text{adénine} \rightarrow \text{adénine}^n$	9×10^9
$e_{aq}^- + \text{cytosine} \rightarrow \text{cytosine}^n$	$1,3 \times 10^{10}$
$e_{aq}^- + \text{guanine} \rightarrow \text{guanine}^n$	$1,4 \times 10^{10}$
$e_{aq}^- + \text{thymine} \rightarrow \text{thymine}^n$	$1,8 \times 10^{10}$
H + ribose \rightarrow ribose ⁿ	$2,9 \times 10^7$
H + adénine \rightarrow adénine ⁿ	10^8
H + cytosine \rightarrow cytosine ⁿ	$9,2 \times 10^7$
H + guanine \rightarrow guanine ⁿ	0
H + thymine \rightarrow thymine ⁿ	$5,7 \times 10^8$
OH + ribose \rightarrow ribose ⁿ	$1,8 \times 10^9$
OH + adénine \rightarrow adénine ⁿ	$6,1 \times 10^9$
OH + cytosine \rightarrow cytosine ⁿ	$6,1 \times 10^9$
OH + guanine \rightarrow guanine ⁿ	$9,2 \times 10^9$
OH + thymine \rightarrow thymine ⁿ	$6,4 \times 10^9$

TABLEAU IV

Réactions chimiques entre l' e_{aq}^- , le radical OH et les molécules d'eau de l'hydratation des différents composants de l'ADN. Leurs coefficients de réaction K exprimé en $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ est calculé empiriquement à partir des données de Buxton *et al.* (1988).

Chemical reactions between e_{aq}^- , radical OH and water's molecules of the hydration of the various components of the ADN. Their coefficients of reaction K expressed in $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ is calculated empirically starting from the data of Buxton *et al.* (1988).

Réactions chimiques	K ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$)
$e_{aq}^- + \text{WA-ribose1} \rightarrow \text{wa-ribose1}^n$	$0,5 \times 10^7$
$e_{aq}^- + \text{WA-ribose2} \rightarrow \text{wa-ribose2}^n$	$0,5 \times 10^7$
OH + WA-ribose1 \rightarrow wa-ribose1 ⁿ	$1,2 \times 10^9$
OH + WA-adénine1 \rightarrow wa-adénine1 ⁿ	$4,1 \times 10^9$
OH + WA-cytosine1 \rightarrow wa-cytosine1 ⁿ	$4,1 \times 10^9$
OH + WA-guanine1 \rightarrow wa-guanine1 ⁿ	$6,1 \times 10^9$
OH + WA-thymine1 \rightarrow wa-thymine1 ⁿ	$4,3 \times 10^9$
OH + WA-ribose2 \rightarrow wa-ribose2 ⁿ	$0,6 \times 10^9$
OH + WA-adénine2 \rightarrow wa-adénine2 ⁿ	2×10^9
OH + WA-cytosine2 \rightarrow wa-cytosine2 ⁿ	2×10^9
OH + WA-guanine2 \rightarrow wa-guanine2 ⁿ	$3,1 \times 10^9$
OH + WA-thymine2 \rightarrow wa-thymine2 ⁿ	$2,1 \times 10^9$



QUANTIFICATION DES CASSURES SIMPLE ET DOUBLE BRIN

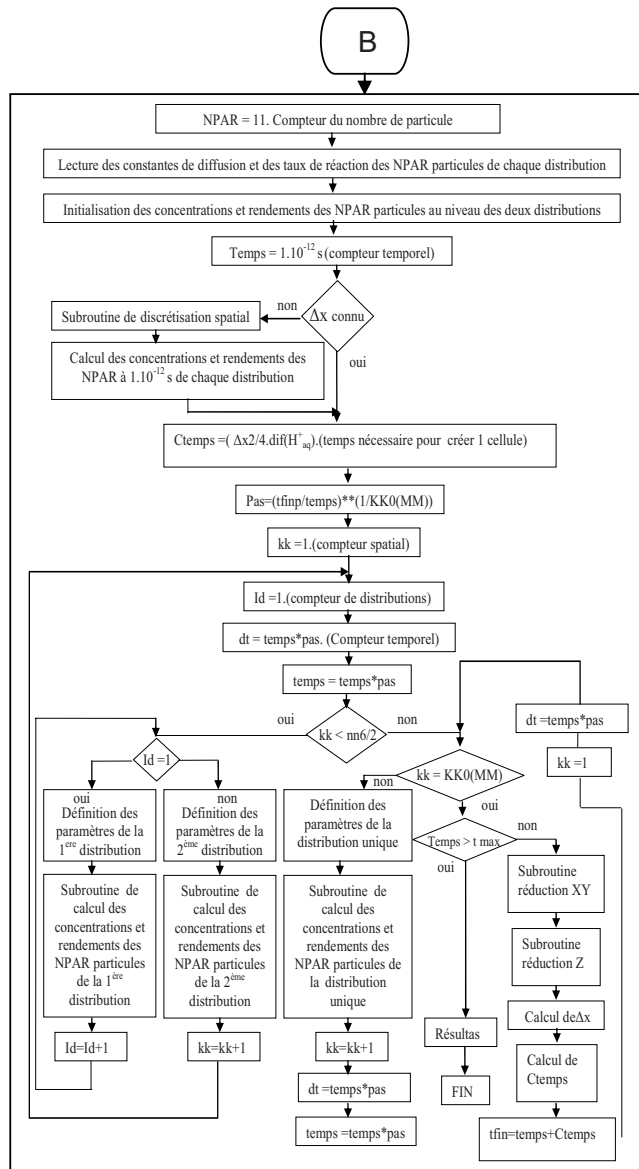


Figure 4 – Organigramme générale de calcul des rendements radiochimique des espèces radiolytiques des CSB et CDB.

General diagram of calculation of the yields of the species radiolytics of the CSB and CDB.

radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH) constituent des réponses oscillantes lorsque Δt n'est pas en adéquation avec, d'une part la prise en compte de l'ensemble des réactions chimiques des espèces radiolytiques en début de la phase chimique, et d'autre part avec l'évolution de l'espèce ayant la plus grande constante de diffusion (H_{aq}^+) en fin de cette même étape. Bien que les réactions chimiques de l'électron aqueux (e_{aq}^-) avec l'ADN soient faibles (réactions indiquées en début des Tabs. III et IV), elles demeurent essentielles dans la production des espèces H et OH, lesquelles espèces sont déterminantes dans le calcul des rendements des cassures simple et double brin de l'ADN. Pour passer de la notion de concentration au concept de rendement, le sous-programme utilise l'équation (13), où N_i représente le rendement de l'espèce i à un instant donné

$$N_i = \left[\sum_k \sum_l \sum_m C_i(k, l, m, t) \right] (\Delta x)^3. \quad (13)$$

Lorsque le système informatique atteint ses limites de gestion des différents fichiers, on fait appel au sous-programme de compression qui recalcule le pas spatial Δx approprié et déduit le pas Δt qu'il faut réinjecter. Il est vrai que cette procédure entraîne une imprécision dans la localisation spatiale des particules considérées, mais présente l'avantage de pouvoir continuer nos calculs jusqu'au temps t_{max} .

6. Résultats et perspectives

Du choix du pas spatial Δx dépend la valeur du pas temporel Δt et par suite la précision et la stabilité des solutions de l'équation de diffusion (12).

Le sous-programme de discrétisation spatiale calcule le pas spatial optimum à partir des coordonnées cartésiennes des différentes espèces radiolytiques issues des phases physique et physico-chimique et déduit les concentrations initiales à l'instant 10^{-12} s. Pour illustrer l'importance de la finesse du maillage dans la résolution de l'équation de diffusion, nous présentons en figures 5, 6 et 7 les rendements radiochimiques des principales espèces radiolytiques (e_{aq}^- , H, OH) et ce pour $\Delta x = 10 \text{ \AA}$, $\Delta t = \{10^{-10} \text{ s}; 10^{-11} \text{ s}; 10^{-12} \text{ s}\}$.

Lorsque $\Delta t = 10^{-10}$ s, la relation (11) n'est pas vérifiée, et de ce fait les rendements obtenus sont des courbes oscillantes sans aucune signification possible d'être interprétée. Pour $\Delta t = 10^{-11}$ s, la relation (11) est vérifiée, cependant les rendements sont assez plats. Le pas temporel est trop grand, ce qui se traduit par la non prise en compte d'un certain nombre de réactions. Enfin, lorsque $\Delta t = 10^{-12}$ s, les rendements obtenus sont comparables à ceux issus d'autres modèles (Vrigneaud, 2000). Pour optimiser le temps de calcul machine, on a adopté un pas

QUANTIFICATION DES CASSURES SIMPLE ET DOUBLE BRIN

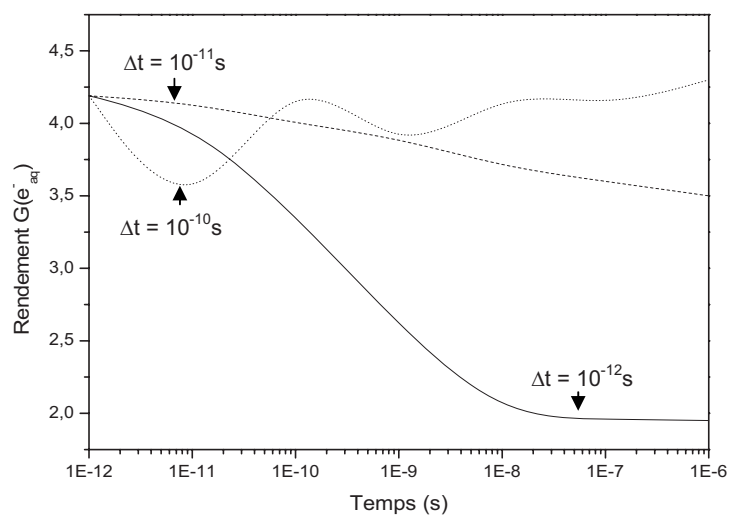


Figure 5 – Rendements radiochimiques de l'électron aqueux (e_{aq}^-) en fonction du temps pour un électron incident de 700 eV dans l'eau liquide ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

Yields of (e_{aq}^-) according to the time in liquid water for a primary electron of 700 eV ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

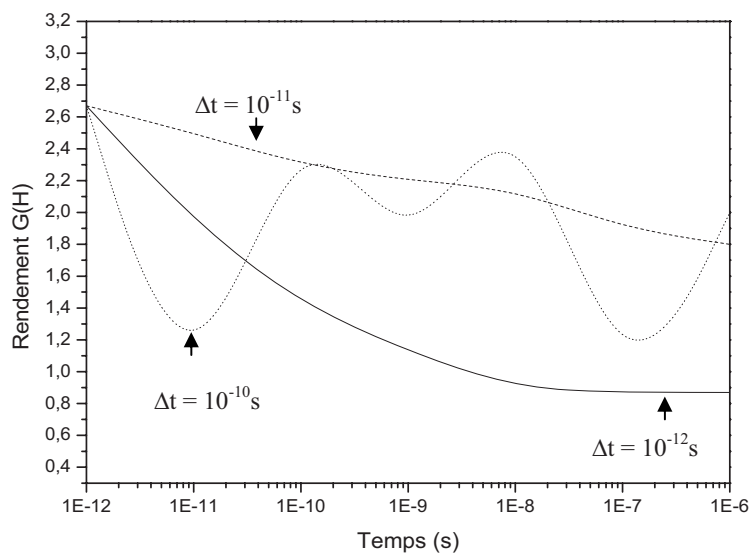


Figure 6 – Rendements radiochimiques du radical H en fonction du temps pour un électron incident de 700 eV dans l'eau liquide ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

Yields of the radical H according to the time in liquid water for a primary electron of 700 eV ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

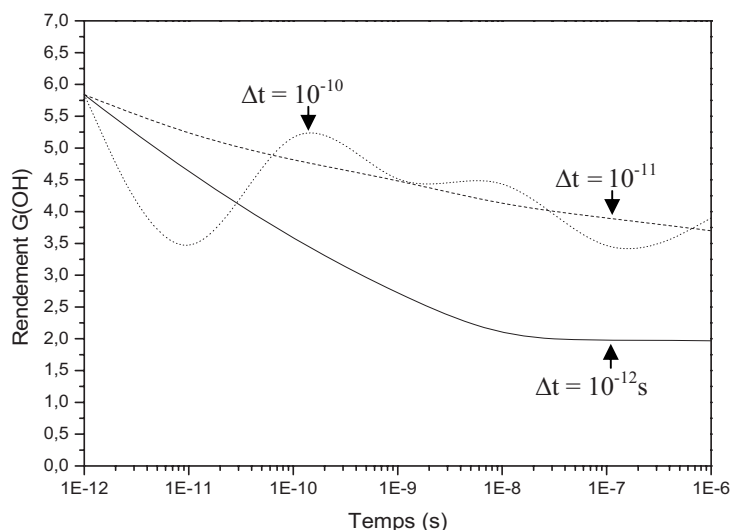


Figure 7 – Rendements radiochimiques du radical OH en fonction du temps pour un électron incident de 700 eV dans l'eau liquide ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

Yields of the radical OH according to the time in liquid water for a primary electron of 700 eV ($\Delta x = 10 \text{ \AA}$).

temporel logarithmique en adéquation avec les processus de diffusion et de réaction des espèces radiolytiques. Nous donnons en figure 8 les rendements radiochimiques des radicaux H et OH dans le cas de deux traces issues des spectres électroniques de Charlton et Humm (1985) et Pomplun *et al.* (1987). Il apparaît clairement que le spectre de Pomplun conduit à la formation de moins de radicaux H et OH au vu du nombre d'électrons de très faible énergie qu'il renferme. En figure 9, une représentation de l'énergie moyenne déposée par désintégration à la fin de l'étape physique, et ce pour différentes valeurs du degré d'hydratation Γ , montre une décroissance rapide d'environ 50 eV au niveau de la paire de nucléotides où se situe l'iode-125 pour atteindre environ 5 eV au niveau des 5^e paires de bases (amont et aval) et seulement environ 1 eV pour les 15^e paires. Le dépôt d'énergie est légèrement plus important lors de la prise en compte de l'enveloppe d'hydratation, notamment jusqu'à la 6^e paire de bases. Ce décroissement rapide est comparable à celui observé par Vrigneaud (2000). Les rendements des cassures simple et double brin en fonction du degré d'hydratation sont représentés en figures 10 et 11. On observe une diminution des CSB et des CDB dans les deux cas de spectres considérés lorsque la couche d'hydratation devient plus épaisse. Cependant cette diminution, due à l'effet direct des ionisations, est ralentie par les processus de diffusion et réaction des espèces radiolytiques avec les sous-unités de l'ADN. L'influence des inhibiteurs sur les

QUANTIFICATION DES CASSURES SIMPLE ET DOUBLE BRIN

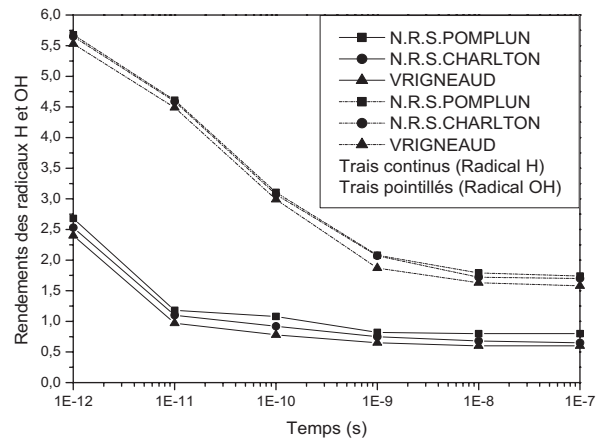


Figure 8 – Rendements radiochimiques des radicaux H et OH en fonction du temps dans le cas de deux traces issues des spectres électroniques de Charlton et Humm (1985) et Pomplun et al. (1987). Yields of the radicals H and OH according to time in the case of two traces resulting from the electronic spectra from Charlton and Humm (1985) and Pomplun et al. (1987).

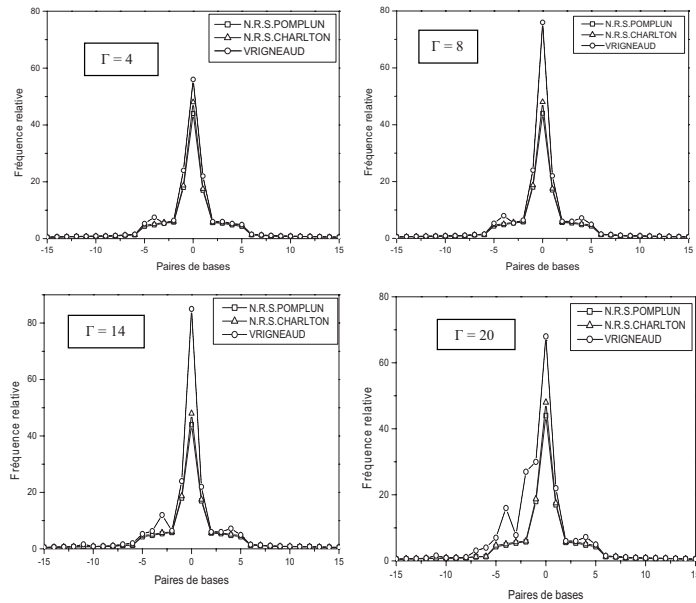


Figure 9 – Energie moyenne déposée par désintégration dans le nucléosome autour du site de décroissance de l'iode-125 pour $\Gamma = 4, 8, 14$ et 20 . Average energy deposited by disintegration in the nucleosome around the site of iode-125's decrease for $\Gamma = 4, 8, 14$ and 20 .

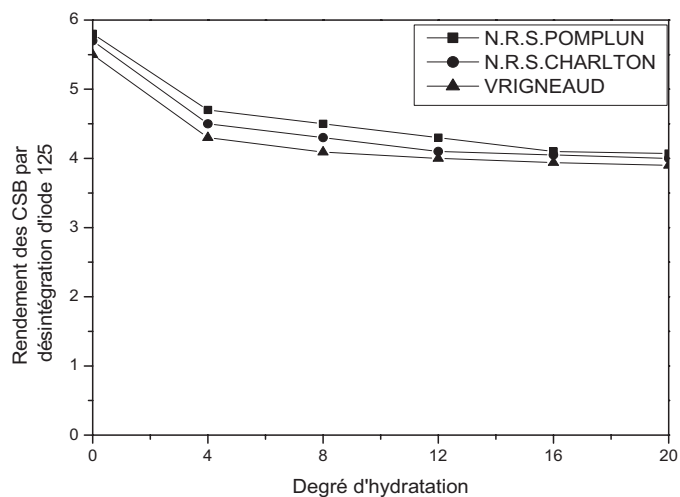


Figure 10 – Rendements des cassures simple brin en fonction du degré d'hydratation dans le cas de deux traces issues des spectres électroniques de Charlton et Humm (1985) et Pomplun et al. (1987).
Yields of the simple strand break according to the degree of hydration in the case of two traces resulting from the electronic spectra from Charlton and Humm (1985) and Pomplun et al. (1987).

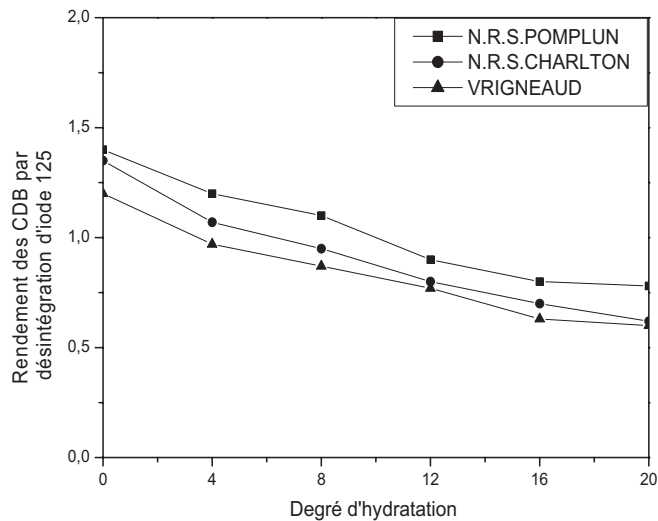


Figure 11– Rendements des cassures double brin en fonction du degré d'hydratation dans le cas de deux traces issues des spectres électroniques de Charlton et Humm (1985) et Pomplun et al. (1987).
Yields of the double strand break according to the degree of hydration in the case of two traces resulting from the electronic spectra from Charlton and Humm (1985) and Pomplun et al. (1987).

QUANTIFICATION DES CASSURES SIMPLE ET DOUBLE BRIN

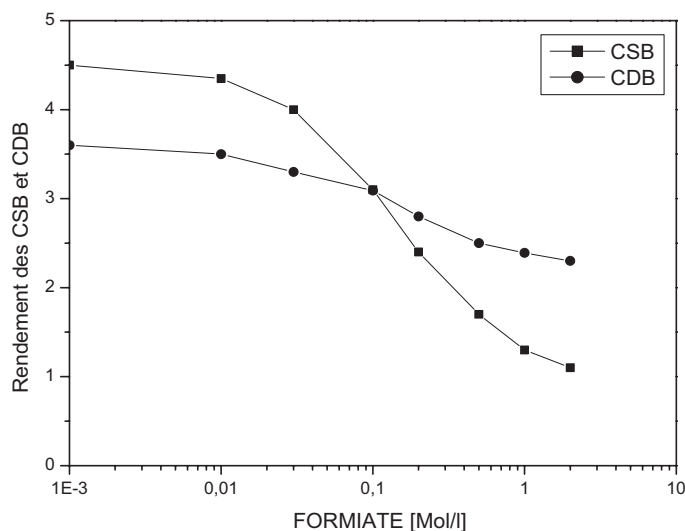


Figure 12 – Rendements des cassures simple et double brin en fonction de la concentration du Formiate dans le cas d'une trace issue du spectre de Pomplun et al. (1987).

Yields of the simple and double strand breaks according to the concentration of Formiat in the case of a trace resulting from the spectrum of Pomplun et al. (1987).

rendements des cassures simple et double brin est prise en compte, et est représentée en figure 12. En effet, pour une concentration de Formiate variant de 0 à 2 moles, l'évolution des courbes montre une diminution des cassures lorsque la capacité protectrice du système augmente. Cette diminution est beaucoup plus accentuée pour les cassures simple-brin du fait de leur répartition géométrique par rapport au site de décroissance.

La flexibilité de nos logiciels et leur possibilité d'adaptation au traitement de différents types de rayonnements, permet de tenir compte entre autres :

- de plusieurs sources d'iode-125 pour irradier le même volume cible ou différentes cibles de constitution tissulaire différente ;
- de l'introduction de solutés tels que le DMSO, le tris ou le Formiate et leurs influences sur les rendements des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN ;
- des réactions chimiques des plus déterminantes dans l'évolution spatio-temporelle des rendements radiochimiques des cassures simple et double brin de la molécule d'ADN ;
- du degré d'hydratation des molécules d'eau cristalline entourant la molécule d'ADN.

RÉFÉRENCES

- Burkert U., Allinger N.L. (1982) *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177, American chemical Society, Washington, D.C.
- 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.
- Buxton G.V., Greenstock C.L., Helman W.P., Ross A.B. (1988) Critical review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radical in aqueous solution, *J. Phys. Chem.* **17**, 513-886.
- Charlton D.E., Humm J.L. (1985) A method of calculating initial DNA strand breakage following the decay of incorporated I^{125} , *Int. J. Radiat. Biol.* **53**, 353-365.
- 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.
- Dingfelder M., Hantke D., Inokuti M., Paretzke H.G. (1998) Electron inelastic-scattering cross section in liquid water, *Radiat. Phys. Chem.* **53**, 1-18.
- Djamai D., Oudira H., Saifi A. (2008) Application d'un modèle hybride à l'étude des dommages radio-induits par un faisceau d'électrons sur la molécule d'ADN dans son environnement, *Radioprotection* **43**, 357-387.
- Hill M.A., Smith F.A. (1994) Calculation of initial and primary yields in the radiolysis of water, *Radiat. Phys. Chem.* **43**, 265-280.
- La Verne J.M., Pimblott S.M. (1997) Effect elastic collisions on energy deposition by electrons in water, *J. Phys. Chem. A* **101**, 4504-4510.
- Michaud M., Sanchel L. (1987) Absolute vibrationnel excitation cross section for slow electron (1-18 eV) scattering in solid H_2O , *Phys. Rev. A* **36**, 4684-4699.
- Nikjoo H., Terrissol M., Vrigneaud J.M., Laughton C.A., Panyutin I.G. (1999) Sequence specific DNA strand breaks by Auger electrons, Proceedings of the eleventh international congress of radiation research, volume 2, 138-141.
- Oudira H., Djamai D., Saifi A. (2008) 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, *Radioprotection* **43**, 389-408.
- Pomplum E., Booz J., Charlton D.E. (1987) A Monte Carlo simulation of Auger cascades, *Rad. Res.* **111**, 533-552.
- 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., Beaudré A. (1990) Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water, *Radiat. Prot. Dosim.* **31**, 171-175.
- Terrissol M., Pomplum E. (1994) Computer simulation of DNA incorporated I^{125} auger cascades and of the associated radiation chemistry, *Radiat. Prot. Dosim.* **52**, 177-181.
- Vrigneaud J.M. (2000) *Développement d'un modèle biophysique pour l'évaluation des dommages radio-induits dans la fibre chromosomique*, Thèse de Doctorat d'université, CPAT de Toulouse.
- Zaider M., Brenner D.J. (1984) On the stochastic treatment of fast chemical reactions, *Rad. Res.* **100**, 245-256.