



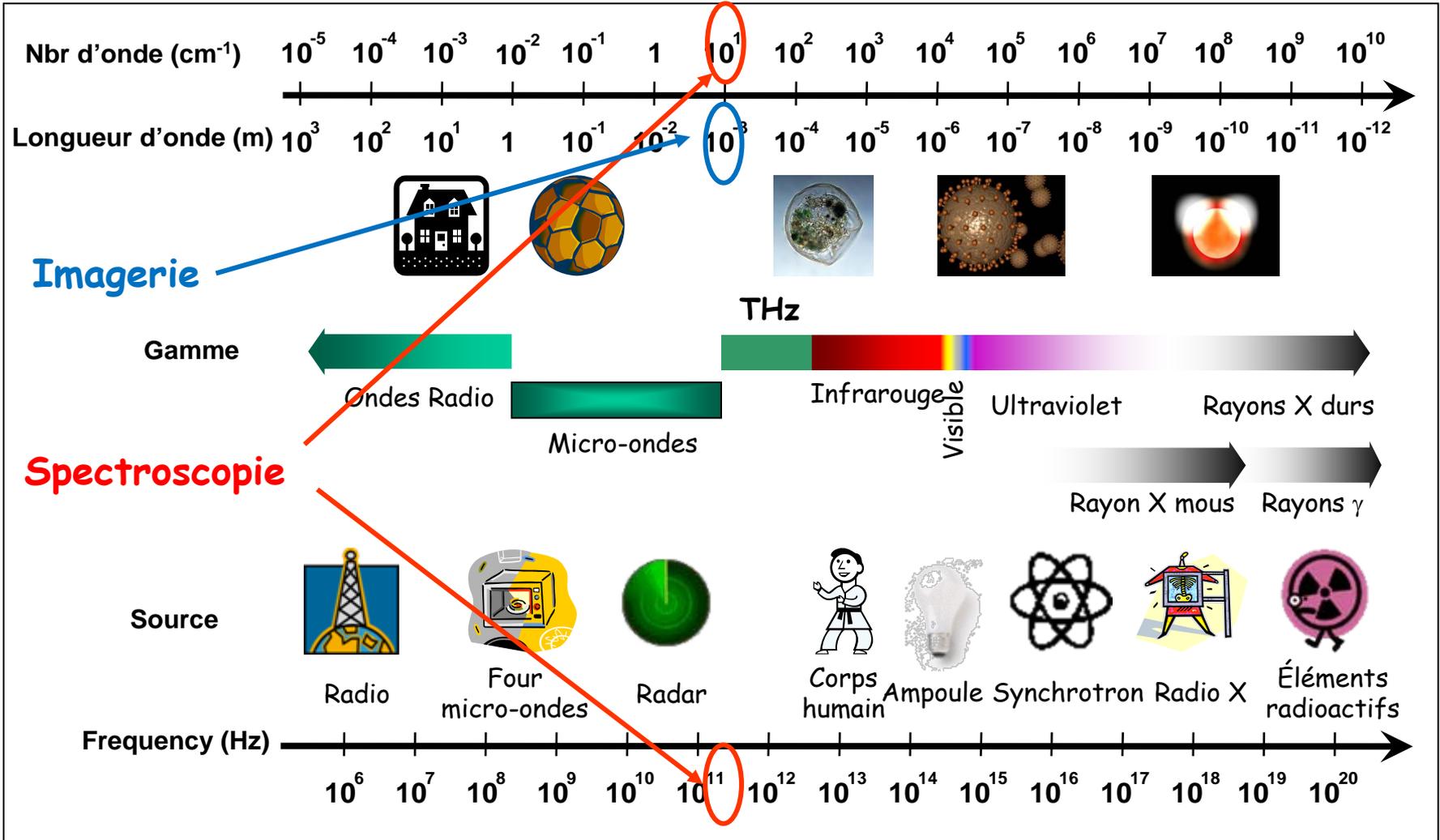
# Térahertz : Applications biologiques et médicales

Guilhem Gallot

*Laboratoire d'Optique et Biosciences,  
École Polytechnique  
CNRS UMR 7645, INSERM U696, FRANCE*



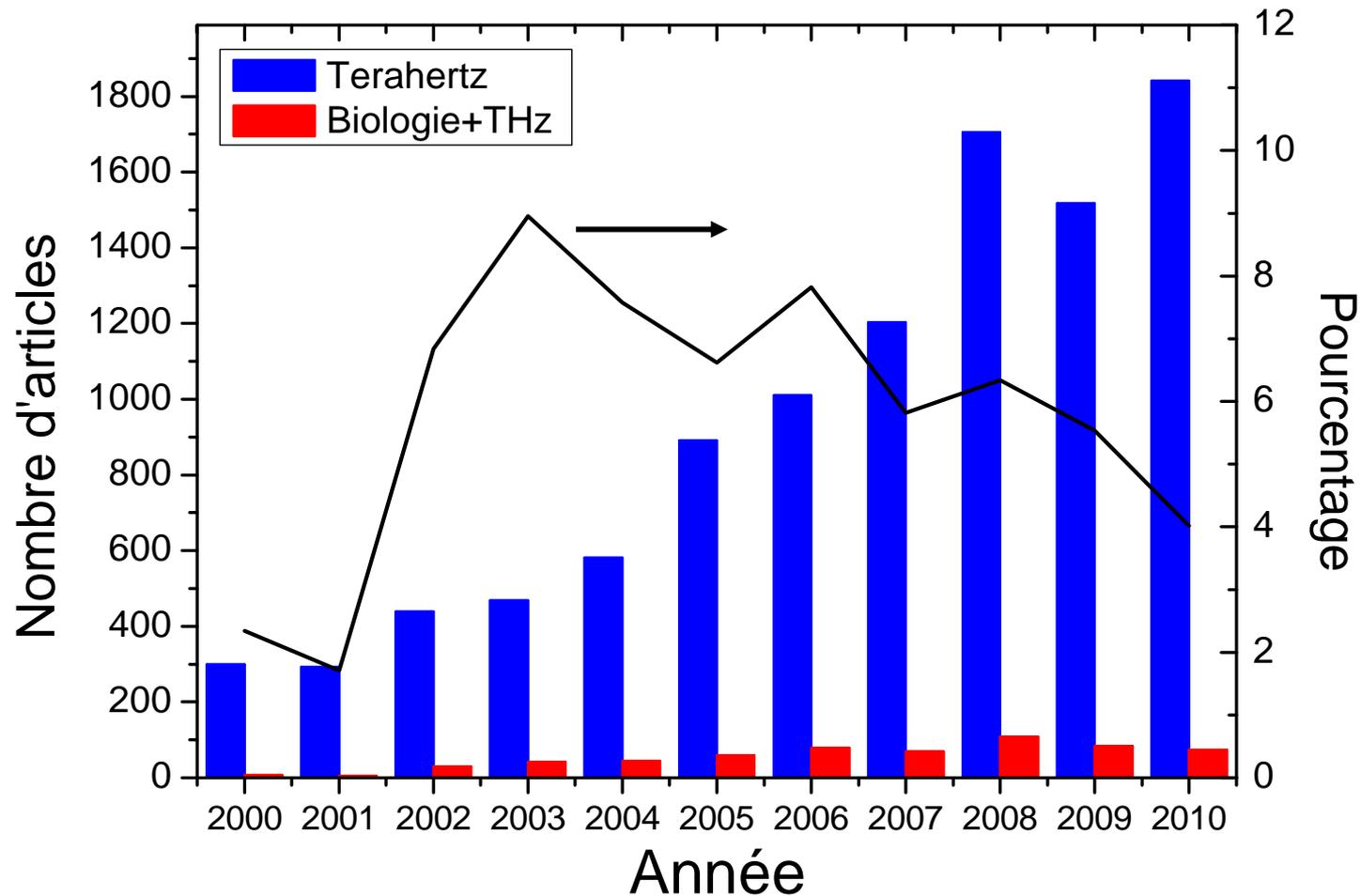
# Les Radiations TéraHertz



$$1 \text{ THz} = 300 \mu\text{m} = 33 \text{ cm}^{-1} = 4 \text{ meV}$$



# Articles TéraHertz et Biologie



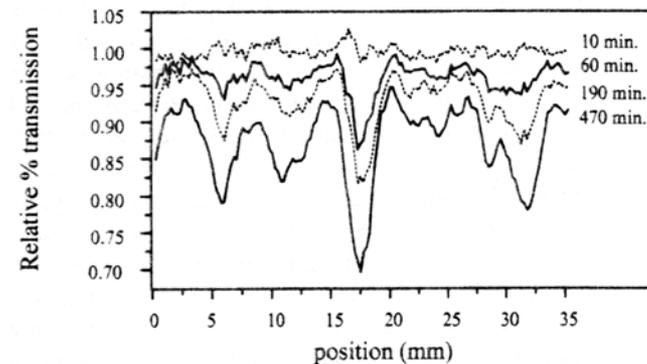
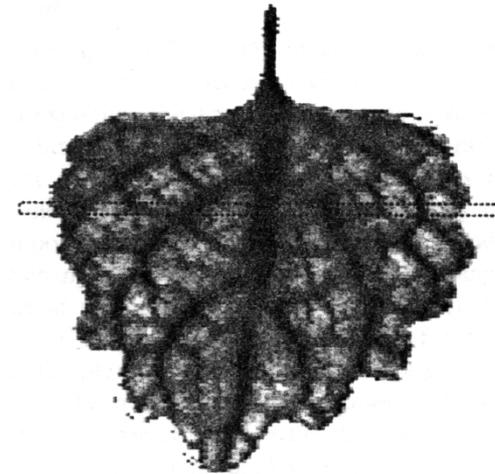
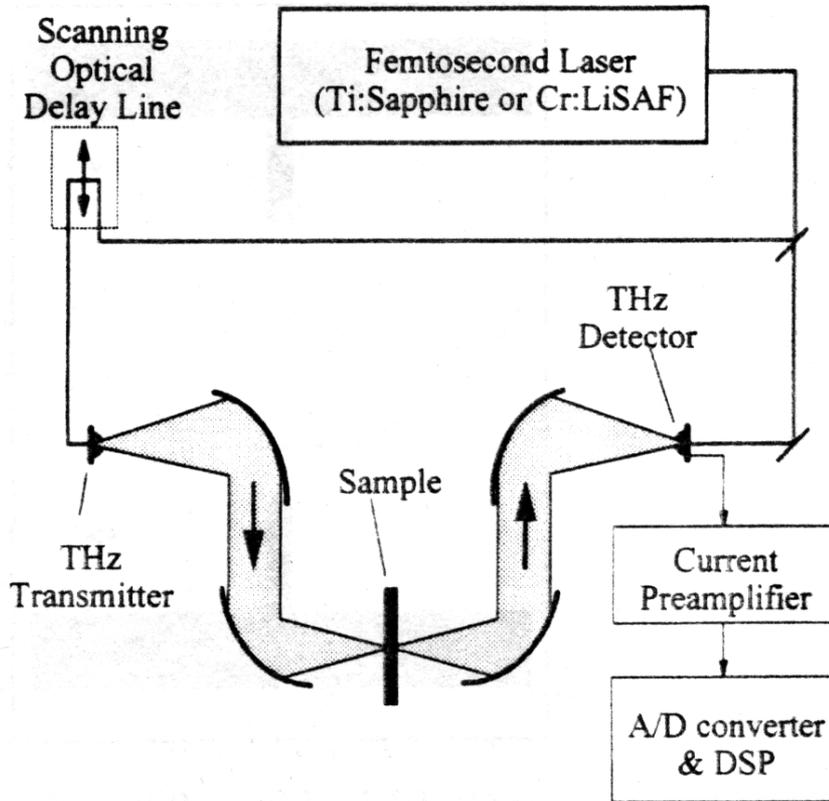
Source : Web of Science

terahertz AND (biology OR biological OR medecin OR medical OR protein OR DNA)



# Première expérience d'imagerie THz

## Humidification d'une feuille





# Les Téràhertz et la Biologie

## Bonnes et Mauvaises nouvelles

- Sensibilité aux mouvements vibrationnels de grande échelle
  - Protéines, ADN
- Sensibilité au réseau de liaisons hydrogène
  - Eau
  - Liquides physiologiques (ions,  $K^+$ ,  $Na^+$ , ...)
- Absorption de l'eau
  - 100  $\mu m$  d'eau  $\Rightarrow$  50% de transmission
  - ➔ Échantillons minces, ou sonde en surface
- Résolution spatiale (imagerie)
  - Limite de diffraction ( $\sim \lambda$ )
  - ➔ Imagerie en champ proche ( $\ll \lambda$ )



# Applications en biologie

**Dynamique des protéines**  
Structure,  
protéomique,  
*médicaments*

**ADN et ARN**  
Capteurs

**Membranes et protéines membranaires**  
Signalisation,  
*médicaments*

**Enzymes et catalyse**  
Biocatalyse,  
photosynthèse



**Imagerie des cellules et des tissus**  
Dynamique des structures,  
échanges ioniques

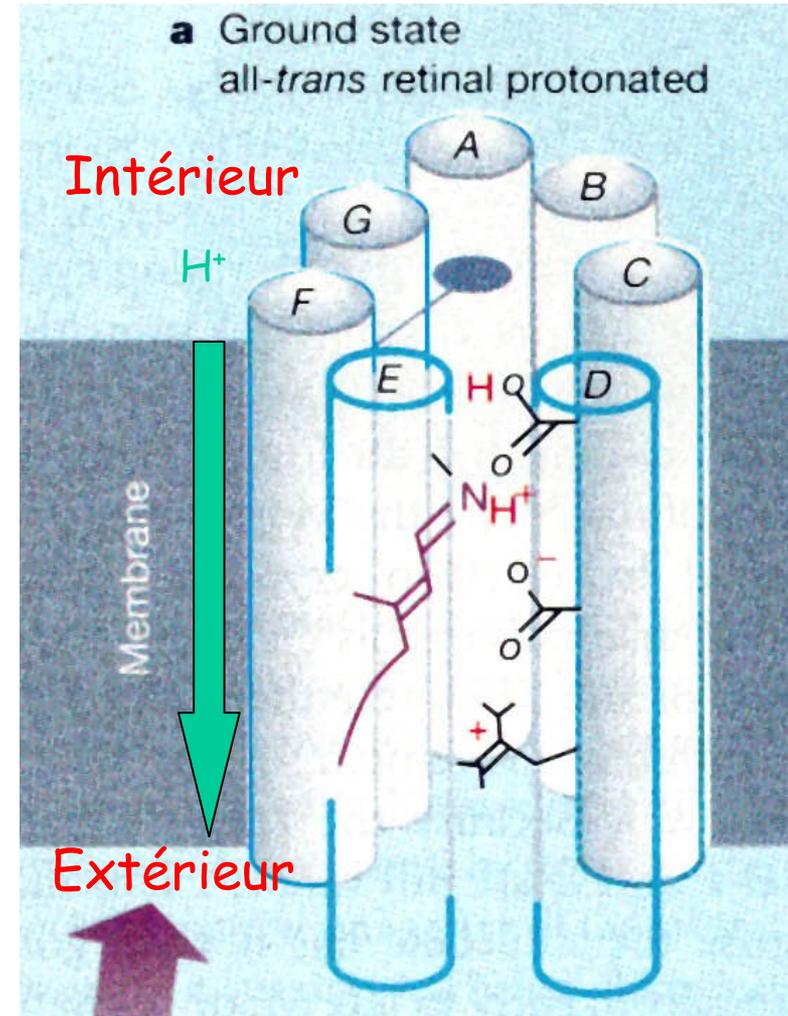


# La bactériorhodopsine

- Composée de **7 hélices** A->G traversant la membrane.
- La **membrane cellulaire** forme une **barrière hermétique** aux ions et autres particules.
- Au centre se trouve une molécule linéaire fixée sur l'hélice G:

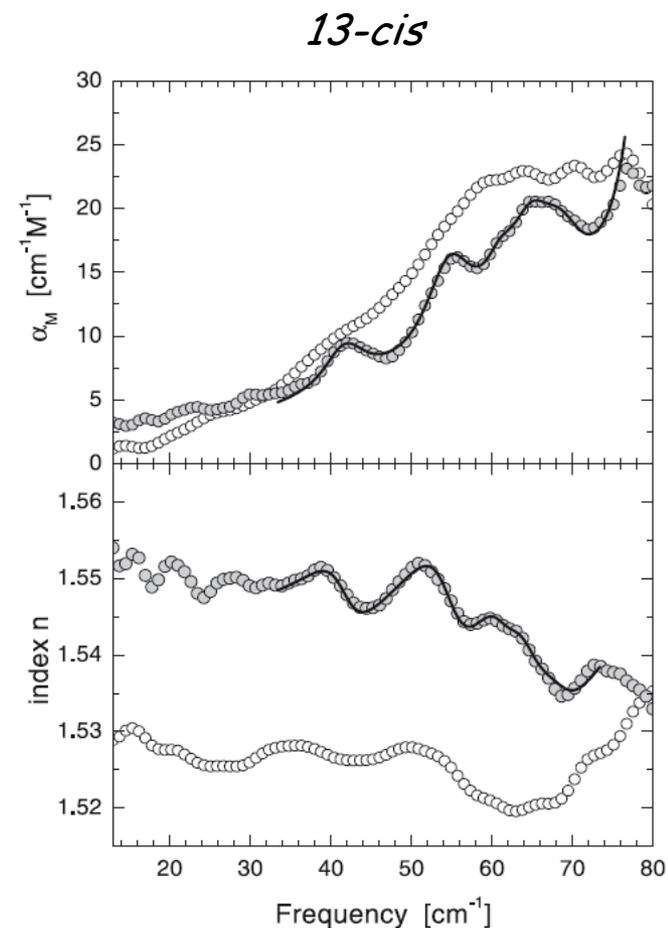
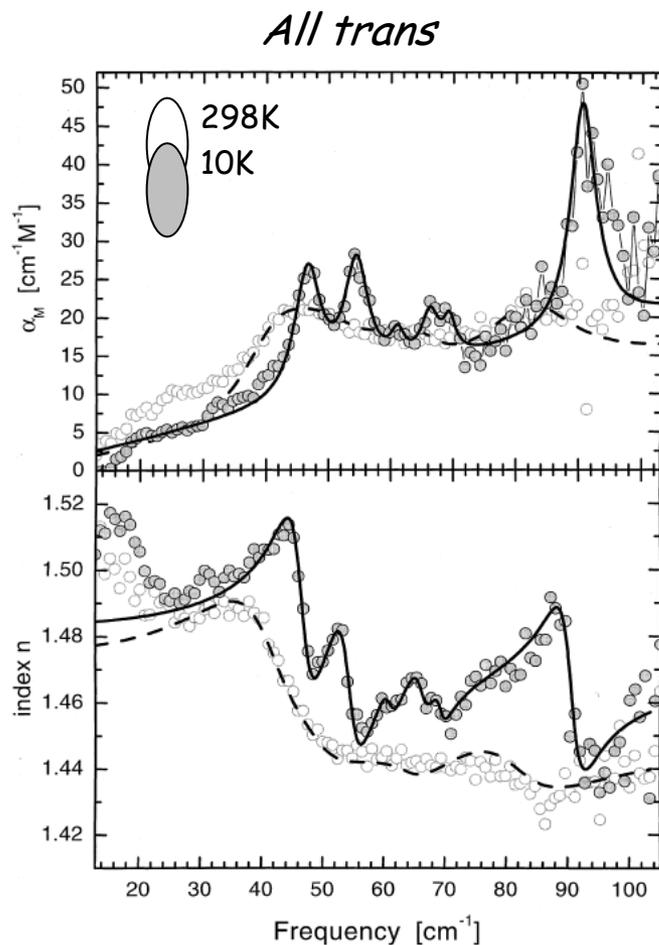
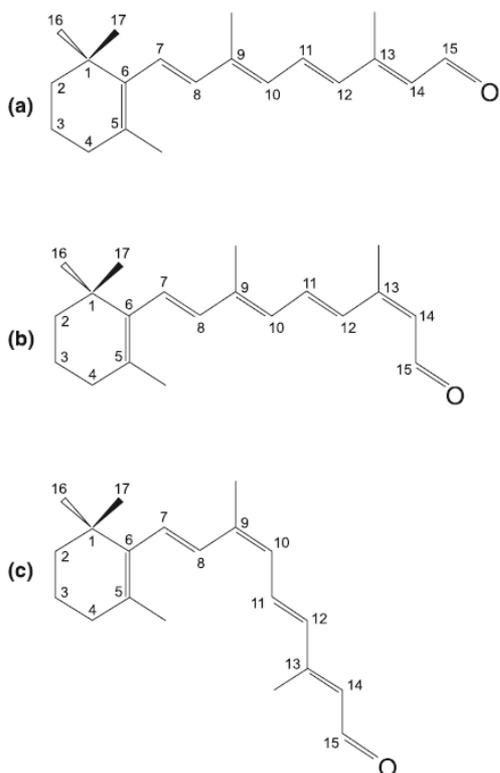
**le rétinal.**

[Nature **406**, 569 (2000)]



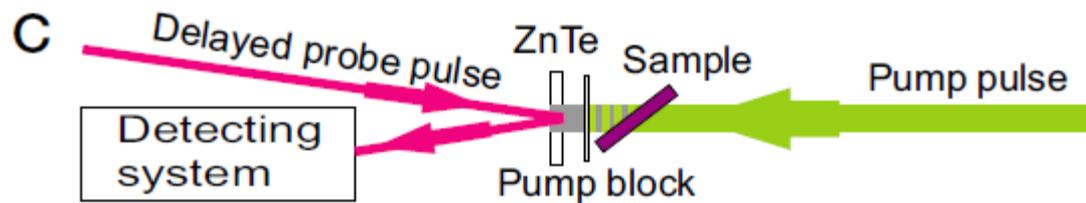
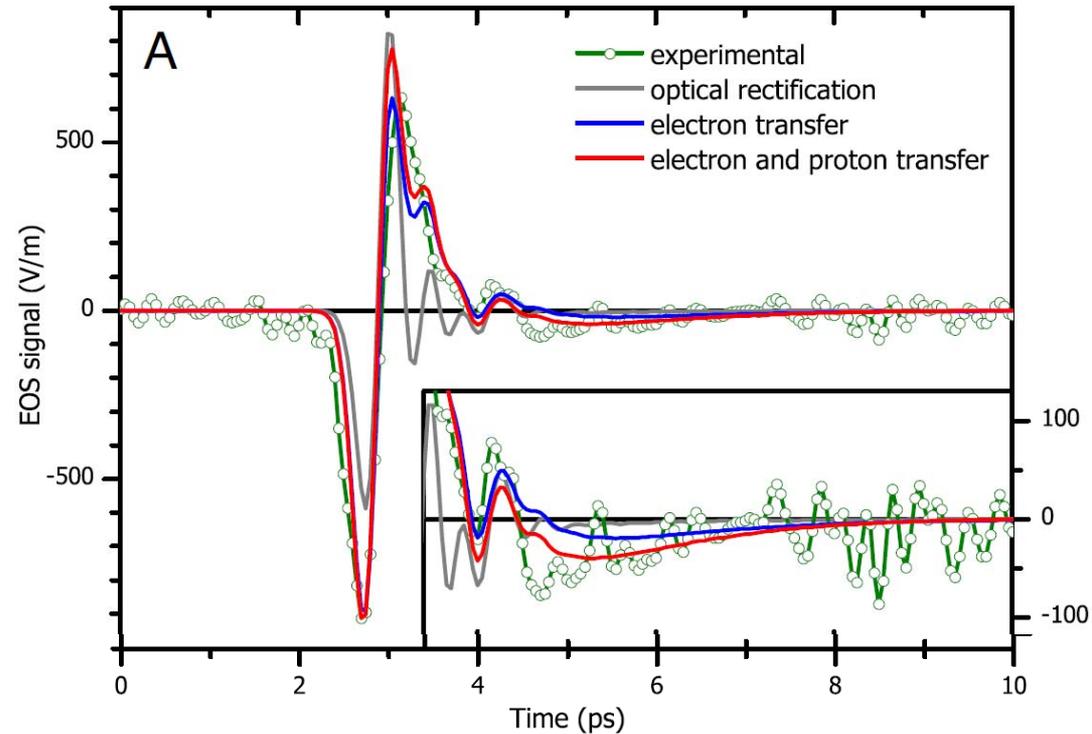
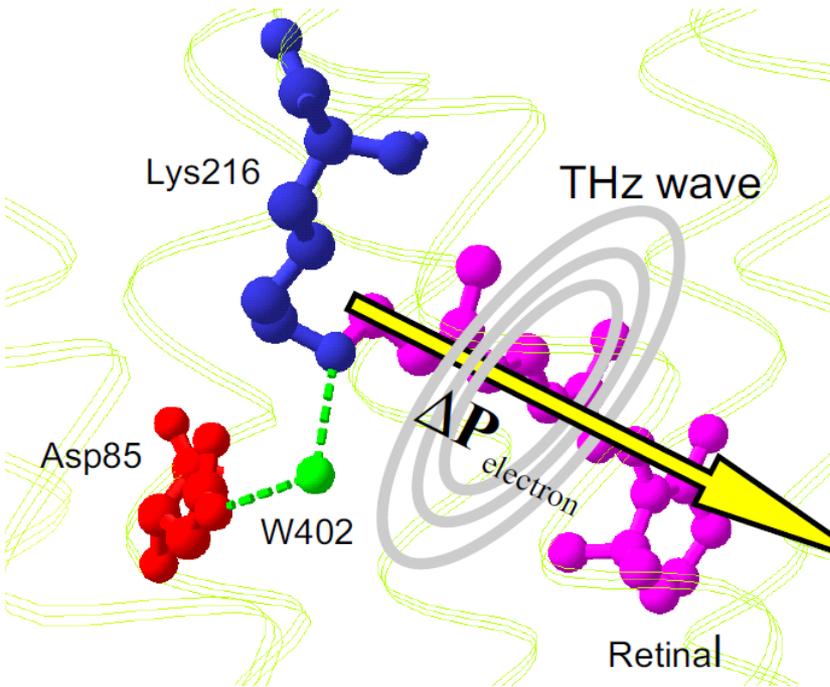


# Spectre vibrationnel du rétinale





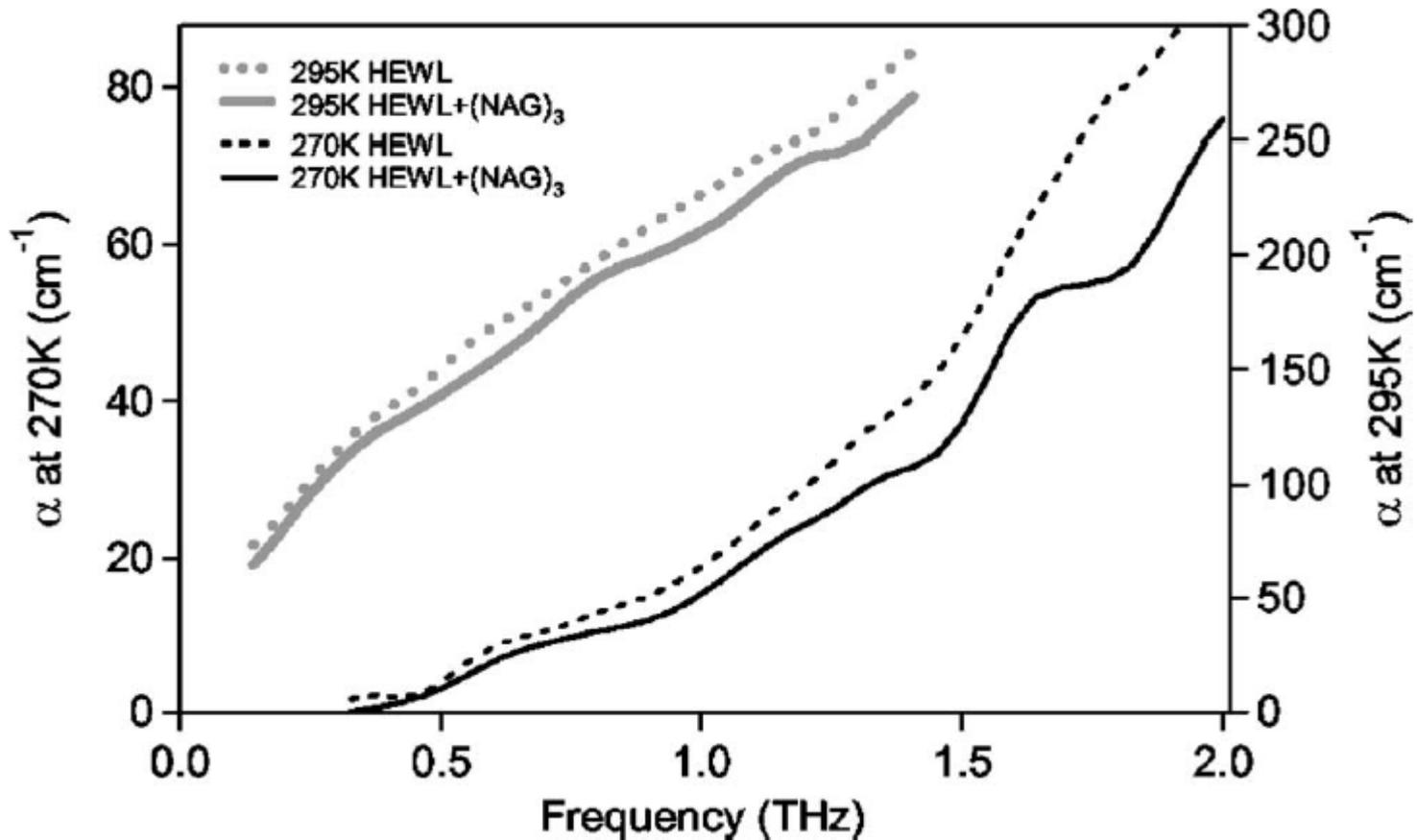
# Bactériorhodopsine





# Liaison Protéine-Ligand

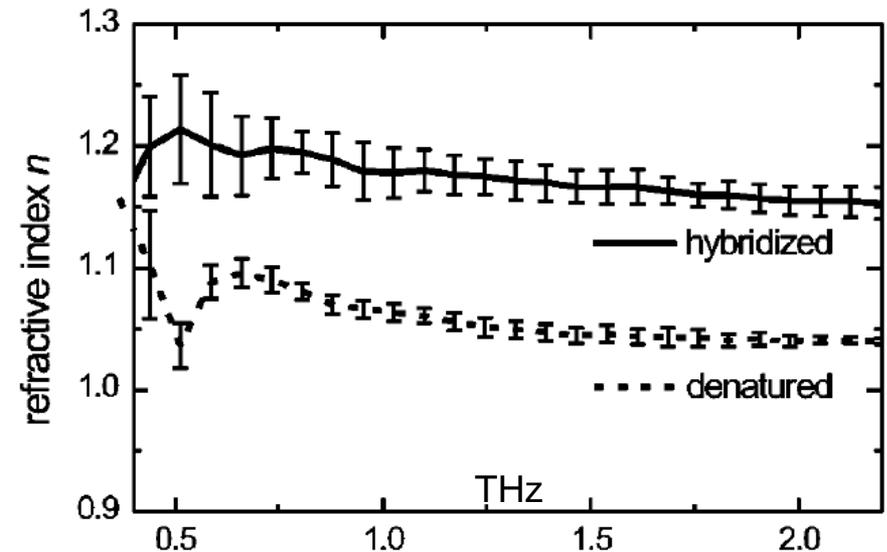
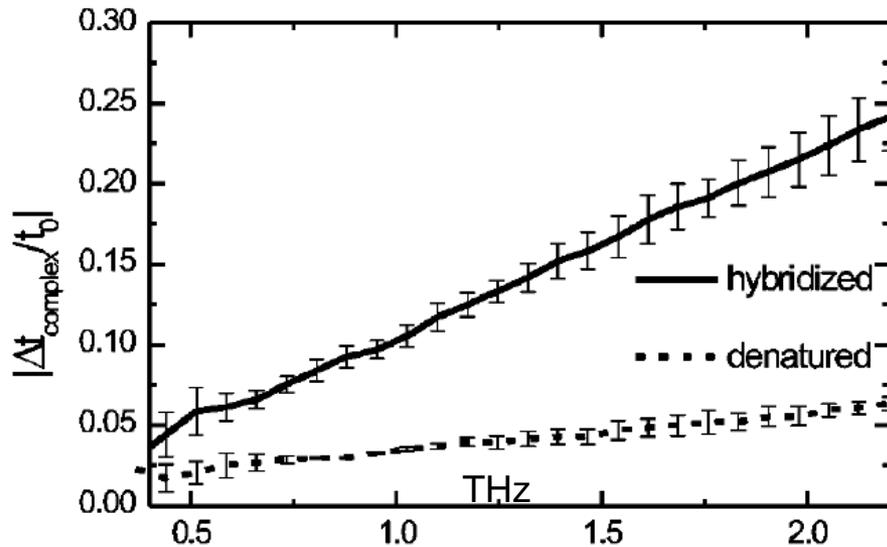
Liaison triacétylglucosamine (3NAG) et Lysozyme de blanc d'œuf (HEWL)





# Senseurs - Hybridation

Site de liaison dans l'ADN



Hybridé : double brin d'ADN  
Dénaturé : simple brin d'ADN



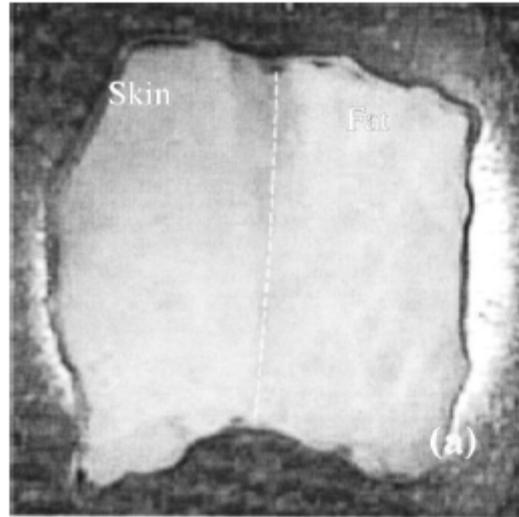
# Applications en médecine

- Faible épaisseur de propagation
  - Etude de la peau
  - Etude des dents
  - *Nécessité d'endoscope térahertz*
- Sensibilité au contenu en eau et en ions
  - Carcinome baso-cellulaire
  - Psoriasis
  - Différenciation des couches de la peau
  - Etude de la cicatrisation
  - Etude sur le neurone
- Nombreuses spectroscopies liées aux
  - Protéines
  - ADN

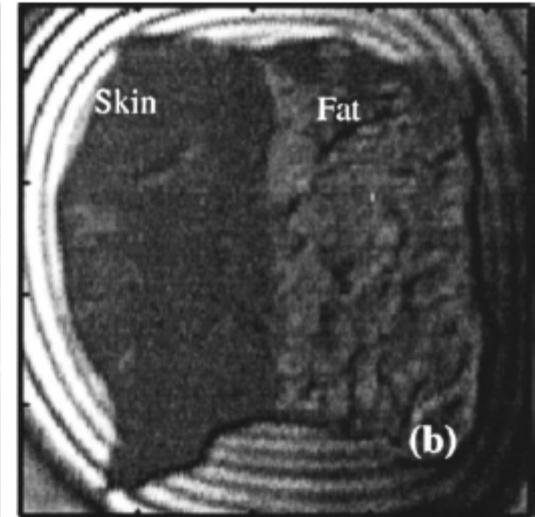


# Images dans le visible et le térahertz de peau et de graisse

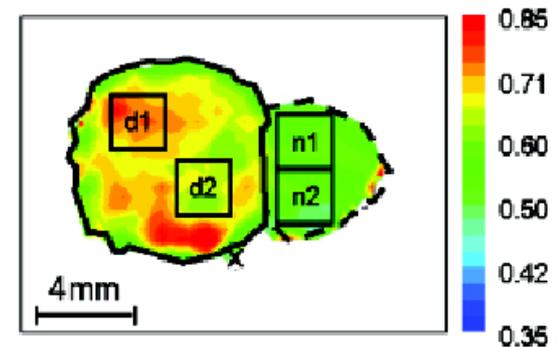
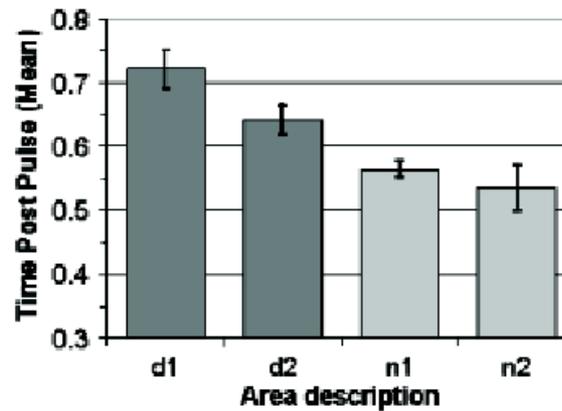
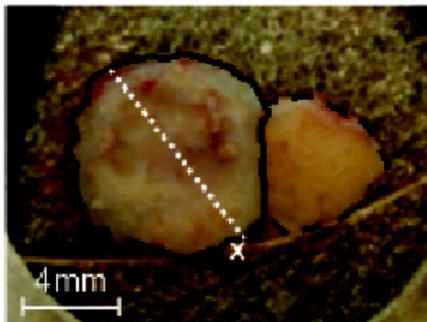
C. Baker et al  
Appl. Phys. Lett. **83**, 4113 (2003)



Visible



Terahertz à 1 THz

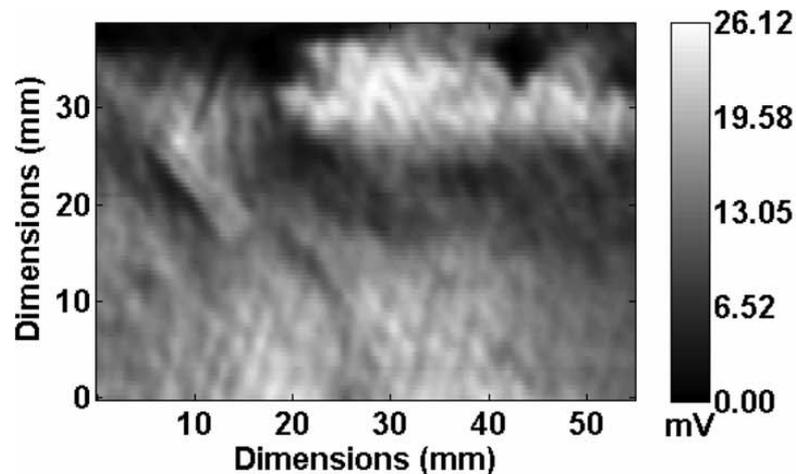


## Carcinome : tissus sains et malades

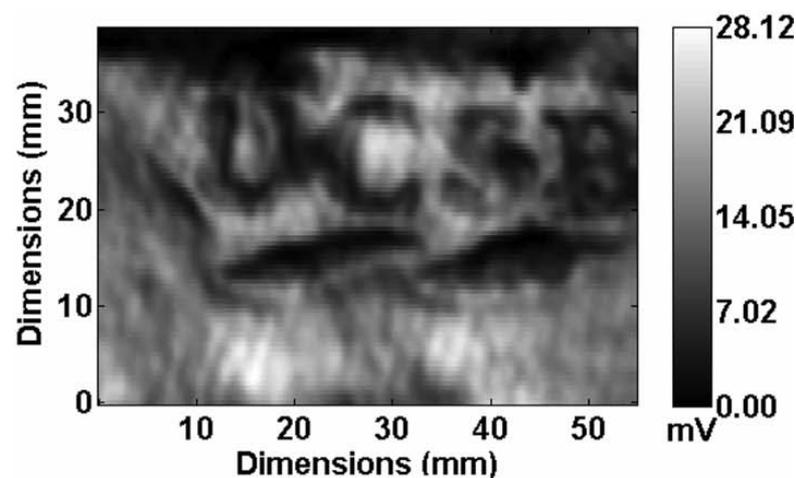
R. M.Woodward, et al, J. Invest. Derm. **120**, 72 (2003)



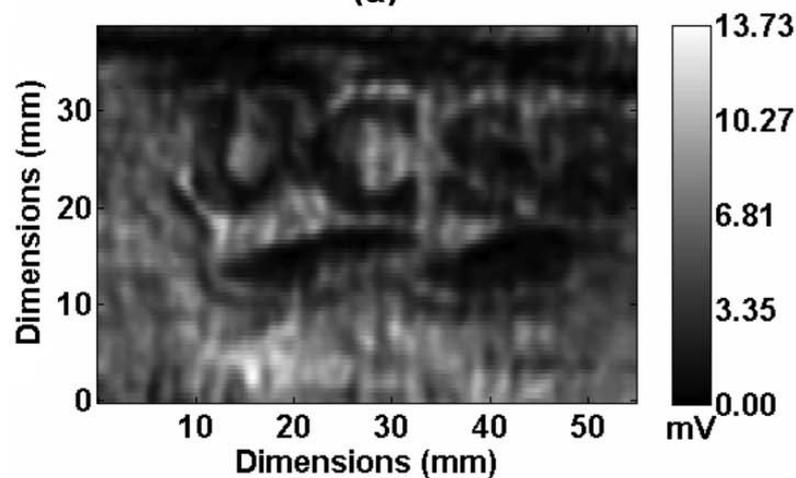
# Imagerie de brulure sur peau de porc



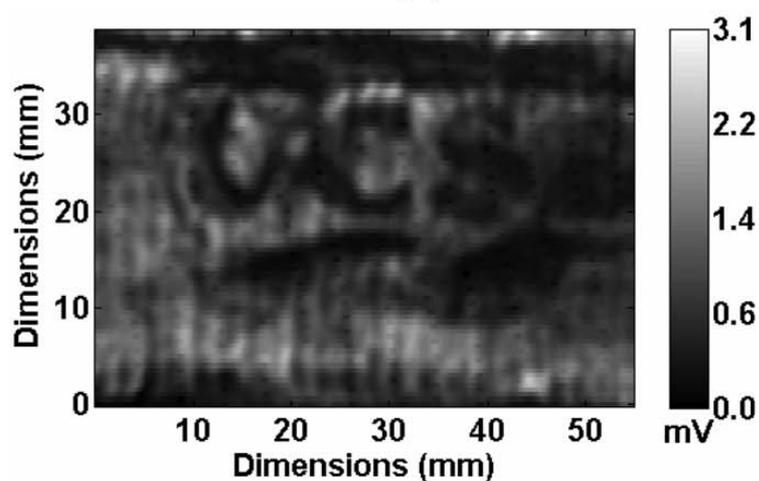
(a)



(b)



(c)

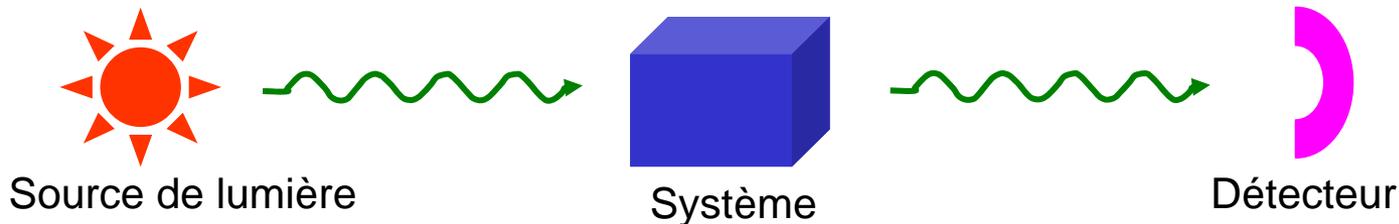


(d)

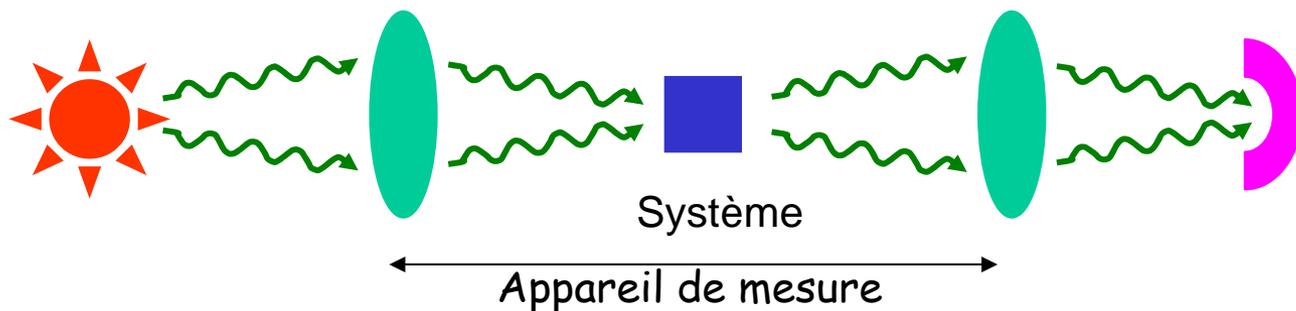


# Mesures en champ lointain et champ proche

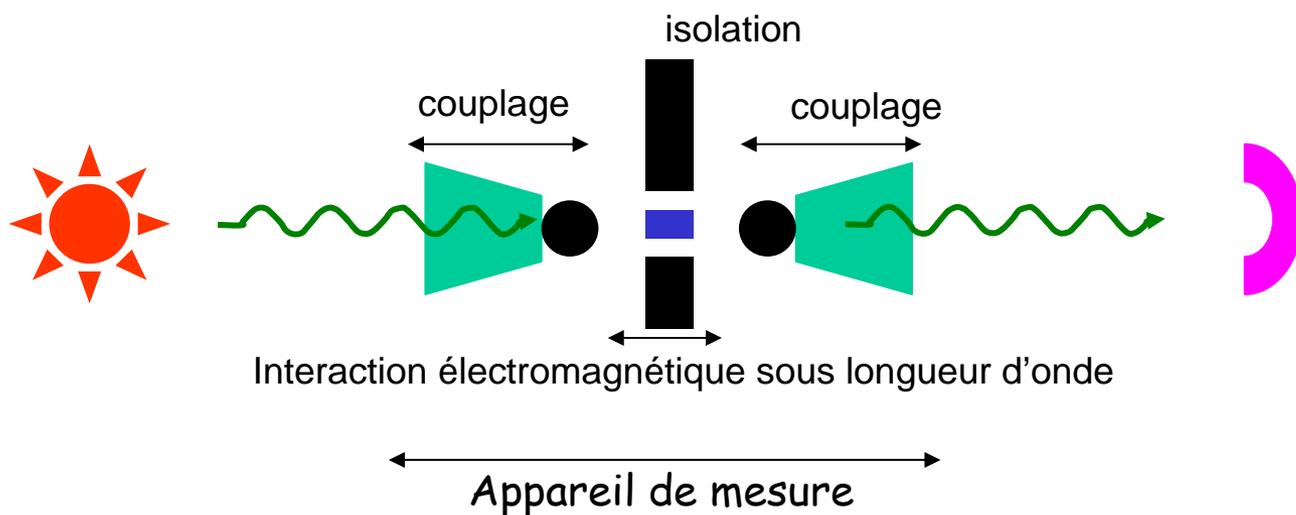
Mesure optique



Mesures limitées par la longueur d'onde



Mesure limitée par le dispositif

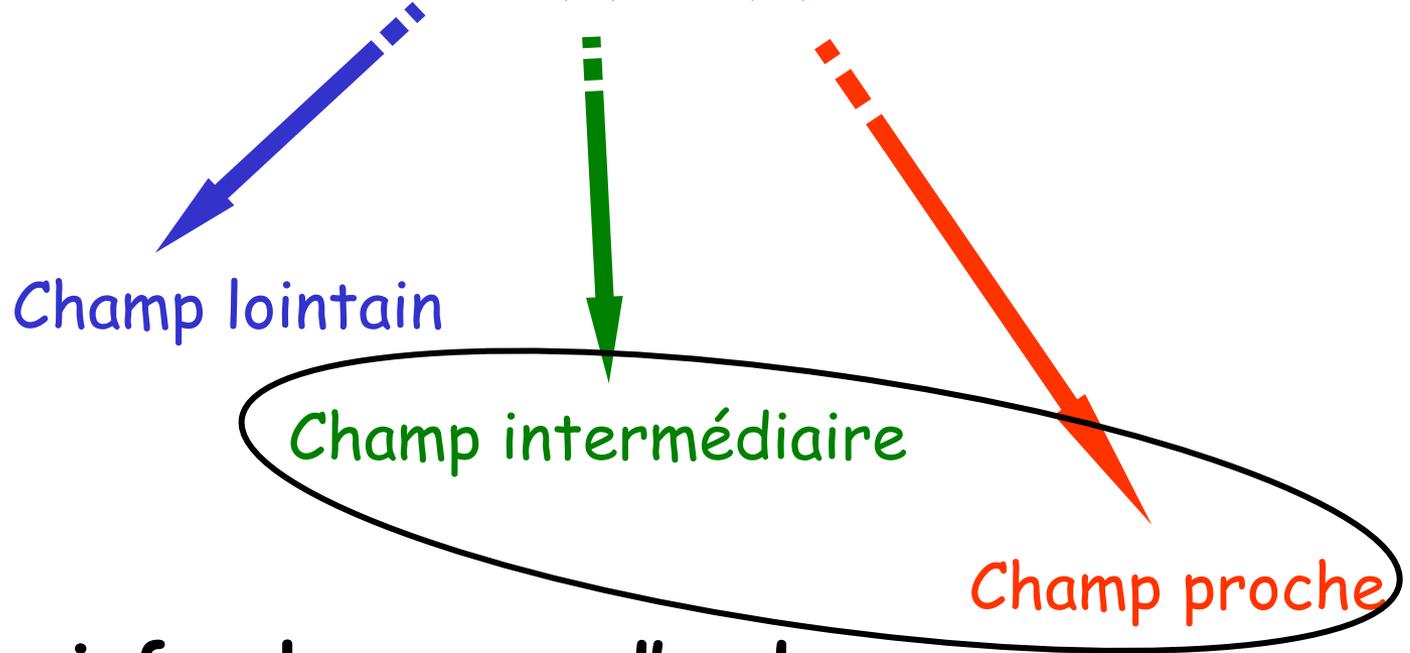




# Optique en champ proche

Émission dipolaire

$$\mathbf{E}_0(\mathbf{r}) = \frac{k^3}{4\pi\epsilon_0} \mathbf{p} \left[ \frac{1}{kr} + \frac{i}{(kr)^2} - \frac{1}{(kr)^3} \right] e^{ikr}$$

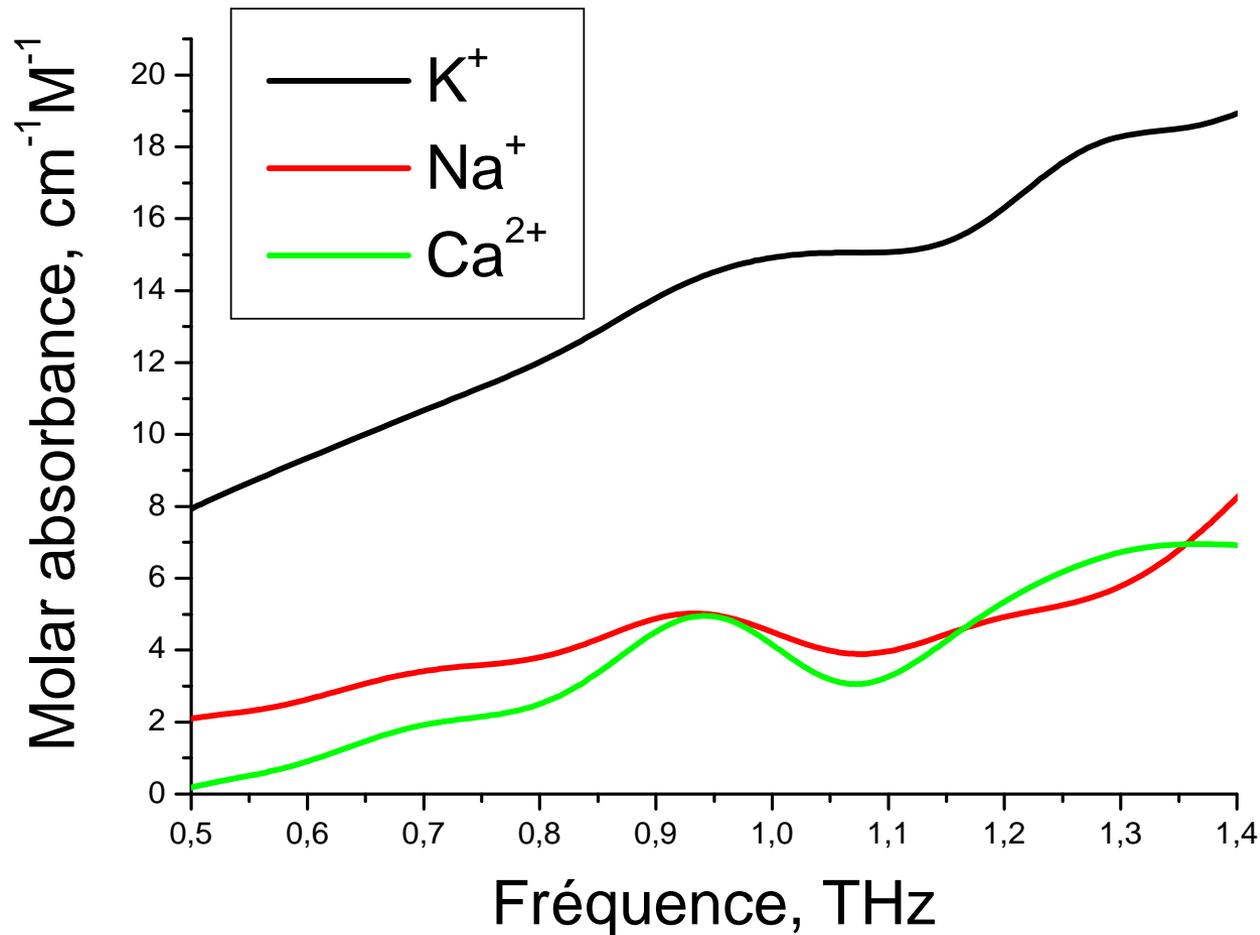


Mesures infra longueur d'onde

Interaction champs Intermédiaire et proche



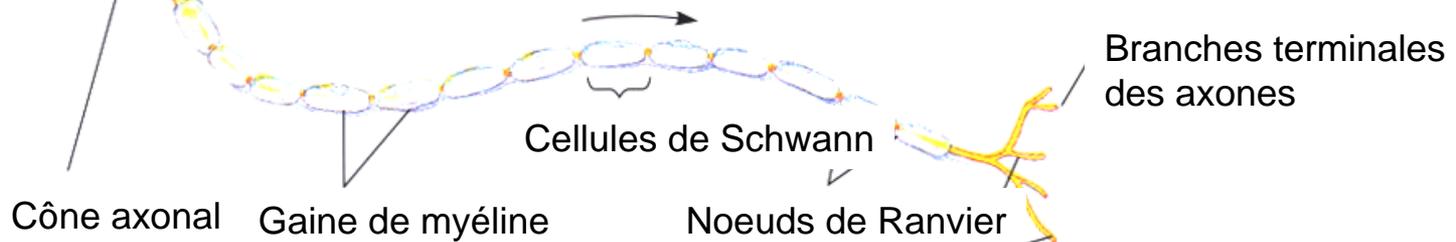
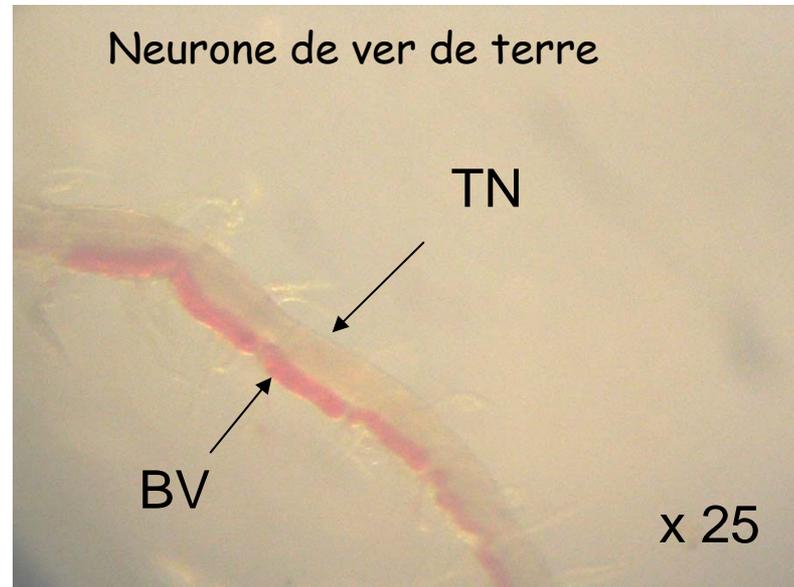
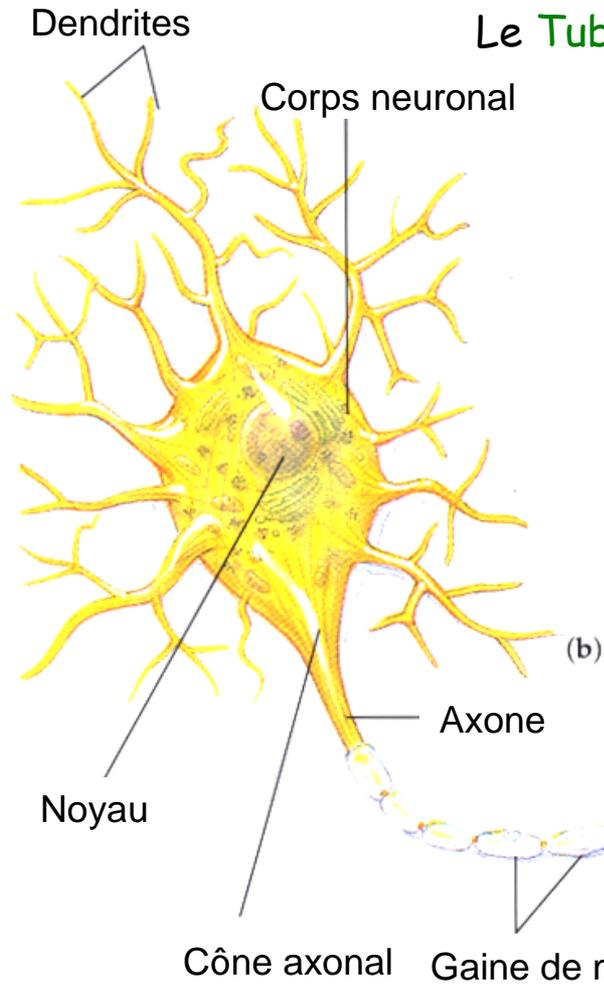
# Absorption de solutions ioniques biologiques





# Le Neurone

Le **Tube Neuronal (TN)** et associé aux **Vaisseaux Sanguins (VS)**



Diamètre du tube neuronal  $\approx 80-150 \mu\text{m}$



# Composition ionique d'un neurone de ver de terre

Concentration ionique [mmol/l]	Extérieur	Intérieur
<i>Absorption à 1 THz [10<sup>-2</sup> cm<sup>-1</sup>]</i>	du Neuron	du Neuron
Na <sup>+</sup>	100 50	<10 < 5
K <sup>+</sup>	2.5 4	130 220
Ca <sup>+</sup>	2 4	<10 <sup>-5</sup> < 10 <sup>-4</sup>

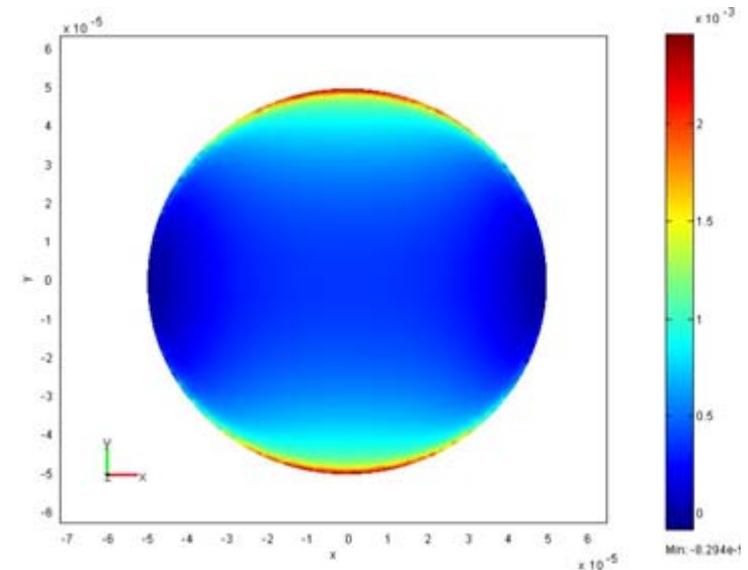
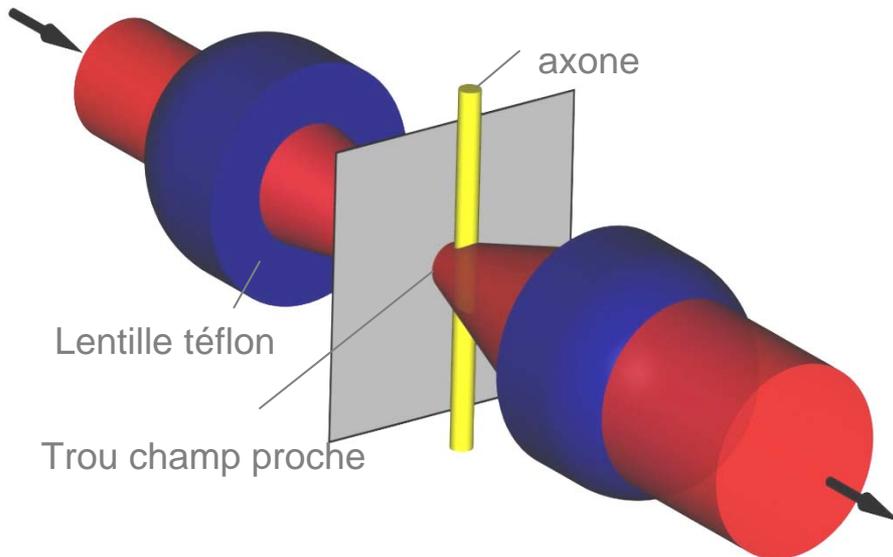
**total**      ≈ 60      ≈ 220



# Principe d'un microscope champ proche à ouverture

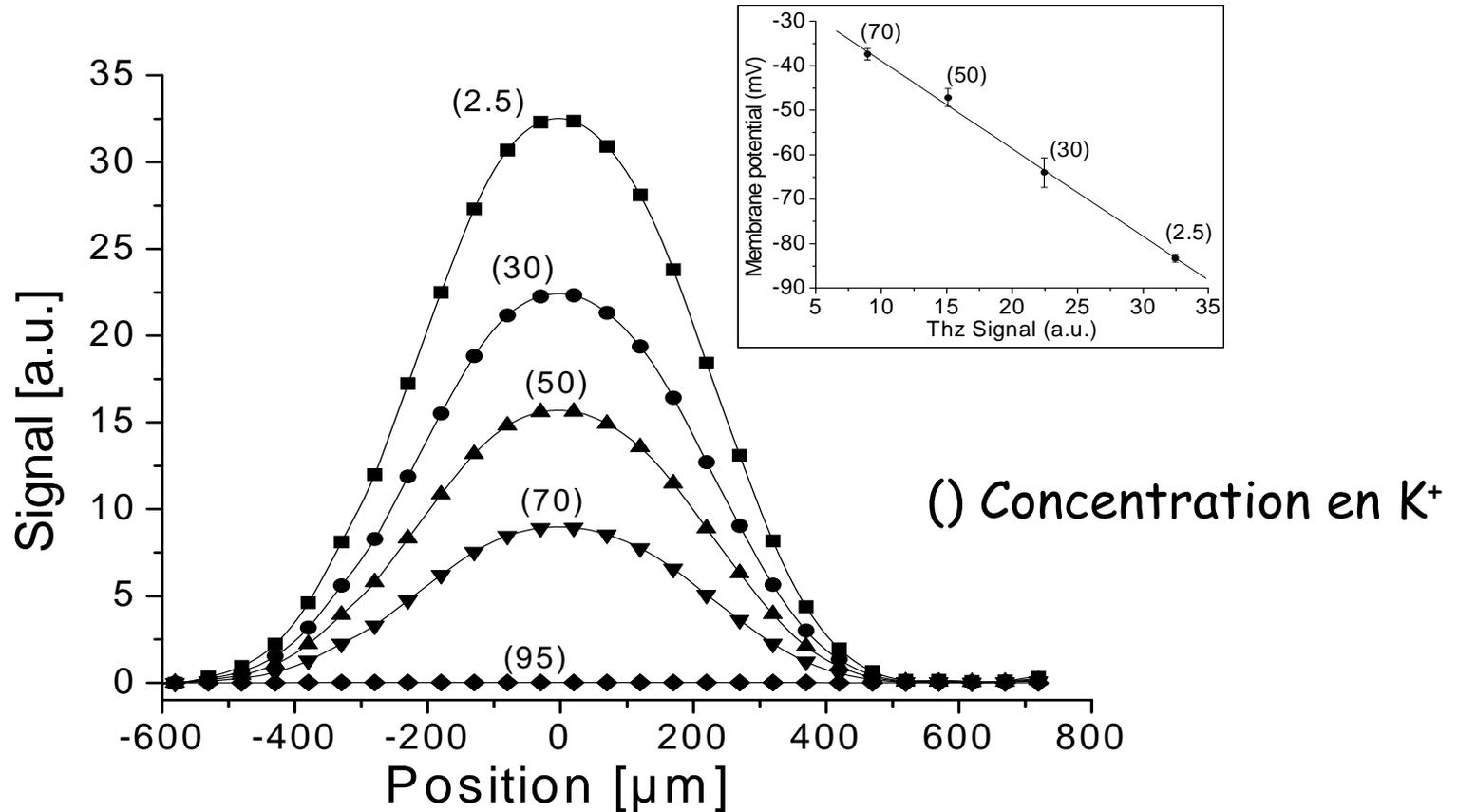
- Briser la limite de la diffraction
  - Résolution  $\ll \lambda$
  - Mais perte de signal ( $\propto d^3$ )

➔ compromis entre Résolution et RSB





# Analyse quantitative et validité



- Diaphragme  $d = 200 \mu\text{m}$
- Loi de Nernst

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{ion}}$$

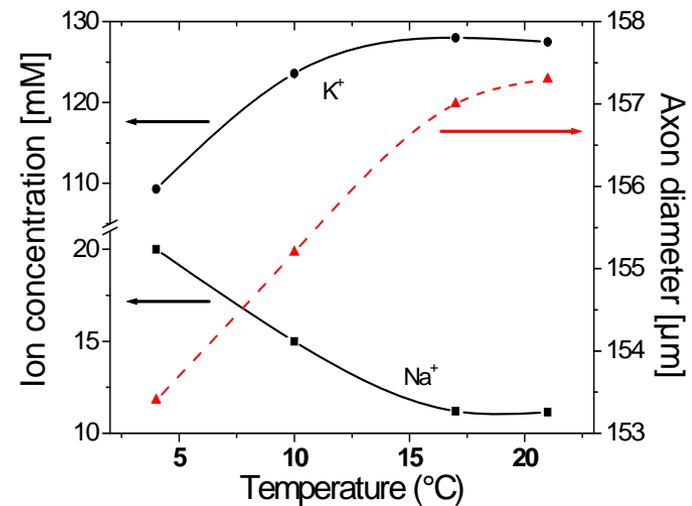
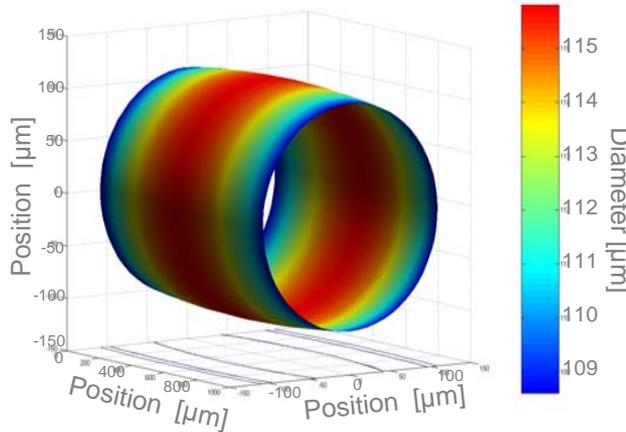
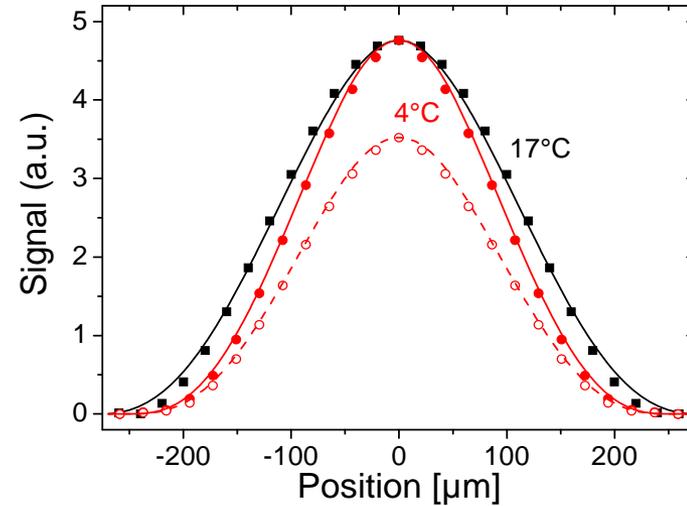
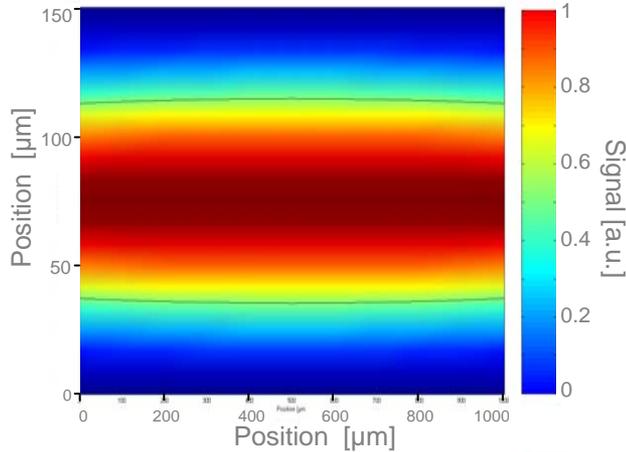


## Comportement du neurone soumis à un stress

- Thermique (-> refroidissement à 4°C)
  - Pompes ioniques ATP dépendantes
  - Diminution du rendement des pompes ioniques
- Toxine (vératridine)
  - Blocage des canaux sodique

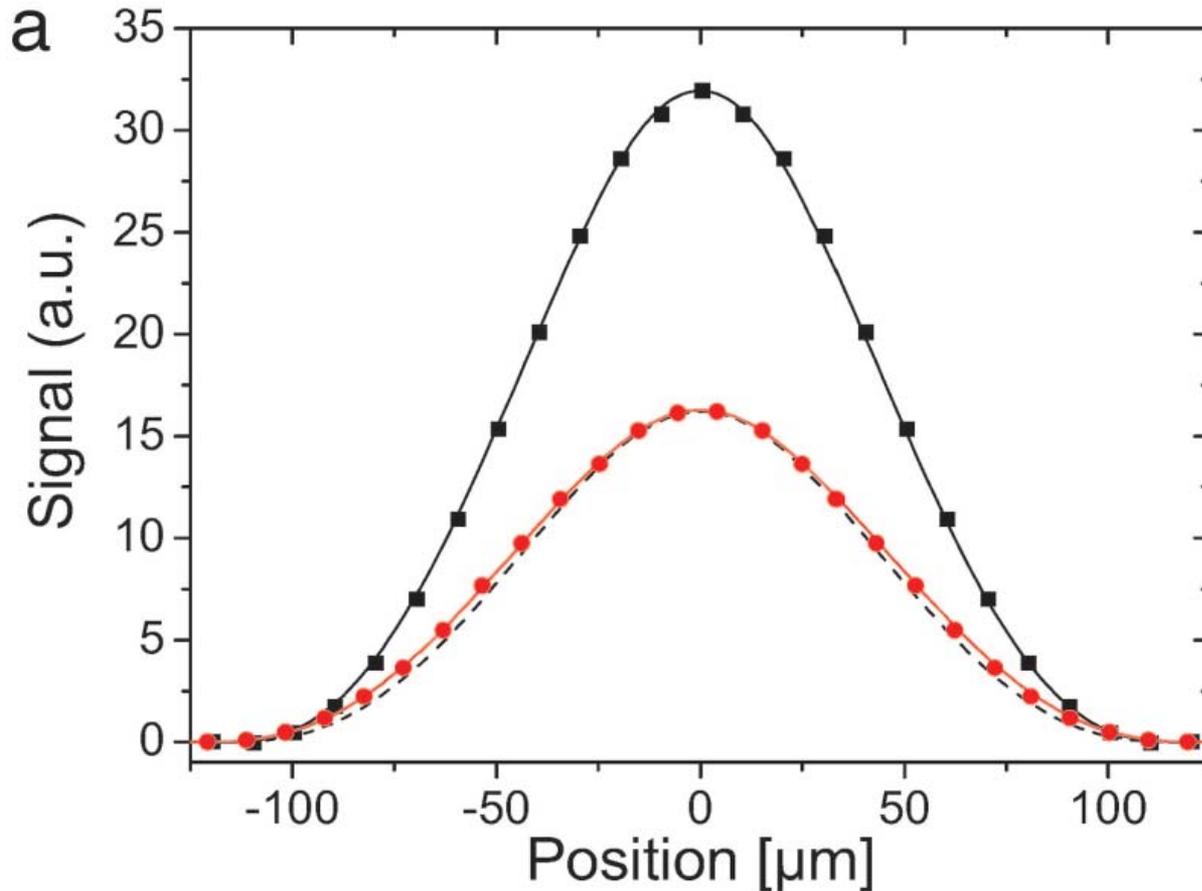


# Mouvements d'eau axonaux





# Effet de la toxine



Après 2h dans  $5\mu\text{M}$  de vératridine  
La taille du neurone passe de  $70$  à  $78\mu\text{m}$

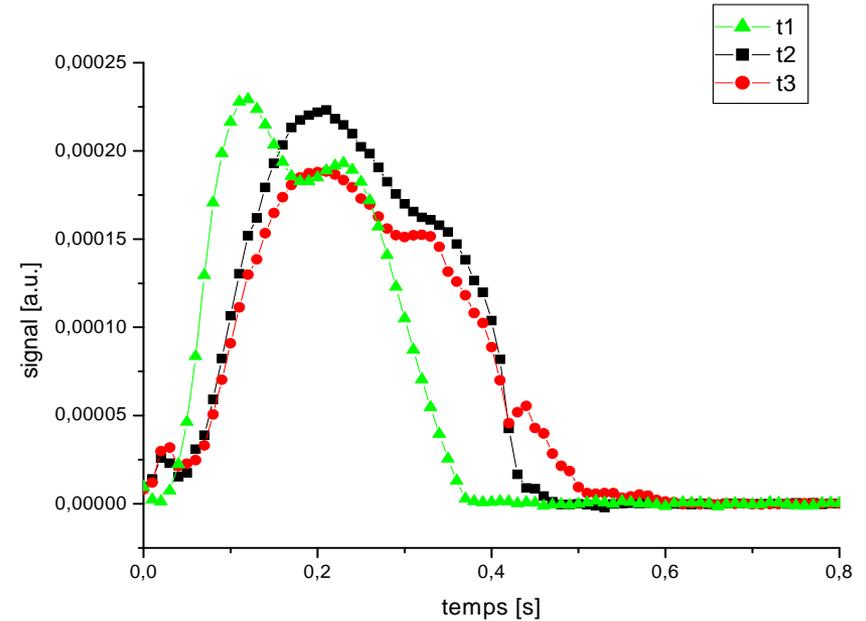
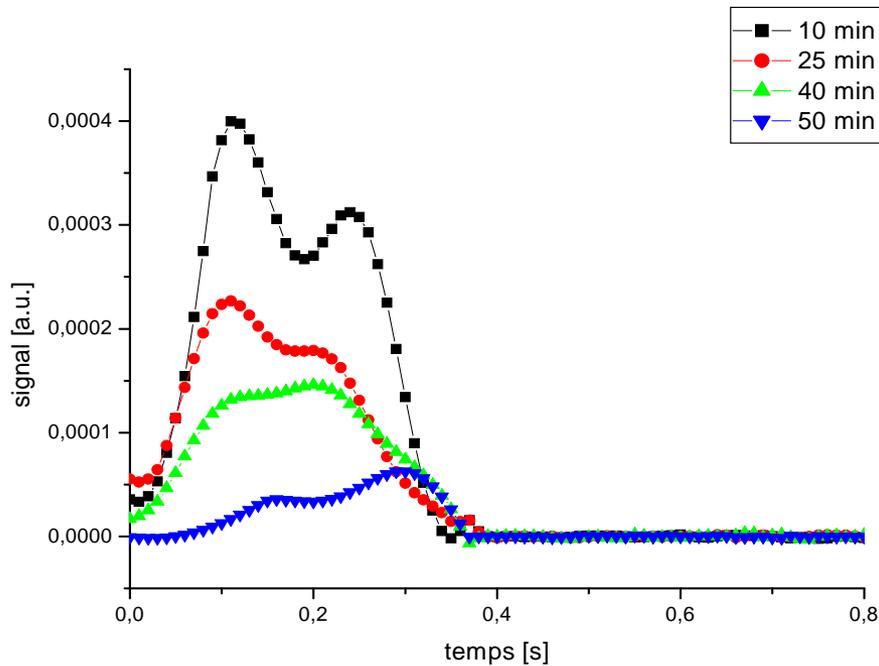


# Bilan

- Les **ions et l'eau** sont visibles
- **Pas de gêne** avec les **tissus lipidiques** et **musculaire** environnants
- Méthode de mesure **sans contact, sans colorants, et non invasif**
- Précision en **concentration** : **10  $\mu\text{mol}$**
- Précision en **volume d'eau** : **20 fl/ $\mu\text{m}$**



# Flux dans le muscle auriculaire



- Flux auriculaire de grenouille
- Mouvement auto déclanché
- Périodicité environ 1.5 s



# Conclusion

- **Fort sensibilité biologique** du rayonnement térahertz
  - Eau, ions physiologiques:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ...
- L'eau liquide **n'est pas incompatible** avec les térahertz
  - 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur dans les expériences.
- Démonstration de **l'imagerie térahertz du neurone**
  - Sans marqueur ni colorant,
  - Bon rapport signal à bruit,
- Résolution temporelle
  - Muscle auriculaire de grenouille
- Efforts technologiques importants
  - **Transporter facilement le térahertz dans les hôpitaux**
  - Endoscope térahertz



# Conclusion

- **Fort sensibilité ionique** du rayonnement térahertz
    - Ions physiologiques:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , ...
  - L'eau liquide **n'est pas incompatible** avec les térahertz
    - 100  $\mu\text{m}$  d'épaisseur dans les expériences.
  - Démonstration de **l'imagerie térahertz du neurone**
    - Sans marqueur ni colorant,
    - Bon rapport signal à bruit,
    - Déconvolution par simulations numériques
    - Mais le neurone n'est pas encore totalement résolu spatialement.
    - **Forte augmentation du contraste** grâce aux interactions en champ proche  
RSB accru par un facteur 100.
  - Résolution temporelle
    - Muscle auriculaire de grenouille
-  Déclenchement extérieur du signal nerveux (électrique, optique ...)