

IMPLEMENTATION D'UNE GEOMETRIE D'ADN DANS LES CALCULS MONTE CARLO AVEC GEANT4-DNA POUR L'ANALYSE DES DOMMAGES RADIOINDUITS

C. VILLAGRASA¹ ; M. DOS SANTOS¹ ; S. INCERTI² et I. CLAIRAND¹

¹ IRSN/DRPH/SDE/LDRI. 31 av. de la Division Leclerc. 92260 Fontenay aux Roses

² CNRS/IN2P3/CENBG UMR 5797 Chemin du Solarium. BP 120 33175 Gradignan

Être en mesure de prédire les effets biologiques faisant suite à l'exposition de la matière vivante à des rayonnements ionisants est actuellement l'un des axes principaux de la recherche en radioprotection. Si les facteurs de qualité $Q(L)$ ou les facteurs de pondération W_R et W_T utilisés pour le calcul de la dose équivalente ou la dose efficace ont été définis pour prendre en compte, dans une certaine mesure, ces effets, les valeurs de ces facteurs et leur dépendance avec la qualité du rayonnement est obtenue à partir de données épidémiologiques ou radiobiologiques ne couvrant pas la totalité de leur domaine d'utilisation. Ainsi, une compréhension plus complète des mécanismes d'apparition des différents effets biologiques (précoces et tardifs, au niveau cellulaire et tissulaire, etc.) permettrait une prise en compte plus adaptée dans tous les domaines d'exposition (médical, aérospatial, industriel) mais également une meilleure définition du risque dans le domaine des faibles doses.

C'est dans le cadre de la modélisation du mécanisme à l'origine des effets biologiques précoces que s'inscrit le travail présenté ici. Les premières interactions entre le rayonnement ionisant et la matière vivante sont des collisions élastiques et inélastiques qui se produisent en un temps très court (10^{-18} - 10^{-15} s), connu sous le nom d'étape physique. Les collisions inélastiques donnent lieu à des dépôts d'énergie qui vont endommager les cellules cibles, soit directement, soit indirectement via la création de radicaux moléculaires qui interagiront avec d'autres molécules du milieu.

Il a été montré [1,2] l'importance de ces dommages créés à l'ADN contenu dans le noyau cellulaire pour le devenir de celle-ci. Une connaissance de la structure de ces dépôts sur la cible d'ADN constitue donc l'élément initial de la modélisation du mécanisme d'interaction pour les différentes qualités de rayonnement.

Le code Monte Carlo Geant4 [3], et en particulier son extension Geant4-DNA [4,5] pour le calcul des interactions des électrons à très faible énergie, permet l'obtention de la structure de la trace avec une précision nanométrique pour différents types d'irradiation : électrons (7 eV-1 MeV), protons (100 eV-100 MeV), alphas (1 keV-400 MeV) et ions légers (0,5 MeV/u- 10^6 MeV/u).

L'analyse de ces traces et de la répartition des dépôts en forme d'agrégats (clusters) capables d'être à l'origine d'effets biologiques dans l'ADN nécessite néanmoins, de prendre en compte la géométrie de la cible d'intérêt. Ceci est d'autant plus important si l'on tient compte de l'inhomogénéité que la structure de l'ADN introduit dans cette analyse à mettre au regard des différents degrés d'inhomogénéité du dépôt d'énergie pour les différentes qualités de rayonnement.

Nous présentons ici un modèle géométrique de cible [6] pour ce type d'études qui a récemment été implémenté dans le code Geant4 et qui sera disponible dans la version publique de ce code, dans le package Geant4-DNA à partir de décembre 2013.

Dans ce modèle (figure 1), un noyau de fibroblaste comportant l'ensemble de son contenu en ADN (soit ~6 Gpb) est représenté. Le noyau est modélisé par une ellipse (demi-axes : 9,85 ; 7,1 et 2,5 μm) et l'ADN contenu est divisé en 46 régions avec des volumes correspondant à chaque territoire chromosomique. A l'intérieur de chaque territoire, l'ADN est distribué de manière uniforme car représentant la phase G0 du cycle cellulaire et divisé en 5 niveaux de compaction qui prennent en compte la double hélice, les nucléosomes, les fibres de chromatine et deux niveaux de boucles de ces fibres.

L'utilisation de ce modèle géométrique en tant que cible dans la simulation Monte Carlo permet de sélectionner des dépôts d'énergie créés par l'irradiation qui peuvent être potentiellement à l'origine des dommages car localisés dans des volumes d'intérêt (ex. la structure sucre-phosphate pour les effets directs).

Dans ce travail, nous présentons quelques résultats qui ont été obtenus récemment sur le nombre et la complexité des dommages directs à l'ADN grâce à l'utilisation de ce modèle de cible. Par ailleurs, nous montrerons les limitations de ce modèle et les perspectives de développement afin, notamment, de prendre en compte les effets indirects des irradiations.

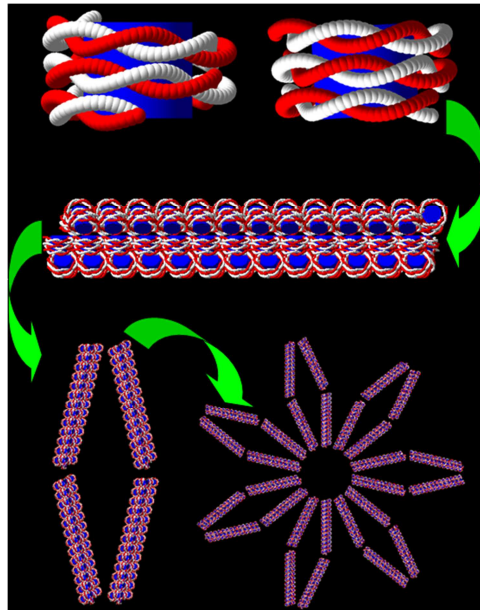


Figure 1: Représentation du modèle géométrique de l'ADN et ses 5 niveaux de compaction utilisé comme cible de la modélisation avec le code Monte Carlo Geant4-DNA.

Références

- [1] D.T. Goodhead, Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA, *Int. J. Radiat. Biol.* 65 (1994), pp. 7-17.
- [2] D. Frankenberg, M. Frankenberg-Schwager, D. Blocher and R. Harbich, Evidence for DNA double strand breaks as the critical lesions yeast cells irradiated with sparsely or densely ionizing radiation under oxic or anoxic conditions, *Radiat. Res.* 88 (1981), pp. 524-532.
- [3] S. Agostinelli et al, GEANT4-a simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. A.* 506 (2003), pp. 250-303.
- [4] S. Incerti et al, Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Med. Phys.* 37 (2010) 4692-4708.
- [5] <http://geant4-dna.org/>
- [6] M. Dos Santos et al, Influence of the DNA density on the number of clustered damages created by protons of different energies. *Nucl. Inst. and Meth. In Phys. Res. B* 298 (2013) 47-54.