

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

*Enhancing nuclear safety*

# Implémentation d'une géométrie d'ADN dans les calculs MC avec Geant4-DNA pour l'analyse des dommages radioinduits

C. Villagrasa\*, M. Dos Santos\*, M. Karamitros\*, S. Incerti\* et I. Clairand\*

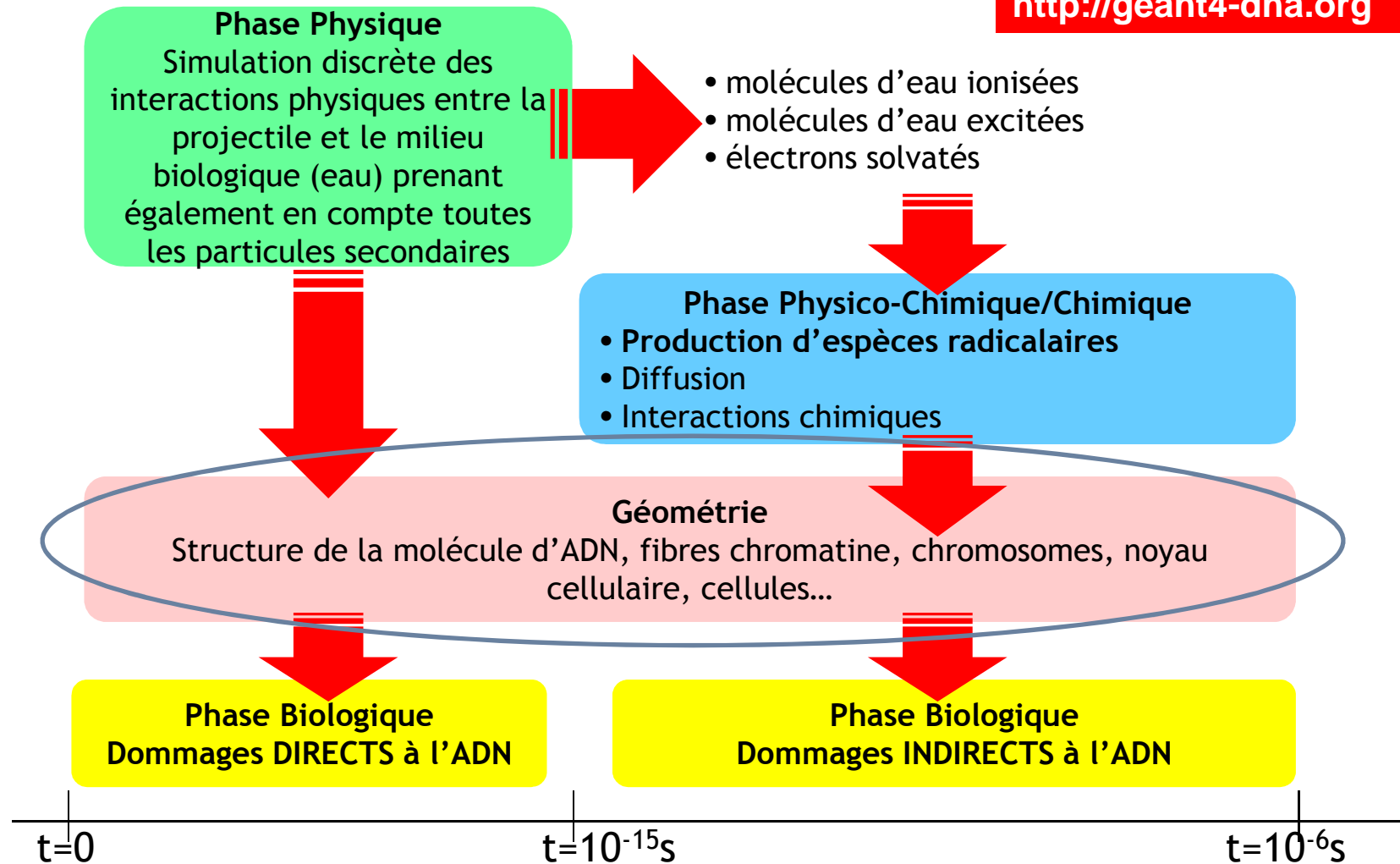
**IRSN** (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, France). \*Membre de la collaboration **Geant4-DNA**

SFRP - Journées Codes de Calcul en Radioprotection, radiophysique et dosimétrie.  
25-26 Mars 2014. UIC, Paris.



# Le projet Geant4-DNA : partie intégrante de Geant4

<http://geant4-dna.org>



# Simulation Monte Carlo pour l'étape physique

## Caractéristiques générales

- **Transport des électrons** jusqu'au **domaine des très faibles énergies** (thermalisation des électrons)
  - « Sub-excitation électrons » (inférieur  $\sim 9$  eV ) peuvent perdre leur énergie par excitations vibrationnelles du milieu, attachement et peuvent également subir des interactions élastiques (pas de perte d'énergie)
- **Interactions DISCRETES**
  - Toutes les interactions sont simulées **événement par événement**
  - **Pas d'approximation de perte d'énergie continue** “slow down approximation”
- Les **modèles** peuvent être purement **analytiques ou/et utiliser des données tabulées**  
Ex. Calcul des sections efficaces intégrales
- **Sections efficaces disponibles pour l'eau liquide**. Implémentation de nouvelles sections efficaces pour matériaux type **ADN en cours**.
- Le “software design” est le même que celui utilisé pour la physiques électromagnétique standard ou basse énergie:  
**Possibilité de combiner les processus (multi-scale design)**

<http://geant4-dna.org>

# Résumé des modèles implémentés dans Geant4-DNA(10.0)

<http://geant4-dna.org>

## Electrons

- **Elastic scattering**
  - Screened Rutherford and Brenner-Zaider below 200 eV
  - Champion's approach (partial wave framework, 3 contributions to the interaction potential)
- **Ionisation**
  - 5 levels for H<sub>2</sub>O
  - Dielectric formalism & FBA using Heller optical data up to 1 MeV, and low energy corrections
- **Excitation**
  - 5 levels for H<sub>2</sub>O
  - Dielectric formalism & FBA using Heller optical data and semi-empirical low energy corrections
- **Vib. Excitation**
  - Michaud *et al.* xs measurements in amorphous ice
  - Factor 2 to account for phase effect
- **Dissociative attachment**
  - Melton *et al.* xs measurements

## Photons

Avec les processus EM « standard » and « low energy »

## Protons & H

- **Excitation**
  - Miller & Green speed scaling of e<sup>-</sup> excitation at low energies and Born and Bethe theories above 500 keV
- **Ionisation**
  - Rudd semi-empirical approach by Dingfelder *et al.* and Born and Bethe theories & dielectric formalism above 500 keV (relativistic + Fermi density)
- **Charge change**
  - Analytical parametrizations by Dingfelder *et al.*

## He<sup>0</sup>, He<sup>+</sup>, He<sup>2+</sup>

- **Excitation and ionisation**
  - Speed and effective charge scaling from protons by Dingfelder *et al.*,
- **Charge change**
  - Semi-empirical models from Dingfelder *et al.*

## C, N, O, Fe

- **Ionisation**
  - Speed scaling and global effective charge by Booth and Grant

# Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

*Thèse de M. Karamitros  
(23/11/2012, CENBG)*

## Phase Physico-chimique

- **Dissociation** :  
 $H_2O^{*/+}$   
( $H_3O^+$ ,  $^{\circ}OH$ ,  $e_{aq}$ ,  $H$ ,  $H_2$ )
- **Thermalisation** des produits jusqu'à leur énergie de diffusion à l'équilibre.

## Phase Chimique

### Step By Step (SBS) model

- La probabilité de réaction est évaluée après chaque pas de temps.

$t=10^{-15}s$

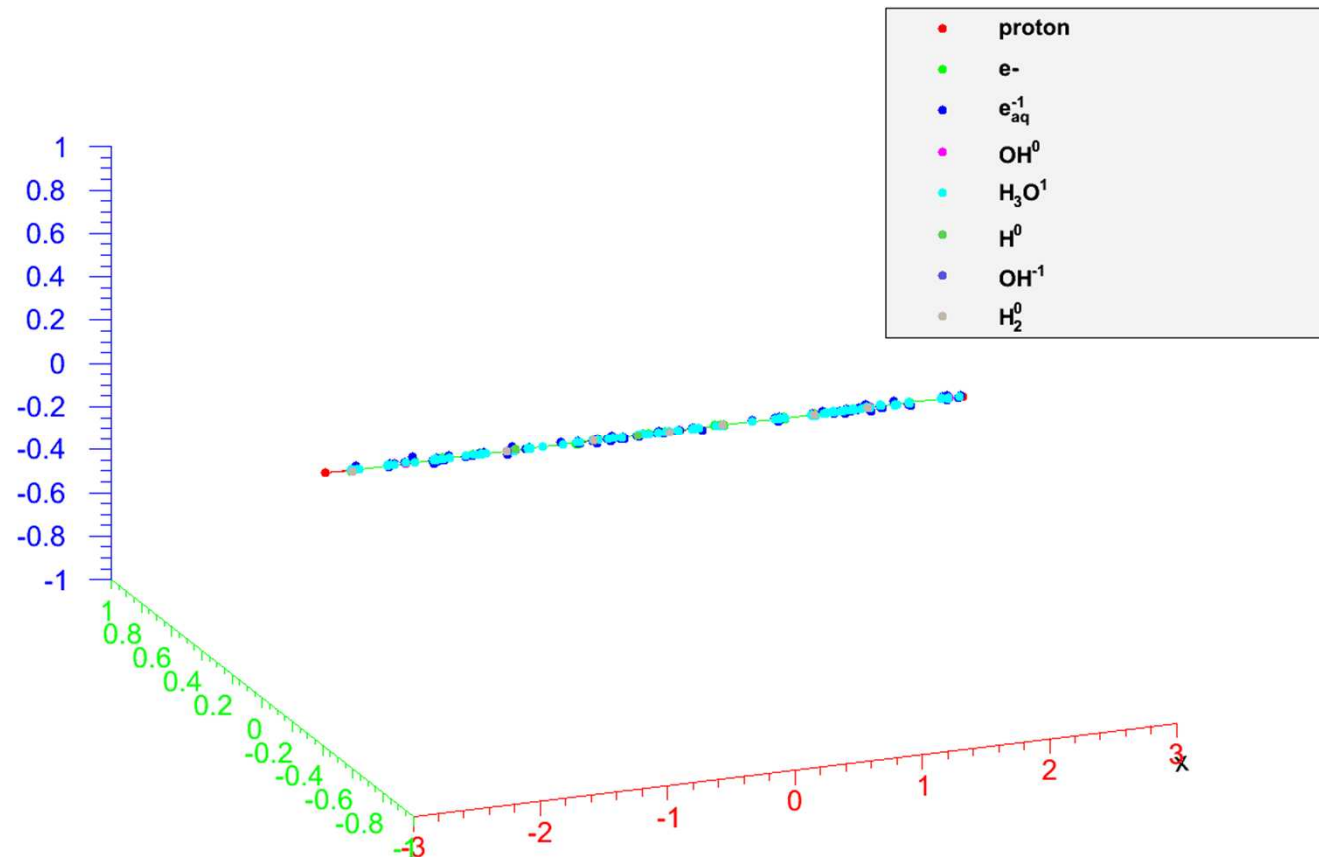
$t=10^{-12}s$

$t=10^{-6}s$

# Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

## Simulation à 1 picoseconde

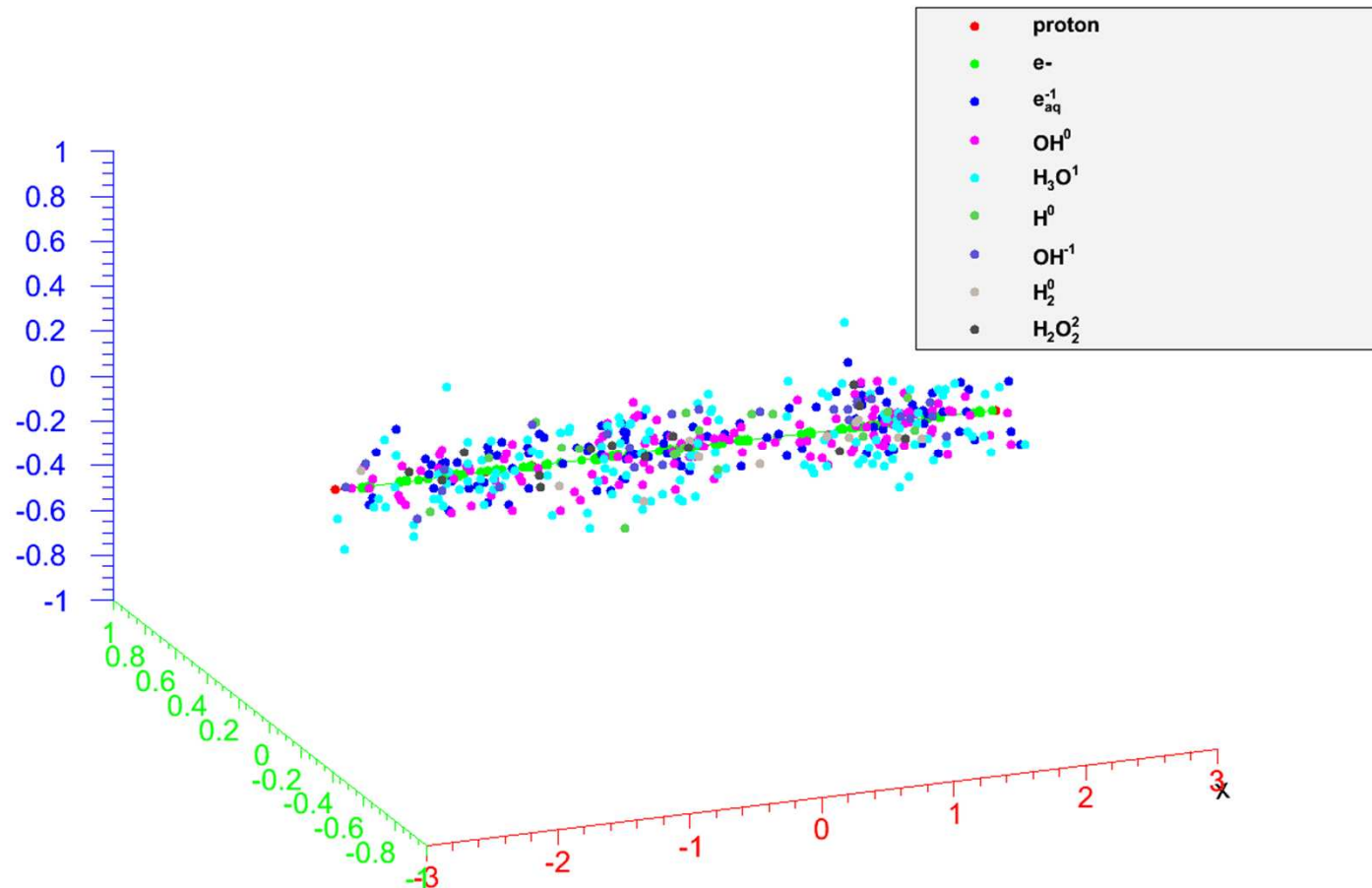
*Thèse de M. Karamitros  
(23/11/2012, CENBG)*



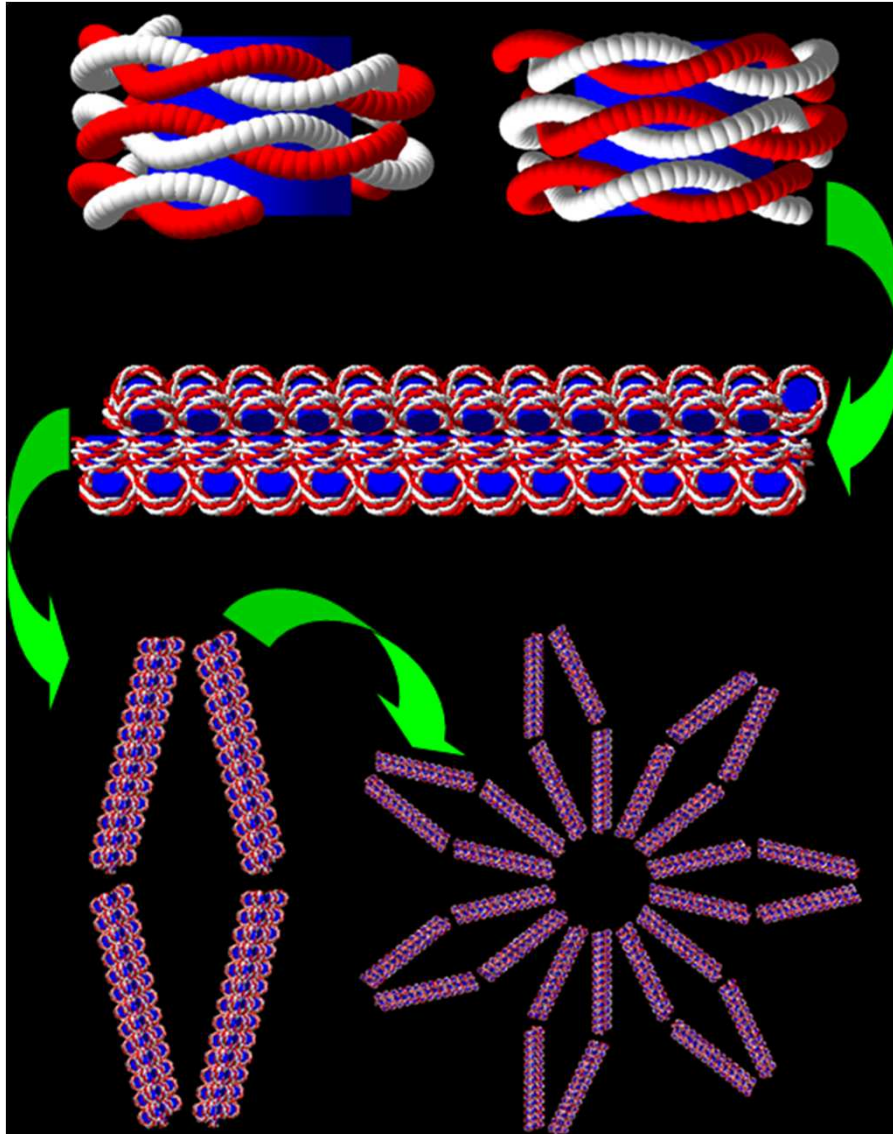
# Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

Simulation at 1  $\mu$ seconde

Thèse de M. Karamitros  
(23/11/2012, CENBG)



# Géométrie de la cible : Structure de l'ADN



## ■ Nucléosome

*M. Dos Santos PhD. Work  
(IRSN/ 2013)*

- 200 bp / nucléosome
- Diamètre de l'ADN = 2.16 nm
- Histone = cylindre de 6.5 nm de diamètre et 5.7 nm de hauteur

## ■ Fibre de Chromatine

- 90 nucléosomes / fibre
- 7 nucléosomes / tour
- $D = 31$  nm
- $L = 161$  nm

## ■ Boucles de Chromatine

- 4 fibres /boucle formant un losange
- 7 boucles losange pour former une "fleur"\*

\* W. Friedland & al, *Simulation of DNA damage after Proton irradiation, Radiation Research* 59 (2003), 401-410.

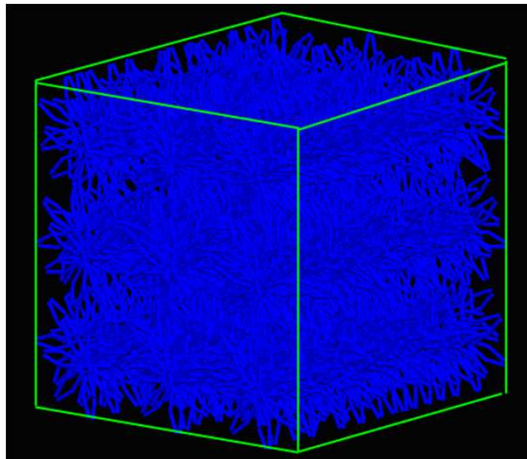


# L'exemple G4DNA Geometry (advanced examples)

M. Dos Santos PhD.  
Work (IRSN/2013)

**Detector Construction:** contient un noyau elliptique de taille vraisemblable pour des noyaux des fibroblastes portés à confluence sur une lame de microscopie

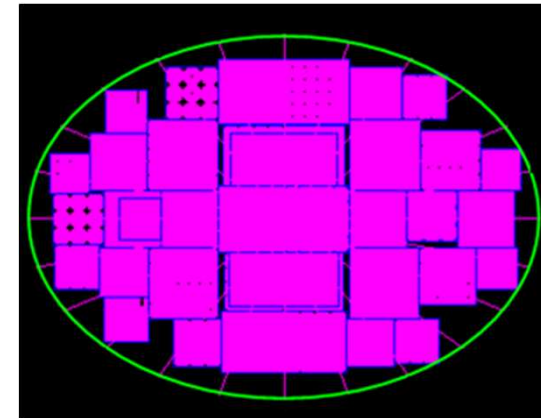
■ Exemple de domaine chromosomique remplie



Par noyau:

- 23 paires de chromosomes
- 11875 fleurs ou 83125 boucles
- 332 500 fibres de chromatine
- 29 925 000 nucléosomes
- ~ 6 Gbp

■ Noyau de Fibroblaste



- Noyau -> ellipsoïde
- Dimensions:  $19.7 * 14.2 * 5 \mu\text{m}^3$
- $V = 732 \mu\text{m}^3$
- 0.42 % of ADN / noyau

M. Dos Santos, C. Villagrasa, I. Clairand and S. Incerti. "Influence of the DNA density on the number of clustered damages created by protons of different energies". *NIM B 298 (2013) 47-54.*

## L'exemple G4DNAGeometry (advanced examples)

### **Utilisation** du modèle géométrique de l'ADN:

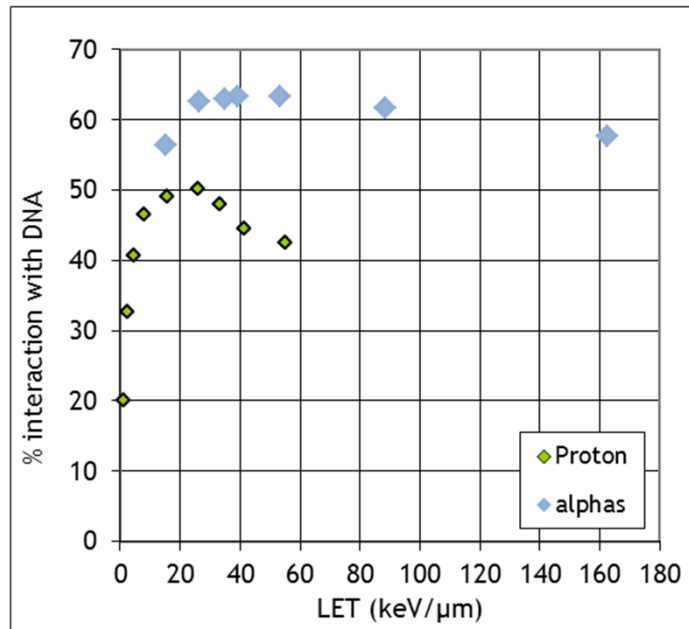
Il est basé sur l'exemple G4DNAPhysics mais incluant la structure simplifiée de l'**ADN dans le fichier DetectorConstruction**

En **sortie**, **fichier root** contenant une n-tuple avec les valeurs suivants uniquement pour les dépôts d'énergie localisés dans la région « backbone » (sucre-phosphate) :

- Le **type de particule** à l'origine du dépôt
- Le **type de processus**
- Informations sur le **brin** de l'ADN (flag 1 / 2)
- **Coordonnées du point** de dépôt (x,y,z)
- Quantité **d'énergie déposée**

Encore des améliorations à faire concernant la visualisation et la possibilité des calculs multi-processeurs.

## Exemples d'utilisation pour les protons et alphas

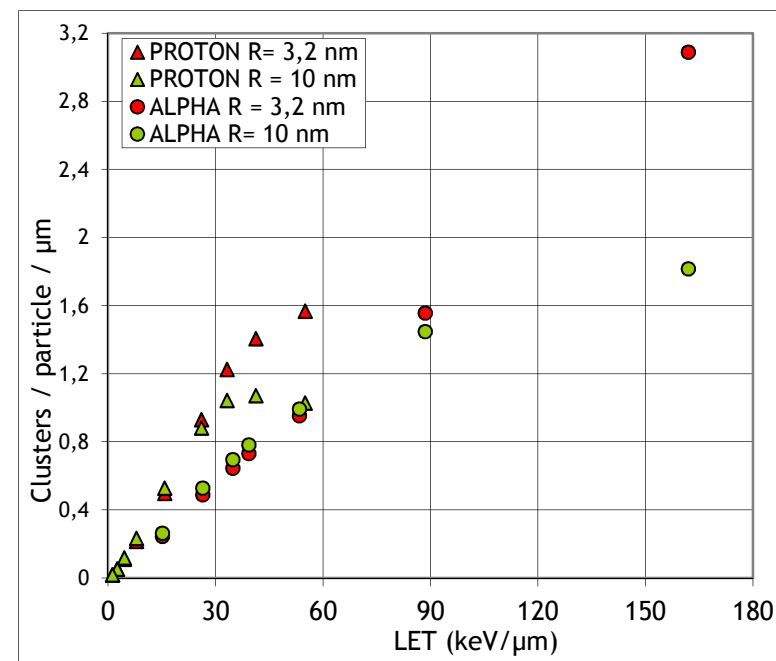


**Nombre de clusters des dommages définis selon la distance entre les points.**

Exemple du nombre de clusters des dépôts obtenus en changeant le paramètre de distance (3,2 ou 10 nm). Ces clusters peuvent être à l'origine de dommages directs radioinduits de l'ADN.

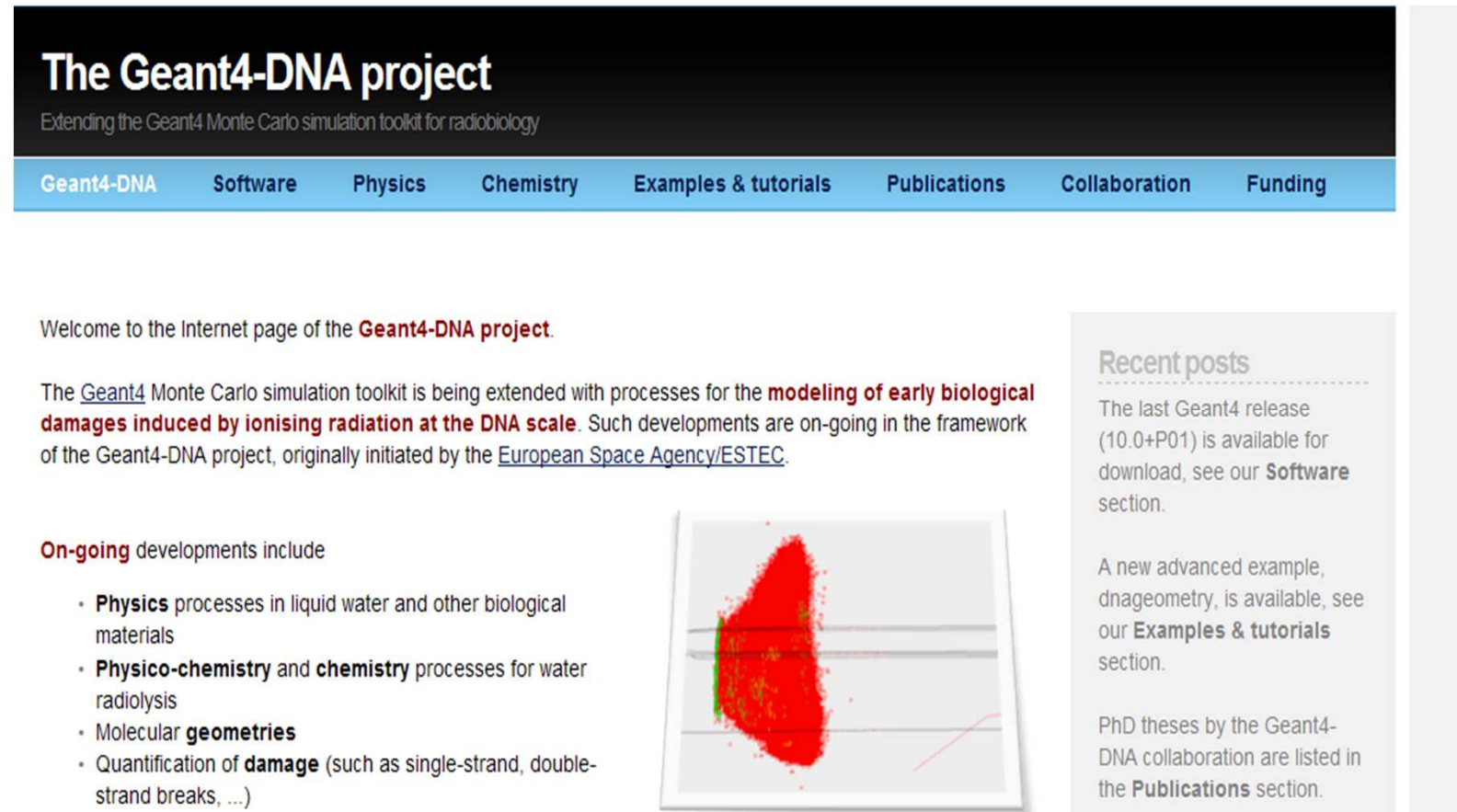
### Probabilité d'interaction avec la cible d'ADN

La probabilité de rencontrer de manière directe la molécule d'ADN dans le noyau cellulaire change avec le type et l'énergie de la particule.



# Geant4-DNA sur Internet

Site Web de la collaboration Geant4-DNA: <http://geant4-dna.org>



The screenshot shows the homepage of the Geant4-DNA project website. At the top, there is a black header with the title "The Geant4-DNA project" and a subtitle "Extending the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit for radiobiology". Below the header is a blue navigation bar with links for "Geant4-DNA", "Software", "Physics", "Chemistry", "Examples & tutorials", "Publications", "Collaboration", and "Funding". The main content area features a welcome message, a paragraph about the project's focus on modeling early biological damages induced by ionising radiation at the DNA scale, and a list of on-going developments in physics, physico-chemistry, and molecular geometries. A 3D visualization of a DNA molecule is shown. On the right side, there is a "Recent posts" section with three entries: the latest Geant4 release (10.0+P01) available for download, a new advanced example on dnageometry, and PhD theses by the Geant4-DNA collaboration.

## The Geant4-DNA project

Extending the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit for radiobiology

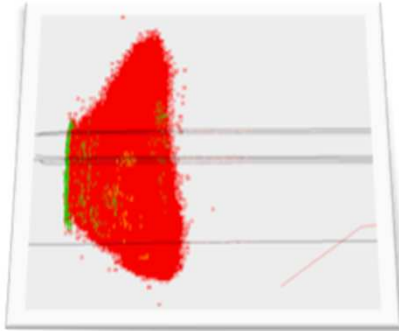
[Geant4-DNA](#) [Software](#) [Physics](#) [Chemistry](#) [Examples & tutorials](#) [Publications](#) [Collaboration](#) [Funding](#)

Welcome to the Internet page of the **Geant4-DNA project**.

The [Geant4](#) Monte Carlo simulation toolkit is being extended with processes for the **modeling of early biological damages induced by ionising radiation at the DNA scale**. Such developments are on-going in the framework of the Geant4-DNA project, originally initiated by the [European Space Agency/ESTEC](#).

**On-going** developments include

- **Physics** processes in liquid water and other biological materials
- **Physico-chemistry** and **chemistry** processes for water radiolysis
- Molecular **geometries**
- Quantification of **damage** (such as single-strand, double-strand breaks, ...)



**Recent posts**

The last Geant4 release (10.0+P01) is available for download, see our **Software** section.

A new advanced example, dnageometry, is available, see our **Examples & tutorials** section.

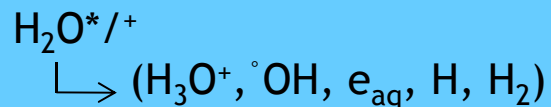
PhD theses by the Geant4-DNA collaboration are listed in the **Publications** section.

# Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

*Thèse de M. Karamitros  
(23/11/2012, CENBG)*

## Phase Physico-chimique

- **Dissociation** :



- **Thermalisation** des produits jusqu'à leur énergie de diffusion à l'équilibre.

Les molécules d'eau **ionisées** sont **converties** :



Les molécules d'eau **excitées** se **relaxent** ou **dissocient** en :

	Process	Decay channel	Fraction (%)
Ionisation ( $\text{H}_2\text{O}^+$ )			
1b <sub>1</sub> , 3a <sub>1</sub> , 1b <sub>2</sub> , 2a <sub>1</sub> , K	Dissociative decay	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{}^\bullet\text{OH}$	100
Excitation ( $\text{H}_2\text{O}^*$ )			
A <sup>1</sup> B <sup>1</sup>	Dissociative decay	$\text{}^\bullet\text{OH} + \text{H}^\bullet$	65
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	35
B <sup>1</sup> A <sup>1</sup>	Auto-ionisation	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{}^\bullet\text{OH} + e_{\text{aq}}^-$	55
	Dissociative decay	$\text{H}_2 + \text{}^\bullet\text{O}^\bullet$	15
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	30
Ryd, diff bands	Auto-ionisation	$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{}^\bullet\text{OH} + e_{\text{aq}}^-$	50
	Relaxation	$\text{H}_2\text{O} + \Delta\text{E}$	50

Kreipl et al, Radiat Environ Biophys, 2009

$t = 10^{-15}\text{s}$

$t = 10^{-12}\text{s}$

# Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

## Espèces radicalaires et diffusion

Espèces	Coefficient diffusion D (10 <sup>-9</sup> m <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> )
e <sup>-</sup> <sub>aq</sub>	4.9
•OH	2.8
H•	7.0
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	9.0
H <sub>2</sub>	4.8
OH <sup>-</sup>	5.0
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2.3

Brownian diffusion  $\langle R \rangle \propto D \Delta t$

Intervalle de temps (s)	$\Delta t$ (ps)
Jusqu'à 10 <sup>-11</sup>	0.1
10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-10</sup>	1
10 <sup>-10</sup> -10 <sup>-9</sup>	3
10 <sup>-9</sup> -10 <sup>-8</sup>	10
Après 10 <sup>-8</sup>	100

*Thèse de M. Karamitros  
(23/11/2012, CENBG)*

## Réactions Chimiques

Reaction	Reaction rate (10 <sup>10</sup> M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
H• + e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> + H <sub>2</sub> O → OH <sup>-</sup> + H <sub>2</sub>	2.65
H• + •OH → H <sub>2</sub> O	1.44
H• + H• → H <sub>2</sub>	1.20
H <sub>2</sub> + •OH → H• + H <sub>2</sub> O	4.17×10 <sup>-3</sup>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> → OH <sup>-</sup> + •OH	1.41
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> + e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> → H• + H <sub>2</sub> O	2.11
H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> + OH <sup>-</sup> → 2 H <sub>2</sub> O	14.3
•OH + e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> → OH <sup>-</sup>	2.95
•OH + •OH → H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.44
e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> + e <sup>-</sup> <sub>aq</sub> + 2 H <sub>2</sub> O → 2 OH <sup>-</sup> + H <sub>2</sub>	0.50

Dans ce prototype, nous avons suivi les set de paramètres publiés par les auteurs de **PARTRAC**.

Néanmoins, ces paramètres peuvent être **modifiés par l'utilisateur**.

Kreipl et al, Radiat Environ Biophys, 2009

# Simulation Monte Carlo pour l'étape physique

La simulation **Monte Carlo** est une méthode bien adaptée pour reproduire les **comportements stochastiques** du dépôt d'énergie dans **l'étape physique**.

## Spécificité de la simulation nano-dosimétrique :

Afin de **calculer** toute la trace d'une particule **à l'échelle de l'ADN** il est nécessaire de **transporter les électrons jusqu'à proche de la thermalisation**

Problème des codes généralistes, énergie de coupure pour les électrons:

- 1 keV -> parcours total 0.1  $\mu\text{m}$ ;  $\rho \approx 3\text{-}4$  nm
- 250 eV->parcours total 0.01 $\mu\text{m}$ ;  $\rho \approx 2$  nm

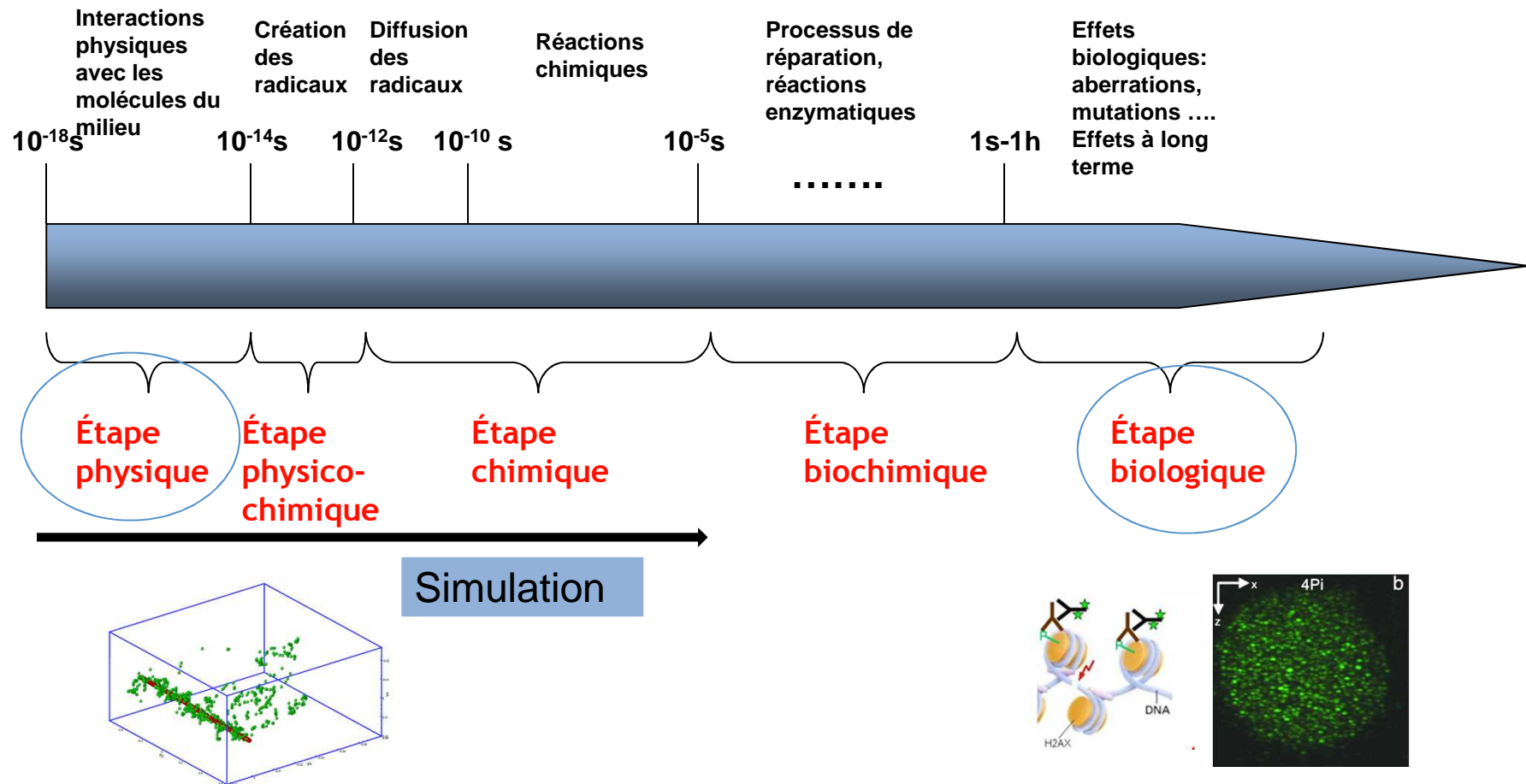
$$\sigma(Z, E, T_{cut}) = \int_{T_{cut}}^{T_{max}} \frac{d\sigma(Z, E, T)}{dT} dT$$

*T<sub>cut</sub> énergie de coupure pour la création et le transport des électrons (secondaires ou projectile)*

*T<sub>cut</sub>-> quelques eV*

**Modèles physiques** ou **données expérimentales** permettant le calcul des **sections efficaces** avec le **matériau cible**

# Introduction : Modélisation des effets biologiques





# Le projet Geant4-DNA : partie intégrante de Geant4

GEometry ANd Tracking

Geant 4

**Geant4: groupe de bibliothèques pour réaliser des simulations concernant le transport des particules dans la matière (pas de code directement exécutable)**

Geant4-DNA

<http://geant4-dna.org>

**Objectif :** Extension du code généraliste Geant4 à la modélisation des effets biologiques du rayonnement au niveau cellulaire et intracellulaire (ADN)

❖ Initié en 2001 par Dr. Petteri Nieminen à l'ESA (European Space Agency) avec le propos de doter la communauté scientifique d'un code de simulation open-source qui puisse être facilement modifiable afin d'intégrer des nouvelles fonctionnalités.

❖ Les premiers modèles physiques et prototypes de simulation ont été introduits dans Geant4 en 2007

❖ activité interdisciplinaire reconnue de la collaboration Geant4 dans « low energy electromagnetic physics »

working group -> Coordonné par S. Incerti CNRS/IN2P3 depuis 2008