

CASSURES DOUBLE BRIN INDUITES PAR EVENEMENTS K SUR L'ADN : LESIONS CRITIQUES ?

**A. Boissière¹, A. Eschenbrenner¹, M-A. Hervé du Penhoat¹, F. Abel¹, M. Lamoureux,
M-F. Politis¹, A. Touati¹, E. Sage³, L. Sabatier², A. Chetioui^{1*}**

¹ **Groupe de Physique des Solides, Universités Paris 6 et Paris 7, CNRS UMR 75-88,
2 place Jussieu, 75251 Paris cedex 05, France**

² **Laboratoire de Radiobiologie et Oncologie, CEA/DSV/DRR, B.P. N°6, 92265 Fontenay
aux Roses, France**

³ **Laboratoire de Génotoxicité et modulation de l'expression génique, Institut Curie
Recherche, CNRS-IC UMR 2027, Bât. 110, Centre universitaire, 91405 Orsay cedex**

Introduction

L'identification des événements physiques et lésions moléculaires responsables des effets radiobiologiques est toujours l'objet de recherches. Depuis les travaux de Léa, Ward et Goodhead, il est établi que de nombreux effets radiobiologiques résultent de micro-dépôts d'énergie intenses sur l'ADN. Dans ce contexte, les événements d'ionisation en couche interne (dits événements de cœur ou K) des atomes de l'ADN ont été plus particulièrement étudiés puisque ces ionisations constituent les interactions physiques les plus intenses possibles. Pour les ions lourds (1) comme pour les rayons X ultra-mous (2), il a été montré que les variations caractéristiques d'EBR d'inactivation cellulaire et d'aberrations chromosomiques (3) suivent celles des rendements de ces événements. Sur un plan quantitatif la contribution des événements de cœur à l'efficacité létale a pu être estimée à 50-100% (4). Ce phénomène est remarquable car pour l'ensemble des rayonnements usuels, les événements de cœur ne représentent que quelques ‰ des interactions, soit quelque 10% du TEL. Pour comprendre l'origine des « effets K » une étude des cassures double brin d'ADN (CDB) a été entreprise.

Méthode d'étude des effets K

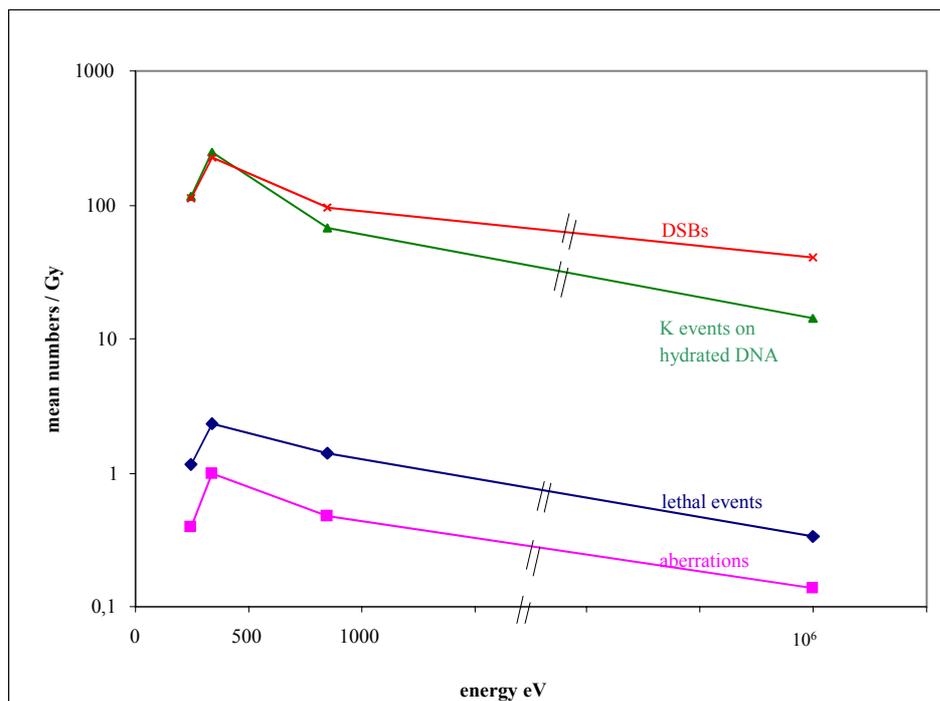
Les effets des événements de cœur sur l'ADN peuvent être directement testés à l'aide des rayons X ultra-mous fournis par les sources de rayonnement synchrotron. En effet ces rayons X ont la propriété unique d'interagir avec la matière biologique préférentiellement par ionisation en couche interne : la proportion de ce type d'interaction va de 30% à 250 eV à 94% et plus au delà de 800 eV. Surtout, nous avons montré que la variation de l'EBR des rayons X avant et après le seuil d'ionisation K du carbone (C) fournit un test décisif des effets

de cœur. En effet, juste après le seuil K de C (290 eV), le rendement d'événements de cœur sur l'ADN par gray dans la cellule est environ deux fois plus important que juste avant ce seuil (4). Cette propriété est liée à la grande abondance du carbone dans l'ADN (37% au lieu de 11% dans le milieu cellulaire). En conséquence si les événements K sur l'ADN sont les vecteurs d'effet biologique, il doit apparaître un accroissement abrupt d'EBR au passage du seuil K du carbone.

Résultats : événements K et production de cassures double brin d'ADN,

Une première série de mesures de CDB induites par rayons X ultra-mous à 250, 350 et 810 eV a été effectuée auprès de la source de rayonnement synchrotron LURE à Orsay. Les CDB induites en cellules de hamster V79 ont été déterminées par électrophorèse en champ pulsé en collaboration avec le MRC d'Harwell. Les échantillons ont été maintenus à basse température afin d'inhiber les réparations. Les résultats préliminaires indiquent des EBR d'induction de CDB assez proches pour les énergies 250 eV et 810 eV, en bon accord avec les données à 278 et 960 eV (5). Par contre un rapport de l'ordre de 2 est trouvé avant et après le seuil K du carbone. Ce rapport reproduit celui des nombres d'événements de cœur sur l'ADN. La figure 1 présente les divers rendements de CDB (normalisés sur la valeur à 278 eV (5)) et ceux d'événements K sur l'ADN, par gray dans la cellule, ainsi que les rendements précédemment mesurés en événements létaux (4) et aberrations dicentriques (3).

Figure 1. CDB, événements létaux, aberrations dicentriques (+ anneaux) et événements K sur l'ADN induits par rayonnements X ultra mous et durs en cellule de hamster V79.



Les courbes de la figure 1 mettent en évidence le résultat frappant que pour les rayons X ultra-mous, qui interagissent préférentiellement par ionisation en couche interne, les rendements de CDB sont pratiquement identiques à ceux d'événements K sur l'ADN. Ce résultat pourrait signifier qu'un tel événement induit à tout coup une CDB. Seules des simulations permettront de vérifier cette hypothèse. Par contre, pour les rayonnements X durs (ou rayons γ) les CDB sont environ 3 fois plus fréquentes que les événements K, ce qui peut se comprendre car les événements K ne représentent alors plus que 10% du TEL. Par ailleurs, pour l'ensemble des rayonnements ci-dessus, les corrélations observées dans la figure 1 semblent indiquer que ce sont ces événements K sur l'ADN et non les CDB qui gouvernent effet létal et induction de dicentriques. Evénements létaux et aberrations dicentriques induits par rayons γ pourraient alors provenir des seules CDB créées par événement de cœur sur l'ADN. Ces dernières présentent vraisemblablement une grande complexité favorisant des non-réparations ou des réparations fautives. Les CDB d'origine K pourraient bien alors constituer les lésions critiques pour la létalité et la mutagénèse. Des expériences de mesure de leur réparabilité permettront de vérifier cette hypothèse.

Références

- 1- A. Chetioui, I. Despiney, L. Guiraud, L. Adoui, L. Sabatier L and B. Dutrillaux, Possible role of inner-shell ionization phenomena in cell inactivation by heavy ions, *Int. J. Radiat. Biol.* **65**:511-22 (1994)
- 2- M.A. Hervé du Penhoat, B. Fayard, F. Abel, A. Touati, F. Gobert, I. Despiney-Bailly, M. Ricoul, L. Sabatier, D. L. Stevens, M. A. Hill, D. T. Goodhead and A. Chetioui, Lethal effect of carbon-K photoionisation in V79-cell nuclei : experimental method and theoretical analysis *Rad.Research* **151**, 649-658 (1999)
- 3- A. Touati, M.A. Hervé du Penhoat, B. Fayard, C. Champion, F. Abel, F. Gobert, M. Lamoureux, M.F. Politis, L. Martins, M. Ricoul, L. Sabatier, E. Sage, A. Chetioui, Biological effects induced by K photoionizations in and near DNA atoms, *Rad.Prot. Dosimetry* **99**, 83, (2002)
- 4- B. Fayard, A. Touati, F. Abel, I. Despiney-Bailly, F. Gobert, M. Ricoul, A. L'Hoir, M.F. Politis, L. Sabatier, E. Sage, A. Chetioui, Cell-inactivation and DNA-breakage efficiencies of core ionizations in DNA", *Rad. Res.* **157**, 128-140 (2002)
- 5- C.M. de Lara, M. A. Hill, T. J. Jenner, D. Papworth and P. O'Neill, Dependence of the yield of DNA double-strand breaks in chinese hamster V79-4 cells on the photon energy of ultrasoft X-rays, *Rad. Research* **155**, 440-448 (2001)