

Influence de la densité d'ADN sur le nombre de dommages induits par des ions au sein de deux modèles géométriques détaillés de noyaux cellulaires

Morgane Dos Santos¹, Carmen Villagrasa¹, Isabelle Clairand¹, Sébastien Incerti².

¹IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, BP17, 92962 Fontenay Aux Roses, France.

²Université de Bordeaux 1, CNRS/IN2P3, Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux Gradignan, CENBG, chemin du solarium, BP 120, 33175 Gradignan, France.

Les auteurs sont membres de la collaboration Geant4-DNA.

Les rayonnements ionisants sont connus pour induire des dommages critiques au sein de la matière biologique et spécialement au sein de l'ADN. Parmi ces dommages, les cassures doubles brins de l'ADN (DSB) sont considérées comme les principales responsables des effets létaux des rayonnements. Comprendre et prédire comment ces cassures sont créées et réparées dans les noyaux cellulaires demeure un défi dans la recherche en radiobiologie. Dans ce contexte, le travail présenté ici vise à évaluer l'influence de la densité d'ADN et du type d'irradiation sur le nombre et la complexité des cassures créés par des protons de 0.5 à 50 MeV et des alphas de 5 à 50 MeV. Cette évaluation est basée sur une quantification relative des clusters d'énergie déposée dans l'ADN. La détermination de ces clusters est possible grâce à l'utilisation d'une géométrie détaillée de l'ADN cellulaire que nous avons implémentée dans un code de calcul Monte Carlo et l'utilisation d'un algorithme de clustérisation.

En effet, la seule méthode permettant d'avoir accès aux détails des dépôts d'énergie dans de très petits volumes est la modélisation Monte Carlo. A cette échelle (nm), ce sont les électrons qui sont les principaux responsables des dépôts d'énergie. Pour cette raison, il est nécessaire de décrire de manière précise leur transport dans la matière jusqu'à pratiquement leur arrêt. C'est le code de calcul GEANT4 (9.5) qui a été choisi pour réaliser les modélisations et, en particulier, son extension GEANT4-DNA aux faibles énergies.

L'ADN étant la cible à étudier, il a été important de modéliser une géométrie détaillée dans Geant4. Deux types de noyaux cellulaires, décrivant un fibroblaste et un endothélium, ont été implémentés. Chaque noyau est divisé en 5 niveaux de compaction : ADN, nucléosome, fibre de chromatine, boucle de chromatine et territoires chromosomiques. La principale différence entre ces noyaux est le volume relatif occupé par l'ADN au sein de ceux-ci. En effet, le noyau de fibroblaste a un volume 3 fois plus grand que celui de l'endothélium et le contenu d'ADN est le même dans les deux cas, ainsi, l'ADN est plus compacté dans l'endothélium. L'ADN représente 0.42 % du volume total du fibroblaste et 1.43% du volume total de l'endothélium.

La simulation Monte Carlo utilisant la géométrie du noyau cellulaire permet de déterminer les dépôts d'énergie du rayonnement ionisant situés sur les brins d'ADN. Ensuite, un algorithme de clustérisation est utilisé afin de révéler les dépôts d'énergie qui sont situés suffisamment proches entre eux pour pouvoir contribuer aux cassures simples ou doubles brins de l'ADN.

Dans ce travail, le code Monte Carlo est uniquement utilisé pour le calcul du dépôt d'énergie direct entre le rayonnement ionisant et le noyau cellulaire, ce que l'on appelle la phase physique de l'interaction. Les dommages à l'ADN peuvent être créés directement par ces dépôts (dommages directs) mais peuvent également être formés par l'interaction de radicaux créés à proximité de l'ADN et qui diffusent lors de la phase chimique qui s'ensuit (indirects). Le nombre de DSB qui peut être calculé par différentes techniques de radiobiologie est le résultat de tous ces dommages, ainsi, le nombre de clusters calculé ici ne peut pas être comparé à ces données. Le but de ce travail est d'évaluer la dépendance des dommages directs avec la densité d'ADN et le type d'irradiation. Pour ce faire, tous les clusters résultants ont été pris en compte et considérés comme candidats potentiels

aux cassures de brins de l'ADN. Ce sont les valeurs relatives entre les différentes configurations qui sont évaluées.

Nos résultats montrent que l'augmentation de la densité d'ADN augmente le nombre de dommages pouvant contribuer aux cassures simple et double brin mais également la complexité de ceux-ci. Nous avons également pu constater que l'augmentation du TEL augmente la quantité et la complexité des dommages du fait de l'augmentation de la densité de la trace.

Des modélisations avec des alphas ont également été réalisées afin d'évaluer la différence entre les deux types de particules pour des TEL équivalents. Ces résultats ont permis de mettre en évidence que, pour un même TEL, plus de dommages sont créés par les protons que par les alphas. La différence entre les deux types d'irradiation est d'environ 58% quelque soit le TEL et le type cellulaire.

Cette étude nous a permis de mettre en évidence que la densité d'ADN a une influence sur le nombre de dommages créés et leur complexité. Ces résultats peuvent suggérer que la densité d'ADN pourrait avoir une influence sur les processus de réparation cellulaire et le devenir des cellules irradiées.