



IRSAMC

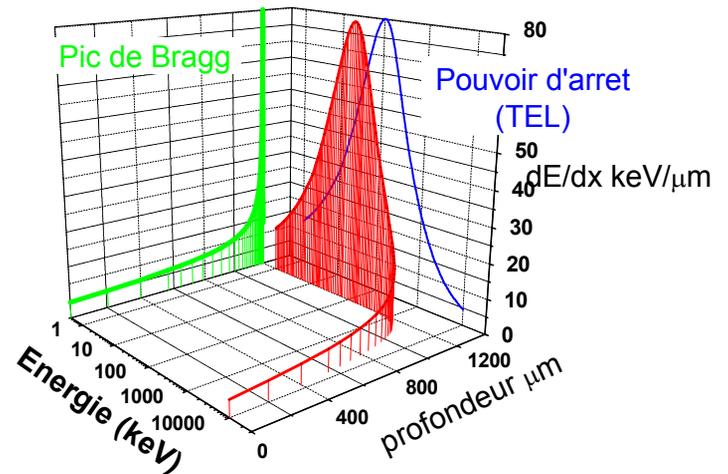
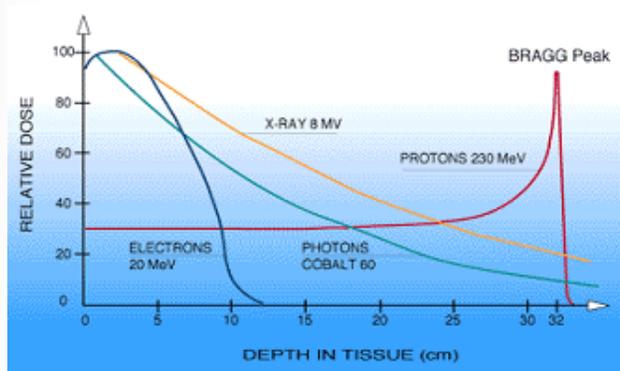
— L C A R —



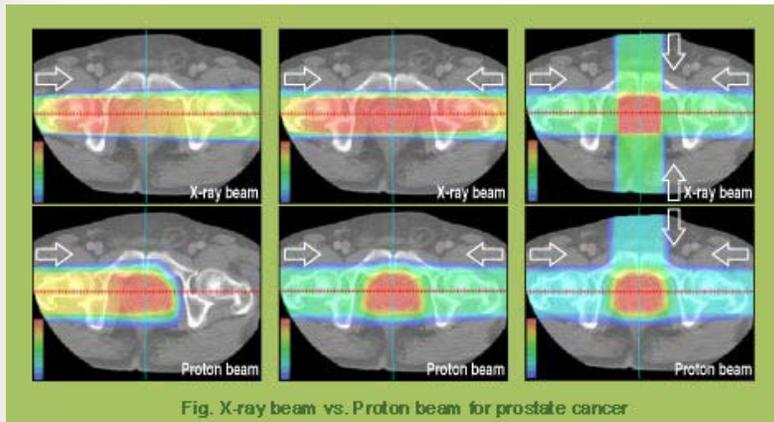
Collisions protoniques sur des molécules d'intérêt biologique : lien avec la protonthérapie

A Le Padellec
P Moretto-Capelle

PROTONTHERAPIE



- Exploitation de deux propriétés liées à l'interaction des faisceaux de protons avec la matière :
- faible dispersion latérale (précision balistique sur la distribution de dose).
 - dépôt d'énergie sous forme de pic (de Bragg), de profondeur parfaitement contrôlable.



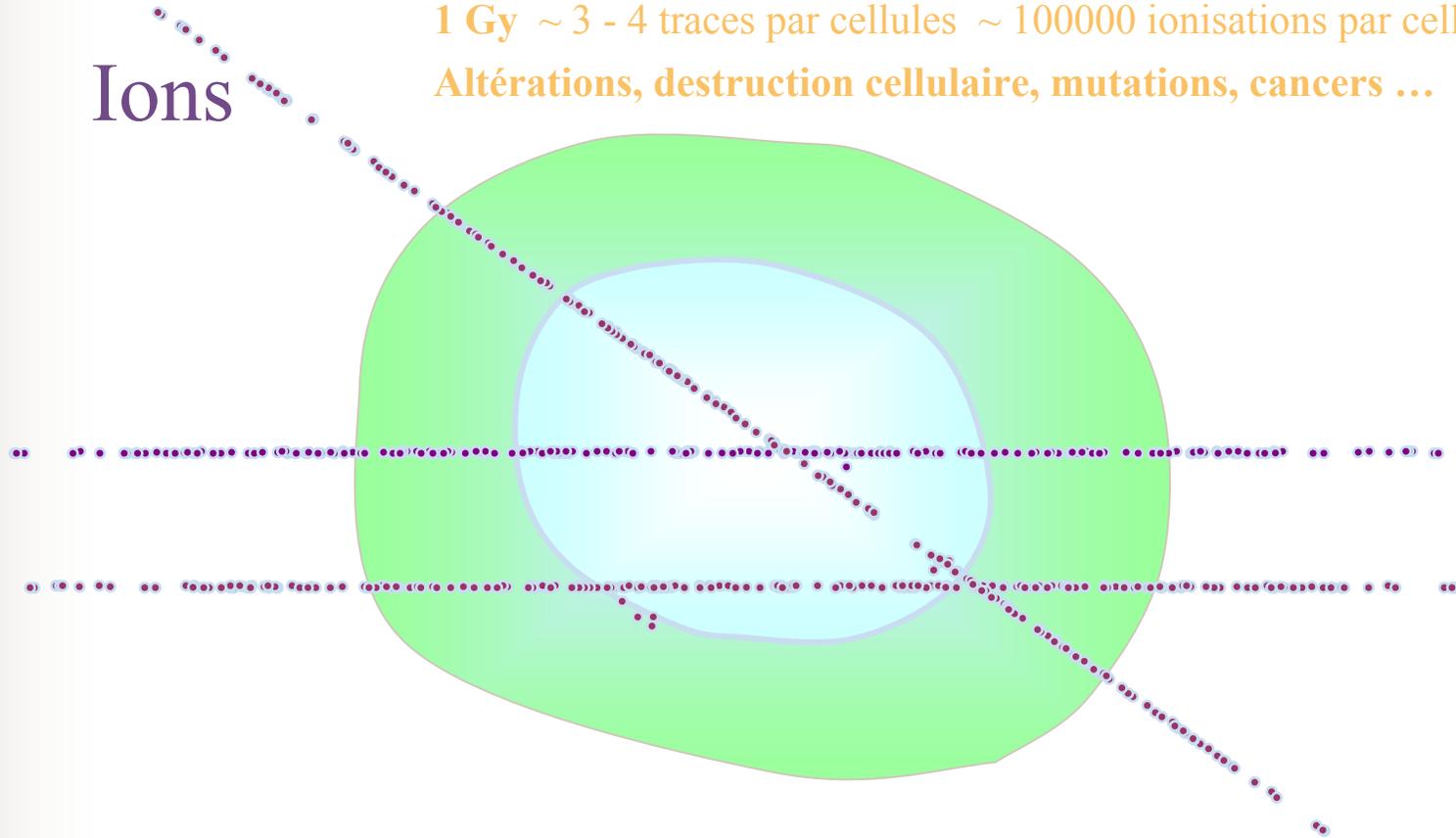
Protonthérapie : technique de choix dans les cas où :

- La tumeur traitée est située au voisinage immédiat de structures critiques radio-sensibles (moelle épinière,...).
- Il est important de minimiser la dose résiduelle dans l'ensemble des tissus sains environnants.

Domages induits par un rayonnement ionisant...

1 Gy ~ 3 - 4 traces par cellules ~ 100000 ionisations par cellule
Altérations, destruction cellulaire, mutations, cancers ...

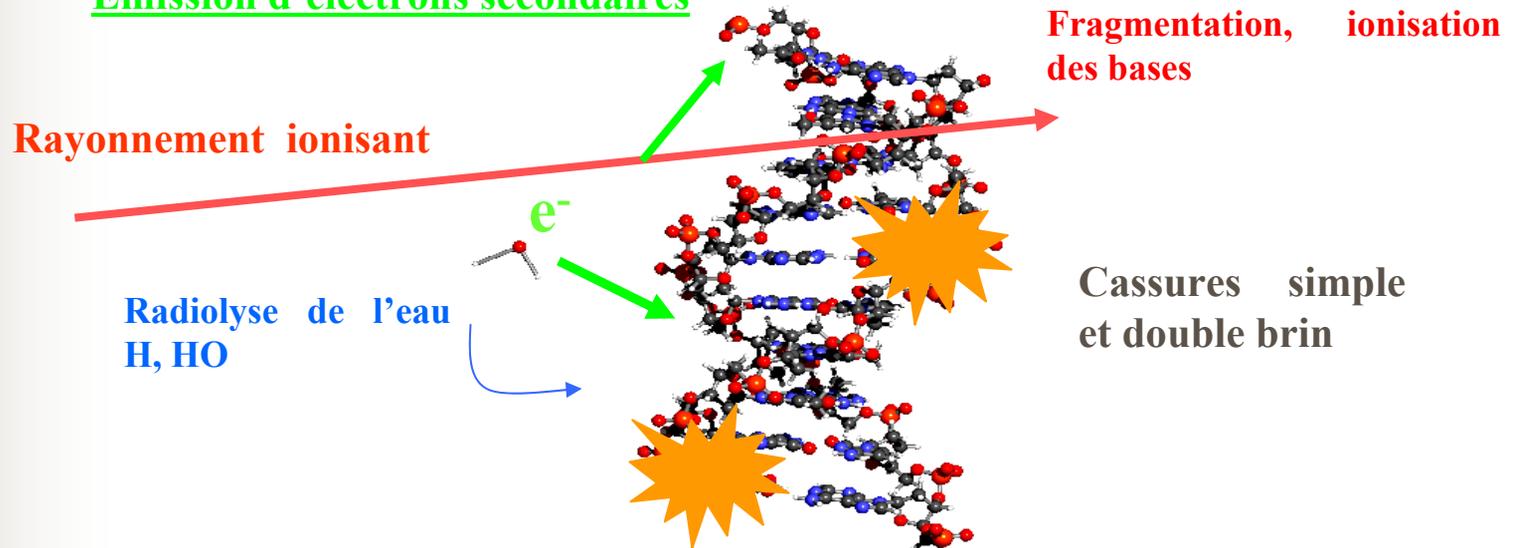
Ions



Codes MC des traces \Rightarrow besoin de données moléculaires

Cibles : molécule d'ADN ...

Émission d'électrons secondaires



Temps caractéristiques :

Physiques 10^{-15} - 10^{-8} s

Chimiques 10^{-13} - 10^{-9} s

10^{-3} s - heures

ionisation, excitation

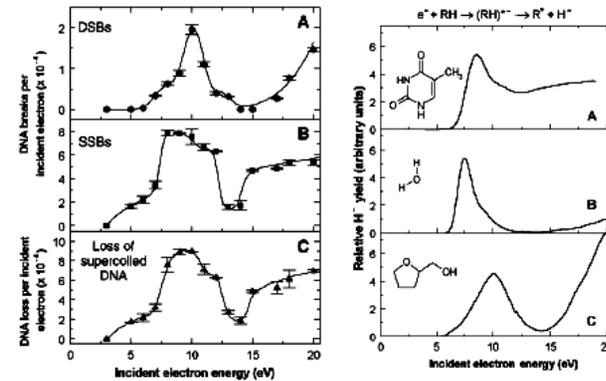
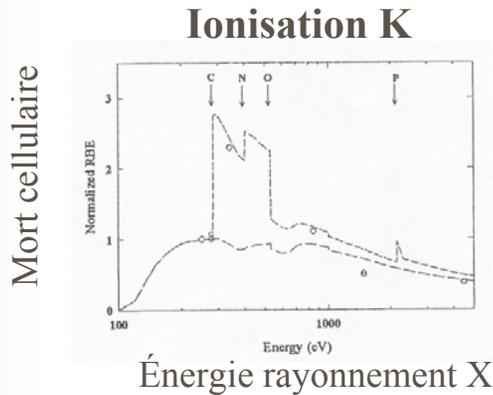
dommages dus aux radicaux libres

réparation chimique

APPORT DE LA PHYSIQUE ???

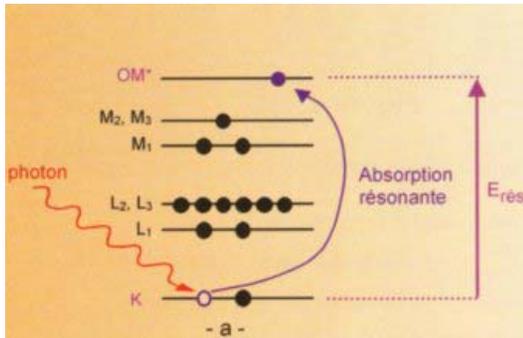
Processus de physique atomique

Processus de physique moléculaire



Action d'e de faible énergie (<IP) sur ADN

Action d'e de faible énergie sur UNE molécule test



Production d'électrons Auger
→DEGATS

Équipes de :
A.Chetioui *et al* (P6)
C.Lesech *et al* (P11)

Attachement dissociatif (résonant)
 $e^- + \text{base} \rightarrow \text{base}^* \rightarrow (\text{base-H})^- + H \rightarrow \text{DEGATS}$

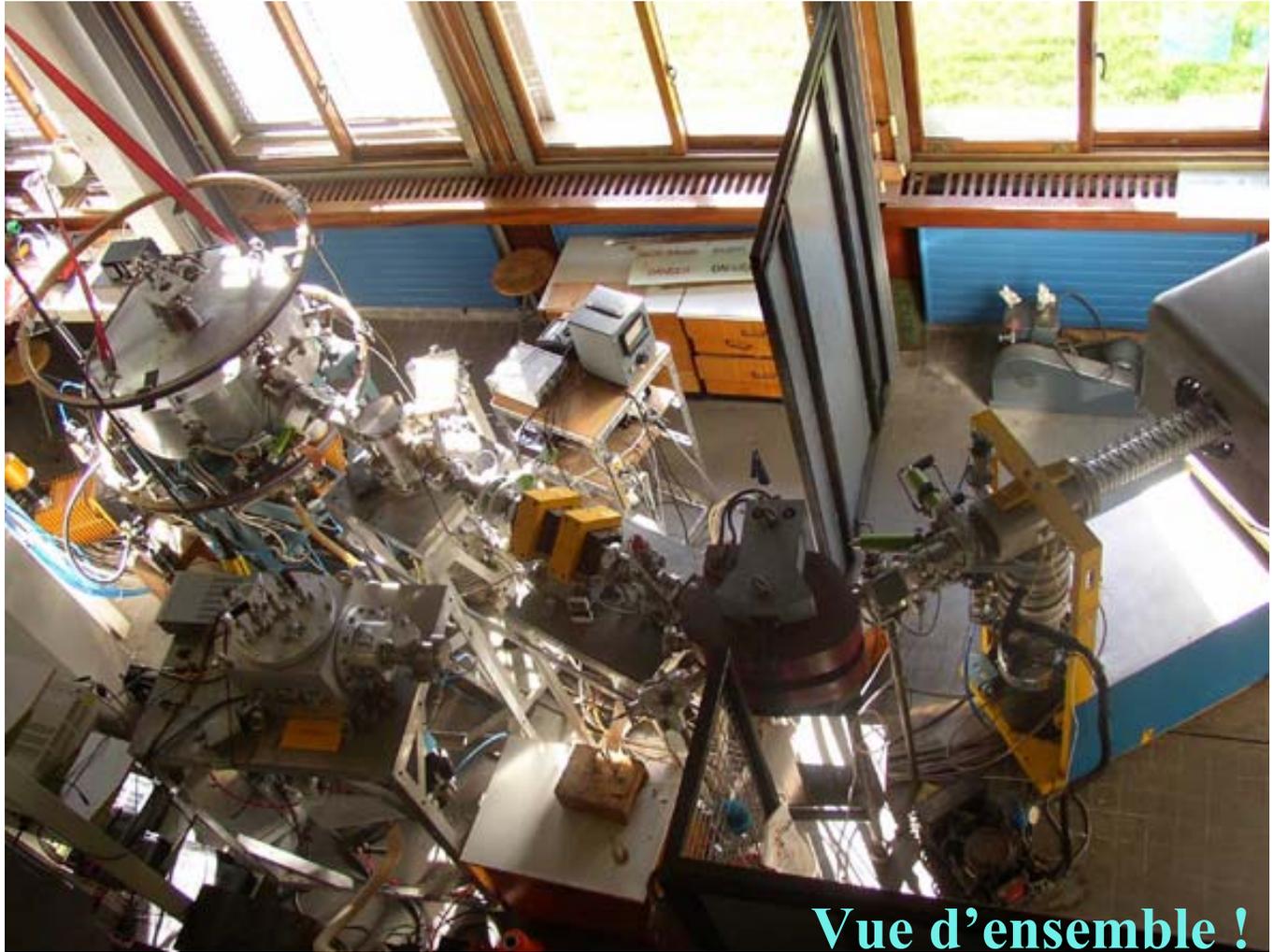
Équipe de
L.Sanche Université de Sherbrooke (Canada)



...ET NOUS, LA DEDANS !!

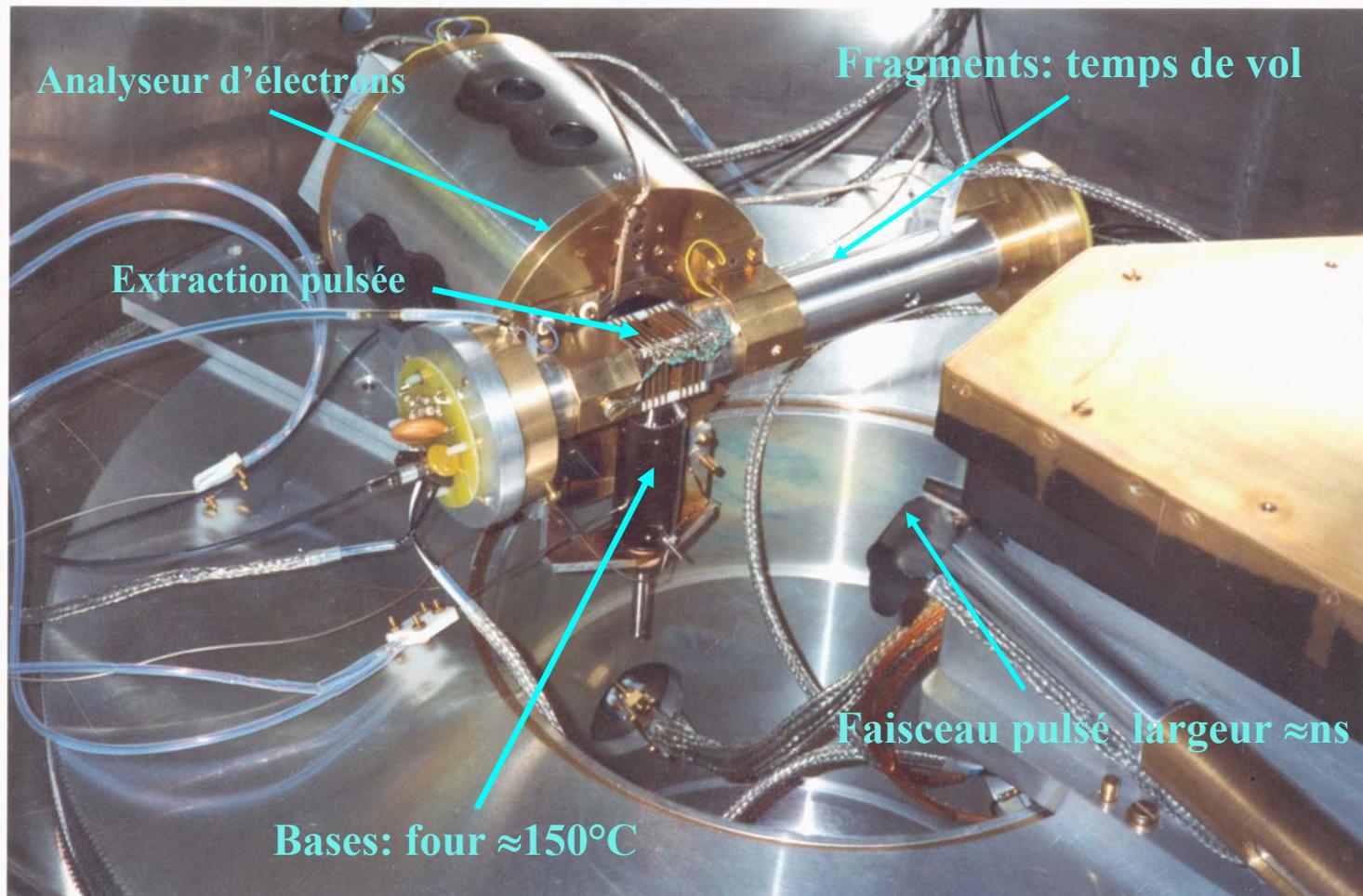
Technique expérimentale:

- ↳ Accélérateur d'ions
- ↳ Production des molécules bio en phase gaz ; sublimation de poudre via un four (120°)
- ↳ Analyse des fragments par temps de vol « multistop » (corrélations entre fragments)
- ↳ Spectrométrie d'électrons par analyseur électrostatique d'électrons ('miroir cylindrique')



Vue d'ensemble !

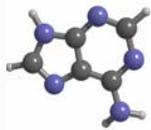
Dispositif expérimental ...



Analyse en multicorrélation événement par événement

...et les cibles !

Adénine



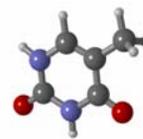
Cytosine



Guanine



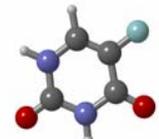
Thymine



Uracile



5FU (fluorouracil)

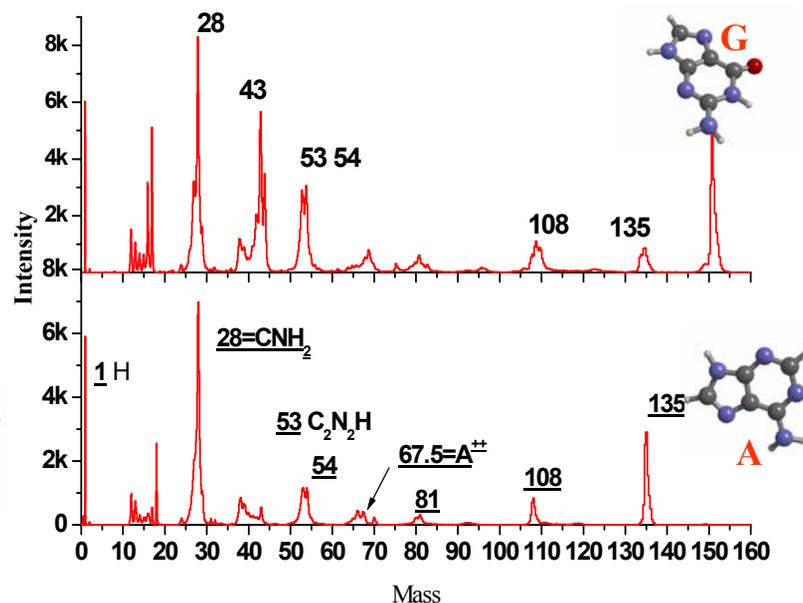
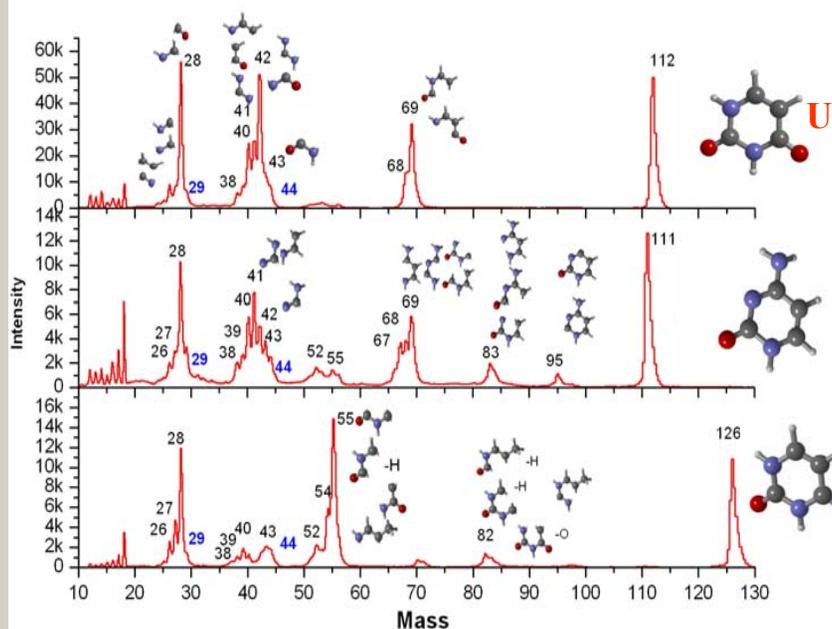


≡ bases d'ADN et ARN



Fragmentation des bases

Simple ionisation: 1 fragment chargé



Ce qu'il faut retenir :

- ↳ **Nombreux fragments générés** → création de petites molécules au sein de l'ADN : dégâts/chimie,
- ↳ **Spectres de fragmentation très différents suivants les bases,**
- ↳ **Indépendance en énergie de collision (25-100keV)**

(idem électron comparaison proton *Couper, B. et al. 2002 Eur. Phys. J. D 20 459-68*)

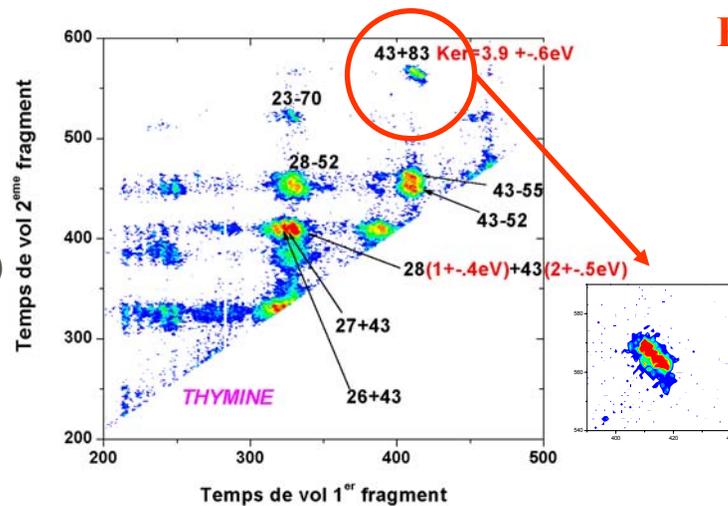
- ↳ **Réarrangement moléculaire** : masse 44 attribué à $CONH_2$ qui réalise des **dégâts spécifiques** aux séquences **GG et GGG de l'ADN** (*Kaoru Midorikawa et al Free Radical Research 36 (2002) p667*)



Démarrage de calculs par M.F.Politis et al (P6)

Double ionisation: dissociation, 2 fragments chargés

↪ Fragments corrélés
(rapport de branchement)



Énergétique de la dissociation

M1=43 M2=83 KER=3.9 ± 0.6eV



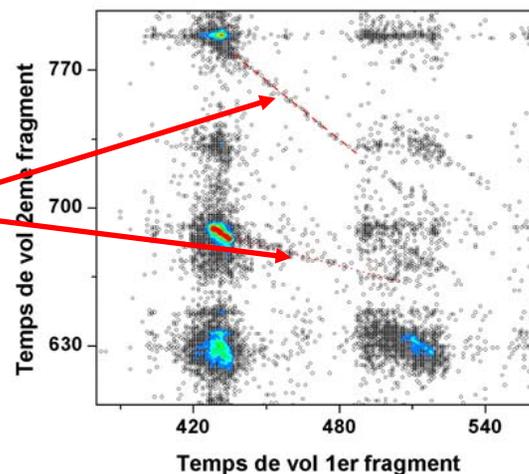
3.0 eV

1.4eV

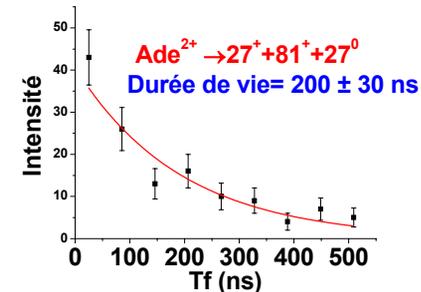
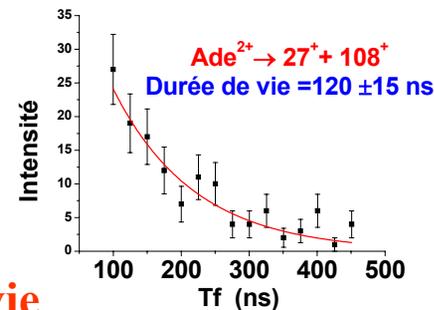
1eV



↪ Traces de métastabilité pour l'adénine



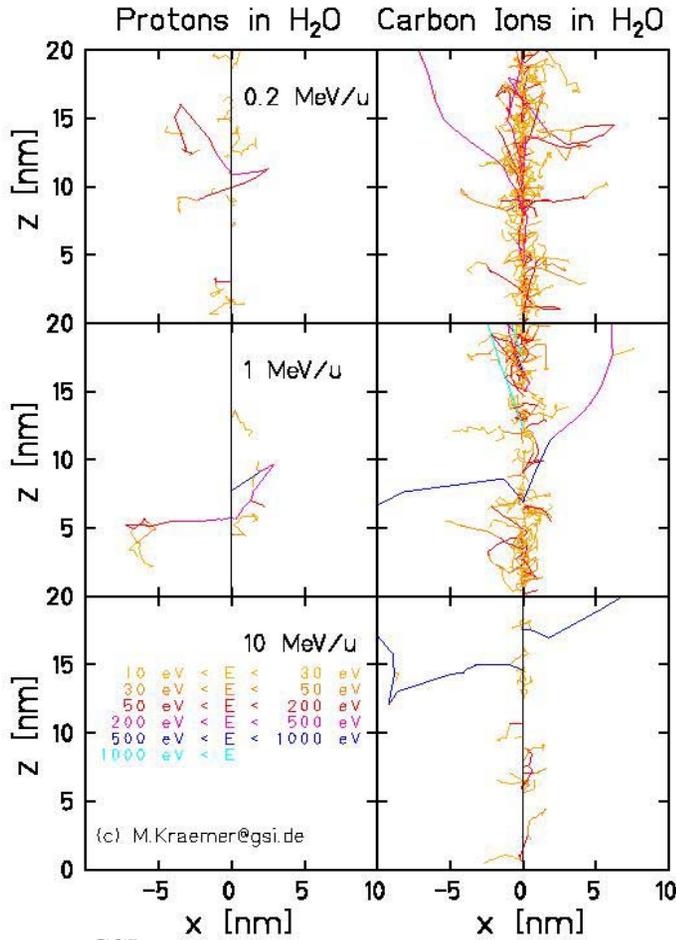
≡ Durées de vie





Émission électronique

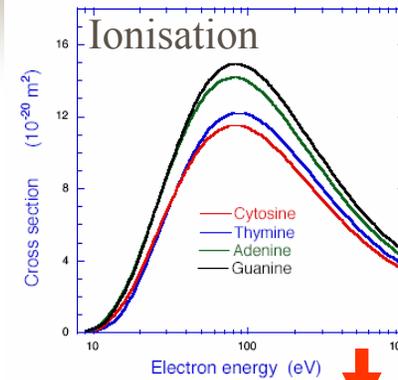
Interaction ion-matière



Source : GSI

Calcul des traces ?

IRSAMC 16/01/2006



Huo et al
Space Radiation Research 2004

Mais sur des constituants de l'ADN :

- ↪ Spectre en énergie des électrons émis?
- ↪ Sections efficaces différentielles?

(utilisation dans des codes de simulations)

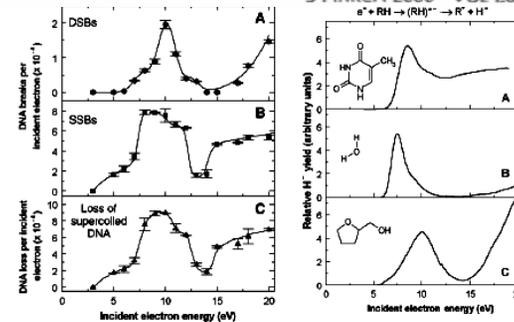
Resonant Formation of DNA Strand Breaks (3 to 20 eV) Electrons

Badia Boudalifa, Pierre Cloutier, Darel Hunting, Michael A. Huels,* Léon Sanche

Most of the energy deposited in cells by ionizing radiation is channeled into the production of abundant free secondary electrons with ballistic energies between 1 and 20 electron volts. Here it is shown that reactions of such electrons, even at energies well below ionization thresholds, induce substantial yields of single- and double-strand breaks in DNA, which are caused by rapid decays of transient molecular resonances localized on the DNA's basic components. This finding presents a fundamental challenge to the traditional notion that genotoxic damage by secondary electrons can only occur at energies above the onset of ionization, or upon solvation when they become a slowly reacting chemical species.

1658

3 MARCH 2000 VOL 287 SCIENCE

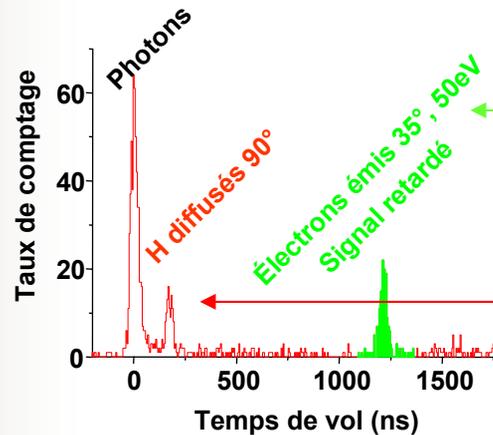




SAVOIR FAIRE TOULOUSAIN :
MESURE DES SECTIONS EFFICACES DOUBLEMENT DIFFERENTIELLES
(angle et énergie) ...SUR UNE ECHELLE ABSOLUE

Normalisation des sections efficaces et spectres :

Mesure du nombre d'électrons à 50eV **ET** du nombre d'ions projectiles diffusés à 90°
BUT : tenir compte de la densité INCONNUE en projectiles et de ses fluctuations

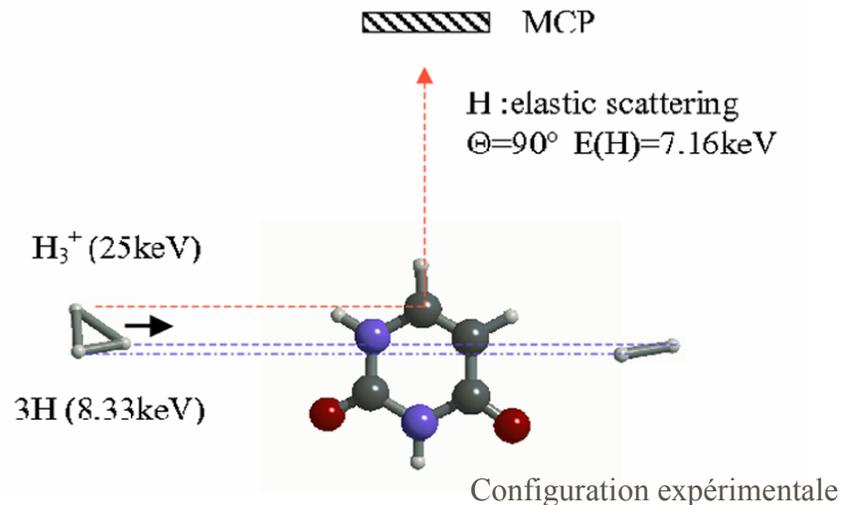


$$N_e = \frac{\partial^2 \sigma_e}{\partial \Omega_e \partial E_e} (35^\circ, 50eV) [n \cdot \ell \cdot \Delta \Omega]_e \Delta E_e \eta_e N_{proj}$$

$$N_i = \frac{\partial \sigma_i}{\partial \Omega} [n \cdot \ell \cdot \Delta \Omega]_i \eta_i N_{proj} \quad \text{Nombre d'ions diffusés}$$

On utilise H₃⁺, et non H⁺, car 2 effets antagonistes dus à l'énergie E des projectiles :

- ↳ la dépendance de Rutherford en E⁻² pour les sections efficaces de diffusion élastique
- ↳ la grande diminution du courant ionique avec celle de l'énergie



Les deux équations combinées \Rightarrow

$$\frac{\partial^2 \sigma_e}{\partial \Omega_e \partial E_e} = \frac{N_e}{N_i} \cdot \frac{\partial \sigma_i}{\partial \Omega_i} \cdot \frac{[n.l.\Delta\Omega]_i}{[n.l.\Delta\Omega]_e} \cdot \frac{1}{\Delta E_e} \cdot \frac{\eta_i}{\eta_e}$$

Sections efficaces de diffusion élastique
($10^{-21} \text{cm}^2/\text{sr}$)

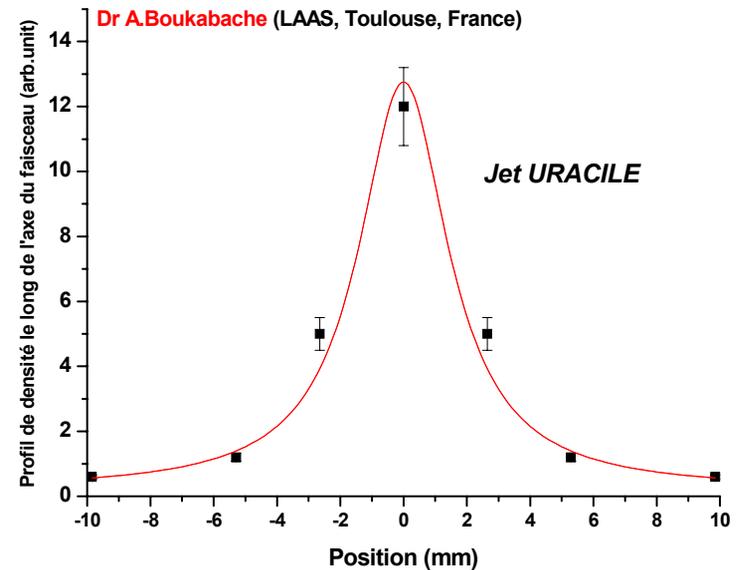
H (8.33keV) diffusés à 90°

C N O

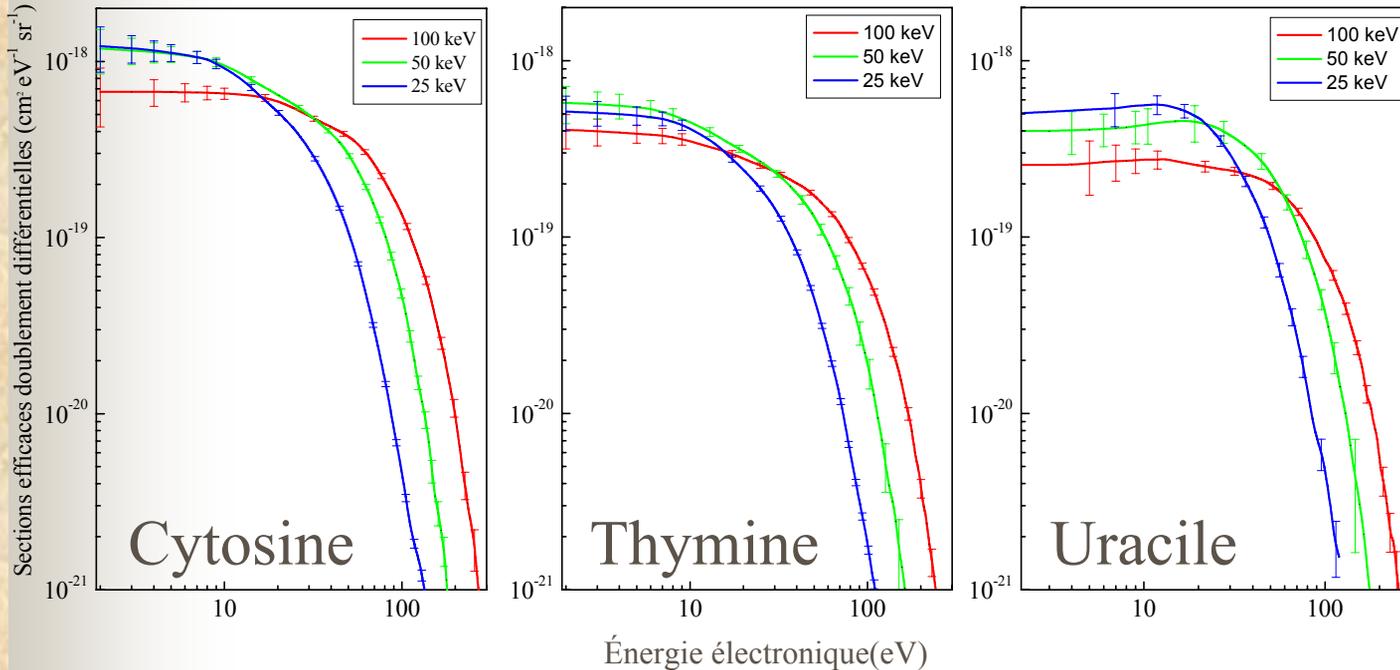
calculs.P.Caffareli

ZBL	2.45	3.26	4.32
Bohr	2.57	3.46	4.70
Molière	2.37	3.29	4.26
Pot.PMC	2.76	3.51	4.49
<i>Notre Calcul</i>	2.72	3.70	4.81

Simulation monte-Carlo avec le profil de densité



LES RESULTATS :



**Léon Sanche
heureux !!**

Observations :

- ↪ Pas de pic à basse énergie mais des sections efficaces constantes et de grande amplitude (pas de barrière centrifuge comme pour C₆₀ à potentiel central),
- ↪ Pas de dépendance avec l'énergie E des protons,
- ↪ A haute énergie, décroissance exponentielle suivant l'approximation Bethe-Born – dominance du terme d'interaction dipolaire,
- ↪ Pas de raies provenant des électrons Auger KLL.

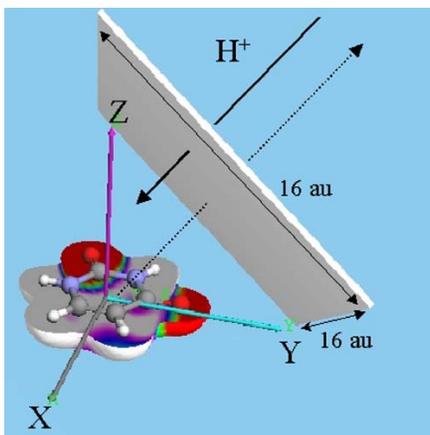
Évaluation des spectres d'électron H⁺+Uracile à 100keV

Utilisation de la méthode **C**lassical **T**rajectory **M**onte **C**arlo



INGREDIENTS :

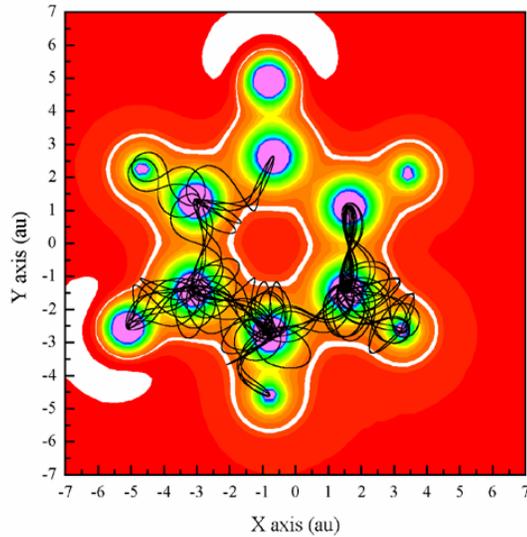
- ↳ Contrainte sur l'énergie de liaison de l'électron ionisé,
- ↳ Pas de contrainte imposée sur les moments angulaires,
- ↳ Molécule fixe et proton de direction aléatoire



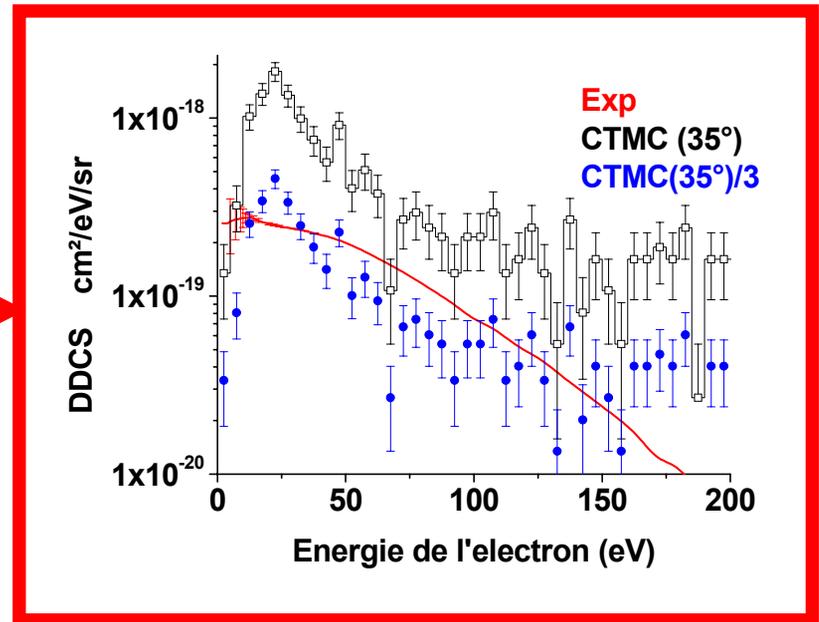
$$\sigma_{(E,\theta)} = \frac{N_v N_{\mathcal{E}(E \pm \Delta E / 2, \theta \pm \Delta \theta / 2)}}{N_{shot}} \frac{S_{ref}}{2 \pi \sin \theta \Delta \theta \Delta E}$$

- ↳ N_v : nombre d'électrons de valence (électrons supposés équivalents),
- ↳ $N_{\mathcal{E}(E \pm \Delta E / 2, \theta \pm \Delta \theta / 2)}$: trajectoires qui conduisent à l'émission d'un électron dans $E \pm \Delta E / 2, \theta \pm \Delta \theta / 2$,
- ↳ θ : angle l'émission électronique par rapport au faisceau incident,
- ↳ N_{shot} : nombre total de trajectoires

RESULTATS PRELIMINAIRES :



**Résultats acceptables
et encourageants !**

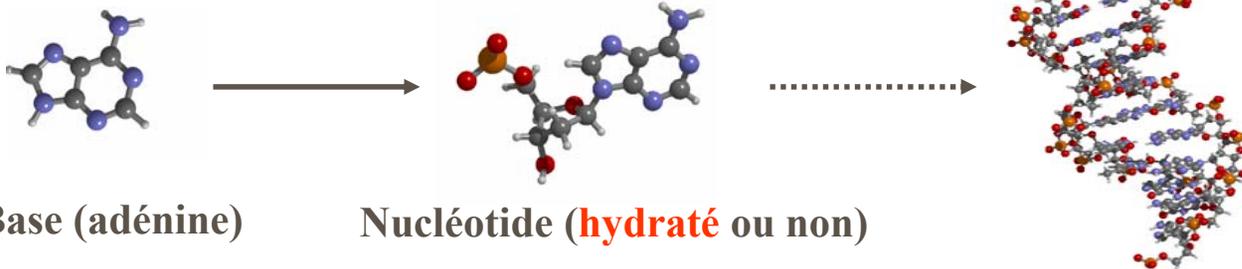


PROJETS ET PERSPECTIVES

↪ Distribution angulaires des électrons, corrélation électrons/fragments

↪ Molécules **solvatées** (collaboration avec M et B. Farizon IPN, Lyon)

↪ Inclusion du brin de l'ADN :



↪ Molécules radiosensibilisantes (5FU)

Plus augmentation de taille des molécules: dépôt surfaces...



Remerciements :

P Cafarelli (LCAR)

A Boukabache (LAAS)

M Martino-Malet (SPCMIB)

MF Point-Politis (ex : GPS)