

Le code Geant4-DNA : simuler les premiers instants de la radiolyse de l'eau

Résumé L'extension Geant4-DNA de l'outil de simulation Monte Carlo des interactions particules-matière Geant4 a été développée pour fournir à la communauté scientifique la première plateforme ouverte pour simuler les effets biologiques précoces et tardifs des radiations ionisantes sur l'ADN. Elle offre notamment la possibilité de simuler la radiolyse de l'eau liquide. Cet article présente les approches utilisées.

Mots-clés Geant4-DNA, eau liquide, radiolyse, électron, proton, alpha.

Abstract Geant4-DNA: simulating the first moments of radiolysis of water

The Geant4-DNA extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit for particle-matter interactions has been developed to provide the scientific community with the first open source platform for simulating the early and late biological effects of ionizing radiation on DNA. In particular, it offers the possibility to simulate radiolysis of liquid water. This article presents the approaches used.

Keywords Geant4-DNA, liquid water, radiolysis, electron, proton, alpha.

La modélisation de la radiolyse par simulation Monte Carlo constitue aujourd'hui une approche reconnue pour la modélisation mécanistique des effets biologiques précoces des radiations ionisantes à l'échelle subcellulaire [1-2]. À partir d'une modélisation fine des structures de traces d'ionisation induites par les particules ionisantes dans le milieu biologique irradié, combinée avec une modélisation géométrique simplifiée de cibles biologiques (par ex. fibres de chromatine, ou encore noyaux cellulaires, réseau mitochondrial...), il est possible d'estimer les dommages induits à l'ADN, résultant de dépôts d'énergie localisés sur la cible. Ces dommages, qualifiés de « directs », sont issus des interactions inélastiques des particules avec le milieu irradié, à des temps très brefs (inférieurs à la femtoseconde). Il s'agit par exemple de dommages aux bases, ou encore de cassures simple- et double-brin à l'origine de la fragmentation de l'ADN. En plus, il est également possible d'estimer les dommages précoces dits « indirects » induits par les espèces radicalaires et moléculaires issues de la radiolyse de l'eau liquide, jusqu'à des durées pouvant atteindre la microseconde. Ces effets « indirects » sont particulièrement nombreux lors d'irradiation à faible transfert d'énergie linéique (TEL), avec des rayons gamma par exemple [3]. Les expériences menées sur les irradiations de plasmides ou de cellules permettent de mesurer l'ensemble de ces dommages par des techniques dédiées (par ex. électrophorèse en champ pulsé [4], ou encore détection de protéines de réparation par immunofluorescence [5]) et par conséquent de pouvoir valider les simulations Monte Carlo. Même si de nombreux codes Monte Carlo ont été déjà développés pour simuler ces dommages précoces, en particulier le code PARTRAC [6] – aujourd'hui la référence dans la communauté –, pendant de nombreuses années, il n'existait pas de code librement accessible à tous, ouvert et extensible permettant de simuler structures de traces, radiolyse de l'eau liquide et géométries de cibles biologiques pour la prédiction des effets biologiques précoces des radiations ionisantes qui seront détaillés plus loin dans ce numéro.

L'outil de simulation Monte Carlo Geant4-DNA

Le développement de l'outil Geant4-DNA a été initié il y a une dizaine d'années pour fournir à la communauté la première

plateforme ouverte afin notamment de modéliser les premiers instants de la radiolyse de l'eau liquide soumise à de nombreux types de rayonnement. Geant4-DNA⁽¹⁾ est une extension entièrement intégrée à l'outil de simulation Monte Carlo généraliste Geant4 dédié à la modélisation des interactions physiques entre les particules ionisantes et la matière. Alors que Geant4 a été d'abord développé pour la simulation des expériences de physique des hautes énergies (par ex. les expériences ATLAS et CMS au CERN à Genève, Suisse), Geant4-DNA est développé par une collaboration internationale coordonnée par le CNRS/IN2P3 depuis 2008 pour étendre Geant4 vers la modélisation des effets biologiques précoces et tardifs des radiations ionisantes à l'échelle subcellulaire [7-10]. Pour cela, Geant4-DNA propose plusieurs modèles décrivant les interactions physiques des particules ionisantes dans l'eau liquide, donnant accès aux localisations des ionisations et donc aux structures de traces à l'échelle de la cellule. À ce stade, de nombreux exemples d'utilisation sont fournis pour extraire des grandeurs physiques permettant de caractériser le transport des particules et la distribution spatiale des dépôts d'énergie élémentaires jusqu'à faible énergie (quelques dizaines d'électronvolts) avec des paramètres comme la distance parcourue par la particule, le TEL sur son trajet, le spectre microdosimétrique, les points kernels de dose, etc. Ils sont notamment utilisés pour la vérification et la validation des simulations Geant4-DNA et pour son apprentissage [10]. Il est également possible de simuler la radiolyse de l'eau, pour la prédiction des dommages indirects, suivant une approche de type « pas-à-pas » [11-12] que nous présentons ci-après. Enfin, plusieurs exemples proposent des modèles géométriques de cibles biologiques variées, comme par exemple des géométries de neurones [13] ou des réseaux mitochondriaux, pour aider les utilisateurs à développer leurs propres géométries [14]. Rendu accessible librement à la communauté scientifique, le code Geant4-DNA associé aux exemples d'utilisation permet donc de décrire la physique de l'interaction rayonnement-matière vivante, la chimie radicalaire, dans le temps et dans l'espace. Il continue aujourd'hui à être étendu. L'objectif à plus long terme est la description et la prédiction des processus biologiques tels que les processus de réparation cellulaire, la radiorésistance, la radioprotection ou la cancérogenèse.

Tableau I - Schémas de dissociation et probabilités d'occurrence (appelées aussi rapports d'embranchement) proposés dans Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Interaction physique	Schéma	Produits de dissociation	Proba.
Ionisation	Dissociation	$H_3O^+ + \cdot OH$	1
Excitation (A1B1)	Dissociation	$\cdot OH + H^+$	0,65
	Relaxation	$H_2O + \Delta E$	0,35
Excitation (B1A1)	Auto-ionisation	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$	0,55
	Dissociation	$\cdot OH + \cdot OH + H_2$	0,15
	Relaxation	$H_2O + \Delta E$	0,3
Excitation (Rydberg, bandes diffuses)	Auto-ionisation	$H_3O^+ + \cdot OH + e_{aq}^-$	0,5
	Relaxation	$H_2O + \Delta E$	0,5
Attachement dissociatif (H_2O^+)	Dissociation	$\cdot OH + OH^- + H_2$	1
Recombinaison électron-trou	Dissociation	$\cdot OH + \cdot OH + H_2$	0,15
	Dissociation	$\cdot OH + H^+$	0,55
	Relaxation	$H_2O + \Delta E$	0,3

La simulation de la radiolyse de l'eau avec Geant4-DNA

Dans Geant4-DNA, la radiolyse est simulée en deux étapes (cf. l'article de F. Wang *et coll.* p. 23) : les étapes dites « physico-chimique » (jusqu'à la picoseconde) et « chimique » (au-delà, jusqu'à la microseconde).

Étape physico-chimique

Durant l'étape physico-chimique, les électrons n'ayant plus suffisamment d'énergie pour exciter les molécules d'eau sont thermalisés en une seule étape jusqu'à une énergie de 25 meV pour se solvater (e_{aq}^-). Les électrons issus de l'auto-ionisation, qui peut avoir lieu lors de la décroissance de certaines molécules d'eau excitées, sont traités de façon similaire. Cette étape de thermalisation utilise le modèle de Meesungnoen *et coll.* [15]. En outre, toujours au cours de cette étape, les molécules d'eau liquide excitées et ionisées durant l'étape « physique » subissent un réarrangement électronique pouvant conduire à leur désexcitation ou à leur dissociation. Les schémas de dissociation des molécules d'eau ainsi que les produits correspondants et leur rapport d'embranchement respectif sont présentés dans le *tableau I*.

Il n'existe toujours pas de valeurs consensuelles pour les probabilités de dissociation en raison de l'absence de données expérimentales. Ainsi, ces valeurs sont des paramètres libres dans Geant4-DNA qui peuvent être modifiés selon les besoins de l'utilisateur. Le placement des produits de dissociation est décrit dans [9].

Étape chimique

Cette étape débute à la fin de l'étape « physico-chimique » qui fournit la répartition spatiale initiale des espèces chimiques formées. Son objectif est de donner le film des événements chimiques (réactions) provoqués par cette répartition initiale très hétérogène d'espèces chimiques, car localisées au niveau des traces d'ionisation, jusqu'à ce que le système chimique atteigne une distribution spatiale homogène. La durée de ce film est située entre 100 ns et 1 μ s. L'utilisateur du code pourra

alors visualiser le rendement de chaque espèce radiolytique au cours du temps. Deux approches sont adoptées dans Geant4-DNA pour obtenir ce résultat : l'approche « pas-à-pas », intrinsèquement disponible dans Geant4, et l'approche des « temps de réaction indépendants », qui est disponible depuis 2020 dans l'extension -DNA.

• L'approche pas-à-pas

Cette approche modélise le transport brownien des molécules à partir du modèle de Smoluchowski. Les espèces chimiques sont représentées par des objets ponctuels qui diffusent dans le milieu liquide supposé continu. Les réactions chimiques sont contrôlées par la diffusion : deux réactants interagissent lorsque leur séparation est inférieure au rayon de réaction, qui est calculé à partir de la constante de vitesse de la réaction. Les *tableaux II et III* présentent deux jeux de paramètres alternatifs décrivant les espèces chimiques prises en compte dans la simulation de la radiolyse, leur coefficient de diffusion, les réactions chimiques auxquelles ils peuvent participer, les constantes de vitesse et les rayons de réaction correspondants.

Ces données sont indispensables pour bien décrire la dynamique réactionnelle et le positionnement des espèces chimiques dans l'espace. Un écart de 10 % sur le calcul du rendement du radical hydroxyle a été constaté pour les simulations « pas-à-pas » en utilisant l'un ou l'autre ensemble de paramètres [16]. Ces paramètres, collectés à partir de la littérature, sont ainsi modifiables si nécessaire et sont assemblés dans Geant4-DNA dans deux « listes de chimie » (« G4EmDNAchemistry » et « G4EmDNAchemistry_option1 ») que l'utilisateur peut sélectionner au choix.

• L'approche « IRT »

L'inconvénient principal de l'approche précédente est sa lenteur lorsque le nombre d'espèces radiolytiques devient élevé. Une approche alternative couramment utilisée est celle des temps de réaction indépendants (« IRT » en anglais [17-19]). Cette approche utilise un processus itératif où l'approximation des paires indépendantes est supposée simuler les temps de réaction entre toutes les paires possibles d'espèces réactives, comme si elles étaient isolées. Ensuite, la réalisation des réactions est effectuée une par une en commençant par les paires ayant les temps de réaction les plus courts. De cette façon, il n'est plus nécessaire de faire diffuser les espèces moléculaires et de calculer les réactions possibles entre les espèces à chaque étape. En collaboration avec J. Ramos-Mendez *et coll.*, dans le cadre des collaborations TOPAS-nBio [20] et Geant4-DNA, nous avons

Tableau II - Espèces radiolytiques et coefficients de diffusion (à 25 °C) disponibles dans les deux listes de chimie de Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Espèce radiolytique	Coefficient de diffusion ($10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	
	G4EmDNAchemistry	G4EmDNAchemistry_option1
e_{aq}^-	4,9	4,9
$\cdot OH$	2,8	2,2
H^+	7,0	7,0
H_3O^+	9,0	9,46
H_2	5,0	4,8
OH^-	5,0	5,3
H_2O_2	1,4	2,3

Tableau III - Réactions chimiques, constantes de vitesse et rayons de réaction disponibles dans les deux listes de chimie de Geant4-DNA (Geant4 version 10.6), d'après [15].

Réaction	G4EmDNAChecker		G4EmDNAChecker_option1	
	Constante de vitesse de réaction ($10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	Rayon de réaction (nm)	Constante de vitesse de réaction ($10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	Rayon de réaction (nm)
$e_{\text{aq}}^- + e_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2 \text{OH}^-$	0,5	0,13	0,636	0,17
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^-$	2,65	0,29	2,5	0,28
$e_{\text{aq}}^- + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{OH}^-$	2,95	0,51	2,95	0,55
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^+$	2,11	0,20	2,11	0,19
$e_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$	1,41	0,30	1,10	0,20
$\cdot\text{OH} + \cdot\text{OH} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	0,44	0,21	0,550	0,33
$\cdot\text{OH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	1,44	0,19	1,55	0,22
$\text{H}^+ + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2$	1,2	0,23	0,503	0,09
$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	14,3	1,35	11,3	1,01

Tableau IV - Espèces radiolytiques et coefficients de diffusion pris en compte dans la simulation de la radiolyse par l'approche IRT, d'après [21].

Espèce radiolytique	Coefficient de diffusion ($10^9 \text{ nm}^2\text{s}^{-1}$)
H^+	7,0
$\cdot\text{OH}$	2,2
H_2O_2	2,3
H_2	4,8
e_{aq}^-	4,9
H_3O^+	9,46
OH^-	5,3
O_2	2,4
O_2^-	1,75
$\text{HO}_2\cdot$	2,3
HO_2^-	1,4
$\text{O}(\text{}^3\text{P})$	2,0
O^-	2,0
O_3^-	2,0
O_3	2,0

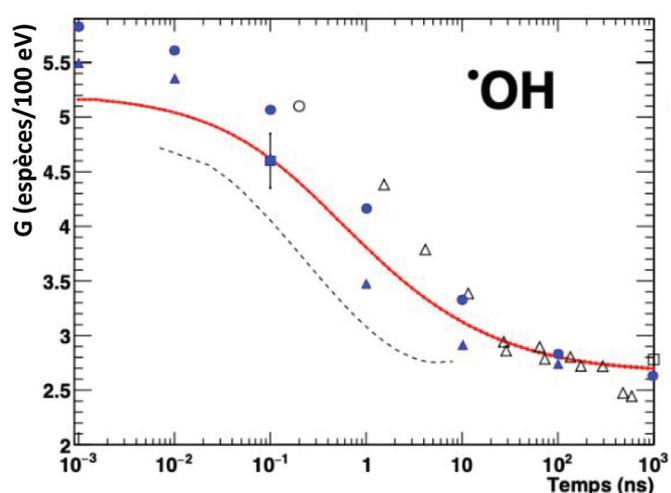


Figure 1 - Rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons de 1 MeV en fonction du temps.

Données expérimentales (symboles ouverts et ligne en tirets) et données simulées (symboles pleins). Simulations Geant4-DNA : électrons de 1 MeV (ligne rouge \rightarrow). Mesures : Elliot *et coll.* (carrés ouverts [23]), Bartels *et coll.* (cercles O [24]), LaVerne (triangles ouverts Δ [25]), Wang *et coll.* (ligne en tirets --- [26]). Simulations : LaVerne et Pimblott (triangles bleus \blacktriangle [27]), Tomita *et coll.* (disques bleus \bullet [28]), Jay-Gerin et Ferradini (carrés pleins \blacksquare [29]).

développé plusieurs prototypes de modélisation de la radiolyse de l'eau basés sur l'approche IRT. Dans cette nouvelle approche, quinze espèces radiolytiques sont prises en compte (tableau IV), ainsi que 72 réactions chimiques [21]. L'implémentation qui a été faite de cette approche permet également de distinguer les différents types de réactions, comme celles totalement ou partiellement contrôlées par la diffusion. L'approche IRT est désormais disponible dans Geant4 depuis 2020 [22].

À titre d'illustration, les figures 1 et 2 montrent la simulation du rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons, en fonction du temps (figure 1, pour des électrons incidents de 1 MeV) et en fonction du TEL du faisceau (figure 2).

Pour le rendement radiolytique en fonction du temps (figure 1), les données expérimentales (symboles ouverts et ligne en tirets) [23-26] et les données simulées (symboles pleins) [27-29] permettent de déduire que la simulation Geant4-DNA de l'interaction d'un électron de 1 MeV (TEL faible) avec l'eau reproduit bien les variations à temps

courts et les valeurs de rendements observés entre 100 ns et 1 μs .

Pour le rendement radiolytique de $\cdot\text{OH}$ en fonction du TEL (figure 2), les données expérimentales (cercles) [30] et les données simulées (carrés pleins) [15] montrent que le gain en temps de calcul varie d'un facteur 15 (à TEL élevé) à un facteur 1 000 (à TEL faible), par rapport à l'approche « pas-à-pas ».

Il faut cependant reconnaître que l'approche IRT, telle qu'initialement définie, ne permet plus de localiser dans l'espace les espèces radiolytiques au cours du temps. Cela peut représenter une approximation peu adaptée au calcul des temps de réaction avec les différents composants de la molécule d'ADN qui est bien localisée dans l'espace [31]. Ainsi, une nouvelle méthode de simulation basée sur l'approche IRT et qui prend en compte explicitement la position et la synchronisation des réactants pendant l'étape chimique a été récemment développée [32] ; elle sera disponible dans les futures versions de Geant4. Cette approche représente ainsi un compromis entre un temps de calcul plus court que celui de l'approche « pas-à-pas » (par ex. gain d'un facteur ~ 30 pour

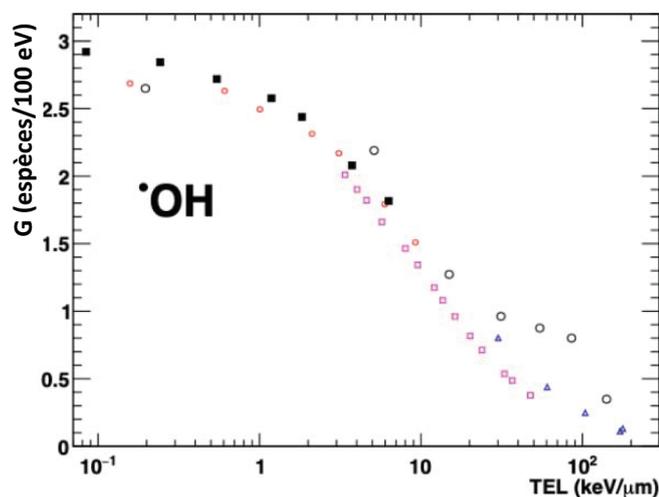


Figure 2 - Rendement radiolytique pour le radical hydroxyle dans un milieu d'eau liquide irradié par des électrons en fonction du TEL. Simulations Geant4-DNA : électrons (cercles rouges ○), protons (carrés roses □), alphas (triangles bleus △). Mesures : Burns *et coll.* (cercles noirs ○ [30]). Simulations : Shin *et coll.* (carrés pleins noirs ■ [15]).

les rendements radiolytiques à haut TEL) et une estimation fiable (moins de 10 % de variation par rapport à l'approche « pas-à-pas ») du nombre de dommages à l'ADN induits sur une fibre de chromatine.

Exemples d'utilisation de Geant4-DNA

Un outil de simulation libre comme Geant4-DNA permet non seulement de faciliter l'accès à la simulation de l'interaction rayonnement-matière à une large communauté scientifique en touchant la recherche en radiothérapie, l'astrophysique, l'aérospatiale, mais aussi d'encourager et d'entretenir la poursuite de son développement et améliorations associées. Quelques études se sont ainsi intéressées à vérifier et valider la radiolyse de l'eau simulée par l'approche « pas-à-pas » de Geant4-DNA, par comparaison aux données de la littérature [15, 33] ou à l'aide d'expériences dédiées d'irradiation de plasmides [34]. La possibilité donnée de positionnement d'objet dans l'espace relativement aux trajectoires des particules ionisantes fait que Geant4-DNA a aussi été utilisé pour des applications variées dans un contexte de radiobiologie, de radioprotection : pour la prédiction de dommages indirects à l'ADN en combinaison avec la dynamique moléculaire [35], pour l'étude des effets des radiations sur des cellules neuronales [36-40], pour l'étude de la radiolyse en présence de nanoparticules métalliques [41], et surtout pour l'étude des effets précoces induits à l'ADN par combinaison de la radiolyse notamment avec des modèles géométriques de cibles biologiques [42], et également en présence d'oxygène moléculaire [43-44]. Les rendements des dommages comme les cassures simple ou double-brin d'ADN sont maintenant bien déterminés en fonction du type de rayonnement utilisé.

Du point de vue du développement logiciel, il faut aussi souligner que le code TOPAS-nBio peut être utilisé pour accéder aux fonctionnalités de Geant4-DNA, et en particulier à l'approche IRT pour la modélisation de la radiolyse [20]. D'autre part, l'amélioration des performances de ces codes passe aussi par leur déploiement sur d'autres plateformes que les processeurs réservés habituellement aux calculs, comme par exemple sur les accélérateurs graphiques (GPU) maintenant très utilisés pour le développement du « machine learning » et l'intelligence artificielle (IA) [45].

En route vers Mars...

Nous avons brièvement présenté ici les fonctionnalités de modélisation de la radiolyse de l'eau de l'extension Geant4-DNA intégrée à l'outil de simulation Monte Carlo généraliste et ouvert Geant4. Il est possible de simuler la radiolyse de l'eau en utilisant une approche de type pas-à-pas ou l'approche alternative des temps de réaction indépendants. Cette deuxième approche, récemment implémentée, se révèle plus performante en temps de calcul et intègre un plus grand nombre d'espèces radiolytiques et de réactions chimiques que l'approche pas-à-pas. Ces fonctionnalités seront prochainement améliorées, notamment pour prendre en compte l'influence de la température du milieu ainsi que la présence d'espèces chimiques additionnelles dans le milieu irradié au démarrage de l'étape « chimique » (par ex. O₂ ou encore des capteurs de radicaux) ou bien pour être compatibles avec des applications en radiobiologie, améliorant ainsi le potentiel de modélisation de Geant4-DNA. L'amélioration constante de ce code de calcul pourrait amener rapidement à la modélisation des radioprotecteurs nécessaires aux spationautes soumis aux rayonnements cosmiques ionisants pendant les séjours en stations spatiales ou lors de futurs voyages sur Mars.

(1) <http://geant4-dna.org>

- [1] H. Nikjoo *et al.*, Radiation track, DNA damage and response - a review, *Rep. Prog. Phys.*, **2016**, 79, 116601.
- [2] H. Nikjoo, S. Uehara, D. Emfietzoglou, F. Cucinotta, Track-structure codes in radiation research, *Radiat. Meas.*, **2006**, 41, p. 1052-74.
- [3] R. Hirayama *et al.*, Contributions of direct and indirect actions in cell killing by high-LET radiations, *Radiat. Res.*, **2009**, 171, p. 212-18.
- [4] P.L. Olive, J.P. Banáth, The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells, *Nat. Protoc.*, **2006**, 1, p. 23-29.
- [5] E.P. Rogakou, D.R. Pilch, A.H. Orr, V.S. Ivanova, W.M. Bonner, DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273, p. 5858-68.
- [6] W. Friedland, M. Dingfelder, P. Kunderát, P. Jacob, Track structures, DNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC, *Mutat. Res. Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, **2011**, 711, p. 28-40.
- [7] S. Incerti *et al.*, The Geant4-DNA project, *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, **2010**, 01, p. 157-78.
- [8] S. Incerti *et al.*, Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water, *Med. Phys.*, **2010**, 37, p. 4692-4708.
- [9] M.A. Bernal *et al.*, Track structure modeling in liquid water: a review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit, *Phys. Med.*, **2015**, 31, p. 861-74.
- [10] S. Incerti *et al.*, Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: a report from the Geant4-DNA project, *Med. Phys.*, **2018**, 45, p. e722-e739.
- [11] M. Karamitros, Modeling radiation chemistry in the Geant4 toolkit, *Progr. Nucl. Sci. Technol.*, **2011**, 2, p. 503-08.
- [12] M. Karamitros *et al.*, Diffusion-controlled reactions modeling in Geant4-DNA, *J. Comput. Phys.*, **2014**, 274, p. 841-82.
- [13] O.V. Belov, M. Batmunkh, S. Incerti, O. Lkhagva, Radiation damage to neuronal cells: simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural network, *Phys. Med.*, **2016**, 32, p. 1510-20.
- [14] S. Zein *et al.*, Microdosimetry in 3D realistic mitochondria phantoms: Geant4 Monte Carlo tracking of 250 keV photons in phantoms reconstructed from microscopic images, *Phys. Med.*, **2017**, 42, p. 7-12.
- [15] W.-G. Shin *et al.*, Evaluation of the influence of physical and chemical parameters on water radiolysis simulations under MeV electron irradiation using Geant4-DNA, *J. Appl. Phys.*, **2019**, 126, 114301.
- [16] J. Ramos-Méndez *et al.*, Monte Carlo simulation of chemistry following radiolysis with TOPAS-nBio, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, 63, 105014.
- [17] P. Clifford, N.J.B. Green, M.J. Oldfield, M.J. Pilling, S.M. Pimblott, Stochastic models of multi-species kinetics in radiation-induced spurs, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1986**, 82, p. 2673-89.
- [18] N.J.B. Green, M.J. Pilling, S.M. Pimblott, P. Clifford, Stochastic modeling of fast kinetics in a radiation track, *J. Phys. Chem.*, **1990**, 94, p. 251-58.

- [19] M. Karamitos *et al.*, Implementing the Independent Reaction Time method in Geant4 for radiation chemistry simulations, **2020**, arXiv:2006.14225 [physics.comp-ph].
- [20] J. Schuemann *et al.*, TOPAS-nBio: an extension to the TOPAS simulation toolkit for cellular and sub-cellular radiobiology, *Radiat. Res.*, **2018**, 191, p. 125-38.
- [21] I. Plante, L. Devroye, Considerations for the independent reaction times and step-by-step methods for radiation chemistry simulations, *Radiat. Phys. Chem.*, **2017**, 139, p. 157-72.
- [22] J. Ramos-Méndez *et al.*, Independent reaction times method in Geant4-DNA: implementation and performance, *Med. Phys.*, **2020**, 47, p. 5919-30.
- [23] A.J. Elliot, M.P. Chenier, D.C. Ouellette, Temperature dependence of *g* values for H₂O and D₂O irradiated with low linear energy transfer radiation, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1993**, 89, p. 1193-97.
- [24] D.M. Bartels, A.R. Cook, M. Mudaliar, C.D. Jonah, Spur decay of the solvated electron in picosecond radiolysis measured with time-correlated absorption spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, p. 1686-91.
- [25] J.A. LaVerne, OH radicals and oxidizing products in the gamma radiolysis of water, *Radiat. Res.*, **2000**, 153, p. 196-200.
- [26] F. Wang *et al.*, Time-dependent yield of the hydrated electron and the hydroxyl radical in D₂O: a picosecond pulse radiolysis study, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, 20, p. 15671-79.
- [27] J.A. LaVerne, S.M. Pimblott, Scavenger and time dependences of radicals and molecular products in the electron radiolysis of water: examination of experiments and models, *J. Phys. Chem.*, **1991**, 95, p. 3196-206.
- [28] H. Tomita, M. Kai, T. Kusama, A. Ito, Monte Carlo simulation of physicochemical processes of liquid water radiolysis, *Radiat. Environ. Biophys.*, **1997**, 36, p. 105-16.
- [29] J.-P. Jay-Gerin, C. Ferradini, A new estimate of the [•]OH radical yield at early times in the radiolysis of liquid water, *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 317, p. 388-91.
- [30] W.G. Burns, R. May, G.V. Buxton, G.S. Wilkinson-Tough, Nanosecond proton pulse radiolysis of aqueous solutions. Part 2. Improved measurements and isotope effects, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1981**, 77, p. 1543-51.
- [31] V.M. Bluett, N.J.B. Green, Competitive diffusion-influenced reaction of a reactive particle with two static sinks, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110, p. 4738-52.
- [32] H.N. Tran *et al.*, Assessment of DNA damage with an adapted independent reaction time approach implemented in Geant4-DNA for the simulation of diffusion-controlled reactions between radio-induced reactive species and a chromatin fiber, *Med. Phys.*, **2021**, 48, p. 890-901.
- [33] D. Peukert *et al.*, Validation and investigation of reactive species yields of Geant4-DNA chemistry models, *Med. Phys.*, **2019**, 46, p. 983-98.
- [34] K. Pachnerová Brabcová *et al.*, Contribution of indirect effects to clustered damage in DNA irradiated with protons, *Radiat. Prot. Dosim.*, **2015**, 166, p. 44-48.
- [35] R.M. Abolfath, D.J. Carlson, Z.J. Chen, R. Nath, A molecular dynamics simulation of DNA damage induction by ionizing radiation, *Phys. Med. Biol.*, **2013**, 58, p. 7143-57.
- [36] M. Batmunkh, L. Bayarchimeg, O. Lkhagva, O. Belov, Cluster analysis of HZE particle tracks as applied to space radiobiology problems, *Phys. Part. Nuclei Lett.*, **2013**, 10, p. 854-59.
- [37] O.V. Belov, M. Batmunkh, S. Incerti, O. Lkhagva, Radiation damage to neuronal cells: simulating the energy deposition and water radiolysis in a small neural network, *Phys. Medica*, **2016**, 32, p. 1510-20.
- [38] L. Bayarchimeg, M. Batmunkh, O. Belov, O. Lkhagva, Simulation of radiation damage to neural cells with the Geant4-DNA toolkit, *EPJ Web Conf.*, **2018**, 173, 05005.
- [39] M. Batmunkh, A. Bugay, L. Bayarchimeg, O. Lkhagva, Radiation damage to nervous system: designing optimal models for realistic neuron morphology in hippocampus, *EPJ Web Conf.*, **2018**, 173, 05004.
- [40] L. Bayarchimeg, M. Batmunkh, A.N. Bugay, O. Lkhagva, Evaluation of radiation-induced damage in membrane ion channels and synaptic receptors, *Phys. Part. Nuclei Lett.*, **2019**, 16, p. 54-62.
- [41] H.N. Tran *et al.*, Geant4 Monte Carlo simulation of absorbed dose and radiolysis yields enhancement from a gold nanoparticle under MeV proton irradiation, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, **2016**, 373, p. 126-39.
- [42] M. Mokari, M.H. Alamatsaz, H. Moeini, R. Taleei, A simulation approach for determining the spectrum of DNA damage induced by protons, *Phys. Med. Biol.*, **2018**, 63, 175003.
- [43] J.C. Forster, M.J.J. Douglass, W.M. Phillips, E. Bezak, Monte Carlo simulation of the oxygen effect in DNA damage induction by ionizing radiation, *Radiat. Res.*, **2018**, 190, p. 248-61.
- [44] J.C. Forster, M.J.J. Douglass, W.M. Phillips, E. Bezak, Stochastic multicellular modeling of x-ray irradiation, DNA damage induction, DNA free-end misrejoining and cell death, *Sci. Rep.*, **2019**, 9, 18888.
- [45] S. Okada, K. Murakami, S. Incerti, K. Amako, T. Sasaki, MPEXS-DNA, a new GPU-based Monte Carlo simulator for track structures and radiation chemistry at subcellular scale, *Med. Phys.*, **2019**, 46, p. 1483-500.

Wook Geun SHIN, postdoctorant^{1,2}, **Hoang TRAN**, postdoctorant^{1,3}, **José RAMOS-MÉNDEZ**, assistant researcher⁴, **Yann PERROT**, ingénieur chercheur³, **Gérard MONTAROU**, directeur de recherche émérite au CNRS⁵, **Ziad FRANCIS**, associée professeur⁶, **Gérard BALDACCHINO**, ingénieur chercheur⁷, **Bruce FADDEGON**, professeur⁴, **Carmen VILLAGRASA**, ingénieure chercheuse³, et **Sébastien INCERTI***, directeur de recherche au CNRS¹.

¹Univ. Bordeaux, CNRS, CENBG, UMR 5797, F-33170, Gradignan, France.

²Department of Radiation Convergence Engineering, Yonsei University, 26493 Wonju, Korea.

³IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, BP 17, 92262 Fontenay-aux-Roses, France.

⁴Department of Radiation Oncology, University of California San Francisco, San Francisco, California, 94143, USA.

⁵Université Clermont Auvergne, CNRS/IN2P3, F-63000 Clermont-Ferrand, France.

⁶Université Saint-Joseph, Faculté des Sciences, Département de Physique, Beyrouth, Liban.

⁷LIDYL, ERL9000 CEA/CNRS/Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

* incerti@cenbg.in2p3.fr

RETROUVEZ
la  sur  YouTube

Témoignages de chimistes
vous emmène à la découverte du monde de la chimie dans toute sa richesse et sa diversité.

▶ Abonnez-vous !