



IRSAMC

— LCAR —

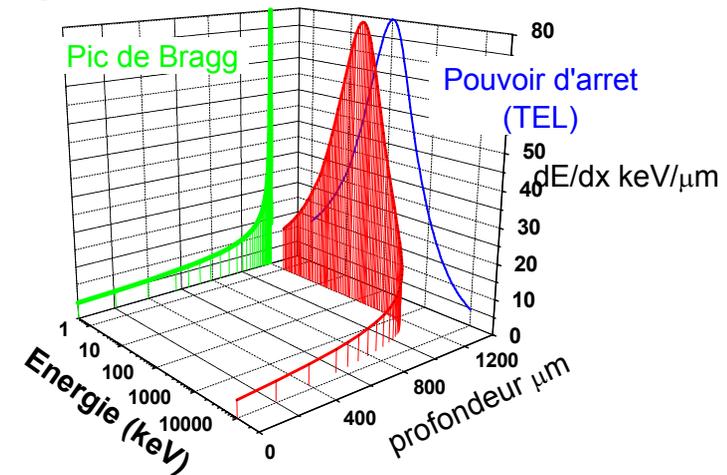
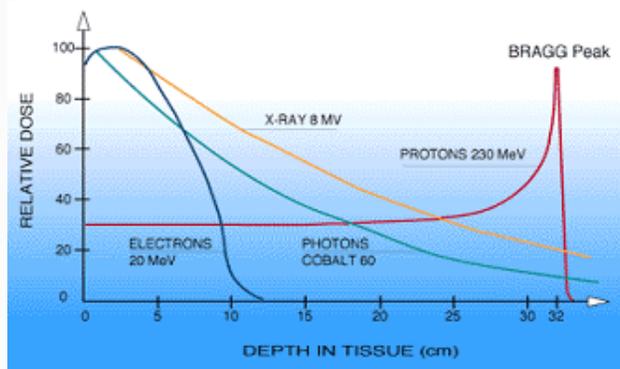


Université Paul Sabatier – Toulouse III

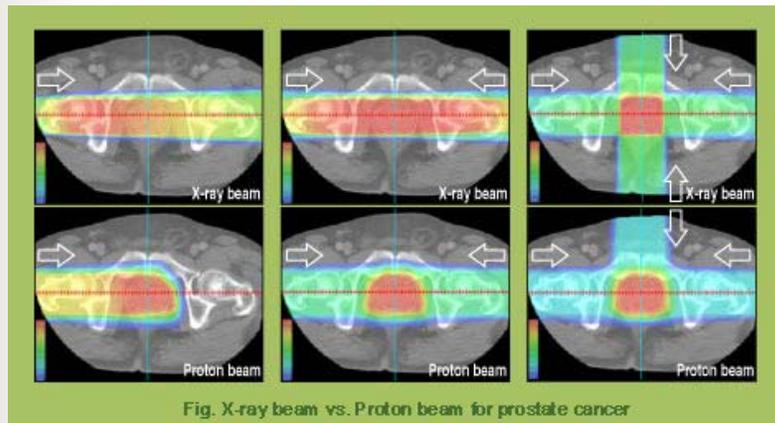
- **Collisions protoniques sur des molécules d'intérêt biologique : lien avec la protonthérapie**
- **Processus d'association moléculaire** (en collaboration avec LLN)

A Le Padellec

Collisions protoniques sur des molécules biologiques : protonthérapie



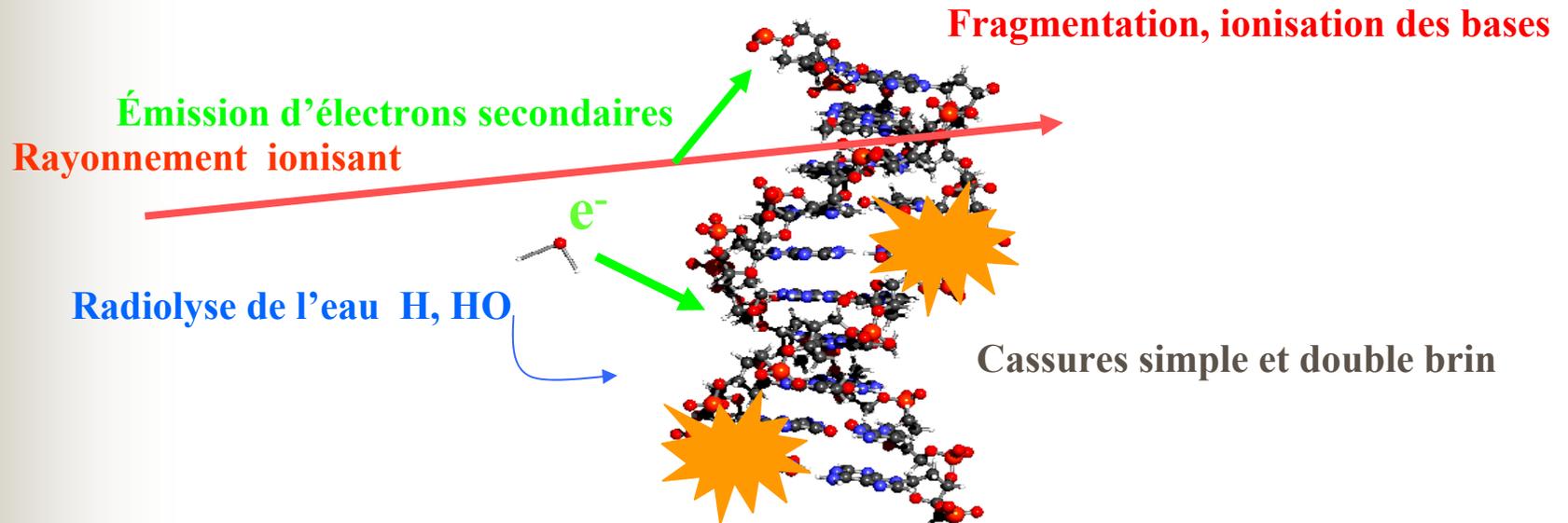
- Faible dispersion latérale (précision balistique sur la distribution de dose)
- Dépôt d'énergie sous forme de pic (de Bragg), de profondeur contrôlable.



Protonthérapie, technique de choix :

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

Cibles : molécule d'ADN ...



Temps caractéristiques :

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

ionisation, excitation

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

dommages dus aux radicaux libres

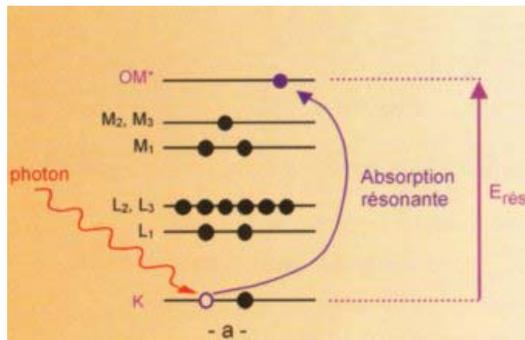
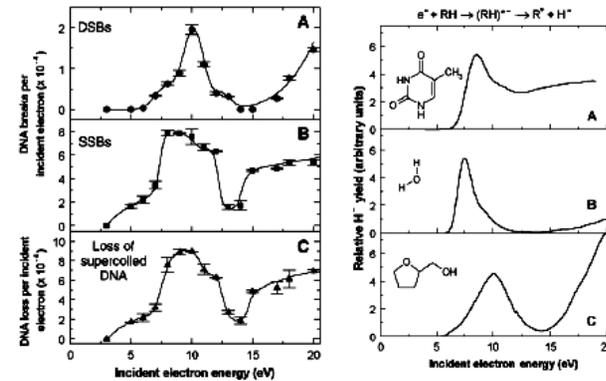
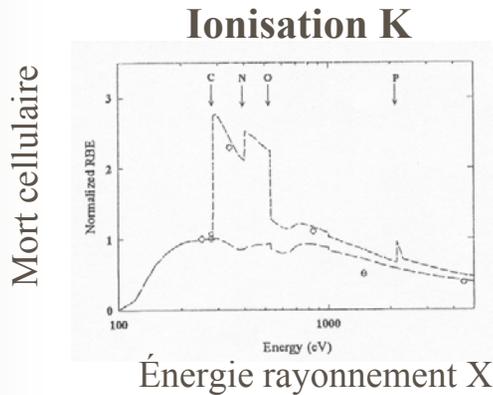
10^{-3} s - heures

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

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

Production d'électrons Auger
 \rightarrow DEGATS

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

Équipe de
L.Sanche Université de Sherbrooke (Canada)



...ET NOUS, LA DEDANS !

Technique expérimentale:

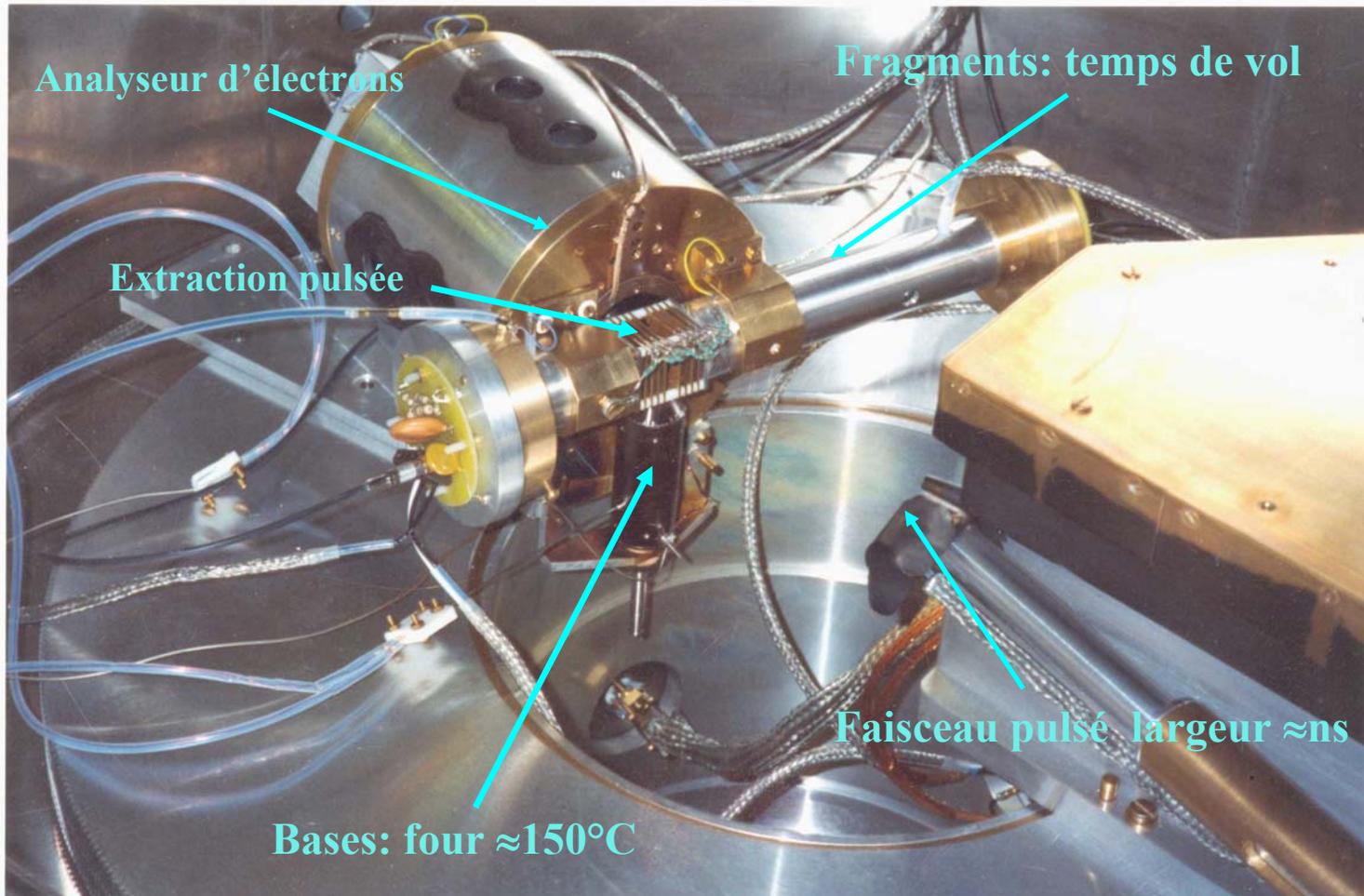
↳ Accélérateur d'ions

↳ 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')

Dispositif expérimental ...



Analyse en multicorrélation événement par événement

...et les cibles !

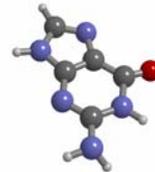
Adénine



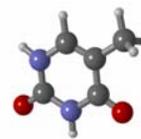
Cytosine



Guanine



Thymine



Uracile



5FU (fluorouracil)

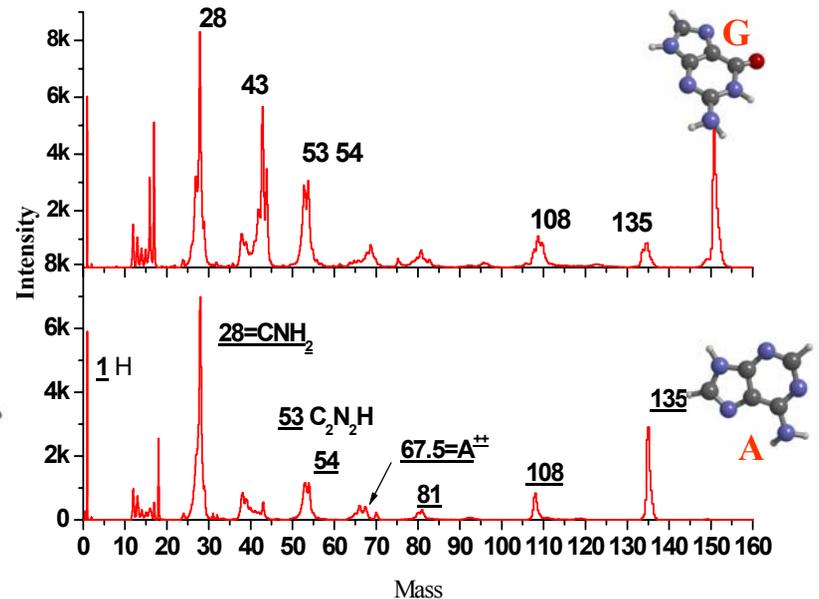
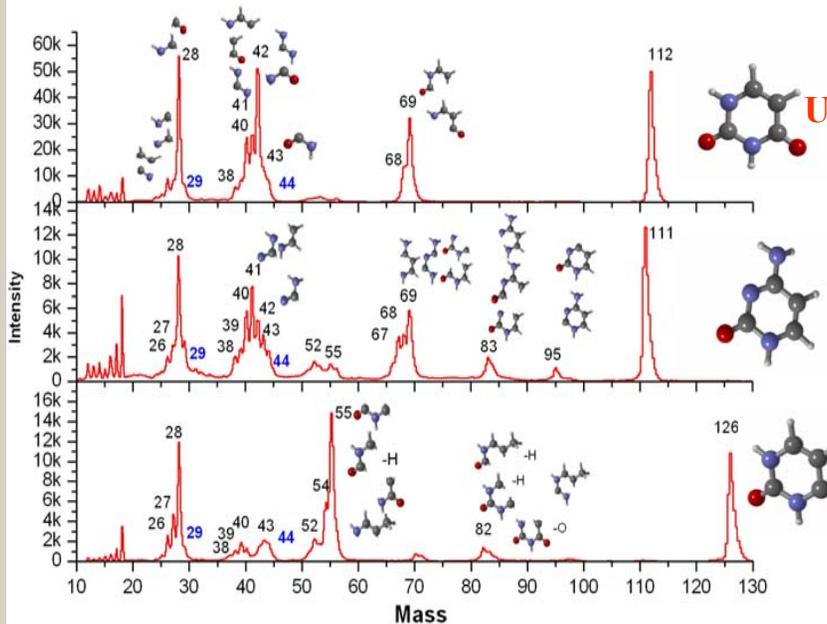


≡ bases d'ADN et ARN



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,

↳ **Spectres de fragmentation très différents** suivants les bases,

↳ **Indépendance** en fonction de l'énergie de collision (25-100keV)

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

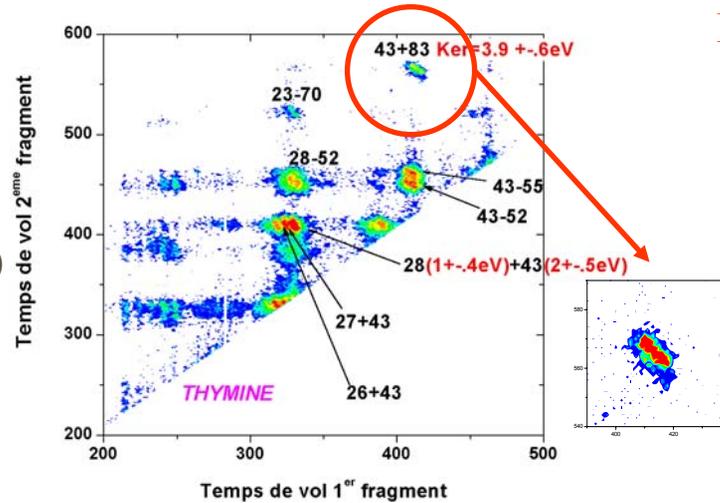


↳ **Réarrangement moléculaire** : masse 44 CONH₂ qui réalise des **dégâts spécifiques** aux séquences **GG** et **GGG** de l'ADN (*Kaoru Midorikawa et al Free Radical Research 36 (2002) p667*)

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

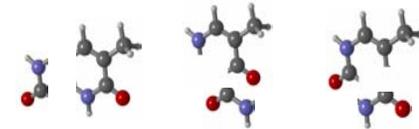
Double ionisation: dissociation, 2 fragments chargés

↪ Fragments corrélés
(rapport de branchement)



Énergétique de la dissociation

M1=43 M2=83 KER=3.9 ± 0.6 eV



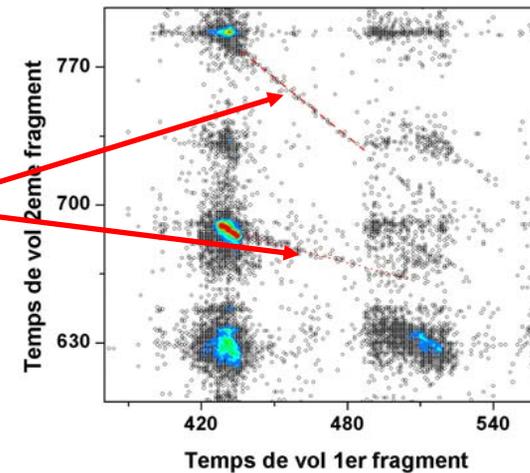
3.0 eV

1.4 eV

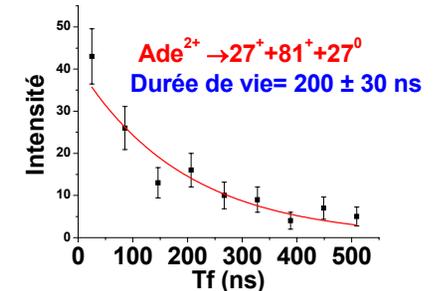
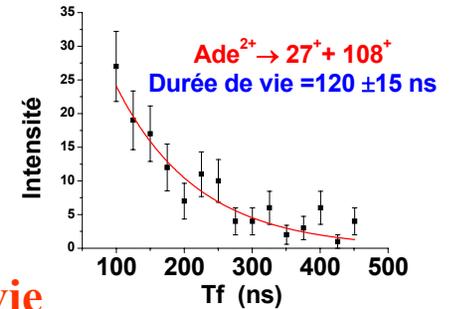
1 eV



↪ Traces de métastabilité pour l'adénine



≡ Durées de vie

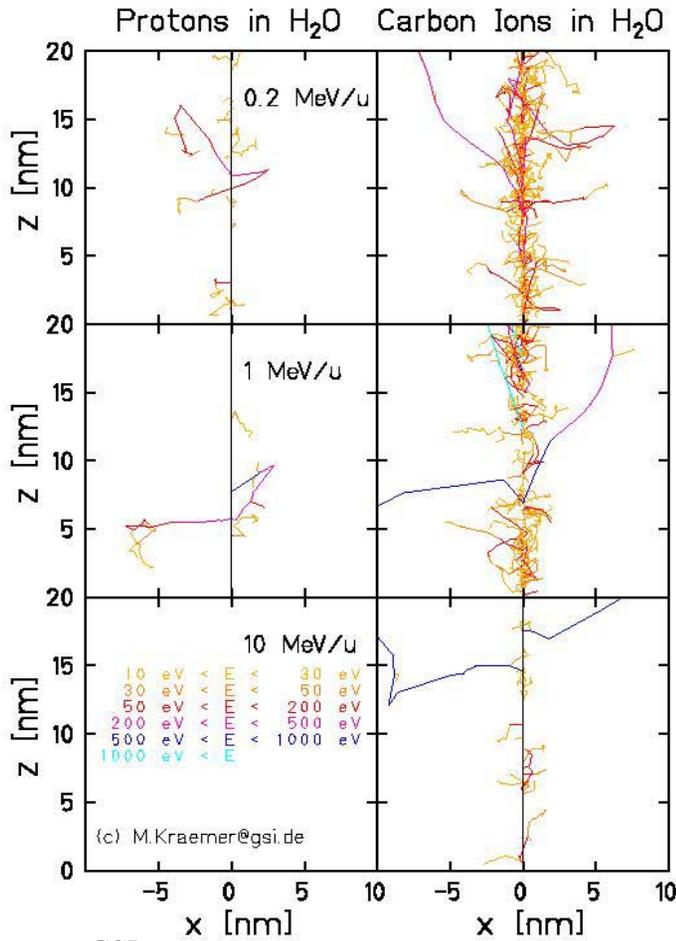




Émission électronique

**MESURE DES SECTIONS EFFICACES DOUBLEMENT DIFFERENTIELLES
(angle et énergie) ...EN ECHELLE ABSOLUE**

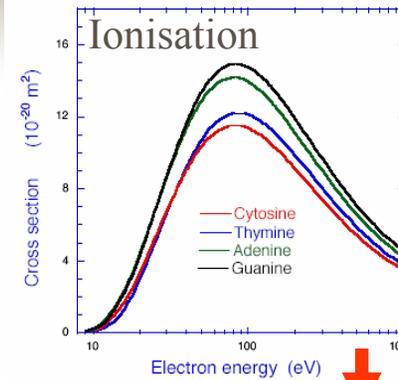
Interaction ion-matière



Source : GSI

Calcul des traces ?

Rennes 1 le 10/05/2006



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)

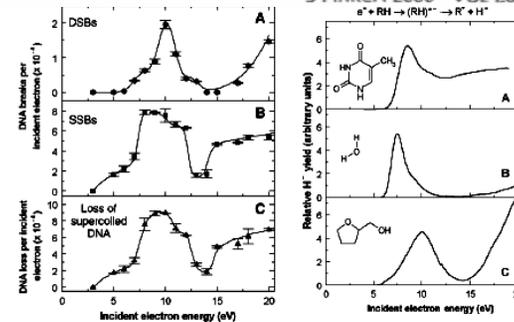
Resonant Formation of DNA Strand Breaks (3 to 20 eV) Electrons

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.

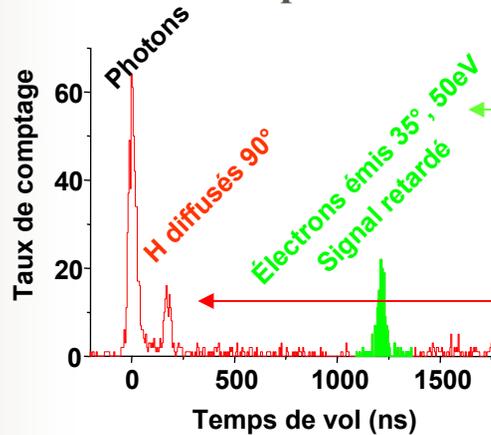
1658

3 MARCH 2000 VOL 287 SCIENCE



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

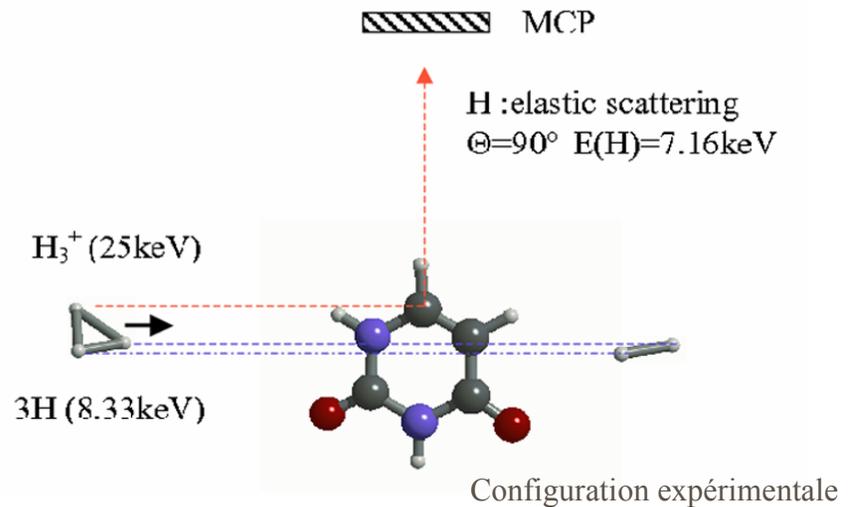


$$N_e = \frac{\partial^2 \sigma_e}{\partial \Omega_e \partial E_e} (35^\circ, 50eV) [n \cdot l \cdot \Delta \Omega]_e \Delta E_e \eta_e N_{proj}$$

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

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 ($10^{-21} \text{cm}^2/\text{sr}$)

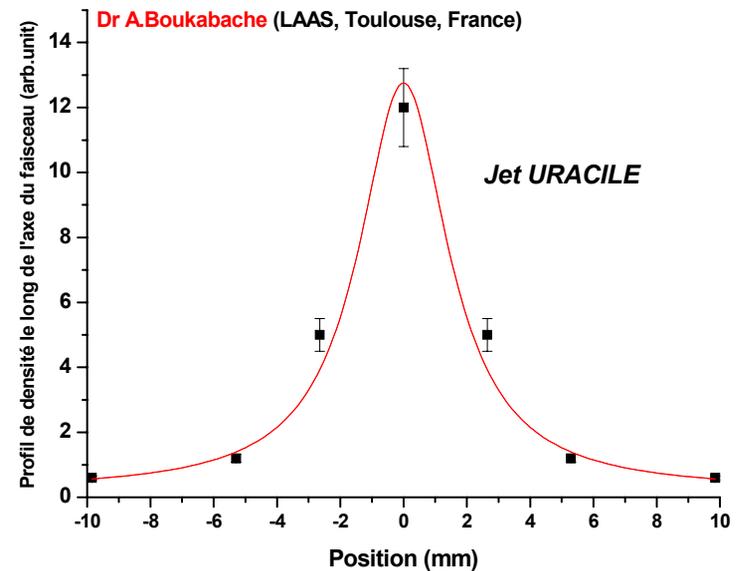
H (8.33keV) diffusés à 90°

C N O

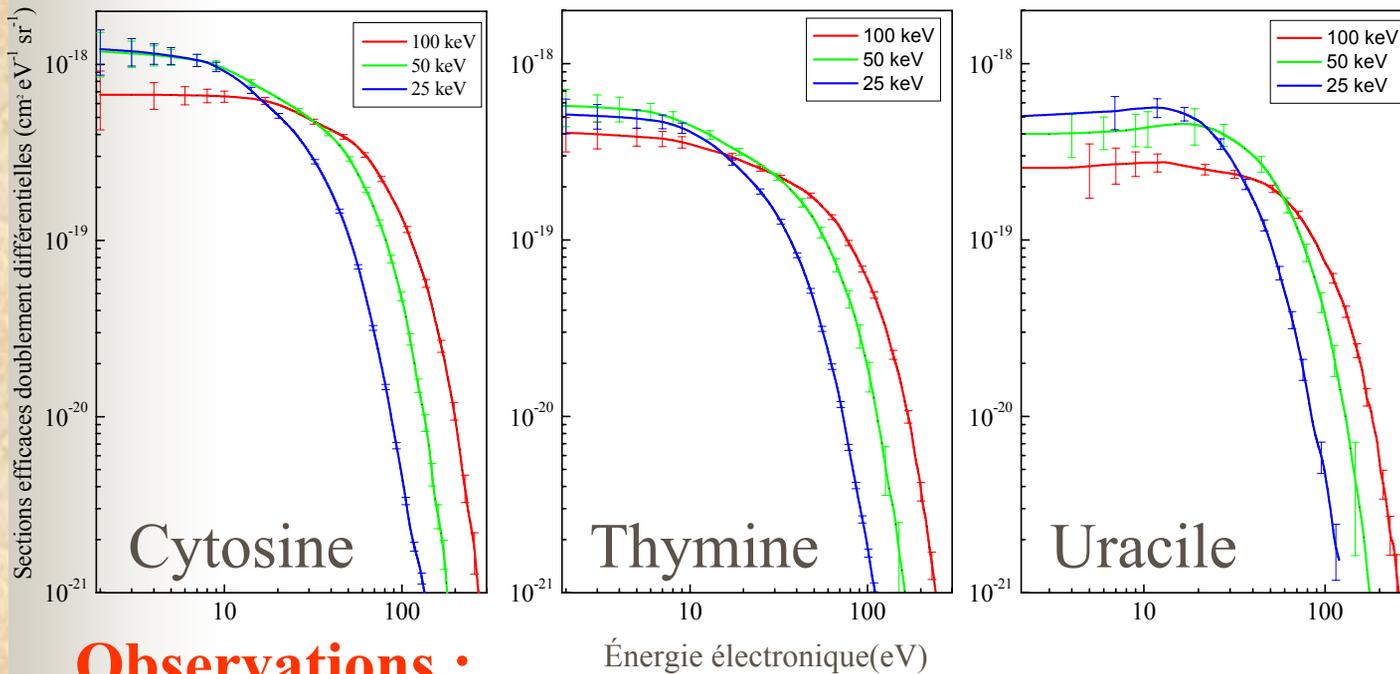
calculs. P. Caffareli

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 C_{60} 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.

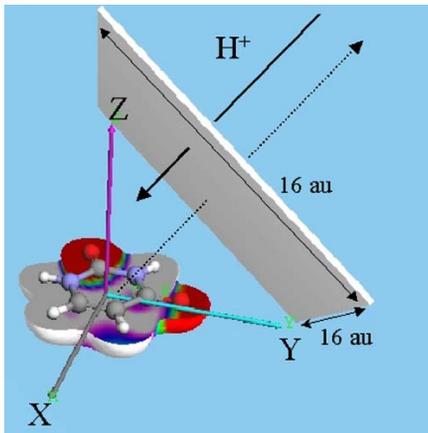
Évaluation des spectres d'électron $H^+ + \text{Uracile}$ à 100keV

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



INGREDIENTS :

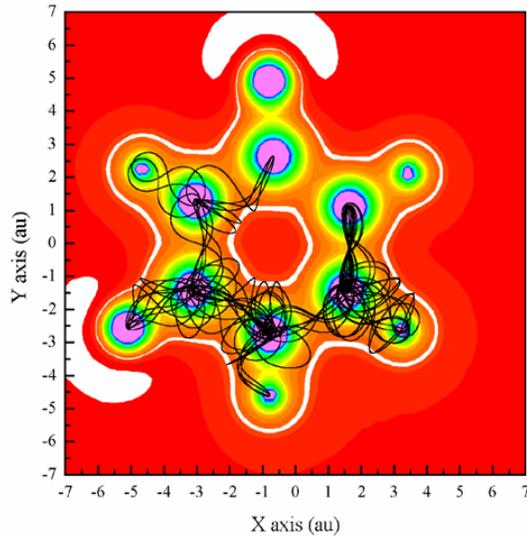
- ↪ Contrainte sur l'énergie de liaison de l'électron ionisé,
- ↪ Pas de contrainte imposée sur les moments angulaires,
- ↪ Molécule fixe et proton de direction aléatoire



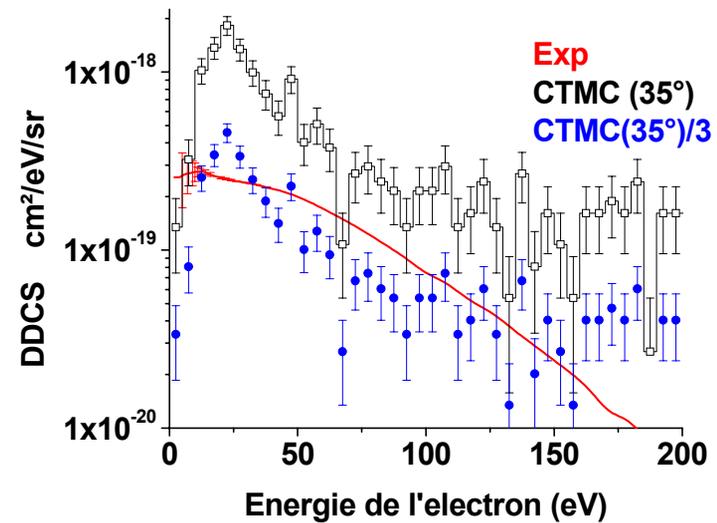
$$\sigma_{(E,\theta)} = \frac{N_v N_{d(E \pm \Delta E / 2, \theta \pm \Delta \theta / 2)}}{N_{shot}} \frac{S_{ref}}{2 \pi \sin \theta \Delta \theta \Delta E}$$

- ↪ N_v : nombre d'électrons de valence (électrons supposés équivalents),
- ↪ $N_{d(E \pm \Delta E / 2, \theta \pm \Delta \theta / 2)}$: 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 !

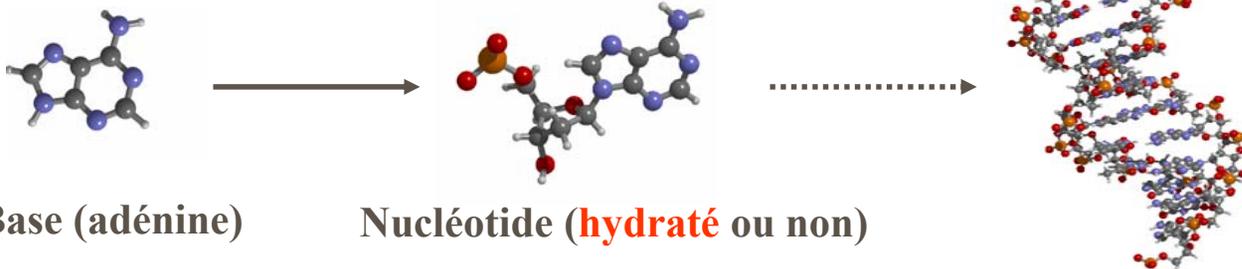


PROJETS ET PERSPECTIVES

↪ 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...

Processus d'association moléculaire

(en collaboration avec X. Urbain du département de physique – Lab. PAMO - LLN)

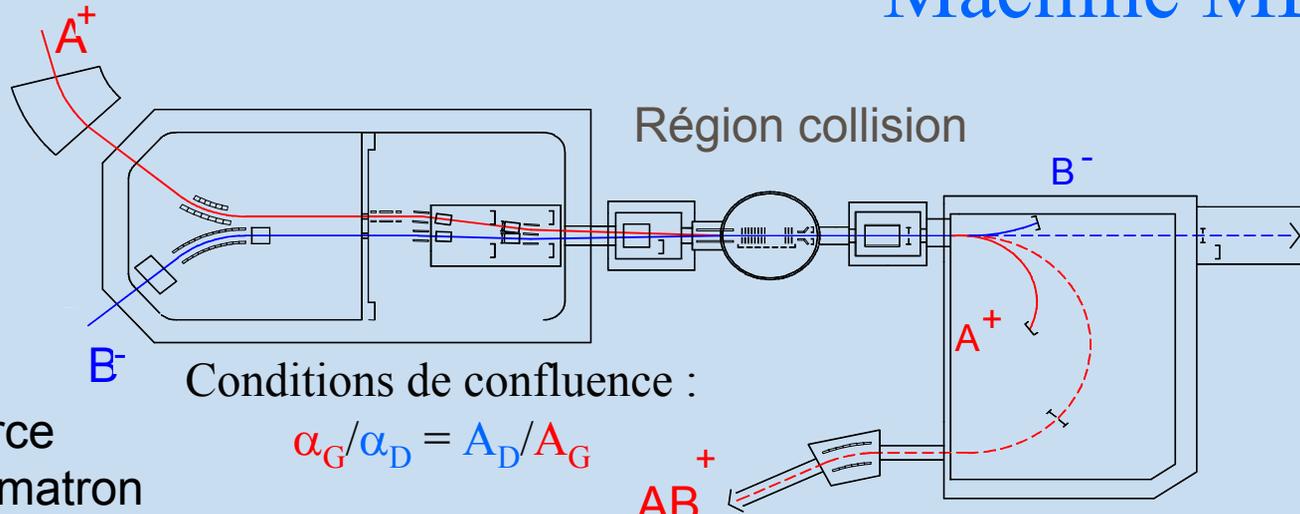
ASSOCIATION IONISANTE



- ↪ Processus efficace quand le temps passé par les noyaux dans la partie liée du potentiel est du même ordre de grandeur que la période de vibration.
- ↪ L'ion moléculaire produit est formé dans divers états électroniques et ro-vibrationnels
- ↪ Quand l'énergie injectée dans le système est supérieure à l'énergie de dissociation de l'ion moléculaire \Rightarrow processus compétitifs

Source ECR

Machine MB2



Conditions de confluence :

$$\alpha_G / \alpha_D = A_D / A_G$$

Source
duoplasmatron

Énergie dans le cm : $E_{CM} = \mu \left[\sqrt{\frac{q_D(A_D - V_0)}{m_D}} - \sqrt{\frac{q_G(A_G - V_0)}{m_G}} \right]^2$

Potentiel d'observation V_0

Résolution en énergie : 2meV

↳ Mesure de sections efficaces intégrales :

$$\sigma = q_1 q_2 v_1 v_2 \frac{1}{v_r F} \frac{N(T)}{\int_0^T I_1(t) I_2(t) dt}$$

Réactants

- $O^- : 2p^5 \ ^2P_{3/2}$
(N_2O - source duoplasmatron)
- H_2^+ et D_2^+ : $X^2\Sigma_g^+$ ($1s\sigma_g$)
(H_2 et D_2 - source ECR)

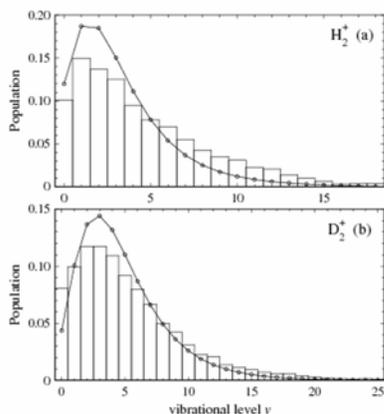
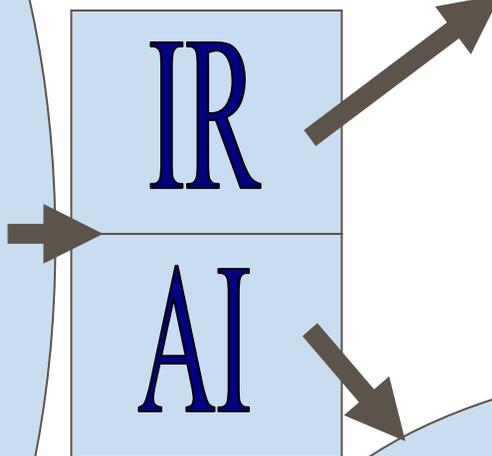


Fig. 2. Vibrational populations (bars) measured by dissociative charge exchange of H_2^+ (a) and D_2^+ (b) on a potassium target. Connected symbols represent the population produced by electron impact ionisation of ground state H_2/D_2 , as modelled by von Busch and Dunn [19].



Produits

OH^+

A 0 eV :

- $X^3\Sigma^-$

A plus haute énergie :

- A 3Π

H_2O^+

A 0 eV :

- $X \ ^2B_1$ ($\Theta_{OH} = 110,46^\circ$, $R_{OH} = 0,999 \text{ \AA}$)
- $A \ ^2A_1$ (linéaire, $R_{OH} = 0,981 \text{ \AA}$)
- $B \ ^2B_2$ ($\Theta_{OH} = 54,98^\circ$, $R_{OH} = 1,140 \text{ \AA}$) $\tau = 10^{-14} \text{ s}$

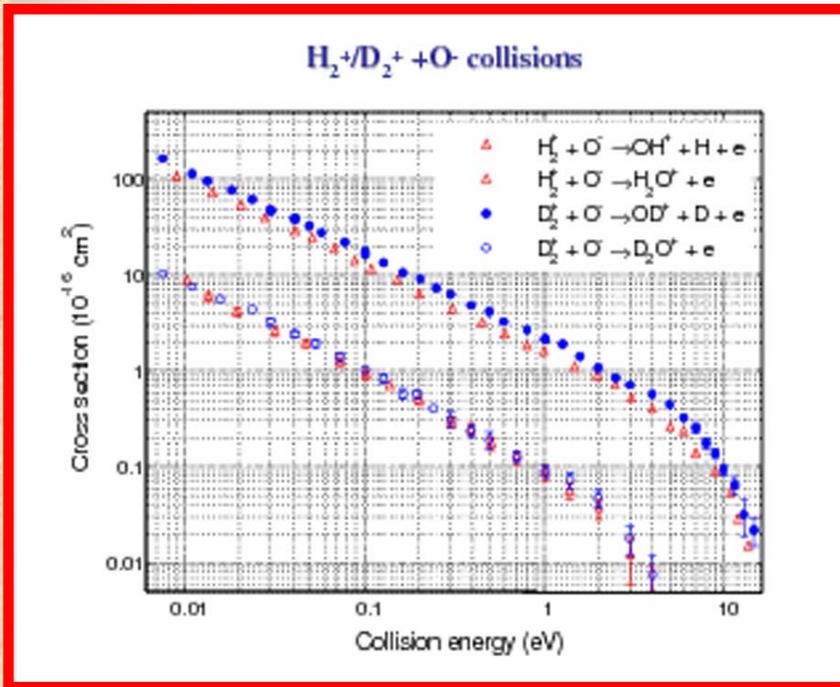
A plus haute énergie :

- $a \ ^4B_1$

Les résultats !

⇒ section efficaces intégrales

Essai qualitatif d'interprétation :



$H_2^+(X^2\Sigma_g^+) + O^-(^2P) \rightarrow H_2O(X^1A_1) + 19.2\text{eV}$

Associative ionisation : insertion mechanism

$\rightarrow H_2(X^1\Sigma_g^+) + O(^3P) + 14.2\text{eV}$
 $\rightarrow OH(X^2\Pi) + H(^2S) + 14.1\text{eV}$
 $\rightarrow H(^2S) + H(^2S) + O(^3P) + 9.4\text{eV}$
 $\rightarrow H_2O^+(X^2B_1) + e + 6.6\text{eV}$
 $\rightarrow OH^-(X^2\Sigma^-) + H^+ + 2.3\text{eV}$

Proton transfer : insertion mechanism

$\rightarrow OH^+(X^2\Sigma^-) + H^-(^1S) + 1.9\text{eV}$
 $\rightarrow OH^+(X^2\Sigma^-) + H(^2S) + e + 1.1\text{eV}$
 $\rightarrow OH(X^2\Pi) + H^+ + e + 0.5\text{eV}$

Proton transfer : abstraction mechanism

$\rightarrow H_2(X^1\Sigma_g^+) + O^+(^4S) + e + 0.3\text{eV}$

Role of autoionizing state?

- Propensity for OH⁺ formation in agreement with H₂O⁺ dissociative excitation experiments by Jensen *et al*
- Isotope effect : $\sigma_{OD^+} / \sigma_{OH^+} \cong \sqrt{2} = \sqrt{M_D / M_H}$

characteristic time for autoionisation and/or rearrangement

Référence :

Eur. Phys. J. D **31**, 469–475 (2004)
 DOI: 10.1140/epjd/e2004-00180-5

THE EUROPEAN
 PHYSICAL JOURNAL D

Abstraction and insertion mechanisms in reactive collisions of H₂⁺ and D₂⁺ with O⁻

E.M. Staicu-Casagrande^{1,a}, T. Nzeyimana¹, E.A. Naji¹, N. de Ruette¹, B. Fabre¹, A. Le Padellec², and X. Urbain^{1,b}



Remerciements :

P Cafarelli (LCAR - Tlse)

A Boukabache (LAAS - Tlse)

M Martino-Malet (SPCMIB - Tlse)

MF Point-Politis (IMPMP - Paris)

M Staicu-Casagrande (LCAM - Orsay)

X Urbain (PAMO – LLN)