

Effets d'ionisation en couche interne sur des molécules d'intérêt biologique en milieu aqueux

La chimie sous rayonnement des solutions aqueuses est étudiée depuis plus de cent ans, à la fois pour ce qui concerne la dégradation de la matière biologique ou au contraire pour la radiobiologie, mais aussi pour ses nombreuses implications dans le domaine de l'industrie nucléaire.

En photochimie, les événements d'excitation simples dans l'Ultra-Violet, correspondant à des dépôts d'énergie de quelques eV par molécules, sont assez bien décrits. Si dans une certaine mesure, les effets de l'ionisation en couche externe par les particules de hautes énergies sont aussi connus (dépôts de quelques dizaines d'eV conduisant en particulier à la cassure des liaisons OH et CH), notamment par des études de radiolyse, les effets des événements les plus énergétiques qu'on puisse envisager en chimie - les ionisations en couches internes amenant des dépôts d'énergies de plusieurs centaines d'eV à l'échelle d'un atome - sont mal compris en phase condensée. Certes, ils demeurent des événements rares lorsqu'un milieu est exposé à des particules de haute énergie, mais pourtant, leurs effets sur les biomolécules, les protéines et l'ADN pourraient être très significatifs (1) et en particulier être le facteur limitant les études structurales, de microscopie X et sur les lasers à électron libre de haute énergie (XFEL) (2,3).

Le but de cette thèse est de mieux comprendre ces événements rares, engendrés dans les centaines de picosecondes après une irradiation, en utilisant le rayonnement X "mou" (100 -10 keV) pour les déclencher sélectivement autour des différents seuils d'ionisation des constituants de la matière biologique (comme le carbone, l'oxygène, l'azote ou différents métaux aussi présent dans certaines protéines). Cette thèse est co-financée par le Synchrotron SOLEIL et L'Agence National de la Recherche, dans le cadre du projet ANR-17-CE30-0017-HighEnech ([lien internet](#)).

Au CEA, le doctorant mettra d'abord en place les méthodes d'analyses spectroscopiques (4) permettant de distinguer les produits d'ionisations en couches internes du fond radiolytique. Ces études seront développées sur des petites molécules d'intérêt biologiques (peptides, sucres, modèles des bases de l'ADN). Ces approches seront validées en utilisant comme source modèle un faisceau d'électron de quelques keV.

Ces méthodes seront ensuite appliquées à des irradiations en cuves à fenêtres ultraminces (150 nm de nitrure de silicium) testées avec succès sur la ligne METROLOGIE de SOLEIL, ou avec une nouvelle cellule microfluidique développée pour des mesures en condition anoxique. Ces mesures donneront accès aux produits de dégradations aux temps longs (jusqu'à la microseconde).

Dans un second temps, le doctorant travaillera sur la ligne PLEIADES du Synchrotron SOLEIL, en utilisant la spectroscopie d'électrons de ces mêmes petites molécules organiques en phase liquide, en utilisant la technique de jet liquide sous vide (système qui vient d'être mis en place et testé avec succès à SOLEIL). La spectroscopie d'électron permettra de mieux comprendre les transferts d'énergies entre la molécule organique et le solvant intervenant, dans des temps ultra-court (de plusieurs dizaines de femto secondes jusqu'à la picoseconde), après une excitation ou une ionisation en couche interne. De plus les changements structuraux de la biomolécules après différentes doses d'irradiation pourront être étudiés. Le doctorant pourra être impliqué, s'il le souhaite, dans un futur développement technique sur la ligne PLEIADES (fluorescence résolue en temps couplée à la technique de micro-jet liquide), visant à accéder aux étapes intermédiaires des mécanismes.

Enfin dans un troisième temps, le doctorant utilisera les données rassemblées pour simuler, grâce à des codes de dynamique moléculaire ab-initio, les mécanismes réactionnels impliqués lors de l'irradiation. Il utilisera pour les étapes sub-femto seconde les méthodologies développées par Marie

Anne Hervé du Penhoat à Jussieu (5) et pour les temps plus longs les méthodes mise en place au CEA.(6)

Ces approches complémentaires permettront d'avoir une idée précise des différents processus physico-chimiques pouvant intervenir dans les premiers instants suivant une excitation ou ionisation en couche interne en mettant en œuvre une compétence unique au monde dans l'irradiation par des rayonnements très peu pénétrants.

De plus, le doctorant pourra être amené à participer, dans le cadre de collaborations déjà établies, à des expériences utilisant les lasers à électrons libres (LCLS (USA), SACLA (Japon)).

Références :

- 1) Boissière, A.; Champion, C.; Touati, A.; Hervé du Penhoat, M.-A.; Sabatier, L.; Chatterjee, A.; Chetioui, A., DNA Core Ionization and Cell Inactivation. *Radiation Research* **2007**, *167* (4), 493-500
- 2) Neutze, R.; Wouts, R.; van der Spoel, D.; Weckert, E.; Hajdu, J., Potential for biomolecular imaging with femtosecond X-ray pulses. *Nature* **2000**, *406* (6797), 752-757.
- 3) Gianoncelli, A.; Vaccari, L.; Kourousias, G.; Cassese, D.; Bedolla, D. E.; Kenig, S.; Storici, P.; Lazzarino, M.; Kiskinova, M., Soft X-Ray Microscopy Radiation Damage On Fixed Cells Investigated With Synchrotron Radiation FTIR Microscopy. *Scientific Reports* **2015**, *5*, 10250.
- 4) Foley, S.; Rotureau, P.; Pin, S.; Baldacchino, G.; Renault, J. P.; Mialocq, J. C., Radiolysis of confined water: Production and reactivity of hydroxyl radicals. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2005**, *44* (1), 110-112.
- 5) Lopez-Tarifa, P.; Gageot, M. P.; Vuilleumier, R.; Tavernelli, I.; Alcamí, M.; Martin, F.; du Penhoat, M. A. H.; Politis, M. F., Ultrafast Damage Following Radiation-Induced Oxidation of Uracil in Aqueous Solution. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2013**, *52* (11), 3160-3163.
- 6) Renault, J. P.; Vuilleumier, R.; Pommeret, S., Hydrated electron production by reaction of hydrogen atoms with hydroxide ions: A first-principles molecular dynamics study. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112* (30), 7027-7034.

Formations souhaitées

Physicochimie, physique des liquides, biophysique, physique médicale...

Résumé :

Le but de cette thèse est de mieux comprendre l'impact physicochimique des ionisations en couche interne sur les molécules d'intérêt biologique en solution. Ces événements extrêmes, injectant des centaines d'électrons volt sur des échelles atomiques, pourraient en effet jouer un rôle majeur en radiobiologie.

Cette thèse sera conduite dans le cadre d'une collaboration entre le CEA Saclay et le synchrotron SOLEIL et L'Université Pierre et Marie Curie. Elle abordera d'une part des développements spectroscopiques pour suivre la créations d'espèces radicalaires et des changements structuraux dans les biomolécules ionisées et d'autre part la mise en place d'expériences d'irradiations avec des rayonnements X-mous sur les lignes de lumières METROLOGIES et PLEIADES du Synchrotron SOLEIL. Un volet simulation par dynamique moléculaire *ab-initio* pourra de plus être développé en collaboration avec l'Université Pierre et Marie Curie. Cette thèse est co-financée par le Synchrotron SOLEIL et L'Agence National de la Recherche, dans le cadre du projet ANR-17-CE30-0017-HighEnech.