

Nuestra Facultad

TESIS DOCTORALES

ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE ELECTRONES DE BAJA ENERGÍA CON MOLÉCULAS DE INTERÉS BIOLÓGICO: MEDIDAS EXPERIMENTALES DE SECCIÓN EFICAZ TOTAL

1. MOTIVACIÓN

El estudio de la interacción de electrones con moléculas biológicamente relevantes ha sido y sigue siendo objeto de numerosas investigaciones por parte de la comunidad científica internacional dada su relevancia en importantes aplicaciones dentro del campo de la medicina como la radioterapia, el radiodiagnóstico o la generación de nuevos medicamentos. Además, es crucial para profundizar en la comprensión de la actividad físico-química y la estructura de moléculas potencialmente interesantes a nivel biológico. El avance en estas aplicaciones demanda información exhaustiva acerca de todos los procesos inducidos por electrones en esas moléculas (excitaciones, ionización, captura electrónica, etc.) y los parámetros de interacción de estos con las moléculas (secciones eficaces, tanto diferenciales como integrales) en el rango de energías más completo posible. En el caso de electrones de baja energía, esa información es crucial a la hora de estudiar el daño producido por radiación [1] o el transporte de electrones en plasmas

[2]. Tal como se ha demostrado en trabajos anteriores [3], estos electrones juegan un papel decisivo en la rotura de enlaces de la molécula de ADN, a través de procesos resonantes de captura electrónica, y por lo tanto en el daño inducido a nivel molecular.

Dentro de este marco, la sección eficaz total de colisión, TCS (del inglés “total scattering cross section”), es un parámetro clave ya que representa la suma de las contribuciones de todos los procesos que pueden tener lugar a una energía incidente dada. Así, medidas experimentales directas y precisas de TCS pueden ser usadas como valor de referencia para evaluar la consistencia de las secciones eficaces integrales parciales disponibles, ya sean calculadas o experimentales.

En este trabajo de tesis doctoral se han obtenido medidas novedosas de secciones eficaces totales de colisión de electrones con moléculas de alto interés biológico (Tabla I) en el rango de energías 1 – 300 eV. Para ello, un dispositivo experimental *estado del arte* en el campo de las colisiones electrónicas ha sido optimizado y validado.

2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

2.1. Optimización del dispositivo experimental

Durante esta tesis doctoral, se ha optimizado un dispositivo experimental ya existente (figura 1 (b)) basado en el transporte de electrones en condiciones

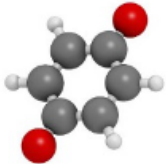
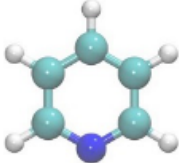
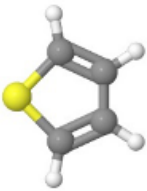
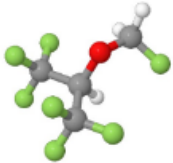
Para-benzoquinona (C ₆ H ₄ O ₂)	Piridina (C ₅ H ₅ N)	Tiofeno (C ₄ H ₄ S)	Sevofluorano (C ₄ H ₃ F ₇)
			

Tabla I. Moléculas estudiadas en la presente tesis

de confinamiento magnético (en la dirección axial del haz de electrones) en gases moleculares en el rango de energías 1-300 eV [4]. Los primeros resultados obtenidos con ese dispositivo demostraron su falta de precisión en términos de resolución energética y angular por lo que la optimización ha consistido en la mejora de estos parámetros y de la precisión general del proceso de medida. Para ello, se diseñaron y construyeron tanto piezas mecánicas como circuitos electrónicos entre lo que destaca el diseño e implementación de una trampa magnética de gas para el enfriamiento del haz de electrones, nuevas lentes electrostáticas, nuevo diseño de las cámaras de interacción, mejora del sistema de aceleración y enfoque y finalmente el diseño de programas específicos para la adquisición y análisis de datos.

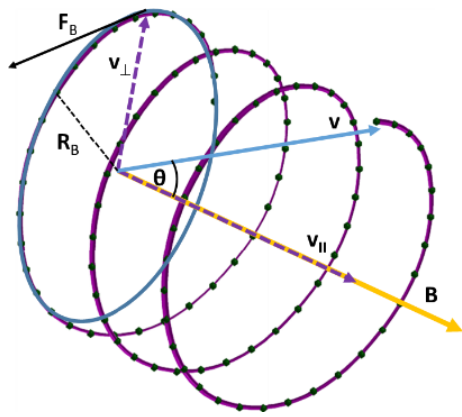


Figura 1A: Movimiento de un electrón en el seno de un campo magnético axial.

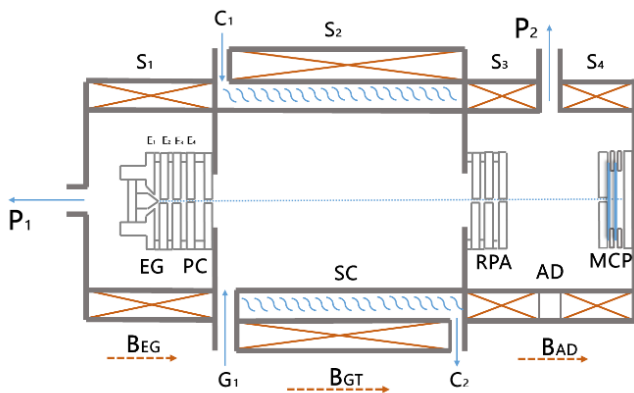


Figura 1B: Diagrama esquemático del dispositivo experimental antes de la optimización.

En la figura 2, podemos observar un diagrama esquemático del sistema experimental optimizado. Este dispositivo se encuentra explicado detalladamente en Lozano et al. [5]. Brevemente, está compuesto por cinco regiones: el cañón de electrones

(EG), la trampa de gas (GT), la cámara de vacío intermedia (IC), la cámara de colisión (SC) y el área de detección (AD). Todas ellas se encuentran rodeadas por solenoides ($S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7$) que permiten aplicar campos magnéticos axiales a cada región de manera independiente y están diferencialmente bombeadas por tres bombas turbo-moleculares (P_1, P_2, P_3) a través de orificios de 1.5 mm de diámetro, asegurando así una región de presión bien definida en ambas cámaras de colisión. Los campos magnéticos axiales principales aplicados en ambas cámaras de colisión (GT y SC) son suficientemente intensos como para asegurar un radio de giro despreciable frente al diámetro de los orificios. Por otro lado, el resto de campos tienen el fin de guiar el haz de electrones evitando que éstos se desvíen debido a la presencia de campos magnéticos externos.

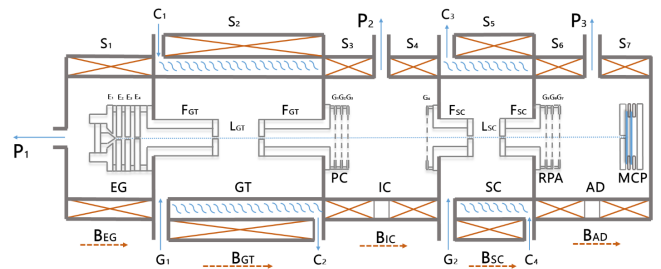


Figura 2: Diagrama esquemático del dispositivo experimental optimizado.

Los electrones son obtenidos por emisión termo-iónica de un filamento de wolframio situado en el cañón de electrones, ahí el haz de electrones es extraído y pasa a la trampa de gas donde es confinado magnéticamente y retenido durante 50 ms mediante la aplicación de un pulso a la salida de la trampa (10 Hz) que actúa como una barrera de potencial. Durante ese tiempo, mediante colisiones tanto elásticas como inelásticas con las moléculas de N_2 en el interior de la trampa (60 mTorr), los electrones pierden casi toda su energía reduciendo así la resolución energética a ≈ 200 meV. Seguidamente, a la salida de la trampa de gas, el haz de electrones es guiado hacia la cámara de colisión mediante los campos creados por los solenoides S_3 y S_4 . Una vez dentro, se producen las interacciones con el gas molecular a estudio el cual es introducido por una válvula de fuga. A la salida de la cámara de colisión, se aplica un potencial de retardo en el sistema de rejillas (G_5, G_6, G_7) que actúa como una barrera de potencial, lo cual permi-

te seleccionar los electrones por su energía cinética axial, pudiéndose obtener de este modo el espectro de energía integrado de los electrones transmitidos. Finalmente, los electrones que consiguen atravesar la barrera de potencial son acelerados hacia el sistema de detección aplicando una diferencia de potencial de +2000 V entre el ánodo y el cátodo de éste.

2.2. Validación del dispositivo experimental

Para validar las medidas obtenidas con este dispositivo y corregir posibles errores sistemáticos asociados tanto al aparato como al proceso de medida, se midió la sección eficaz total de nitrógeno molecular (N_2) en el rango de energías 1-300 eV [5] y se compararon los resultados obtenidos con los valores de referencia disponibles en la literatura [6,7]. Posteriormente, para evaluar la magnitud de un error sistemático inherente al aparato de medida debido al confinamiento magnético del haz de electrones [5], el cual se ve incrementado para moléculas polares, se midió la sección eficaz total de una molécula con momento dipolar relativamente alto, diclorometano (CH_2Cl_2) [8]. Además, se propuso un método para evaluar la magnitud de dicho error sistemático [5].

2.3. Medidas experimentales

En todos los casos, las medidas fueron realizadas siguiendo la misma metodología [5]. Conjuntamente, antes de introducir un blanco nuevo, se midió la sección eficaz del nitrógeno molecular (N_2) para asegurar que no hubiera efectos de contaminación presentes, así como para contrastar el correcto funcionamiento del dispositivo experimental. Para cada energía, las secciones eficaces experimentales fueron obtenidas utilizando la Ley de atenuación de Beer-Lambert (1), asumiendo un comportamiento de gas ideal (2) de los blancos moleculares a estudio donde n es la densi-

$$I = I_0 e^{-n\sigma_T L} \quad (1)$$

$$I = I_0 e^{-p\sigma_T L/KT} \Rightarrow \ln\left(\frac{I}{I_0}\right) = -p\sigma_T L/KT \quad (2)$$

dad de gas molecular, σ_T la sección eficaz total experimental, L la longitud de colisión (40 mm en el presente caso), p la presión de gas molecular, K la constante de Boltzmann y T la temperatura. Para todas las moléculas estudiadas, las medidas directas ob-

tenidas tienen una reproducibilidad estadística $< 4\%$ y la incertidumbre experimental total asociada a ellas, una vez que se combinan todos los factores a tener en cuenta, es $\leq 5\%$ para todas las moléculas presentadas.

3. RESULTADOS

3.1. Análisis de resultados

Para cada molécula estudiada, se ha llevado a cabo un análisis crítico de los resultados que incluye, (i) cálculo de la resolución en energía del experimento, (ii) cálculo de la resolución angular asociada a la resolución energética dado el confinamiento magnético del haz de electrones [5], (iii) adaptación de los datos obtenidos mediante el cálculo IAM-SCAR+I [9-11] para su posterior comparación con los resultados experimentales obtenidos, (iv) búsqueda bibliográfica detallada para la realización de una discusión representativa y precisa en el contexto de otros datos publicados. Una vez realizado lo anteriormente mencionado, se sintetizó toda la información en forma de artículo científico para su publicación en revistas de alto impacto dentro del campo de las colisiones electrón-molécula [12-15]. Además, mediante

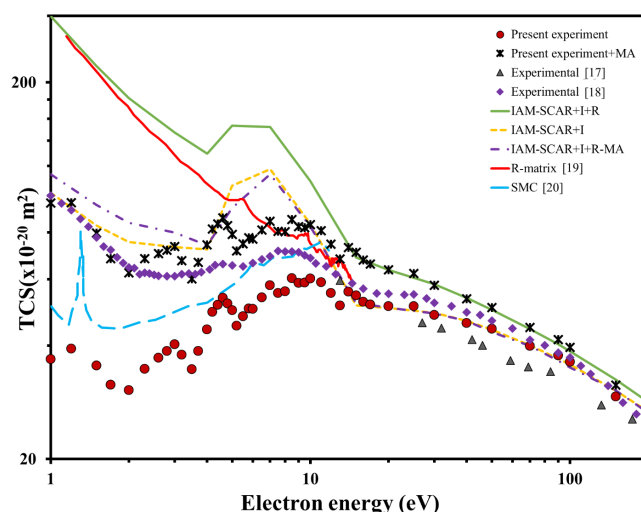


Figura 3: Resultados experimentales obtenidos de sección eficaz total de colisión de electrones con piridina comparados con los datos experimentales [17,18] y teóricos [19,20] disponibles en la literatura así como con nuestro cálculo ab initio con (IAM-SCAR+I+R) y sin términos rotacionales (IAM-SCAR+I). También se incluyen los datos calculados y experimentales teniendo en cuenta la aceptación angular (IAM-SCAR+I-MA y Present experiment+MA).

colaboraciones internacionales con otros grupos de investigación, los resultados experimentales obtenidos de TCS han sido usados para estudiar tanto la validez de nuestro cálculo IAM-SCAR+I, así como de los cálculos R-matrix [16] y Schwinger Multichannel (SMC). En la figura 3, podemos observar los resultados obtenidos para la piridina junto con otros resultados experimentales disponibles en la literatura, así como con los resultados obtenidos a través de tres formalismos teóricos con diferentes rangos energéticos de aplicación: IAM-SCAR+I para intermedias y altas energías, R-matrix y Schwinger Multichannel (SMC) para bajas energías.

Finalmente, remarcar que para todas las moléculas estudiadas diferentes máximos locales (ver figura 3) han sido identificados para bajas energías (por debajo del umbral de ionización). Estos máximos están asociados a capturas electrónicas resonantes las cuales pueden derivar en disociación molecular; por tanto, es de gran relevancia para futuros estudios.

3.2. Validación de los resultados obtenidos

Un método eficiente para comprobar la validez de los datos de TCS experimentales es la simulación del transporte de electrones en los gases moleculares de interés utilizando el método Monte Carlo. Sin embargo, no es posible realizar este tipo de validación para cualquier molécula ya que para ello es necesaria una base de datos lo más completa posible que contenga todos los procesos inducidos por electrones y los parámetros de interacción de éstos con la molécula a modelar en el rango de energía de interés. Debido a la escasez de estos parámetros para las moléculas de piridina, tiofeno y sevoflurano, se decidió hacer un estudio sobre *para*-benzoquinona [12]. Ese estudio ha servido: Primero, para evaluar la consistencia de las secciones eficaces disponibles usando como referencia las medidas experimentales de TCS obtenidas; segundo, para introducir esas secciones eficaces como parámetro de entrada en una simulación de transporte de electrones en *p*BQ y comparar con la distribución de intensidad observada experimentalmente. Por todo esto, este estudio da consistencia a la validez tanto del dispositivo experimental optimizado como de los datos experimentales obtenidos en éste.

4. CONCLUSIONES

En esta tesis, se ha realizado una investigación sobre la colisión de electrones con moléculas de alto interés biológico. Para ello, se han medido las secciones eficaces totales de colisión en el margen de energías 1-300 eV. Hasta donde sabemos, en el caso de la piridina, sólo podemos hablar de medidas obtenidas por primera vez para energías por debajo de 10 eV ya que en un estudio anterior llevado a cabo por *Traoré-Dubuis et al.* [17] se presentaron medidas de TCS de esta molécula en el rango de energías 10-1000 eV. Para la *para*-benzoquinona, sevoflurano y tiofeno todo el conjunto de datos presentados es completamente novedoso.

Las medidas experimentales presentadas, han sido realizadas con un dispositivo experimental *estado del arte* que ha sido optimizado a partir de un prototipo usado en un estudio anterior sobre el transporte de electrones en furfural [4]. Este estudio fue clave para la identificación de mejoras a realizar en el dispositivo experimental, así como para identificar errores sistemáticos presentes y así poder corregirlos. Entre las mejoras realizadas, destaca el diseño e implementación de una trampa de gas lo cual ha llevado a alcanzar una resolución en energía del experimento de unos 200 meV.

Para cada molécula estudiada, las TCS experimentales han sido complementadas con las obtenidas mediante un cálculo realizado dentro del mismo grupo de investigación, utilizando el método IAM-SCAR+I. Este formalismo teórico ha sido extremadamente útil para la estimación adecuada del error sistemático inherente debido al confinamiento magnético del haz a fin de lograr una comparación realista. Además, en todos los casos presentados se ha obtenido una correspondencia excelente entre ambos conjuntos de datos, teniendo en cuenta tanto el rango de validez del cálculo como la limitación angular del experimento. En el caso del tiofeno, el cálculo R-matrix [16], realizado por otro grupo de investigación para el presente estudio, ha resultado ser una potente herramienta para la discusión de los resultados en el margen de las energías más bajas. En los casos en que ha sido posible, se han comparado los presentes resultados experimentales con otros datos publicados, alcanzando un acuerdo excelente dentro de los límites de incertidumbre asignados. Por últi-

mo, para dar consistencia a la validez del conjunto de datos experimentales que conforman esta tesis, se ha llevado a cabo un estudio con *para*-benzoquinona, en el que se ha podido comprobar que utilizando como parámetro de referencia las TCS experimentales de este trabajo, la simulación Monte Carlo de la distribución energética de los electrones transmitidos en dicho gas coincide con la que se observa experimentalmente.

Todo esto, nos lleva a concluir que los datos experimentales presentados en esta tesis son datos novedosos y de gran relevancia dentro del campo de la interacción de electrones con moléculas de interés biológico y por tanto están en condiciones de ser añadidos al conjunto de bases de datos de secciones eficaces disponibles y pueden ser utilizados como valores de referencia en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sanz AG, Fuss MC, Muñoz A, Blanco F, Limão-Viera P, Brunger MJ, Buckman SJ, García G (2012). Modelling low energy electron and positron tracks for biomedical applications. *International Journal of Radiation Biology* **88**, 71-76.
- [2] White RD, Cocks D, Boyle G, Casey M, Garland N, Konovalov D, Philippa B, Stokes P, De Urquijo J, González-Magaña O, McEachran RP, Buckman SJ, Brunger MJ, García G, Dujko S, Petrovic Z (2018). Electron transport in biomolecular gaseous and liquid systems: Theory, experiment and self-consistent cross-sections. *Plasma Sources Scientific Technology*. **27**.
- [3] Cloutier P, Hunting D, Huels MA (2000). Resonant Formation of DNA Strand Breaks by Low-Energy (3 to 20 eV) Electrons. *Science*. **287**, 1658-1661.
- [4] Lozano AI, Krupa K, Ferreira da Silva F, Limão-Vieira P, Blanco F, Muñoz A, Jones DB, Brunger MJ, García G (2017). Low Energy Electron Transport in Furfural. *European Physical Journal D*. **71**.
- [5] Lozano AI, Oller JC, Krupa K, Ferreira da Silva F, Blanco F, Muñoz A, Colmenares R, García G (2018). Magnetically Confined Electron Beam System for High Resolution Electron Transmission-Beam Experiments. *Review of Scientific Instruments*. **063105**, 1-8.
- [6] Szymtkowski C, Zecca A, Blaauw HJ, Wagenaar RW, Barends DH, Buckman SJ, Lohmann B (1996). Absolute Electron-Scattering Total Cross Section Measurements for Noble Gas Atoms and Diatomic Molecules. *Physica Scripta*. **54**, 271-280.
- [7] Itikawa Y (2009). Cross Sections for Electron Collisions with Nitrogen Molecules. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. **35**, 31-53.
- [8] Lozano AI, Álvarez L, Blanco F, Brunger MJ, García G (2018) Total Cross Section Measurements for Electron Scattering from Dichloromethane. *The Journal of Chemical Physics*. **149**, 244304.
- [9] Blanco F, García G (2004). Screening Corrections for Calculations of Electron Scattering Differential Cross Sections from Polyatomic Molecules. *Physics Letters A*. **330**, 230-237.
- [10] Blanco F, Rosado J, Illana A, García G (2010). Comparison of Two Screening Corrections to the Additivity Rule for the Calculation of Electron Scattering from Polyatomic Molecules. *Physics Letters A*. **374**, 4420-4424.
- [11] Dubuis AT, Verkhovtsev A, Krupa K, Blanco F, Jones DB, Brunger MJ (2017). Total Cross Section of Furfural by Electron Impact: Experiment and Theory. *The Journal of Chemical Physics*. **147**, 054301.
- [12] Lozano AI, Oller JC, Jones DC, Bettega MHF, Limão-Vieira P, Lima MAP, White RD, Brunger MJ, Blanco F, Muñoz A, Gustavo G (2018). Total Electron Scattering Cross Sections from Para-Benzoquinone in the Energy Range 1 – 200 eV. *Physical Chemistry Chemical Physics*. **20**, 22368-22378.
- [13] Lozano AI, Jiménez J, Blanco F, García G (2018). Total Electron-Scattering Cross Sections from Pyridine Molecules in the Energy Range 1 – 200 eV. *Physical Review A*. **98**, 6-11.
- [14] Lozano AI, Ferreira da Silva F, Blanco F, Limão-Vieira P, García G (2018). Total Electron Scattering Cross Sections from Sevoflurane by 1-300 eV Energy Electron Impact. *Chemical Physics Letters*. **706**, 533-537.

- [15] Lozano AI, Loupas AI, Blanco F, Gorfinkiel JD, García G (2018). Total Electron Scattering Cross Sections from Thiophene for the (1-300 eV) Impact Energy Range. *The Journal of Chemical Physics*. **034304**.
- [16] Loupas A, Lozano AI, Blanco F, Gorfinkiel JD, Garcia G (2018) Cross Sections for Electron Scattering from Thiophene for a Broad Energy Range. *The Journal of Chemical Physics*. **034304**.
- [17] Dubuis AT, Costa F, Ferreira da Silva F, Limão-Vieira P, Oller JC, Blanco F, García G (2018). Total Electron Scattering Cross Section from Pyridine Molecules in the Energy Range 10-1000 eV. *Chemical Physics Letters*. **699**, 182-187.
- [18] Szmytkowski C, Stefanowska S, Tanska N, Zywicka B, Ptasinska-Denga E, Mozejko P (2018). Cross Sections for Electron Collision with Pyridine [C₅H₅N]. *Molecular Physics*. **8976**, 1-9.
- [19] Sieradzka A, Blanco F, Fuss MC, Masin Z, Gorfinkiel JD, García G (2014). Electron Scattering from Pyridine. *Journal of Physical Chemistry A*. **118**, 6657-6663.
- [20] Barbosa AS, Pastega DF, Bettega MHF (2013). Shape Resonances in the Elastic Scattering of Slow Electrons by Pyridine. *Physical Review A*. **022705**, 1-6.

Ana Isabel Lozano Martínez
CSIC - UNED