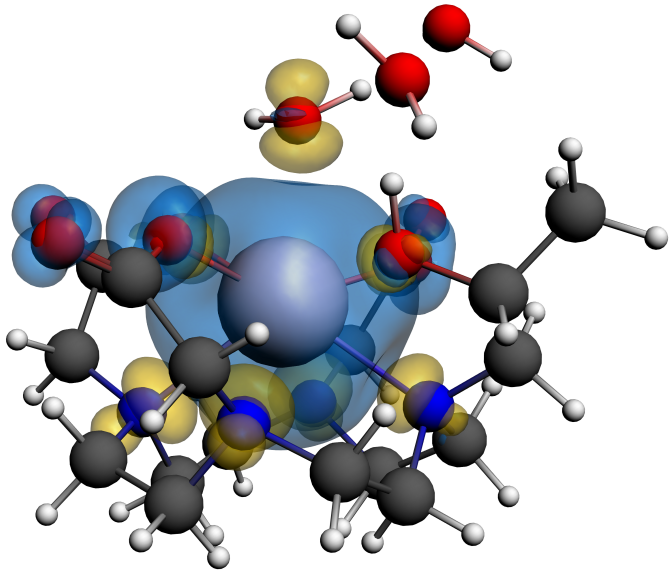
DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

Simulation ab initio d'agents de contraste pour l'imagerie médicale

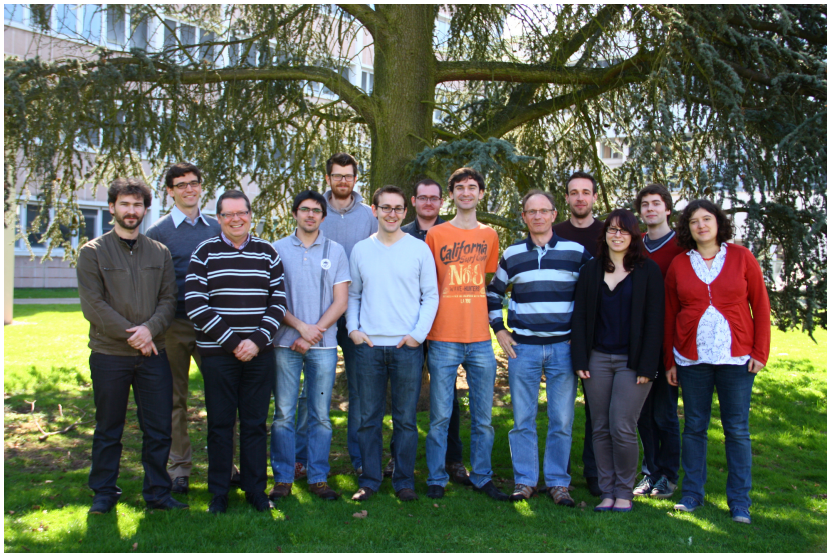


Journées Simulations Numériques | Rodolphe Pollet

12 NOVEMBRE 2014

Laboratoire LCMCE

CEA Saclay



DSM

Direction des Sciences de la Matière

IRAMIS

Institut Rayonnement Matière de Saclay

NIMBE

Service Nanosciences et Innovation pour les Matériaux, la Biomédecine et l'Énergie

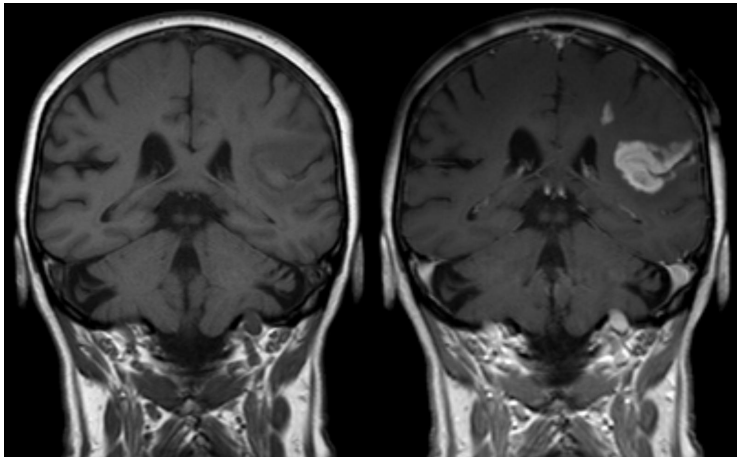
LCMCE

Laboratoire de Chimie Moléculaire et Catalyse pour l'Énergie (J.-P. Dognon)

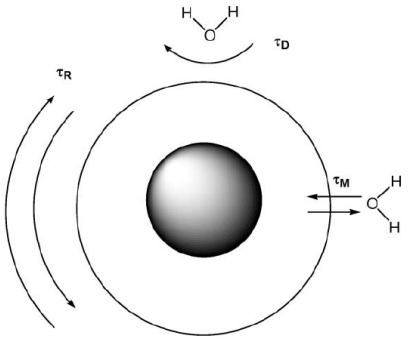
Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Quelques notions

- Outil pour le diagnostic médical
  - Technique non invasive
  - Haute résolution spatiale (mm)
  - Sensibilité faible (i.e., dose élevée)
- RMN de ^{1}H de H_2O contenue dans les tissus
  - Précession autour de B_0 (de 1,5 à 11,7 T)
  - Impulsion RF (B_1)
  - Détection du signal de désexcitation
- Phénomène de relaxation
  - Accélération au moyen d'agents de contraste
  - Composantes longitudinale (T1) et transversale (T2)
  - Stimulation par certains mouvements moléculaires



IRM sans et avec agent de contraste

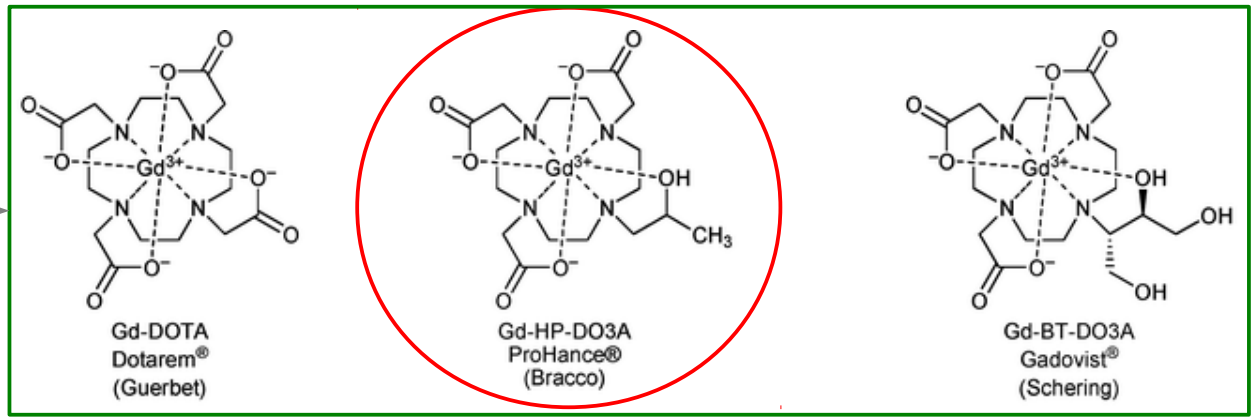


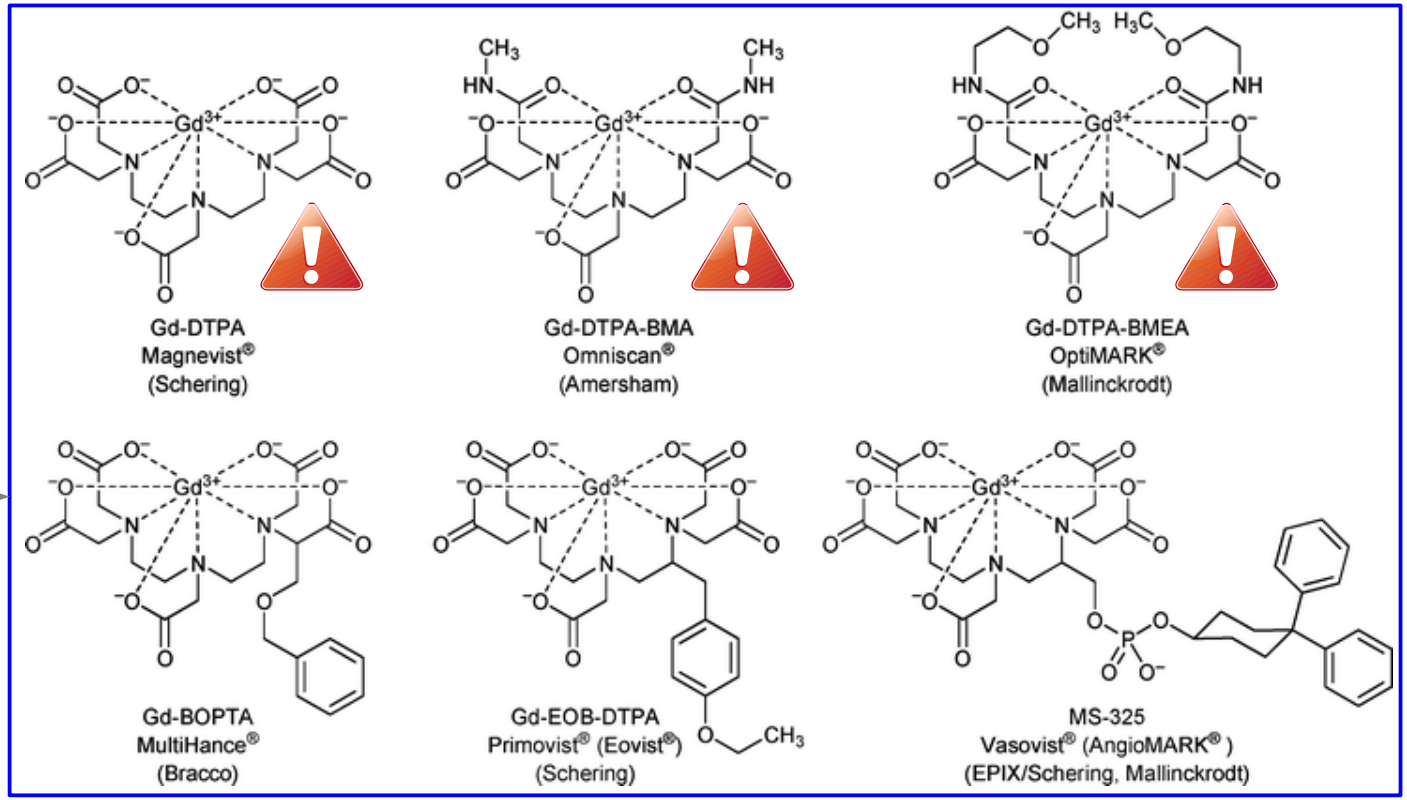
Agents de contraste à base de Gd (III)

- 40 % des IRM
- paramagnétiques
- 95 % = Gd(III)
- Gd^{3+} : S=7/2
- Gd(III) toxique

Chélates de Gd(III) avec ligands de type polyaminocarboxylate :

- macrocyclique
- linéaire

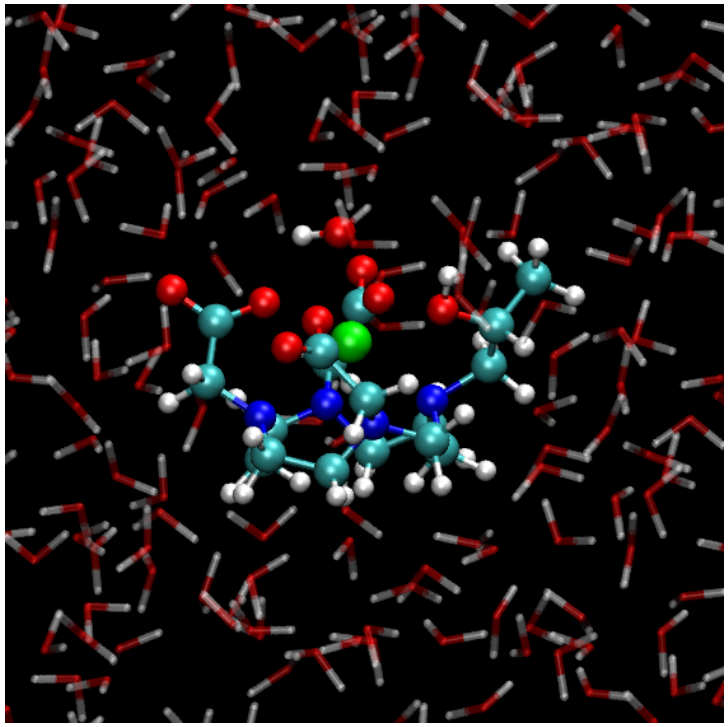




Simulation à l'échelle atomique

Modélisation du système

- Description du chélate
  - Précision géométrique (distance Gd-^{1}H)
  - Coordination de H_2O
  - Flexibilité de la cage
- Description du solvant
  - Polarisation et transfert de charge
  - Effets entropiques (300 K)
  - Liaisons hydrogène
- Approche hybride AIMD/QM
  - Trajectoires CPMD
  - Calcul des propriétés thermodynamiques **(ex. I)**
  - Extraction de configurations et suppression des $(H_2O)_{OS}$
  - Calcul des propriétés magnétiques **(ex. II)**



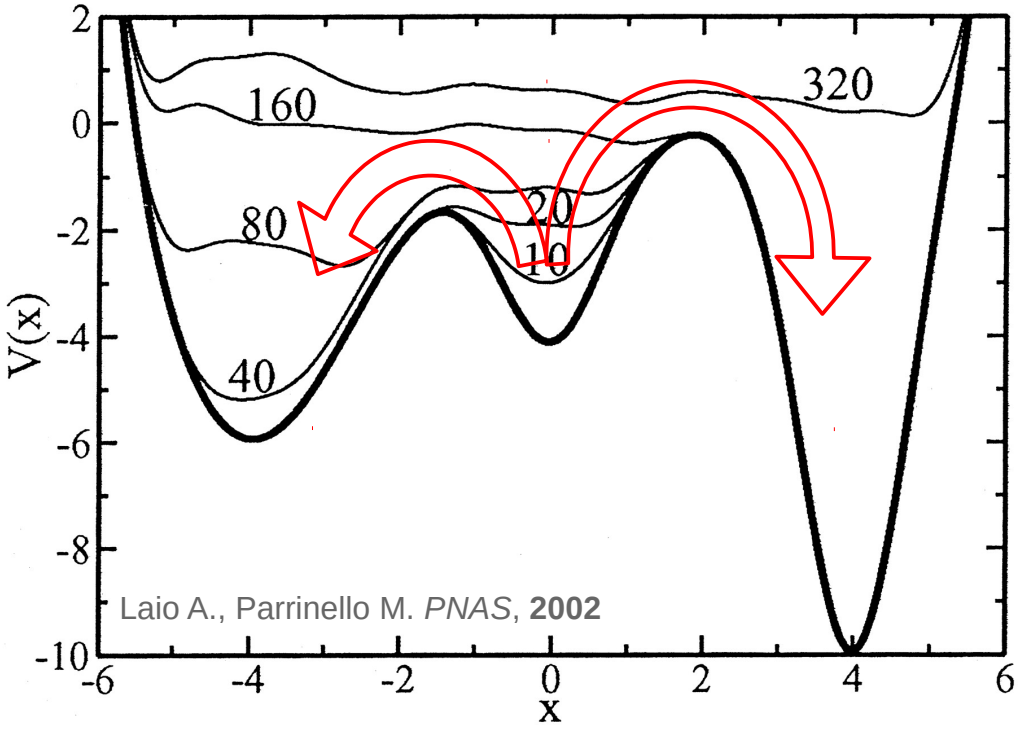
[Gd(HPDO3A)(H2O)] dans une boîte d'eau

R. Pollet and D. Marx, *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 181102

Paysages d'énergie libre

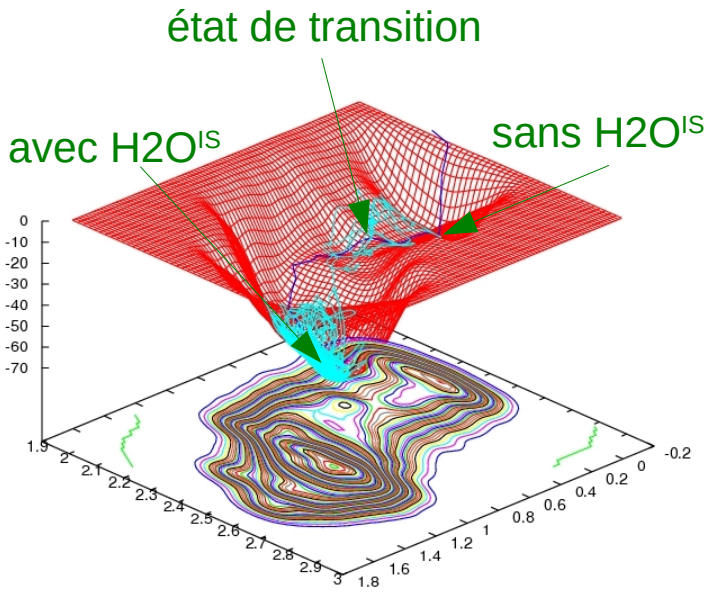
Réaction d'échange d'eau (1/3)

Métadynamique



$$V_{bias}(\mathbf{s},t) = w \sum_{t_i=\tau_G,2\tau_G,\ldots<t} \exp\left(-\frac{[\mathbf{s}-\mathbf{s}(t_i)]^2}{2\delta s^2}\right)$$

Réaction d'échange d'eau

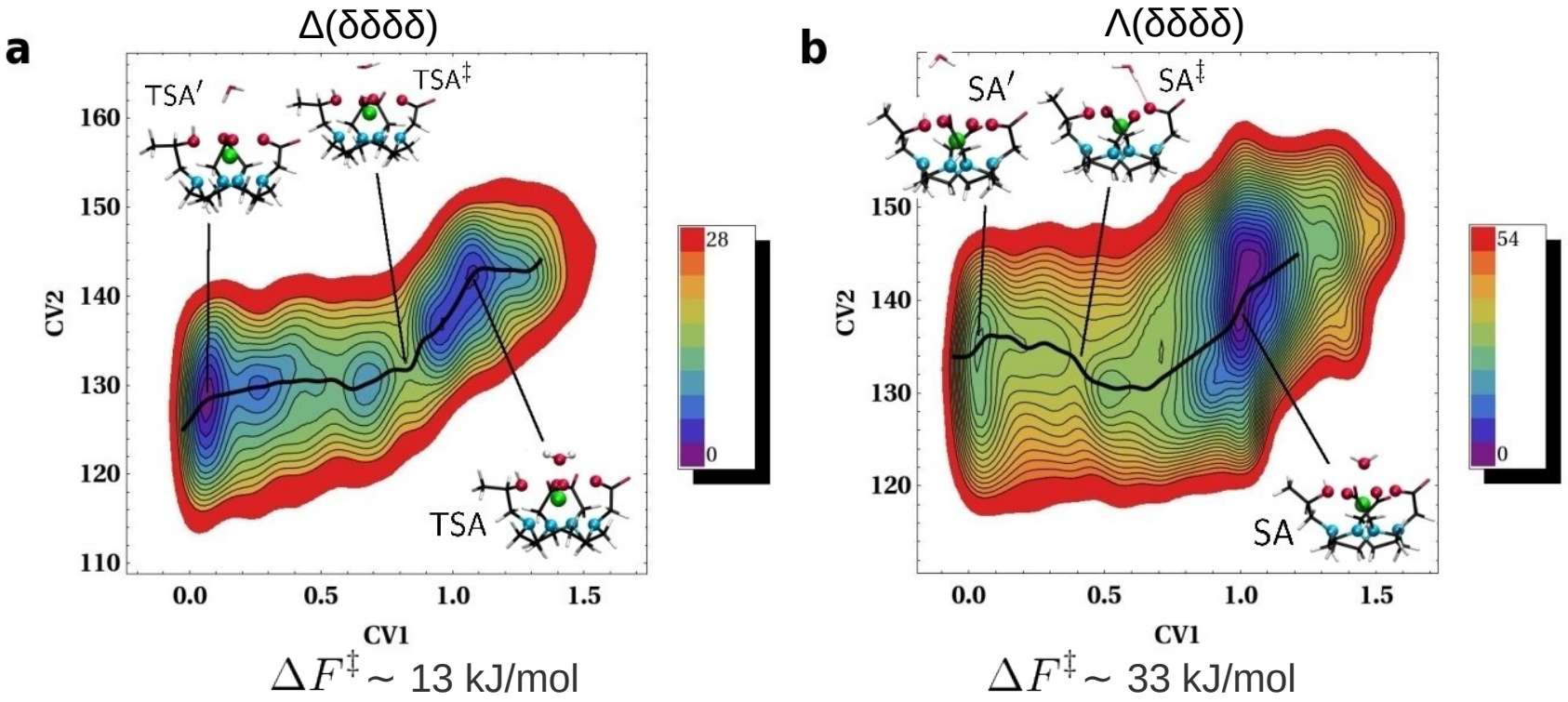


2 variables collectives :

- nombre de coordination de Gd vis-à vis des O des H_2O (variation entre 1 et 0) ;
- angle d'ouverture de la cage (O — Gd — O)

Réaction d'échange d'eau (2/3)

Comparaison entre deux isomères du Prohance®



$\Delta F^{\ddagger} \sim$ 13 kJ/mol

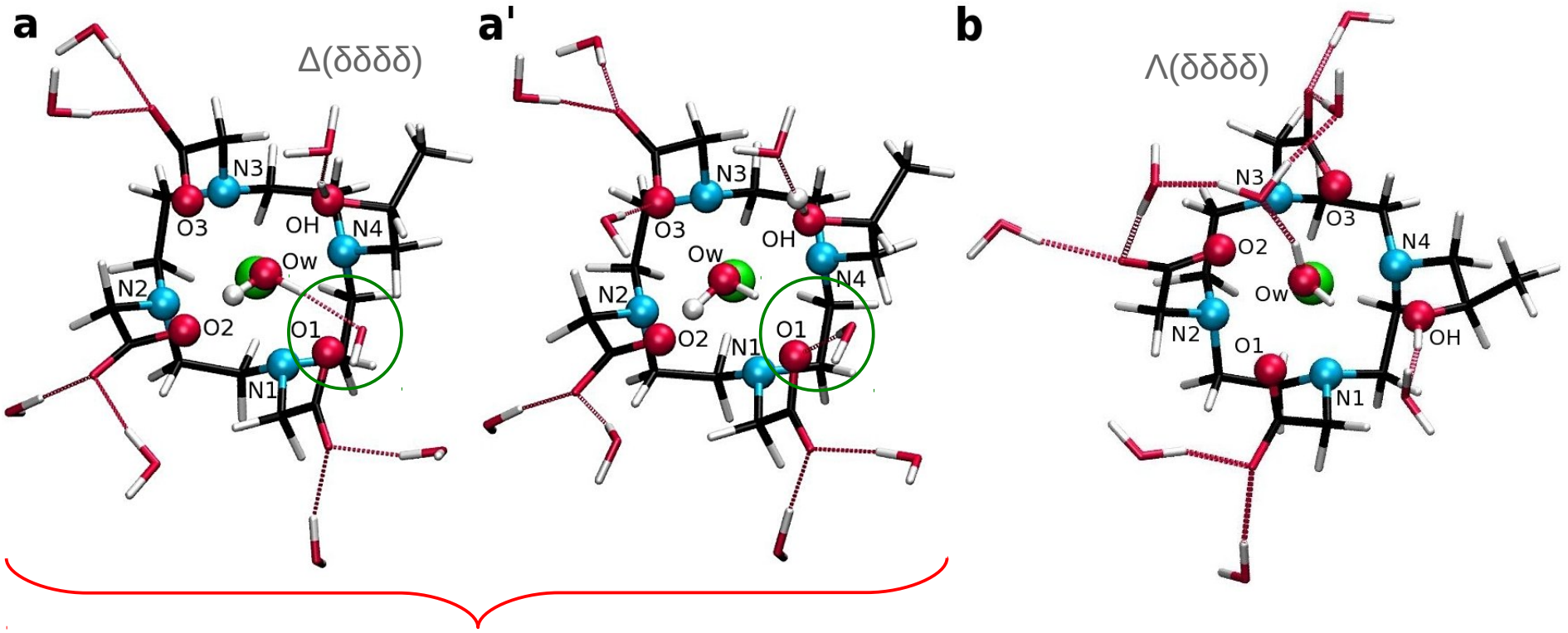
$\Delta F^{\ddagger} \sim$ 33 kJ/mol

- confirmation par RMN (Delli Castelli, *Inorg. Chem.*, 2013) : barrières de 15 et 53 kJ/mol
- interprétation théorique portant sur les réseaux de liaisons H

R. Pollet, N. Nair, D. Marx, *Inorg. Chem*. **2011**, 50, 4791

Paysages d'énergie libre (3/3)

Liaisons hydrogène impliquant la SS



avec H_2O^{IS} : 42 % (H)
avec O_{carbox} : 44% (O1) + 56% (O3)

O exposés au solvant
compétition entre les deux réseaux

avec H_2O^{IS} : 65% (H), 32 % (O)
avec O_{carbox} : 15% (O1)

O protégés du solvant
polarisation de O^{IS}

Interactions hyperfines

Interactions hyperfines (1/2)

Hamiltonien de spin et tenseurs hyperfins

- Couplage (dépendant du temps) entre spins des électrons non appariés (Gd) et noyaux (^{1}H)

$$H^{hyp} = \sum_n a_n^{cont} \mathbf{S}\cdot\mathbf{I}(n) + \sum_n \sum_{\lambda,\mu} a_{n,\lambda\mu}^{dip} \mathbf{S}_\lambda \mathbf{I}_\mu(n)$$

- Calcul des tenseurs à partir de la densité de spin électronique intégrée (logiciel ADF, PBE0)

$$a_n^{cont} = \frac{8\pi}{3} g\beta g_n \beta_p D_S(\mathbf{R}_n)$$

$$a_{n,xx}^{dip} = 3g\beta g_n \beta_p \int \left(\frac{x_n^2 - \frac{1}{3}r_n^2}{r_n^5} \right) D_S(\mathbf{r}) \mathrm{d}\mathbf{r}$$

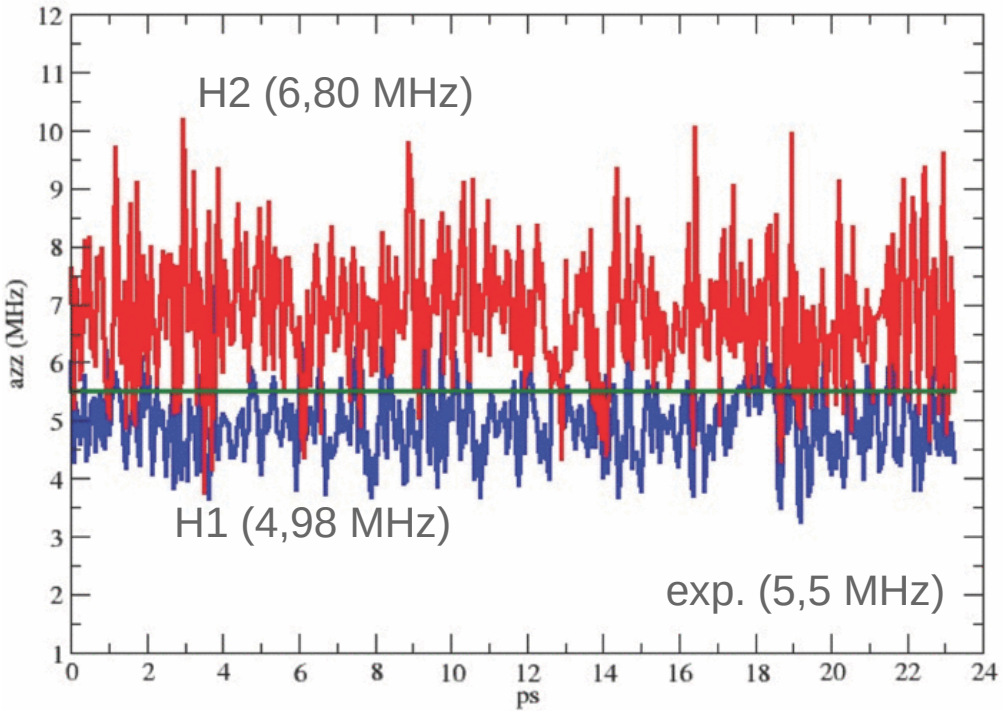
$$a_{n,xy}^{dip} = 3g\beta g_n \beta_p \int \left(\frac{x_n y_n}{r_n^5} \right) D_S(\mathbf{r}) \mathrm{d}\mathbf{r}$$

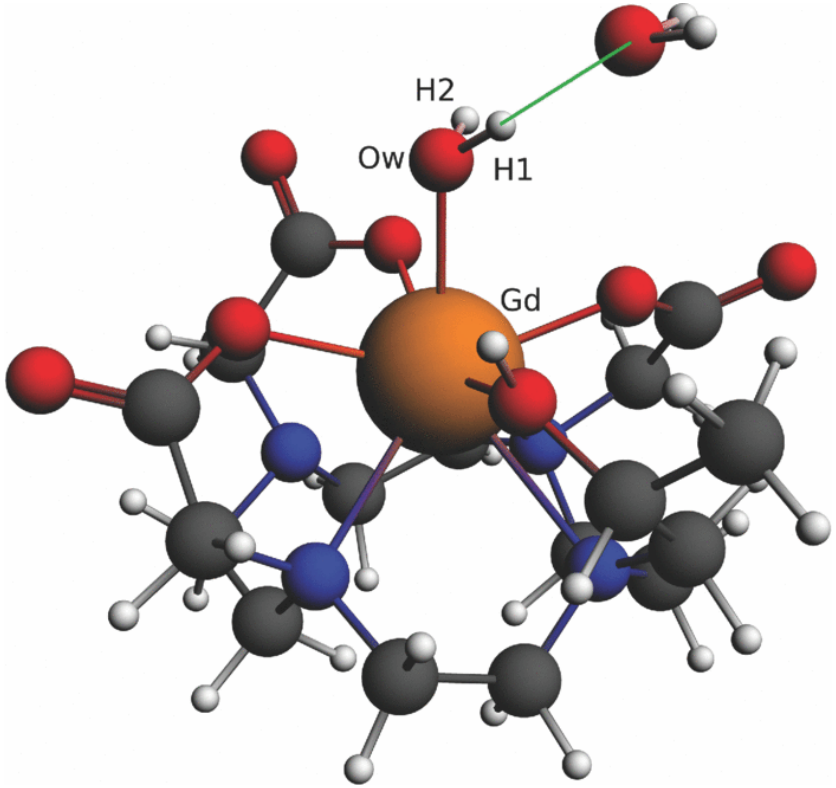
- Modulations dues aux vibrations, à l'échange d'H_2O, à la rotation du complexe, etc.

A. Lasoroski, R. Vuilleumier, R. Pollet, *J. Chem. Phys.* **2013**, 139, 104115

Interactions hyperfines (2/2)

Fluctuations du terme dipolaire





- H1 (3,19 Å) et H2 (2,89 Å) ne sont pas symétriques (exp. = 3,1 Å)
- H1 forme une liaison H avec le solvant
- position et amplitude des fluctuations de a_{zz} sont affectées
- décomposition spectrale → mouvements moléculaires : position, orientation, et vibrations de H2O

Conclusions

Prédiction par des méthodes théoriques

- Comparaison de diverses propriétés pour différents isomères
- Influence de la fonctionnalisation
- Interprétation des résultats en termes de réseaux de liaisons H ou de la structure électronique

… mais avec quelques limitations :

- longueur de la simulation ab initio (< 100 ps)
- taille de la boîte (i.e., nombre de sphères de solvatation)
- erreurs dues à l'approximation en DFT

Remerciements

Aurélie Lasoroski

Rodolphe Vuilleumier

ENS
ÉCOLE NORMALE
SUPÉRIEURE

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Centre de Saclay | 91191 Gif-sur-Yvette Cedex
T. +33 (0)1 XX XX XX XX | F. +33 (0)1 XX XX XX XX
Etablissement public à caractère industriel et commercial | RCS Paris B 775 685 019

DSM
IRAMIS
SIS2M