# Simulations de dynamique moléculaire *ab initio*

Durant ces dernières années, de nombreuses approches théoriques et expérimentales ont permis d'explorer la solvatation d'ions lanthanides [130–145], mais très peu d'études ont porté sur des complexes de gadolinium utilisés en imagerie médicale (IRM).

Yazyev *et al.* ont étudié par dynamique moléculaire *ab initio* de type Car-Parrinello la structure et la dynamique de l'ion gadolinium dans l'eau [146]. Cette étude a mis en évidence une distance moyenne Gd-O de 2.37 Å, ce qui est tout à fait en accord avec les valeurs obtenues lors d'expériences de double résonance électronique et nucléaire (ENDOR) ( $2.4 \pm 0.5$  Å), et une distance moyenne Gd-H de 3.04 Å, pour une valeur issue des expériences ENDOR de l'ordre de  $3.1 \pm 0.1$  Å. La distance moyenne Gd-H estimée par Yazyev *et al.* est aussi en accord avec les observations expérimentales de Caravan [147] sur des agents de contraste, celui-ci estime la distance moyenne Gd-H à  $3.1 \pm 0.1$  Å. Les résultats issus de l'étude de Yazyev par dynamique moléculaire *ab initio* sont proches de ceux obtenus par Ikeda *et al.* par métadynamique biaisée sur l'ion diamagnétique Y<sup>+3</sup> (où une distance moyenne Y-O avait été estimée à 2.38 Å). Les ions yttrium et gadolinium ont les mêmes charges et des rayons ioniques similaires [148], leur comportement en solvatation dans l'eau peut donc être comparé.

Malgré ces premières études sur l'ion libre, peu d'études de dynamique (classique ou *ab initio*) ont été menées sur des complexes de gadolinium utilisés en tant qu'agents de contraste en IRM. Pourtant l'ion libre est très toxique, et il est donc nécessaire de le complexer dans le cas d'une utilisation médicale. De plus, l'agent étant solvaté dans une boîte d'eau, il est possible d'avoir accès à des contributions de la relaxation dites de sphère interne et de sphère externe, ce qui constitue un avantage pour la recherche dans le domaine [149]. Malgré les espoirs apportés par la méthode *ab initio* dans l'étude de systèmes biologiques [150, 151], l'augmentation de taille du système pose de nouvelles difficultées pour sa modélisation. Yazyev *et al.* [37] ont étudié (par une approche de dynamique classique) un agent de contraste commercial connu sous le nom de Dotarem qui est un complexe de gadolinium de ligand chélatant DOTA (voir **Chapitre** 1). Les distances moyennes Gd-O et Gd-H obtenues par simulation sont respectivement de 2.56  $\pm$  0.06 Å et 3.27  $\pm$  0.14 Å. Nous comparerons ces distances, qui ne sont pas très éloignées de celles que nous avons obtenues, dans le cas d'un autre ligand chélatant. Dans ce type de système, il est important de tenir compte de la polarisation, comme l'ont fait Clavaguéra *et al.* [152] ou Villa *et al.* [153], qui ont respectivement obtenu par dynamique moléculaire classique, en utilisant un champ de force polarisable, une distance Gd-O de 2.44 Å et de 2.55 Å.

Dans ce chapitre, le recours à la dynamique classique ne permet pas d'avoir accès à des informations relatives à la structure électronique du métal, aux liaisons faibles se formant avec son environnement.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, afin d'avoir accès à ces différentes propriétés électroniques, nous avons choisi d'avoir recours à la dynamique moléculaire *ab initio* pour suivre le comportement de complexes de gadolinium d'intérêt pour l'IRM. Je rappelle ici que les dynamiques ont été réalisées à l'aide du logiciel CPMD [109, 116], ce qui implique l'utilisation de pseudopotentiels, standards pour les atomes présents dans la boîte de simulation. La description du gadolinium pose quelques questions quant à la définition électronique du coeur et de la valence. Les électrons 4f des lanthanides sont généralement inclus dans le coeur des pseudopotentiels du fait de leur forte localisation dans la région du noyau [154, 155]. Un des membres de notre groupe de recherche a montré que les électrons 4f pouvaient être insérés dans le coeur du pseudopotentiel, mais en gardant bien en mémoire que certains problèmes de structures peuvent en découler [32]. Ces résultats avaient conduit à l'implémentation de pseudopotentiels de type Vanderbilt dans CPMD, et nous avons donc pu en profiter. La construction du pseudopotentiel du gadolinium est abordée dans le Chapitre 2.

Dans ce chapitre, la procédure mise en place afin d'équilibrer les dynamiques que j'ai simulées sera détaillée. Un agent de contraste commercial, le ProHance sera examiné, ainsi que deux dérivés de ce système. Chacune des dynamiques sera étudiée, et des propriétés structurales et dynamiques de ces trois systèmes seront discutées et comparées.

Les différentes dynamiques moléculaires *ab initio* présentées dans la suite ont été réalisées à l'aide de la fonctionnelle PBE, et de pseudopotentiels de type Vanderbilt. Les autres détails de calculs seront précisés dans chacun des cas.

## 3.1 Dynamique moléculaire *ab initio* d'un agent de contraste solvaté

La première dynamique moléculaire *ab initio* (DMAI) qui a été réalisée par notre groupe concerne l'agent ProHance solvaté [34, 156]. Pour cela, une structure cristallographique de l'agent a été utilisée afin que la géométrie de départ de la dynamique concorde avec la géométrie expérimentale du ProHance. La géométrie cristalline récupérée a été solvatée dans une boîte d'eau, et une dynamique classique a été réalisée à l'aide du logiciel GROMACS afin de relaxer le système, et d'obtenir une première répartition des couches de solvatation. Dans un premier temps la dynamique classique a été effectuée dans l'ensemble canonique NPT afin d'identifier le volume à l'équilibre du système. Puis la simulation s'est poursuivie dans l'ensemble NVT au volume choisi. Cette première étape permet d'obtenir à moindre coût une géométrie équilibrée de l'agent de contraste ProHance solvaté. C'est à partir de cette configuration que la géométrie de départ de la DMAI a été construite. Nous avons vérifié qu'une molécule d'eau était bien coordinée au centre métallique gadolinium dès le début de la DMAI, et 98 autres molécules d'eau sont contenues dans la boîte d'eau. Le système ainsi construit a permis de réaliser une dynamique moléculaire *ab initio*, dont l'équilibre a été atteint et contrôlé au cours de différentes étapes qui seront détaillées par la suite. Pour déterminer si le système est à l'équilibre thermodynamique, il s'agit de suivre les fluctuations de l'énergie potentielle du système (énergie de Kohn-Sham), mais aussi les fluctuations des distances dans le complexe. Enfin, la solvatation des groupements carboxylates constitue aussi un indice de l'atteinte de l'équilibre thermodynamique.

Deux autres dynamiques moléculaires *ab initio* ont été obtenues. Les géométries de départ ont été construites à partir d'une configuration équilibrée du ProHance, et par changement de la molécule coordinante ou modification du ligand. Des précautions particulières ont été prises afin de relaxer de manière progressive ces nouveaux systèmes, elles seront détaillées dans les paragraphes correspondants.

## 3.2 Etude du ProHance : Gd(HP-DO3A)

## 3.2.1 Description du système

L'agent de contraste ProHance est un complexe de gadolinium, dont le ligand est un dérivé du cyclène [157] comportant trois bras acétate et un bras hydroxy-propyl. La géométrie est de type anti-prisme à base carrée (voir Figure 3.1).



FIGURE 3.1 – Géométrie du ProHance : anti-prisme à base carrée

Il existe différents isomères du ProHance dont les géométries diffèrent par le positionnement des bras (voir Figure  $3.2^*$ ).

Dans le cas du ligand DOTA (voir Chapitre 1), des études expérimentales ont permis d'identifier l'isomère majoritaire en solution [158]. Pour notre ligand HP-DO3A, nous nous sommes intéressés à l'analogue de l'isomère majoritaire du DOTA : l'isomère que nous appellerons SA.

<sup>\*.</sup> Figure originale issue de l'article de Caravan [76]



FIGURE 3.2 – Différents isomères du ligand type HP-DO3A (SA et TSA).

Ce chélate se caractérise par huit sites de coordination sur le gadolinium, laissant un site vacant pour une molécule d'eau coordinante. En effet, les 4 atomes d'azote du complexe, ainsi que les 4 atomes d'oxygène appartenant aux groupements hydroxyls et acétates, sont chélatants (Figure 3.3). Cet agent de contraste est neutre, la triple ionisation du gadolinium étant contrée par les charges négatives des trois oxygènes des groupements acétates.

Dans la suite de notre étude, nous nous intéresserons à la relaxivité du ProHance qui dépend de l'isomère considéré. Dans notre cas, les temps nécessaires pour passer d'un isomère à un autre sont au minimum de l'ordre de la dizaine de millisecondes (10 à 50 ms selon l'isomérisation). Nous pouvons donc étudier la relaxivité d'un unique complexe de manière approfondie, sans risque d'observer au cours de la dynamique une isomérisation, étant donnés les temps accessibles en DMAI. La molécule d'eau coordinée possède un temps de résidence relativement long (de l'ordre de 220 ns à 310 K [2]), ce qui nous permet également, à l'échelle de la dynamique *ab initio*, d'échantillonner les positions dans l'espace d'une molécule d'eau coordinée, sans observer d'échange avec l'environnement.

### 3.2.2 Equilibration de la dynamique

La géométrie de départ du complexe est tirée d'une structure cristalline à partir de laquelle la dynamique classique a été lancée (voir Table 3.1). Pour la partie DMAI, le système a directement été relaxé à partir d'une géométrie issue de la dynamique classique, sans contrainte particulière sur le ligand ou la molécule d'eau coordinée [34].

Afin de vérifier l'équilibration du système, l'énergie de Kohn-Sham est observée le long de la dynamique. Les temps d'équilibration nécessaires pour chaque dynamique sont détaillés dans



FIGURE 3.3 – Agent de contraste ProHance et sa molécule d'eau coordinée, à gauche vue de dessus et à droite vue de côté. Les atomes de carbone sont représentés en noir, ceux d'oxygène en rouge, les atomes d'azote en bleu, et les hydrogènes en blanc.

le tableau 3.1 et une géométrie équilibrée du système solvaté est représentée en figure 3.4.

Au cours de la DMAI, différents pas de temps, différentes masses fictives, ainsi que quelques autres options de calcul ont été utilisées, afin de contrôler l'adiabaticité du système et d'établir les conditions permettant d'optimiser la précision et le temps de calcul.

Ainsi, pour cette dynamique, une fois le système équilibré, la propagation a été effectuée avec une masse fictive de 700 u.a et un pas de temps de 6 u.a ( $\approx 0.15$  fs). Ces deux paramètres sont importants pour une dynamique de type Car-Parrinello (CP), le but étant de rester au plus près de la surface de Born-Oppenheimer (BO). Ces paramètres ont été correctement choisis puisque la conservation de l'énergie cinétique fictive des électrons a été vérifiée, ce qui indique que le système reste proche de sa surface de Born-Oppenheimer. J'ai également utilisé l'astuce de calcul qui consiste à remplacer les hydrogènes par des deutériums (voir Chapitre 2), ce qui nous a permis d'utiliser une grande masse fictive et un grand pas de temps. Nous avons donc pu avoir une dynamique rapide et stable du point de vue de la surface de Born-Oppenheimer.

La simulation de dynamique moléculaire a été réalisée avec un thermostat de Nosé pour les électrons et les ions, ce qui a permis de contrôler la température thermodynamique du système à 300 K pour une fréquence du thermostat de 2500 cm<sup>-1</sup>. L'énergie cinétique fictive des électrons a été fixée à 0.03255 u.a pour une fréquence de 15000 cm<sup>-1</sup>, permettant d'éviter un transfert d'énergie entre les sous-systèmes. La boîte de simulation est périodique cubique, de côté 15.40 Å. L'énergie de coupure est de 30 Rydberg, ce qui est faible pour ce type de système (l'énergie de coupure pour un système carboné étant en général d'environ 90 Rydberg), grâce à l'utilisation de pseudopotentiels de Vanderbilt.

Dynamique	DMAI	
classique	non équilibré	équilibré
$1 \mathrm{ns}$	$63 \mathrm{\ ps}$	$23 \mathrm{\ ps}$

TABLE 3.1 – Temps d'équilibration nécessaires pour la dynamique du ProHance $+H_2O$  solvaté



FIGURE 3.4 – Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.

## 3.2.3 Propriétés géométriques du complexe

Une fois la partie équilibrée de la dynamique obtenue, la géométrie moyenne du complexe peut être analysée.

#### Géométrie du complexe

Dans le tableau suivant (Table 3.2), sont reportées les distances moyennes entre le gadolinium et chacun des atomes chélatants (Figure 3.5). Cette moyenne est obtenue en parcourant les 23 dernières picosecondes de la dynamique *ab initio* équilibrée.

Les oxygènes chélatant du complexe sont numérotés dans le sens indirect en terminant par celui du groupe hydroxy-propyl. Les azotes sont relativement équivalents, et ils sont numérotés selon le même principe.



FIGURE 3.5 – Indexation des atomes du système ProHance+H<sub>2</sub>O vu du dessus.

D'après les valeurs répertoriées dans le tableau 3.2, on remarque que les deux atomes d'hydrogène de la molécule d'eau coordinée n'adoptent pas des positions équivalentes le long de la trajectoire. L'hydrogène situé en moyenne le plus loin du gadolinium sera nommé  $H_1$  dans la suite tandis que l'autre sera nommé  $H_2$ . Cette asymétrie n'est visible que du fait de la courte durée de la dynamique générée. En effet, une dynamique plus longue aurait montré une inversion des positions des hydrogènes. La distinction que nous observons ici est intéressante car elle va nous permettre de déterminer indépendamment les propriétés de chacun des deux "types" d'hydrogène.

Les distances Gd-N sont relativement équivalentes au sein du complexe. Concernant les distances Gd-O avec les oxygènes du ligand, on remarque que pour le groupement hydroxyle, la

Liaisons $Gd-H_2O$	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
Gd $O_{coord}$	2.545	0.126
$Gd H_1$	3.189	0.135
$\mathrm{Gd}\ \mathrm{H}_2$	2.886	0.161
Liaisons Gd-ligand	$\langle d \rangle (\text{\AA})$	$\sigma_d$
$Gd O_1$	2.377	0.0796
$Gd O_2$	2.385	0.0768
Gd O <sub>3</sub>	2.404	0.0814
$\mathrm{Gd}~\mathrm{O}_H$	2.426	0.0749
Gd $H_{OH}$	3.107	0.0997
$Gd N_1$	2.720	0.0951
$Gd N_2$	2.734	0.0890
Gd N <sub>3</sub>	2.693	0.0908
$\operatorname{Gd}\operatorname{N}_4$	2.695	0.0843

TABLE 3.2 – Distances moyennes  $\langle d \rangle$  obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système ProHance+H<sub>2</sub>O, et écart-types  $\sigma_d$ . L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.5

distance est un peu plus grande que pour les autres oxygènes du ligand. Cela peut être dû à un effet d'encombrement stérique, mais aussi à la polarisation plus importante pour les trois atomes d'oxygène des groupements carboxylates, entraînant une interaction électrostatique avec l'ion gadolinium plus forte pour ces atomes.

De plus, la distance Gd-H obtenue dans ce complexe concorde avec les observations de Caravan [147]. Celui-ci avait mesuré par spectroscopie de double résonance électronique et nucléaire (ENDOR) les distances Gd-H présentes dans cinq complexes de gadolinium différents, et obtenu des distances de l'ordre de  $3.1 \pm 0.1$  Å. Cette valeur correspond aux résultats que nous avons pu obtenir dans le cas du système ProHance.

#### Positionnement de la molécule d'eau coordinée dans l'espace

En s'intéressant à l'orientation de la molécule d'eau dans l'espace par rapport au plan du ligand (contenant le gadolinium), on remarque que la molécule d'eau prend des positions très diverses et décrit un angle important le long de la trajectoire.

L'histogramme de la figure 3.6 permet de visualiser la distribution des angles marquant le positionnement de la molécule d'eau. L'écart-type de cette distribution est de 15.25 ° (voir Table 3.3), cela permet de confirmer que la plupart des configurations vont avoir un angle proche de l'angle moyen de 128 °.

Au cours de notre trajectoire, l'angle minimal correspond à une molécule d'eau quasi-couchée formant un angle d'environ 83 ° au dessus du gadolinium (voir Figure (a)3.7). Tandis que l'angle maximal correspond à un alignement quasi-parfait entre le vecteur  $\overrightarrow{\text{Gd-O}_{coord}}$  et le dipôle de la molécule d'eau avec un angle d'environ 179 ° (Figure (c)3.7).



FIGURE 3.6 – Distribution des valeurs de l'angle pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O

Angle moyen $\theta_{moy}$ ( ° )	Ecart-type $(\sigma_{\theta})$
128	15.25

TABLE 3.3 – Angle moyen ( $\theta_{moy}$ ) et écart-type ( $\sigma_{\theta}$ ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.6 pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O

La position moyenne de la molécule d'eau (Figure (b)3.7) est légèrement inclinée par rapport à l'axe vertical.

Selon l'orientation de la molécule d'eau, les liaisons hydrogènes entre l'atome d'oxygène coordinant et les molécules d'eau environnantes vont être plus ou moins privilégiées. En effet, dans le cas de l'angle minimal, les paires libres de l'oxygène pointent vers le solvant, favorisant les liaisons hydrogènes, tandis que dans le cas de l'angle maximal, la molécule d'eau étant en position apicale au dessus du gadolinium, les paires libres pointent vers le gadolinium : l'approche des molécules d'eau environnantes est alors très défavorable.

L'angle marquant la position de la molécule d'eau par rapport au gadolinium a aussi un impact sur la nature des paires libres. Celles-ci ont en effet un caractère p-pur dans le cas d'un angle de 90°, et un caractère approximativement  $sp^2$  dans le cas d'un angle de 180°. Cette différence aura un impact sur la valeur du tenseur hyperfin au contact, et sera discutée dans le Chapitre 4.

## 3.2.4 Fonctions de distribution radiale

La fonction de distribution radiale a pour but de sonder l'environnement d'un atome. L'utiliser permet donc d'analyser la structure spatiale autour de l'atome.



FIGURE 3.7 – Angles minimum (a), moyen (b) et maximum (c) entre le vecteur  $\overrightarrow{GdO}$  et le dipôle de la molécule d'eau pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O

La fonction de distribution radiale des oxygènes de l'eau autour des hydrogènes de la molécule d'eau coordinée, représentée en figure 3.8, permet d'apporter une explication à la différence de comportement précédemment constatée entre les atomes  $H_1$  et  $H_2$ .



FIGURE 3.8 – Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes  $H_1$  (bleu) et  $H_2$  (rouge) pour le système ProHance+ $H_2O$ .

Sur cette figure, on observe un pic à 1.8 Å, uniquement pour l'hydrogène  $H_1$ , ce qui caractérise une liaison hydrogène. Ces fonctions de distribution radiale montrent donc que les deux hydrogènes ont un environnement différent, avec une liaison hydrogène avec l'oxygène d'une molécule d'eau ne s'établissant que dans le cas de l'hydrogène  $H_1$ .

Cette constatation nous a amenés à quantifier le pourcentage de configurations présentant une liaison hydrogène reliée à chacun des atomes de la molécule d'eau coordinée. Les pourcentages obtenus, résumés dans le tableau 3.4, sont issus de l'analyse de la partie équilibrée de la trajectoire.

Oxygène $O_{coord}$	Hydrogène $H_1$	Hydrogène $H_2$
28~%	91~%	5 %

TABLE 3.4 – Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O

D'après ces données, l'hydrogène  $H_1$  est très fortement lié par liaison hydrogène à une autre molécule d'eau, alors que le phénomène est très rare pour l'hydrogène  $H_2$ . Cette observation est en accord avec la fonction de distribution radiale obtenue précédemment. Les deux hydrogènes ont donc des comportements et un environnement différents. L'hydrogène  $H_1$  étant plus éloigné du gadolinium que l'hydrogène  $H_2$ , il peut de manière plus favorable générer une liaison hydrogène avec d'autres partenaires, tandis que l'hydrogène  $H_2$ , plus proche du gadolinium ne peut pas avoir le même type de liaison avec l'environnement. Concernant l'oxygène, le pourcentage de liaisons hydrogènes est relativement élevé. Ce chiffre s'explique par le positionnement de la molécule d'eau coordinée par rapport au gadolinium. En effet, le plan du ligand est principalement penché par rapport à l'axe Gd-O, permettant aux autres molécules d'eau d'induire une liaison hydrogène.

### 3.2.5 Densité de spin et population de Mulliken

La densité de spin du système représentée sur la figure 3.9 montre une polarisation des orbitales non liantes de l'oxygène coordinant. De plus, des contributions sont visibles sur les atomes du ligand chélatants le gadolinium. La densité de spin de couleur verte centrée sur le gadolinium correspond à l'excès de spin  $\beta$  de l'atome dû à ses sept électrons non appariés. La densité, représentée en violet, montre une polarisation des spins  $\alpha$  sur les atomes coordinants.



FIGURE 3.9 – Densité de spin ( $\alpha$  en violet,  $\beta$  en vert) pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O. A gauche vue de côté, à droite vue de dessus.

Le suivi de la charge de Mulliken portée par le gadolinium (voir Table 3.5) le long de la trajectoire a révélé que la charge du gadolinium était en moyenne de +2.06, donc relativement éloignée de la charge +3 attendue.

Charge attendue sur Gd	Charge portée par Gd	Ecart-type
3	2.06	0.026

TABLE 3.5 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+H<sub>2</sub>O.

Cette observation vient renforcer la conclusion précédente concernant l'interprétation des densités du système. La figure 3.9 montre une densité de spin de signe opposé entre les contributions du gadolinium et celles des autres atomes. Ceci suggère un transfert électronique préférentiel des spins électroniques  $\beta$  de la paire libre de l'oxygène de la molécule d'eau coordinée

vers les orbitales 5*d* du gadolinium. Le même mécanisme se produit pour les autres atomes chélants le gadolinium (oxygènes des groupements caboxylates et azotes du ligand) et permet donc d'expliquer la charge 2.06 portée par le gadolinium. Ce transfert électronique est favorisé par la stabilisation des spin-orbitales  $5d_{\beta}$  par interaction avec les spin-orbitales  $4f_{\beta}$ , ce qui avait été observé par Glendening et Petillo [36].

## 3.3 Dynamique moléculaire *ab initio* du ProHance avec une molécule d'isopropanol

Une autre dynamique de l'agent de contraste ProHance a été réalisée. Le système étudié dans le cadre de cette nouvelle dynamique est le ProHance solvaté mais, cette fois, la molécule d'eau qui était coordinée au Gadolinium est remplacée par une molécule d'isopropanol. Le changement de molécule coordinante induit un changement d'acidité dans le système, le pKa de l'isopropanol (pKa = 16.5) étant plus grand que celui de l'eau (pKa = 15.74), la molécule est moins acide. L'objectif de cette nouvelle dynamique est de pouvoir réaliser par la suite une métadynamique qui permettra d'étudier la barrière d'échange de cette molécule d'isopropanol et de la comparer à celle présente dans le cas de l'eau. L'étude de ce nouveau système est la première étape d'une étude globale de suivi des variations des barrières d'échange en fonction de l'acidité d'une molécule (eau, méthanol ou isopropanol) et de son encombrement.

Certaines propriétés qui ont pu être extraites de cette dynamique sont détaillées dans cette partie, et les différentes étapes permettant d'établir la dynamique y sont explicitées.

### 3.3.1 Equilibration de la dynamique moléculaire *ab initio*

Pour créer la géométrie de départ de cette dynamique, une géométrie équilibrée du système ProHance solvaté (avec molécule d'eau coordinée) a été utilisée. En partant de cette géométrie, la molécule d'eau coordinée a été remplacée par une molécule d'isopropanol, en faisant attention aux molécules d'eau de la boîte de solvatation pouvant se superposer à cette nouvelle molécule. Ainsi, le système devient le ProHance solvaté, coordiné avec une molécule d'isopropanol (Figure 3.10) de formule  $[Gd(HP-DO3A)(C_3H_7OH)]_{aq}$ .

La nouvelle boîte de solvatation ainsi établie possède 96 molécules d'eau, soit trois de moins que dans le cas précédent.

La propagation de la dynamique s'est faite par étapes, le système devant être relaxé en prenant soin de ne pas en briser la géométrie globale. Au total, après environ 25 ps d'équilibration, une dynamique d'environ 19 ps a été menée (Table 3.6). La première étape (A) a consisté à équilibrer la boîte avec l'agent de contraste et la molécule d'isopropanol fixes au cours du temps. On relâche ensuite la contrainte sur l'isopropanol (B) avant de décontraindre l'ensemble du système (C). On a alors terminé la phase d'équilibration dont une géométrie est représentée Figure 3.11, et la dynamique commence (D).



FIGURE 3.10 – Système ProHance+Isopropanol coordiné, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).

DMAI			
А	D		
5.2	3.3	18.46	19.32

TABLE 3.6 – Durée des dynamiques, en ps. A : Ligand+Isopropanol contraints. B : Ligand contraint + Isopropanol décontraint. C : Ligand+Isopropanol décontraints. D : Dynamique équilibrée (exploitable)



FIGURE 3.11 – Géométrie équilibrée du système ProHance solvaté avec une molécule d'isopropanol coordinée, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les représentations bâton correspondent à des molécules d'eau.

Les conditions de calcul utilisées pour la propagation de la dynamique après équilibration sont une masse fictive de 700 u.a, un pas de temps de 5 u.a, un thermostat de Nosé ionique de 300 K pour une fréquence de 2500 cm<sup>-1</sup>, et un thermostat de Nosé électronique de 0.031 K pour une fréquence de 15000 cm<sup>-1</sup>. L'énergie de coupure choisie est toujours de 30 Rydberg, et la boîte de simulation de symétrie périodique cubique de côté 15.4 Å.

## 3.3.2 Propriétés géométriques du complexe

#### Géométrie complexe

Une fois la dynamique terminée, la géométrie moyenne du nouveau complexe est analysée et peut être comparée au cas précédent.

Dans le cas de la molécule d'isopropanol (voir Table 3.7 et Figure 3.12), et en comparaison du système ProHance solvaté précédent (voir 3.2 p76), les distances Gd-N sont légèrement allongées et les distances Gd-O<sub>ligand</sub> sont dissymétrisées. La géométrie du ligand a donc perdu en symétrie, ce qui doit être dû principalement à la présence de la molécule d'isopropanol qui génère un encombrement stérique, plus important que l'eau. La distance Gd-O<sub>is</sub> est légèrement allongée, et l'hydrogène lié à cet oxygène est à une distance similaire à celle de l'hydrogène précédemment nommé H<sub>1</sub>. De plus, la distance Gd-H obtenue pour ce complexe concorde toujours avec les observations de Caravan [147].

Liaisons Gd-isopropanol	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
Gd O <sub>is</sub>	2.562	0.132
Gd H <sub>1is</sub>	3.101	0.1399
$\operatorname{Gd} \mathcal{C}_{is}$	3.633	0.123
Gd $O_{is}$	2.562	0.132
Gd $H_{2'is}$	3.44	0.166
Liaisons O-isopropanol	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
O <sub>is</sub> H <sub>is</sub>	0.9955	0.026
$O_{is} C_{is}$	1.48	0.038
Liaisons Gd-isopropanol	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
$Gd O_{1 ligand}$	2.376	0.0787
$Gd O_{2ligand}$	2.339	0.0727
Gd O <sub>3ligand</sub>	2.382	0.0804
Gd O <sub>Hligand</sub>	2.493	0.08897
Gd H <sub>OHligand</sub>	3.135	0.124
Gd N <sub>1ligand</sub>	2.764	0.1092
$\mathrm{Gd}\ \mathrm{N}_{2ligand}$	2.719	0.0979
Gd N <sub>3ligand</sub>	2.734	0.0907
Gd N <sub>4ligand</sub>	2.715	0.0928

TABLE 3.7 – Distances moyennes  $\langle d \rangle$  obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système ProHance+Isopropanol, et écart-types  $\sigma_d$ . L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.12



FIGURE 3.12 – Indexation des atomes du système ProHance+Isopropanol

#### Positionnement de la molécule d'isopropanol

Dans le cas précédent (voir paragraphe 3.2.3), la molécule d'eau coordinée au gadolinium adoptait une position lui permettant de pouvoir être liée par liaison hydrogène à d'autres molécules d'eau. Alors que l'on aurait pu penser que la molécule d'eau se positionne de manière apicale au dessus du gadolinium, l'angle moyen observé était de 128 ° (voir Table 3.3).

Angle moyen $(\theta_{moy})$	Ecart-type $(\sigma_{\theta})$
$150.6~^\circ$	$11.88~^\circ$

TABLE 3.8 – Angle moyen  $(\theta_{moy})$  et écart-type  $(\sigma_{\theta})$  correspondant à la distribution représentée en Fig.3.13 pour le système ProHance+Isopropanol

Lorsque la molécule d'eau coordinée est remplacée par la molécule d'isopropanol, l'angle équivalent correspond à l'angle entre le vecteur  $\overrightarrow{\text{Gd-O}}$  et la bissectrice de l'angle  $\overrightarrow{\text{HOC}}$  de l'isopropanol. La distribution des valeurs de cet angle est représentée en figure 3.13. L'amplitude de variation de l'angle est moins importante que dans le cas du système ProHance+ H<sub>2</sub>O. La valeur de l'écart-type reportée dans le tableau 3.8 le confirme, l'angle moyen est de 150°. L'orientation de la molécule d'isopropanol est donc similaire à celle de la molécule d'eau, l'angle moyen est plus grand du fait de l'encombrement stérique plus important de la molécule d'isopropanol par rapport à la molécule d'eau, limitant son mouvement dans l'espace. Cette nouvelle position rend moins favorable la formation de liaisons hydrogènes à partir des paires libres de l'oxygène coordinant.



FIGURE 3.13 – Distribution des valeurs de l'angle pour le système ProHance+Isopropanol

## 3.3.3 Fonctions de distribution radiale

L'analyse des fonctions de distribution radiales de l'oxygène coordinant de l'isopropanol et de l'hydrogène qui lui est lié, permet de sonder l'environnement de ces deux atomes.

Concernant l'hydrogène lié à l'oxygène coordinant, le pic autour de 1.8 Å correspond à la présence d'une liaison hydrogène (voir Figure 3.14). La fonction radiale de distribution est peu résolue car l'encombrement dû au ProHance écrante une partie des couches de solvatation.



FIGURE 3.14 – Fonction de distribution radiale moyennée sur les oxygènes du bulk autour de l'hydrogène  $H_{1is}$  du système ProHance+Isopropanol.

La fonction de distribution radiale de l'oxygène coordinant ne montre aucune liaison hydrogène, cet oxygène n'est donc pas (ou peu) accepteur de liaison hydrogène.

Le suivi des liaisons hydrogènes le long de la dynamique (voir Table 3.9) confirme les premières observations liées aux fonctions radiales de distribution. En effet, le pourcentage de liaison hydrogène est quasi nul pour l'oxygène, et cela malgré son orientation dans l'espace proche du système ProHance $+H_2O_{coord}$ . Or nous avons vu dans la distribution d'angle de la figure 3.13 que la position de la molécule coordinante tendait en proportion plus vers une position apicale que dans le cas de la molécule d'eau, rendant donc le caractère des paires libres plutôt de type *s-p* que *p-pur*. Par contre, le pourcentage de liaison hydrogène est très élevé pour l'hydrogène, confirmant le pic observé sur la fonction radiale de distribution.

Atome	0	Н
Pourcentage $\%$	1.963	77.47
Nombre de configurations	316	12473

TABLE 3.9 – Pourcentage de liaisons hydrogènes le long de la dynamique *ab initio* pour le système ProHance+Isopropanol

Ces valeurs montrent que l'hydrogène lié à l'oxygène coordinant de cette molécule d'isopropanol a un comportement similaire à l'hydrogène nommé  $H_1$  dans le cas précédent.

## 3.3.4 Densité de spin et population de Mulliken

De même que pour le système précédent (en 3.2.5), on observe la même polarisation de la densité de spin. On retrouve donc le résultat de Glendening et Petillo, avec un transfert électronique préférentiel des spins électroniques  $\beta$  des paires libres des atomes chélatants vers les orbitales 5*d* du gadolinium.

Dans le cas du ProHance coordiné à une molécule d'eau, la charge de Mulliken du ProHance était inférieure à celle attendue ( $\approx 2.06$  au lieu de 3), ce qui s'expliquait par un transfert de charge depuis les atomes du ligand et de la molécule coordinante vers le gadolinium.

charge moyenne	écart-type
2.09	0.024

TABLE 3.10 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système ProHance+Isopropanol

Dans le cas de l'isopropanol (voir Table 3.10), on observe une charge similaire sur le gadolinium, le même phénomène de transfert de charge s'effectue donc.



FIGURE 3.15 – Densité de spin ( $\alpha$  en violet,  $\beta$  en vert) pour le système ProHance+Isopropanol. A gauche vue de dessus, à droite vue de côté.

## 3.4 Etude d'un ligand dérivé du DOTA : DO3AP

Afin de créer des agents de contraste plus efficaces, un effort important est fait dans la recherche de nouveaux ligands. La plupart des études réalisées sont principalement orientées autour de modifications structurales du motif DOTA présenté au **Chapitre 1**. Différents groupements, tels que par exemple des acides carboxyliques, des amides ou des alcools, ont ainsi été ajoutés en bout de chaine, ce qui modifie la base DOTA. Une approche possible consiste à introduire un groupement phosphonate sur une ou plusieurs des branches du DOTA. Différentes structures peuvent alors être envisagées [81, 157, 159]. Une étude a montré que la relaxivité des protons était élevée dans le cas d'un dérivé dit monophosphinate-bis(phosphonate) [82], ce qui lui confère des propriétés intéressantes en vue d'une application en imagerie médicale.

Nous nous sommes intéressés à un autre dérivé du ligand DOTA, où un groupement acétate est remplacé par un groupement phosphonate. Il sera appelé sous la forme DO3AP par la suite. Contrairement aux deux systèmes précédents (ProHance-Eau, ProHance-Isopropanol), il n'est pas neutre mais chargé -2.

Une dynamique moléculaire *ab initio* a été menée pour ce système, et nous avons réalisé les calculs de structure électronique présentés aux **Chapitre** 4 et 5 sur ce nouveau système. Le but est de mesurer l'impact de la modification du ligand sur les propriétés physiques que nous explorons.

#### 3.4.1 Equilibration de la dynamique

En partant d'une géométrie équilibrée du ProHance solvaté, coordiné à une molécule d'eau, une branche du ProHance a été modifiée en ajoutant un groupement phosphonate afin de créer le ligand DO3AP (Figure 3.16). A l'issue de cette manipulation, la boîte de solvatation contient le nouveau ligand, le gadolinium et 99 molécules d'eau (comme dans la dynamique effectuée en 3.2).



FIGURE 3.16 – Système DO3AP, vue de dessus (à gauche) et de côté (à droite).

L'équilibration de cette nouvelle boîte de simulation s'est faite par étapes afin de relaxer le système progressivement. Etant donné la proximité structurale du DO3AP et du ProHance, la première phase d'équilibration a consisté à relaxer toutes les molécules d'eau, à géométrie du ligand constante, y compris la molécule d'eau coordinée au centre métallique (étape A' de la Table 3.11). Puis l'intégralité des atomes de la boîte de simulation a été relaxée, et une fois la dynamique équilibrée (étape B'), elle a été propagée sur environ 18 ps (étape C'). Une géométrie représentative de la phase équilibrée est représentée en figure 3.17. Les 18.12 ps de la dynamique moléculaire *ab initio* seront exploitées dans les chapitres 4 et 5. Une analyse préliminaire est proposée dans la suite de ce chapitre.

Etapes de DMAI en ps			
A'	В'	С'	
0.58	7.07	18.12	

TABLE 3.11 – Durée des dynamiques en ps. A' : Ligand contraint. B' : Système décontraint. C' : Dynamique équilibrée (exploitable).

Une fois la phase d'équilibration atteinte, la propagation de la dynamique est effectuée avec une masse fictive de 700 u.a, un pas de temps de 5 u.a (*i.e.*  $\simeq 1.20$  fs), un thermostat de Nosé pour les ions de 300 K avec une fréquence de 2500 cm<sup>-1</sup>, et un thermostat de Nosé électronique de 0.0307 K avec une fréquence de 15000 cm<sup>-1</sup>. Le rayon de coupure utilisé est de 30 Rydberg. La boîte de simulation reste de symétrie périodique cubique de côté 15.4 Å.



FIGURE 3.17 – Géométrie équilibrée du système DO3AP solvaté, visualisation d'un réseau de liaisons hydrogènes en pointillés, les autres molécules d'eau sont en représentation bâton.

## 3.4.2 Propriétés géométriques du complexe

Une fois la dynamique équilibrée, la géométrie du ligand DO3AP solvaté, tel que présenté sur la figure 3.18, a été analysée et comparée avec les deux cas précédents (le ProHance coordiné à H<sub>2</sub>O et coordiné à l'isopropanol).

#### Géométrie moyenne

Les distances Gd-N et Gd-O<sub>ligand</sub> restent similaires, comme indiqué dans le tableau 3.12. Concernant la molécule d'eau coordinée, l'oxygène se positionne à une distance au gadolinium plus grande, mais les distances Gd-H sont identiques. On remarque également que les deux hydrogènes de la molécule d'eau ont les mêmes propriétés que dans le cas du système ProHance, avec la même définition  $H_1$  et  $H_2$  des hydrogènes. De plus, la distance Gd-H obtenue dans ce complexe concorde toujours avec les observations de Caravan [147].

L'évolution des distances  $Gd-H_1$  et  $Gd-H_2$  en fonction du temps est tracée en figure 3.19. On constate sur cette figure une inversion des deux atomes d'hydrogène, ce qui confirme l'hypothèse qu'une inversion est possible dans le cas du ProHance même si elle n'a pas été observée dans le cas de notre courte trajectoire. C'est pour cette raison que dans le tableau 3.12, les valeurs de distances impliquant les hydrogènes ont été répertoriées sur la trajectoire complète équilibrée, mais aussi sur les 17.16 premières ps (donc avant l'inversion) de la trajectoire.

#### Positionnement de la molécule d'eau

Une fois la géométrie du complexe étudiée le long de la dynamique, il est intéressant de suivre la position de la molécule d'eau coordinée et de comparer l'angle de celle-ci par rapport



FIGURE 3.18 – Indexation des atomes du système DO3AP



FIGURE 3.19 – Evolution des distances Gd-H pour les hydrogènes initialement identifiés  $H_1$  (bleu) et  $H_2$  (rouge).

Liaisons $Gd-H_2O$	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
$Gd-O_{water}$	2.667	0.2085
Gd $H_{1w}$ sur C'	3.193	0.191
$\operatorname{Gd} H_{2w} \operatorname{sur} C'$	2.888	0.176
Gd $\mathcal{H}_{1w}$ 17.16 ps	3.22	0.167
Gd $H_{2w}$ 17.16 ps	2.87	0.157
Liaisons Gd-ligand sur C'	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
Gd P	3.504	0.0706
$\operatorname{Gd}\operatorname{O}_1$	2.384	0.075
$Gd O_2$	2.434	0.086
$\mathrm{Gd}~\mathrm{O}_3$	2.375	0.069
$\mathrm{Gd}~\mathrm{O}_{P1}$	2.309	0.0727
$\mathrm{Gd}~\mathrm{O}_{P2}$	4.485	0.0998
$\mathrm{Gd}~\mathrm{O}_{P3}$	4.565	0.108
$\operatorname{Gd}\operatorname{N}_1$	2.73	0.094
$\operatorname{Gd} N_2$	2.734	0.0933
$\mathrm{Gd}\ \mathrm{N}_3$	2.758	0.09387
$\operatorname{Gd}\operatorname{N}_4$	2.697	0.085
Liaisons $O_w$ - $H_w$ sur C'	( d ) ( Å)	$\sigma_d$
Ow H1w	1.0111	0.033
Ow H2w	0.987	0.027

TABLE 3.12 – Distances moyennes  $\langle d \rangle$  obtenues après analyse de la dynamique *ab initio* du système DO3AP, et écart-types  $\sigma_d$  (sur la trajectoire C', et sur les 17.16 premières ps de C'). L'indexation des atomes est précisée en Fig.3.18

au plan du complexe. La distribution de cet angle est tracée en figure 3.20, on constate que l'angle moyen est plus faible que dans le cas du ProHance.



FIGURE 3.20 – Distribution des valeurs de l'angle pour le système DO3AP

Angle moyen $(\theta_{moy})$	Ecart-type $(\sigma_{\theta})$
$113.3~^\circ$	$16.98~^\circ$

TABLE 3.13 – Angle moyen ( $\theta_{moy}$ ) et écart-type ( $\sigma_{\theta}$ ) correspondant à la distribution représentée en Fig.3.20 pour le système DO3AP.

Cela est confirmé par la valeur moyenne de l'angle de la molécule d'eau par rapport au plan du complexe, tabulée en Table 3.13, d'environ 113°. Par contre, la variation de l'angle est similaire à celle relevée dans le cas du système ProHance+Eau. Cette position favorise donc la formation de liaisons hydrogènes pour l'oxygène coordinant.

## 3.4.3 Fonctions de distribution radiale

Comme je l'ai mentionné auparavant, une inversion des deux types d'hydrogène impliquant une inversion des propriétés des atomes se produit à la fin de la dynamique. Afin d'étudier les propriétés découlant du comportement de chacun des deux types d'hydrogène, on considère uniquement dans cette partie les 17.16 ps de dynamique qui précèdent l'inversion.

Les fonctions de distribution radiale obtenues par analyse de la dynamique des oxygènes du bulk autour des hydrogènes  $H_1$  et  $H_2$  sont tracées en figure (à gauche)3.21. Un pic est observé autour de 1.8 Å pour les hydrogènes de type  $H_1$  uniquement, ce qui montre que l'atome d'hydrogène de type  $H_1$  induit des liaisons hydrogènes, contrairement à l'hydrogène de type  $H_2$ .



FIGURE 3.21 – Fonction de distribution radiale des oxygènes du bulk autour des hydrogènes  $H_1$  (bleu) et  $H_2$  (rouge) (à gauche). Fonction de distribution radiale des hydrogènes du bulk autour de l'oxygène coordinant (à droite).

La distribution radiale des hydrogènes du bulk autour de l'oxygène coordinant (Figure (à droite)3.21) présente un pic caratéristique d'une liaison hydrogène à 1.8 Å. Il s'agit du premier système où cette propriété de l'oxygène est relevée de manière suffisamment répétée pour apparaître dans la fonction de distribution radiale. Elle coïncide avec un allongement de la distance Gd-O.

L'analyse des pourcentages de liaisons hydrogènes, présentés dans le tableau 3.14, confirme les résultats obtenus à l'aide des fonctions de distribution radiale. L'oxygène est en effet lié par liaison hydrogène pour environ 73 % des configurations, ce qui est bien plus important que les 28 % obtenus dans le cas du ProHance. L'allongement (de l'ordre de 0.12 Å) de la liaison Gd-O a donc pour effet de libérer l'espace autour de l'oxygène coordinant, et contribue à une formation beaucoup plus importante de liaisons hydrogènes. De plus, l'angle marquant le positionnement de la molécule favorise aussi la formation de liaisons hydrogènes d'après les observations précédentes.

Atome	О	$H_1$	$H_2$
Pourcentage %	73.189	93.02	0.87
Nombre de configurations	10466	13302	124

TABLE 3.14 – Pourcentage de liaisons hydrogènes sur les premières 17.16 ps de la dynamique moléculaire *ab initio* 

#### 3.4.4 Densité de spin et population de Mulliken

Comme pour les deux précédents systèmes (en 3.2.5 et 3.3.4), on retrouve la même polarisation de la densité de spin. Un transfert électronique préférentiel des spins électroniques  $\beta$  des



paires libres des atomes chélatants vers les orbitales 5d du gadolinium s'effectue donc quelque soit l'environnement (changement de molécule coordinante ou changement de ligand).

FIGURE 3.22 – Densité de spin ( $\alpha$  en violet,  $\beta$  en vert) pour le système DO3AP. A gauche vue de côté, à droite vue de dessus.

La charge portée par le gadolinium pour ce complexe DO3AP dérivé du ProHance est similaire à celle qui a été relevée dans le cas du système ProHance (voir Table 3.15).

Charge moyenne	Ecart-type
2.07	0.029

TABLE 3.15 – Charge effective portée par Gd(III) le long de la trajectoire et écart-type à la valeur pour le système DO3AP

## 3.5 Conclusion

Les différentes dynamiques moléculaires *ab-inito* que j'ai réalisées, ont permis de suivre l'évolution des structures géométriques de différents complexes du gadolinium, qui varient par une modification du ligand ou le changement de molécule coordinante.

Les changements structuraux effectués ont créé une certaine dissymétrie dans les systèmes. La distance entre le gadolinium et la molécule chélatante reste faible pour tous les systèmes, avec une augmentation un peu plus importante de cette distance dans le cas du ligand DO3AP. Dans la suite de l'étude, cela permettra de pouvoir mesurer l'impact de cette variation de distance sur différentes grandeurs physiques qui vont être calculées. Les propriétés de solvatation de la molécule coordinée à l'ion métallique varient selon les cas, mais on observe toujours une formation prépondérante de liaisons hydrogènes sur un des atomes d'hydrogène, et une variation de ces liaisons sur l'oxygène coordinant selon que celui-ci est fortement encombré, ou orienté de manière préférentielle par rapport aux molécules d'eau environnantes.

Par ailleurs, on remarque que la charge du gadolinium est dans tous les cas plus faible que celle attendue, puisqu'elle est proche de +2 alors qu'une charge +3 était prédite. Cette différence est due à un transfert de charge des atomes chélatants vers le gadolinium, comme le montrent les densités de spin des trois systèmes étudiés.

L'étude des dynamiques a permis de mettre en évidence le comportement bien particulier de chacun des hydrogènes de la molécule d'eau coordinée, impliqués dans le phénomène de relaxation en IRM. Nous verrons par la suite que les calculs de propriétés magnétiques, reliées aux propriétés de relaxation de l'agent de contraste, montrent également un comportement différent pour chacune de ces positions.