

# Calcul des temps de relaxation nucléaire à partir de trajectoires de dynamique moléculaire

Exemple: l'eau

J.-P. Grivet

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS et Université d'Orléans

22 juin 2009 / CASCIMODOT 10

- ① RMN, relaxation : qu'est-ce que c'est ?
  - Les noyaux
  - La relaxation
  - formalisme semiclassique : perturbation
- ② Calcul effectif
  - approche analytique
  - approche numérique
- ③ Résultats
  - contribution intramoléculaire
  - contribution intermoléculaire
  - densités spectrales
  - Temps de relaxation

## Noyaux magnétiques

- Une molécule est constituée de noyaux liés ensemble par des électrons (un gros édredon contenant quelques minuscules billes d'acier)
- La RMN ne voit que les noyaux doués d'un moment magnétique (et d'un moment cinétique ou spin)
- Exemples  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , ...
- Chacun de ces noyaux est un dipôle magnétique dont seule l'orientation intervient en RMN ; cette orientation n'est sensible qu'aux champs magnétiques.

## Noyaux magnétiques

- Une molécule est constituée de noyaux liés ensemble par des électrons (un gros édredon contenant quelques minuscules billes d'acier)
- La RMN ne voit que les noyaux doués d'un moment magnétique (et d'un moment cinétique ou spin)
- Exemples  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , ...
- Chacun de ces noyaux est un dipôle magnétique dont seule l'orientation intervient en RMN ; cette orientation n'est sensible qu'aux champs magnétiques.

## Noyaux magnétiques

- Une molécule est constituée de noyaux liés ensemble par des électrons (un gros édredon contenant quelques minuscules billes d'acier)
- La RMN ne voit que les noyaux doués d'un moment magnétique (et d'un moment cinétique ou spin)
- Exemples  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , ...
- Chacun de ces noyaux est un dipôle magnétique dont seule l'orientation intervient en RMN ; cette orientation n'est sensible qu'aux champs magnétiques.

# Énergies

- Énergies cinétique et potentielle des molécules :  $\mathcal{H}_L(p, q)$
- Énergie Zeeman :  $\mathcal{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\hbar\gamma\hat{I}_z B_0$   
fréquence de résonance  $f_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$ .  $\gamma$  : rapport gyromagnétique, constante caractéristique du noyau considéré
- Interactions entre dipôles magnétiques :  $\mathcal{H}_{dd}(\vec{r}_{12}, \vec{\mu}_1, \vec{\mu}_2)$
- Autres : couplage scalaire, interaction spin-rotation, interaction quadripolaire, anisotropie de déplacement chimique ...

# Énergies

- Énergies cinétique et potentielle des molécules :  $\mathcal{H}_L(p, q)$
- Énergie Zeeman :  $\mathcal{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\hbar\gamma\hat{I}_z B_0$   
fréquence de résonance  $f_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$ .  $\gamma$  : rapport gyromagnétique, constante caractéristique du noyau considéré
- Interactions entre dipôles magnétiques :  $\mathcal{H}_{dd}(\vec{r}_{12}, \vec{\mu}_1, \vec{\mu}_2)$
- Autres : couplage scalaire, interaction spin-rotation, interaction quadripolaire, anisotropie de déplacement chimique ...

# Énergies

- Énergies cinétique et potentielle des molécules :  $\mathcal{H}_L(p, q)$
- Énergie Zeeman :  $\mathcal{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\hbar\gamma\hat{I}_z B_0$   
fréquence de résonance  $f_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$ .  $\gamma$  : rapport gyromagnétique, constante caractéristique du noyau considéré
- Interactions entre dipôles magnétiques :  $\mathcal{H}_{dd}(\vec{r}_{12}, \vec{\mu}_1, \vec{\mu}_2)$
- Autres : couplage scalaire, interaction spin-rotation, interaction quadripolaire, anisotropie de déplacement chimique ...



# Énergies

- Énergies cinétique et potentielle des molécules :  $\mathcal{H}_L(p, q)$
- Énergie Zeeman :  $\mathcal{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\hbar\gamma\hat{I}_z B_0$   
fréquence de résonance  $f_0 = \frac{\omega_0}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0$ .  $\gamma$  : rapport gyromagnétique, constante caractéristique du noyau considéré
- Interactions entre dipôles magnétiques :  $\mathcal{H}_{dd}(\vec{r}_{12}, \vec{\mu}_1, \vec{\mu}_2)$
- Autres : couplage scalaire, interaction spin-rotation, interaction quadripolaire, anisotropie de déplacement chimique ...

## Ordres de grandeur

- $\langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq k_B T$  ou  $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq 10^{13} \text{ Hz}$
- $0,1 \leq B_0 \leq 20$  soit  $\frac{1}{\hbar} \mathcal{H}_Z \cong 10^9 \text{ Hz}$  pour des protons ( $^1\text{H}$ )
- $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_{dd} \rangle \cong 10^5 \text{ Hz}$

Remarque. l'énergie d'interaction entre dipôles électriques portés par les molécules d'eau est énorme :  $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_{dd}^{elec} \rangle \cong 10^{13} \text{ Hz}$ . Si elle détermine en partie la structure du liquide, elle n'intervient pas en RMN !

## Ordres de grandeur

- $\langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq k_B T$  ou  $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq 10^{13} \text{ Hz}$
- $0,1 \leq B_0 \leq 20$  soit  $\frac{1}{\hbar} \mathcal{H}_Z \cong 10^9 \text{ Hz}$  pour des protons ( $^1\text{H}$ )
- $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_{dd} \rangle \cong 10^5 \text{ Hz}$

Remarque. l'énergie d'interaction entre dipôles électriques portés par les molécules d'eau est énorme :  $\frac{1}{\hbar} \langle \mathcal{H}_{dd}^{elec} \rangle \cong 10^{13} \text{ Hz}$ . Si elle détermine en partie la structure du liquide, elle n'intervient pas en RMN !

## Ordres de grandeur

- $\langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq k_B T$  ou  $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq 10^{13} \text{ Hz}$
- $0,1 \leq B_0 \leq 20$  soit  $\frac{1}{h} \mathcal{H}_Z \cong 10^9 \text{ Hz}$  pour des protons ( $^1\text{H}$ )
- $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_{dd} \rangle \cong 10^5 \text{ Hz}$

Remarque. l'énergie d'interaction entre dipôles électriques portés par les molécules d'eau est énorme :  $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_{dd}^{elec} \rangle \cong 10^{13} \text{ Hz}$ . Si elle détermine en partie la structure du liquide, elle n'intervient pas en RMN !

## Ordres de grandeur

- $\langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq k_B T$  ou  $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_L \rangle \simeq 10^{13} \text{ Hz}$
- $0,1 \leq B_0 \leq 20$  soit  $\frac{1}{h} \mathcal{H}_Z \cong 10^9 \text{ Hz}$  pour des protons ( $^1\text{H}$ )
- $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_{dd} \rangle \cong 10^5 \text{ Hz}$

Remarque. l'énergie d'interaction entre dipôles électriques portés par les molécules d'eau est énorme :  $\frac{1}{h} \langle \mathcal{H}_{dd}^{elec} \rangle \cong 10^{13} \text{ Hz}$ . Si elle détermine en partie la structure du liquide, elle n'intervient pas en RMN !

# Équilibre thermique

Relaxation nucléaire  $\equiv$  instauration de l'équilibre thermique

- 1 entre noyaux (spins) et milieu (réseau)
- 2 entre noyaux eux-mêmes

Cette dynamique est caractérisée par deux constantes de temps :

- spin-réseau (longitudinal) :  $T_1$
- spin-spin (transversal) :  $T_2$

# Équilibre thermique

Relaxation nucléaire  $\equiv$  instauration de l'équilibre thermique

- ① entre noyaux (spins) et milieu (réseau)
- ② entre noyaux eux-mêmes

Cette dynamique est caractérisée par deux constantes de temps :

- spin-réseau (longitudinal) :  $T_1$
- spin-spin (transversal) :  $T_2$

## Mécanisme dipole-dipole

Les échanges d'énergie se font par l'intermédiaire de l'interaction dipolaire, qui mélange degrés de liberté d'espace et de spin.

Formellement :

$$[\mathcal{H}_Z, \mathcal{H}_L] = 0$$

mais

$$[\mathcal{H}_Z, \mathcal{H}_{dd}] \neq 0 \quad ; \quad [\mathcal{H}_L, \mathcal{H}_{dd}] \neq 0$$

Image classique : Le champ magnétique aléatoire créé par les voisins en mouvement peut réorienter chaque noyau.

Conservation de l'énergie ?



## probabilité de transition

Dans un liquide, le système de spins (hamiltonien  $\mathcal{H}_Z$ ) est soumis à une perturbation dépendant du temps  $\mathcal{H}_{dd}(\vec{\mu}_1, \vec{\mu}_2, \vec{r}_{12}(t))$ . Si l'état initial est  $|k\rangle$ , l'amplitude de l'état  $|i\rangle$  au temps  $t$  vaut

$$C_i = \frac{1}{i\hbar} \int_0^t \langle i | \mathcal{H}_{dd}(t') | k \rangle e^{i\omega_{ik}t'} dt'$$

avec  $\hbar\omega_{ik} = E_i - E_k$ . La population de l'état  $i$  est  $P_i \equiv C_i C_i^*$  et on s'intéresse à la probabilité de transition par unité de temps

$$W_i = \frac{dP_i}{dt} = C_i \frac{dC_i^*}{dt} + c.c.$$

## fonction de corrélation

En effectuant

$$W_i = \frac{1}{\hbar^2} \int_0^t \langle k | \mathcal{H}_{dd}(t) | i \rangle \langle i | \mathcal{H}_{dd}(t') | k \rangle e^{i\omega_{ik}(t'-t)} dt' + c.c.$$

Les moments magnétiques sont minuscules, la RMN est très peu sensible, on observe au moins  $10^{17}$  noyaux à la fois : c'est la moyenne d'ensemble de  $W_i$  qui compte, d'où :

$$\begin{aligned} \overline{\langle k | \mathcal{H}_{dd}(t) | i \rangle \langle i | \mathcal{H}_{dd}(t') | k \rangle} &\equiv G(t, t') \\ &\equiv G(t - t') \equiv G(\theta) \end{aligned}$$

fonction de corrélation d'un processus stationnaire

Généralement  $\mathcal{H}(t) = \hat{A}f(t)$  et

$$G = | \langle i | \hat{A} | k \rangle |^2 \underbrace{f(t)f(t+\tau)}_{g(\tau)}$$

$$W_{ik} = \frac{1}{\hbar^2} | \langle i | \hat{A} | k \rangle |^2 \underbrace{\int_{-\infty}^{\infty} g(\tau) e^{-i\omega_{ik}\tau} d\tau}_{J(\omega_{ik})}$$

La probabilité de transition  $k \rightarrow i$  sous l'effet d'une perturbation aléatoire est proportionnelle à la densité spectrale de la perturbation à la pulsation  $\omega_{ik} = \frac{E_i - E_k}{\hbar}$ . On déduit ensuite l'aimantation «longitudinale»  $M_z(t) \sim \langle \hat{l}_z \rangle$  et l'aimantation «transversale»  $M_{x,y}(t) \sim \langle \hat{l}_{x,y} \rangle$ .

## exemple

$$\mathcal{H}_{dd}(i,j) \sim \sum_{m=-2}^2 F^{(m)}(i,j) \hat{A}^{(m)}(i,j)$$

$$F^{(m)}(i,j) \sim \frac{1}{r_{ij}^3} Y_2^{(m)}(\Omega_{ij})$$

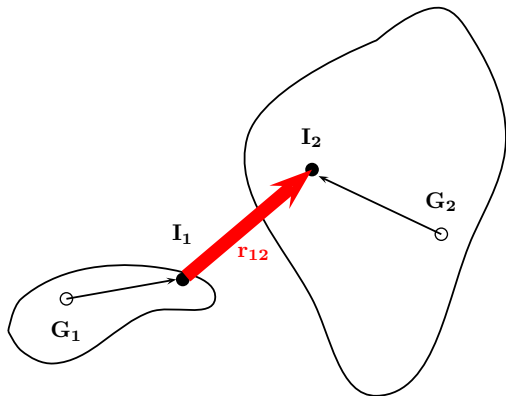
$$G^{(m)}(t) = \overline{F_{ij}^{(m)}(0) F_{ij}^{(m)*}(t)}$$

(Bloembergen, Purcell, Pound, 1948)

# Méthode analytique

- 1 modèle de mouvement : diffusif, inertiel, ...
- 2 équation de diffusion pour la rotation, pour la translation
- 3  $P(\Omega, t | \Omega_0, 0)$
- 4 fonctions de corrélation,  $G(\tau)$
- 5 densités spectrales
- 6  $1/T_1, 1/T_2$

Cette méthode a fait l'objet de milliers d'articles; les modèles de mouvement les plus divers ont été utilisés. Les expressions obtenues deviennent extrêmement compliquées pour des modèles réalistes.



# Méthode numérique

- 1 choix des potentiels
- 2 traitement des interactions électrostatiques
- 3 calcul des trajectoires
- 4 calcul des fonctions de corrélation
- 5 calcul des densités spectrales
- 6  $1/T_1, 1/T_2$

Cette approche est illustrée par des centaines d'articles consacrés aux mouvements internes des protéines. Mais une dizaine de travaux seulement sont consacrés aux liquides simples (et donc à la contribution **intermoléculaire**).

- ① logiciel Gromos 1996, modèle SPC pour l'eau
- ② Les interactions électrostatiques sont prises en compte
  - à chaque pas pour  $r \leq r_{c1}$
  - tous les  $p$  pas pour  $r_{c1} \leq r \leq r_{c2}$
  - par un champ de réaction pour  $r \geq r_{c2}$
- ③ algorithme de Verlet
- ④ température régulée par le thermostat de Berendsen



## paramètres

- 4412 molécules d'eau dans une boîte de  $5 \times 5 \times 5$  nm
- pas d'intégration : 2 fs
- équilibrage 100 ps
- simulation  $10 \times 100$  ps
- enregistrement des coordonnées toutes les 0,5 ps

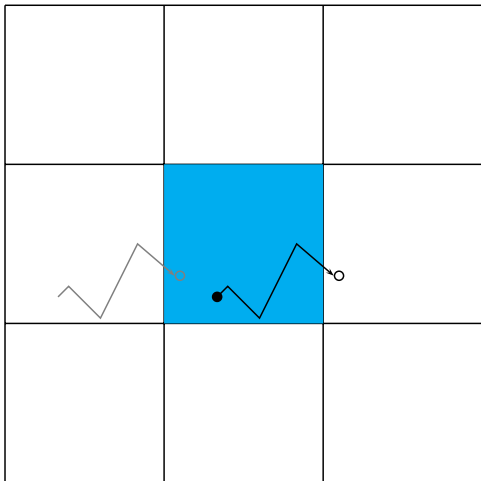
## interaction dipolaire

$$G^{(m)}(t_k) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1, r_{ij}(t_k) < r_c}^N F_{ij}^{(m)}(0) F_{ij}^{(m)*}(t_k)$$

Il est commode de compter séparément l'interaction **intra**moléculaire, dépendant de la rotation des molécules et les interactions **inter**moléculaires, qui dépendent des translations.

vérifications :  $\text{Im}[G^{(m)}] \equiv 0$ ,  $G^{(0)}/6 \equiv G^{(1)} \equiv G^{(2)}/4$

## Difficulté : répliques périodiques



## Difficulté : convergence

- convergence de l'interaction dipolaire.

$$\mathcal{H}_{dd}(i,j) \sim \frac{1}{r_{ij}^3} \quad ; \quad |\langle \mathcal{H}_{dd}(i,j) \rangle|^2 \sim \frac{1}{r_{ij}^6}$$

mais

nombre de noyaux entre  $r$  et  $r + dr \sim r^2$

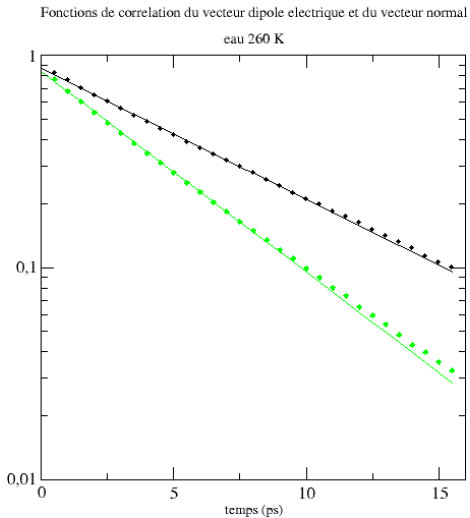
le temps caractéristique pour faire tourner  $\vec{r}_{ij}$  de  $d\theta \sim r^2$  :

$\implies$  Les noyaux lointains contribuent aux perturbations de basse fréquence

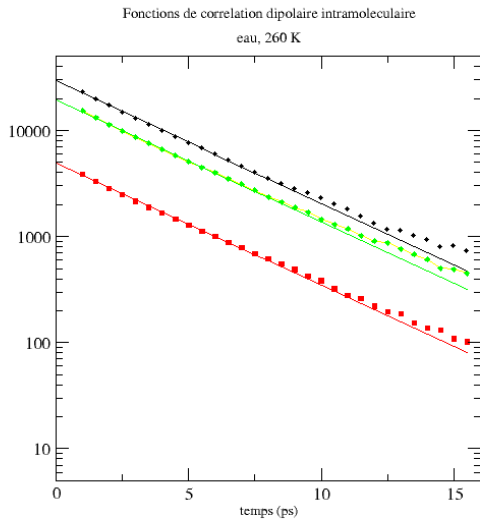
- échelles de temps  
pas d'intégration  $\sim$  fs; rotation  $\sim$  ps; translation  $\sim$  centaine de ps

$$T_1, T_2 \sim s$$

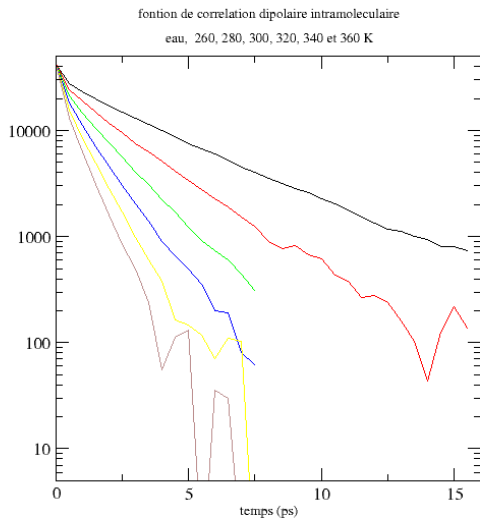
# fonctions de corrélation de vecteurs



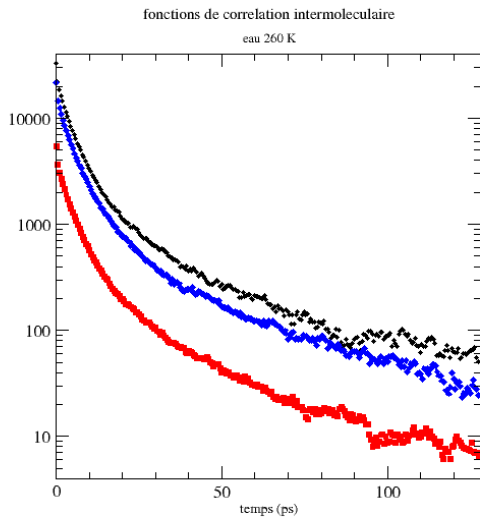
# corrélation intramoléculaire : $G(t)$



# corrélation intramoléculaire : effet de la température

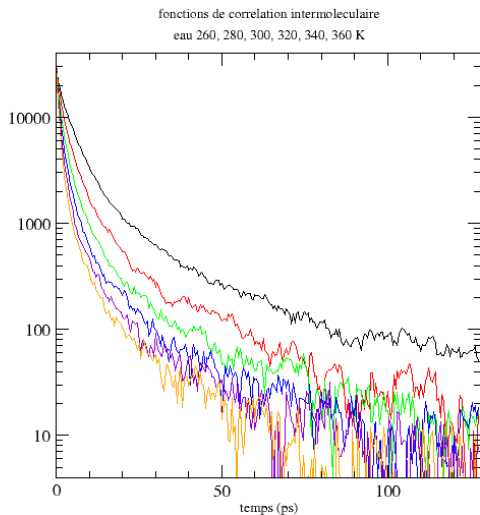


# corrélation intermoléculaire : $G(t)$





# corrélation intermoléculaire : effet de la température



## diffusion mutuelle de deux sphères dures

Théorie de Ayant et Belorizky, Hwang et Freed (1975-80)

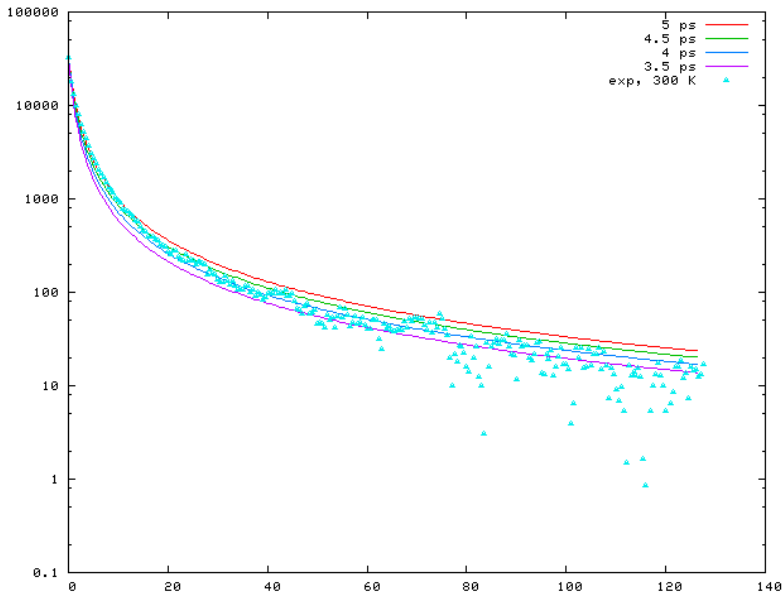
$$G^{(m)}(t) \sim A\sqrt{p}e^{pt/\tau} \operatorname{erfc}(\sqrt{pt/\tau}) + 2\Re \left[ B\sqrt{q}e^{qt/\tau} \operatorname{erfc}(\sqrt{qt/\tau}) \right]$$

$$\tau = d^2/D_r$$

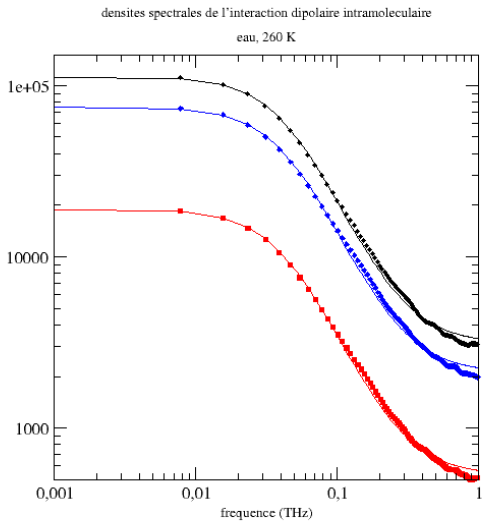
$$J^{(m)}(x) \sim \frac{2x + 5\sqrt{2x} + 8}{x^3 + 4\sqrt{2}x^{5/2} + 16x^2 + 27\sqrt{2}x^{3/2} + 81\sqrt{2x} + 81}$$

$$x = 2\pi\nu\tau$$

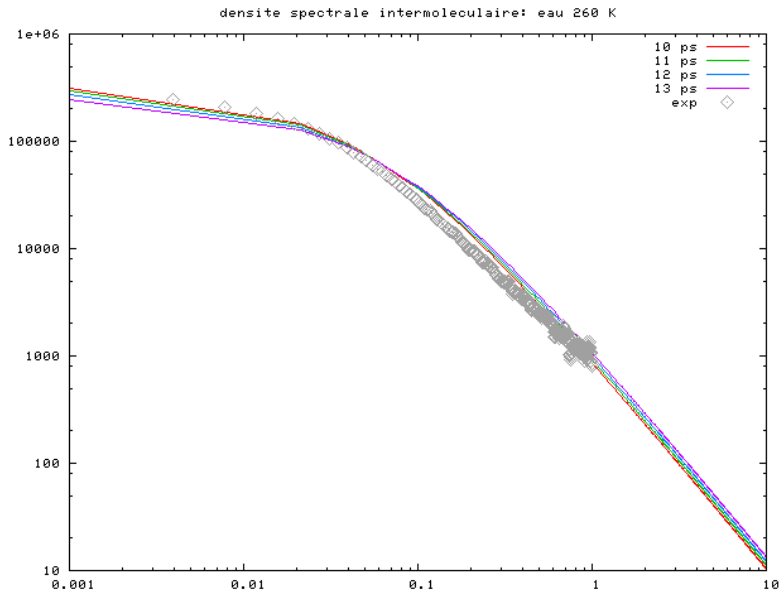
# comparaison théorie/expérience



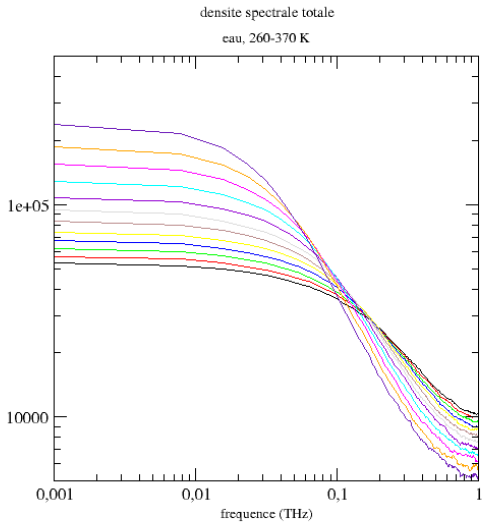
# Rotation



# Translation



# Ensemble



## Expressions des $T_i$

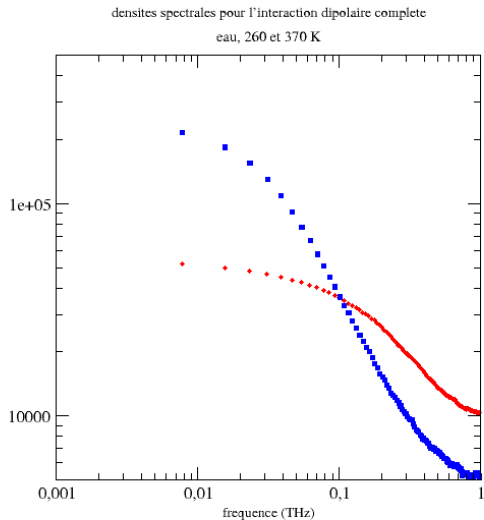
$$\frac{1}{T_1} \sim J^{(1)}(\omega_0) + J^{(2)}(2\omega_0)$$

$$\frac{1}{T_2} \sim J^{(0)}(0) + 10J^{(1)}(\omega_0) + J^{(2)}(2\omega_0)$$

Cas particulier :  $\omega_0\tau \ll 1$  (rétrécissement extrême)

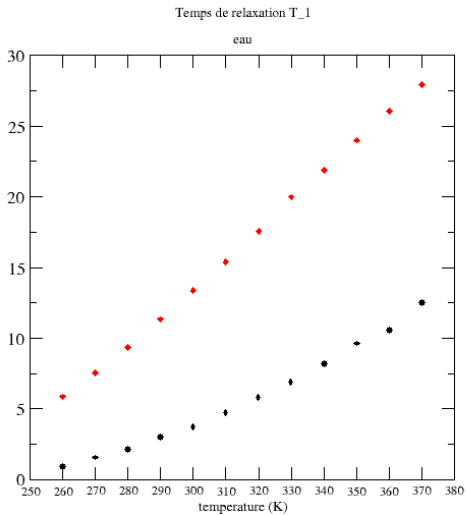
$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_2} \sim \tau$$

# Application





# résultats



## Défauts du modèle

- potentiels dans Gromos, SPC
- distance minimale (intra et inter)
- autres interactions

## Spin-rotation

- interaction bien connue pour les molécules en phase gazeuse
- image classique : la rotation des charges constituant la molécule crée un champ magnétique qui agit sur les moments magnétiques nucléaires

- 

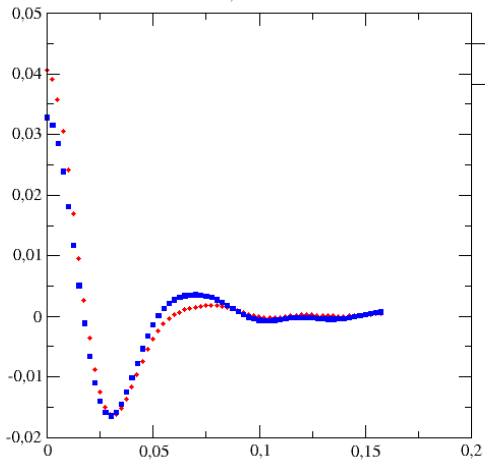
$$\mathcal{H}_{sr} \sim \vec{I} \cdot \vec{L}$$

$\vec{L}$  est le moment cinétique de la molécule, considéré comme une variable aléatoire.

- Il intervient  $G^{(L)} = \vec{L}(0) \cdot \vec{L}(\tau)$  et sa transformée de Fourier.
- Rétrécissement extrême :

$$\frac{1}{T_1} |_{sr} \sim \tau_{sr}$$

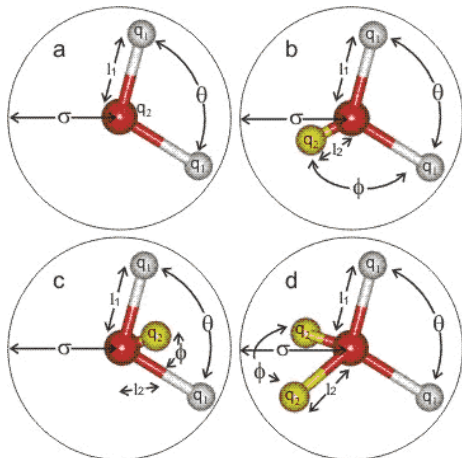
fonctions de corrélation de  $J_x$   
eau, 300 et 370 K



## À faire

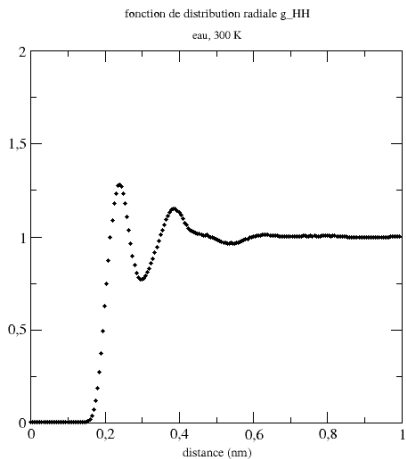
- Améliorer les potentiels
- Autres molécules :  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , ...
- Plus compliquées : complexes paramagnétiques, peptides

# SPC



Le modèle SPC («simple point charges») est représenté en (a)

# fonction de répartition radiale



# diffusion

