



Principes de la Résonance Magnétique Nucléaire

Patrick Berthault et Hervé Desvaux

*Laboratoire Structure et Dynamique par Résonance Magnétique
URA 331 CEA/CNRS Claude Fréjacques,
DSM/DRECAM/Service de Chimie Moléculaire
CEA/Saclay*

Fête de la Science
NEUROSPIN
12-14 Octobre 2007



L'histoire

Fête de la Science
NEUROSPIN
12-14 Octobre 2007



Les prix Nobel du domaine

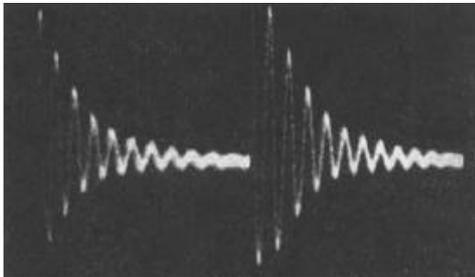
- ✓ 1943 Otto STERN (physique)
Découverte du moment magnétique du proton
- ✓ 1944 Isidor RABI (physique)
Mesure de rapports gyromagnétiques nucléaires
- ✓ 1952 Felix BLOCH et Edward PURCELL (physique)
Mesure de RMN en phase condensée
- ✓ 1991 Richard ERNST (chimie)
Contributions aux développements méthodologiques en RMN à haute résolution
- ✓ 2002 Kurt WÜTHRICH (chimie)
Développements de la RMN en vue de la détermination de structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques
- ✓ 2003 Paul LAUTERBUR et Peter MANSFIELD (médecine)
Découvertes décisives en IRM

« La ou les découvertes »

- 1946

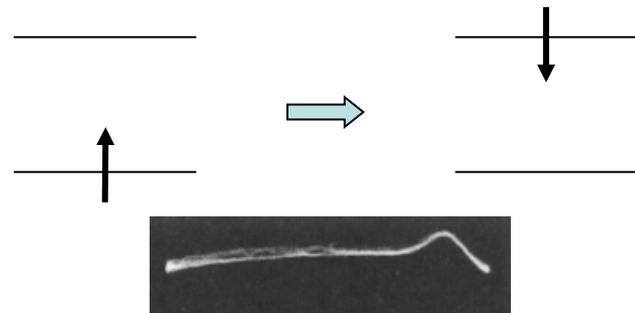
Stanford
(*Bloch, Hansen, Packard*)

Induction: détection d'une f.e.m.
par utilisation d'un champ
oscillant transversal



MIT
(*Purcell, Pound, Torrey*)

Spectroscopie: absorption
d'énergie radiofréquence



Nouvelle spectroscopie utilisant une excitation cohérente
(champ de radiofréquence d'amplitude finie) !



L'époque des chimistes

- ✓ 1950 : *Hahn* : échos de spins
- ✓ 1950 : *Yu, Proctor (Stanford), Dickinson (MIT)*: découverte du déplacement chimique
- ✓ 1951 : *Gutowski, McCall et Hahn, Maxwell* : découverte du couplage scalaire
- ✓ 1953 : *les mêmes*: découverte de l'échange chimique
- ✓ 1955 : *Solomon*: découverte de la relaxation croisée
- ✓ 1959 : *Andrew, Bradbury, Eades* : rotation de l'échantillon pour la RMN du solide

- ✓ 1966 : *Ernst, Anderson* : RMN à transformation de Fourier
- ✓ 1971 : *Jeener*: RMN à 2 dimensions
- ✓ 1973 : *Lauterbur* première image d'imagerie par résonance magnétique

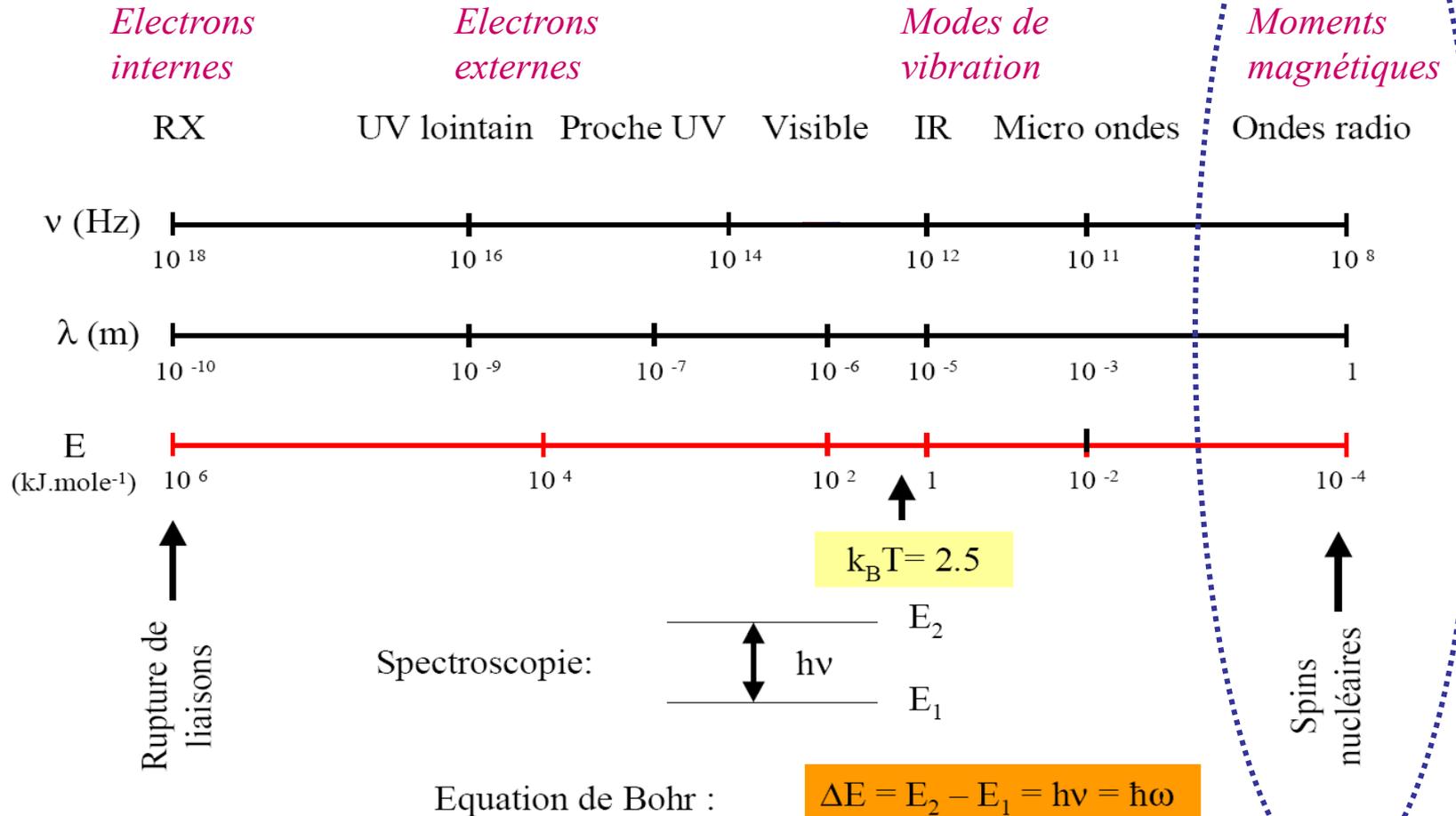
- ✓ 1989 : *Kay, Torchia, Bax*: accès aux mouvements moléculaires par la relaxation



Les grands principes

Fête de la Science
NEUROSPIN
12-14 Octobre 2007

Spectroscopie RMN



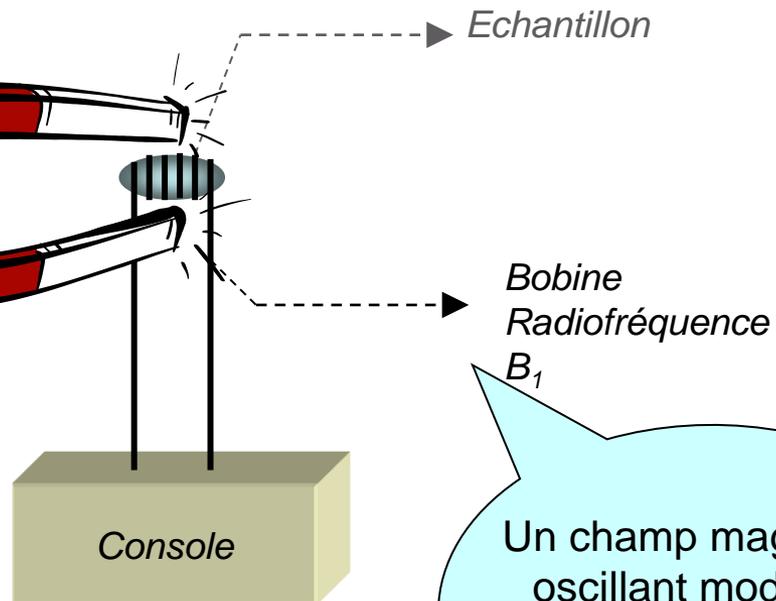


Qu'est-ce qu'un spectromètre RMN ?

Le champ B_0 oriente les micro-boussoles que sont les moments magnétiques nucléaires. Il y a création de niveaux d'énergie.

Champ statique B_0

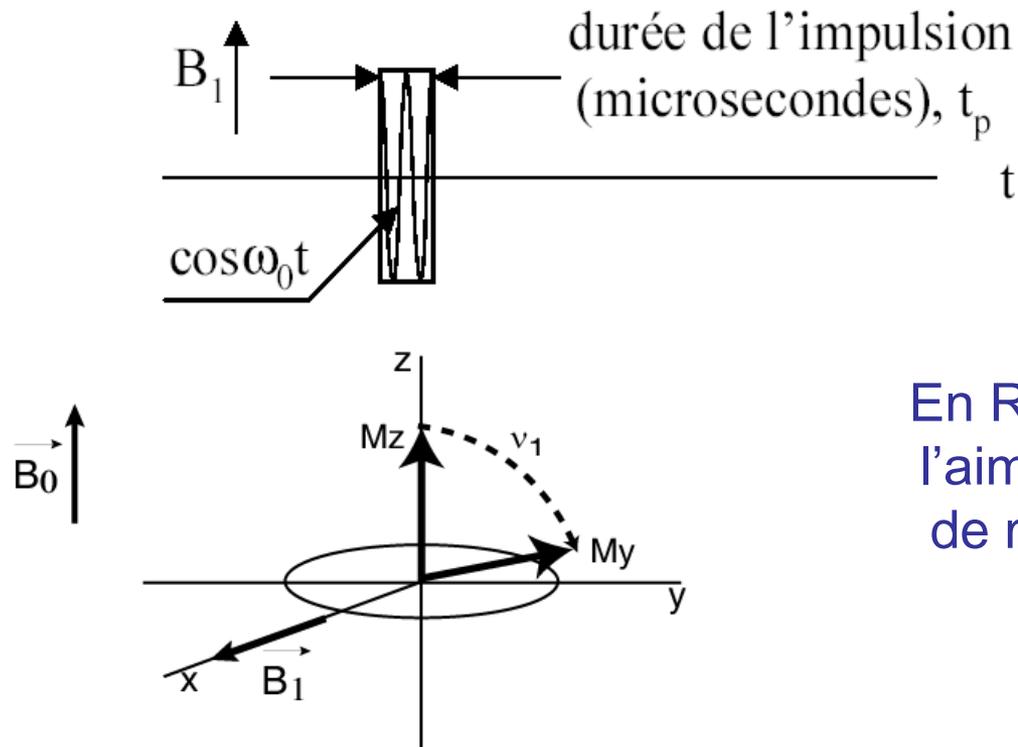
Après perturbation, on détecte l'aimantation qui tourne autour de B_0 par la **précession de Larmor**



Un champ magnétique oscillant modifie les populations de ces niveaux d'énergie.

Perturbation des niveaux d'énergie

Champ radiofréquence B_1



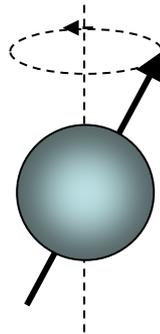
En RMN, l'ensemble de l'aimantation est excité de manière cohérente

Loi de Larmor

En présence d'un champ magnétique d'induction B_0 , tout moment magnétique est soumis à un couple qui l'oblige à tourner autour de la direction de B_0 avec la fréquence :

$$\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$$

γ : rapport gyromagnétique
(dépend du noyau)



→ *Mouvement de gyroscope autour de l'axe du champ magnétique*

Le moment magnétique nucléaire

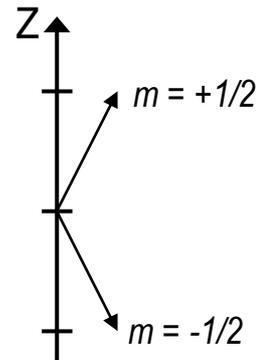
- Au spin nucléaire est associé un moment magnétique nucléaire.
- On ne peut connaître que sa projection suivant la direction du champ magnétique
- Selon la mécanique quantique, il ne peut prendre que quelques valeurs discrètes

Exemple pour un spin $1/2$

Quantification:

$$P_z = m \hbar$$

$$\mu_z = \gamma m \hbar$$



Nombre quantique magnétique : $m = l, l-1, l-2, \dots, -l$

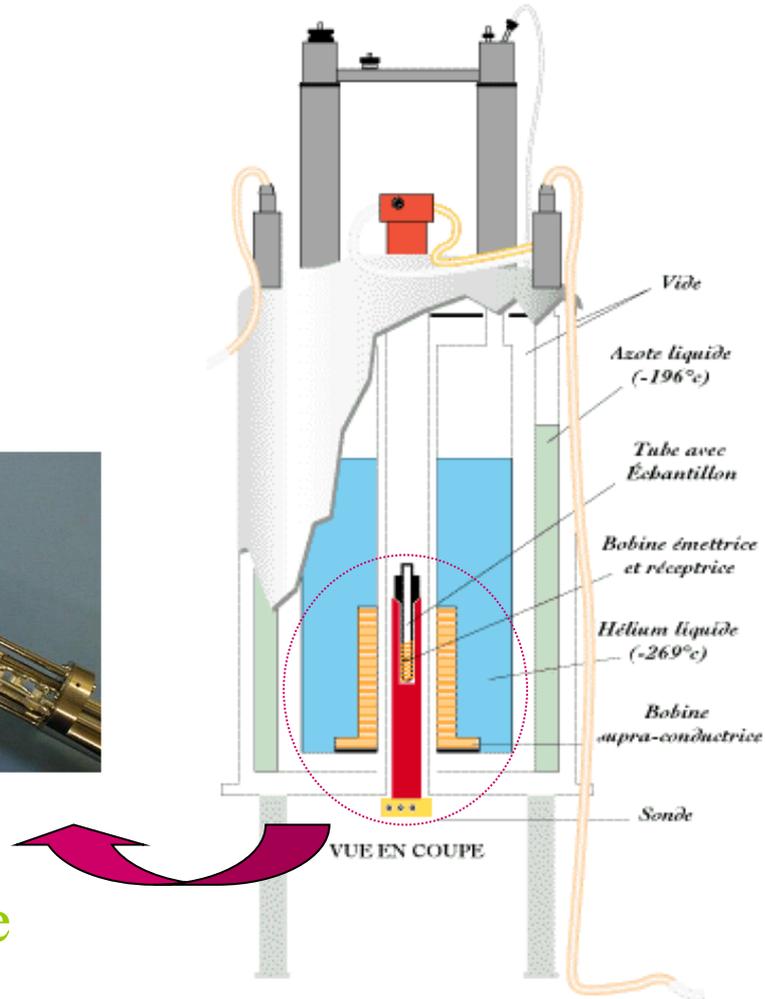
P_z = projection du moment cinétique sur z

\hbar = constante de Planck / 2π

Aimant supra-conducteur

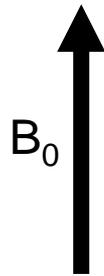


Tête de mesure

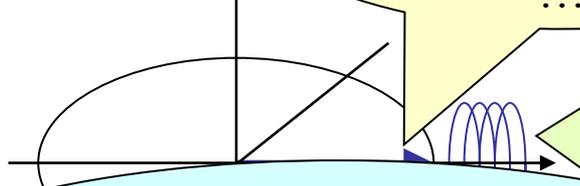




Principes de la RMN à transformée de Fourier

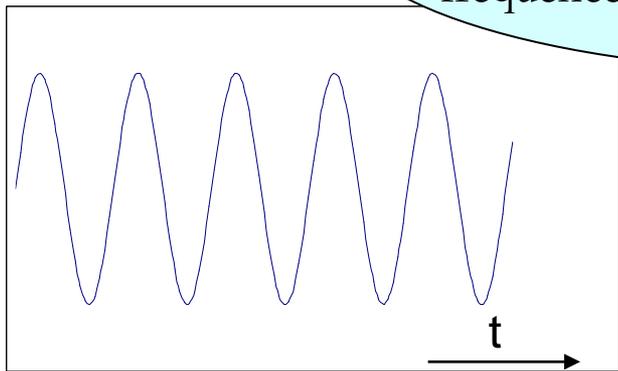


Après basculement de l'aimantation dans le plan xy perpendiculaire à B_0 par une impulsion radiofréquence



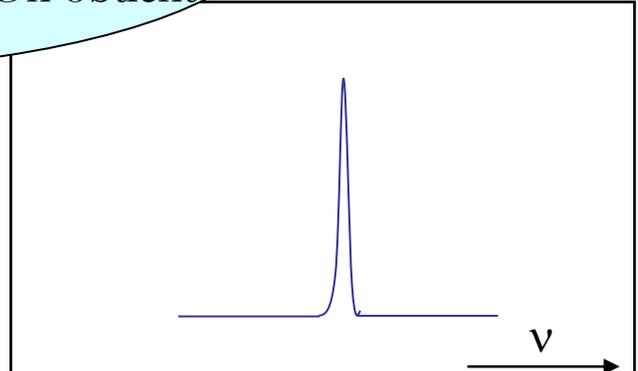
...celle-ci tourne autour de B_0 , créant un courant dans une bobine. Le signal détecté est une sinusoïde.

Une opération mathématique permet de passer du domaine des temps au domaine des fréquences (vitesse de rotation). On obtient ainsi le **spectre**.



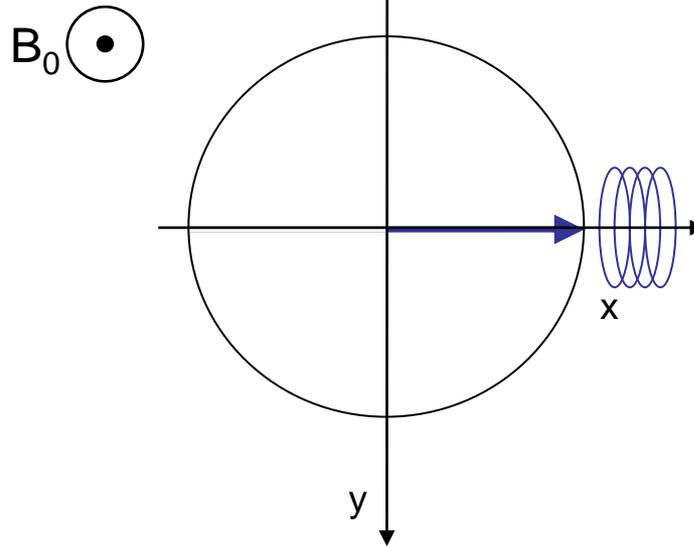
f.i.d.

Transformée de Fourier

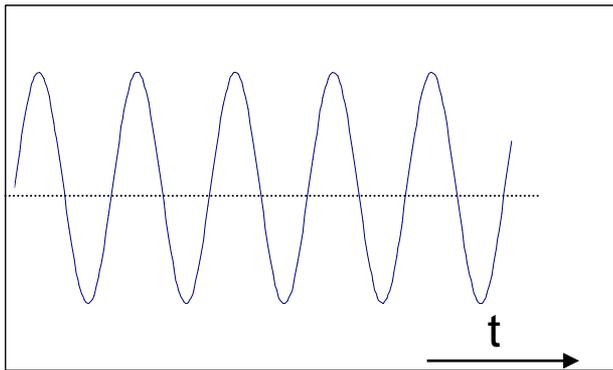


spectre

Principes de la RMN à transformée de Fourier

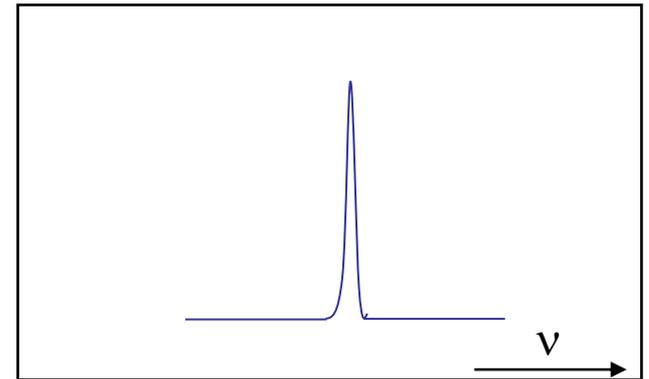


*Cas d'un pic
(1 type de noyau)*



f.i.d.

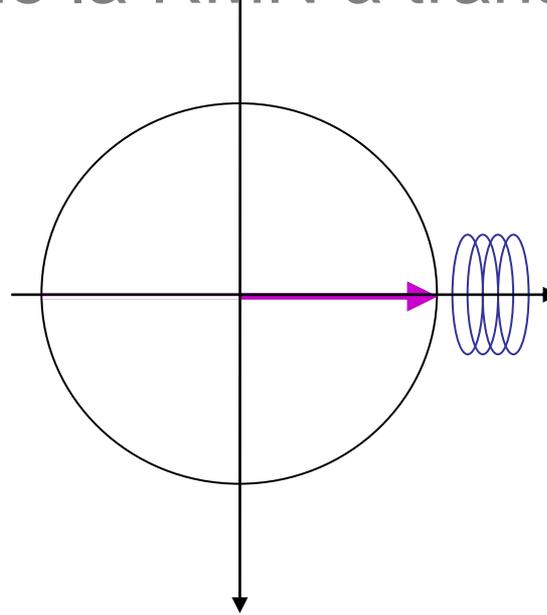
Transformée
de Fourier



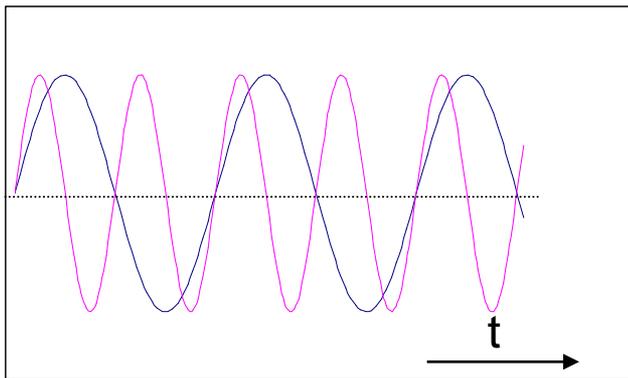
spectre

Principes de la RMN à transformée de Fourier

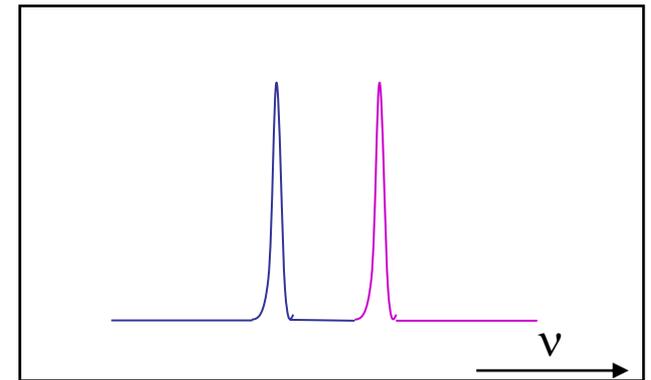
B_0



*2 pics
(2 types de noyau)*



TF



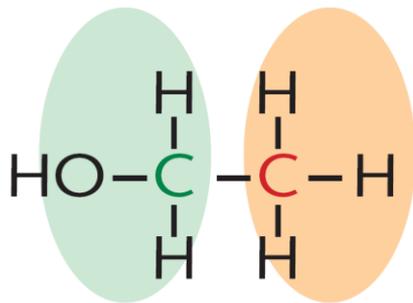


Spectroscopie

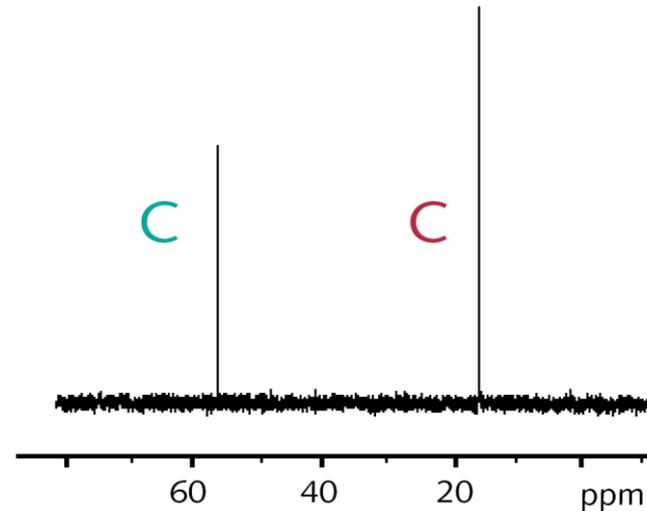
Fête de la Science
NEUROSPIN
12-14 Octobre 2007

CEA Fonction chimique : *le déplacement chimique*

La vitesse à laquelle tourne l'aimantation nucléaire dépend de l'environnement chimique proche de chaque noyau



Structure chimique de l'alcool

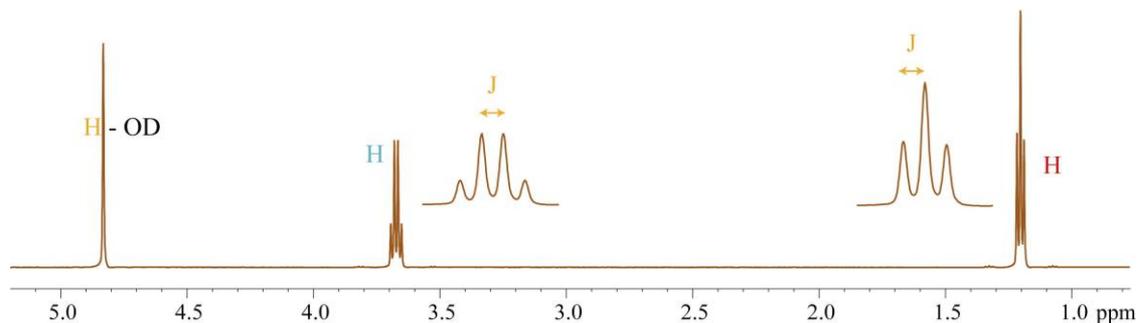
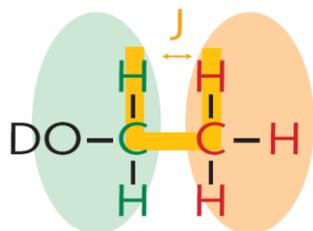


Ecart entre les fréquences de résonance est proportionnel à B_0
On exprime le déplacement chimique en partie par million (ppm)



Connectivité chimique : *le couplage scalaire*

L'interaction entre les noyaux relayée par les liaisons chimiques modifie la forme et la multiplicité des pics de résonance



Le couplage scalaire s'exprime en Hz et est indépendant de B_0



Interprétation d'un spectre RMN en phase liquide

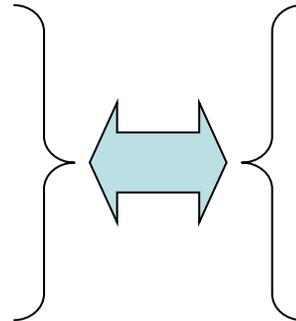
- **Déplacements chimiques :**
 - Les différentes fonctions chimiques présentes dans la molécule
- **Couplages scalaires :**
 - Enchaînement de ces fonctions chimiques

La RMN : une méthode clé d'analyse chimique



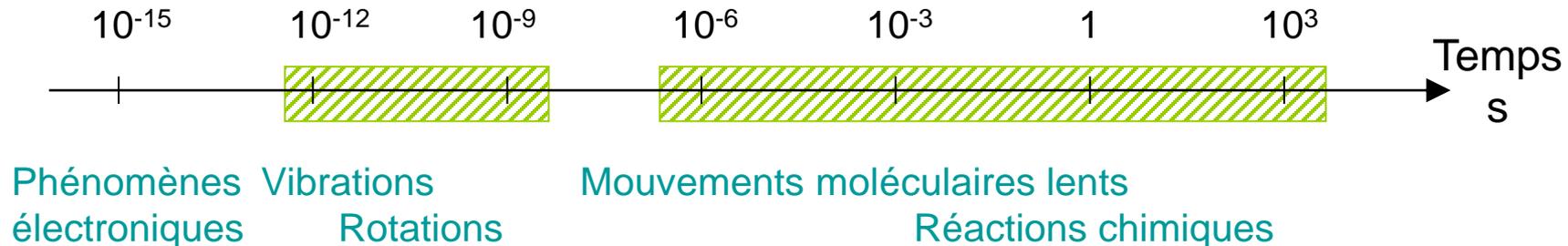
La dynamique des molécules

- Largeurs de raies
- Vitesses de retour à l'équilibre



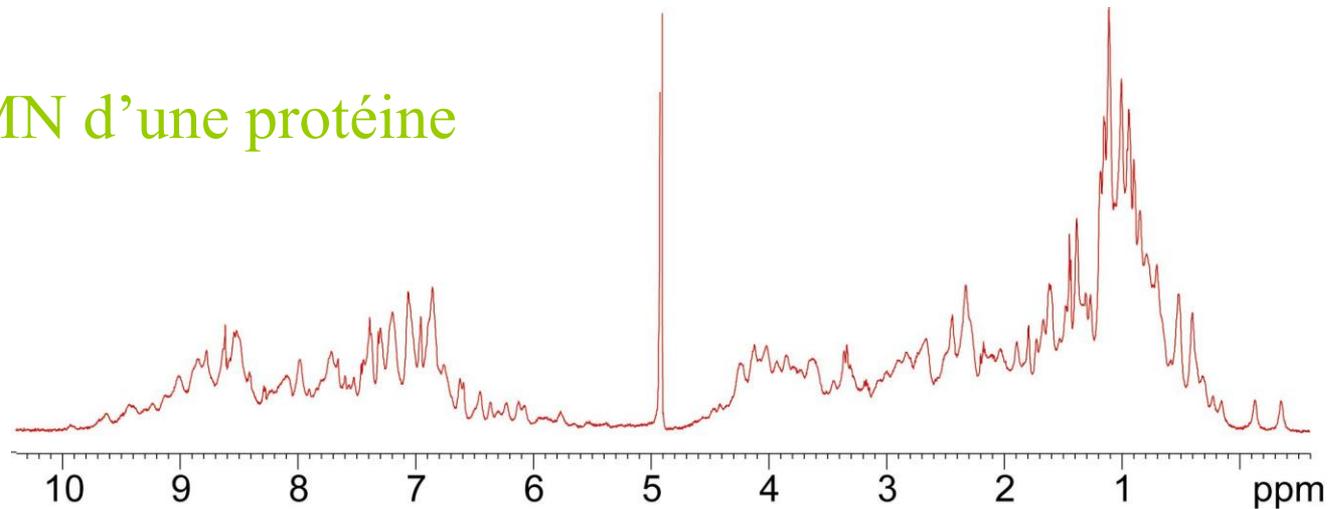
- Fonction des mouvements moléculaires
- Fonction des distances entre les noyaux

La RMN est la méthode d'étude la plus riche de la dynamique interne des biomolécules



 Gamme de mouvements étudiables par RMN

Spectre RMN d'une protéine



- Quand la complexité de la molécule croît
 - Le nombre de raies augmente
 - Le recouvrement entre les raies augmente

Solution : « Etaler l'information! »



Spectroscopie RMN à plusieurs dimensions

Acquisition d'une série de spectres avec un temps incrémenté de l'un à l'autre



Si l'aimantation est dans le plan transversal pendant t_1 ,

- Elle tourne pendant ce temps t_1 à la vitesse de rotation ω_1
- A l'issue de ce temps t_1 , l'aimantation a tourné d'un angle $\phi = t_1 \omega_1$
- Le spectre acquis pendant t_2 dépend de cet angle ϕ
- On obtient ainsi une série de spectres qui dépendent tous de la vitesse de rotation ω_1 de l'aimantation pendant le temps t_1
- Du fait du mélange, les aimantations peuvent tourner à des vitesses ω_1 et ω_2 différentes pendant t_1 et t_2



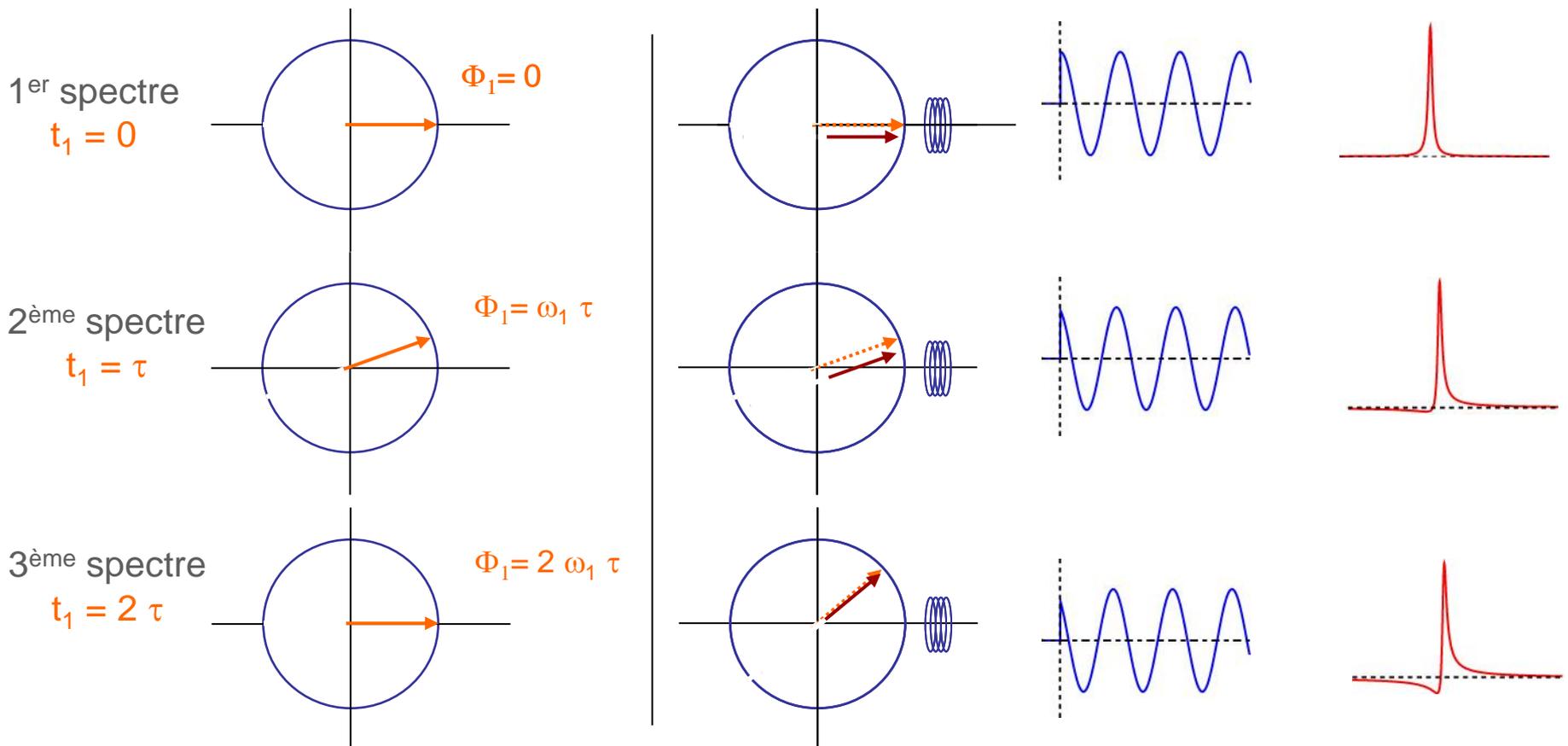
Illustration du principe

Excitation de l'aimantation

*Temps
incrémenté t_1*

Mélange

*Acquisition du spectre
pendant le temps t_2*

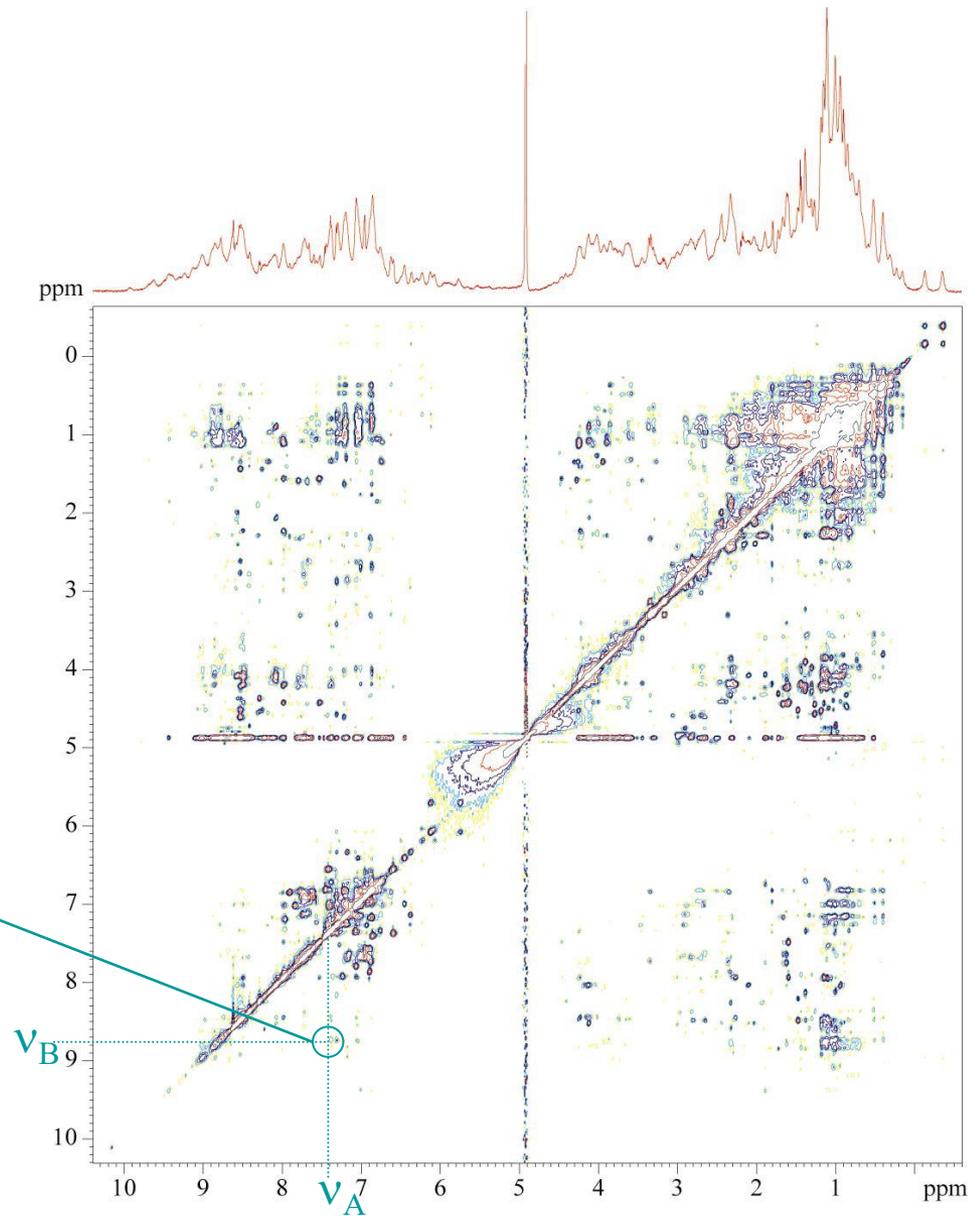




Spectroscopie RMN à deux dimensions

Les spectres sont représentés
comme des cartes géographiques
à base de courbes de niveaux

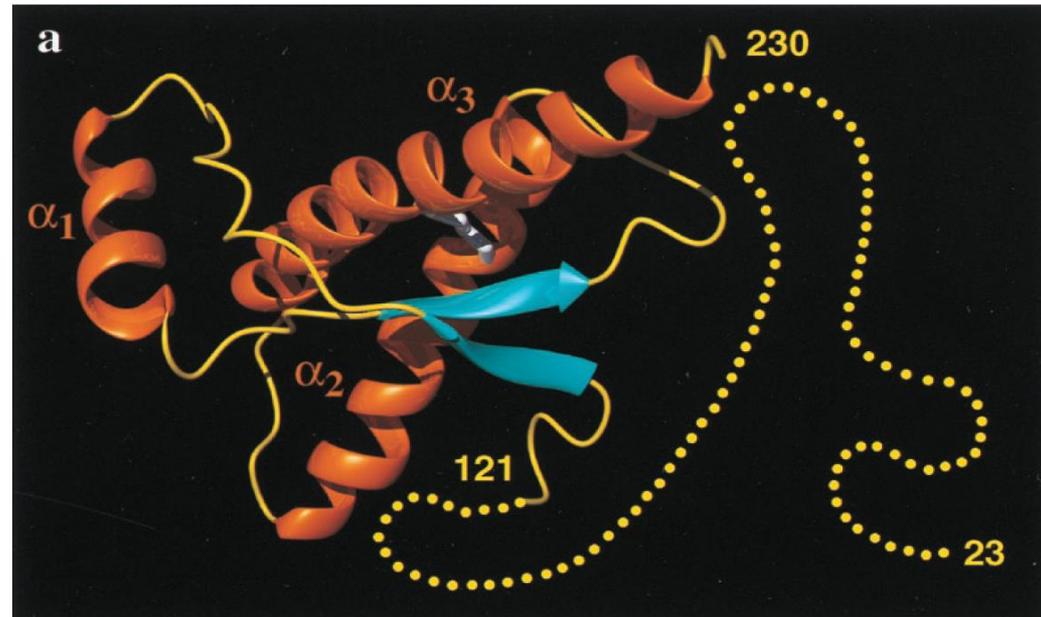
Suivant le type d'expériences
utilisé, la tâche renseigne sur le fait
que les noyaux résonnant aux
fréquences ν_A et ν_B sont proches
spatialement ou via les liaisons
chimiques



En combinant

- Déplacements chimiques (fonction chimique)
- Couplages scalaires (connectivités à travers les liaisons)
- Proximités géométriques

On détermine *la structure de biomolécules* en phase liquide



Structure de la protéine de prion humain

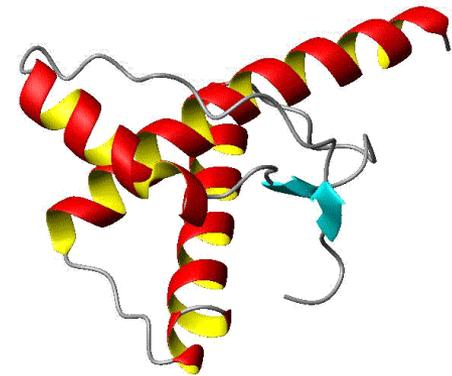


Structures par RMN en phase liquide

En combinant

- Déplacements chimiques (fonction chimique)
- Couplages scalaires (connectivités à travers les liaisons)
- Proximités géométriques

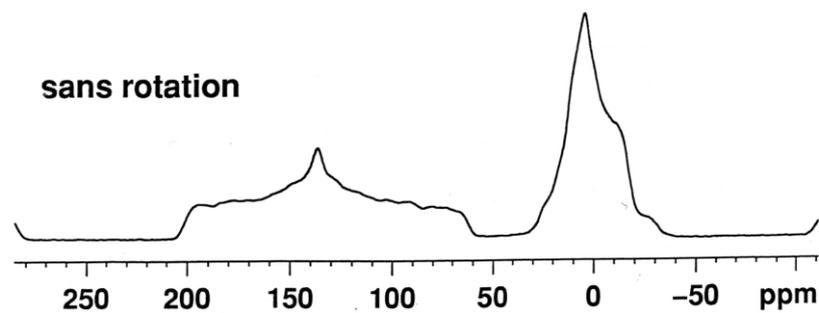
On détermine *la structure de biomolécules* en phase liquide



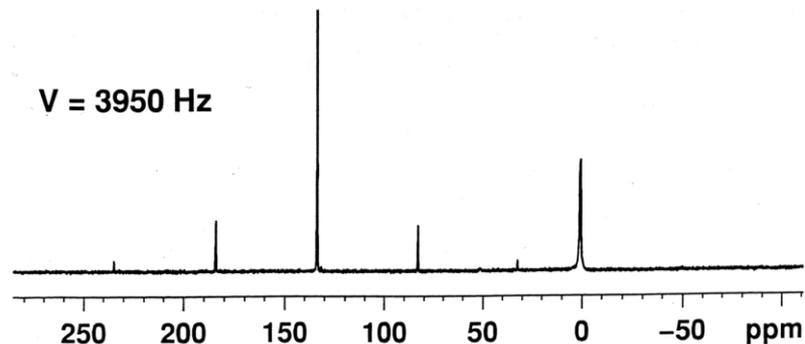
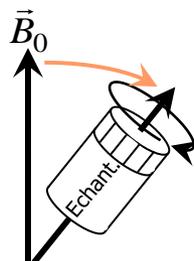
Structure de la protéine de prion humain

- Interactions dépendent de l'orientation de la molécule par rapport au champ B_0

➤ Raies larges



- Solution : faire tourner l'échantillon



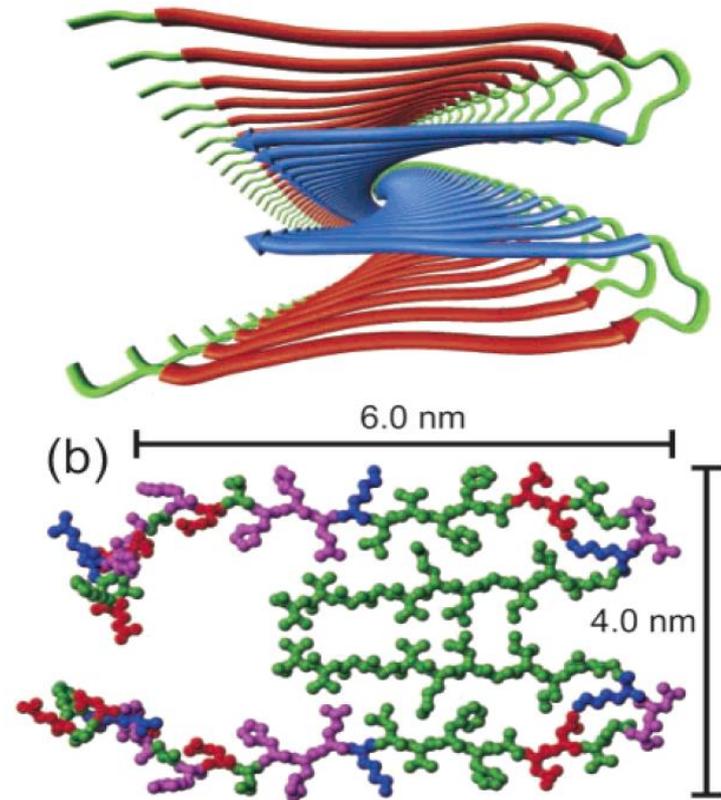


Structures par RMN en phase solide

En combinant

- Déplacements chimiques (fonction chimique)
- Proximités géométriques
- Marquages isotopiques spécifiques

On détermine *la structure de biomolécules* en phase solide



Structure de films β -amyloïde (maladie d'Alzheimer)



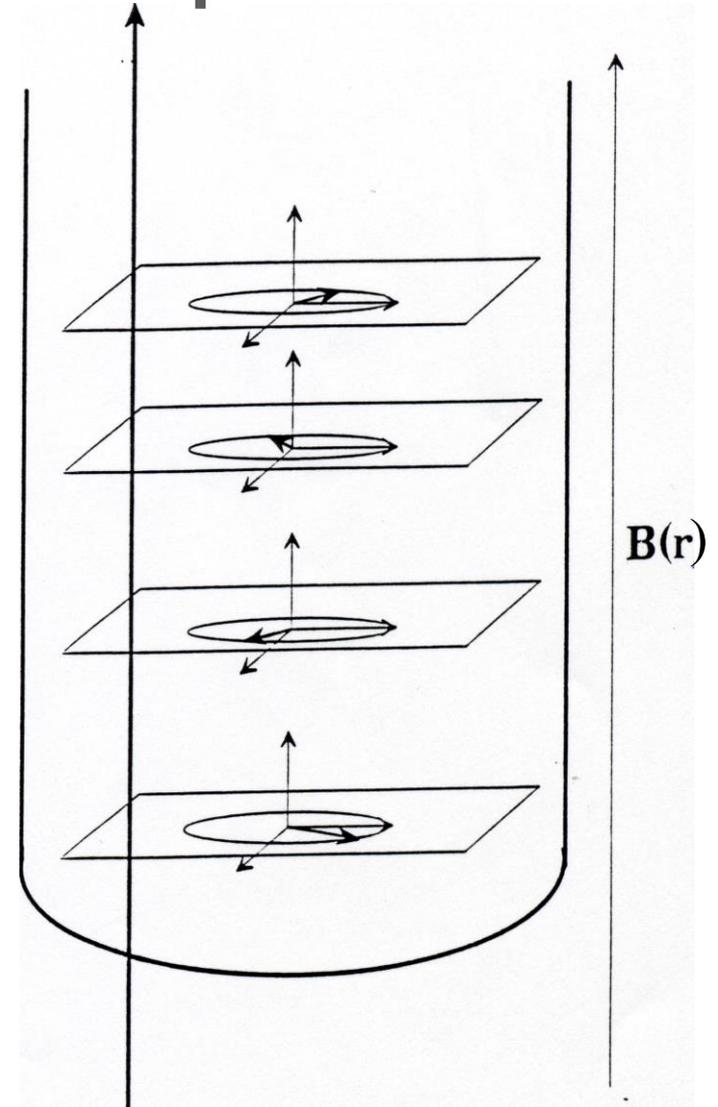
Imagerie de Résonance Magnétique

Fête de la Science
NEUROSPIN
12-14 Octobre 2007

Gradients de champ

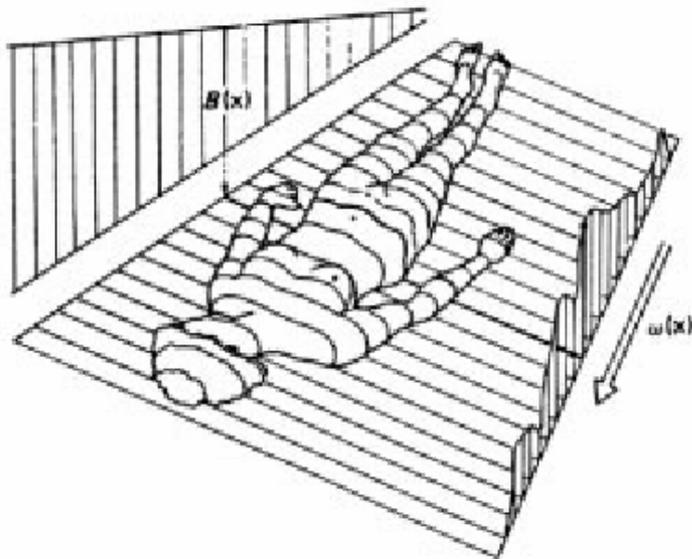
En IRM, on utilise des gradients de champ magnétique pour coder chaque position spatiale de l'échantillon

La valeur du champ magnétique étant différente en chaque point, la vitesse de rotation varie. A une vitesse on associe ainsi une position.



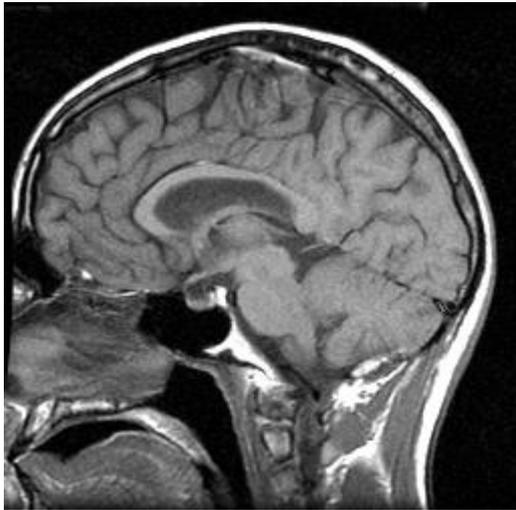
Imagerie de Résonance Magnétique

- utilisation de gradients de champ dans les trois directions
- intensité du signal prop. à la densité de spins (Ex: protons de l'eau)
- sélection de tranche par utilisation d'impulsions sélectives en présence de gradients
- contraste : δ , T_1 , T_2 , diffusion, ...

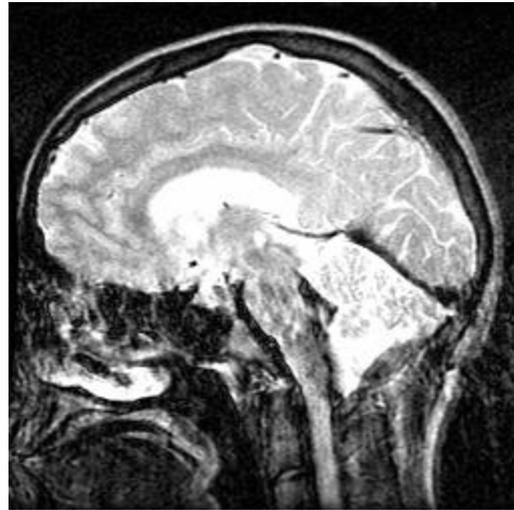


Coupe axiale d'un crâne montrant le contraste entre la matière grise et la matière blanche (CIERM, hôpital Bicêtre)

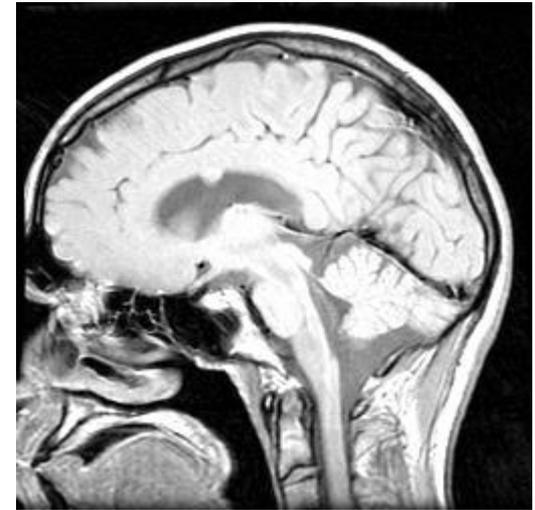
IRM: imagerie multiparamétrique



Contraste T_1
 $T_E = 14 \text{ ms}$
 $T_R = 400 \text{ ms}$



Contraste T_2
 $T_E = 100 \text{ ms}$
 $T_R = 1500 \text{ ms}$



Densité de Proton
 $T_E = 14 \text{ ms}$
 $T_R = 1500 \text{ ms}$

Spectroscopie localisée

Utilisation combinée de gradients de champ et d'impulsions sélectives en fréquence → sélection de tranche/région

