HAL
open science

Modélisation de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour l'antibiothérapie : étude des relations morphologie stabilité

Xavier Fenouillet

To cite this version:

Xavier Fenouillet. Modélisation de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour l'antibiothérapie : étude des relations morphologie stabilité. Science des matériaux [cond-mat.mtrl-sci]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30356 . tel-02500678

HAL Id: tel-02500678

https://theses.hal.science/tel-02500678

Submitted on 6 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Fédérale

Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Xavier FENOUILLET

Le 17 décembre 2018

Modélisation de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour l'antibiothérapie : étude des relations morphologie stabilité

Ecole doctorale : **SDM - SCIENCES DE LA MATIERE - Toulouse**

Spécialité : **Physique de la Matière**

Unité de recherche :
CEMES - Centre d'Elaboration de Matériaux et d'Etudes Structurales

Thèse dirigée par
Magali BENOIT et Nathalie TARRAT

Jury

M. David LOFFREDA, Rapporteur
Mme Dorothée BERTHOMIEU, Rapporteure
Mme Dominique COSTA, Examinatrice
Mme Corinne DUFAURE-LACAZE, Examinatrice
Mme Magali BENOIT, Directrice de thèse
Mme Nathalie TARRAT, Co-directrice de thèse

Modélisation de nanoparticules d'or fonctionnalisées pour l'antibiothérapie : étude des relations morphologie stabilité

Xavier Fenouillet, sous la direction de Nathalie Tarrat et Magali Benoit
CEMES/CNRS

18 octobre 2018

Résumé

Les antibiotiques sont des substances chimiques capables de tuer les micro--organismes ou d'empêcher leur reproduction. Des antibiotiques sont synthétisés naturellement par ces mêmes micro-organismes qui se livrent une guerre quotidienne pour le milieu de croissance. Avant même le triomphe de la théorie microbienne (qui postulait que les microbes étaient les responsables de certaines maladies), les humains utilisaient les propriétés des antibiotiques de manière empirique : des recettes d'onguents à base de pain moisi provenant de la Grèce antique et de la Chine féodale destinées à empêcher les blessures de s'infecter le prouvent. C'est ce même phénomène qui permet à Alexander Fleming de découvrir la pénicilline [1] lorsqu'il remarque qu'une contamination par des champignons dans l'une de ses boîtes de Pétri inhibe la croissance des bactéries autour d'elle. Avec la découverte de la pénicilline et la maîtrise de son extraction à l'échelle industrielle, c'est l'âge des antibiotiques qui commence et qui permet de faire reculer des maladies comme la tuberculose, la syphilis, la fièvre typhoïde ou encore la maladie du sommeil. Avec la démocratisation des antibiotiques, c'est l'industrie agroalimentaire qui s'en empare, non seulement pour le traitement préventif des animaux d'élevage mais aussi comme facteur de croissance après qu'il a été remarqué que certains antibiotiques administrés en petite dose au cours de la croissance accélèrent celle-ci [2]. Malgré le fait qu'Alexander Fleming lui même ait, très tôt, prédit que le mauvais usage des antibiotiques mènerait à des souches de bactéries résistantes [1], la mesure du problème n'est pas prise avant longtemps. On estime aujourd'hui que douze millions de tonnes d'antibiotiques [3] ont été relâchés dans la nature depuis leur industrialisation. La multiplication des antibiotiques et leur surutilisation durant les 70 dernières années a conduit à l'apparition de souches résistantes de bactéries à travers le monde et, dans le pire des cas de souches de bactéries résistantes à plusieurs, voire à tous les traitements antibiotiques. Ces bactéries sont qualifiées de MDR pour Multi-Drug Resistant.

Aujourd'hui «*nous pourrions entrer dans une ère où des infections bactériennes simples, auparavant guérissables, seront à nouveau mortelles et où le recours à des soins médicaux courants nécessitant des traitements antibiotiques préventifs, tels que la pose d'une prothèse articulaire ou la chimiothérapie, ne sera plus possible* » selon Erik Solheim, directeur exécutif du Programme des Nations-Unies pour l'Environnement (PNUE). L'OMS estime que d'ici 2050 les MDR seront responsables de la mort de 10

millions d'individus par an [4, 5]. A titre de comparaison, cela correspond à la somme des morts dues au paludisme, au V.I.H. et au cancer aujourd'hui. Les autorités sanitaires des Nations-Unis et de différents pays industrialisés ont lancé des programmes de financement pour stimuler la recherche d'alternatives. En effet, aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été découverte depuis les années 90 pour des raisons économiques (il est difficile de rentabiliser les dépenses engagées dans la recherche et dans la phase de tests pour un nouvel antibiotique par un laboratoire). Un certain nombre d'alternatives sont aujourd'hui envisagées. Parmi celles-ci, la conjugaison d'une molécule d'antibiotique avec une nanoparticule d'or (figure 1) aboutit à des propriétés remarquables dans la lutte contre les MDR avec une efficacité renouvelée pour de plus petites doses et une résistance bactérienne à ce nouveau composé qui semble prendre plus de temps à se mettre en place [6–10].

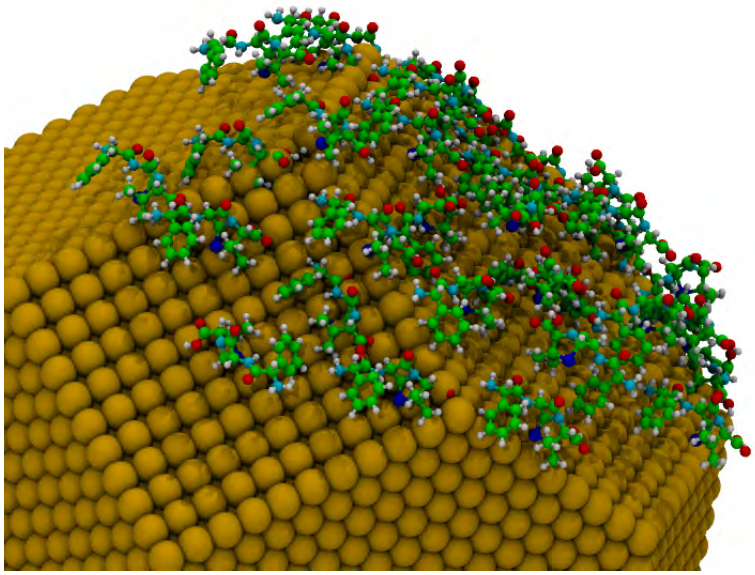

Figure 1 – Illustration non scientifique d'un nanonconjugué

Les informations sur la structure au niveau atomique de ces nanoconjugués sont très parcellaires et doivent être complétées afin d'envisager un design rationnel de ces complexes. La simulation numérique à l'échelle électronique permet d'obtenir des informations structurelles sur l'interface entre l'antibiotique et la nanoparticule d'or. Malheureusement, aujourd'hui, la puissance de calcul disponible ne permet pas d'envisager la simulation du système complet composé de la nanoparticule d'or, des nombreuses molécules d'antibiotique à sa surface ainsi que des molécules composant le solvant ou le milieu physiologique dans lequel elles sont susceptibles d'évoluer. Il devient donc nécessaire de construire un modèle permettant d'étudier à l'échelle électronique l'interface entre la nanoparticule et la molécule.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés au cas particulier d'une nanoparticule d'or conjuguée à la molécule d'ampicilline (noté AuNP@Amp, visible en figure

2), un antibiotique à large spectre permettant de traiter des infections systémiques ou localisées à Gram + et Gram-. C'est un antibiotique de la famille des β-lactames, dérivé de la pénicilline et qui détruit les bactéries en inhibant une enzyme impliquée dans la création de leur paroi (paroi assurant l'intégrité mécanique de la bactérie). Concernant la nature du lien entre la molécule et la nanoparticule, des liaisons covalentes entre le thioéther de la molécule et l'or, ainsi qu'une implication de la fonction amine dans le processus de conjugaison ont été reportées dans la littérature [8, 10]. L'ampicilline sous condition physiologique présente à plus de 99% une structure avec la fonction acide carboxylique déprotonée. Cependant l'oxygène effectue probablement une liaison ionique avec un ion du solvant, ainsi l'ampicilline a été simulée sous deux formes : avec la fonction acide carboxylique déprotonée, et protonée afin de simuler à moindre coût l'indisponibilité de la fonction acide carboxylique.

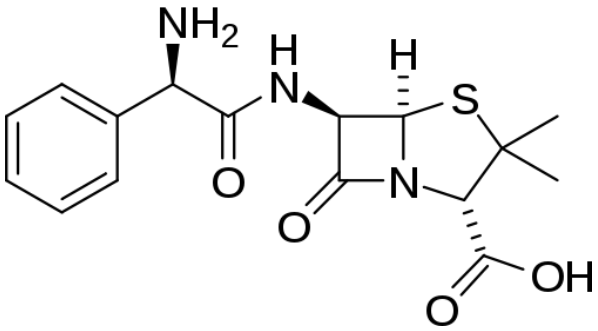

Figure 2 – Molécule d'ampicilline

Dans la littérature, les nanoparticules d'or conjuguées à l'ampicilline ont des tailles allant de 7 à 15 nm et sont de nature cristalline. Le théorème de Gibbs-Wulff [11] permet de prédire la forme d'une nanoparticule cristalline dans le vide en fonction des énergies des surfaces qui la composent. Ainsi, à partir des énergies de surface calculées en DFT, il est possible de simuler la forme d'une nanoparticule d'or dans le vide. Cette forme est visible dans la figure 3. La nanoparticule dans le vide est composée principalement des surfaces Au(111) et Au(100), et de la surface Au(110) dans une moindre mesure.

Du fait de la nature des liaisons chimiques entre la molécule et les surfaces de la nanoparticule d'or, la modélisation du système à l'échelle atomique doit pouvoir tenir compte de sa structure électronique avec une précision suffisante. C'est pour cela que nous avons décidé d'étudier ces nanoconjugués au moyen de la méthode de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT). Les calculs de DFT étant cependant numériquement très coûteux, ils sont limités à l'étude de quelques centaines d'atomes uniquement. Nous avons donc construit un modèle permettant de représenter l'interaction de l'ampicilline avec chacune des facettes de la nanoparticule d'or. Ce modèle consiste en une boîte de simulation rectangulaire à laquelle sont appliquées des conditions aux limites périodiques, contenant 5 couches d'or (représentant une des surfaces Au(100), Au(110) ou Au(111)) et une molécule d'ampicilline (figure 4). Les simulations ont été effectuées

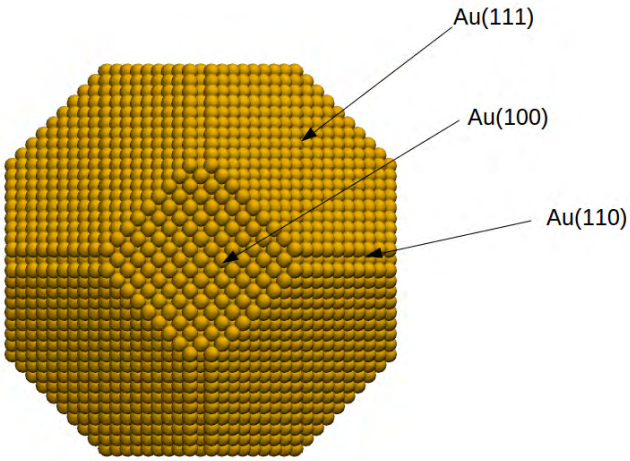

Figure 3 – Polyèdre de Wulff pour l'or (environ 7 *nm* de diamètre)

avec le programme VASP (Vienna Ab Initio Simulation Package) dans l'approximation des pseudopotentiels en utilisant la fonctionnelle optB86b-vdw (fonctionnelle prenant en compte les interactions de van der Waals). Afin de déterminer des trajectoires en température de la molécule sur la surface et de sélectionner ainsi des configurations plausibles comme bases des calculs DFT, des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* ont aussi été effectuées.

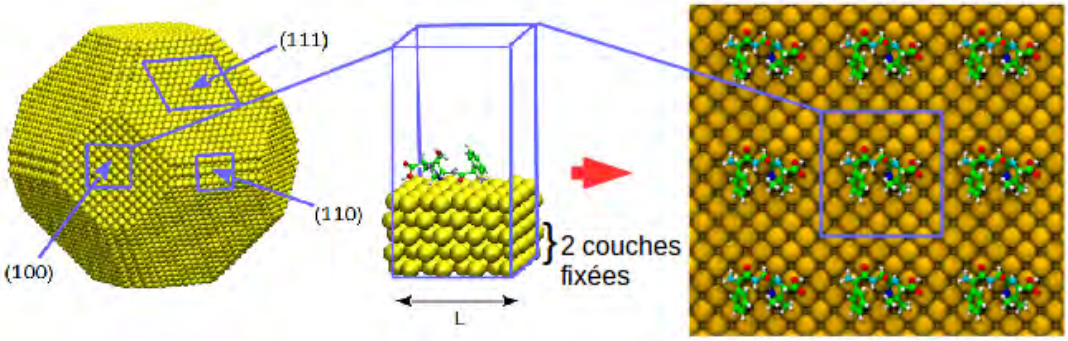

Figure 4 – Schéma représentant le principe de la boite de simulation

En partant de l'étude [12] qui confirme la nature covalente des liaisons entre le soufre, ainsi qu'entre l'azote de la fonction amine, et l'or, l'influence de la concentration d'ampicilline sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111) a été étudiée. L'augmentation de la concentration d'ampicilline à la surface de la nanoparticule correspond à une augmentation (en valeur absolue) de l'énergie d'adsorption (figure 5). C'est la mise en place d'interactions entre les molécules avec l'augmentation de la concentration qui est responsable de cette augmentation, compensant même une baisse d'énergie d'interaction avec la surface. Un cas théorique de concentration extrême avec l'ampicilline

positionnée de manière verticale à la surface via une liaison par la fonction amine a été aussi étudié pour les trois surfaces et les deux états de protonation. Bien que moins stables que la configuration avec les liaisons via le soufre et l'amine, ces configurations présentent une forte énergie d'adsorption là aussi en grande partie due aux interactions entre les molécules.

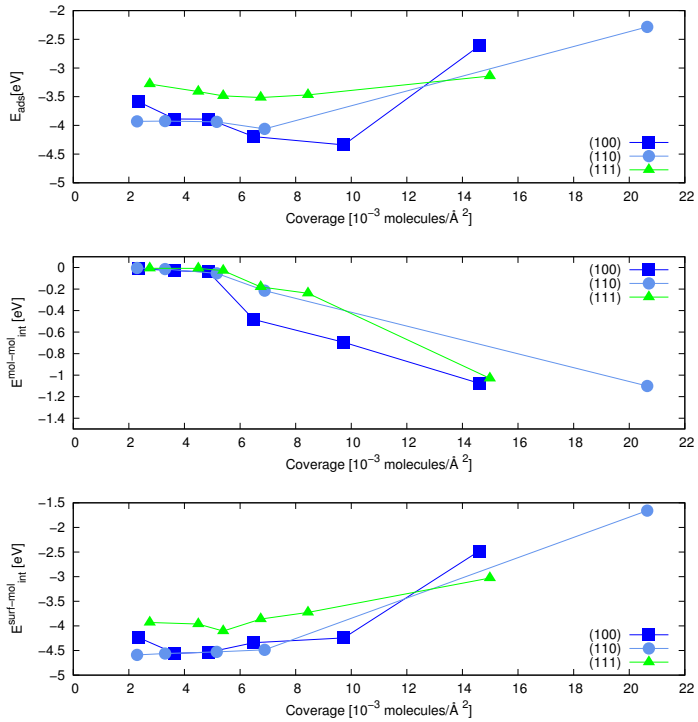

Figure 5 – Energies d'adsorption, d'interaction intermoléculaire et d'interaction avec la surface (en eV) en fonction de la concentration en molécule sur la surface (en molécules/Å^2).

La nature périodique des simulations nous empêche d'accéder à des configurations où les molécules d'ampicilline seraient réparties de manière aléatoire à la surface de la nanoparticule d'or, ou à des configurations présentant une périodicité qui nécessiterait une taille de boite beaucoup plus grande. Afin de s'affranchir en partie de ces limitations, et en utilisant les informations tirées de l'étude sur la concentration, il a été décidé d'étudier le comportement d'un dimère d'ampicilline sur les trois surfaces et pour des taux de couverture similaires à ceux du monomère.

La dimérisation de l'ampicilline dans le vide a été étudiée avec une approche couplant dynamique moléculaire *ab initio* et design rationnel afin de maximiser les interactions entre les molécules, aboutissant à trois structures de dimère présentant des liaisons hydrogènes entre les molécules. Ces dimères sont présentés sur la figure 6.

L'adsorption de ces trois dimères sur les trois surfaces a ensuite été étudiée. La mise en place de liaisons hydrogène, π-stacking et de XH-stacking a conduit pour le dimère de la figure 7 à une adsorption plus stable d'environ 0.2 eV que pour le monomère au même taux de couverture. Cette étude démontre une fois encore que les interactions moléculaires jouent un rôle prépondérant dans la stabilisation de du

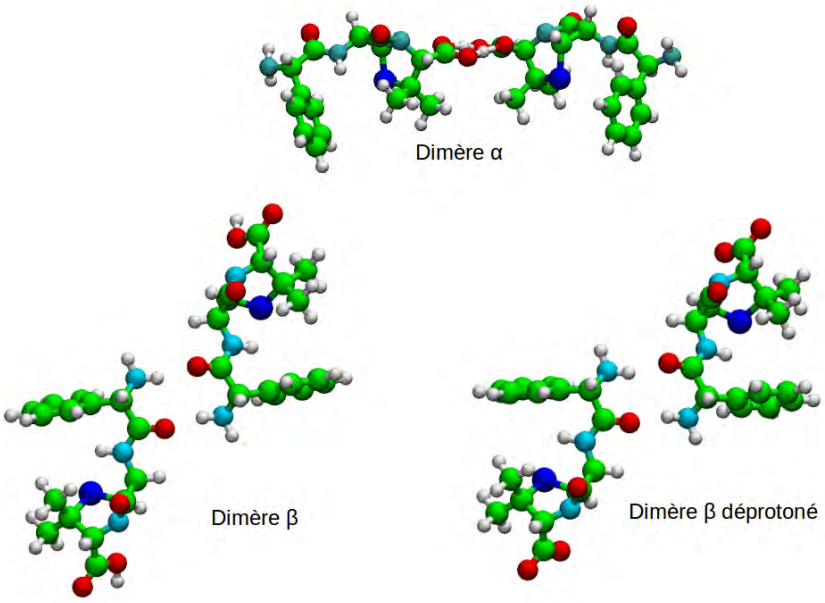

Figure 6 – Dimères d'ampicilline dans le vide issus de la phase de dynamique moléculaire et de design rationnel (C en vert, O en rouge, N en cyan et S en bleu foncé).

système AuNP@Amp. De plus, cette configuration correspond à des concentrations d'ampicilline sur l'or de l'ordre des concentrations évoquées dans une étude expérimentale récente [9]. Dans tous les systèmes étudiés, avec le monomère comme avec le dimère, l'oxygène du cycle β-lactame, site actif vis-à-vis de l'activité antibactérienne, est accessible depuis l'extérieur du nanoconjugué.

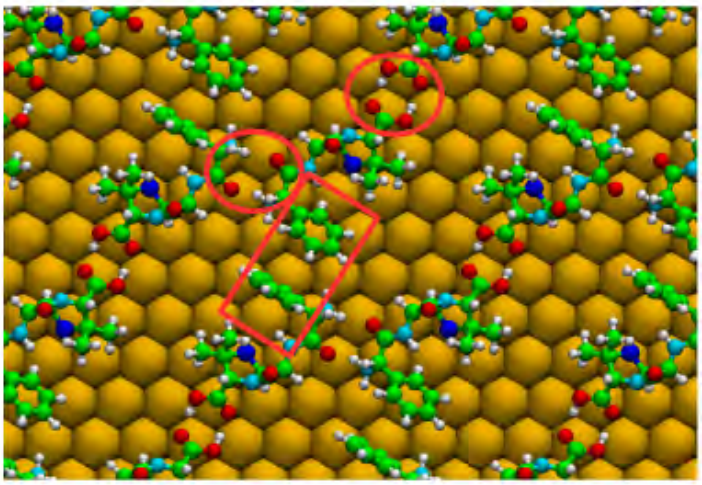

Figure 7 – Structure la plus favorable de celles obtenues pour le dimère sur la surface (C en vert, O en rouge, N en cyan et S en bleu foncé). Le rectangles signalent une interaction de π-stacking et les ronds les quatre liaisons hydrogènes

Dans un deuxième temps, étant donné le coût numérique des études sur des systèmes plus gros (*i.e.* nanoparticule d'or, ampicilline et solvant), il a été décidé de commencer à constituer une base de données du comportement de petites molécules

sur les trois surfaces d'or. Les molécules ont été choisies car elles correspondent à des groupements que l'on retrouve dans la plupart des antibiotiques, à savoir SCH_3, OCH_3, et $NHCH_3$. Ceci a été réalisé de manière systématique en étudiant les positions possibles, les transferts de charges et les énergies d'adsorption correspondants, y compris en présence d'un ou deux adatomes à la surface d'or. Ce travail nous a permis de montrer que sur des surfaces présentant de nombreux sites sous-coordonnés, l'adsorption de OCH_3 et $NHCH_3$ peut être non négligeable par comparaison avec celle de SCH_3.

Par la suite, un modèle empirique permettant de rechercher à moindre coût calculatoire des configurations possibles pour des molécules plus grosses pourra être envisagé. Cette base de données sera, à l'issue de cette thèse, utilisée pour valider le développement d'une méthode de DFT approximée (DFTB) visant à simuler le système dans son ensemble.

Références

[1] S. Tan et Y. Tatsumura. « Alexander Fleming (1881–1955) : Discoverer of penicillin ». *Singapore Medical Journal.* (2015).

[2] E. L. R. Stokstad et T. H. Jukes. « Further Observation on the "Animal Protein Factor" ». *Society for Exprimental Biology and Medecin* 73 (3 1950).

[3] C. Walsh. *Antibiotics : Actions, Origins, Resistance.* ASM Press, Washington D.C., 2003.

[4] W. H. Organisation (). `http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/`.

[5] W. H. Organisation (). `http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/`.

[6] B. Saha, J. Bhattacharya, A. Mukherjee, A. K. Ghosh, C. R. Santra, A. K. Dasgupta et P. Karmakar. « In Vitro Structural and Functional Evaluation of Gold Nanoparticles Conjugated Antibiotics ». *Nanoscale Res Lett* 2 (2007), p. 614–622.

[7] B. Debalina, S. Biswarup, M. Ananda, R. Chitta, P. Santra et Karmakar. « Gold Nanoparticles Conjugated Antibiotics : Stability and Functional Evaluation ». *Nanoscience and Nanotechnology* 2 (2012), p. 4–21.

[8] A. Brown, K. Smith, T. Samuels, J. Lu, S. Obare et M. Scott. « Nanoparticles Functionalized with Ampicillin Destroy Multiple-Antibiotic-Resistant Isolates of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter aerogenes and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus ». *Applied and Environmental Microbiology* 78 (2012), p. 2768.

[9] D. S. Pender, L. M. Vangala, V. D. Badwaik, H. Thompson, R. Paripelly et R. Dakshinamurthy. « A New Class of Gold Nanoantibiotics- Direct Coating of Ampicillin on Gold Nanoparticles Journal = Pharmaceutical Nanotechnology ». 1.2 (2013), p. 126.

[10] Y. E. Hur, S. Kim, J.-H. Kim, S.-H. Cha, M.-J. Choi, S. Cho et Y. Park. « One-step functionalization of gold and silver nanoparticles by ampicillin ». *Materials Letters* 129 (2014), p. 185–190.

[11] G. Wulff. « Zur Frage der Geschwindigkeit des Wachstums und der Auflösung der Krystallflagen ». *Zeitschrift für Krystallographie und Mineralogie* 34 (19001), p. 449–530.

[12] N. Tarrat, M. Benoit, M. Giraud, A. Ponchet et M. J. Casanove. « The gold/ampicillin interface at the atomic scale ». *Nanoscale* 7 (34 2015), p. 14515–14524.

Table des matières

1 Introduction Bibliographique **15**

1.1 Aperçu historique et sociétal de la découverte des micro-organismes jusqu'à l'antibiorésistance . . . 15

1.1.1 La théorie microbienne . . . 15

1.1.2 L'antibiothérapie . . . 21

1.1.3 L'antibiorésistance . . . 27

1.2 Mécanismes biologiques liés à l'antibiothérapie et à l'antibiorésistance . 32

1.2.1 Biologie des bactéries . . . 32

1.2.2 Mécanismes d'action des antibiotiques . . . 39

1.2.3 Mécanismes de résistances . . . 44

1.2.4 Solutions alternatives envisagées . . . 48

1.3 Les nanoparticules de métaux nobles . . . 51

1.3.1 Une brève histoire des nano-objets . . . 51

1.3.2 Les nanoparticules de métaux nobles dans l'antibiothérapie : un comparatif en faveur de l'or . . . 54

1.4 Le nanoconjugué or-ampicilline (AuNP@Amp) . . . 57

1.4.1 La nanoparticule d'or . . . 57

1.4.2 La molécule d'ampicilline . . . 60

1.4.3 Le nanoconjugué or-ampicilline . . . 61

1.4.4 Vers l'optimisation de nanoconjugués . . . 64

2 Méthodes **79**

2.1 Introduction 79

2.2 Rappels de chimie quantique 79

2.2.1 Equation de Schrödinger 79

2.2.2 Approximation de Born-Oppenheimer 81

2.2.3 Principe variationnel 81

2.2.4 Approximation des particules indépendantes et méthode de Hartree-Fock 82

2.2.5 Les bases 84

2.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) 86

2.3.1 Le modèle de Thomas-Fermi, un précurseur de la DFT 86

2.3.2 Théorèmes de Hohenberg et Kohn 88

2.3.3 L'ansatz de Kohn et Sham 89

2.3.4 Les fonctionnelles d'échange et corrélation 91

2.3.5 Résolution numérique des équations de Kohn-Sham 93

2.4 Systèmes périodiques 94

2.4.1 Cristaux : symétrie et périodicité 94

2.4.2 Théorème de Bloch et points k 94

2.4.3 Périodicité pour des systèmes non cristallins 95

2.4.4 Les pseudopotentiels 96

2.5 La dynamique moléculaire 97

2.5.1 Concepts généraux 97

2.5.2 Ensembles thermodynamiques 98

2.5.3 Intégrateurs 100

2.5.4 Dynamique moléculaire classique 101

2.5.5 Dynamique moléculaire *ab initio* 102

2.6 Mise en pratique du logiciel VASP 103

2.6.1 Modèle 103

2.6.2 Paramètres de simulation 105

2.7 Conclusion 105

3 Rôle des interactions intermoléculaires dans la stabilisation des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline 111

3.1 Modèles 111

3.1.1 Surfaces d'or 111

3.1.2 Ampicilline 112

3.1.3 Paramètres des simulations 112

3.2 Modes d'adsorption d'un monomère isolé 113

3.2.1 Résultats principaux 113

3.2.2 Discussion 115

3.3 Adsorption d'un monomère en fonction du taux de couverture 116

3.3.1 Description des systèmes 116

3.3.2 Définition des énergies 117

3.3.3 Résultats et discussion 118

3.4 Dimérisation de l'ampicilline 128

3.4.1 Description des systèmes 128

3.4.2 Définition des énergies 129

3.4.3 Résultats et discussion 129

3.5 Adsorption des dimères d'ampicilline sur les surfaces d'or 134

3.5.1 Description des systèmes 134

3.5.2 Définition des énergies 135

3.5.3 Résultats et discussion 136

3.6 Rôle des interactions intermoléculaires dans la stabilisation des nano-antibiotiques 139

3.7 Discussion autour du mécanisme d'action biologique des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline 142

3.8 Conclusion 143

4 Adsorption comparée sur l'or du méthylthiolate, du méthanolate et de la méthylamine 149

4.1 Introduction 149

4.2 Quelques conventions pour la lecture de ce chapitre 150

4.3 Etat de l'art 153

4.3.1 Les thiols et leur adsorption sur l'or 153

4.3.2 Les méthoxys et leur adsorption sur l'or 159

4.3.3 Les amines et leur adsorption sur l'or 160

4.4 Méthode 161

4.4.1 Paramètres des simulations 161

4.4.2 Définition des énergies 162

4.4.3 Nombre de coordination généralisé 162

4.5 Résultats 164

4.5.1 Description des adsorbats 164

4.5.2 Analyse énergétique 170

4.5.3 Transferts de charge 176

4.5.4 Analyse structurale 176

4.6 Comparaison du comportement de SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ 183

4.7 Conclusion 185

4.8 Perspectives 185

Chapitre 1

Introduction Bibliographique

1.1 Aperçu historique et sociétal de la découverte des micro-organismes jusqu'à l'antibiorésistance

1.1.1 La théorie microbienne

Théorie microbienne : «*La théorie microbienne, également appelée « théorie pathogénique » ou « théorie des germes », est une théorie proposant que de nombreuses maladies sont causées par des micro-organismes.* »
Micro-organisme : «*Être vivant microscopique tel que les bactéries, les virus, les champignons unicellulaires (levures), et les protistes. (Appelés autrefois microbes, les micro-organismes jouent un rôle essentiel dans les cycles écologiques, mais certaines espèces sont pathogènes.)* »

Il existe des traces très anciennes des premières **théories microbiennes** (par opposition aux théories de générations spontanées des maladies) remontant bien avant l'antiquité tel que l'Atharva-Véda, recueil de textes sacrés hindous datant d'environ 1300 avant JC et présentant les responsables de maladies comme des «agents extérieurs» (le yatudhānya, le kimīdi, le krimi, le durnama par exemple) contre lesquels les athārvans (ou ceux qui vivent selon l'Arthava-Véda) peuvent lutter à l'aide de drogues [1].

C'est une théorie extrêmement avancée pour l'époque et, bien qu'elle ait survécu en partie à travers les textes indiens suivants et notamment les Purāna (textes composés entre 400 et 1000 avant JC traditionnellement réservés aux femmes qui n'avaient pas accès aux Védas), elle est progressivement perdue pour être remplacée par la théorie

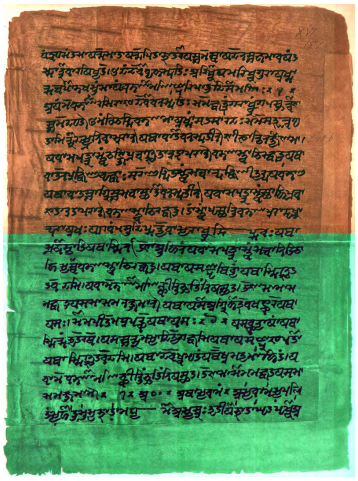

Figure 1.1 – Une page de l'Arthava-Veda Samitha

des humeurs qui survivra jusqu'à l'antiquité (popularisée par le *Corpus Hypocratique* : ensemble d'une soixantaine de livres attribués au médecin grec Hypocrate mais dont les textes sont probablement le produit de ses étudiants et adeptes [2]). La théorie des humeurs est l'une des bases de la médecine antique. Selon cette théorie, le corps est constitué des quatre éléments fondamentaux, l'air, le feu, l'eau et la terre, possédant quatre qualités : chaud ou froid et sec ou humide. Ces éléments, qui doivent coexister en équilibre au sein du corps, permettent la définition des sautes d'humeur : petites déviations par rapport à l'équilibre ; et des maladies physiques comme psychiques : déviations importantes. L'action thérapeutique doit alors rétablir l'équilibre. Cette théorie est en partie à l'origine du concept de saignée, cher aux médecins du Moyen-Age, qui par là évacuent la «mauvaise humeur» du patient.

Figure 1.2 – Représentation d'une consultation médicale et d'une saignée. Gauche : 480-470 av. JC (Vase Aryballe Peytelle, Musée du Louvre). Droite : vers 1285 (Sloane 2435, British Library de Londres).

Il faut attendre 36 av. JC pour voir apparaître la première formulation d'une théorie microbienne dans le monde occidental. C'est Marcus Terentius Varro (116 - 27 av. JC), écrivain, savant et chevalier romain qui, le premier, dans ses manuscrits «*Rerum Rusticarum Libri Tres* » (connu en français sous le nom de «*L'économie rurale*

») [3] mentionnera des êtres invisibles à l'oeil nu, des miasmes, responsables selon lui des maladies causées par l'installation d'une ferme trop près d'un marais : «*Crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, et per aera intus in corpus per os ac nares perveniunt atque efficiunt difficilis morbos*» ce qui se traduit en français par : «*Il existe des créatures, qu'on ne peut voir à l'oeil nu, et qui peuvent pénétrer le corps par la bouche ou les yeux et créer de graves maladies.*»

Malgré la théorie de Varro, il faut attendre le XVIe siècle pour voir ressurgir un embryon de théorie microbienne en Occident. C'est le médecin, philosophe et poête humaniste Girolamo Fracastoro (1478 - 1553) qui formule pour la première fois une théorie de la contagion en 1546 dans son ouvrage «*De contagione et contagiosis morbis*» (de la contagion et des maladies) où il distingue trois modes de transmission. Le mode direct par contact avec un individu malade, le mode indirect via un objet et celui "à distance" dû aux prédispositions biologiques du patient. Ces modes de transmission ont comme vecteurs des «*seminaria contigionis* ». Selon la formulation de Girolamo Fracastoro, ces seminaria contigionis sont des «*combinaisons fortes et visqueuses ayant pour l'organisme une antipathie tant matérielle que spirituelle*» [4]. Pour Girolamo Fracastoro, ces organismes doivent être invisibles à l'oeil nu et capables de reproduction pour infecter les organismes. C'est une idée révolutionnaire pour l'époque. On notera pour la postérité que le nom syphilis donné à la maladie provient d'un poème de Girolamo intitulé «Syphilis »[5], dans lequel il décrit les symptômes de la maladie ainsi que le mode de transmission supposé.

Bien que cette formulation soit instinctive et pour le moins teintée du mysticisme de l'époque, elle va lancer un courant de recherche des mécanismes de la contagion qui ne cessera plus. On peut citer par exemple la publication d'un médecin français se référant à la peste de Château-Gontier en 1626 et 1627, André Joubert, qui écrira : «*on a découvert que la contagion ne vient que de la fréquentation des gens pestiférés avec les autres habitants, et non de la contagion de l'air*» [6].

En 1658, le savant jésuite allemand Athanasius Kircher (1602 - 1680) publie son «*Scrutinium Pestis*». Il a observé avec un microscope de son invention le sang de pestiférés et identifié des «*animalcules*» ou «*vers*» qu'il tient pour responsables de la maladie. Encore une fois l'intuition était parfaitement correcte, mais on sait aujourd'hui qu'avec le grossissement du microscope optique utilisé, Kircher a probablement observé des globules blancs et rouges et non pas le bacille de la peste Yersinia pestis [7]. Il est aussi le premier à proposer des mesures d'hygiène pour limiter la propagation, comme la quarantaine, la protection des voies respiratoires par un masque ainsi que la crémation des vêtements portés par les pestiférés [8].

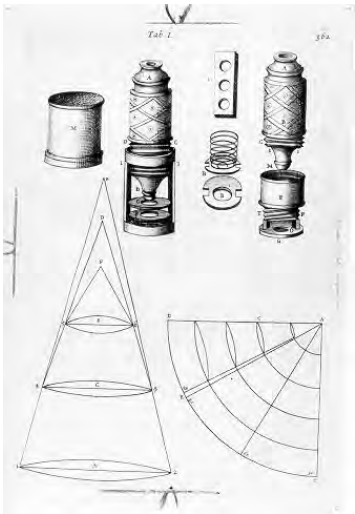

Figure 1.3 – Schéma du microscope inventé par Kircher tiré de son «*As Magna Lucis*»[9].

Simultanément, le hollandais Antoni van Leeuwenhoek (1632 - 1723) met au point ce que l'on considère comme le premier microscope optique. Avec un grossissement bien supérieur à ses prédécesseurs, ce microscope permet à van Leeuwenhoek d'observer la trame des draperies dont il fait commerce. C'est son intérêt annexe pour la biologie qui le pousse à observer des échantillons de provenances variées : matières fécales, mousse de bière, tarte dentaire etc. Il commence une correspondance avec la Royal Society de Londres dans laquelle il décrit avec précision ses observations d'insectes et d'animacules [10], qui seront (beaucoup) plus tard rebaptisés bactéries.

Figure 1.4 – Reproduction récente du microscope inventé par van Leeuwenhoek [11]

Les travaux d'Antoni van Leeuwenhoek sont considérés comme le socle fondateur de la microbiologie et de la biologie cellulaire. Malheureusement, le microscope de van Leeuwenhoek est difficile à utiliser. Il fatigue les yeux et utilise des lentilles très compliquées à produire pour l'époque. Ce qui explique que, malgré l'enthousiasme suscité par ses travaux, aucun développement important de cette discipline ne se fera avant une centaine d'années.

A ce stade de la connaissance humaine des mécanismes de l'infection et de la transmission se pose la question de la provenance des micro-organismes. L'abiogénèse, ou

génération spontanée, est la thèse communément admise. Elle est notamment défendue par le prêtre catholique et biologiste John Needham (1713 - 1781), qui stipulait «*qu'il existe une force génératrice de vie inhérente à certaines matières inorganiques qui permet la génération de micro-organismes pour peu qu'elle ait suffisamment de temps*» [12]. Cependant, le français Nicolas Andry de Boisregard (1658 - 1742) ayant entendu parler du microscope de van Leeuwenhoek l'utilise pour démontrer l'une de ses intuitions : les vers responsables de nombreuses afflictions chez l'homme ne se génèrent pas spontanément mais sont transportés dans l'organisme sous forme d'oeufs ou de larves [13]. Il identifiera plus de 700 espèces de parasites. Il est aujourd'hui considéré comme le père de la parasitologie. C'est quelques années plus tard et en utilisant ce même microscope que l'italien Lazzaro Spallanzani (1729 - 1799) met à mal la théorie de la génération spontanée des micro-organismes. En effet, Spallanzani démontre que si un vase est fermé et le contenu porté à ébullition suffisamment longtemps puis maintenu fermé, il n'y a pas de régénération des micro-organismes [12].

C'est au tout début du XIXe siècle qu'un autre italien, le biologiste Agostino Bassi (1773 - 1856), en étudiant une maladie propre aux insectes (le «mal del segno », aujourd'hui identifié comme la muscardine) qui ravage les élevages de vers à soie, a l'intuition que la poudre blanche qui recouvre les chenilles après leur mort est en fait un champignon. Il lui faudra 25 ans pour prouver sa théorie et écrire «*Del mal del segno, calcinaccio o moscardino*» en 1835. Sur la base de ses travaux, il émet l'hypothèse que de nombreuses pathologies animales ou végétales sont dues à des micro-organismes pathogènes, précursant ainsi fortement les travaux de Louis Pasteur dont la légende raconte qu'il avait dans son bureau un portrait de Bassi ainsi que de Spallanzani.

Figure 1.5 – Cafard recouvert du champignon responsable de la Muscardine *Beauveria bassiana.*

En 1847, l'obstétricien hongrois Ignace Philippe Semmelweis (1818 - 1865) s'interroge sur la forte incidence de décès chez les femmes ayant accouché dans l'hôpital général de Vienne, contrairement aux femmes ayant accouché dans une autre clinique. Il identifie la cause des décès comme étant la fièvre puerpérale. Il démontre par la suite que cette fièvre est due à une infection transmise par les médecins qui avaient souvent pratiqué une autopsie avant d'aider ces femmes à accoucher, alors que dans l'autre clinique les femmes étaient assistées par des sages-femmes lors des accouchements. Malgré le scepticisme de ses contemporains et les attaques parfois violentes de ses confrères, il

parvient à ramener la mortalité à un taux normal en obligeant les médecins de son hôpital à se laver les mains entre chaque intervention. Le taux de mortalité dû à la fièvre puerpérale à l'hôpital général de Vienne passe de 18% à 2.2% sous sa direction [14].

Au XIXe siècle, c'est en s'opposant à Félix-Archimède Pouchet (1800 - 1872), partisan de la théorie de l'abiogénèse, que Louis Pasteur (1822 - 1895) (portrait en figure 1.6) met au point l'expérience qui va lui permettre de définitivement clore les controverses autour de la nature de l'apparition des micro-organismes. Son expérience consistait en l'étude de quatre flacons : le premier servant de témoin, le deuxième étant stérilisé puis hermétiquement fermé, le troisième étant stérilisé puis laissé ouvert, le dernier quant à lui étant stérilisé et son col courbé à la flamme et laissé ouvert (figure 1.7). Le premier et troisième flacon voient le développement de micro-organismes là où les flacons deux et quatre ne voient pas de développement. C'est la victoire pour Pasteur dans le débat qui l'opposait à Pouchet et le triomphe de la théorie microbienne. De plus, en penchant le quatrième flacon et en faisant entrer le liquide en contact avec le siphon il démontre la réapparition de micro-organismes et propose ainsi l'air comme vecteur de contagion. Il confirmera plus tard cette théorie en étudiant le développement de micro-organismes dans des flacons d'abord stérilisés puis ouverts à différentes hauteurs. Il démontrera aussi que ces mêmes micro-organismes sont responsables de la péremption des denrées alimentaires et du pourrissement de la matière organique. Il obtient le prix Alhumbert en 1862 pour ses travaux. En plus de ces travaux permettant d'exclure la génération spontanée, Louis Pasteur fut le père de l'immunologie avec l'invention du premier vaccin contre la rage mais il s'agit ici d'une autre histoire...

Figure 1.6 – Louis Pasteur. Source : Institut Pasteur

C'est avec l'identification des responsables des infections humaines et animales (une fraction des micro-organismes appelée les bactéries) que la lutte a pu commencer.

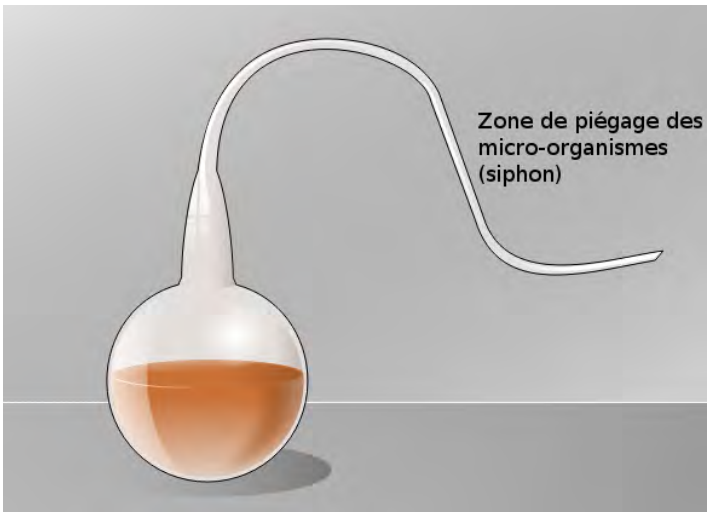

Figure 1.7 – Flacon en col de cygne

1.1.2 L'antibiothérapie

Antibiotique : «*substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective* »

On retrouve les premières traces d'antibiothérapie bien avant l'avènement de la théorie microbienne en Occident. Ainsi on retrouve des recettes de pâtes de pain moisies destinées à soigner des blessures infectées en Chine féodale ainsi que dans la Grèce antique. Les micro-organismes responsables de ces moisissures produisent des substances mortelles pour les autres micro-organismes : c'est donc la compétition pour le milieu qui est le moteur de la synthèse de molécules antibiotiques par les bactéries. En effet, des traces d'antibiotique (la tétracycline) d'origine inconnue ont été retrouvées sur des restes humains datant de l'Égypte romaine ainsi que sur des os en Nubie vieux d'environ 2000 ans [15, 16], suggérant que ces peuples avaient découvert empiriquement l'efficacité de certains micro-organismes pour en tuer d'autres.

Vers la fin du XVIIIe siècle, et au début du XIXe, la tuberculose, la fièvre typhoïde, la blennorragie et la syphilis se répandent comme une traînée de poudre et font des ravages en Europe. Par conséquent, de nombreuses expérimentations sont tentées pour soigner les malades infectés, notamment avec l'utilisation de métaux lourds en injection (du mercure, puis du platine, de l'or et du vanadium pour le remplacer), ainsi que de salsepareille et d'antimoine dans des traitements qualifiés d'antiphlogistiques [17]. Bien qu'atténuant un peu les symptômes, les effets secondaires de ces injections sont souvent pires que la maladie : neuropathie, insuffisance rénale, ulcère buccal et perte de dents. Ces effets secondaires donneront à propos de la syphilis un adage bien connu en Angleterre : «*A night with Venus, A lifetime with mercury*».

Sir Joseph Lister (1827 - 1912), chirurgien anglais, découvre en 1865 la théorie des germes de Pasteur, dont il deviendra l'ami et l'admirateur. Après avoir lu dans un journal d'hygiène publique que l'utilisation d'acide phénique dans les lieux d'épandage des eaux usées supprime les odeurs et permet au bétail se trouvant autour de paître sans risque, il décide, contre l'avis de ses collègues, de traiter la fracture ouverte d'un patient du nom de Charles Cobb [18] par de simples bandes de gazes imbibées d'acide phénique (là où le traitement de l'époque consistait en l'amputation, avec une mortalité de l'ordre de 40%). Son patient guérit au bout de trois mois. Par la suite, Lister parvient à réduire la mortalité (due aux complications d'opérations chirurgicales) dans sa clinique de 60% à 15% et à faire disparaître les fléaux du monde chirurgical de l'époque : pyohémie (septicémie à abcès), érysipèle (affection bactérienne de la peau) et gangrène. Il est aujourd'hui considéré comme le père de l'asepsie en chirurgie.

C'est en 1905 que Fritz Richard Schaudinn (1871 - 1906) et Erich Hoffmann (1858 - 1969), respectivement zoologiste et dermatologiste découvrent la bactérie responsable de la syphilis qu'ils appellent "*Spirochaeta pallida*" (aujourd'hui appelée "*Treponema pallidum*") [19] de part son apparence spiralée dont une image récente est visible en figure 1.8.

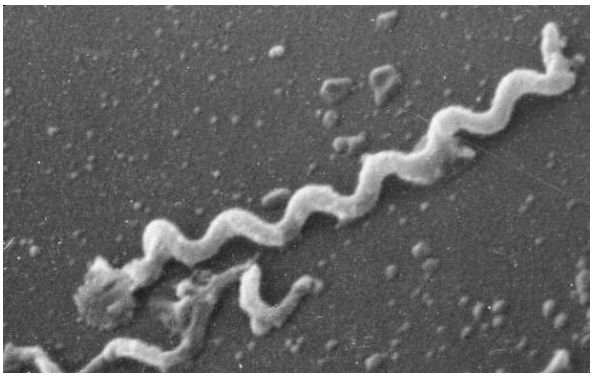

Figure 1.8 – Bactérie Treponema pallidum (anciennement Spirochaeta pallida) responsable de la Syphilis [20]

L'identification de la bactérie responsable de la syphilis mène à l'expérimentation de plusieurs composés à base d'arsenic, peu concluants du fait de leur toxicité mais qui finit par un succès avec le composé testé par le docteur Paul Ehrlich et son assistant japonais Sahachiro Hata, le dioxy-diamino-arsenobenzol-dihydrochloride [21], qui permet d'empêcher la multiplication de *Spirochaeta pallida*, permettant ainsi à l'organisme de s'en débarrasser et qui vaudra à son créateur le prix Nobel de médecine en 1908 [1]. Le

1. Bien que n'ayant pas de rapport direct avec l'antibiothérapie il m'a paru intéressant ici, pour l'intelligence de l'idée, de parler de la découverte du médecin australien Julius Wagner-Jauregg (1857 - 1940) qui va avoir l'idée de traiter la syphilis par maladie antagoniste. Il inocule à ses patients la Malaria qu'il traite ensuite à la quinine. C'est la première pyrothérapie. La syphilis est détruite par l'élévation de température du corps due à la fièvre de la Malaria. Le prix nobel lui sera remis pour cette invention en 1927.

salvarsan, nom commercial de cette molécule, est aussi le premier traitement efficace contre la maladie du sommeil, dont le parasite est transmis par la mouche tsé-tsé et qui fut responsable de millions de morts au tout début du XXe siècle en Afrique.

C'est à cette période qu'Alexander Fleming (portrait en figure 1.9), microbiologiste, médecin et pharmacien écossais, par ce qu'on peut qualifier de "hasard inspiré", va remarquer qu'une colonie de champignons s'étant subrepticement glissée dans une boite de culture de staphylocoques en a inhibé la croissance [22]. Ce champignon porte le nom de *Penicillium notatum*. Cependant Fleming n'arrive pas à isoler la substance responsable.

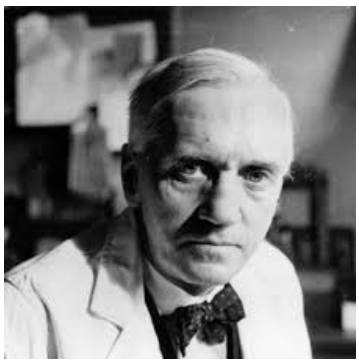

Figure 1.9 – Alexander Fleming [23].

Gerhard Johannes Paul Domagk (1895 – 1964), bactériologiste allemand, emboîte le pas à Paul Ehrlich et s'intéresse aux propriétés bactéricides de colorants. Il découvre l'efficacité d'une famille de composés du nom de sulfonamidochrysoïdine, première molécule que l'on puisse qualifier d'antibiotique qui fut synthétisée par Josef Klarer (1898 - 1953) et Fritz Mietzsch (1896 - 1958). Il soignera avec succès sa propre fille d'une infection de streptocoque qui la sauve d'une amputation du bras. Le prix Nobel de médecine lui sera attribué en 1939 mais il sera empêché d'aller le recevoir en Suède par la Gestapo, échaudée par l'attribution du prix Nobel de la paix en 1935 à Carl von Ossietzky qui était un grand opposant au régime.

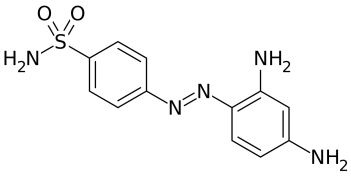

Figure 1.10 – Représentation du sulfonamidochrysoïdine, ou Prontosil (de son nom commercial), premier antibiotique synthétisé en quantité industrielle.

Pendant ce temps, aux Etats-Unis, un français, le docteur René Dubos (1901 - 1982) fait une découverte capitale, bien qu'oubliée par les livres d'histoires. Il remarque qu'une bactérie présente dans le sol est capable d'inhiber la reproduction de pneumocoques [24]. En 1939, il parvient à isoler la gramicidine qui permet de détruire toute une famille de bactéries : les bactéries gram-positives (la description de la famille des bactéries gram positive peut être lue dans la section sur la biologie des bactéries). Malheureusement, avec l'arrivé des sulfonamides et leur efficacité, ses travaux sont occultés. C'est le premier antibiotique **naturel** isolé par l'homme.

Il faut attendre 1940 pour qu'Howard Florey (1898 - 1968) et Ernst Boris Chain (1906 - 1979), respectivement australien et allemand, réussissent à isoler la substance de la découverte de Fleming [25]. Ils parviennent à extraire une quantité infime de ce qu'ils appellent la pénicilline. Cette substance démontre une efficacité extraordinaire chez la souris en détruisant les pneumocoques mais possède le défaut d'être très difficile à produire. Ils obtiendront tous trois le prix Nobel de médecine pour cette découverte en 1945.

Ce sont les capacités industrielles du nouveau monde qui vont venir au secours de la vieille Europe fatiguée par la guerre. Howard Florey demande de l'aide aux Etats-Unis [26] et décide de chercher une source plus performante de production de pénicilline. Il se fait donc envoyer des échantillons de moisissures du monde entier mais cherche aussi activement des sources localement. Il découvre une nouvelle bactérie (grâce au melon recouvert de moisissures qu'une des secrétaires du laboratoire du nom de Mary Hunt [2] va remarquer au marché), il s'agit de Penicillium chrysogenum qui produit deux cents fois plus de pénicilline que la levure découverte par Fleming. Les laboratoires Pfizer possédant une grande expérience dans la culture de levures et la fermentation en cuve parviennent à mettre au point un procédé industriel d'isolation de la pénicilline. C'est une révolution et ce médicament permet de protéger les soldats des infections après les blessures. La pénicilline débarque en Europe en même temps que les américains et se démocratise. L'histoire retiendra que Winston Churchill lui même sera sauvé d'une pneumonie en 1943 par cette molécule et l'intervention de son médecin, changeant probablement directement le destin du monde. En réalité, il fut probablement sauvé par les sulfonamides, mais leur origine étant allemande, on parla de pénicilline [27].

Par la suite, au vu des résultats extraordinaires obtenus avec la pénicilline, des recherches intensives sont menées pour découvrir et isoler d'autres molécules aux propriétés bactéricides. Ainsi Selman Waksman (1888 - 1973), microbiologiste à l'université américaine Rutgers et spécialiste de la microbiologie des sols et plus particulièrement

2. Pour l'anecdote, Mary Hunt fut surnommée Moldy Mary au vu du nombre de fruits pourris qu'elle ramena au laboratoire.

des interactions entre micro-organismes, utilise ses connaissances pour isoler des agents antibactériens et notamment l'actinomycine et la streptothricine. Ces deux substances s'avérèrent trop toxiques pour être utilisées (bien que l'actinomycine serve par la suite à des traitements de chimiothérapie). Son groupe de recherche publie en 1944 «*Streptomycin : a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram Positive and Gram Negative Bacteria*»[28] après que Albert Shatz, étudiant de Selman Waksman ait découvert et isolé la streptomycine, première substance active contre la tuberculose. Waksman obtiendra seul le prix Nobel de médecine en 1952. Cette molécule fait grandement baisser la mortalité (d'un facteur mille) due à la tuberculose mais possède de graves effets secondaires. La substance est nocive pour les cellules de la cochlée (organe interne de l'oreille) : elle entraîne vertiges et surdité.

En 1945, Benjamin Minge Duggar (1872 - 1956), un botaniste qui travaille pour la compagnie Lederle, découvre le premier antibiotique de la nouvelle famille des tétracyclines [29]. C'est à partir de ce moment là, et par un concours de circonstances, que l'usage des antibiotiques ne s'est pas limité à un usage thérapeutique. En 1948, Robert Stokstad et Thomas Jukes, nutritionniste et biochimiste, eux aussi employés de la compagnie Lederle, avaient pour mission de développer une protéine pour la croissance accélérée des animaux d'élevage. Initialement travaillant avec la vitamine B12 supposée accélérer la croissance, ils eurent l'idée d'utiliser les restes cellulaires de l'industrie d'extraction de la tétracycline (donc effectuée par leur compagnie) pour leur haute teneur en vitamine B12. Les poulets ayant reçu de la vitamine B12 de provenance bactérienne grossirent de 24% de plus que les poulets ayant reçu de la vitamine provenant d'extraits de foie, indiquant que les restes de tétracycline contenus dans le matériel bactérien avaient un effet positif sur la croissance [30]. C'est ainsi que débuta l'utilisation des antibiotiques dans l'élevage animal, non pas comme un agent thérapeutique mais comme une manière d'augmenter les rendements.

En 1947 le chloramphenicol est isolé par David Gottlieb (1911 - 1982) à partir de souche de *Streptomyces venezuelae*. C'est le premier antibiotique à être synthétisé industriellement à grande échelle. Doté d'effets secondaires pouvant être très graves (anémie aplasique), son utilisation est interdite en France depuis 1994.

L'érythromicine, représentante d'une nouvelle classe d'antibiotique, les macrolides (portant leur nom car ce sont de grosses molécules par rapport aux autres antibiotiques), est découverte en 1952 par Abelardo Aguilar (1906 - 1993) un scientifique philippin, à partir d'une souche de bactéries du sol : Streptomyces erythraeus. Abelardo Aguilar fut dépossédé de sa découverte par sa compagnie (Eli Lilly) et il mourut dans la pauvreté en 1993 [31].

C'est au sein de la même compagnie que le chimiste organicien E. C. Kornfield, reçut un échantillon de terre provenant de Borneo envoyé par un de ses amis missionnaires contenant une souche de Streptomyces orientalis produisant un antibiotique de

la famille des glycopeptides : la vancomycine [32].

En 1962, le premier membre de la famille des quinolones est découvert par George Lesher (1926 - 1990). C'est une impureté (l'acide nalidixique) obtenue lors de la production de chloroquine contre la malaria et qui s'avère avoir des propriétés antibactériennes.

C'est en 1963 qu'est synthétisée l'ampicilline, antibiotique de la famille des β-lactames, par F. R. Batchelor, F. P. Doyle, J. H. C. Nayler, et G. N. Rolinson [33]. C'est le premier antibiotique de la famille des pénicillines à être efficace contre les bactéries Gram -. L'ampicilline est aussi plus résistante face aux acides de l'estomac et peut donc être administrée oralement.

Les sulfonamides, suivis par la pénicilline, la streptomycine et la tétracycline sont les quatre substances pionnières de la lutte contre les bactéries au XXe siècle. Durant la seconde moitié de ce siècle de nombreux antibiotiques seront découverts (chronologie visible en figure 1.11). C'est, semble-t-il, la fin d'un long combat pour l'humanité. La recherche de nouvelles familles d'antibiotiques devint très peu rentable à partir des années 80. Cependant les populations bactériennes montrèrent petit à petit des signes de résistance face à toutes les molécules connues.

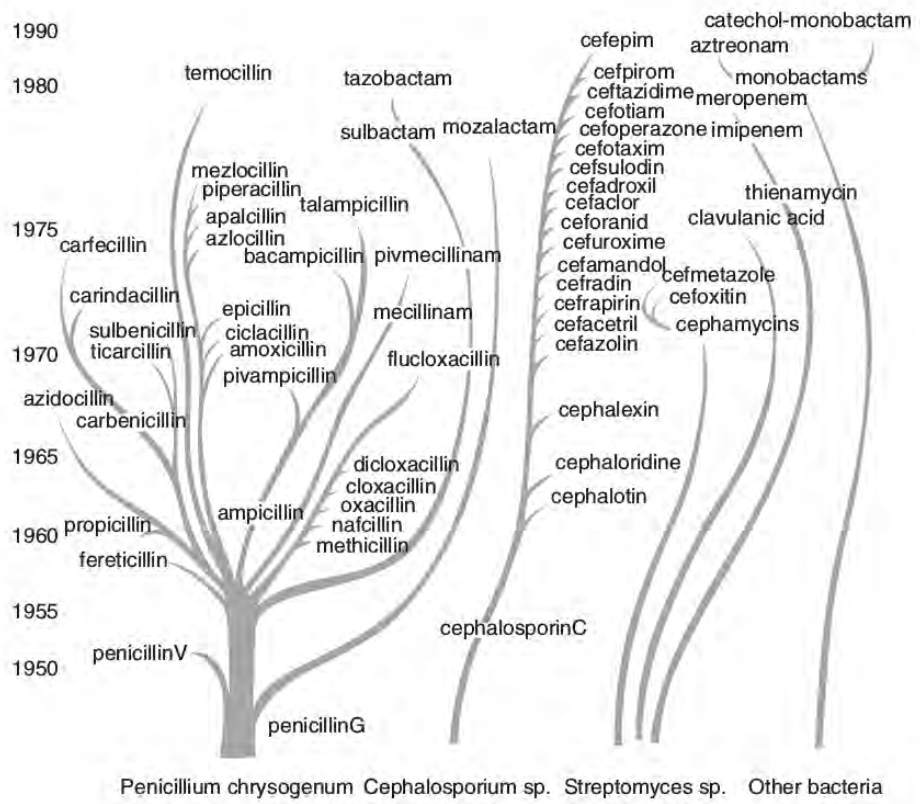

Figure 1.11 – Chronologie non exhaustive de la découverte d'antibiotiques depuis la pénicilline [34].

1.1.3 L'antibiorésistance

Antibiorésistance :« *capacité des bactéries à résister à l'action des antibiotiques* »

Apparition des résistances

Il est important, avant d'aborder l'histoire des résistances, de préciser quelques faits. Les antibiotiques étant à l'origine des substances naturelles produites par des micro-organismes afin d'en détruire d'autres, il est tout à fait normal que ces mêmes micro-organismes aient développé des mécanismes de résistance par le biais de la sélection naturelle. L'apparition de résistances n'est donc pas causée par l'humain, mais est la **conséquence de la lutte pour coloniser le milieu que se livrent les micro-organismes**. Ainsi, les bactéries possèdent des capacités intrinsèques pour se protéger *de facto*. Par contre, l'étendue de la sélection subie par les populations de micro-organismes (ou *pression sélective*) est aujourd'hui directement liée à l'activité humaine.

On estime que, depuis leur invention, 1 million de tonnes d'antibiotiques a été utilisé, dont 50% destinés à l'élevage animal, et que la seule consommation humaine aux Etats-Unis est de 12 500 tonnes par an [35]. Leur sur-utilisation depuis leur création, couplée au grand nombre de générations de bactéries [3] ainsi qu'à leur facilité à se transmettre du matériel génétique [4], a permis l'apparition de bactéries multi-résistantes, qualifiées de MDR (MultiDrug-Resistant). Ces bactéries ont développé des mécanismes de défense contre plusieurs antibiotiques, voire dans le pire des cas contre la totalité des antibiotiques usuellement efficaces.

Le développement de résistances des populations bactériennes aux antibiotiques utilisés par l'homme a commencé très tôt dans leur histoire. Des résistances aux sulfonamides mentionnés précédemment sont documentées dès 1940 [36]. Alexander Fleming avertira en 1943 qu'un usage immodéré de la pénicilline mènerait à des populations mutantes de bactéries résistantes par sélection naturelle [22]. En 1955, malgré des tentatives de régulation de l'usage de la pénicilline, des familles entières de bactéries ont développé des résistances, notamment le genre staphylocoque. En 1960, la méticilline est développée comme palliatif à la pénicilline. En à peine un an des résistances apparaissent [37]. Cependant la multiplication de la découverte de nouvelles familles d'antibiotiques permet de compenser l'apparition des résistances. La synthèse de nouveaux

3. une bactérie se reproduit toutes les 30 minutes environ, permettant ainsi l'apparition de nombreux mutants

4. transmission via les plasmides ou transmission génétique horizontale (cf chapitre Biologie des bactéries)

antibiotiques en continu est donc nécessaire afin d'assurer nos capacités thérapeutiques. Malheureusement, aucune nouvelle famille d'antibiotiques n'a été découverte depuis les années 90. Dans les familles existantes de moins en moins d'antibiotiques sont synthétisés. Par exemple, on observe une diminution de 56% de la production de nouvelles molécules de 1998 à 2002 par rapport à la période 1983-1987 [38].

En prenant en compte la vingtaine d'années de recherche nécessaire à la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique et un coût estimé pour le laboratoire de US$800 millions [39] à US$1.7 milliard [40], sans garantie de rentabilité de l'antibiotique (il peut très bien ne jamais passer les phases de test), il est difficile de rentabiliser la synthèse d'un nouvel antibiotique pour un laboratoire.

La figure 1.12 et le tableau 1.13 présentent une chronologie non-exhaustive de l'introduction de quelques antibiotiques et de l'apparition des résistances associées. Un phénomène alarmant visible sur la figure 1.12 est l'accélération de l'apparition des résistances. En effet, l'intervalle de temps entre la mise en circulation d'un nouvel antibiotique et le moment d'apparition des résistances se compte désormais en mois.

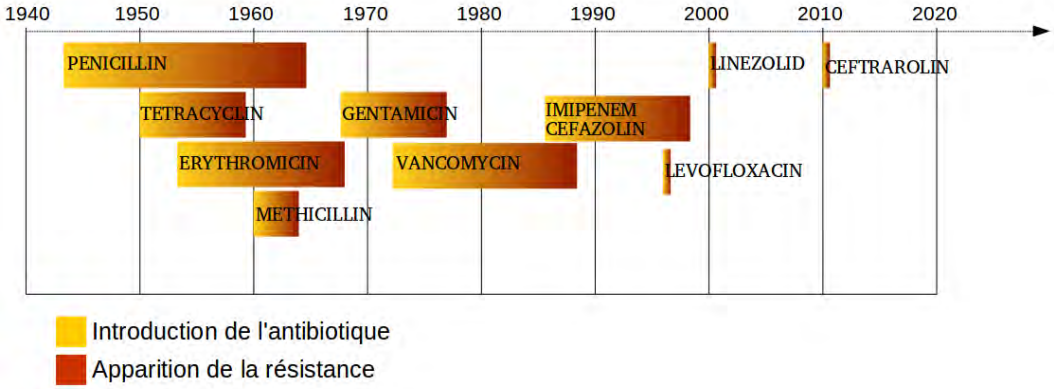

Figure 1.12 – Chronologie de l'introduction de quelques antibiotiques, puis de l'apparition des résistances associées. Sources : OMS

Contexte actuel

L'OMS estime que d'ici 2050, 10 millions de morts par an seront à imputer aux MDR. La figure 1.14 présente une comparaison de la part des morts due à ces MDR en 2050 par rapport à la répartition des principales causes de mortalité actuelles.

Les pires prédictions, faisant état de la négligence de l'humanité face à cette problématique, promettent une ère «post-antibiotique» comparable à la période d'avant 1940 et l'apparition des sulfonamides. Selon Erik Solheim, directeur exécutif du PNUE

Table 1. Dates of deployment of representative antibiotics and herbicides, and the evolution of resistance. [Source (75)].

EVOLUTION OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS AND HERBICIDES

Antibiotic or herbicide	Year deployed	Resistance observed
	Antibiotics	
Sulfonamides	1930s	1940s
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tetracycline	1948	1953
Erythromycin	1952	1988
Vancomycin	1956	1988
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Cephalosporins	1960s	late 1960s

Figure 1.13 – Chronologie de l'introduction de quelques antibiotiques, puis de l'apparition des résistances associées [41]

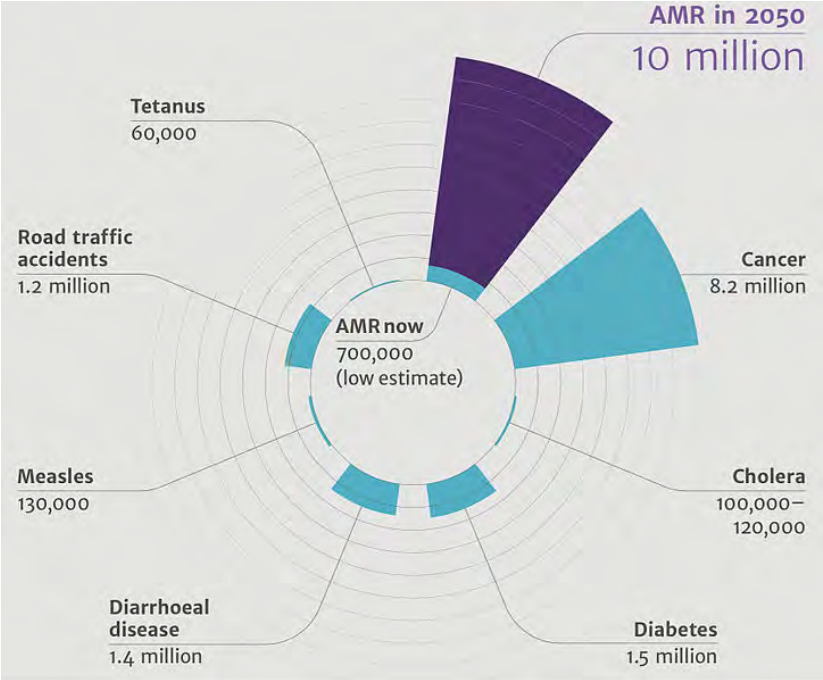

Figure 1.14 – Projection du nombre de morts (en violet) dû aux MDR en 2050 sur la répartition des principales causes de mortalité actuelles par an [42].

.

(Programme des Nations Unies pour l'Environnement) : «*nous pourrions bientôt entrer dans une ère post-antibiotique, où des infections bactériennes simples, auparavant guérissables, seront à nouveau mortelles et où le recours à des soins médicaux courants nécessitant des traitements antibiotiques préventifs, tels que la pose d'une prothèse articulaire ou la chimiothérapie, ne sera plus possible*».

L'OMS a émis un rapport détaillé avec les données provenant de 114 pays en 2014 [43] de l'état des résistances dans le monde dont les conclusions sont les suivantes :

— La résistance au traitement de dernier recours contre les infections potentiellement mortelles causées par une bactérie intestinale courante, *Klebsiella pneumoniae*, – les carbapénèmes – s'est propagée à toutes les régions du monde. *Klebsiella pneumoniae* est une cause majeure d'infections nosocomiales telles que la pneumonie, les infections hématologiques ou les infections contractées par les nouveau-nés et les patients des unités de soins intensifs. Dans certains pays, du fait de la résistance, les carbapénèmes sont inefficaces chez plus de la moitié des patients traités pour des infections à *Klebsiella pneumoniae*.

— La résistance à l'un des médicaments antibactériens les plus largement utilisés pour le traitement des infections des voies urinaires dues à *E. coli*, – les fluoroquinolones – est très largement répandue. Dans les années 1980, lorsque ces médicaments ont été introduits pour la première fois, la résistance était quasiment nulle. Aujourd'hui, dans certains pays de nombreuses parties du monde, le traitement est désormais inefficace pour plus de la moitié des patients.

— L'échec du traitement de dernier recours contre la gonorrhée – les céphalosporines de troisième génération – a été confirmé en Afrique du Sud, en Australie, en Autriche, au Canada, en France, au Japon, en Norvège, au Royaume-Uni, en Slovénie et en Suède. On estime à 106 millions le nombre de personnes infectées par le gonocoque chaque année.

— Du fait de la résistance aux anti-microbiens, les patients sont malades plus longtemps et le risque de décès augmente. On estime par exemple que chez les personnes atteintes du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), le risque de décès est supérieur de 64% comparé au risque pour les personnes atteintes d'une forme non résistante de l'infection. La résistance augmente également le coût des soins du fait de la prolongation des séjours à l'hôpital et des soins plus intensifs requis.

Mesures

Les autorités sanitaires de différents pays développés ont commencé dès les années 2000 à tirer la sonnette d'alarme. On peut citer l'infographie réalisée par la Infectious Disease Society of America en 2004 [39] qui propose des pistes politiques afin d'inciter l'industrie pharmaceutique à développer de nouveaux antibiotiques, avec des recommandations prioritaires comme un allègement des taxes sur la R&D, une exclusivité commerciale pour un laboratoire qui développe un nouvel antibiotique à condition qu'une partie des profits soit directement réinjectée dans la recherche, tout cela co-

ordonné par une commission étatique qui décide quels agents infectieux doivent être traités en priorité.

Suite à l'avertissement des autorités sanitaires, certaines mesures sont prises : l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme promoteur de croissance prend effet en 2006 en Europe et en 2017 aux Etats-Unis. En 2015, l'OMS engage un plan d'action international afin de favoriser la recherche et de pousser les pays en développement à se doter d'un système de contrôle de la consommation (comme on peut le voir dans les pays développés avec la prescription par ordonnance) et les aider à circonscrire les infections nosocomiales en modernisant leurs hôpitaux.

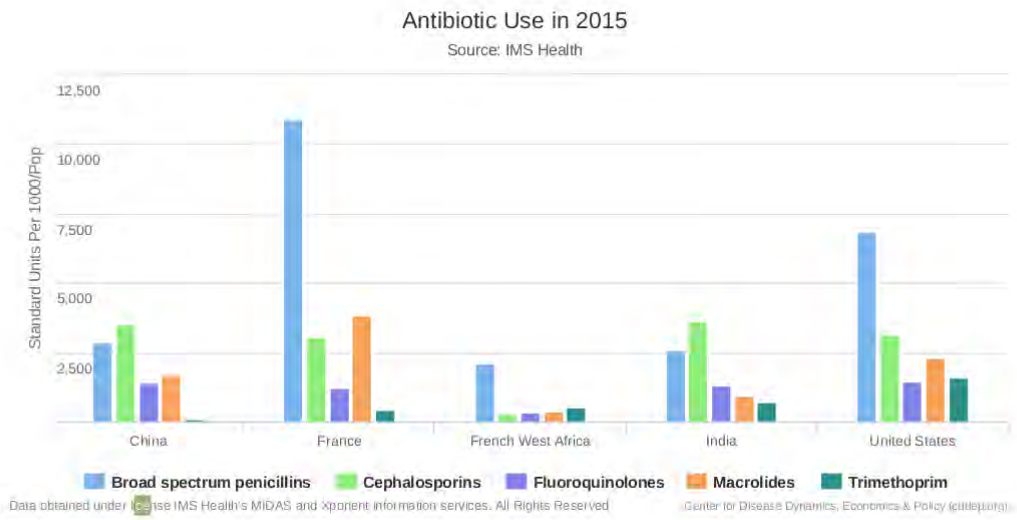

Figure 1.15 – Comparaison des consommations d'antibiotiques par habitant en unités arbitraires.

La communauté européenne adopte un plan d'action (2011 - 2016, renouvelé depuis) [44] avec plusieurs recommandations :

- s'assurer d'une utilisation correcte des antibiotiques chez les humains et les animaux.
- prévenir les infections microbiennes et leur transmission
- développer des alternatives aux traitements antibiotiques
- développer la coopération internationale
- promouvoir la recherche et l'innovation
- améliorer l'éducation sur le sujet

La revue [45] présente de manière détaillée les mesures prises au niveau européen et les budgets alloués de 2007 à 2013. Les auteurs ont trouvé 1243 projets de recherche

en rapport avec les MDR, avec un investissement total d'argent public de 1.3 milliards d'euros sur 19 pays et au niveau européen. En 2011, la communauté européenne crée le JPIAR (Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance) avec un budget de 65 millions d'euros visant à étudier les résistances ainsi que relancer la recherche sur de nouveaux antibiotiques. Cet organisme permet aussi de coordonner les recherches de manière internationale et lance régulièrement des appels à projets pour financer des recherches.

En 2016, la Maison Blanche (administration de Barack Obama) a décidé de quasiment doubler (+ $1.2 milliards) l'allocation à la recherche sur les bactéries résistantes et le NIAID (National Institut of Allergy and Infectious Diseases) a débloqué $5 millions pour lancer des projets de recherche d'alternatives aux antibiotiques. Malheureusement, en 2018, l'administration du président des Etats-Unis Donald Trump va amputer le budget du CDCP (Center for Disease Control and Prevention) et de la NIAID de respectivement $1.1 et $1.2 milliards. Il semblerait que pour les quelques années qui viennent la recherche et l'innovation sur le sujet reposent sur des laboratoires privés, la communauté européenne et les pays en voie de développement possédant les moyens logistiques comme l'Inde par exemple.

Afin de comprendre les mécanismes d'actions des antibiotiques, et des résistances développées par les bactéries, les bases de la biologie des bactéries vont être présentées dans la section suivante.

1.2 Mécanismes biologiques liés à l'antibiothérapie et à l'antibiorésistance

1.2.1 Biologie des bactéries

Bactérie : « *être unicellulaire, à structure très simple, dépourvu de noyau et d'organites, au matériel génétique diffus, généralement sans chlorophylle et se reproduisant par scissiparité* »

Le vivant se divise en 3 catégories : les eucaryotes, les archées et les bactéries (cf figure 1.16). Les bactéries forment un ensemble vaste d'organismes procaryotes (qui ne comportent pas de noyau cellulaire, leur ADN se trouve dans le cytoplasme, entremêlé en ce qu'on appelle un nucléoide), la plupart du temps unicellulaires et dont la taille est généralement de l'ordre de 0.1 à 10 μm avec quelques exceptions (notamment 0.7 mm pour une bactérie découverte en 1999 en Namibie [46]).

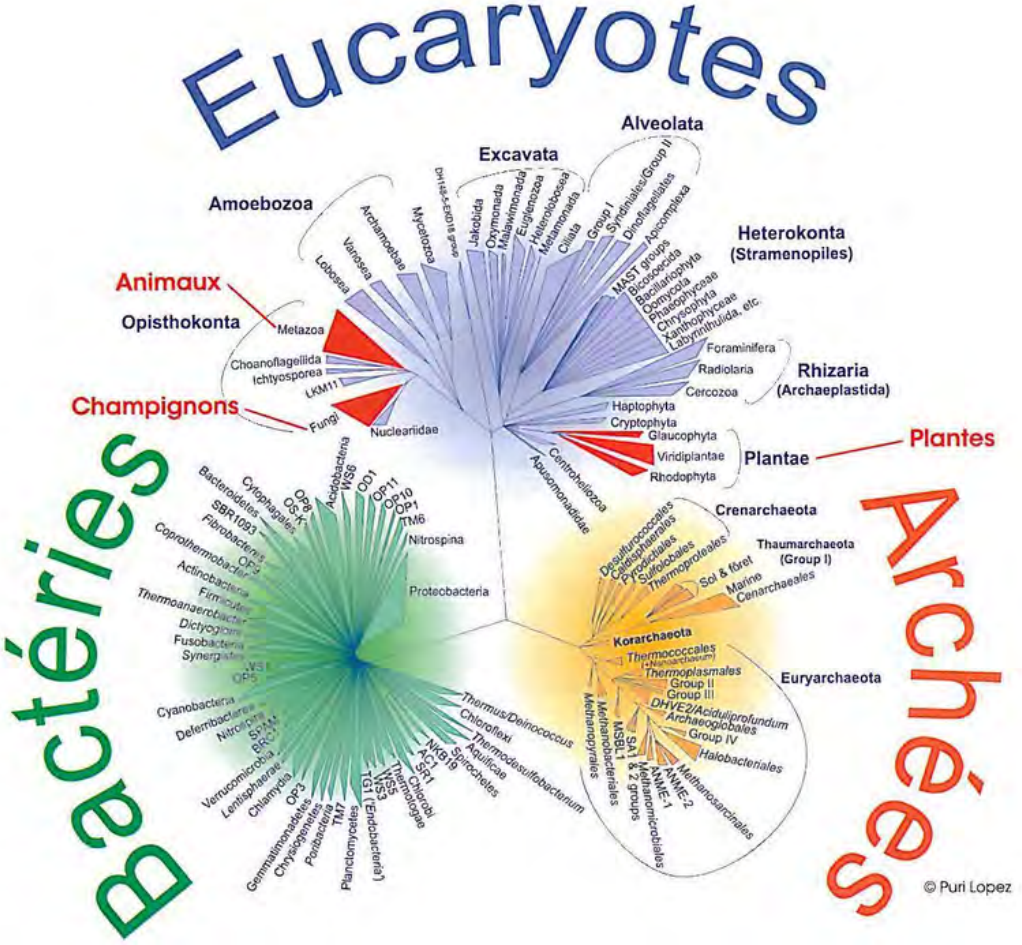

Figure 1.16 – Arbre phylogénétique du vivant [47]

La classification des bactéries est construite avec le nom du genre en premier commençant par une majuscule (souvent relié à la morphologie ou au découvreur : Streptocoque, Pasteurella, Yersinia...) puis à un nom d'espèce commençant par une minuscule (souvent relié à une fonction, ou conséquence de la bactérie : bronchiseptica, pneumoniae, pestis...). Lors de la découverte d'une nouvelle bactérie, le nom est choisi arbitrairement et est soumis à un comité de nomenclature. On connaît aujourd'hui une dizaine de milliers d'espèces différentes de bactéries.

Elles se reproduisent par division cellulaire (ou division binaire, scissiparité...). Le matériel génétique est d'abord répliqué puis la bactérie s'étire avant de se diviser. Elles peuvent présenter des morphologies variées (cf figure 1.17) et font probablement parties des premiers organismes vivants sur Terre. Elles sont présentes dans tous les biotopes terrestres et font partie du type d'organismes recherché ailleurs dans le système solaire afin d'éclairer les théories sur la provenance de la vie [48].

Outre leur capacités pathogènes bien connues, les bactéries ont un rôle positif et fondamental dans les écosystèmes. Elles permettent par exemple la conversion de l'azote

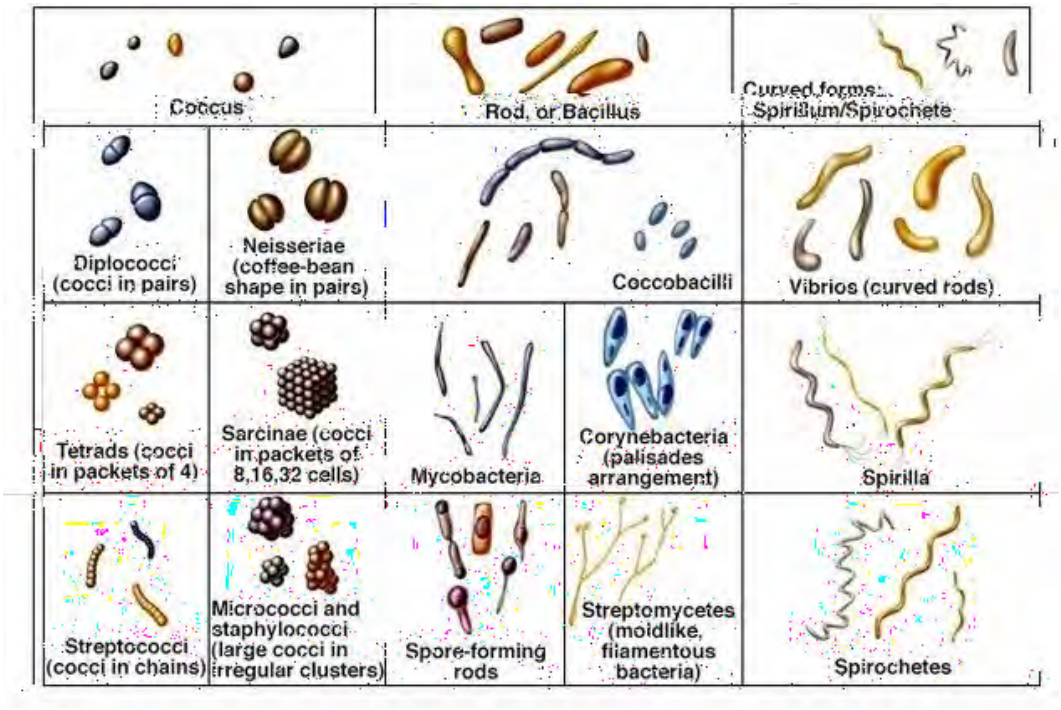

Figure 1.17 – Schéma des types de morphologie usuellement rencontrés chez les bactéries.

atmosphérique en NH_3 pour permettre la croissance des plantes [49], la décomposition des matières organiques dans les sols comme dans les systèmes digestifs des animaux (par exemple la cellulose n'est pas assimilable par l'homme ou les animaux d'élevage, ce sont des bactéries qui s'occupent de la dégrader au niveau du colon [50] en plus petites molécules assimilables). Les bactéries sont indispensables à la bonne santé d'un être vivant, elles colonisent des zones sensibles (muqueuses) ainsi que la peau et empêchent d'autres micro-organismes pathogènes de s'installer [51]. Les bactéries présentes dans le système digestif permettent aussi la maturation du système immunitaire humain [52].

Toutes les bactéries présentent une structure cellulaire commune composée des éléments visibles en figure 1.18.

— **Capsule** : coquille de la bactérie entourant la paroi, généralement composée de polysaccharide (polymère de sucre) ayant pour fonction connue de protéger la bactérie de la phagocytose (destruction par le système immunitaire). Elle est donc directement reliée à la virulence de la bactérie. Elle possède aussi une fonction d'accrochage et permet à la bactérie de se fixer dans un milieu voulu. La présence d'une capsule autour d'une bactérie dépend de son milieu de culture.
— **Paroi cellulaire** : la paroi permet une protection contre les agents pathogènes et contre les variations de pression osmotique. En fonction du type de bactérie, elle peut être composée de différentes molécules.
— **Membrane plasmique** : composée d'une bicouche de phospholipides à 35%

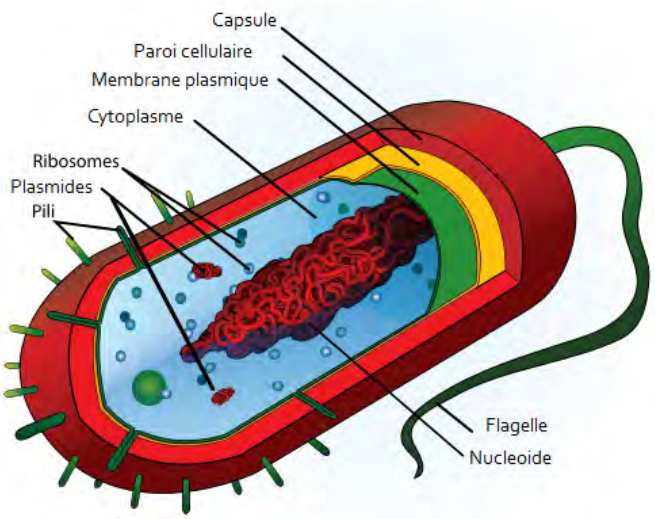

Figure 1.18 – Schéma d'une bactérie générique présentant les éléments communs à toutes les bactéries [53].

et de protéine à 65%, certaines étant constitutives et d'autres ayant une fonction de transport comme visible sur la figure 1.19.

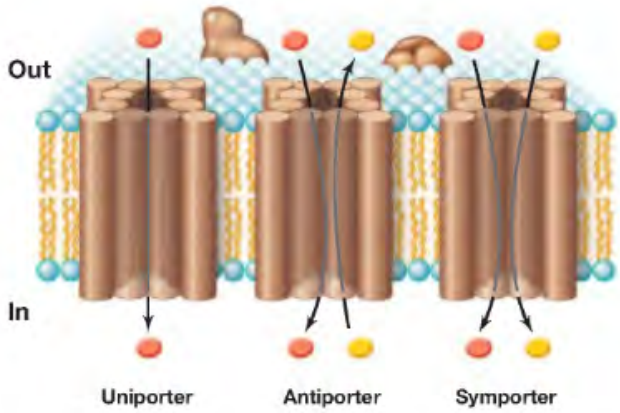

Figure 1.19 – Schéma d'une membrane cellulaire bactérienne [49]

— **Cytoplasme** : le cytoplasme est un hydrogel dans lequel baignent les éléments cellulaires, il est défini comme une émulsion colloïdale à l'aspect granuleux constituée de cytosol, solution aqueuse de sels minéraux et de divers composés organiques, et est composé à 80% d'eau.
— **Ribosomes** : les ribosomes traduisent l'ARN messager en protéines.
— **Plasmide** : un plasmide est défini comme une molécule d'ADN distincte de l'ADN bactérien et pouvant s'autorépliquer. Les plasmides jouent un rôle dans la résistance aux antibiotiques. On notera que contrairement à l'ADN bactérien la transmission des plasmides chez les cellules filles est aléatoire. Une bactérie fille pouvant ainsi n'avoir aucun plasmide de la bactérie mère. Il est important de noter que les plasmides ne sont pas indispensables au fonctionnement métabolique de la bactérie, et qu'ils peuvent se transmettre

par **conjugaison** et **transduction**. Cela signifie que les bactéries peuvent échanger des plasmides (et donc de l'information génétique) directement entre individus sans reproduction. Ceci va se révéler particulièrement important dans la transmission de résistances acquises entre les bactéries.

— **Nucléoïde** : zone de forte concentration de matériel génétique (double brin d'ADN appelé circulaire) qui n'est pas séparé du milieu par une membrane nucléaire. Autrement dit le matériel génétique de la bactérie forme un enchevêtrement d'un double brin d'ADN dont plusieurs copies coexistent au sein du nucléoïde.

— **Pili** : poil de structure protéique (la piline) utile pour l'adhésion de la bactérie sur des surfaces et par conséquent facteur de sa virulence.

— **Flagelle** : structure rigide protéique (flagelline) permettant la mobilité des bactéries qui en sont pourvues.

Ainsi, les bactéries se différencient des cellules eucaryotes par leur absence d'organite tels que par exemple les mitochondries, l'appareil de Golgi ou encore le réticulum endoplasmique. Jusqu'à l'avènement de la phylogénie, les bactéries étaient classifiées selon trois catégories : Gram positif (Gram +), Gram négatif (Gram -) et cyanobactérie. Les développements modernes de la biologie moléculaire ont bousculé cette classification qui reste cependant à l'heure actuelle la plus utilisée. Le lecteur intéressé par les avancées actuelles concernant la classification phylogénétique du genre *bacteria* pourra se référer au chapitre 12 de [49] qui décrit en détail la classification des organismes procaryotes. Nous ne développerons pas par la suite les cyanobactéries par manque de pertinence vis à vis de cette thèse : les cyanobactéries sont ce qu'on appelle dans le langage courant les algues bleues-vertes et n'ont pas de rapport direct avec les pathologies humaines (certaines toxines qu'elles produisent peuvent tout de même mettre en danger les mammifères). On notera tout de même qu'en 2013, un type de cyanobactérie est découvert dans l'intestin humain, possiblement première espèce d'un nouveau genre : les "Melainabacteria" [54].

La nomenclature de Gram, qui doit son nom à une méthode de coloration mise au point par le bactériologiste Hans Christian Joachim Gram (1853 - 1938), consiste à classer les bactéries en fonction des propriétés de leur ensemble membrane et paroi cellulaire [55]. La coloration va permettre de colorer différemment les bactéries : en violet les Gram + et en fuchsia les Gram - (différences visibles en figure 1.20).

Les morphologies associées sont :

Gram + : chez les bactéries Gram positif, on trouve une membrane cytoplasmique, puis un espace périplasmique servant d'espace de stockage et enfin une paroi cellulaire

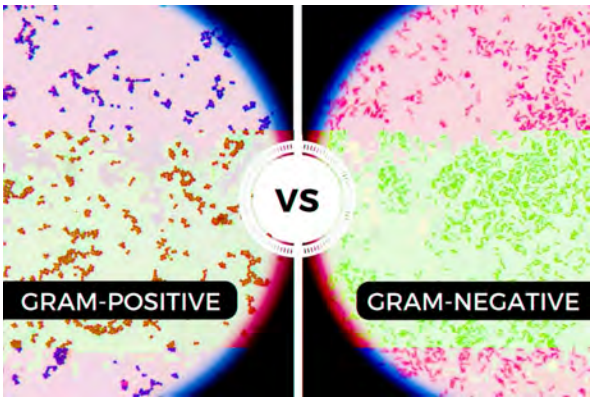

Figure 1.20 – Exemple de différentes bactéries colorées selon la méthodologie de Gram.

(composée de peptidoglycanes) très épaisse. Dans le réseau de peptidoglycanes sont insérés des acides téichoïques et lipotéichoïques qui permettent l'accrochage de la paroi à la membrane.

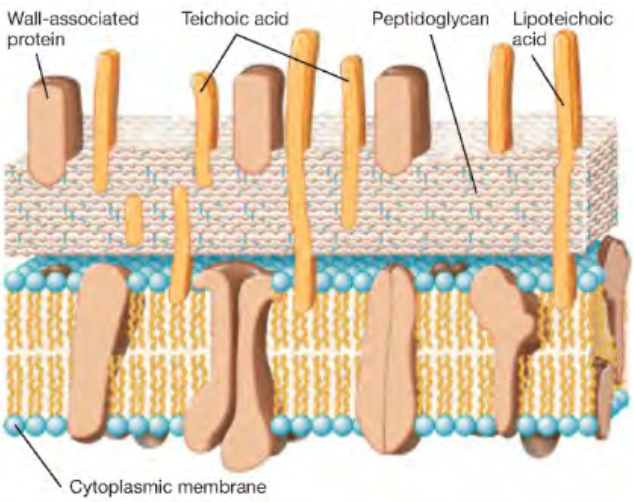

Figure 1.21 – Paroi d'une bactérie Gram positive [49]

Gram - : chez les bactéries Gram négatif, on trouve une membrane cytoplasmique, puis un espace périplasmique contenant une paroi cellulaire fine (composée de peptidoglycanes) et une seconde membrane externe. Cette dernière, perméable aux petites molécules, est composée essentiellement de phospholipides ayant une fonction structurelle. On y trouve aussi des porines, protéines responsables de sa perméabilité ainsi que des sucres.

Les peptidoglycanes jouent un rôle structurel important pour la bactérie. En effet, la forte concentration de différents solutés présents dans le cytoplasme produit une pression osmotique conséquente (environ deux atmosphères chez E. coli [49]) et la couche de peptidoglycanes participe à contenir cette forte pression. Ces peptidoglycanes

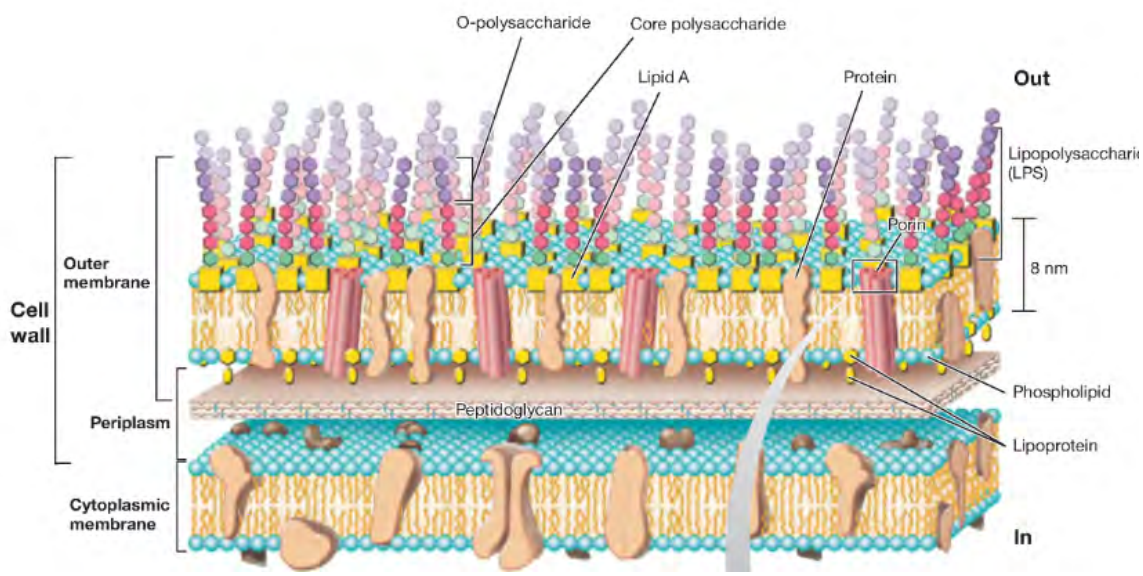

Figure 1.22 – Paroi d'une bactérie Gram négative [49]

sont composés majoritairement de deux dérivés sucrés : N-acétylglucosamine et N-acétylmuramique, ainsi que de courtes chaînes d'acides aminés [49]. Ces composants sont interconnectés via une réaction enzymatique pour former une structure rigide (cf figure 1.23).

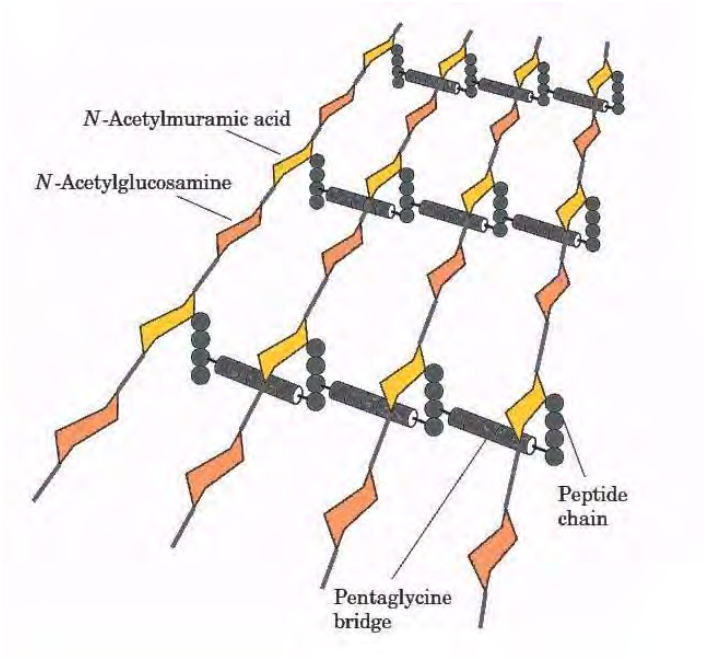

Figure 1.23 – Schéma de la composition de la paroi de peptidoglycanes [35]

Il est important de spécifier que les peptidoglycanes sont spécifiques aux cellules procaryotes et n'existent pas dans les cellules eucaryotes [49]. Les différences de structures et de compositions chimiques des bactéries par rapport aux cellules eucaryotes jouent un rôle important dans la sélectivité des antibiotiques.

Les bactéries présentent une capacité au transfert horizontal de gène stupéfiante. On qualifie le transfert d'horizontal par rapport au transfert vertical (via la descendance). Ces transferts peuvent avoir lieu selon trois modes distinctifs :

— la conjugaison, ou transfert direct entre deux bactéries via contact (et notamment via un pili qualifié de sexuel).
— la transformation, qui est l'incorporation directe d'ADN nu de l'environnement dans la bactérie.
— la transduction, processus dans lequel un séquence génétique est transférée d'une bactérie à l'autre via un bactériophage (virus spécifique aux bactéries).

Cette capacité à échanger du matériel génétique, couplée à la rapide reproduction des bactéries permet l'apparition de nombreux mutants, et la transmission de gènes permettant des avantages évolutifs entre bactéries et donc, comme nous le verrons par la suite, une capacité à se transmettre des résistances aux antibiotiques.

Muni de ces informations sur la biologie des bactéries, le prochain chapitre va être consacré à la manière dont les différentes familles d'antibiotiques interviennent au sein de la bactérie afin de précipiter sa destruction, ou d'inhiber sa reproduction.

1.2.2 Mécanismes d'action des antibiotiques

On distingue cinq modes d'action principaux des antibiotiques (cf schéma 1.24) :

— inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire
— effet sur la membrane cellulaire
— inhibition de la synthèse protéique
— inhibition de la réplication et de la réparation de l'ADN
— inhibition de la synthèse des folates

Les différents modes d'action et plus particulièrement le mode correspondant à l'inhibition de la création de la paroi peptidique (car correspondant au mode d'action de l'ampicilline, antibiotique étudié pendant cette thèse) vont être détaillés. Ces modes peuvent se décomposer en deux familles. Les antibiotiques à effet bactéricide (qui tuent les bactéries) et les antibiotiques à effet bactériostatique (qui empêchent la multiplication des bactéries).

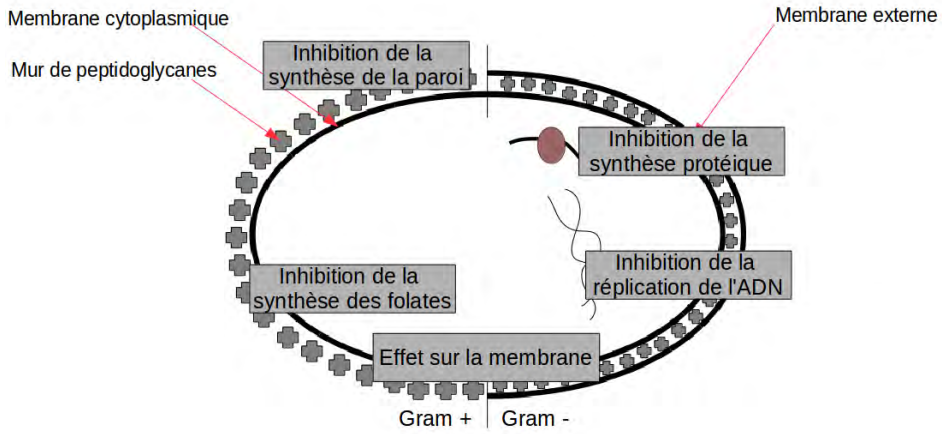

Figure 1.24 – Schéma récapitulatif des cinq modes d'action principaux des antibiotiques

Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire

Il existe différents mécanismes permettant d'inhiber la construction de la paroi cellulaire. La famille d'antibiotiques la plus connue ayant cet effet est celle des β-lactames (molécule d'antibiotique contenant un cycle β-lactame, cf figure 1.25) dont les membres sont : la pénicilline et ses dérivés, les céphalosporines, les monobactames et carbapénèmes. Initialement, les antibiotiques de la famille des β-lactames étaient principalement efficaces contre les bactéries Gram +, le développement d'antibiotiques de la famille des β-lactames à spectre large a permis l'obtention d'une activité contre les bactéries Gram -. Afin de comprendre précisément le rôle des antibiotiques de la famille des β-lactames, il est important de revenir non pas sur la composition de la paroi de peptidoglycanes mais sur la manière dont elle est synthétisée par la bactérie.

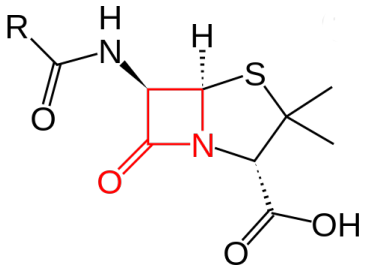

Figure 1.25 – Structure générale des dérivés de la pénicillines, le cycle β-lactame est représenté en rouge, le R représente différents groupements donnant des dérivés de la pénicilline. [35]

La cible des β-lactames est une enzyme responsable de la solidité de la paroi cellulaire. Comme expliqué précédemment, cette dernière est principalement composée de peptidoglycanes, réseau formé de chaînes de disaccharides (N-acetylglucosamine et acide N-acetylmuramique) (cf figure 1.23) sur lesquelles sont greffés des chaînons de peptides. Ces derniers sont reliés entre eux par l'enzyme transpeptidase formant ainsi

un réseau de peptidoglycanes schématisé en figure 1.26. C'est cette enzyme qui est la cible des β-lactames [56, 57]. L'inhibition des liaisons entre les chaînes peptidiques au sein de la paroi de peptidoglycanes mène à une paroi cellulaire faible incapable de maintenir l'intégrité de la bactérie face à la pression osmotique, conduisant à un éclatement de la bactérie. Lors de l'inhibition de la transpeptidase, le cycle β-lactame de l'antibiotique s'ouvre afin de se lier de manière covalente et durable à la transpeptidase (avec une demi-vie allant de quelques heures à quelques jours) [35], interrompant ainsi le cycle catalytique. Dans la figure 1.27 est présentée la réaction chimique de liaison du cycle β-lactame avec la transpeptidase.

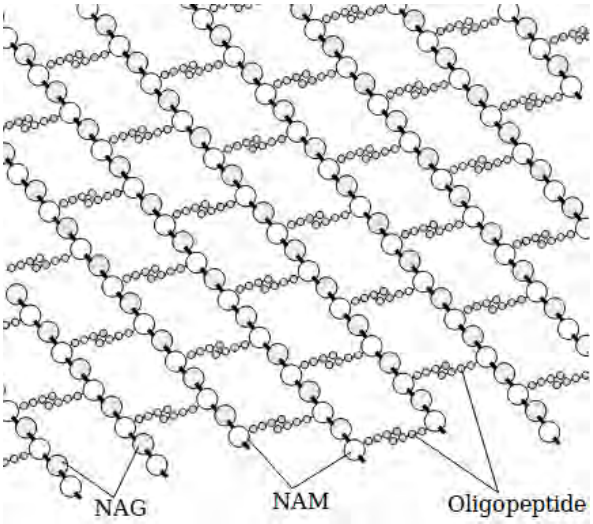

Figure 1.26 – Schéma bidimensionnel du réseau formé par les peptidoglycanes. En réalité cette structure est tridimensionnelle.

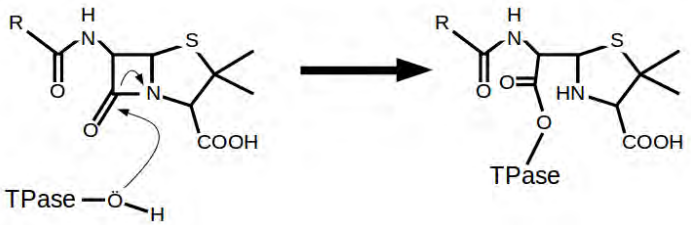

Figure 1.27 – Réaction entre le cycle β-lactame et la transpeptidase [35]

Il est important de remarquer sur la figure 1.27 que la liaison de l'antibiotique avec la transpeptidase s'effectue via rupture du cycle (entre le carbone du carbonyle intra cyclique et l'azote de la fonction β-lactame). Cette considération est importante car il s'agira lors des études par simulations numériques de vérifier l'accessibilité de cette fonction carbonyle, et la possibilité de rupture du cycle pour confirmer la potentielle activité bactéricide de l'antibiotique au sein des systèmes étudiés dans cette thèse.

D'autres méthodes d'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire existent et sont utilisées via d'autres familles d'antibiotiques. Par exemple, on pourra citer les glyco-

peptides comme la vancomycine qui intervient en complexifiant les terminaisons peptidiques empêchant ainsi l'agrégation en réseau. Une vision schématique est présentée dans la figure 1.28 qui montre la séquestration des terminaisons peptidiques par la vancomycine.

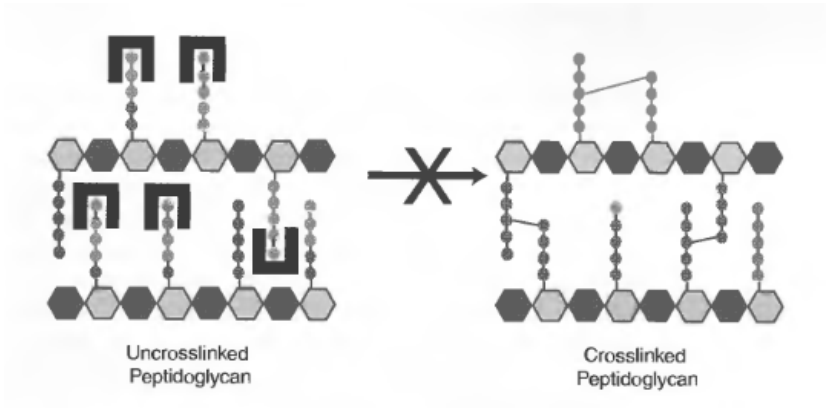

Figure 1.28 – Schématisation de la séquestration des terminaisons peptidiques par la vancomycine [35]

Effet sur la membrane cellulaire

Au delà d'attaques contre la paroi de peptidoglycanes, certains antibiotiques ont un effet directement sur la membrane cellulaire, comme la famille des gramicidines découverte par René Dubos, peptide qui s'insère dans la membrane comme un nouveau pore, augmentant la perméabilité cationique [58].

La polymixine, autre antibiotique agissant comme détergent et détruisant l'intégrité de la bicouche lipidique formant la membrane, permet la destruction de bactéries par sortie des éléments hydrosolubles de la bactérie dans le milieu [59]. L'antibiotique s'insère entre les phospholipides externes et entraîne une augmentation anormale de la perméabilité membranaire conduisant à la fuite du matériel intracellulaire vers l'extérieur. Les cellules eucaryotes étant elles aussi sensibles à un tel mécanisme, ce genre d'antibiotique est utilisé dans des configurations présentant un risque minimal (notamment pour des affections intestinales car l'antibiotique ne peut pas traverser la barrière intestinale). Leur faible utilisation leur assure cependant un faible nombre de souches résistantes, il est donc souvent utilisé comme un antibiotique de dernier recours.

Inhibition de la synthèse protéique

L'acteur central du processus de synthèse des protéines, par lequel l'ARN messager (issu de la transcription de l'ADN) est traduit en protéine, est le ribosome. Ainsi,

environ la moitié des antibiotiques agissant par inhibition de la synthèse protéique agissent sur, ou au sein, du ribosome. D'autres mécanismes comme l'inhibition de la traduction de l'ARN messager existent. On distingue quatre grandes familles d'antibiotiques agissant sur la synthèse protéique :

— les aminoglycosides ou aminosides (contenant la streptomycine) qui viennent introduire des erreurs dans la traduction de l'ARN messager conduisant à des protéines aberrantes [60].
— les cyclines (contenant la tétracycline) qui se fixent à la sous-unité 30s du ribosome empêchant la synthèse protéique [61].
— les macrolides et plus récemment les kétolides qui miment l'apparence d'une molécule d'ARN de transfert et viennent prendre sa place au sein du ribosome bloquant ainsi l'agrégation peptidique par encombrement stérique [62].
— les phénicolés qui inhibent la peptidyl transférase, enzyme nécessaire à l'élongation des chaînes peptidiques [63].

Inhibition de la réplication et de la réparation de l'ADN

La réplication (ou la réparation) de l'ADN permettant la multiplication bactérienne est la quatrième cible des antibiotiques (effet bactériostatique). Les antibiotiques les plus récents inhibant la réplication de l'ADN font partie de la famille des quinolones. Ils agissent en se liant avec une enzyme de la cellule appelée ADN-gyrase (membre d'un groupe plus large d'enzymes appelées topoisomérases). Cette enzyme intervient en utilisant l'énergie pourvue par l'hydrolyse de l'ATP afin de forcer un déroulement local de la double hélice d'ADN pour permettre sa transcription et sa réplication [64, 65]. Pour se répliquer l'ADN est tout d'abord déroulé par une topoisomérase (cf figure 1.29). Par la suite les deux brins sont séparés par l'enzyme hélicase. Enfin l'intervention de plusieurs enzymes permet de compléter le brin manquant générant ainsi deux molécules d'ADN à partir d'une seule [66, 67]. En inhibant l'ADN-gyrase, les quinolones bloquent la machinerie de réplication à la première étape [68]. Un autre type de topoisomérase permet le surenroulement de la molécule d'ADN, permettant ainsi un stockage plus compact de l'information génétique. Cette enzyme est elle aussi visée par certains antibiotiques de la famille des quinolones, induisant des cassures du brin d'ADN (effet clastogène) [69]. Les quinolones se fixent ensuite au bout du brin d'ADN empêchant son ré-assemblement Enfin, il a été démontré récemment que les quinolones s'attaquaient aussi à la topoisomérase IV [67, 70], une enzyme responsable de la séparation des deux nouveaux brins d'ADN post réplication. Dans ces deux cas la bactérie ne peut plus se reproduire et finit par mourir d'apoptose (mort cellulaire programmée). La revue [66] présente une liste des différents antibiotiques de la famille des fluoroquinones (sous-famille des quinolones principalement utilisées cliniquement) ainsi que de leur mode d'action spécifique.

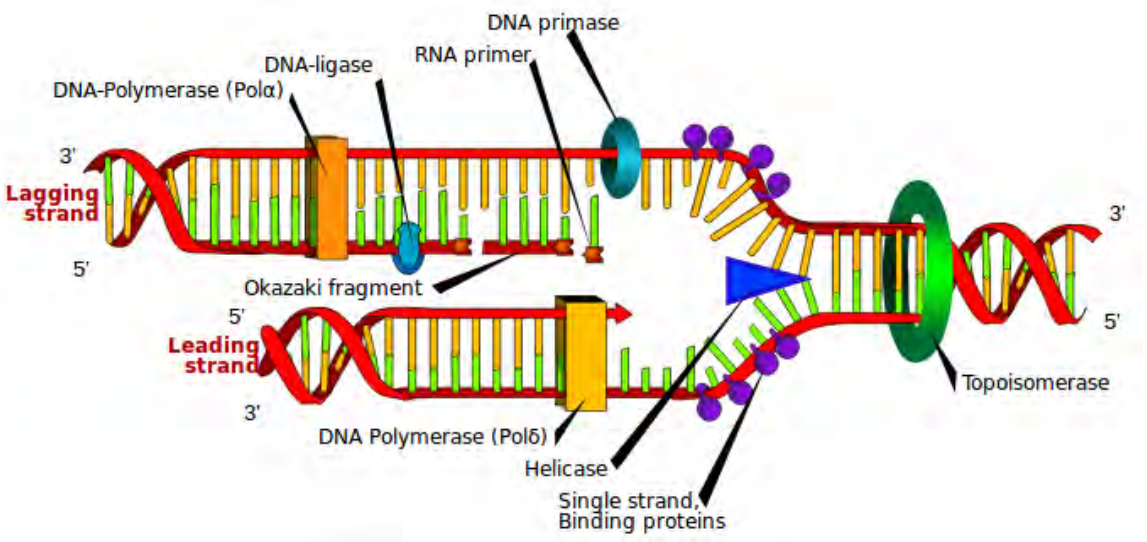

Figure 1.29 – Schématisation de la réplication d'ADN

Inhibition de la synthèse de folates

L'avantage de ce mode d'action est sa sélectivité. En effet la production intracellulaire de folates est spécifique aux cellules procaryotes. Les organismes eucaryotes obtiennent les folates nécessaires via leur alimentation. Ainsi, en bloquant sélectivement la synthèse intracellulaire des folates, on s'assure de ne pas perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte.

Les folates sont une classe de molécules (regroupant la vitamine B9, les acides foliques et la folacine) indispensables au fonctionnement métabolique de la cellule, plus particulièrement lors de la synthèse d'ADN et d'ARN en permettant la méthylation de l'ADN et touchant donc par extension la synthèse de protéines. La première classe d'antibiotiques permettant l'inhibition de la synthèse de folates est les sulfonamides dont la découverte fut considérée comme étant celle de la première famille d'antibiotiques (cf section 1). Une classe plus récente est celle des diaminopyrimidines, avec des antibiotiques comme le triméthoprime et le pyriméthamine qui agissent en inhibant non pas la synthèse mais la réduction des folates. Ces antibiotiques sont donc des antibiotiques bactériostatiques car empêchant la reproduction cellulaire en bloquant indirectement la synthèse d'ADN. Ils sont actifs contre des bactéries Gram + comme Gram -.

1.2.3 Mécanismes de résistances

Une question que l'on peut se poser en constatant que les micro-organismes pratiquent une guerre chimique avec leurs voisins est la manière dont ils arrivent à se

protéger eux-mêmes des molécules qu'ils produisent. Cela implique une co-évolution des mécanismes de défense avec la production de molécules bactéricides et, comme nous l'avons mentionné précédemment, explique le caractère **naturel** des résistances. Ainsi, sous la pression évolutive, les bactéries sont sujettes à des mutations génétiques leur permettant l'expression de mécanismes de défense. Cela explique la présence de gènes de résistances dormant qui se réactivent en situation de stress. A ces résistances dormantes s'ajoutent des résistances se développant lorsque des souches bactériennes sont mises en contact avec un nouvel antibiotique.

Aujourd'hui, trois grands types de mécanismes de résistance sont connus [35] :

— la désactivation de l'antibiotique
— l'évacuation en continu de la molécule d'antibiotique par efflux, ou la modification de la perméabilité membranaire
— la modification de la cible de l'antibiotique (et sa surexpression)

Il est possible qu'un mécanisme de résistance confère une résistance à plusieurs antibiotiques. C'est le cas notamment de l'évacuation par efflux. On parle dans ce cas de résistances croisées. Elles font, elles aussi, partie des causes d'apparition de MDR.

La facilité d'apparition d'une résistance est corrélée avec la simplicité du mécanisme associé. A l'inverse, une résistance peut nécessiter la mutation de plusieurs gènes et ainsi prendre un temps beaucoup plus long. C'est en partie ce qui explique la diversité des temps d'apparition des résistances : comme vu au chapitre précédent, à peine quelques années pour la pénicilline, mais plusieurs dizaines d'années pour la vancomycine (dont la résistance implique la mutation de cinq gènes [71]). Bien entendu, la fréquence et les doses d'utilisation restent les facteurs déterminants de sélection de populations de bactéries résistantes.

Résistances par modification enzymatique de l'antibiotique

Ce mode de résistance a été principalement observé pour des antibiotiques produits naturellement au sein de micro-organismes suggérant que pour ce mode de résistance la durée d'exposition à un antibiotique créé par l'homme n'est pas suffisante pour le développement de résistance au sein de la population bactérienne [35] (quelques dizaines d'années au maximum vs des millions d'années d'évolution). Il s'agit principalement de modifier (hydrolyse par exemple), ou d'inactiver (encombrement stérique) la molécule d'antibiotique via une enzyme synthétisée par la bactérie.

Pour donner un exemple concret de ce type de mécanisme et inscrire la discussion dans le cadre de cette thèse, une enzyme responsable de la résistance bactérienne à l'ampicilline est la β-lactamase qui vient l'hydrolyser. C'est le mode privilégié de résistance aux antibiotiques de la famille des β-lactames. La réaction chimique impliquée est visible dans la figure 1.30.

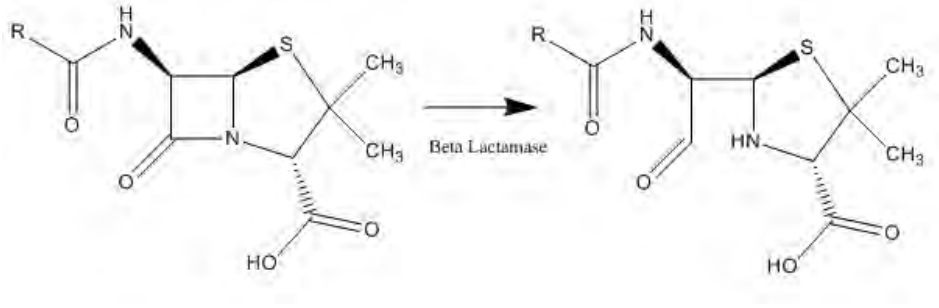

Figure 1.30 – Réaction d'hydrolyse du cycle β-lactame par l'enzyme β-lactamase

Il est important de noter que le gène codant la β-lactamase est parfois dormant au sein de la bactérie et ne s'active que lorsque la présence d'un antibiotique de type β-lactame est détecté , suggérant ici aussi la présence de mécanismes anciens se réactivant en cas de besoin [35].

Un moyen de surmonter les résistances dues aux β-lactamases est d'ajouter au traitement antibiotique un inhibiteur de la β-lactamase, inhibant l'enzyme avant qu'elle puisse hydrolyser le cycle β-lactame (par exemple le couple amoxicilline/acide clavulanique), ou de créer des antibiotiques β-lactames incompatibles avec les β-lactamases connues. Cependant, l'inhibition artificielle de la β-lactamase ne suffit pas car on observe de nouvelles résistances apparaître, rendant inefficace le système couplé antibiotique + inhibiteur de β-lactamase par modification de la β-lactamase [72].

L'inhibition de l'antibiotique par une enzyme produite par la bactérie n'est pas le seul mode de résistance. Un autre moyen pour la bactérie de se protéger contre l'antibiotique est de s'assurer qu'il ne rentre pas, ou qu'il soit évacué avant d'atteindre une concentration dangereuse pour la bactérie.

Evacuation par efflux de l'antibiotique

Dans le chapitre sur la biologie des bactéries, nous avons vu que leurs membranes cytoplasmiques possèdent des portes sur l'extérieur permettant le transport de molécules. Quand ces portes servent à évacuer une substance, on parle de pompe à efflux. Les pompes à efflux sont des protéines dont le rôle est d'évacuer les substances toxiques

se trouvant à l'intérieur de la cellule. Ces pompes se retrouvent dans tous les types de cellules, procaryotes ou eucaryotes. Ces pompes peuvent être spécifiques à une seule molécule ou agir sur un spectre plus large. Chez les bactéries Gram + (ne possédant pas de membrane externe), la pompe consiste en une protéine enchâssée dans la membrane cytoplasmique. Chez les bactéries Gram -, l'association de l'imperméabilité de la membrane externe et de transporteurs dans la membrane interne, ainsi que parfois des transporteurs externes acquis par transfert génétique horizontal, explique leur grande résistance naturelle aux antibiotiques [73].

Les analyses ont démontré l'existence de cinq types de pompes à efflux présentes chez les bactéries dont quatre joueraient un rôle dans la résistance aux antibiotiques [74]. Parmi ces quatre pompes, trois fonctionnent via un gradient de proton (gradient d'acidité) [75] alors que la quatrième fonctionne via hydrolyse de l'ATP [76]. Le lecteur intéressé par une description en détail du fonctionnement de ces pompes pourra consulter les références [75–79].

Comme beaucoup de réactions biochimiques, ces pompes fonctionnent sur le principe de reconnaissance de cible puis de modification conformationnelle afin d'induire un mouvement. Pour illustrer ce propos, on peut voir sur la figure 1.31 un exemple d'une partie d'une pompe à efflux (protéine TolC chez E. coli) en mode fermé et ouvert.

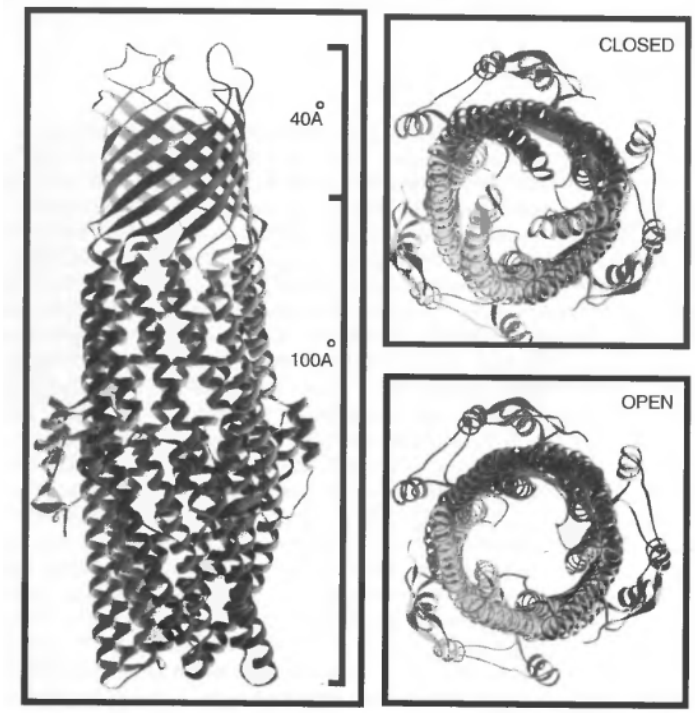

Figure 1.31 – Représentation de la protéine TolC de E. coli en mode ouverte et fermé [79]

Modification de la cible de l'antibiotique

Le dernier mécanisme de résistance aux antibiotiques est la modification de la cible de l'antibiotique par mutation spontanée, ou par acquisition d'une séquence ADN via transfert horizontal. Vis-à-vis des antibiotiques ciblant la réplication de l'ADN, une simple modification de quelques bases azotées peut permettre à la bactérie de survivre. Notons que la méthylation de bases azotées de l'ADN [80] ou d'un site du ribosome [81] a été déterminée comme étant un mécanisme de résistance contre les antibiotiques bactériostatiques empêchant la réplication d'ADN. Il est aussi possible qu'une surexpression de la cible permette de la maintenir à un taux suffisant à assurer sa fonction au sein de la cellule.

1.2.4 Solutions alternatives envisagées

Les bactériophages

Les bactériophages sont des virus qui détruisent spécifiquement les bactéries. Il semble important de rappeler ici qu'un virus est une capsule de protéine (capside) contenant une séquence génétique sous forme d'ADN ou d'ARN qui sera injectée dans la bactérie afin d'être exprimée, permettant ainsi la réplication du virus. La structure anatomique d'un bactériophage type est visible sur la figure 1.32.

Le cycle de vie et de reproduction d'un bactériophage peut être simplifié selon deux chemins qualifiés respectivement de lytique et lysogénique. Lorsque le cycle est dit lytique, le matériel génétique injecté par le bactériophage est exprimé directement via la machinerie génétique de la bactérie pour produire de nouveaux bactériophages qui sont relâchés dans l'environnement via la lyse de la bactérie. Dans le cas d'un cycle lysogénique, le matériel génétique du bactériophage est ajouté au code génétique de la bactérie sans être exprimé. Il est ensuite transmis aux descendants et ne s'activera que sous certaines conditions (stress, carence du milieu...). Une fois activé, il s'exprimera et conduira aussi à la lyse de la bactérie et au relargage de nouveaux bactériophages dans le milieu. Cette classification, simpliste et ne prenant pas complètement en compte la diversité des modes de reproduction des différents bactériophages, a été remise en question. En effet, la revue [82] propose quatre types de cycle de vie des bactériophages.

La première observation documenté de la conséquence de l'existence de bactériophage remonte à 1896 quand Ernest Hanbury Hankin (1865 - 1939), bactériologiste anglais, observa qu'un élément contenu dans les eaux du Gange permettait la destruction de la bactérie responsable du choléra. Il démontra que cet élément pouvait passer à travers les pores très fins d'un vase en porcelaine [83]. Aujourd'hui, le «International Committee

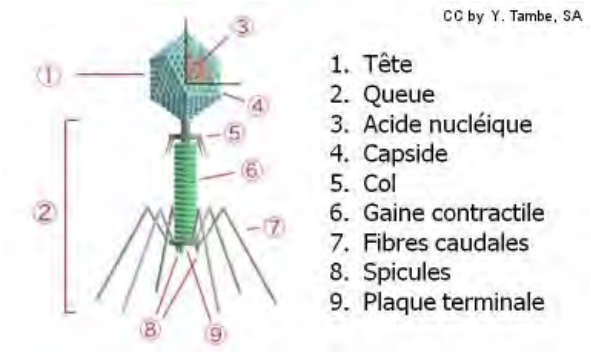

Figure 1.32 – Représentation anatomique d'un bactériophage

on Taxonomy of Viruses » dénombre environ 5000 bactériophages de 21 morphologies différentes [84] et 400 à 600 nouveaux génomes de bactériophages sont découverts chaque année.

La recherche sur les bactériophages en Europe et aux Etats-Unis a depuis longtemps été abandonnée au détriment des recherches sur les antibiotiques, plus faciles à produire et à contrôler. Cependant l'URSS (à l'époque) et la Russie maintenant ainsi que la Géorgie ont continué les recherches et la Géorgie est un des seuls pays au monde où il est possible de se faire soigner d'une infection aux MDR (notamment Staphylocoques) via une thérapie aux bactériophages. Le peu de recherches effectuées dans le monde occidental empêche l'approbation par les organismes de protection des utilisateurs (FDA aux Etats-Unis et EMA en Europe) pour une thérapie souffrant d'une image de «vieille médecine ». Cet article du journal Le Monde de 2012 décrit par exemple comment une femme ayant contracté un staphylocoque doré lors d'une opération chirurgicale s'est vue sauvée de l'amputation par l'intervention de phages commercialisés dans les pays de l'Est [85].

Devant la menace que forment les MDR, les traitements par bactériophages et les recherches associées font cependant petit à petit leur retour en Europe et aux Etats-Unis, avec notamment des soutiens financiers à Evalia, institut géorgien de recherche sur les bactériophages et leader dans le monde [86].

Transplantation bactérienne, ou bactériothérapie fécale

Cette méthode consiste à transmettre à un patient malade la flore intestinale d'un élément sain via les matières fécales. Elle permet de lutter contre des maladies chroniques résistantes aux antibiotiques ou de rétablir la flore suite à un traitement prolongé à la vancomycine, antibiotique toxique pour la flore intestinale. Il s'agit ici d'utiliser la guerre chimique que se font les différents micro-organismes dans un milieu

afin de repousser une bactérie pathogène par un cocktail de bactéries bénéfiques ou inoffensives, par exemple pour le traitement de la rectocolite ulcérative [87].

Peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens sont des protéines participant au système immunitaire de nombreux organismes vivants, eucaryotes comme procaryotes. Ils sont composés de 12 à 50 acides aminés et sont considérés comme une alternative prometteuse aux traitements antibiotiques et permettent souvent d'agir sur un large spectre de bactéries cibles. A l'instar des antibiotiques, il existe plusieurs modes d'action des peptides antimicrobiens : pour une grande partie d'entre eux, la cible principale est la membrane cytoplasmique mais il en existe aussi ciblant la synthèse de l'ADN ou des protéines. Le lecteur intéressé par une description détaillée de ces modes d'action pourra consulter la référence [88]. La revue [89] présente les possibilités et obstacles se présentant dans l'utilisation thérapeutique des peptides antimicrobiens.

Nano-objets

Les nano-objets (dont la définition rigoureuse est un objet dont au moins une des dimensions est inférieure à 100 nm), qui regroupent films minces, nanofibres (fils, tubes), nanoparticules et systèmes plus complexes couplés avec des molécules organiques forment un ensemble utilisé dans de nombreux domaines d'application. Des objets de dimension nanométrique ont été synthétisés à l'aide de matériaux très différents tels que par exemple des lanthanides [90], des métaux de transition [91], différents oxydes [92], mais aussi des composés organiques comme des polymères [93], des liposomes [94] ou des dendrimères [95], et bien sur les métaux nobles. Ces dernières années, l'activité bactéricide de nanoparticules de métaux nobles a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces dernières sont décrites dans la section suivante.

1.3 Les nanoparticules de métaux nobles

Nanoparticule : « *Une nanoparticule est selon la norme ISO TS/27687 un nano-objet dont les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire une particule dont le diamètre nominal est inférieur à 100 nm environ* »[96]

Les nanoparticules contiennent un nombre d'atomes allant de quelques dizaines pour une nanoparticule de 1 nm de diamètre à plusieurs dizaines de milliers pour une nanoparticule de 100 nm. Les propriétés particulières des nanoparticules font l'objet de recherches intensives depuis la fin des années 60, et leur synthèse est maintenant suffisamment maîtrisée pour envisager des nanoparticules complexes avec des formes élaborées comme des étoiles [97], ou de plusieurs matériaux comme les nanoparticules coeur-coquille [98].

Les nanoparticules à base de métaux nobles, conjuguées ou non à des molécules organiques, paraissent être des alternatives prometteuses dans le combat contre les bactéries et plus particulièrement les MDR. Dans les paragraphes suivants, nous allons tout d'abord retracer brièvement l'histoire des nanomatériaux. Dans un second temps, l'efficacité antibactérienne des nanoparticules de métaux nobles sera discutée ainsi que leur toxicité.

1.3.1 Une brève histoire des nano-objets

Les premières traces d'utilisation (empirique) de nanoparticules par l'Humanité remonte à l'empire Maya. En 800 avant JC les Mayas utilisent un colorant bleu (figure 1.33) dans la ville de Chichén Itzá (appelé depuis le Bleu Maya) capable de résister aux conditions météorologiques. Ce colorant, mélange d'argile nanoporeux et de teinture, contient des nanoparticules métalliques. Les molécules de teinture s'insèrent dans les pores de l'argile rendant l'ensemble capable de garder sa couleur pendant très longtemps et les fresques réalisées par les Mayas présentent des bleus encore parfaitement conservés aujourd'hui [99].

On retrouve aussi des nanoparticules dans des objets issus de l'artisanat romain. L'exemple le plus connu est la coupe de Lycurgue (IVe siècle après JC), dont le verre contient des nanoparticules d'or et d'argent ainsi que des traces de cuivre. Ce verre a pour particularité de changer de couleur du vert au rouge selon que la lumière est réfléchie ou traversante (figure 1.34).

Figure 1.33 – Guerrier maya sur fond bleu, Colombie.

Figure 1.34 – Coupe de Lycurgue (IVe siècle après J-C), à gauche éclairée de face, à droite éclairée par l'arrière.

Quelques siècles plus tard (au Xe siècle), on retrouve des structures nanométriques (nanotubes de carbone) dans les aciers abusivement appelés aciers de Damas (en réalité du wootz fabriqué en Inde) [100]. La légende raconte que les armures des Croisés furent mises à mal par ces lames aux propriétés de résilience remarquables maniées par les Syriens. Plus tôt les Arabes auraient tenu des propos similaires à propos des lames des Francs [101]. Cet acier très particulier était impossible à reforger : trop froid, il se brise et trop chaud, il se délite. De plus, le forger trop longtemps lui fait perdre ses capacités hors-norme. Le secret du wootz est aujourd'hui perdu bien que des amateurs comme des universitaires se soient attelés à sa redécouverte.

Parallèlement, les artisans responsables de la création de vitraux utilisent de l'or et de l'argent dans leurs recettes pour la création de couleurs ; il est connu aujourd'hui que ces verres contiennent des nanoparticules au sein de leur matrice responsables des brillantes couleurs. Ce type de vitrail est par exemple visible dans la cathédrale de

Notre-Dame à Paris [102]. Le même genre de techniques est utilisé dans les porcelaines chinoises et vietnamiennes à peu près à la même époque [102].

Il faut attendre l'intervention de Michael Faraday (1791 - 1867) en 1856 [103] pour avoir une description scientifique d'une solution d'or colloïdale. Plus tard, c'est Richard Feynmann qui prédit l'avènement d'une technologie permettant de "manipuler les atomes un à un et de construire des structures aux propriétés particulières" dans sa conférence "There Is Plenty of Room at the Bottom" à Caltech en 1959. Le terme "nanotechnology" est utilisé pour la première fois en 1974 par le professeur de l'université de Tokyo Norio Taniguchi [104] pour décrire des processus utilisés dans les semi-conducteurs.

En 1981, l'invention du microscope à effet tunnel permet l'observation et la manipulation d'objets d'ordre nanométrique et permet à Richard Smalley (1943 - 2005), Robert Curl (né en 1933) et Harold Kroto (1939 - 2016) de faire la découverte du fullerène en 1984, sphère de 60 atomes de carbone et premier objet caractérisé de la famille des nanomatériaux. Le prix Nobel leur sera attribué pour cette découverte en 1996. En 1989, IBM fait la présentation des capacités de son microscope électronique à effet tunnel en réalisant un cliché (figure 1.35) qui est resté dans l'histoire : ce cliché représente les trois lettres IBM écrites avec des atomes de xénon sur un substrat de nickel. C'est aussi en 1981 qu'est publié le premier papier traitant de construction à l'échelle moléculaire [105].

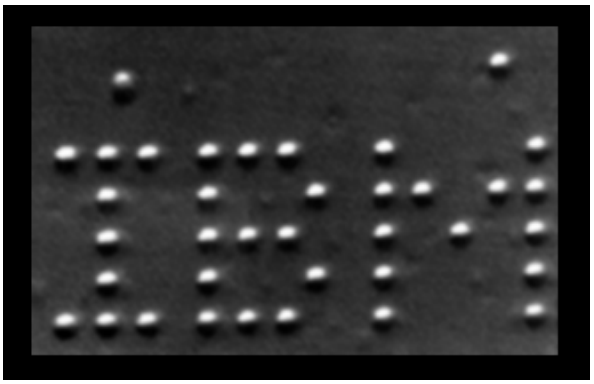

Figure 1.35 – Cliché de démonstration des capacités du STM d'IBM en 1989. Atomes de xénon sur substrat de nickel.

Au début des années 90, des "liposomes" (petites vésicules organiques) sont utilisées pour encapsuler des principes actifs dans les cosmétiques. En 1998, le premier rotor moléculaire est conçu [106]. En 2000, le président américain Bill Clinton lance le programme National Nanotechnology Initiative. Un budget de 497 millions de dollars est accordé à ce programme. C'est le début de l'âge des nanotechnologies. En

2004 est déposé un brevet protégeant un mode de production pour le graphène, matériau prometteur composé d'une monocouche de carbone et théorisé en 1947 [107]. Les nanotechnologies envahissent petit à petit le quotidien : cosmétique, revêtement, électronique, et permettent le développement de nouvelles disciplines comme par exemple la spintronique, la plasmonique, la nano-électronique...(une liste des différentes applications des nanotechnologies est disponible dans la référence [108]). Des questions sur leur toxicité environnementale commencent aussi à se poser avec, par exemple, une recommandation de l'OMS en 2013 d'appliquer le principe de précaution avant que de meilleures données sur leur toxicité ne soient disponibles. Les sociétés utilisant des nanoparticules dans leurs produits sont obligées de le mentionner sur l'étiquette depuis 2013 en France.

1.3.2 Les nanoparticules de métaux nobles dans l'antibiothérapie : un comparatif en faveur de l'or

Propriétés antibactériennes et utilisations

Les propriétés antibactériennes des métaux nobles (principalement le cuivre et l'argent) sont connues depuis longtemps et sont utilisées dans la vie courante, certains hôpitaux ayant par exemple équipé leurs poignées de porte de revêtement de cuivre afin de limiter la transmission des bactéries dans le milieu hospitalier [109]. Sous forme de nanoparticules, l'argent et le cuivre présentent des effets bactéricides, anti-fongiques, anti-inflammatoires, anti-viraux, anti-angiogènes (bloque la formation de vaisseaux sanguins) et anti-cancéreux [110–112]. Le platine, bien que semblant être moins efficace, a également une activité antibactérienne sous forme de nanoparticules [113].

La question de l'or est plus difficile à trancher tant les résultats sont contradictoires. Par exemple, l'étude [114] n'observe pas d'effet positif des nanoparticules d'or dans la lutte contre les bactéries. Par contre, l'étude [115] démontre un effet sur des souches résistantes *E. coli*. L'étude comparative de nanoparticules de zinc, d'argent et d'or [116] montre une activité bien moindre pour l'or mais existante sur des souches de *Streptococcus mutans*, bactérie responsable des caries dentaires. Il semblerait que la taille de la nanoparticule soit un facteur beaucoup plus déterminant dans le cas de l'or que dans celui du cuivre et de l'argent, les plus petites nanoparticules ayant *a priori* un effet bactéricide là ou des nanoparticules plus grosses sont sans effet. Par exemple, l'étude [117], trouve, elle aussi, un effet bactéricide pour des nanoparticules dont la taille est comprise entre 3 et 7 nm.

Ces résultats semblent indiquer que l'argent et le cuivre sont les plus prometteurs en terme de lutte contre les bactéries. Nous allons voir cependant que leur toxicité élevée

les rend compliqués à utiliser dans un cadre thérapeutique.

Toxicité des nanoparticules de métaux nobles

Les nanoparticules présentant les plus forts effets bactéricides (cuivre et argent) sont particulièrement nocives pour l'homme. Depuis longtemps, la toxicité des vapeurs ou de l'ingestion d'une trop grande quantité d'argent ou de cuivre est connue. Par exemple, on note l'apparition du syndrome d'argyria à haute dose (une pigmentation de la peau suite à l'ingestion, à l'insertion sous-cutanée ou à l'inhalation), mais aussi de syndromes d'irritations respiratoires aigus pour l'argent [118]. Dans les milieux du travail du métal, on qualifie de "fièvre du soudeur" les symptômes dus à une exposition trop prolongée aux vapeurs de ces métaux (mais aussi à celles d'autres métaux comme le zinc et le plomb).

- L'argent : Sous forme de nanoparticules, l'argent peut provoquer : perte de poids, hypoactivité, altération des niveaux de neurotransmetteur, altération des enzymes du foie, altération des composants sanguins, immunodéficience [119]. L'étude [120] a testé la toxicité de nanoparticules de 60 nm d'argent sur le rat pendant 28 jours, avec des doses allant de 30 mg/kg jusqu'à 1000 mg/kg. Aucun changement de poids significatif chez les rats ne fut observé mais, au delà de 300 mg/kg de nanoparticules, les changements de concentration sanguine en phosphatase alcaline (enzyme jouant un rôle dans l'homéostasie de l'intestin et la régulation des inflammations) ainsi qu'en cholestérol semblent indiquer des dommages au foie. L'étude démontre aussi une accumulation de nanoparticules dans les reins dépendante du genre : deux fois plus importante chez les rats femelles. Dans l'étude [121], la toxicité de nanoparticules d'argent de différentes tailles (20, 80 et 113 nm) est étudiée démontrant un effet cytotoxique, inflammatoire et génotoxique particulièrement marqué pour les plus petites nanoparticules. L'étude [122] de la toxicité des nanoparticules d'argent sur des cellules humaines *in vitro* montre une altération de la forme de la cellule, une altération du fonctionnement mitochondrial, un effet génotoxique élevé et conclut que même une faible dose de nanoparticules d'argent peut avoir des effets néfastes sur l'organisme eucaryote. Le consensus est clair, les nanoparticules d'argent nues ne sont pas suffisamment sélectives dans leur destruction des cellules pour être utilisées telles quelles dans un traitement antibactérien.

- Le cuivre : Des nanoparticules de cuivre (23.5 nm), quant à elles, provoquent de graves dommages au foie, ainsi qu'aux reins et à la rate à partir de 110 mg/kg [123], là aussi de manière genre-dépendante avec une toxicité plus élevée pour les souris mâles. Les micro-particules (17 μm) de cuivre ne semblent pas avoir d'effet négatif, indiquant ici aussi une réactivité beaucoup plus élevée pour le cuivre sous forme de nanoparticules. L'étude [124] qui s'est intéressée aux effets des nanoparticules de cuivre de 40, 60 et 80

nm sur les neurones pendant une exposition de 24h, conclut qu'elles provoquent des déconnexions neuronales, et ceci pour toutes les tailles avec un effet plus important pour les plus petites nanoparticules. Un effet cytotoxique et génotoxique élevé est rapporté dans l'étude [125] sur des nanoparticules de cuivre de 10 *nm* environ. Là aussi, le monde scientifique s'accorde sur la forte toxicité des nanoparticules de cuivre.

- Le platine : Une comparaison de la toxicité de nanoparticules d'argent (5-35 nm), d'or (15-35 nm) et de platine (3-10 nm) sur des embryons du poisson *Danio rerio* (zebra fish de son nom commun), dont les résultats sont présentés dans l'étude [122] conclut sur la non toxicité des nanoparticules d'or comparée à celles d'argent et de platine qui furent responsables de retard dans le développement des embryons. Dans l'étude [126], des cellules endothéliales et epithéliales (poumons) furent exposées à des nanoparticules de platine de 11 à 35 nm de diamètre et de formes différentes (sphères et nano-fleurs). Ni cytotoxicité ni stress oxydatif ne sont observés, seulement une légère inflammation des tissus.

- L'or : A l'inverse, l'or nanométrique ne semble pas (ou moins) provoquer d'effets négatifs dans l'organisme des mammifères. La revue [114] conclut sur le fait que les nanoparticules d'or sont les moins toxiques, avec une réduction de la viabilité des cellules de 15% à des concentrations de 200 mg/mL. Malheureusement, cette revue démontre aussi l'inefficacité intrinsèque des nanoparticules d'or quant à la destruction des bactéries. L'étude [127], qui s'est concentrée sur des nanoparticules d'or de 4, 12 et 18 nm dans les cellules leucémiques humaines, et après une exposition de 3 jours, n'a pas découvert de toxicité. Il convient cependant de rester prudent dans leur utilisation car la non toxicité des nanoparticules d'or n'est toujours pas avérée à en croire la revue très complète [128] portant sur plus de 150 publications, avec une toxicité difficilement cernable, si elle existe, et avec des données expérimentales trop incomplètes pour permettre une certitude [129]. Il convient donc d'avancer avec précaution dans l'utilisation *in vivo* de l'or nanométrique et de ne pas considérer la biocompatibilité de l'or massif extensible automatiquement aux nanoparticules. D'une manière générale, les très petites nanoparticules de métaux nobles ont un effet sur les cellules eucaryotes (*in vitro*) [130], conduisant fréquemment à la mort cellulaire. Il s'agit donc de trouver un intervalle de taille et de concentration auxquels les nanoparticules ont un effet antibactérien sans être dommageables pour l'hôte.

Au vu de la non-sélectivité toxique des nanoparticules de métaux nobles efficaces dans un traitement anti-microbien, il faut trouver des alternatives ou des modes d'utilisation limitant les effets secondaires. Une possibilité, dans laquelle s'inscrit cette thèse, est décrite dans la section suivante. Elle consiste à tirer profit du fait que les bactéries ont du mal à mettre en place des mécanismes de résistance à l'encontre des nanoparticules

car elles n'ont pas ou peu été mises en contact avec ce type d'objet durant leur évolution. Une alternative consiste à utiliser des nanoparticules considérées comme non toxiques (*i.e.* d'or par exemple) et à greffer à leurs surfaces des molécules actives. Dans de nombreux cas, le système ainsi formé, appelé "**nanoconjugué**", s'avère être efficace. Le nanoconjugué d'intérêt étudié dans cette thèse est formé d'une nanoparticule d'or sur laquelle sont greffées des molécules d'un antibiotique de la famille des β-lactame : l'ampicilline.

1.4 Le nanoconjugué or-ampicilline (AuNP@Amp)

Le nanoconjugué AuNP@Amp est une alternative prometteuse dans la lutte contre les MDR. Avant de décrire les connaissances actuelles sur son efficacité et sa morphologie, nous allons parler séparément de ses composants et de leurs propriétés, à savoir dans un premier temps la nanoparticule d'or, puis la molécule d'ampicilline.

1.4.1 La nanoparticule d'or

Différentes utilisations

Les nanoparticules d'or sont utilisées dans des domaines très variés. Par exemple, en catalyse, elles sont à ce jour les seules nanoparticules capables de transformer le monoxyde de carbone en dioxyde de carbone à température ambiante, propriété d'oxydation remarquable découverte en 1987 [131]. Elles possèdent aussi des propriétés liées à la plasmonique (l'oscillation collective des électrons du métal excités sous l'action d'un champ électrique [132]), la modification de la forme et de la taille de la nanoparticule permettant d'obtenir des effets différents [133]. Ces propriétés peuvent être utilisées par exemple pour la thérapie thermique qui consiste à chauffer une zone précise de l'organisme via l'énergie absorbée lors de la mise en résonance de l'oscillation plasmon pour détruire sélectivement une tumeur [134–136], ou encore dans le domaine des capteurs [137]. Les nanoparticules d'or sont aussi un bon modèle pour comprendre la manière dont des objets nanométriques se comportent lors de la transmission de nanocourants électriques [138, 139]. Les nanoparticules d'or permettent également d'amplifier les effets des électrons chauds de par leurs propriétés plasmoniques [140]. Elles permettent aussi de délivrer à haute concentration et de manière localisée une drogue autrement dangereuse pour l'organisme comme lors de chimiothérapies [141]. Notons également que des nanoparticules bimétalliques présentant de l'or en surface sont synthétisées dans l'optique de coupler les propriétés du matériau interne avec la biocompatibilité de l'or [98, 142].

Description physique

Les propriétés particulières des nanoparticules d'or exposées précédemment sont la conséquence du rapport surface sur volume d'un nano-objet. En effet, en dessous d'un micromètre, le rapport entre le nombre d'atomes à l'interface avec le milieu et le nombre d'atomes au sein de la nanoparticule n'est plus négligeable. Il s'ensuit des capacités de réactivité des atomes de surface plus importantes. Les propriétés électroniques d'une nanoparticule sont donc **dépendantes de sa taille et de sa forme**. Par exemple, pour l'or, la température de fusion de la nanoparticule d'or décroît de manière logarithmique avec le nombre d'atomes la composant (visible en figure 1.36).

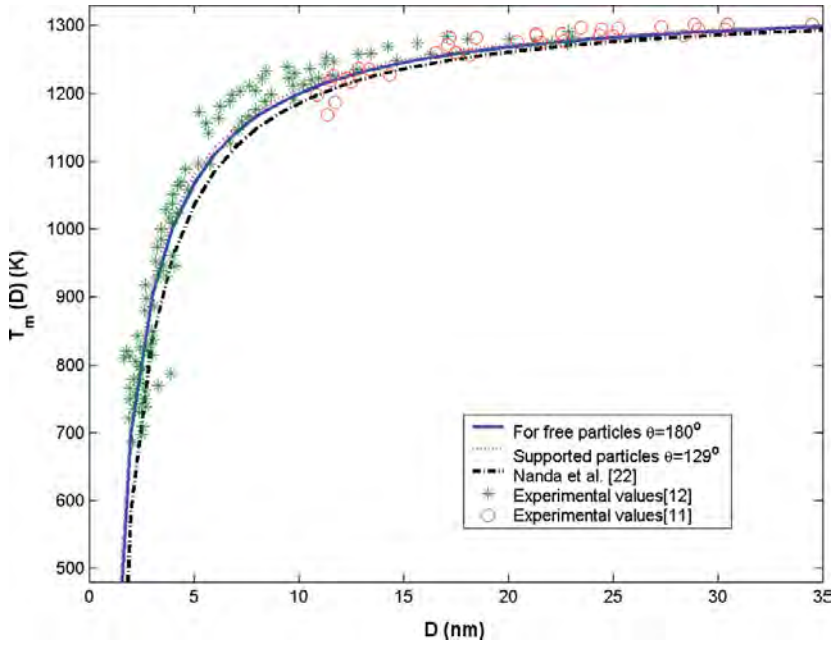

Figure 1.36 – Température de fusion de l'or en fonction du diamètre de la particule et du substrat [143]

La morphologie des nanoparticules d'or dans le vide peut être prédite par un théorème formulé par Georges Wulff suite au travaux de Joasiah Willard Gibbs [144] à partir des énergies des surfaces cristallines que la nanoparticule est susceptible de posséder. Ce théorème stipule que la norme d'un vecteur normal à une face du cristal est proportionnelle à l'énergie de cette surface. Autrement dit mathématiquement, et avec h,k et l les indices de Miller, d la norme du vecteur perpendiculaire à la surface et γ l'énergie de surface :

$$\frac{d_{hkl}}{\gamma_{hkl}} = constante \tag{1.1}$$

L'or est un métal présentant une structure cristallographique cfc (cubique face centré) de compacité 0.74 et de paramètre de maille de a = 4.08 Å [145]. Sa structure

électronique est [Xe]$4f^{14}5d^{10}6s^{1}$. Les trois surfaces les plus stables et les plus denses possibles à partir d'un cristal fcc sont les surfaces Au(111), Au(110) et Au(100) (figure 1.37). Le polyèdre de Wulff construit à partir des énergies de surface calculées en DFT (1102, 1261 et 1317 mJ/m^2 respectivement pour Au(111), Au(100) et Au(110) [146], avec un paramètre de maille $a_{DFT} = 4.138$ Å) est tel que présenté dans la figure 1.38. Il présente en majorité les surfaces Au(111) et Au(100) et, dans une bien moindre mesure, la surface Au(110).

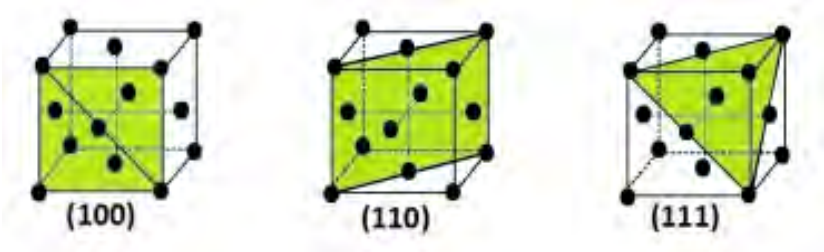

Figure 1.37 – Surfaces cristallographiques Au(100), Au(110) et Au(111) d'un cristal fcc

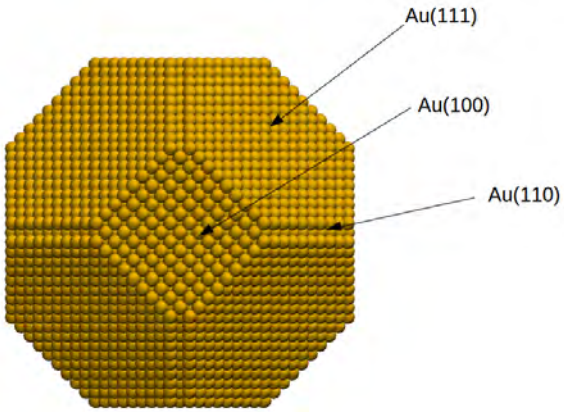

Figure 1.38 – Polyèdre de Wulff pour une nanoparticule d'or de 7 nm de diamètre (environ 13 000 atomes)

Ces trois surfaces présentent des caractéristiques différentes. La surface Au(100) présente des atomes qui sont tous équivalents (même nombre de coordination) avec une surface relativement plane, qu'on pourrait qualifier d'alvéolée, et une cellule élémentaire telle que : $||\vec{a}_{100}|| = ||\vec{b}_{100}|| = a$ et $(\vec{a}_{100}, \vec{b}_{100}) = 90°$. Chaque atome de la surface possède huit plus proches voisins. La surface Au(110) est beaucoup plus "dentelée" et chaque atome de la surface possède sept premiers voisins. La cellule élémentaire est telle que $||\vec{a}_{110}|| = a$ et $||\vec{b}_{110}|| = \frac{a}{\sqrt{2}}$ avec $(\vec{a}_{110}, \vec{b}_{110}) = 90°$. La surface Au(111), la plus dense et la plus plane, comporte des atomes de surface ayant neuf premiers voisins. La cellule élémentaire est telle que $||\vec{a}_{111}|| = ||\vec{b}_{111}|| = \frac{a}{\sqrt{2}}$ avec $(\vec{a}_{100}, \vec{b}_{100}) = 120°$. La figure 1.39 montre les surfaces vues de dessus et de profil afin de visualiser ces différences.

En réalité, une nanoparticule au sein d'un environnement (contrairement au vide) présente des défauts : adatomes (atomes adsorbés à la surface), marches, lacunes... Il

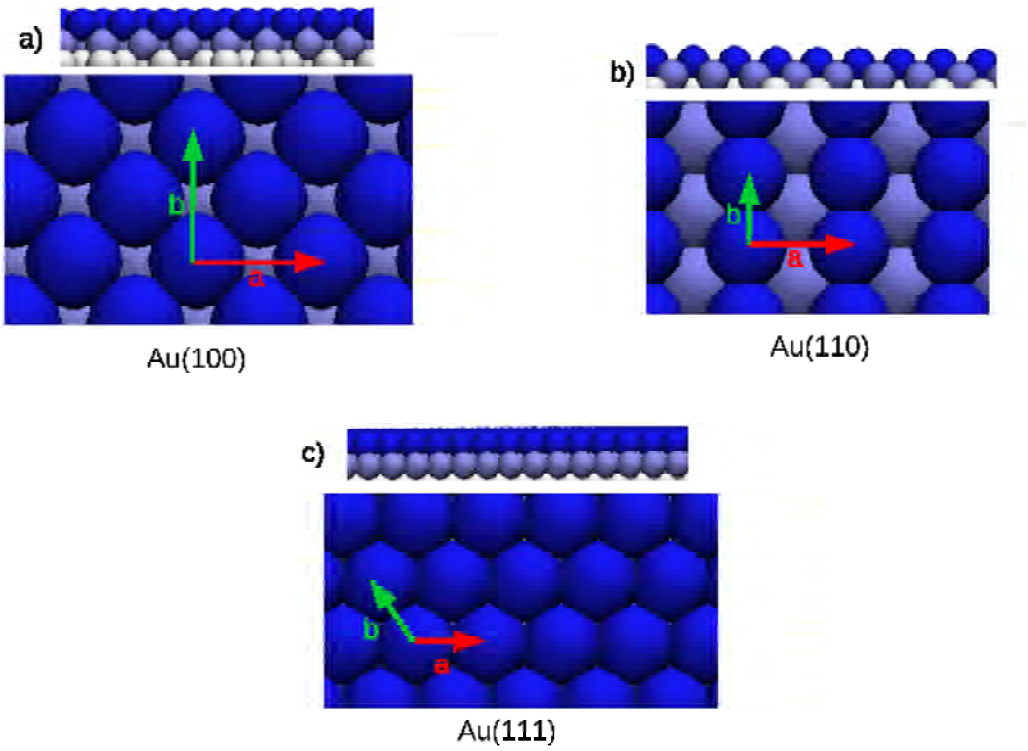

Figure 1.39 – Surface d'or observée de profil (haut) et vue de dessus (bas) pour a) Au(100), b) Au(110) et c) Au(111). Les différentes nuances de bleu permettent une meilleure visualisation des différentes couches d'or.

est aussi possible de modifier la forme de la nanoparticule : on peut utiliser différents solvants et ligands ou effectuer une croissance de la nanoparticule sur substrat (ou en matrice). Dans le cas des très petites nanoparticules (de diamètre inférieur à 2 nm), la question de la structure cristalline se pose et il semblerait que certains petits clusters soient amorphes [147]. Cependant, dans le cadre de cette thèse, les nanoparticules considérées possèdent un diamètre minimal de 7 nm (*i.e.* contenant 13 000 atomes), bien loin des clusters comportant quelques dizaines d'atomes, leur nature cristalline sera donc considérée comme admise dans notre modèle. Nous avons également considéré que les surfaces de ces nanoparticules ne sont pas reconstruites. Néanmoins, la présence d'éventuels défauts de surface sera traitée dans le dernier chapitre de cette thèse.

1.4.2 La molécule d'ampicilline

L'ampicilline est un antibiotique de la famille des β-lactames, à spectre large [5], dérivé de la pénicilline et dont la représentation chimique est visible sur la figure 1.40.

5. Il permet de traiter : des infections systémiques ou localisées à Gram + et Gram-, des infections du tractus respiratoire supérieur comme l'angine, la sinusite, l'otite moyenne et du tractus respiratoire inférieur comme la bronchite aiguë et chronique, les pneumonies bactériennes et bronchopneumonie (due à des streptocoques, staphylocoques, pneumocoques et H. influenzae), des infections gastro-intestinales (fièvre typhoïde ou paratyphoïde), des infections génito-urinaires (cystite, l'urétrite, la pyélonéphrite, la bactériurie, la gonorrhée, la fièvre puerpérale).

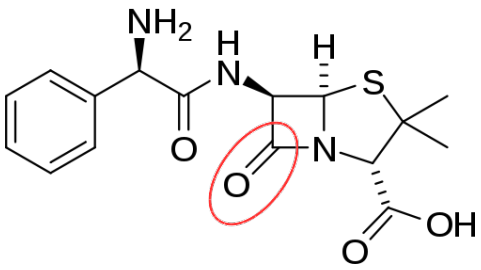

Figure 1.40 – Représentation chimique de l'ampicilline. Le groupement entouré en rouge est impliqué dans l'activité antibactérienne.

Elle possède un cycle β-lactame fusionné avec un hétérocycle thiazolidine sur lequel est greffé une fonction acide carboxylique et deux méthyles. Le cycle β-lactame est également relié par une fonction amide à une amine primaire et à un groupement phényle. Comme nous l'avons vu au chapitre sur les modes d'action des antibiotiques, c'est l'accrochage à la transpeptidase par rupture du cycle β-lactame qui permet son inhibition.

1.4.3 Le nanoconjugué or-ampicilline

Les deux premières publications (2007 et 2012) ayant pour sujet une nanoparticule d'or fonctionnalisée par de l'ampicilline émanent du même groupe [148, 149]. Leurs auteurs ont synthétisé des nanoparticules d'or sur lesquelles l'antibiotique est directement greffé sur la surface, *i.e.* sans utiliser d'espaceur. Les tests d'efficacité antibactérienne ont été réalisés sur trois souches : *Escherichia coli DH5α, Micrococcus luteus* et *Staphylococcus aureus*. Ces derniers consistent à faire un petit trou dans une surface d'agar-agar contenant les bactéries puis de déposer une goutte de la solution contenant les nanoconjugués et d'observer le périmètre autour de la goutte dans lequel les bactéries sont tuées. La publication de 2012 rapporte que l'efficacité des nanoconjugués est systématiquement supérieure à celle de l'antibiotique libre. De plus, ils ont réalisé des tests de stabilité vis-à-vis d'un stockage prolongé, d'une élévation de température et d'un rayonnement U.V. et ont montré que la nanoconjugaison améliorait systématiquement la stabilité du système comparée à celle de l'antibiotique libre. Ces propriétés permettent d'envisager l'utilisation de ces antibiotiques hybrides pour soigner des populations dans des régions pauvres ou éloignées du monde.

L'étude [150] en 2012 démontre l'efficacité de nanoconjugués AuNP@Amp là où les antibiotiques seuls n'avaient plus aucun effet. Ces nano-hybrides parviennent à détruire *in vitro* une souche résistante de *Escherichia coli* (qui avait été cultivée en présence d'ampicilline libre afin de s'assurer de la présence du gène codant la β-lactamase), ainsi que des souches non résistantes de *Vibrio cholerae, Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter aerogenes*. L'équipe à l'origine de l'étude estime la présence d'en moyenne

523 molécules pour une nanoparticule de 7 *nm* de diamètre. La manière dont ces molécules s'arrangent reste une question ouverte. La seule information donnée par les auteurs relative au mode d'adsorption de l'antibiotique sur la surface est qu'elle s'accroche via sa fonction thioéther. L'étude démontre aussi que les nanoparticules d'or seules n'ont pas d'activité bactéricide et que c'est bien le processus de fonctionnalisation qui les rend actives contre ces souches de bactéries. Les images des nanoparticules avant et après fonctionnalisation sont visibles en figure 1.41 et ne montrent pas d'effet majeur sur la morphologie de la nanoparticule.

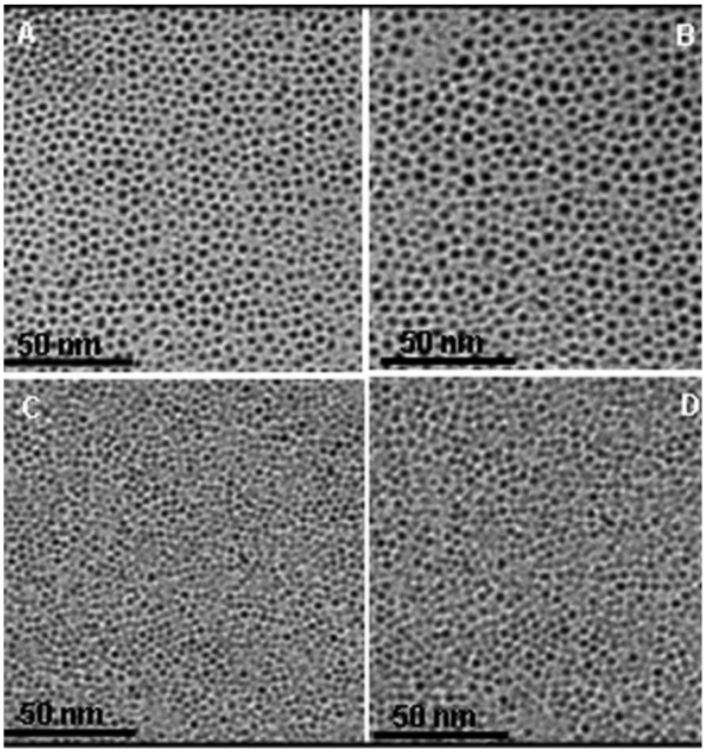

Figure 1.41 – Image TEM de a) AuNP b) AuNP@Amp c) AgNP d) AgNP@Amp [150]

En 2013, l'étude [151] sur des nanoparticules d'or de 15 *nm* auxquelles sont couplées des molécules d'ampicilline (milieu liquide et boite d'agar-agar) démontre leur efficacité *in vitro* contre des souches de bactéries Gram + (*Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus bovis*) comme Gram - (*Enterobacter aerogenes* et *Pseudomonas aeruginosa*). Les bactéries présentent des changements de morphologie graduels après introduction de AuNP@Amp dans le milieu. Peu de temps après l'introduction des nanoconjugués, ils sont connectés à la membrane cellulaire de la bactérie en différents endroits. Après six heures, les bactéries présentent des déformations et des perforations de la membrane cellulaire. Après douze heures la membrane cellulaire est en grande partie détruite, et le matériel intra-cellulaire se répand dans le milieu. Les auteurs de l'étude avancent l'hypothèse que le mécanisme d'action de AuNP@Amp est de fragiliser et de perturber le fonctionnement de la membrane cellulaire conduisant à la lyse. Ce mécanisme serait donc différent de celui de l'ampicilline seule (qui, pour rappel, s'attaque indirectement

à la paroi de peptidoglycanes). Une concentration de molécules d'ampicilline d'environ 9.10^{-3} $molécules/Å^2$ à la surface des nanoparticules (soit environ 636 molécules) est déterminée La concentration minimale afin d'avoir une activité bactéricide est fortement réduite pour *Enterobacter aerogenes* (2.3 à 0.512 $\mu g/ml$), presque divisée par quatre pour *Pseudomonas aeruginosa* (1.9 à 0.496 $\mu g/ml$) et divisée par presque dix pour *Staphyloccocus epidermidis* et *Streptoccocus bovis* (respectivement 1.5 à 0.133 et 1.4 à 0.128 $\mu g/ml$) par rapport à l'ampicilline seule.

En 2014, l'étude [152] portant sur l'étude comparative des nanoparticules d'or et d'argent de 10-33 nm fonctionnalisées avec de l'ampicilline démontre une excellente activité antibactérienne du nanoconjugué d'or contre *Streptococcus pyogenes*, avec une efficacité globalement un peu plus élevée pour les nanoconjugués d'argent. Les images visibles sur les figures 1.42 et 1.43 suggèrent une agrégation des nanoparticules. Concernant la structure du nanoconjugué les données expérimentales (FT-IR) suggèrent que le groupe amine est impliqué dans la formation et/ou fixé à la surface de la nanoparticule (l'adsorption de l'ampicilline via son groupement amine est également discutée dans [153]). La nature cristalline des nanoparticules d'or est confirmée.

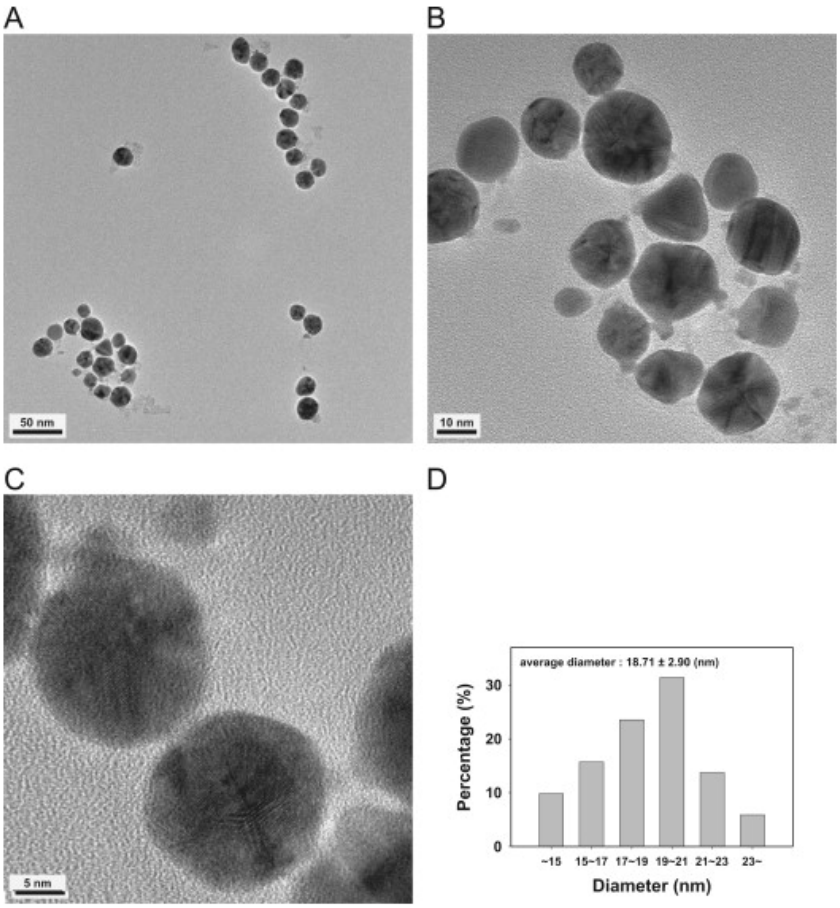

Figure 1.42 – Image MET haute résolution de AuNP@Amp. Echelle : a) 50 nm b) 10 nm c) 5 nm [152]

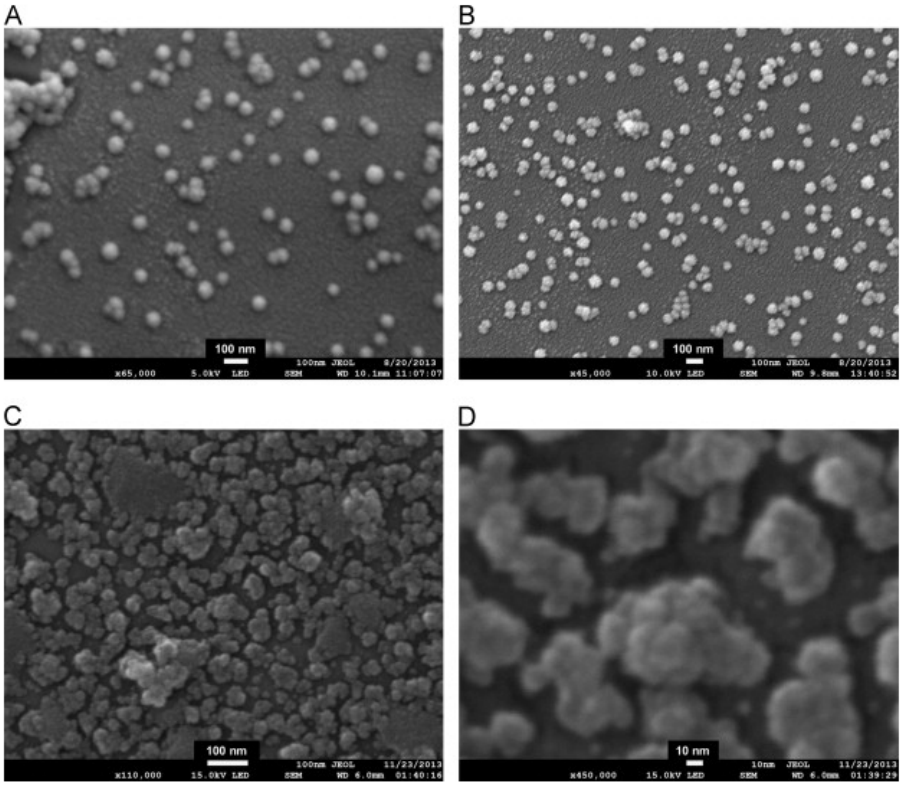

Figure 1.43 – Image MET à émission de champ de nanoparticules d'or (A et B) et d'argent (C et D) conjuguées avec l'ampicilline [152]

1.4.4 Vers l'optimisation de nanoconjugués

Le couplage de l'ampicilline avec une nanoparticule d'or permet donc le traitement de populations bactériennes résistantes ou l'amélioration de l'activité antibactérienne chez des populations encore sensibles au traitement par antibiotiques moléculaires. En dehors de l'étude [151] décrivant le mécanisme de destruction des bactéries dans le temps après introduction d'un complexe Au@Amp de diamètre 15 nm, peu d'informations sont disponibles quant aux modes d'action de nanoconjugués de taille inférieure. De la même manière, très peu de publications apportent des informations structurelles concernant les modes d'adsorption de l'antibiotique sur la nanoparticule ou des raisons de la remarquable stabilité des nanoconjugués Au@Amp. Comme expliqué précédemment, les seules informations expérimentales dont nous disposons sont une adsorption via la fonction thioéther et possiblement via la fonction amine [150, 152]. Ces informations structurelles parcellaires doivent être complétées afin d'expliquer ces propriétés hors-norme et de pouvoir optimiser ces systèmes en terme de stabilité et, potentiellement, d'activité. Pour cela des simulations numériques peuvent être mises en oeuvre dans l'optique d'acquérir une compréhension détaillée de la structure du nanoconjugué.

Dans cette thèse, nous avons réalisé des calculs de type DFT (Density Functional Theory) afin de comprendre les configurations possibles de l'antibiotique à la surface

d'or, en fonction de facteurs différents comme la concentration d'antibiotique, les surfaces cristallines de la nanoparticule considérée, les défauts potentiels de cette surface et la configuration de base de la molécule. Dans un premier temps, les théories physiques sur lesquelles sont construites les méthodes de calculs numériques *ab-initio* utilisées lors de cette thèse seront présentées. Par la suite, les études concernant l'interface entre la nanoparticule d'or et l'ampicilline seront décrites et discutées en terme de stabilité des nanoconjugués. Enfin nous étudierons l'adsorption de fonctions chimiques représentatives des antibiotiques sur des surfaces cristallines avec et sans défauts.

Références

[1] P. Prasad. « General medicine in Atharvaveda with special reference to Yaksma (consumption/tuberculosis). » *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 32 (1 2002).

[2] E. H. Ackerknecht. « A Short History of Medicine ». *Medical History* 7.3 (1963), p. 293–293.

[3] M. T. Varro. *Varro on farming*. Trad. par L. S.-B. M. Lond. 1912.

[4] J. P. Dedet. *La microbiologie de ses origines aux maladies émergentes*. UniverScience, Dunod, 2007.

[5] G. Fracastoro. *Syphilis sive Morbis gallicus*. 1526.

[6] A. Joubert. *La peste de chateau-Gontier en 1626 et 1627*. Imprimerie Librairie Germain et G. Grasses, 1881.

[7] M. Doubek. « Discovery of blood cells in the 17th century ». *Vnitrni lekarstvi* 47 (469 2001).

[8] P. Berche. *Une histoire des microbes*. 2007.

[9] `http://hilobrow.com/2011/01/11/de-condimentis-5-vinegar/`.

[10] R. Maria. *Measuring The Invisible World*. Digital Library of India, 1959.

[11] `http://www.quekett.org/resources/article-archive/replica-leeuwenhoek-microscopes`.

[12] R. V. Radot. *The life of Pasteur*. BART M.D. F.R.S., 1928.

[13] A. de Bois-Regard N. *De la generation des vers dans le corps de l'homme : de la nature et des especes de cette maladie ; des moyens de s'en préserver et de la guérir*. T. 2. Paris : La Veuve Alix ; Lambert et Durand, 1741.

[14] L. Peterson et G. Noskin. « Engineering Infection Control through Facility Design. » *Emerg. Infect. Dis.* 7 (2001).

[15] M. L. Nelson, A. Dinardo, J. Hochberg et G. J. Armelagos. « Brief communication : Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE ». *American Journal of Physical Anthropology* 143.1 (), p. 151–154.

[16] E. Bassett, M. Keith, G. Armelagos, D. Martin et A. Villanueva. « Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350) ». *Science* 209.4464 (1980), p. 1532–1534.

[17] A. Legrand. *De l'or, de son emploi dans le traitement de la syphilis récente et invétérée et dans celui des dartres syphilitiques ; du mercure, de son inefficacité et des dangers de l'administrer dans le traitement des mêmes maladies, avec une appréciation du traitement antiphlogistique*. Crevot, 1828.

[18] L. F. Kuo-Tai. « Great Names in the History of Orthopaedics XIV : Joseph Lister (1827–1912) Part 1 ». *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation* 14.2 (2010), p. 30–38.

[19] G. Klingmüller. « Treponema pallidum or Spirochaeta pallida ? » 34 (1983).

[20] `https://acikgunluk.net/treponema-pallidum-treponema-pallidum-vozbuditel-sifilisa/`.

[21] M. Stadler et P. Dersh. *How to Overcome the Antibiotic Crisis : Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives*. Springer, 2016.

[22] S. Tan et Y. Tatsumura. « Alexander Fleming (1881–1955) : Discoverer of penicillin ». *Singapore Medical Journal.* (2015).

[23] `https://www.biography.com/people/alexander-fleming-9296894`.

[24] H. L. V. Epps. « René Dubos : unearthing antibiotics ». *The Journal of Experimental Medicine* (2006).

[25] R. Gaynes. « The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use ». *Emerging Infectious Diseases* (2017).

[26] *The discovery and development of penicillin 1928-1945*. National Historic Chemical Landmarks program of the American Chemical Society, 1999.

[27] S. Alharbi, M. Wainwright, T. Alahmadi, H. Salleeh, A. Faden et A. Chinnathambi. « What if Fleming had not discovered penicillin ? » *Saudi Journal of Biological Sciences* (2014), p. 289–293.

[28] A. Schatz, E. Bugle et S. A. Waksman. « Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. » *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 55.1 (1944), p. 66–69.

[29] J. Walker. « Benjamin Minge Duggar (1842 - 1956) : A biographical Memoir ». *National Academy of Sciences Washington D.C.* (1958).

[30] E. L. R. Stokstad et T. H. Jukes. « Further Observation on the "Animal Protein Factor" ». *Society for Exprimental Biology and Medecin* 73 (3 1950).

[31] F. F. Hibionada. « Remembering the battle of Dr Abelardo Aguilar : Cure for millions, deprived of millions ». *The News Today* ().

[32] D. P. Levine. « Vancomycin : A History ». *Clinical Infectious Diseases* 42.Supplement 1 (2006), S5–S12.

[33] F. R. Batchelor, F. P. Doyle, J. H. C. Nayler et G. N. Rolinson. « Synthesis of Penicillin : 6-Aminopenicillanic Acid in Penicillin Fermentations ». *Nature* 183 (1959), p. 257–258.

[34] O. Sköld. *Antibiotics and antibiotics resistance*. Wiley et Sons, 2011.

[35] C. Walsh. *Antibiotics : Actions, Origins, Resistance*. ASM Press, Washington D.C., 2003.

[36] R. S. Singer, R. Finch, H. Wegener, R. Bywater, J. Walters et M. Lipsitch. « Antibiotic resistance - the interplay between antibiotic use in animals and human beings ». *The Lancet Infectious Diseases* 3 (1).

[37] C. P. Harkins, B. Pichon, M. Doumith, J. Parkhill, H. Westh, A. Tomasz, H. de Lencastre, S. D. Bentley, A. M. Kearns et M. T. G. Holden. « Methicillin-resistant Staphylococcus aureus emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice ». *Genome Biology* 18.1 (juil. 2017), p. 130.

[38] B. Spellberg, J. H. Powers, E. P. Brass, L. G. Miller et J. E. Edwards Jr. « Trends in Antimicrobial Drug Development : Implications for the Future ». *Clinical Infectious Diseases* 38.9 (2004), p. 1279–1286.

[39] *Bad bugs, No drugs As antibiotics discovery stagnates... A public health crisis brews.* Infectious Diseases Society of America, 2004.

[40] Y. T. Richard J. Fair. « Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century ». *Perpspective in medicinal chemistry* 6 (2014).

[41] S. R. Palumbi. « Humans as the Worlds Greatest Evolutionary Force ». *Science* 293.5536 (2001), p. 1786–1790.

[42] W. H. Organisation (). `http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/en/`.

[43] W. H. Organisation (). `http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/`.

[44] `https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance`.

[45] R. Kelly, G. Zoubiane, D. Walsh, R. Ward et H. Goossens. « Public funding for research on antibacterial resistance in the JPIAMR countries, the European Commission, and related European Union agencies : a systematic observational analysis ». *The Lancet Infectious Diseases* 16.4 (2016), p. 431–440.

[46] H. N. Schulz, T. Brinkhoff, T. G. Ferdelman, M. H. Mariné, A. Teske et B. B. Jørgensen. « Dense Populations of a Giant Sulfur Bacterium in Namibian Shelf Sediments ». *Science* 284.5413 (1999), p. 493–495.

[47] `http://edu.mnhn.fr/mod/page/view.php?id=1269\&lang=en`.

[48] `https://www.space.com/40898-low-light-bacteria-mars-colonization.html`.

[49] M. Madigan et J. Martinko. *Biologie des micro-organismes.* Pearson Education France, 2007.

[50] C. Chassard, E. Delmas, C. Robert et A. Bernalier-Donadille. « The cellulose-degrading microbial community of the human gut varies according to the presence or absence of methanogens ». *FEMS Microbiology Ecology* 74.1 (2010), p. 205–213.

[51] E. Grice et J. Segre. « Nature reviews Microbiology ». *Gut Microbes* (2011), p. 244–253.

[52] H. Wu et E. Wu. « The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity ». *Gut Microbes* (2012), p. 4–14.

[53] `http://bionum.univ-paris-diderot.fr/2017/04/24/les-bacteries-cest-pas-automatique/schema-bacterie/`.

[54] S. C. D. Rienzi, C. Itai Sharon Kelly, A. Wrighton Omry Koren Laura, C. Hug Brian, K. Thomas Julia, T. Goodrich Jordana, D. Bell Timothy et F. Spector Jillian. « The human gut and groundwater harbor non-photosynthetic bacteria belonging to a new candidate phylum sibling to Cyanobacteria ». *eLife* (2013).

[55] R. Coico. « Gram staining ». *Current Protocols* (2005).

[56] Y. Yuan, D. Barrett, Y. Zhang, D. Kahne, P. Sliz et S. Walker. « Crystal structure of a peptidoglycan glycosyltransferase suggests a model for processive glycan chain synthesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104.13 (2007), p. 5348–5353.

[57] P.-J. Matteï, D. Neves et A. Dessen. « Bridging cell wall biosynthesis and bacterial morphogenesis ». *Current Opinion in Structural Biology* 20.6 (2010), p. 749–755.

[58] S. B. Hladky et D. A. Haydon. « Discreteness of Conductance Change in Bimolecular Lipid Membranes in the Presence of Certain Antibiotics ». *Nature* 225 (1970).

[59] T. Velkov, P. E. Thompson, R. L. Nation et J. Li. « Structure-Activity Relationships of Polymyxin Antibiotics ». *Journal of Medicinal Chemistry* 53.5 (2010). PMID : 19874036, p. 1898–1916.

[60] T. P. Mingeot-Leclercq M-P Glupczynski Y. « Aminoglycosides : Activity and Resistance. » *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* ().

[61] I. Chopra1 et M. Roberts. « Tetracycline Antibiotics : Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance ». *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65 (2001).

[62] S. Douthwaite. « Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides ». *Clinical Microbiology and Infection* 7 (2001).

[63] A. Fisch et A. Bryskier. « Phenicols ». *Antimicrobial Agents.* American Society of Microbiology, 2005, p. 925–929.

[64] A. Maxwell. « DNA gyrase as a drug target ». *Trends in Microbiology* 5.3 (1997), p. 102–109.

[65] D. J. D. Michael A. Kohanski et J. J. Collins. « How antibiotics kill bacteria : from targets to networks ». *Nature Reviews Microbiology* 8 (2010), p. 423–435.

[66] J. Wolfson et D. Hooper. « Fluoroquinolone Antimicrobial Agents ». *Clin. Microbiol. Rev.* 2 (1989), p. 378–424.

[67] X. Zhao, C. Xu, J. Domagala et K. Drlica. « DNA topoisomerase targets of the fluoroquinolones : A strategy for avoiding bacterial resistance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94.25 (1997), p. 13991–13996.

[68] L. L. Shen, L. A. Mitscher, P. N. Sharma, T. J. O'Donnell, D. W. T. Chu, C. S. Cooper, T. Rosen et A. G. Pernet. « Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials : a cooperative drug-DNA binding model ». *Biochemistry* 28.9 (1989). PMID : 2546585, p. 3886–3894.

[69] P. Heisig. « Type 2 topoisomerases—inhibitors, repair mechanisms and mutations ». *Mutagenesis* 24.6 (2009), p. 465–469.

[70] K. Drlica et X. Zhao. « DNA gyrase, topoisomerase 4, and the 4-quinolones ». *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61 (1997), p. 377–392.

[71] C. Walsh, S. Fisher, I.-S. Park, M. Prahalad et Z. Wu. « Bacterial resistance to vancomycin : five genes and one missing hydrogen bond tell the story ». *Chemistry and Biology* 3.1 (1996), p. 21–28.

[72] B. R. Drawz SM. « Three Decades of b-Lactamase Inhibitors ». *Clinical Microbiology Reviews.* (2010).

[73] V. Cattoir. « Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries ». *Pathologie Biologie* (2004).

[74] M. A. Webber et L. J. V. Piddock. « The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance ». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51.1 (2003), p. 9–11.

[75] S. R. Paulsen I.T. Brown M.H. « Proton-dependent multidrug efflux systems. » *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 60 (1996).

[76] I. Borges-Walmsley, S. Kenneth McKeegan et R. W. Adrian. « Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. » *Biochem J.* 376 (2003).

[77] P. Blanco, S. Hernando-Amado, J. A. Reales-Calderon, F. Corona, F. Lira, M. Alcalde-Rico, A. Bernardini, M. B. Sanchez et J. L. Martinez. « Bacterial Multidrug Efflux Pumps : Much More Than Antibiotic Resistance Determinants ». *Microorganisms* 4.1 (2016).

[78] J. Sun, Z. Deng et A. Yan. « Bacterial multidrug efflux pumps : Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 453.2 (2014). Integrative Glycobiology and Future Perspectives, p. 254–267.

[79] V. Koronakis, A. Sharff, E. Koronakis, B. Luisi et C. Hughes. « Crystal structure of the bacterial membrane protein ToOC central to multidrug efflux and protein export ». *Nature* 405 (2000).

[80] H. B. Yugendran T. « Global DNA Methylation Level among Ciprofloxacin-Resistant Clinical Isolates of Escherichia coli. » *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10 (2016).

[81] Y. Doi et Y. Arakawa. « 16S Ribosomal RNA Methylation : Emerging Resistance Mechanism against Aminoglycosides ». *Clinical Infectious Diseases* 45.1 (2007), p. 88–94.

[82] Z. Hobbs et S. T. Abedon. « Diversity of phage infection types and associated terminology : the problem with 'Lytic or lysogenic' ». *FEMS Microbiology Letters* 363.7 (2016), fnw047.

[83] E. H. Hankin. « L'action bactericide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibrion du cholera ». *Annales de l'Institut Pasteur* 10 ().

[84] M. Krupovic, B. E. Dutilh, E. M. Adriaenssens, J. Wittmann, F. K. Vogensen, M. B. Sullivan, J. Rumnieks, D. Prangishvili, R. Lavigne, A. M. Kropinski, J. Klumpp, A. Gillis, F. Enault, R. A. Edwards, S. Duffy, M. R. C. Clokie, J. Barylski, H.-W. Ackermann et J. H. Kuhn. « Taxonomy of prokaryotic viruses : update from the ICTV bacterial and archaeal viruses subcommittee ». *Archives of Virology* 161.4 (avr. 2016), p. 1095–1099.

[85] R. Maruchitch et A. Savolainen. « Les phages, des virus guérisseurs ». *Le Monde Science et Techno* (2012).

[86] T. Parfitt. « Georgia : an unlikely stronghold for bacteriophage therapy ». *The Lancet* 365 (9478 2005).

[87] J. D. Bennet et M. Brinkman. « TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS BY IMPLANTATION OF NORMAL COLONIC FLORA ». *The Lancet* 333.8630 (1989). Originally published as Volume 1, Issue 8630, p. 164.

[88] M. R. Yeaman et N. Y. Yount. « Mechanisms of Antimicrobial Peptide Action and Resistance ». *Pharmacological Reviews* 55.1 (2003), p. 27–55.

[89] A. K. Marr, W. J. Gooderham et R. E. Hancock. « Antibacterial peptides for therapeutic use : obstacles and realistic outlook ». *Current Opinion in Pharmacology* 6.5 (2006). Anti-infectives/New Technologies, p. 468–472.

[90] H. Dong, S.-R. Du, X.-Y. Zheng, G.-M. Lyu, L.-D. Sun, L.-D. Li, P.-Z. Zhang, C. Zhang et C.-H. Yan. « Lanthanide Nanoparticles : From Design toward Bioimaging and Therapy ». *Chemical Reviews* 115.19 (2015). PMID : 26151155, p. 10725–10815.

[91] A. Didier. « Transition-metal Nanoparticles in Catalysis : From Historical Background to the State-of-the Art ». *Nanoparticles and Catalysis*. Wiley-Blackwell, 2008. Chap. 1, p. 1–48.

[92] J.-P. Jolivet, S. Cassaignon, C. Chanéac, D. Chiche, O. Durupthy et D. Portehault. « Design of metal oxide nanoparticles : Control of size, shape, crystalline structure and functionalization by aqueous chemistry ». *Comptes Rendus Chimie* 13.1 (2010), p. 40–51.

[93] J. P. Rao et K. E. Geckeler. « Polymer nanoparticles : Preparation techniques and size-control parameters ». *Progress in Polymer Science* 36.7 (2011). Special Issue on Composites, p. 887–913.

[94] N. Kamaly et A. D. Miller. « Paramagnetic Liposome Nanoparticles for Cellular and Tumour Imaging ». *International Journal of Molecular Sciences* 11.4 (avr. 2010), p. 1759–1776.

[95] W. J. Scott Robert, M. Wilson Orla et M. Crooks Richard. « Synthesis, Characterization, and Applications of Dendrimer-Encapsulated Nanoparticles ». *The Journal of Physical Chemistry B* 109.2 (2005). PMID : 16866429, p. 692–704.

[96] I.N.R.S. « Les nanomatériaux » (2008).

[97] L. Minati, F. Benetti, A. Chiappini et G. Speranza. « One-step synthesis of star-shaped gold nanoparticles ». *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* 441 (2014), p. 623–628.

[98] C. Langlois, P. Benzo, R. Arenal, M. Benoit, J. Nicolai, N. Combe, A. Ponchet et M. J. Casanove. « Fully Crystalline Faceted Fe–Au Core–Shell Nanoparticles ». *Nano Letters* 15.8 (2015). PMID : 26146846, p. 5075–5080.

[99] R. Giustetto, F. X. Llabres i Xamena, G. Ricchiardi, S. Bordiga, A. Damin, R. Gobetto et M. R. Chierotti. « Maya Blue : A computational and Spectroscopic Study ». *The Journal of Physical Chemistry B* 109.41 (2005). PMID : 16853500, p. 19360–19368.

[100] M. Reibold, P. Paufler, A. Levin, W. Kochmann Pätzke et D. Meyer. « Materials : Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre ». *Nature* 444 (2006), p. 286.

[101] M. Durand-Charre. *Les aciers damassés : Du fer primitif aux aciers modernes*. Mines Paris ParisTech Les Presses, 2007.

[102] R. K. Goyal. *Nanomaterials and Nanocomposites : Synthesis, Properties, Characterization*. CRC Press, 2017.

[103] M. Faraday. « Experimental relations of gold (and other metals) to light. » *Philosophical Transactions* 147 (1857), p. 145–181.

[104] N. Taniguchi. « On the Basic Concept of Nano-Technology ». *Proc. Intl. Conf. Prod. London, 1974* (1974).

[105] K. E. Drexler. « Molecular engineering : An approach to the development of general capabilities for molecular manipulation ». *PMC* (1981). PMID : 16593078, p. 5275–5278.

[106] T. R. Kelly, I. Tellitu et J. P. Sestelo. « In Search of Molecular Ratchets ». *Angewandte Chemie International Edition in English* 36.17 (), p. 1866–1868.

[107] K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva et A. A. Firsov. « Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films ». *Science* 306.5696 (2004), p. 666–669.

[108] `https://www.understandingnano.com/nanotech-applications.html`.

[109] J. L. Masson. « Le cuivre sur les surfaces en milieu de santé pour lutter contre les infections nosocomiales ». 2015.

[110] X.-F. Zhang, Z.-G. Liu, W. Shen et S. Gurunathan. « Silver Nanoparticles : Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches ». *Int J Mol Sci.* (2016).

[111] S. Silver. « Bacterial silver resistance : molecular biology and uses and misuses of silver compounds ». *FEMS Microbiology Reviews* 27.2-3 (2003), p. 341–353.

[112] J. P. Ruparelia, A. K. Chatterjee, S. P. Duttagupta et S. Mukherji. « Strain specificity in antimicrobial activity of silver and copper nanoparticles ». *Acta Biomaterialia* 4.3 (2008), p. 707–716.

[113] K. B. Ayaz Ahmed, T. Raman et V. Anbazhagan. « Platinum nanoparticles inhibit bacteria proliferation and rescue zebrafish from bacterial infection ». *RSC Adv.* 6 (50 2016), p. 44415–44424.

[114] L. Nastassja, C. Vicki et D. Rebekah. « Cytotoxicity of Nanoparticles ». *Small* 4.1 (), p. 26–49.

[115] Y. Cui, Y. Zhao, Y. Tian, W. Zhang, X. Lü et X. Jiang. « The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on Escherichia coli ». *Biomaterials* 33.7 (2012), p. 2327–2333.

[116] J. F. Hernández-Sierra, F. Ruiz, D. C. C. Pena, F. Martínez-Gutiérrez, A. E. Martínez, A. de Jesús Pozos Guillén, H. Tapia-Pérez et G. M. Castañón. « The antimicrobial sensitivity of Streptococcus mutans to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold ». *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine* 4.3 (2008), p. 237–240.

[117] Y. Zhang, H. Peng, W. Huang, Y. Zhou et D. Yan. « Facile preparation and characterization of highly antimicrobial colloid Ag or Au nanoparticles ». *Journal of Colloid and Interface Science* 325.2 (2008), p. 371–376.

[118] P. L. Drake et K. J. Hazelwood. « Exposure-Related Health Effects of Silver and Silver Compounds : A Review ». *The Annals of Occupational Hygiene* 49.7 (2005), p. 575–585.

[119] L. H. Hadrup N. « Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver : a review. » *Regul Toxicol Pharmacol.* (2014).

[120] Y. S. Kim, J. S. Kim, H. S. Cho, D. S. Rha, J. M. Kim, J. D. Park, B. S. Choi, R. Lim, H. K. Chang, Y. H. Chung, I. H. Kwon, J. Jeong, B. S. Han et I. J. Yu. « Twenty-Eight-Day Oral Toxicity, Genotoxicity, and Gender-Related Tissue Distribution of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats ». *Inhalation Toxicology* 20.6 (2008). PMID : 18444010, p. 575–583.

[121] M. V. Park, A. M. Neigh, J. P. Vermeulen, L. J. de la Fonteyne, H. W. Verharen, J. J. Briedé, H. van Loveren et W. H. de Jong. « The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles ». *Biomaterials* 32.36 (2011), p. 9810–9817.

[122] P. V. AshaRani, G. Low Kah Mun, M. P. Hande et S. Valiyaveettil. « Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells ». *ACS Nano* 3.2 (2009). PMID : 19236062, p. 279–290.

[123] Z. Chen, H. Meng, G. Xing, C. Chen, Y. Zhao, G. Jia, T. Wang, H. Yuan, C. Ye, F. Zhao, Z. Chai, C. Zhu, X. Fang, B. Ma et L. Wan. « Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo ». *Toxicology Letters* 163.2 (2006), p. 109–120.

[124] B. M. Prabhu, S. F. Ali, R. C. Murdock, S. M. Hussain et M. Srivatsan. « Copper nanoparticles exert size and concentration dependent toxicity on somatosensory neurons of rat ». *Nanotoxicology* 4.2 (2010). PMID : 20543894, p. 150–160.

[125] A. P. Ingle, N. Duran et M. Rai. « Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles : A review ». *Applied Microbiology and Biotechnology* 98.3 (fév. 2014), p. 1001–1009.

[126] A. Elder, H. Yang, R. Gwiazda, X. Teng, S. Thurston, H. He et G. Oberdörster. « Testing Nanomaterials of Unknown Toxicity : An Example Based on Platinum Nanoparticles of Different Shapes ». *Advanced Materials* 19.20 (), p. 3124–3129.

[127] C. J. Murphy, A. M. Gole, J. W. Stone, P. N. Sisco, A. M. Alkilany, E. C. Goldsmith et S. C. Baxter. « Gold Nanoparticles in Biology : Beyond Toxicity to Cellular Imaging ». *Accounts of Chemical Research* 41.12 (2008). PMID : 18712884, p. 1721–1730.

[128] I. Fratoddi, I. Venditti, C. Cametti et M. V. Russo. « How toxic are gold nanoparticles ? The state-of-the-art ». *Nano Research* 8.6 (juin 2015), p. 1771–1799.

[129] A. Gerber, M. Bundschuh, D. Klingelhofer et D. Groneberg. « Gold nanoparticles : recent aspects for human toxicology ». *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 8 (2013), p. 32.

[130] P. P. Fu, Q. Xia, H.-M. Hwang, P. C. Ray et H. Yu. « Mechanisms of nanotoxicity : Generation of reactive oxygen species ». *Journal of Food and Drug Analysis* 22.1 (2014). Nanomaterials - Toxicology and Medical Applications, p. 64–75.

[131] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano et N. Yamada. « Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far Below 0 C ». *Chemistry Letters* 16.2 (1987), p. 405–408.

[132] S. Eustis et M. A. El-Sayed. « Why gold nanoparticles are more precious than pretty gold : Noble metal surface plasmon resonance and its enhancement of the radiative and nonradiative properties of nanocrystals of different shapes ». *Chem. Soc. Rev.* 35 (3 2006), p. 209–217.

[133] H. Aghlara, R. Rostami, A. Maghoul et A. SalmanOgli. « Noble metal nanoparticle surface plasmon resonance in absorbing medium ». *Optik* 126.4 (2015), p. 417–420.

[134] X. Huang, P. K. Jain, I. H. El-Sayed et M. A. El-Sayed. « Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles ». *Lasers in Medical Science* 23.3 (août 2007), p. 217.

[135] D. Pissuwan, S. M. Valenzuela et M. B. Cortie. « Therapeutic possibilities of plasmonically heated gold nanoparticles ». *Trends in Biotechnology* 24.2 (2006), p. 62–67.

[136] V. P. Zharov, K. E. Mercer, K. E. Galitovskaya et M. S. Smeltzer. « Photothermal Nanotherapeutics and Nanodiagnostics for Selective Killing of Bacteria Targeted with Gold Nanoparticles ». *Biophysical Journal* 90.2 (2006), p. 619–627.

[137] K. Saha, S. S. Agasti, C. Kim, X. Li et V. M. Rotello. « Gold Nanoparticles in Chemical and Biological Sensing ». *Chemical Reviews* 112.5 (2012). PMID : 22295941, p. 2739–2779.

[138] M. Homberger et U. Simon. « On the application potential of gold nanoparticles in nanoelectronics and biomedicine ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 368.1915 (2010), p. 1405–1453.

[139] G. Schmid et U. Simon. « Gold nanoparticles : assembly and electrical properties in 1–3 dimensions ». *Chem. Commun.* (6 2005), p. 697–710.

[140] N. J. H. Mark L. Brongersma et P. Nordlander. « Plasmon-induced hot carrier science and technology ». *Nature Nanotechnology* 10.1 (2015), p. 25–34.

[141] L. Huiyu, C. Dong, L. Linlin, L. Tianlong, T. Longfei, W. Xiaoli et T. Fangqiong. « Multifunctional Gold Nanoshells on Silica Nanorattles : A Platform for the Combination of Photothermal Therapy and Chemotherapy with Low Systemic Toxicity ». *Angewandte Chemie International Edition* 50.4 (), p. 891–895.

[142] J. Kolosnjaj-Tabi, Y. Javed, L. Lartigue, J. Volatron, D. Elgrabli, I. Marangon, G. Pugliese, B. Caron, A. Figuerola, N. Luciani, T. Pellegrino, D. Alloyeau et F. Gazeau. « The One Year Fate of Iron Oxide Coated Gold Nanoparticles in Mice ». *ACS Nano* 9.8 (2015). PMID : 26168364, p. 7925–7939.

[143] F. G. Shi. « Size dependent thermal vibrations and melting in nanocrystals ». *Journal of Materials Research* 9.5 (1994), p. 1307–1314.

[144] G. Wulff. « Zur Frage der Geschwindigkeit des Wachstums und der Auflösung der Krystallflagen ». *Zeitschrift für Krystallographie und Mineralogie* 34 (19001), p. 449–530.

[145] C. Kittel. *Introduction to Solid State Physics*. Wiley, New York, 1986.

[146] N. Tarrat, M. Benoit, M. Giraud, A. Ponchet et M. J. Casanove. « The gold/ampicillin interface at the atomic scale ». *Nanoscale* 7 (34 2015), p. 14515–14524.

[147] N. Tarrat, M. Rapacioli et F. Spiegelman. « Au147 nanoparticles : Ordered or amorphous ? » *The Journal of Chemical Physics* 148.20 (2018), p. 204308.

[148] B. Saha, J. Bhattacharya, A. Mukherjee, A. K. Ghosh, C. R. Santra, A. K. Dasgupta et P. Karmakar. « In Vitro Structural and Functional Evaluation of Gold Nanoparticles Conjugated Antibiotics ». *Nanoscale Res Lett* 2 (2007), p. 614–622.

[149] D. Bhattacharya, B. Saha, A. Mukherjee, C. R. Santra et P. Karmakar. « Gold Nanoparticles Conjugated Antibiotics : Stability and Functional Evaluation ». *Nanoscience and Nanotechnology* 2 (2012), p. 4–21.

[150] A. N. Brown, K. Smith, T. A. Samuels, L. Iangrui, S. O. Obare et M. E. Scott. « Nanoparticles Functionalized with Ampicillin Destroy Multiple-Antibiotic-Resistant Isolates of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter aerogenes and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus ». *American Society for Microbiology* 78.8 (2012), p. 2768–2774.

[151] D. S. Pender, L. M. Vangala, V. D. Badwaik, H. Thompson, R. Paripelly et R. Dakshinamurthy. « A New Class of Gold Nanoantibiotics- Direct Coating of Ampicillin on Gold Nanoparticles Journal = Pharmaceutical Nanotechnology ». 1.2 (2013), p. 126.

[152] Y. E. Hur, S. Kim, J.-H. Kim, S.-H. Cha, M.-J. Choi, S. Cho et Y. Park. « One-step functionalization of gold and silver nanoparticles by ampicillin ». *Materials Letters* 129 (2014), p. 185–190.

[153] L. Vigderman et E. R. Zubarev. « Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 65.5 (2013). Inorganic nanoparticle platforms, p. 663–676.

Chapitre 2

Méthodes

2.1 Introduction

L'étude théorique de systèmes physiques via la simulation numérique permet d'obtenir des informations concernant leur structure et les processus dynamiques leur étant accessibles. Les simulations *ab initio*, autrement dit les simulations effectuées en partant des premiers principes connus de la physique, permettent d'accéder à la **structure électronique** du système (états quantiques accessibles et énergies associées). La complexité des équations régissant la mécanique de systèmes quantiques à N corps est telle qu'il devient impossible de les résoudre de manière exacte pour $N > 2$, *i.e.* pour des systèmes plus complexes qu'un atome d'hydrogène, des ions hydrogénoïdes, une particule libre ou dans un potentiel simple, un oscillateur harmonique etc. Il devient alors nécessaire d'avoir recours à des approximations plus ou moins drastiques en fonction de la taille du système étudié. La méthode utilisée dans cette thèse, la DFT (Density Functional Theory), sera décrite dans ce chapitre. Afin de comprendre les bases de la DFT, un certain nombre de concepts et de méthodes sera introduit.

2.2 Rappels de chimie quantique

2.2.1 Equation de Schrödinger

Les méthodes de chimie quantique visent à résoudre l'équation introduite par Erwin Schrödinger en 1925 [1], qui décrit la mécanique associée à un système de N particules quantiques en interaction. Elle permet de décrire l'évolution dans l'espace et le temps d'un système de particules de masse non nulle et non-relativistes soumises à un potentiel. L'équation de Schrödinger indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H}\Psi_k(\vec{r}_1, ..., \vec{r}_n, \vec{R}_1, ..., \vec{R}_N) = E_k\Psi_k(\vec{r}_1, ..., \vec{r}_n, \vec{R}_1, ..., \vec{R}_N) \tag{2.1}$$

avec Ψ_k, la fonction d'onde du système dans l'état k, $\vec{r}_1...\vec{r}_n$ et $\vec{R}_1...\vec{R}_N$ respectivement les vecteurs positions pour les n électrons et N noyaux du sytème et $\hat{H}$ l'Hamiltonien non relativiste tel que :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^{n}\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla^2_{\vec{r}_i} - \sum_{I=1}^{N}\frac{\hbar^2}{2m_I}\nabla^2_{\vec{R}_I} + \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0^2}\sum_{i<j}\frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0^2}\sum_{I<J}\frac{Z_I Z_J}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|} - \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0^2}\sum_{i,I}\frac{Z_I}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|} \tag{2.2}$$

avec m_I la masse du Ième noyau de charge Z_I, m_e la masse de l'électron de charge q, $\hbar$ la constante de Planck réduite et ϵ_0 la permittivité du vide. Les deux premiers termes correspondent aux énergies cinétiques des électrons et noyaux, respectivement, les deux termes suivants correspondent à la répulsion coulombienne électron-électron et noyau-noyau et le dernier terme décrit l'attraction coulombienne électron-noyau. Cet Hamiltonien peut être réécrit en utilisant le système d'unités atomiques dans lequel $\hbar = 1$, $m_e = 1$, $\frac{q^2}{4\pi\epsilon_0^2} = 1$. Les termes d'énergie cinétique deviennent donc :

$$\hat{T}_e = -\sum_{i=1}^{n}\frac{1}{2}\nabla^2_{\vec{r}_i}$$

$$\hat{T}_N = -\sum_{I=1}^{N}\frac{1}{2m_I}\nabla^2_{\vec{R}_I}$$

et les potentiels d'interaction électron-électron(ee), noyau-noyau(NN) et électron-noyau (eN) s'écrivent alors :

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i<j}\frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{I<J}\frac{Z_I Z_J}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|}$$

$$\hat{V}_{eN} = -\sum_{i,I}\frac{Z_I}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|}$$

L'équation 2.2 s'écrit donc :

$$\left[\hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} + \hat{V}_{eN}\right] \Psi_k(\vec{r}_1, ..., \vec{r}_n, \vec{R}_1, ..., \vec{R}_N) = E_k \Psi_k(\vec{r}_1, ..., \vec{r}_n, \vec{R}_1, ..., \vec{R}_N) \tag{2.3}$$

2.2.2 Approximation de Born-Oppenheimer

La première approximation utilisée dans toutes les méthodes de calcul quantique numérique est l'approximation de Born-Oppenheimer [2]. Cette dernière est basée sur le fait que la masse des protons est environ 1836 fois celle des électrons. De cette différence de masse naît une différence d'énergie cinétique de plusieurs ordres de grandeur entre les électrons et les noyaux, ce qui nous permet de considérer que les électrons se déplacent dans un champ de noyaux fixes. Autrement dit, les vecteurs positions pour les électrons restent des variables alors que les vecteurs positions des noyaux deviennent des **paramètres** du système.

On peut donc réécrire l'Hamiltonien de l'équation 2.3 en remarquant qu'une partie ne dépend que des noyaux. Ainsi :

$$\hat{H} = \hat{H}_{elec} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} \tag{2.4}$$

avec

$$\hat{H}_{elec} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN} \tag{2.5}$$

Dans ce cas, l'énergie cinétique des noyaux est considérée comme nulle et leur potentiel de répulsion est assimilé à une constante. L'Hamiltonien se réduit donc à l'Hamiltonien électronique et l'équation de Schrödinger électronique devient alors :

$$\left[\hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eN}\right] \Psi(\vec{r}; \{\vec{R}\}) = E_{elec} \Psi(\vec{r}; \{\vec{R}\})$$

ou

$$\hat{H}_{elec} \Psi(\vec{r}; \{\vec{R}\}) = E_{elec} \Psi(\vec{r}; \{\vec{R}\})$$

2.2.3 Principe variationnel

Le principe variationnel est une méthode permettant de résoudre une équation aux valeurs propres complexe par une procédure permettant d'approcher d'une façon systématique la fonction d'onde Ψ_0 associée à l'état de plus basse énergie E_0, l'état fondamental. La valeur moyenne d'un observable représenté par un opérateur peut

être obtenue en utilisant une fonction normalisée quelconque Ψ_{essai}. Pour l'énergie, on a donc :

$$\langle E_{essai} \rangle = \int \dots \int \Psi^*_{essai} \hat{H} \Psi_{essai} d\vec{r}_1 \dots d\vec{r}_N \tag{2.6}$$

Le principe variationnel implique que l'énergie exacte de l'état fondamental du système E_0 est une limite inférieure de l'énergie d'essai calculée via l'équation 2.6 :

$$E_{essai} \geq E_0$$

Ainsi, le principe variationnel donne une méthode pour se rapprocher systématiquement de l'énergie de l'état fondamental d'un système, même si cette dernière est inconnue. La fonction qui donne l'énergie la plus basse sera donc la meilleure fonction décrivant le système dans le niveau d'approximation choisi. On approche ainsi l'énergie exacte de l'état fondamental E_0 en trouvant la meilleure solution possible parmi les fonctions d'essai.

2.2.4 Approximation des particules indépendantes et méthode de Hartree-Fock

L'approximation des particules indépendantes revient à considérer la fonction d'onde électronique totale du système comme le **produit de fonctions d'onde mono électroniques**, chaque terme étant une fonction des coordonnées d'un électron unique. Afin de prendre en compte les deux possibilités de spin pour l'électron, on décompose chaque fonction d'onde mono électronique en deux fonction d'onde orthonormales : les **spin-orbitales**, qui s'écriront dorénavant $\phi_i(\vec{r}, \sigma)$ avec σ le spin de l'électron. La fonction d'onde électronique totale s'écrit alors sous la forme d'un produit de Hartree :

$$\Psi_{elec}(\vec{r}_i ... \vec{r}_n, \sigma_1 ... \sigma_n) = \prod_{i=1}^{n} \phi_i(\vec{r}_i, \sigma_i) \tag{2.7}$$

Ce produit fait intervenir un produit de fonctions d'onde mono électroniques. Cependant aucune prise en compte du principe d'exclusion de Pauli n'est possible sous cette forme : deux fermions ne peuvent pas se retrouver dans le même état quantique et dans la même orbitale, la fonction d'onde doit donc s'annuler lorsqu'un tel cas se produit. Pour cela, un élément mathématique, le déterminant de Slater [3, 4], permet d'écrire une fonction d'onde respectant ces nécessités.

La fonction d'onde électronique globale du système devient, sous la forme d'un

déterminant de Slater :

$$\Psi_{elec}(\vec{r}_i...\vec{r}_n, \sigma_1...\sigma_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\vec{r}_1, \sigma_1) & \cdots & \phi_n(\vec{r}_1, \sigma_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(\vec{r}_n, \sigma_n) & \cdots & \phi_n(\vec{r}_n, \sigma_n) \end{vmatrix}$$

L'écriture de la fonction d'onde grâce à un déterminant de Slater fait apparaître les effets d'échanges (l'invariabilité du carré de la fonction d'onde lors de l'échange de deux particules), ainsi qu'une partie de la corrélation électronique : si deux électrons de spin parallèle sont dans la même orbitale, la fonction d'onde s'annule. Lorsque deux électrons de spins parallèles sont situés dans des orbitales différentes, le développement du déterminant de Slater fait apparaître des termes croisés dépendant des coordonnées de ces deux électrons. En appliquant le principe variationnel, il est possible de trouver un déterminant de Slater minimisant l'énergie du système.

Dans le cas de l'approximation des orbitales indépendantes, l'Hamiltonien s'éecrit comme la somme d'Hamiltoniens mono-électroniques $\hat{h}_i$ et d'un terme d'interaction bi-électroniques :

$$\hat{H}_{elec} = \sum_{i=1}^{n} \hat{h}_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j \neq i}^{n} \hat{V}_{ij} \tag{2.8}$$

où

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{ext}(\vec{r}_i, \vec{R}_I)$$

V_{ext} étant le potentiel coulombien ressenti par l'électron i dû à l'ensemble des N noyaux.

Si on applique cet Hamiltonien à un jeu de spin-orbitales sous forme de déterminant de Slater et après développement, on obtient une équation pour la valeur moyenne de l'énergie de Hartree-Fock E_{HF}, de la forme :

$$E_{HF} = \sum_i E_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) \tag{2.9}$$

avec

$$J_{ij} = \int \int \phi_i^*(\vec{r}_i, \sigma) \phi_j^*(\vec{r}_j, \sigma) \frac{1}{r_{ij}} \phi_i(\vec{r}_i, \sigma) \phi_j(\vec{r}_j, \sigma) d\vec{r}_i d\vec{r}_j$$

$$K_{ij} = \int \int \phi_i^*(\vec{r}_i, \sigma) \phi_j^*(\vec{r}_j, \sigma) \frac{1}{r_{ij}} \phi_j(\vec{r}_i, \sigma) \phi_i(\vec{r}_j, \sigma) d\vec{r}_i d\vec{r}_j$$

où J_{ij} est l'intégrale coulombienne et K_{ij} l'intégrale d'échange. On a donc un terme d'énergie mono-électronique E_i, un terme de contribution électrostatique J_{ij} et un terme de contribution d'échange entre paires d'électrons K_{ij}.

La minimisation de l'équation (2.9) sur les spin-orbitales sous la contrainte de leur orthogonalité se fait à l'aide du multiplicateur de Lagrange ϵ_{ij}. C'est ici qu'intervient

le principe variationnel. D'après ce principe, on sait que :

$$\frac{\delta}{\delta\phi_i^*}\left[\sum_i\sum_j \epsilon_{ij}\left(\int \phi_i^*(\vec{r})\phi_j(\vec{r})d\vec{r} - \delta_{ij}\right)\right] = 0$$

Cette minimisation permet d'obtenir un jeu d'équations **mono-électroniques** :

$$\hat{F}_i\phi_i = \epsilon_i\phi_i \tag{2.10}$$

avec $\hat{F}$ **l'opérateur de Fock** tel que :

$$\hat{F}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \hat{V}_{eN} + \sum_j\left(\hat{J}_{ij} - \hat{K}_{ij}\right)$$

de valeurs propres ϵ_i représentant les énergies orbitalaires telles que :

$$\epsilon_i = E_i + \sum_j (J_{ij} - K_{ij})$$

Le potentiel $\sum_j (J_{ij} - K_{ij})$, appelé potentiel de Hartree-Fock, contient l'information sur le potentiel électrostatique moyen ressenti par un électron à cause des $n-1$ autres électrons. C'est ici qu'on identifie l'approximation faite dans la méthode Hartree-Fock comme une approximation de **champ moyen**.

A ce stade, nous disposons d'une méthode permettant une résolution numérique de l'équation de Schrödinger indépendante du temps grâce à l'introduction de plusieurs approximations. D'abord celle de Born-Oppenheimer vue précédemment, puis celle du champ moyen contenu dans l'opérateur de Fock ainsi que la réduction de la corrélation électronique au seul principe d'exclusion de Pauli. Pour affiner les résultats, il faut pouvoir prendre en compte la corrélation électronique.

2.2.5 Les bases

En chimie quantique, les orbitales atomiques sont décrites par des ensembles de fonctions combinées linéairement pour obtenir des orbitales moléculaires. Afin de représenter parfaitement une orbitale, il faut une infinité de fonctions de base. Dans les faits, un nombre fini est utilisé. De là découle aussi la précision du calcul.

- Les orbitales de type Slater :

$$\Phi^{STO}(\zeta, n, l; r, \theta, \phi) = Nr^{n-1}e^{-\zeta r}Y_{lm}(\theta, \phi)$$

Avec n, l, m les nombres quantiques principal, angulaire et magnétique, r la

distance de l'électron au noyau, N une constante de normalisation et ζ une constante représentant la charge effective du noyau déterminée de manière empirique. $Y_{lm}(\theta, \phi)$ est l'harmonique sphérique correspondante.

- Les orbitales de type Gaussiennes :

$$\Phi^{GTO}(\alpha, l, m, n; x, y, z) = Ne^{-\alpha r^2} x^l y^m z^n$$

Avec α la largeur de l'orbitale, $L = l + m + n$ le moment angulaire et N une constante de normalisation.

- Les orbitales de type Gaussiennes Contractées :

$$\Phi^{CGTO}(\alpha, l, m, n; x, y, z) = N \sum_{i=1}^{n} c_i e^{-\alpha r^2} x^l y^m z^n$$

Avec c_i un coefficient de pondération. On utilise ici une combinaison d'orbitales gaussiennes pour une meilleure précision.

- Les orbitales de type ondes planes que nous décrirons plus en détail car ce sont elles que nous utilisons. Pratiques pour la description de systèmes en phase condensée (par exemple un cristal, dont la périodicité géométrique implique une périodicité de la densité électronique), elles s'écrivent :

$$f_{\vec{G}}(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} e^{i\vec{G}.\vec{r}}$$

avec $\Omega = \vec{a}_1.(\vec{a}_2 \times \vec{a_3})$ le volume de la cellule concernée ($\vec{a}_i$ vecteurs élémentaires de la cellule), $\vec{r}$ la position de l'électron dans l'espace réel et $\vec{G} = \frac{2\pi}{a_1}\vec{h} + \frac{2\pi}{a_2}\vec{k} + \frac{2\pi}{a_3}\vec{l}$, un vecteur de l'espace réciproque dans le repère $(\vec{h}, \vec{k}, \vec{l})$. Une fonction développée sur cette base s'écrit :

$$\Phi_i(\vec{r}) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_{\vec{G}} c_i(\vec{G}) e^{i\vec{G}.\vec{r}}$$

2.3 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

2.3.1 Le modèle de Thomas-Fermi, un précurseur de la DFT

Le modèle de Llewellyn Thomas et Enrico Fermi [5–7], abrégé en “modèle TF”, fut développé en 1926 peu de temps après l'apparition de l'équation de Schrödinger. Il a pour particularité d'introduire la densité électronique au lieu de la fonction d'onde pour décrire le système, simplifiant grandement la résolution numérique. C'est un modèle basé sur la physique statistique et permettant de décrire un système en utilisant son énergie cinétique et en traitant les interactions électrons-électrons et électrons-noyaux avec des termes classiques d'interaction coulombienne.

L'utilisation de la densité électronique permet une réduction drastique du nombre de variables du système par rapport à l'approche traditionnelle de la chimie quantique, basée sur la fonction d'onde (qui possède une dépendance spatiale **avec 3N coordonnées d'espace pour les N particules et N coordonnées de spin**), pour la remplacer par la densité électronique qui ne varie que **selon les trois coordonnées d'espace**. De plus, la densité électronique possède la qualité d'être directement un observable du système.

La densité électronique

Avant de voir les équations du modèle TF, il est intéressant de définir de manière formelle la densité électronique, et son lien avec la fonction d'onde. Elle dérive de la probabilité de trouver un électron dans un élément de volume $d\vec{r}$ qui s'exprime :

$$\rho(\vec{r})d\vec{r}$$

De manière formelle, la densité électronique associée à une fonction d'onde pour un état du système à n particules de positions $\vec{r}$ et de spin σ s'exprime comme :

$$\rho(\vec{r}) = \int \dots \int |\Psi(\vec{r}_1, \sigma_1, \dots, \vec{r}_n, \sigma_n)|^2 d\vec{r}_2 d\sigma_1 \dots d\vec{r}_n d\sigma_n \tag{2.11}$$

avec

$$\int d\vec{r}\rho(\vec{r}) = n \tag{2.12}$$

Développement du modèle

Le modèle TF (Thomas-Fermi) est une approche **semi-classique** permettant d'obtenir une approximation de l'énergie de n électrons. De la mécanique quantique,

ce modèle va retenir deux principes :

— dans l'état fondamental, les électrons de l'atome remplissent l'espace des phases jusqu'au niveau de Fermi E_F, donnant un volume dans l'espace des moments pour l'atome $\frac{4}{3}\pi p_F^3$ avec p_F^3 le moment de Fermi

— chaque volume h^3 de l'espace des phases peut contenir jusqu'à deux électrons de spin opposés (avec h la constante de Planck).

Le nombre d'électrons n contenu dans un volume de l'espace réel V s'écrit alors :

$$n = \frac{4}{3}\pi p_F^3 \frac{2}{h^3} V \tag{2.13}$$

La densité électronique ρ étant $\frac{n}{V}$, on peut exprimer le moment de Fermi p_F en fonction de la densité électronique en remaniant l'équation (2.13) :

$$p_F = \left[\frac{3h^3}{8\pi}\rho\right]^{\frac{1}{3}} \tag{2.14}$$

A partir de là, le problème est traité de manière classique. Les électrons se meuvent dans un potentiel de manière classique et l'énergie maximale E_{max} possible pour un électron est :

$$E_{max} = \frac{\vec{p}_F^2}{2m_e} + V(\vec{r}) \tag{2.15}$$

Soit, en combinant les équation (2.14) et (2.15) :

$$E_{max} = \frac{1}{2m_e}\left[\frac{3h^3}{8\pi}\right]^{\frac{2}{3}} \rho^{\frac{2}{3}} + V(\vec{r})$$

Maintenant considérons la distribution d'énergie cinétique de tous les électrons. On définit la densité d'énergie cinétique comme

$$t(\vec{r}) = \frac{E_T}{V}$$

avec E_T la somme des énergies cinétiques des électrons et V le volume de l'espace considéré.

$$t(\vec{r}) = \frac{1}{V}\int \frac{p^2}{2m_e} dn = \frac{1}{V}\int_0^{p_F} \frac{p^2}{2m_e}\frac{8\pi p^2 V}{h^3} dp = \frac{8\pi p_F^5}{10 m_e h^3}$$

En réutilisant l'expression de p_F de l'équation (2.14), on obtient une expression de la densité d'énergie cinétique en fonction de la densité électronique :

$$t(\vec{r}) = \frac{3h^2}{10m_e}\left[\frac{3}{8\pi}\right]^{\frac{2}{3}} \rho(\vec{r})^{\frac{5}{3}}$$

Intégrer cette densité sur les coordonnées permet d'obtenir l'énergie cinétique totale. La composante potentielle de l'énergie totale du gaz d'électron se compose d'un potentiel extérieur (ici les noyaux) $V_{ext}(\vec{r})$ et d'un potentiel électrostatique. L'énergie totale en fonction de la densité électronique du gaz homogène d'électrons s'écrit donc :

$$E_{tot}[\rho(\vec{r})] = \frac{3h^2}{10m_e}\left[\frac{3}{8\pi}\right]^{\frac{2}{3}} \int \rho^{\frac{5}{3}}(\vec{r})d\vec{r} + \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2}\int\int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|}d\vec{r}d\vec{r}' \quad (2.16)$$

C'est la première formulation historique de l'énergie d'un système de particules quantiques en tant que fonctionnelle de la densité. Ce modèle est cependant limité par l'imprécision du terme d'énergie cinétique, des erreurs dans l'énergie d'échange ainsi que l'absence de terme pour l'énergie de corrélation entre électrons. Ce modèle est un exemple concret permettant de montrer comment l'énergie du système peut être déduite à partir de la densité électronique.

2.3.2 Théorèmes de Hohenberg et Kohn

La théorie de la fonctionnelle de la densité telle qu'on la connaît aujourd'hui est apparue avec la publication d'un papier majeur de la physique en 1964 par Pierre Hohenberg et Walter Kohn (HK)[8]. Les deux théorèmes énoncés dans cette publication représentent les deux piliers théoriques de toutes les méthodes basées sur la DFT utilisées aujourd'hui. Dans la section suivante, nous allons retracer le raisonnement derrière l'apparition de ces théorèmes et comment ils ont ouvert la voie vers des méthodes de chimie quantique efficaces permettant la description réaliste de systèmes atomiques complexes.

De manière formelle, le premier théorème de Hohenberg et Kohn stipule que pour la densité électronique de l'état fondamental, il n'existe qu'un seul potentiel externe (à une constante près) correspondant. Le fait qu'une densité électronique puisse définir de manière certaine et unique un potentiel externe fait qu'elle détermine aussi la fonction d'onde associée. Autrement dit, **on peut connaître toutes les propriétés fondamentales d'un système si l'on connaît sa densité électronique**.

Premier théorème : Pour tout système de particules en interaction dans un potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$, le potentiel $V_{ext}(\vec{r})$ est uniquement déterminé, à une constante additive près, par la densité $\rho_0(\vec{r})$ du système dans son état fondamental.

Le second théorème prouve l'existence d'une fonctionnelle de la densité $E[\rho(\vec{r})]$ pour tout potentiel V_{ext} telle que l'énergie exacte du système dans l'état fondamental correspond au minimum de cette fonctionnelle et que la densité électronique de l'état fondamental correspond à la densité électronique minimisant la fonctionnelle.

Second théorème : Il existe une fonctionnelle universelle $E[\rho(\vec{r})]$ exprimant l'énergie en fonction de la densité électronique $\rho(\vec{r})$ valide pour tout potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$. Pour chaque $V_{ext}(\vec{r})$ particulier, l'énergie de l'état fondamental du système est la valeur qui minimise cette fonctionnelle, la densité $\rho(\vec{r})$ qui lui est associée correspond à la densité exacte $\rho_0(\vec{r})$ de l'état fondamental.

Ce deuxième théorème, dont la preuve réside dans le principe variationnel décrit précédemment, permet d'être sûr que si une densité électronique minimise la fonctionnelle d'énergie, alors cette densité électronique est forcément la densité électronique de l'état fondamental du système.

Ainsi, avec la fonctionnelle d'énergie pour un potentiel donné, on peut retrouver l'énergie et la densité de l'état fondamental en minimisant la fonctionnelle par rapport à la densité. Les fonctionnelles d'énergie s'écrivent de manière générale comme :

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + \int \rho(\vec{r})V_{ext}(\vec{r})d\vec{r}$$

avec $T[\rho]$ l'énergie cinétique, $V_{ee}[\rho]$ le potentiel d'interaction électron-électron et V_{ext} un potentiel externe.

Le potentiel $V_{ee}[\rho]$ est composé d'une contribution électrostatique, ou terme de Hartree, d'un terme d'échange dont la forme est connue via le formalisme Hartree-Fock, et d'une contribution de corrélation.

La formulation de HK garantit l'existence de la fonctionnelle, cependant, la forme exacte de la fonctionnelle universelle est inconnue. Il faut alors trouver des formes pour cette fonctionnelle, plus ou moins importantes en fonction du problème posé et du type d'interaction envisagée. Bien qu'il ait fallu attendre quarante ans entre le modèle TF et la formulation des deux théorèmes par Hohenberg et Kohn, ces théorèmes restent "seulement" des preuves théoriques de concept sans réelles applications pratiques. Ils ne proposent pas de méthode afin de déterminer la forme de la fonctionnelle. Cependant, ils ont permis de prouver que l'utilisation de la densité électronique pour résoudre des problèmes quantiques a un sens du point de vue physique. Il faut attendre l'ansatz de Kohn et Sham avant de disposer d'une méthode permettant la résolution du problème de manière pratique.

2.3.3 L'ansatz de Kohn et Sham

Dans le même esprit que l'approche Hartree-Fock, Walter Kohn et Lu Jeun Sham (KS) ont eu l'idée de remplacer un système de n électrons en interaction par des électrons indépendants évoluant dans un potentiel externe. Cette reformulation du problème permet d'écrire un Hamiltonien **mono-électronique** conduisant à des équa-

tions qui peuvent être résolues analytiquement. Ce sont les équations de Kohn-Sham.

Grâce à l'ansatz, on peut réécrire la fonctionnelle d'énergie avec une contribution cinétique T_0 de particules n'interagissant pas ainsi qu'un terme classique d'interaction coulombienne :

$$E_{KS}[\rho] = T_0[\rho] + \frac{1}{2}\int\int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}d\vec{r}d\vec{r}\,' + \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} + E_{xc}[\rho]$$

avec $E_{xc}[\rho]$ la fonctionnelle d'échange-corrélation, contenant l'échange et la corrélation électronique ainsi que les corrections à l'énergie cinétique. Elle permet de relier le système réel (les électrons en interaction) et le système imaginaire (les électrons sans interaction). L'énergie déchange et corrélation est définie comme :

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho(\vec{r})] - T_0[\rho(\vec{r})] + V_{ee}[\rho(\vec{r})] - \frac{1}{2}\int\int \frac{\rho(\vec{r})\rho(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}d\vec{r}d\vec{r}\,' \tag{2.17}$$

On va chercher à décrire le terme d'énergie cinétique à l'aide de n fonctions orthonormées (pour n électrons dans le système) $(\phi_1, \phi_2, ..., \phi_n)$ et ainsi réécrire la densité électronique comme :

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{n} |\phi_i(\vec{r})|^2 = \sum_{i=1}^{n} \phi_i^*(\vec{r})\phi_i(\vec{r})$$

Lorsque l'on cherche à minimiser la fonctionnelle d'énergie, avec la condition que $\int \rho(\vec{r})d\vec{r} = n$, on obtient les équations de Kohn-Sham :

$$\hat{H}_{KS}\phi_i(\vec{r}) = \epsilon_i\phi_i(\vec{r}) \tag{2.18}$$

dans lesquelles l'Hamiltonien de Kohn-Sham s'écrit :

$$\hat{H}_{KS} = \frac{E[\rho(\vec{r})]}{\delta\rho(\vec{r})} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \int \frac{\rho(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}d\vec{r}\,' + V_{ext}(\vec{r}) + \frac{\delta E_{xc}[\rho(\vec{r})]}{\delta\rho(\vec{r})} = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \hat{V}_{KS} \tag{2.19}$$

Les orbitales et valeurs propre ϕ_i et ϵ_i ne sont que des objets mathématiques. Elles n'ont pas de sens physique et servent à déterminer la densité électronique qui, elle, est une observable du système.

Pour l'instant, nous avons entre les mains une théorie exacte pour chaque contribution à l'énergie totale des orbitales de KS, cependant, la fonctionnelle d'énergie "échange-corrélation" $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ n'est pas connue analytiquement. Il va falloir introduire d'autres approximations pour pouvoir résoudre de manière effective le système d'équations de Kohn et Sham. Depuis une quarantaine d'années, un nombre considérable de travaux ont été entrepris pour proposer des expressions approchées pour l'énergie $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$.

2.3.4 Les fonctionnelles d'échange et corrélation

Dans cette section, nous décrivons les principales familles de fonctionnelles utilisées pour l'étude des phases condensées.

- **LDA - Local Density Approximation** Les fonctionnelles les plus simples, et les premières à être apparues, sont basées sur le principe que la densité électronique se comporte comme celle d'un **gaz homogène d'électrons**. Ces fonctionnelles permettent de décrire des systèmes dans lesquels la densité électronique varie doucement dans l'espace. On écrit que :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})]\rho(\vec{r})d\vec{r}$$

avec ϵ_{xc} représentant l'énergie d'échange et corrélation par électron du gaz homogène. Cet énergie peut être décomposée en deux termes : un terme d'échange et un terme de corrélation.

$$\epsilon_{xc}[\rho(\vec{r})] = \epsilon_x[\rho(\vec{r})] + \epsilon_c[\rho(\vec{r})]$$

On utilise ainsi l'énergie d'échange d'un gaz d'électron homogène (cf section précédente) :

$$\epsilon_x[\rho(\vec{r})] = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r})d\vec{r}$$

En fonction du type de fonctionnelle, on trouve différentes implémentations de l'énergie de corrélation. On citera une des premières développée suite aux simulations de Monte-Carlo quantique de Ceperley et Adler [9]. On notera que pour tenir compte du spin dans les cas nécessaires (systèmes à couches ouvertes), il existe des formes de fonctionnelles dites LSDA pour Local Spin Density Approximation.
Dans les faits, peu de systèmes ont une variation de densité électronique suffisamment douce pour permettre à une fonctionnelle LDA de décrire correctement l'énergie d'échange et corrélation. La densité électronique a plutôt tendance à varier brutalement dans l'espace invalidant l'analogie avec un gaz **homogène** d'électrons. Afin de prendre en compte ces variations brutales de densité électronique, un deuxième type de fonctionnelles plus élaborées existe, les fonctionnelles GGA.

- **GGA - Generalized Gradient Approximation** Contrairement à l'approximation LDA où l'on considérait la densité électronique d'un élément de volume dV comme étant constante et se comportant à l'instar d'un gaz homogène de particules, l'approximation GGA va prendre en compte la variation spatiale de la densité en introduisant le gradient $\nabla\rho(\vec{r})$. Cela permet de traiter des systèmes dans lesquels la densité varie **rapidement** dans l'es-

pace rendant l'utilisation d'une fonctionnelle LDA impossible. La formulation mathématique d'une telle fonctionnelle est :

$$E_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})] = \int \epsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r})]\rho(\vec{r})d\vec{r}$$

Ces fonctionnelles GGA sont soit définies de manière empirique, soit de manière *ab initio* telle que la fonctionnelle PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof [10]). Ces fonctionnelles ne permettent pas de prendre en compte des contributions telles que les interactions à longue portée. Ainsi le terme d'échange n'est pas assez 'non-local'. Dans cette thèse, une fonctionnelle GGA a été utilisée, qui a été modifiée pour prendre en compte les interactions de type van der Waals. Nous verrons par la suite les caractéristiques précises de cette fonctionnelle.

- **Meta-GGA** Par rapport aux fonctionnelles GGA, les fonctionnelles meta-GGA prennent en compte la dérivé seconde, ou laplacien, de la densité électronique.

$$E_{xc}^{MGGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}), \nabla^2\rho(\vec{r})] = \int \epsilon_{xc}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho(\vec{r}, \nabla^2\rho(\vec{r}))]\rho(\vec{r})d\vec{r}$$

- **Les fonctionnelles hybrides** visent à améliorer la prise en compte de la *self-interaction* (interaction de l'électron avec lui même) ainsi que les corrélations non-locales. Pour ce faire, on ajoute aussi un terme exact d'énergie d'échange calculé grâce à la méthode Hartree-Fock et ces termes sont pondérés de manière empirique.

Les fonctionnelles les plus utilisées en phase condensée sont les fonctionnelles de type GGA. Les simulations numériques mises en œuvre pour l'étude des adsorbats moléculaires sur des surfaces doivent prendre en compte les interactions de dispersion de London. Les calculs DFT standards ayant un caractère local, ils ne sont pas en mesure de prendre en compte ces forces de dispersion, qui contribuent néanmoins significativement au phénomène d'adsorption. Dans le cadre de la DFT, de nombreux schémas ont été développés pour inclure la dispersion. Parmi eux, nous avons utilisé la fonctionnelle optB86b-vdw [11], appartenant à la famille vdw-DF [12], dans laquelle l'interaction de van der Waals est obtenue à partir de la densité électronique en ajoutant un terme non-local à la fonctionnelle d'échange corrélation. Cette fonctionnelle a été choisie en raison de sa capacité à décrire les propriétés structurelles des adsorbats avec une grande précision [13]. Bien que cette fonctionnelle surestime légèrement les énergies d'adsorption [13–15], l'effet de cette surestimation est largement compensé lors de la comparaison de différents modes d'adsorption d'une molécule donnée. La bonne performance de cette fonctionnelle pour décrire le bulk d'or et les surfaces a également été validée [16, 17].

Durant cette thèse, deux fonctionnelles ont été utilisées : la fonctionnelle GGA de

type PBE [10], que nous avons essentiellement utilisée dans le but de vérifier certains des résultats obtenus avec la fonctionnelle majoritaire de cette thèse, la fonctionnelle optB86b-vdW [11].

2.3.5 Résolution numérique des équations de Kohn-Sham

La résolution des équations de KS nécessite la mise en place d'un cycle dit auto-cohérent. Il s'agit de partir d'une densité électronique plus ou moins arbitraire et d'en déduire le potentiel effectif V_{KS} de l'équation (2.19) discuté lors du chapitre sur l'ansatz de KS. Muni de ce potentiel, on résout les équations de KS (2.18). La nouvelle densité calculée à partir des orbitales solutions des équations de KS est alors comparée avec la densité initiale. Tant que ces deux densités ne sont pas identiques, dans la limite de la précision recherchée, le cycle recommence avec comme densité d'entrée la densité électronique de sortie du cycle précédent. Dans le cas contraire, on calcule les observables du système à partir de la densité électronique finale. Le schéma 2.1 représente un tel cycle auto-cohérent.

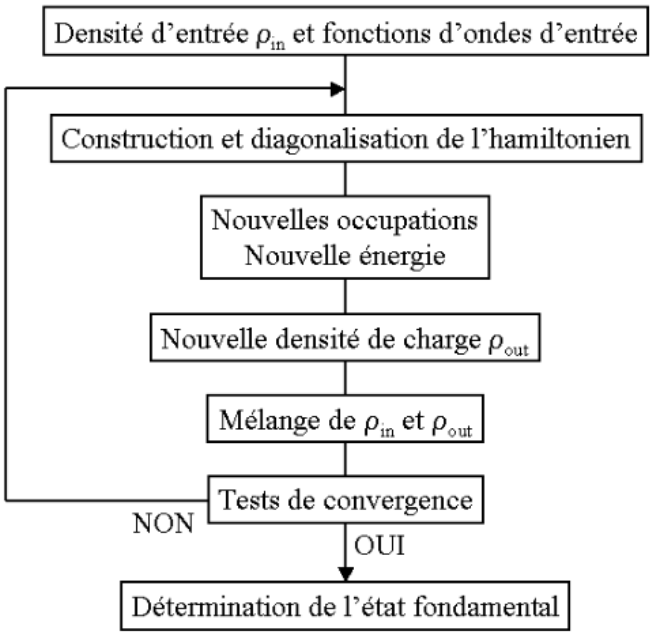

Figure 2.1 – Cycle auto-cohérent

2.4 Systèmes périodiques

2.4.1 Cristaux : symétrie et périodicité

Pour l'étude de cristaux par DFT, on peut simplifier la résolution des équations de KS en utilisant leurs propriétés de symétrie et de périodicité. Les conditions périodiques de Born-von Karman [18], ou conditions aux limites périodiques, stipulent que la fonction d'onde doit être périodique lorsqu'elle réprésente la distribution électronique dans un réseau de Bravais. Dans un tel cadre, le cristal est considéré comme infini, supprimant les effets de bords. Autrement dit, pour une fonction d'onde $\Psi(\vec{r} + n\vec{L})$, avec $\vec{L}$ un vecteur multiple des vecteurs de la maille élémentaire du cristal, et n un entier :

$$\Psi(\vec{r} + n\vec{L}) = \Psi(\vec{r})$$

Dans le cadre de l'étude d'un cristal, ces conditions permettent de réduire le calcul des états d'énergie à la première zone de Brillouin (définie comme la maille primitive dans l'espace réciproque).

2.4.2 Théorème de Bloch et points k

Le théorème de Bloch [19] stipule que, soumis à un potentiel périodique $V(\vec{r})$, la fonction d'onde d'une électron peut s'écrire comme le produit d'une fonction périodique u_n de même période que le potentiel, et d'une onde plane :

$$\Psi_n(\vec{r}) = e^{i\vec{k}.\vec{r}} u_n(\vec{r}) \tag{2.20}$$

De plus, une fonction périodique peut être développée sur une base d'ondes planes de vecteurs $\vec{G}$:

$$u_n(\vec{r}) = \sum_{\vec{G}} c_n e^{(i\vec{G}.\vec{r})}$$

La réécriture de la fonction d'onde électronique en combinant les équations précédentes donne

$$\Psi_n(\vec{r}) = \sum_{\vec{G}} c_n e^{i(\vec{k}+\vec{G}).\vec{r}}$$

Afin de décrire parfaitement une fonction d'onde électronique, il faudrait, en théorie, un nombre infini d'ondes planes. En pratique, on va **tronquer** la base d'ondes

planes avec une énergie de 'cutoff' E_{cut} telle que $\vec{k} + \vec{G}$ vérifie :

$$\frac{1}{2}|\vec{k} + \vec{G}|^2 < E_{cut}$$

Le choix de l'énergie de cutoff définit la précision, mais influe également fortement sur le temps de calcul. Il convient alors de trouver un compromis entre durée acceptable et précision suffisante pour un système donné.

L'utilisation du théorème de Bloch permet de passer d'un système au nombre d'équations infini à un système manipulable car avec un nombre fini d'équations, mais avec toujours un nombre infini de points k. Il s'agit donc d'intégrer l'énergie sur la zone de Brillouin en l'échantillonnant sur un maillage dense. L'utilisation des symétries du cristal permet de réduire le nombre de points nécessaires. Dans les faits, les points k appartenant à l'espace réciproque, plus le système sera grand, plus le nombre de points k nécessaires au maillage de l'espace réciproque sera faible. Pour définir les points k de la grille, la méthode la plus utilisée est la méthode de 'Monkhorst et Pack', décrite ci-dessous.

Méthode de Monkhorst et Pack Pour choisir la série de points k, la méthode utilisée lors de cette thèse est la méthode de Monkhorst-Pack [20] qui permet de distribuer les points k de manière homogène dans la zone de Brillouin. Les points k sont distribués selon une grille parallèle aux vecteurs ($\vec{b}_1$, $\vec{b}_2$, $\vec{b}_3$) de l'espace réciproque qui définissent la zone de Brillouin :

$$\vec{k}_j = x_{1j}\vec{b}_1 + x_{2j}\vec{b}_2 + x_{3j}\vec{b}_3$$

avec $x_{ij} = \frac{|\vec{b}_i|}{n_j}$ et $j = 1, ..., n_j$ où n_j détermine le nombre de points k de la série.

2.4.3 Périodicité pour des systèmes non cristallins

Jusqu'à présent, les équations et principes décrits correspondent à des calculs DFT sur des cristaux considérés comme infinis. Dans le cas où on veut étudier des systèmes non périodiques (surfaces, interfaces, liquides ou molécules isolées) avec un code périodique utilisant des ondes planes tel que VASP, il faut augmenter la taille de la boite de simulation afin de limiter les effets de la périodicité. Dans le cas d'une molécule **isolée** sur une surface, par exemple, il faudra étendre la cellule de simulation suffisamment pour que la molécule ne soit pas en interaction avec ses images. Ce point sera abordé plus en détail dans le Chapitre 3.

2.4.4 Les pseudopotentiels

Lors des calculs en bases d'ondes planes, l'énergie de cutoff E_{cutoff} détermine la taille de la base. Le vecteur d'onde associé à cette énergie est inversement proportionnel à la variation la plus rapide de la fonction d'onde que l'on veut décrire. Ainsi les variations rapides de la fonction d'onde à proximité du noyau atomique sont donc difficiles à décrire avec une base d'ondes planes d'une taille compatible avec des temps de calculs raisonnables. Les pseudopotentiels permettent de diminuer la taille de la base et, par conséquent, le temps de calcul.

L'idée principale consiste à ne considérer de manière explicite que les électons de valence, car les propriétés chimiques d'un système sont presque entièrement déterminées par le comportement des électrons de valence, qui interviennent dans les liaisons chimiques. On peut donc remplacer les noyaux atomiques par des ions à charge nucléaire effective $Z_V = Z - Z_{coeur}$, Z_{coeur} étant la charge associée aux électrons du cœur. Ces ions représentent le noyau et les électrons des couches internes. De cette façon, le nombre d'électrons à traiter explicitement est bien plus petit, ce qui allège le temps de calcul en comparaison à celui d'un calcul tous électrons (calcul du type "all electrons").

Le pseudopotentiel est donc propre à une espèce chimique donnée dans une configuration électronique donnée et ne change pas au cours de la simulation. Les pseudopotentiels sont choisis avec un rayon de coupure limitant leur étendue spatiale. Ainsi, à l'intérieur du rayon de coupure le potentiel est décrit par une fonction prédéterminée, et par des ondes planes à l'extérieur de ce rayon de coupure. Ceci permet de conserver une taille de base d'ondes planes raisonnable. La précision des résultats est dépendante du nombre d'électrons de coeur inclus dans le pseudopotentiel. Il s'agit ici aussi d'un compromis entre temps de calcul et exactitude de la description électronique du système.

L'utilisation de pseudopotentiels est particulièrement rentable lors de simulation de systèmes comportant un grand nombre d'atomes lourds dont la description exacte des électrons de coeurs ne présente pas d'intérêt d'un point de vue chimique. Ainsi l'utilisation de pseudopotentiels est très adaptée dans le cadre de cette thèse avec la simulation de surfaces d'or contenant un grand nombre d'atome. En effet, pour l'or qui comporte 79 électrons, seuls 11 sont pris en compte explicitement avec l'utilisation des pseudopotentiels que nous avons choisis. Ces derniers sont les pseudopotentiels PAW (Projector Augmented-Wave) développés en 1994 par Peter Blöchl [21]. Dans l'approche PAW sont combinés les principes des méthodes à base de pseudo-potentiels d'une part et à base d'ondes planes augmentée linéarisée d'autre part. La fonction d'onde est décrite en superposant différents termes : une onde plane, une pseudo-fonction d'onde, et des orbitales étendues, atomiques et pseudo atomiques.

La base des méthodes de calcul quantique dites *ab initio* a été décrite. Dans le

chapitre suivant, nous allons nous intéresser à la dynamique moléculaire et à la manière dont les outils explicités précédement peuvent s'inscrire dans un cadre plus large afin de passer d'une description statique et à température nulle, à une description dynamique à température finie.

2.5 La dynamique moléculaire

La Dynamique Moléculaire est une méthode de simulation permettant la description de l'évolution temporelle d'un groupe de particules pour des conditions de température et de pression données. Elle peut aussi être utilisée pour échantillonner l'espace des phases d'un système, en se basant sur l'hypothèse ergodique. Pour s'assurer que cette hypothèse est vérifiée pour le système considéré, il faut que :

— le système soit à l'équilibre
— le temps de la simulation soit plus grand que les temps caractéristiques du système

On caractérise le type de dynamique moléculaire par la façon dont est généré le potentiel d'interaction (ou forces) entre les particules. Lorsque ce potentiel est déterminé de manière empirique, on parle de dynamique moléculaire par champ de force, ou dynamique moléculaire classique. Lorsque le potentiel est déterminé par les principes de la mécanique quantique, on parle de dynamique moléculaire *ab initio*.

Quelle que soit la méthode utilisée, une simulation de dynamique moléculaire s'effectuera toujours selon deux étapes principales qui sont :
— **l'initialisation** : le choix des positions et vitesses initiales ($t = 0$) des atomes du système, et du potentiel d'interaction
— **la propagation** : la résolution des équations du mouvement à chaque pas de temps Δt.

2.5.1 Concepts généraux

La Dynamique Moléculaire repose sur la résolution des équations du mouvement de Newton pour le groupe de particules considérées. Chaque particule est considérée comme une masse ponctuelle dans un potentiel déterminé par les positions et la nature des particules environnantes. Nous discuterons un peu plus tard les types de potentiel existants.

Dans le formalisme de Hamilton et pour un système composé de N particules, avec I l'indice pour la Ième particule, $\vec{p}_I$ l'impulsion, $V = V(\vec{R}_1, ..., \vec{R}_N)$ le potentiel

d'interaction, on peut écrire l'Hamiltonien du système :

$$H = \sum_I \frac{\vec{p}_I}{2M_I} + V$$

Le potentiel V utilisé dépend des positions $\vec{R}_1, ..., \vec{R}_N$ des particules du système. Ainsi, les équations du mouvement de Hamilton sont :

$$M_I \ddot{\vec{R}}_I = \vec{F}_I$$

où

$$\vec{F}_I = -\frac{\partial V(\vec{R}_1, ..., \vec{R}_N)}{\partial \vec{R}_I}$$

avec $\vec{F}_I$ représentant la somme des forces subies par la particule I.

On a donc un système de 3N équations (pour un système en 3 dimensions) dont il est possible de connaître les solutions à $t+\Delta t$ si l'on connaît les positions $\vec{R}_I$, les vitesses $\vec{v}_I$, et les forces $\vec{F}_I$ à t. Au temps zéro de la simulation, il est nécessaire d'initialiser les vitesses des particules. Une distribution de Maxwell-Boltzmann est généralement utilisée correspondant à la température désirée.

2.5.2 Ensembles thermodynamiques

Pour décrire l'évolution temporelle des systèmes, la dynamique moléculaire utilise la notion d'ensemble statistique, proposée en 1902 par Josiah Willard Gibbs (1839-1903). Ces ensembles sont un des piliers de la physique statistique. En effet, les simulations de dynamique moléculaire étant réalisées au niveau microscopique sur un système de taille extrêmement restreinte, il est nécessaire de convertir les données extraites de ces simulations en quantités macroscopiques afin de pouvoir les comparer à des données expérimentales. L'état thermodynamique d'un système à l'échelle macroscopique est intégralement défini par un nombre limité de variable telles que la température, la pression ou le nombre de particules, les autres propriétés thermodynamiques pouvant être obtenues à l'aide des équations d'état et des relations fondamentales de la thermodynamique. La notion d'ensemble thermodynamique permet de faire le lien entre ces variables et des données issues des simulations telles que les positions ou les vitesses qui sont extraites des simulations. Quatre ensembles statistiques sont classiquement utilisés :

1. L'ensemble microcanonique (NVE) : le système est isolé thermodynamiquement, c'est-à-dire qu'il ne peut échanger ni énergie, ni particules avec le milieu extérieur. Son volume V, son énergie totale E et le nombre de particules N du système sont des paramètres.

2. L'ensemble canonique (NVT) : le système est au contact d'un thermostat, sa température T est définie mais son énergie totale n'est pas conservée en raison des échanges avec le thermostat. Tout comme la température T, le nombre de particules N et le volume V sont des paramètres.
3. L'ensemble isotherme-isobare (NPT) : le système au contact d'un barostat, sa pression interne P est définie mais son volume n'est pas fixe en raison des échanges avec le barostat. Tout comme la pression P, le nombre de particules N et la température T sont des paramètres.
4. L'ensemble grand-canonique (μVT) : l'énergie E et le nombre de particules N du système ne sont pas définis. Le volume V, la température T et le potentiel chimique μ sont des paramètres.

Au cours de cette thèse, nous avons travaillé dans l'ensemble NVE. Notons que différentes méthodologies permettant l'introduction d'un thermostat dans les simulations ont été développées. Les thermostats les plus utilisés sont ceux d'Andersen [22], de Berendsen [23], de Nosé-Hoover, [24], de Langevin [25] ainsi que la renormalisation stochastique des vitesses [26].

Le principe général de fonctionnement d'un thermostat consiste à modifier les vitesses du système au cours de la simulation pour que son énergie cinétique moyenne soit égale à l'énergie cinétique correspondant à la température cible T_0. Pour cela, on définira la température à un instant t par l'équation suivante :

$$T(t) = \frac{2E_{cin}(t)}{k_B 3N}$$

dans laquelle $3N$ représente le nombre de degrés de liberté d'un système de N particules sans contrainte (si des contraintes sont appliquées, ce nombre doit être ajusté, par exemple $3N$-3 si la translation du système est supprimée).

La première méthode proposée pour contrôler la température cinétique d'un système consistait à renormaliser les vitesses à chaque pas de simulation (velocity-rescaling) [27]. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle engendre de fortes discontinuités des impulsions dans l'espace des phases du fait du fort couplage entre le système et le bain thermique. Pour pallier ce problème, Berendsen a introduit une méthode dans laquelle le couplage avec le bain externe est contrôlable [23]. Dans cette dernière, les vitesses sont renormalisées à chaque pas d'intégration afin que la variation de température soit proportionnelle à la différence entre la température instantanée et la température cible. Cependant, à l'instar du "velocity-rescaling", le thermostat de Berendsen ne permet pas une description correcte des fluctuations d'énergie cinétique de l'ensemble canonique. Une approche permettant de reproduire correctement ces dernières est celle d'Andersen [22]. Elle consiste à réinitialiser la vitesse des particules au cours de la simulation en leur affectant une vitesse aléatoire tirée d'une distribution de Boltzmann correspondant à la température cible. Cependant, la faiblesse de cette approche est la discontinuité de la dynamique obtenue qui ne permet pas le calcul de

fonctions de corrélation. Le thermostat de Nosé-Hoover est le plus utilisé dans la littérature car il permet de réaliser une exploration correcte dans l'ensemble canonique. Dans cette approche, l'évolution temporelle du système est couplée à l'évolution temporelle d'une variable artificielle ξ associée à une masse effective Q : le système simulé englobe le système d'étude et la variable artificielle qui décrit le thermostat. Cette dernière suit une loi de propagation déterministe qui peut être intégrée à l'algorithme Velocity-Verlet (ξ étant équivalent à un coefficient de friction) :

$$\begin{aligned} M_I \ddot{\vec{R}}_I &= -\frac{\partial V(\vec{R}_1, ..., \vec{R}_N)}{\partial \vec{R}_I} - M_I \dot{\xi} \vec{R}_I \\ Q\ddot{\xi} &= \sum_I M_I \dot{\vec{R}}_I^2 - g k_B T \end{aligned}$$

L'évolution de la variable artificielle permet un échange d'énergie entre le thermostat et le système d'étude dont l'énergie n'est plus conservée mais dont la température est régulée. Dans ces simulations, l'énergie qui est conservée correspond à la somme de l'énergie du système d'étude et de celles liées à la variable. Cette quantité conservée n'existe pas pour les thermostats présentés en amont. Le thermostat de Nosé-Hoover est le seul à permettre une exploration correcte de l'ensemble canonique dans le cadre d'une simulation continue. Il a cependant été démontré qu'il souffre d'un comportement non-ergodique dans un certain nombre de cas, ce qui implique qu'une exploration de l'ensemble canonique ne pourra être réalisée que pour des simulations infiniment longues, non-accessibles dans le domaine de temps des simulations. Une approche résolvant le problème de non-ergodicité du thermostat de Nosé-Hoover consiste à utiliser une chaîne de thermostats de Nosé-Hoover [28] dans laquelle le thermostat initial est en contact avec un second thermostat lui-même en contact avec un troisième etc. Le nombre de thermostats dans cette chaîne est un paramètre devant être défini tout comme la masse effective Q.

2.5.3 Intégrateurs

Il existe plusieurs algorithmes de référence qui sont utilisés pour intégrer numériquement les équations du mouvement. L'algorithme de Verlet [29], intégrateur majoritairement utilisé de par sa simplicité et sa rapidité (en l'occurrence l'intégrateur utilisé lors des dynamiques moléculaires de cette thèse) fait intervenir un développement de Taylor des positions en $(t + \Delta t)$ et $(t - \Delta t)$. Écrivons la position comme un développement limité de deuxième ordre :

$$\vec{R}_I(t + \Delta t) = \vec{R}_I(t) + \vec{v}_I \Delta t + \frac{\vec{F}_I(t)}{2M_I} \Delta t^2 + A(\Delta t^3) + B(\Delta t^4)$$

De même :

$$\vec{R}_I(t-\Delta t) = \vec{R}_I(t) - \vec{v}_I\Delta t + \frac{\vec{F}_I(t)}{2M_I}\Delta t^2 - A(\Delta t^3) + B(\Delta t^4)$$

En combinant ces deux équations, on obtient :

$$\vec{R}_I(t+\Delta t) = 2\vec{R}_I(t) - \vec{R}_I(t-\Delta t) + \frac{\vec{F}_I(t)}{M_I}\Delta t^2 + 2B(\Delta t^4)$$

La précision pour les positions est donc de l'ordre Δt^3. La vitesse est obtenue par différence finie mais souffre d'une précision plus faible en Δt^2 :

$$\vec{v}_I(t) = \frac{\vec{R}_I(t+\Delta t) - \vec{R}_I(t-\Delta t)}{2\Delta t} + O(\Delta t^2)$$

Cette différence de précision entre les positions et les vitesses induit une imprécision systématique lors de la propagation, c'est un des défauts de cet algorithme. Pour y remédier, une autre implémentation de l'algorithme de Verlet, l'algorithme "Velocity-Verlet" donne la position, la vitesse et l'accélération à $t+\Delta t$ à partir de leurs valeurs en t :

$$\begin{aligned}
\vec{R}_I(t+\Delta t) &= \vec{R}_I(t) + \vec{v}_I\Delta t + \frac{\vec{F}_I(t)}{2M_I}\Delta t^2 \\
\vec{v}_I(t+\Delta t) &= \vec{v}_I(t) + \frac{\Delta t}{2M_I}\left[\vec{F}_I(t) + \vec{F}_I(t+\Delta t)\right]
\end{aligned}$$

L'algorithme de Velocity-Verlet permet de faire évoluer les positions et les vitesses des particules de manière simultanée. Il existe d'autres algorithmes de propagation des vitesses plus précis mais faisant intervenir la dérivée seconde de l'énergie par rapport aux positions des noyaux et au temps. On peut citer l'algorithme de Gear [30] par exemple, ou des méthodes plus récentes comme celle de Martyna et Tuckerman [31].

2.5.4 Dynamique moléculaire classique

La dynamique moléculaire classique utilise des potentiels empiriques, ou champs de forces qui sont déterminés via la connaissance des distances, angles et énergies correspondant aux liaisons et atomes présents dans le système. On détermine ainsi une surface d'énergie potentielle dont les contributions principales peuvent s'écrire :

$$E = V_{liaison} + V_{angles} + V_{torsion} + V_{int} \tag{2.21}$$

L'énergie d'élongation correspondant à $V_{liaison}$ peut s'écrire comme la somme des

énergies d'élongation de toutes les liaisons, de même pour V_{angles} :

$$V_{liaison} = \sum_{i \in liaisons} k_i (r_i - r_i^0)^2$$

$$V_{angles} = \sum_{i \in angles} l_i (\theta_i - \theta_i^0)^2$$

où k_i (l_i) correspond à la "raideur" de la liaison(angle) et r_i^0 et θ_i^0 à la distance et l'angle d'équilibre, respectivement. L'énergie de torsion est, elle, modélisée par une fonction dont la forme la plus simple est :

$$V_{torsion} = \sum_{i \in torsions} V_{\tau,i} (1 + cos(\tau \phi_i - \phi_i^0))$$

où ϕ_i est l'angle dièdre considéré, ϕ_i^0 l'angle de phase, τ la périodicité de rotation et $V_{\tau,i}$ la constante de torsion.

Le terme d'interactions *non liées* V_{int} est composé des interactions de van der Waals, avec $d_{i,j}$ la distance entre deux atomes :

$$V_{vdw} = \sum_{i,j \in atomes} E_0 \left[\left(\frac{d_{i,j}^0}{d_{i,j}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{d_{i,j}^0}{d_{i,j}} \right)^6 \right]$$

et d'un terme électrostatique :

$$V_{elec} = \sum_{i,j \in atomes} \frac{q_i q_j}{D d_{i,j}}$$

où $D = 1/4\pi\epsilon_0$.

2.5.5 Dynamique moléculaire *ab initio*

La dynamique moléculaire classique ne possède pas de capacité prédictive quant au changement de structure électronique et ne peut ainsi pas décrire de réaction chimique (à l'exception de la dynamique moléculaire par champ de forces **réactifs**). Dans la dynamique moléculaire *ab initio*, le potentiel d'interaction n'est pas une fonction déterminée par avance : les forces agissant sur les noyaux sont directement obtenues à partir des calculs de structure électronique au cours de la simulation. Ainsi, l'Hamiltonien et les fonctions d'onde du système dépendent paramétriquement des positions atomiques à chaque pas de temps. Différentes méthodes de dynamique moléculaire existent parmi lesquelles on peut citer de manière non exhaustive : la dynamique de Erhenfest, la TDSCF, la dynamique "Born-Oppenheimer", la méthode Car-Parrinello etc. Dans cette thèse, nous avons utilisé la dynamique moléculaire "Born-Oppenheimer" (DMBO) que nous décrivons ci-dessous.

La DMBO, proposée originellement par Paul Bendt et Alex Zunger [32] dans les années 80, consiste à résoudre directement le problème statique de structure électronique à chaque pas de la dynamique moléculaire à partir de l'ensemble des positions nucléaires à cet instant-là. L'équation de Schrödinger indépendante du temps doit être résolue pour le système d'électrons alors que les noyaux sont propagés classiquement :

$$M_I \frac{d\vec{R}_I}{dt^2} = -\nabla_{\vec{R}_I} \min_{\{\phi_i\}} \left\{ E_{BO} \left[\{\phi_i\}, \{\vec{R}_I\} \right] \right\} \tag{2.22}$$

$$\hat{H}_{KS}\phi_i = \epsilon_i \phi_i \tag{2.23}$$

où l'Hamiltonien électronique $\hat{H}_{KS}$ dépend paramétriquement des positions des noyaux $\{\vec{R}_I\}$ et

$$E_{BO} = E_{KS} + \frac{1}{2} \sum_I \sum_{J \neq I} \frac{Z_I Z_J}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|}$$

Le pas de temps de simulation est donc lié au mouvement des noyaux. Les forces sont obtenues en utilisant le théorème de Hellman-Feynmann [REF], ce qui aboutit à :

$$\nabla_{\vec{R}_I} E_{BO} = -\int \rho(\vec{r}) \nabla_{\vec{R}_I} V_{ext} d\vec{r} + \sum_{J \neq I} Z_I Z_J \frac{\vec{R}_I - \vec{R}_J}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|^3}$$

Pour inscrire ce propos dans la lignée du chapitre sur la DFT, on peut expliquer la dynamique moléculaire de Born-Oppenheimer comme une dynamique moléculaire classique mais où les forces et l'énergie sont déterminées au niveau quantique grâce à la DFT. La minimisation de l'énergie de la fonction d'onde électronique nécessaire pour ces équations peut s'effectuer de différentes manières avec des compromis entre précision, temps de calcul et taille du système.

2.6 Mise en pratique du logiciel VASP

Le code de DFT utilisé lors de cette thèse est le code VASP (Vienna Ab Initio Simulation Package) [33–35]. C'est un code utilisant les ondes planes pour représenter les fonctions d'ondes, dans des systèmes périodiques, avec l'utilisation de pseudopotentiels.

2.6.1 Modèle

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'interaction de molécules organiques avec une nanoparticule d'or. Du fait de la nature des liaisons chimiques entre la molécule et les surfaces de la nanoparticule d'or, la modélisation du système à l'échelle atomique doit pouvoir tenir compte de sa structure électronique avec une précision suffisante. C'est pour cela que nous avons décidé d'étudier ces nanoconjugués au moyen

de la méthode DFT. Les calculs de DFT étant cependant numériquement très coûteux, ils sont limités à l'étude de quelques centaines d'atomes uniquement. L'impossibilité de simuler l'intégralité de la nanoparticule nous oblige à considérer des modèles représentant au mieux les surfaces de la nanoparticule. Nous avons donc construit un modèle permettant d'étudier l'interaction des molécules avec chacune des facettes présentes à la surface de la nanoparticule d'or. Ce modèle consiste en une boîte de simulation rectangulaire, à laquelle sont appliquées des conditions aux limites périodiques, contenant 5 couches d'atomes d'or (représentant une des surfaces Au(100), Au(110) ou Au(111)) et une molécule ou plusieurs molécules d'intérêt. Dans la figure 2.2, l'idée principale de ce modèle est résumée pour le cas particulier de la molécule d'ampicilline. Il s'agit de représenter chaque face de la nanoparticule par une surface infinie de même nature cristallographique.

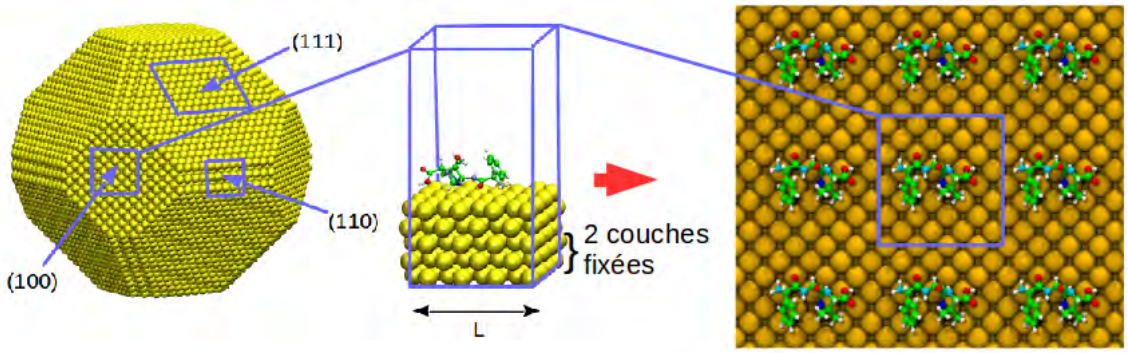

Figure 2.2 – Schéma récapitulatif du modèle utilisé

En modifiant la taille de la cellule de simulation suivant z, on s'assure de l'absence d'interactions entre la molécule et la sous-surface de l'image périodique. Et en faisant varier la taille de la cellule en x et y, on peut modifier la concentration en molécules sur la surface d'or considérée (taux de couverture θ). Un exemple d'augmentation de θ est visible en figure 2.3.

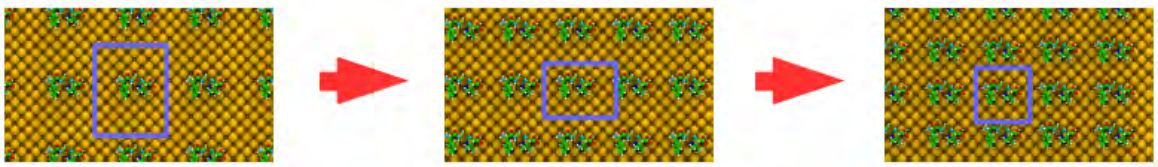

Figure 2.3 – Augmentation du taux de couverture θ par réduction de la taille de la cellule de simulation.

2.6.2 Paramètres de simulation

Lorsqu'on effectue un calcul VASP, il est nécessaire de renseigner un certain nombre de paramètres. Les paramètres qui ont été ajustés dans nos calculs sont listés ci-dessous.

Paramètres pour les calculs de structure électronique :
— L'énergie de cutoff E_{cut}
— Le critère de convergence de l'énergie pour le cycle auto-cohérent
— Le nombre de points k
— Le type de pseudopotentiels
— La méthode de smearing et les paramètres associés [1]
— Le spin
— La fonctionnelle d'échange et corrélation

Paramètres pour la relaxation des positions atomiques :
— Type d'algorithme de minimisation
— Le critère de convergence lors des relaxations des positions atomiques

Paramètres pour la BOMD :
— Le type d'ensemble thermodynamique
— La température cible
— Le pas de temps
— Le nombre de pas de la trajectoire

Les paramètres utilisés dans les simulations réalisées au cours de cette thèse seront donnés dans chacune des sous-parties.

2.7 Conclusion

Dans ce chapitre, après des rappels de chimie quantique, nous avons présenté les bases de l'approche théorique utilisée durant cette thèse. Les concepts de la DFT et son implémentation pour l'étude de systèmes périodiques ont été introduits, ainsi que les méthodes de dynamique moléculaire classique et *ab initio*. Le chapitre se termine sur une brève description des modèles élaborés pour étudier les systèmes hybrides AuNP/molécules. Dans les deux chapitres suivants, nous allons décrire les résul-

1. Pour les systèmes métalliques, il est nécessaire d'utiliser une fonction de lissage (ou smearing) permettant de décrire correctement le remplissage fractionnaire des niveaux d'énergie situés autour du niveau de Fermi. Plusieurs méthodes existent pour cela. La méthode utilisée lors de cette thèse s'appelle la méthode de Methfessel et Paxton [36].

tats obtenus en mettant en oeuvre ces méthodes, tout d'abord sur le système hybride AuNP/ampicilline, puis sur des systèmes modéles AuNP/petites molécules, dans lesquels les petites molécules étudiées sont représentatives des fonctions chimiques des grandes familles d'antibiotiques.

Références

[1] E. Schrödinger. « An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules ». *Phys. Rev.* 28 (6 déc. 1926), p. 1049–1070.

[2] M. Born et R. Oppenheimer. « Zur Quantentheorie der Molekeln ». *Annalen der Physik* 389.20 (), p. 457–484.

[3] J. C. Slater. « The Theory of Complex Spectra ». *Phys. Rev.* 34 (10 nov. 1929), p. 1293–1322.

[4] J. C. Slater. « Molecular Energy Levels and Valence Bonds ». *Phys. Rev.* 38 (6 sept. 1931), p. 1109–1144.

[5] L. H. Thomas. « The Calculation of Atomic Fields ». *Proc. Cam ; Philos. Soc* 23 (1927), p. 542–548.

[6] E. Fermi. « Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Prioprietà dell'Atomo ». *Rend. Accad. Naz. Lincei.* 6 (1927), p. 602–607.

[7] L. H. Thomas. « The calculation of atomic fields ». *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 23.5 (1927), p. 542–548.

[8] P. Hohenberg et W. Kohn. « Inhomogeneous Electron Gas ». *Phys. Rev.* 136 (3B nov. 1964), B864–B871.

[9] D. M. Ceperley et B. J. Alder. « Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method ». *Phys. Rev. Lett.* 45 (7 août 1980), p. 566–569.

[10] J. P. Perdew, K. Burke et M. Ernzerhof. « Generalized Gradient Approximation Made Simple [Phys. Rev. Lett. 77, 3865 (1996)] ». *Phys. Rev. Lett.* 78 (7 fév. 1997), p. 1396–1396.

[11] M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D. C. Langreth et B. I. Lundqvist. « Van der Waals Density Functional for General Geometries ». *Phys. Rev. Lett.* 92 (24 juin 2004), p. 246401.

[12] M. Dion, H. Rydberg, E. Schröder, D. C. Langreth et B. I. Lundqvist. « Van der Waals Density Functional for General Geometries ». *Phys. Rev. Lett.* 92 (24 juin 2004), p. 246401.

[13] B. Jonas et S. Sven. « Adsorption of Large Hydrocarbons on Coinage Metals : A van der Waals Density Functional Study ». *ChemPhysChem* 15.13 (), p. 2851–2858.

[14] F. Mittendorfer, A. Garhofer, J. Redinger, J. Klime š, J. Harl et G. Kresse. « Graphene on Ni(111) : Strong interaction and weak adsorption ». *Phys. Rev. B* 84 (20 nov. 2011), p. 201401.

[15] N. Kepcija, Y.-Q. Zhang, M. Kleinschrodt, J. Björk, S. Klyatskaya, F. Klappenberger, M. Ruben et J. V. Barth. « Steering On-Surface Self-Assembly of High-Quality Hydrocarbon Networks with Terminal Alkynes ». *The Journal of Physical Chemistry C* 117.8 (2013), p. 3987–3995.

[16] N. Tarrat, M. Benoit, M. Giraud, A. Ponchet et M. J. Casanove. « The gold/ampicillin interface at the atomic scale ». *Nanoscale* 7 (34 2015), p. 14515–14524.

[17] F. Chiter, V. B. Nguyen, N. Tarrat, M. Benoit, H. Tang et C. Lacaze-Dufaure. « Effect of van der Waals corrections on DFT-computed metallic surface properties ». *Materials Research Express* 3.4 (2016), p. 046501.

[18] N. D. Neil W. ; Mermin. « Solid State Physics » (1976), p. 135.

[19] F. Bloch. « Über die Quantenmechanik der Elektronen in Kristallgittern ». *Zeitschrift fur Physik* 52 (juil. 1929), p. 555–600.

[20] H. J. Monkhorst et J. D. Pack. « Special points for Brillouin-zone integrations ». *Phys. Rev. B* 13 (12 juin 1976), p. 5188–5192.

[21] P. E. Blöchl. « Projector augmented-wave method ». *Physical Review B* 50.24 (déc. 1994), p. 17953–17979.

[22] H. C. Andersen. « Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature ». *The Journal of Chemical Physics* 72.4 (1980), p. 2384–2393.

[23] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola et J. R. Haak. « Molecular dynamics with coupling to an external bath ». *The Journal of Chemical Physics* 81.8 (1984), p. 3684–3690.

[24] S. Nosé et M. Klein. « Constant pressure molecular dynamics for molecular systems ». *Molecular Physics* 50.5 (1983), p. 1055–1076.

[25] G. Bussi et M. Parrinello. « Stochastic thermostats : comparison of local and global schemes ». *Computer Physics Communications* 179.1 (2008). Special issue based on the Conference on Computational Physics 2007, p. 26–29.

[26] G. Bussi, D. Donadio et M. Parrinello. « Canonical sampling through velocity rescaling ». *The Journal of Chemical Physics* 126.1 (2007), p. 014101.

[27] L. Woodcock. « Isothermal molecular dynamics calculations for liquid salts ». *Chemical Physics Letters* 10.3 (1971), p. 257–261.

[28] G. J. Martyna, K. L. Michael et M. Tuckerman. « Nosé-Hoover chains : The canonical ensemble via continuous dynamics ». *J. Chem. Phys.* 97 (1992), p. 2635–2643.

[29] L. Verlet. « Computer "Experiments" on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules ». *Phys. Rev.* 159 (1 juil. 1967), p. 98–103.

[30] C. W. Gear. « The Automatic Integration of Ordinary Differential Equations ». *Commun. ACM* 14.3 (mar. 1971), p. 176–179.

[31] G. J. Martyna et M. E. Tuckerman. « Symplectic reversible integrators : Predictor–corrector methods ». *The Journal of Chemical Physics* 102.20 (1995), p. 8071–8077.

[32] P. Bendt et A. Zunger. « Simultaneous Relaxation of Nuclear Geometries and Electric Charge Densities in Electronic Structure Theories ». *Phys. Rev. Lett.* 50 (21 mai 1983), p. 1684–1688.

[33] G. Kresse et J. Hafner. « Ab initio molecular dynamics for liquid metals ». *Physical Review B* 47.1 (jan. 1993), p. 558–561.

[34] G. Kresse et J. Furthmüller. « Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set ». *Computational Materials Science* 6.1 (1996), p. 15–50.

[35] G. Kresse et J. Furthmüller. « Efficient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set ». *Physical Review B* 54.16 (oct. 1996), p. 11169–11186.

[36] M. Methfessel et A. T. Paxton. « High-precision sampling for Brillouin-zone integration in metals ». *Phys. Rev. B* 40 (6 août 1989), p. 3616–3621.

Chapitre 3

Rôle des interactions intermoléculaires dans la stabilisation des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux résultats obtenus dans le cadre de notre étude portant sur l'adsorption de l'ampicilline sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111) pour différents taux de couverture : de la molécule isolée jusqu'à un taux maximal. Dans un deuxième temps, nous allons décrire nos résultats relatifs à l'adsorption d'un dimère d'ampicilline pour des concentrations identiques à certaines de celles considérées dans l'étude de l'adsorption du monomère.

3.1 Modèles

3.1.1 Surfaces d'or

Les surfaces d'or ont été modélisées par des films minces de 5 couches dont les deux plus basses sont figées au paramètre de maille du matériau massif. Les atomes des trois couches supérieures sont libres de relaxer afin de minimiser l'énergie. Afin de limiter les dépenses en heures de calculs, lors des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* le nombre de couches d'or a été réduit à deux couches figées, les systèmes choisis à l'issue de la dynamique étant relaxés à nouveau en DFT dans des conditions normales (5 couches d'or dont deux figées).

3.1.2 Ampicilline

L'ampicilline évoluant dans des conditions physiologiques, l'état de protonation de ses groupements chimiques peut être amené à varier. Le pKa($COOH/COO^-$) à 25 $°C$ étant de 2.5, et le pKa(NH_3^+/NH_2) de 7.2, cela signifie que l'ampicilline se trouve majoritairement ($> 99\%$) sous deux formes dans des conditions de pH physiologiques : $-NH_2$ $-COO^-$ et $-NH_3^+$ $-COO^-$. Comme décrit dans l'introduction, les atomes susceptibles de se lier à la surface d'or sont, d'après les données expérimentales, le soufre S et l'azote N3 (cf. figure 1) [1–3]. L'ampicilline contient également une fonction acide carboxylique pour laquelle nous ne disposons d'aucune information expérimentale relative à son adsorption, ou à sa non-adsorption, sur l'or. L'atome de soufre, situé dans le cycle thiazolidine, possède un doublet libre disponible pour former des liaisons avec les atomes d'or. Le groupement amine (N3 sur la figure 3.1) ne possède de doublet libre que sous sa forme $-NH_2$. Le groupement acide carboxylique est totalement déprotoné sous conditions physiologiques. Notre premier modèle, noté Amp^{depro}, contiendra donc une fonction amine sous la forme $-NH_2$ et une fonction acide carboxylique sous la forme $-COO^-$. Dans notre second modèle, noté Amp, la fonction acide carboxylique sera protonée $-COOH$ afin de simuler une fonction acide carboxylique indisponible. En effet, celle-ci est susceptible de former un complexe ionique avec un métal alcalin (probablement le sodium) ou une liaison hydrogène avec une autre molécule. Utiliser un proton à la place d'un groupement complexe ou d'un ion permet une simplification des simulations sans dénaturer les configurations possibles de l'ampicilline.

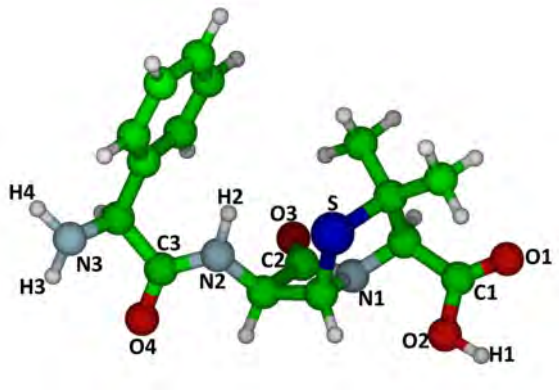

Figure 3.1 – Numérotation des atomes remarquables de la molécule d'ampicilline, utilisée dans la suite de ce manuscrit.

3.1.3 Paramètres des simulations

Le système étudié étant relativement complexe et comportant des liaisons covalentes, il est indispensable de le modéliser en tenant compte de sa structure électronique. Ainsi, la DFT et la dynamique moléculaire *ab initio* décrites dans le chapitre

précédent ont été utilisées (programme VASP, pseudopotentiels PAW, fonctionnelle optB86b-vdw).

La grille de point k a été optimisée pour chaque taille de boite de simulation. Lors des simulations d'adsorption du monomère, une énergie de cutoff de 800 eV a été choisie. Pour l'adsorption des dimères, cette énergie a été réduite à 500 eV au vu des temps de calculs (les différences de longueurs de liaisons et d'angles entre les calculs réalisés avec un cutoff de 500 et 800 eV sont inférieures à 10^{-3} Å et 5.10^{-2} degrés). Lors des simulations de dynamique moléculaire *ab initio*, l'énergie de cutoff a été fixée à 300 eV. Les configurations extraites de ces dynamiques ont par la suite été relaxées, soit à 800 eV, soit à 500 eV, en fonction du système. Pour toutes les relaxations, le critère de convergence sur les forces a été fixé à 0.001 eV.Å^{-1}. Ces paramètres seront rappelés lors de la présentation des résultats. Une fonction de smearing de type Methfessel-Paxton a été systématiquement utilisée avec un paramètre $\sigma = 0.01$ eV. Pour le calcul des charges, la méthode de Bader a été utilisée sur les densités électroniques obtenues avec VASP.

3.2 Modes d'adsorption d'un monomère isolé

Nous allons ici présenter brièvement les configurations décrites dans la référence [4]. Cette étude, préliminaire à ce travail de thèse, portait sur les modes d'adsorption d'un monomère d'ampicilline isolé sur les surfaces Au(111), Au(100) et Au(110). De ce travail ont été extraites les configurations de départ des études réalisées dans cette thèse.

3.2.1 Résultats principaux

La figure 3.2 présente les différentes configurations trouvées pour l'ampicilline (protonée et déprotonée) sur les surfaces Au(111), Au(100) et Au(110). Cette étude a démontré la nature covalente des liaisons entre la surface et les atomes de soufre et d'azote (N_3) (avec des longueurs de liaisons moyennes de 2.5 Å pour Au-S et 2.4 Å pour Au-N). La nature covalente de ces liaisons peut être observée sur les isosurfaces de densité électronique de la figure 3.3.

Trois modes d'adsorption ont été mis en évidence : le premier appelé "direct" dans lequel les atomes de soufre et d'azote sont adsorbés sur deux atomes d'or voisins, le second appelé "bridge" dans lequel les atomes de soufre et d'azote sont adsorbés sur deux atomes d'or séparés par un troisième atome d'or et le troisième, appelé "S-adsorption", dans lequel l'ampicilline est liée à l'or uniquement au travers de l'atome de soufre. Pour une facette donnée, les différentes configurations ont des stabilités similaires. Une

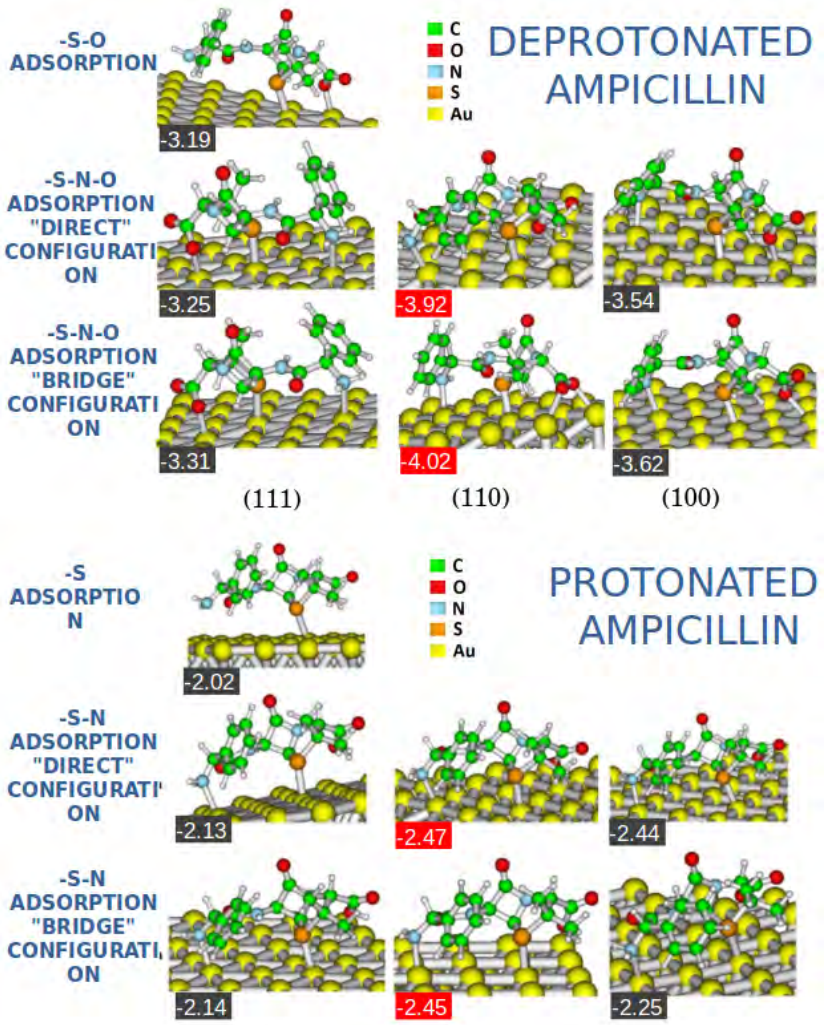

Figure 3.2 – Résumé des différentes configurations obtenues pour l'adsorption de l'ampicilline (avec la fonction acide carboxylique protonée *Amp* ou déprotonée Amp^{depro}) sur les surfaces Au(111), Au(110) et Au(100), tiré de [4]. Dans les rectangles sont indiquées les énergies d'adsorption (en eV), les plus élevées pour chacun des modes apparaissant dans des rectangles rouges.

liaison entre un oxygène de la fonction acide carboxylique et la surface d'or est observée pour Amp^{depro} dans les trois modes d'adsorption. Notons que pour la surface Au(110), une liaison covalente entre les deux atomes d'oxygène de la fonction acide carboxylique de Amp^{depro} et les atomes d'or de surface est visible pour la configuration bridge. La (ou les) liaison Au-O sont responsables de l'énergie d'adsorption systématiquement plus élevée pour Amp^{depro} que pour *Amp*. On remarquera aussi que les surfaces ont une affinité préférentielle pour l'ampicilline telle que : Au(110) > Au(100) > Au(111) avec une différence allant jusqu'à 0.7 eV en fonction des modes d'adsorption et de l'état de protonation de la fonction acide carboxylique. L'analyse des charges (méthode de Bader) montre une légère charge positive sur *Amp* (≈ 0.3), cette dernière étant plus importante sur Amp^{depro} (≈ 0.7).

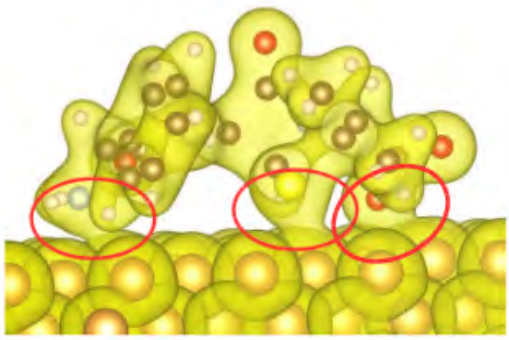

Figure 3.3 – Isosurface de densité électronique pour Amp^{depro} adsorbée sur la surface Au(100) selon le mode "direct" (isovaleur 0.05 e.Å^{-3}). Les liaisons covalentes avec la surface sont entourées en rouge [4].

3.2.2 Discussion

Malgré les limites de ce type de simulations (absence de solvant, dans le vide, à 0K), les énergies d'adsorption importantes observées révèlent la force avec laquelle une molécule d'ampicilline s'adsorbe sur une surface d'or, quelle que soit la surface. En effet, les énergies d'adsorption restent importantes même sur la surface Au(111) avec le plus faible accrochage et permettent d'expliquer la grande stabilité du nano-conjugué vis-à-vis de la chaleur, des U.V, du temps de stockage... La nature covalente des liaisons Au-S et Au-N pour *Amp*, et Au-S, Au-N et Au-O pour Amp^{depro} permet de confirmer les informations expérimentales faisant état d'une liaison Au-S et probablement Au-N.

Il est intéressant de noter que la hiérarchisation de l'énergie d'adsorption est en accord avec la '*d*-band-theory'. Cette dernière stipule que la force de liaison entre un métal et un adsorbat est dépendante de la structure électronique locale du métal : un centre de bande *d* plus haut par rapport au niveau de Fermi conduit à un état anti-liant moins rempli et donc à une adsorption plus forte. En l'occurrence, les centres de bande *d* ont été calculés pour les trois surfaces d'or tels que : $\epsilon_d^{110} > \epsilon_d^{100} > \epsilon_d^{111}$.

Cette étude sur une molécule isolée nécessite d'être étendue à différents taux de couverture afin d'élucider la structure du nano-antibiotique lorsque la concentration en antibiotiques est élevée. On rappelle que, d'après la littérature, il semblerait que les nanoparticules soient largement recouvertes (environ 3.10^{-2} molécules/Å^2 dans la référence [1], et 6-12.10^{-3} molécules/Å^2 dans la référence [5]). Lorsque la distance entre les molécules se réduit, les interactions inter-moléculaires, et notamment les interactions de van der Waals, prises en compte avec la fonctionnelle utilisée, peuvent modifier la manière dont l'ampicilline est adsorbée.

3.3 Adsorption d'un monomère en fonction du taux de couverture

3.3.1 Description des systèmes

Les conditions aux limites périodiques utilisées dans les simulations numériques peuvent parfois introduire un biais dans la représentation de systèmes réalistes, tels que des systèmes isolés, des surfaces ou des systèmes désordonnés. Cependant, nous pouvons utiliser ce biais afin de simuler l'effet d'un taux de couverture croissant. En effet, il suffit de réduire la taille de la boite de simulation dans les directions du plan de la surface pour augmenter le nombre de molécules d'ampicilline adsorbées par unité de surface.

On notera ici que la nécessité de conserver la périodicité cristalline des surfaces d'or ne permet pas de réduire (ou d'augmenter) la taille de la boite d'un pas arbitraire, mais plutôt d'un certain nombre de rangées d'atomes (en l'occurrence 2 pour Au(100) et Au(110) et 3 pour Au(111)). Le tableau 3.1 regroupe les tailles de boite de simulation en fonction de la surface utilisées lors de l'étude sur la couverture du monomère. La configuration de départ utilisée est la configuration "direct" décrite ci-dessus [4].

Au(100)						
Taille de la boite (en x et y)	5x5	4x5	4x4	3x3	3x2	2x2
Couverture	2.336	3.650	4.867	6.489	9.733	14.600
Au(110)						
Taille de la boite	6x6	5x5	4x4	3x4	2x2	
Couverture	2.294	3.304	5.162	6.883	20.648	
Au(111)						
Taille de la boite	7x7	6x5	5x5	4x5	4x4	3x3
Couverture	2.752	4.496	5.395	6.743	8.443	14.986

TABLE 3.1 – Taille des boites de simulation (en multiples de la cellule élémentaire) et taux de couverture associés (10^{-3} molécules/Å^2) pour les trois surfaces d'or étudiées.

Le taux de couverture le plus élevé pour chaque surface correspond à un mode d'adsorption différent, ce qui explique l'augmentation brutale de ce taux. En effet, afin de tester un remplissage maximal sur la surface, un mode d'adsorption via l'atome N3 seulement, avec la molécule verticale sur la surface, a été testé, bien qu'il n'existe pas *a priori* dans la nature. Avec une couverture aussi élevée, une adsorption simultanée par les atomes S, N (et O) n'est pas possible, la molécule se trouvant en position verticale sur la surface. Sa seule option d'accrochage correspond à une adsorption par l'atome d'azote uniquement ou par la fonction carboxylate uniquement. Ces modes d'adsorption ne sont pas compatibles avec les données expérimentales, la molécule antibiotique n'étant pas liée au métal par son atome de soufre. Cependant, pour avoir une idée de l'ordre de grandeur de la force d'adsorption dans ces modes, nous avons

modélisé l'un d'entre eux, celui dans lequel l'adhésion en surface se fait via l'atome d'azote. Dans ce mode d'adsorption, l'atome d'azote est lié à la surface de l'or, la fonction carboxylate est du côté du vide et l'atome de soufre est entre les deux (à environ 5-7 Å de la surface). La différence entre les deux modes d'adsorption étudiés est visible en figure 3.4. Dans la suite de ce manuscrit le mode d'adsorption *via* Au-N3 seulement sera appelé 'mono'.

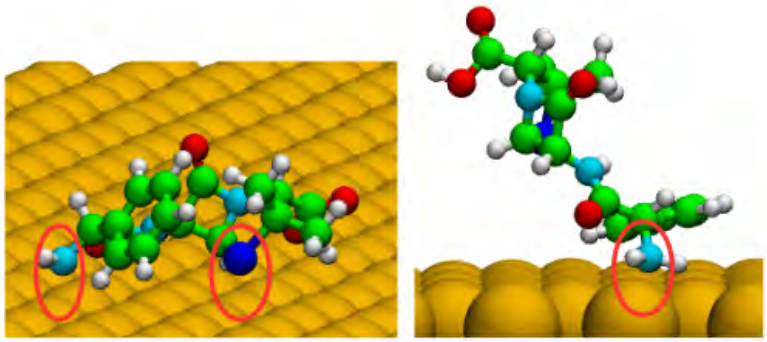

Figure 3.4 – Comparaison des deux modes d'adsorption pour le monomère d'ampicilline *Amp*, à gauche le mode *via* Au-S et Au-N, à droite le mode **mono** *via* Au-N seulement.

3.3.2 Définition des énergies

Pour comparer l'adsorption des monomères à différents taux de couverture et sur différentes facettes, cinq énergies ont été considérées : l'énergie d'adsorption de la molécule d'ampicilline sur la surface d'or E_{ads}, l'énergie d'interaction entre la molécule d'ampicilline et ses images périodiques $E_{int}^{mol-mol}$, l'énergie d'interaction entre la surface d'or et la molécule d'ampicilline $E_{int}^{surf-mol}$, l'énergie de déformation de la molécule (resp. de la surface) en raison de l'adsorption E_{def}^{mol} (resp. E_{def}^{surf}). Les définitions de ces différentes énergies sont données ci-dessous.

L'énergie d'adsorption :

$$E_{ads} = E_{tot} - E_{surf}^{relaxed-box} - E_{mol}^{relaxed-vacuum} \tag{3.1}$$

L'énergie d'interaction entre la molécule d'ampicilline et ses images périodiques :

$$E_{int}^{mol-mol} = E_{mol}^{sp-box} - E_{mol}^{sp-vacuum} \tag{3.2}$$

L'énergie d'interaction entre la surface de l'or et la molécule d'ampicilline :

$$E_{int}^{surf-mol} = E_{tot} - E_{mol}^{sp-box} - E_{surf}^{sp-box} \tag{3.3}$$

L'énergie de déformation de l'ampicilline lorsqu'elle est adsorbée en surface :

$$E_{def}^{mol} = E_{mol}^{sp-vacuum} - E_{mol}^{relaxed-vacuum} \tag{3.4}$$

L'énergie de déformation de surface due à l'adsorption de l'ampicilline :

$$E_{def}^{surf} = E_{surf}^{sp-box} - E_{surf}^{relaxed-box} \tag{3.5}$$

Dans ces équations, E_{tot} est l'énergie du système contenant le film mince d'or et la molécule d'ampicilline dans la cellule périodique, $E_{surf}^{relaxed-box}$ est l'énergie du film mince d'or relaxé sans la molécule d'ampicilline, $E_{mol}^{relaxed-vacuum}$ est l'énergie de la configuration la plus stable de la molécule d'ampicilline dans le vide, E_{mol}^{sp-box} est l'énergie de la molécule d'ampicilline dans sa géométrie adsorbée calculée dans la cellule périodique sans le film mince d'or, $E_{mol}^{sp-vacuum}$ est l'énergie de la molécule dans sa géométrie adsorbée calculée dans le vide, E_{surf}^{sp-box} est l'énergie totale du film mince d'or dans sa géométrie greffée calculée dans la cellule périodique sans la molécule d'ampicilline. Notons que pour calculer les énergies dans le vide une grande boîte a été utilisée et, la taille de la cellule de simulation étant suffisamment grande, l'échantillonnage de la zone Brillouin dans l'espace réciproque limité au point Γ a été suffisant pour assurer une bonne convergence de l'énergie totale.

3.3.3 Résultats et discussion

L'analyse énergétique et la charge de la molécule d'ampicilline adsorbée sous forme de monomère sur les trois facettes d'or étudiées sont rassemblées dans le tableau 3.2. Notons que le point correspondant à la couverture la plus élevée considérée dans cette étude pour chaque facette doit être considéré séparément car il correspond au mode d'accrochage *mono*.

L'énergie d'adsorption E_{ads} (en valeur absolue) augmente avec le taux de couverture, quels que soient la facette et l'état de protonation, et l'adsorption des antibiotiques est systématiquement moins favorable sur Au(111) que sur les deux autres facettes (cf. figure 3.5). $|E_{ads}|$ est aussi systématiquement plus élevée pour les antibiotiques déprotonés que pour les protonés en raison de l'adsorption supplémentaire par la fonction carboxylate. L'interaction molécule-molécule, estimée à travers $E_{int}^{mol-mol}$, devient plus favorable lorsque la couverture augmente. Ce gain d'énergie peut être très important à couverture élevée, avec un maximum d'environ 0.7 eV (tableau 3.2 et figure 3.5). Cette variation est du même ordre que celle de l'énergie d'adsorption E_{ads}, les fluctuations des autres composantes énergétiques étant beaucoup plus faibles. En particulier, on remarque que l'énergie d'interaction surface-molécule $E_{int}^{surf-mol}$ varie beaucoup moins, et dans le sens inverse. La plus faible adsorption observée sur la surface (111) est es-

sentiellement due à $E_{int}^{surf-mol}$, qui diffère de plus de 0.5 eV de celles des deux autres surfaces. Enfin, les variations d'énergie de déformation dues à la couverture sont de faible amplitude, comprises entre 52 et 164 meV pour la molécule (E_{def}^{mol}) et entre 19 et 139 meV pour la surface (E_{def}^{surf}).

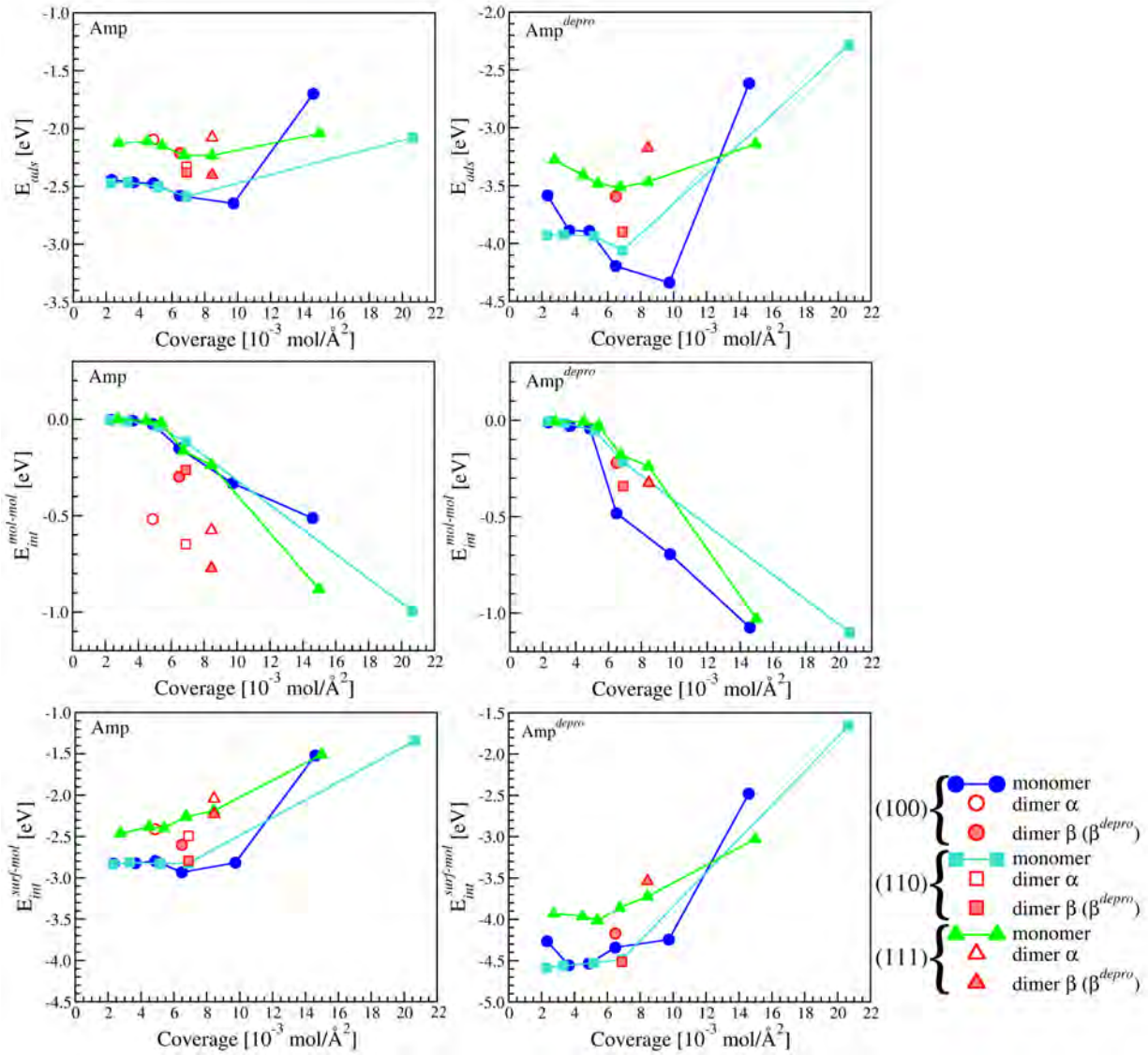

Figure 3.5 – Energie d'adsorption E_{ads} (en haut), énergie d'interaction molécule-molécule $E_{int}^{mol-mol}$ (au centre) et énergie d'interaction surface-molécule $E_{int}^{surf-mol}$ (en bas) en fonction du taux de couverture de l'ampicilline (*Amp* à gauche et Amp^{depro} à droite) sur les trois facettes Au(111), Au(110) et Au(100).

	Amp Taux de couverture						*Amp*^{depro} Taux de couverture					
Au(111)	2.752	4.496	5.395	6.743	8.443	14.986	2.752	4.496	5.395	6.743	8.443	14.986
E_{ads}	-2.126	-2.114	-2.149	-2.234	-2.234	-2.044	-3.279	-3.411	-3.485	-3.514	-3.469	-3.140
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.001	-0.006	-0.018	-0.164	-0.238	-0.883	-0.007	-0.008	-0.029	-0.180	-0.239	-1.030
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.464	-2.383	-2.402	-2.260	-2.190	-1.508	-3.931	-3.962	-4.015	-3.861	-3.726	-3.027
E_{def}^{mol}	0.239	0.192	0.188	0.124	0.121	0.312	0.458	0.405	0.414	0.385	0.369	0.853
E_{def}^{surf}	0.100	0.083	0.083	0.066	0.072	0.036	0.201	0.154	0.146	0.141	0.128	0.065
q^{mol}	+0.26	+0.22	+0.23	+0.18	+0.17	+0.13	+0.71	+0.69	+0.69	+0.67	+0.65	+0.66
Au(100)	2.336	3.650	4.867	6.489	9.733	14.600	2.336	3.650	4.867	6.489	9.733	14.600
E_{ads}	-2.444	-2.467	-2.473	-2.581	-2.648	-1.699	-3.586	-3.889	-3.891	-4.195	-4.340	-2.616
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.002	-0.008	-0.024	-0.150	-0.332	-0.513	-0.011	-0.030	-0.042	-0.483	-0.695	-1.075
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.829	-2.824	-2.796	-2.934	-2.817	-1.520	-4.264	-4.558	-4.535	-4.341	-4.244	-2.481
E_{def}^{mol}	0.264	0.238	0.229	0.373	0.393	0.224	0.425	0.492	0.487	0.439	0.430	0.819
E_{def}^{surf}	0.124	0.127	0.117	0.130	0.108	0.110	0.263	0.206	0.199	0.190	0.168	0.120
q^{mol}	+0.31	+0.30	+0.28	+0.26	+0.20	+0.15	+0.73	+0.71	+0.70	+0.70	+0.67	+0.77
Au(110)	2.294	3.304	5.162	6.883	20.648	-	2.294	3.304	5.162	6.883	20.648	-
E_{ads}	-2.473	-2.467	-2.504	-2.589	-2.078	-	-3.929	-3.924	-3.939	-4.061	-2.285	-
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.004	-0.009	-0.035	-0.117	-0.995	-	-0.004	-0.014	-0.054	-0.215	-1.101	-
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.837	-2.813	-2.829	-2.824	-1.340	-	-4.589	-4.562	-4.528	-4.486	-1.659	-
E_{def}^{mol}	0.262	0.254	0.259	0.262	0.210	-	0.472	0.478	0.474	0.492	0.422	-
E_{def}^{surf}	0.105	0.101	0.100	0.089	0.047	-	0.192	0.173	0.169	0.148	0.053	-
q^{mol}	+0.32	+0.32	+0.31	+0.29	+0.13	-	+0.77	+0.75	+0.74	+0.74	+0.93	-

TABLE 3.2 – Analyse énergétique (en eV) et charge sur la molécule d'ampicilline q^{mol} pour différents taux de couverture (en 10^{-3}molécules/Å^2) de *Amp* (gauche) et *Amp*^{depro} (droite) sur Au(111), Au(100) et Au(110).

Les points correspondant à la couverture la plus élevée montrent que, comme prévu, l'adsorption est plus faible à une concentration en antibiotique aussi élevée, certainement en raison de l'absence de liaison covalente entre la surface de l'or et l'atome de soufre. La forte diminution de l'énergie d'interaction surface-molécule $|E_{int}^{surf-mol}|$ en est la preuve. Cependant, il est intéressant de noter que l'interaction intermoléculaire est encore très stabilisante à ces couvertures élevées, comme le révèle la valeur élevée de $|E_{int}^{mol-mol}|$ (tableau 3.2 et figure 3.5). En résumé, l'interaction molécule-molécule est de plus en plus favorable à mesure que la couverture augmente et que l'interaction avec la surface diminue. Au-delà d'un certain seuil, l'interaction avec la surface s'affaiblit beaucoup en raison de la perte de la liaison Au-S et le mode d'adsorption n'est plus compatible avec les données expérimentales.

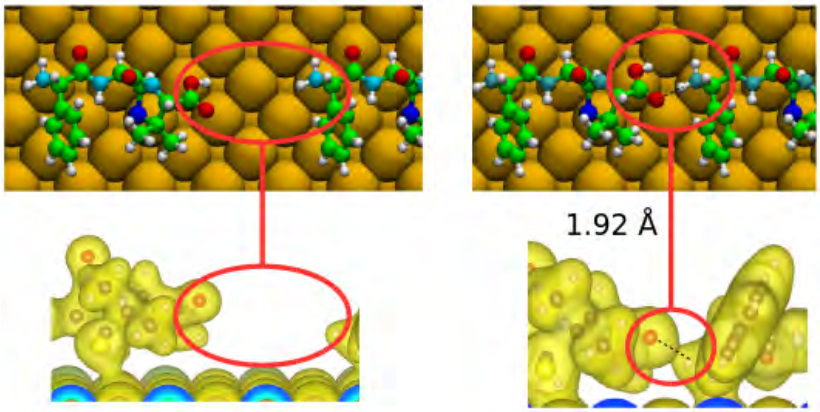

Figure 3.6 – Apparition d'une liaison hydrogène entre deux molécules *Amp* entre les taux de couverture 4.867 et 6.489 10^{-3} molécules/Å^2 sur la surface Au(100). En haut : vues de dessus ; En bas : isosurfaces de densité électronique vues de profil.

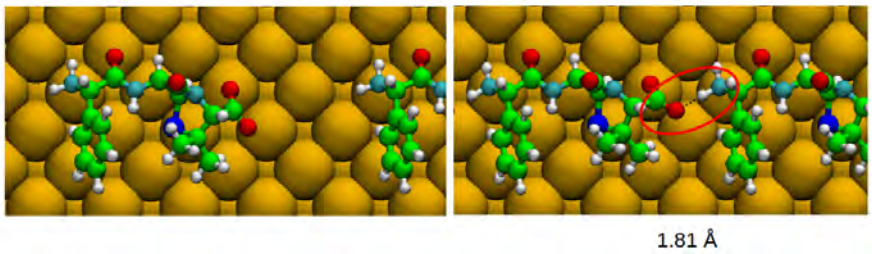

Figure 3.7 – Apparition de la liaison hydrogène entre deux molécules Amp^{depro} entre les taux de couverture 4.867 et 6.489 10^{-3} molécules/Å^2 sur Au(100).

Lors de l'augmentation du taux de couverture, on observe dans certains cas l'apparition de liaisons hydrogène. Ce phénomène est particulièrement visible lors du passage d'un taux de couverture de l'ordre de 4.5 à 6.5 10^{-3} molécules/Å^2 de *Amp* sur Au(100) et correspond à la création d'une liaison hydrogène de longueur 1.92 Å (phénomène visible en figure 3.6 pour la surface Au(100)). L'énergie d'interaction inter-moléculaire $E_{int}^{mol-mol}$ passe subitement de -0.024 à -0.150 eV, alors que les valeurs précédentes sont de l'ordre de zéro. Le même phénomène d'apparition d'une liaison hydrogène est observé entre l'oxygène O1 et l'hydrogène H3 de Amp^{depro} sur la surface Au(100) (figure

3.7), avec une liaison hydrogène un peu plus courte de 0.11 Å. Notons que cette liaison hydrogène n'est pas observée dans nos calculs sur la surface Au(110) à cause de la configuration de départ choisie. Ce point explique probablement le fait que l'adsorption sur Au(100) devienne plus favorable que sur Au(110). En effet le taux de couverture correspondant au passage d'une énergie d'adsorption préférentielle sur Au(100) par rapport à Au(110) coïncide avec l'apparition de la liaison hydrogène. Il n'est donc pas possible de remettre en question la tendance à la surface Au(110) à être de manière générale la plus réactive à partir de cette observation.

Les analyses de charges de Bader (tableau 3.2) révèlent que la molécule *Amp* (q^{mol}) est légèrement chargée positivement, le transfert de charge étant plus prononcé pour Amp^{depro}, conduisant à une charge positive plus élevée de la molécule, quelle que soit la facette. Cette charge positive tend à diminuer lorsque la couverture augmente.

La variation des distances entre les atomes d'ampicilline pertinents vis-à-vis de l'adsorption et leur atome d'or le plus proche (S-Au, N3-Au, et O(1,2,3,4)-Au) en fonction du taux de couverture est montrée dans la figure 3.8 pour *Amp* et dans la figure 3.9 pour Amp^{depro}.

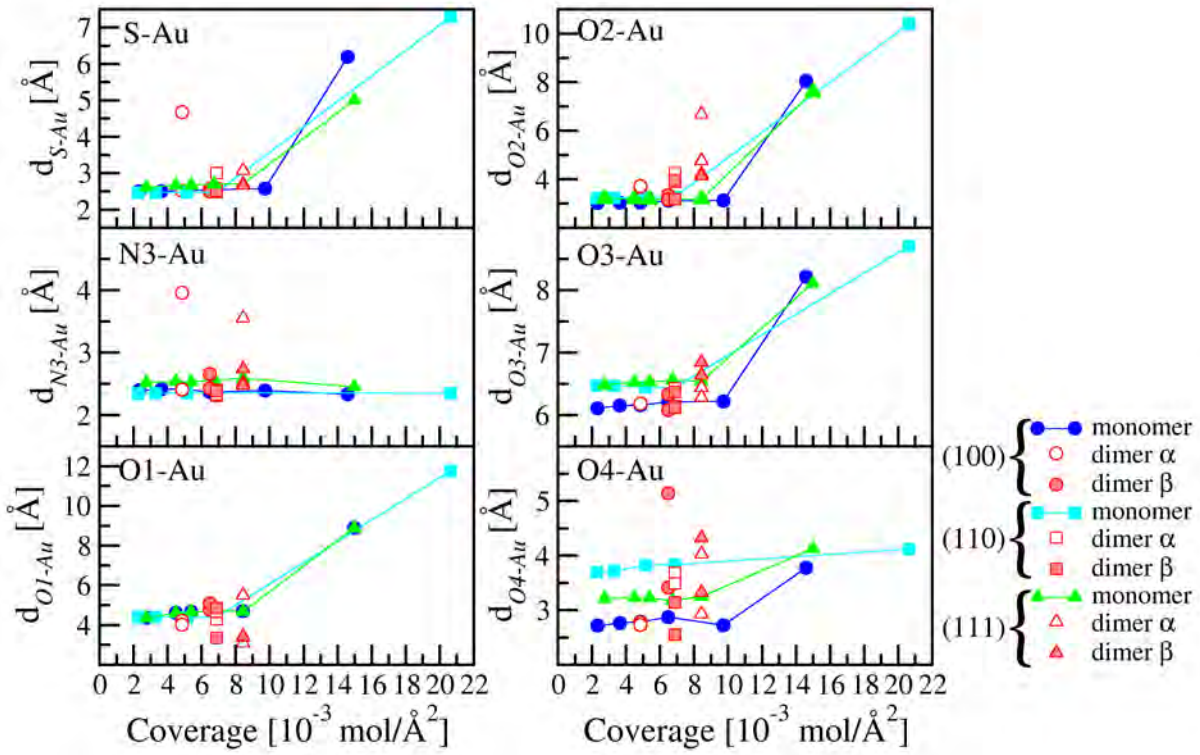

Figure 3.8 – Distances atomiques (en Å) entre des atomes de *Amp* (S, N3, O1, O2, O3 et O4) et leur atome d'or le plus proche lorsque la molécule est adsorbée sur Au(100), Au(110) et Au(111) en fonction du taux de couverture de l'antibiotique (en 10^{-3}molécules/Å^2).

Ni l'une ni l'autre de ces distances ne varient de façon significative lorsque la couverture augmente. Les distances d_{S-Au} et d_{N3-Au} varient peu en fonction de la

facette mais de la même manière : $d^{111}_{X-Au} > d^{100}_{X-Au} > d^{110}_{X-Au}$ (tableau 3.3). La longueur de la liaison d_{S-Au}, comprise entre 2.434 Å et 2.698 Å est légèrement plus courte dans Amp^{depro} que dans *Amp* et la liaison N3-Au, dont la longueur d_{N3-Au} varie entre 2.318 Å et 2.583 Å, ne varie pas avec l'état de protonation. Notons que la distance d_{N3-Au} reste la même au taux de couverture le plus élevé, la molécule d'ampicilline étant greffée uniquement *via* cette interaction lorsqu'elle se trouve debout sur la surface, comme précédemment. On peut remarquer que d_{O1-Au} et d_{O2-Au} sont significativement plus courtes lorsque l'ampicilline est déprotonée, comme attendu. En effet, l'oxygène O2 est greffé de manière covalente à la surface lorsqu'il est déprotoné (2.170 Å $< d^{Amp^{depro}}_{O2-Au} <$ 2.317 Å). L'oxygène O3 est dans tous les cas loin de la surface (> 6 Å). Cette orientation vers l'extérieur est très intéressante en ce qui concerne l'activité antibactérienne. Ce point sera discuté à la fin de ce chapitre. La distance d_{O4-Au}, comprise entre 2.625 Å et 3.826 Å est légèrement plus courte dans Amp^{depro} que dans *Amp* et est très variable selon la facette ($d^{110}_{O4-Au} > d^{111}_{O4-Au} > d^{100}_{O4-Au}$), indépendamment de l'état de protonation. Cette variation peut être observée sur la vue de dessus de la molécule *Amp* adsorbée sur les trois surfaces d'or (figure 3.10).

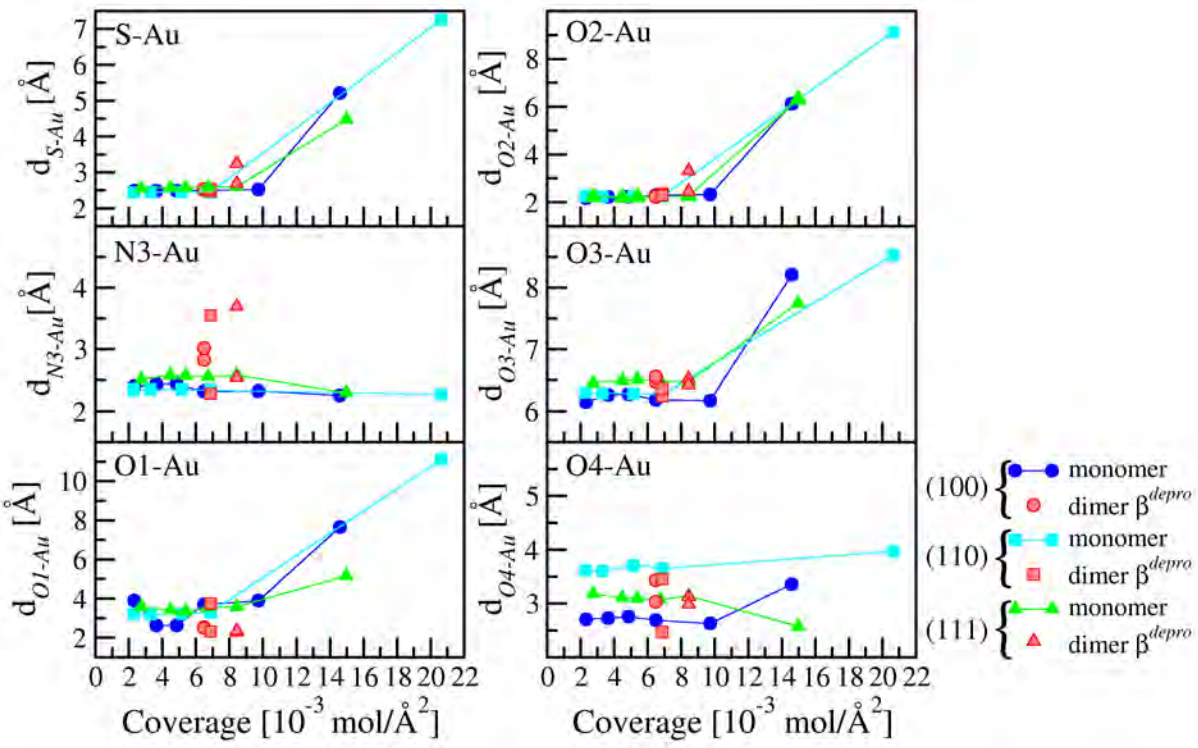

Figure 3.9 – Distances atomiques (en Å) entre des atomes de Amp^{depro} (S, N3, O1, O2, O3 et O4) et leur atome d'or le plus proche lorsque la molécule est adsorbée sur Au(100), Au(110) et Au(111) en fonction du taux de couverture de l'antibiotique (en 10^{-3}molécules/Å^2).

L'évolution avec le taux de couverture de certaines liaisons atomiques de la molécule d'ampicilline peut être observée dans le tableau 3.3. d_{C2-O3} et d_{C3-O4} ne varient pas en fonction du taux de couverture, de la facette ou de l'état de protonation des antibiotiques (1.210 Å $< d_{C2-O3} <$ 1.214 Å et 1.232 Å $< d_{C3-O4} <$ 1.245 Å). L'évolution

de d_{C1-O1} et d_{C1-O2} va dans des directions opposées. La liaison C1-O1 est plus longue dans Amp^{depro} que dans Amp et a tendance à s'allonger légèrement avec le taux de couverture sur Au(100) alors que la liaison C1-O2 est plus courte dans Amp^{depro} que dans Amp et a tendance à diminuer légèrement avec le taux de couverture sur Au(100). La liaison N1-C2 n'est que faiblement affectée par la variation du taux de couverture, l'état de protonation et la nature de la facette (1.393 Å $< d_{N1-C2} <$ 1.410 Å). Concernant l'extension spatiale de la molécule, estimée sur la base de la distance d_{S-N3}, il faut noter que Amp^{depro} est globalement moins étendue que Amp et que leur extension spatiale varie différemment en fonction de la facette : $d^{100}_{S-N3} > d^{111}_{S-N3} > d^{110}_{S-N3}$ pour Amp et $d^{100}_{S-N3} > d^{110}_{S-N3} > d^{111}_{S-N3}$ pour Amp^{depro}. La variation de l'extension spatiale en fonction du taux de couverture semble être aléatoire.

	Amp Taux de couverture						Amp^{depro} Taux de couverture					
Au(111)	2.752	4.496	5.395	6.743	8.443	14.986	2.752	4.496	5.395	6.743	8.443	14.986
d_{S-Au}	2.604	2.662	2.663	2.696	2.698	4.999	2.550	2.576	2.577	2.579	2.597	4.478
d_{N3-Au}	2.518	2.534	2.526	2.567	2.583	2.451	2.512	2.576	2.571	2.553	2.574	2.301
d_{O1-Au}	4.347	4.599	4.657	4.704	4.678	8.871	3.581	3.405	3.348	3.547	3.571	5.149
d_{O2-Au}	3.204	3.173	3.157	3.178	3.168	7.584	2.215	2.205	2.210	2.237	2.254	6.301
d_{O3-Au}	6.478	6.519	6.526	6.555	6.541	8.104	6.450	6.492	6.504	6.481	6.472	7.747
d_{O4-Au}	3.206	3.226	3.218	3.173	3.245	4.121	3.173	3.107	3.093	3.070	3.138	2.572
d_{C1-O1}	1.216	1.216	1.216	1.216	1.216	1.215	1.233	1.235	1.237	1.236	1.236	1.268
d_{C1-O2}	1.352	1.354	1.354	1.357	1.357	1.363	1.300	1.297	1.297	1.299	1.299	1.272
d_{C2-O3}	1.210	1.211	1.211	1.212	1.212	1.215	1.211	1.212	1.213	1.212	1.213	1.212
d_{C3-O4}	1.236	1.236	1.235	1.235	1.236	1.240	1.237	1.237	1.237	1.237	1.237	1.262
d_{N1-C2}	1.402	1.402	1.402	1.403	1.402	1.402	1.404	1.402	1.401	1.402	1.402	1.393
d_{S-N3}	5.746	5.741	5.743	5.611	5.612	6.197	5.593	5.306	5.266	5.360	5.426	5.920
Au(100)	2.336	3.650	4.867	6.489	9.733	14.600	2.336	3.650	4.867	6.489	9.733	14.600
d_{S-Au}	2.493	2.504	2.512	2.546	2.577	6.191	2.483	2.487	2.487	2.500	2.514	5.212
d_{N3-Au}	2.391	2.409	2.414	2.364	2.387	2.328	2.397	2.434	2.441	2.318	2.323	2.253
d_{O1-Au}	4.137	4.308	4.359	3.903	3.905	10.190	3.893	2.617	2.614	3.687	3.882	7.646
d_{O2-Au}	3.011	3.027	3.030	3.097	3.118	8.033	2.170	2.223	2.228	2.283	2.317	6.119
d_{O3-Au}	6.104	6.151	6.155	6.210	6.213	8.211	6.145	6.265	6.274	6.185	6.171	8.207
d_{O4-Au}	2.710	2.760	2.783	2.866	2.719	3.77	2.702	2.724	2.750	2.684	2.625	3.353
d_{C1-O1}	1.215	1.216	1.216	1.224	1.224	1.215	1.228	1.254	1.255	1.253	1.254	1.252
d_{C1-O2}	1.355	1.355	1.355	1.344	1.344	1.361	1.301	1.279	1.278	1.282	1.281	1.275
d_{C2-O3}	1.211	1.211	1.211	1.212	1.214	1.215	1.212	1.212	1.213	1.213	1.214	1.210
d_{C3-O4}	1.241	1.240	1.240	1.239	1.242	1.235	1.243	1.241	1.241	1.243	1.245	1.250
d_{N1-C2}	1.400	1.400	1.400	1.397	1.393	1.399	1.398	1.399	1.399	1.397	1.395	1.402
d_{S-N3}	6.097	6.107	6.106	6.161	6.205	6.344	6.057	5.985	5.982	6.187	6.232	5.945
Au(110)	2.294	3.304	5.162	6.883	20.648	-	2.294	3.304	5.162	6.883	20.648	-
d_{S-Au}	2.461	2.465	2.467	2.467	7.288	-	2.434	2.447	2.451	2.446	7.261	-
d_{N3-Au}	2.343	2.346	2.348	2.353	2.344	-	2.342	2.349	2.352	2.341	2.270	-
d_{O1-Au}	4.385	4.385	4.380	4.382	11.752	-	3.221	3.201	3.220	3.281	11.111	-
d_{O2-Au}	3.213	3.221	3.256	3.260	10.393	-	2.254	2.251	2.243	2.251	9.123	-
d_{O3-Au}	6.469	6.466	6.446	6.442	8.706	-	6.299	6.290	6.285	6.263	8.529	-
d_{O4-Au}	3.693	3.717	3.816	3.826	4.116	-	3.615	3.598	3.706	3.644	3.963	-
d_{C1-O1}	1.215	1.216	1.216	1.216	1.218	-	1.237	1.237	1.237	1.239	1.255	-
d_{C1-O2}	1.352	1.353	1.352	1.352	1.357	-	1.299	1.298	1.299	1.296	1.273	-
d_{C2-O3}	1.210	1.211	1.211	1.211	1.214	-	1.211	1.210	1.211	1.212	1.210	-
d_{C3-O4}	1.233	1.233	1.233	1.232	1.236	-	1.234	1.234	1.234	1.234	1.246	-
d_{N1-C2}	1.404	1.404	1.404	1.404	1.399	-	1.410	1.409	1.408	1.407	1.386	-
d_{S-N3}	5.676	5.674	5.685	5.684	6.184	-	5.608	5.606	5.614	5.599	6.260	-

TABLE 3.3 – Distances atomiques sélectionnées (en Å) pour différents taux de couverture (en 10^{-3} molécules/Å^2) de *Amp* (gauche) et Amp^{depro} (droite) sur Au(111), Au(100) et Au(110).

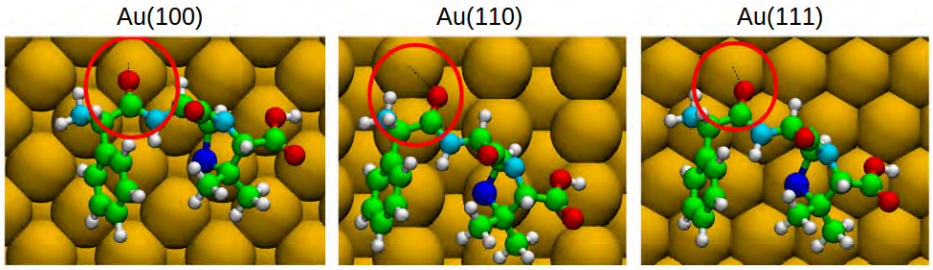

Figure 3.10 – Vue de dessus de *Amp* adsorbée sur les surface Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture 3.650, 3.304 et 4.496 10^{-3} molécules/Å^2. Les distances Au-O_4 (entourées en rouge) étant respectivement 2.760, 3.717 et 3.226 Å.

Afin de visualiser les variations structurales de la molécule *Amp* à bas et haut taux de couverture, une vue du dessus de la molécule d'ampicilline adsorbée sur chacune des trois surfaces est visible sur la figure 3.11. On peut remarquer que la molécule d'ampicilline sur la surface Au(110) bouge très peu, cela étant certainement dû au fait que le taux de couverture le plus élevé étudié pour cette surface dans le cadre de l'adsorption simultanée *via* les atomes S et N3 (6.883 10^{-3}molécules/Å^2) est plus faible que ceux des autres surfaces (8.443 et 9.733 10^{-3}molécules/Å^2). La modification géométrique due à la création de la liaison hydrogène sur la surface Au(100) est bien visible, ainsi qu'un redressement du cycle par rapport à la surface pour Au(111). De la même manière, les différences structurales entre bas et haut taux de couverture de Amp^{depro} sont visibles sur la figure 3.12. Là aussi, la modification géométrique due à la liaison hydrogène est visible sur la surface Au(100), ainsi que le redressement du cycle phényle sur la surface Au(111).

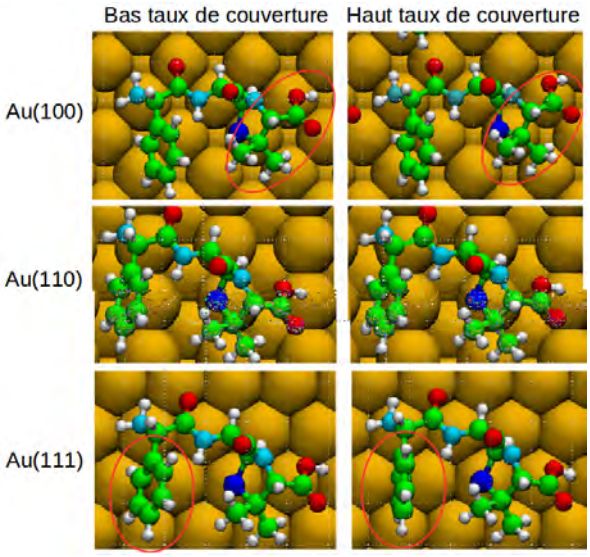

Figure 3.11 – Vues de dessus de *Amp* adsorbée sur les surfaces Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture les plus bas (à gauche) et les plus hauts (à droite) à mode d'adsorption équivalent. Sont entourées en rouge les zones de plus grandes variations géométriques.

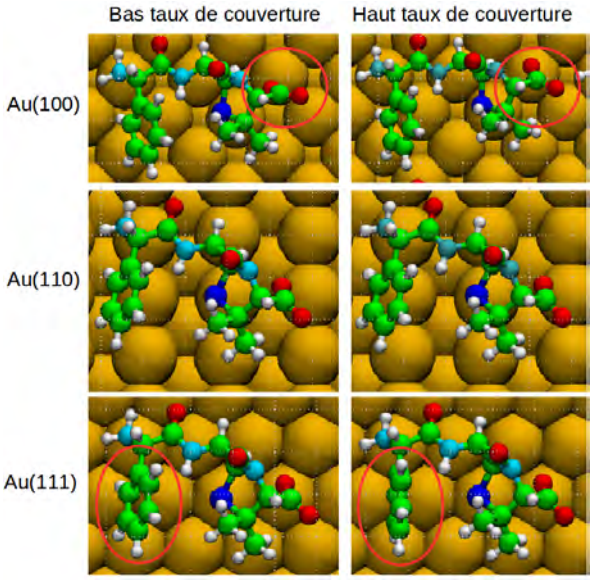

Figure 3.12 – Vues de dessus de Amp^{depro} adsorbée sur les surfaces Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture les plus bas (à gauche) et les plus hauts (à droite) à mode d'adsorption équivalent. Sont entourées en rouge les zones de plus grandes variations géométriques.

Afin de résumer les informations présentées dans les paragraphes précédents, la figure 3.13 présente l'organisation des molécules *Amp* et Amp^{depro} pour les plus bas et haut taux de couverture étudiés, et ceci pour les trois surfaces. Les énergies d'adsorption importantes observées quels que soient la surface ou l'état de protonation de l'ampicilline, énergies qui augmentent avec le taux de couverture, confirment la grande stabilité du complexe nanoparticule d'or/ampicilline. Ces énergies d'adsorption s'expliquent par l'augmentation des interactions inter-moléculaires, phénomène particulièrement marqué lors de la création de liaisons hydrogène. Ce sont ces mêmes énergies d'interaction qui viennent compenser la perte d'énergie d'interaction entre la surface et la molécule. Ainsi, bien que les molécules soit moins 'accrochées' sur la surface, la stabilité du système est améliorée, à condition qu'un maximum de liaisons covalentes soient conservées, confirmant le fait que l'ampicilline s'adsorbe vraisemblablement *via* son atome de soufre et son atome d'azote N3, et pas uniquement *via* son atome d'azote.

Concernant l'activité thérapeutique du nanoconjugué, et en admettant que la cible des nano-antibiotiques soit la même que celle de l'antibiotique isolé, il est important de remarquer que les configurations du mode d'adsorption *via* S et N3 sont toutes compatibles avec une activité bactéricide : l'atome d'oxygène O3 est systématiquement éloigné de la surface et donc accessible. De plus, l'adsorption de la molécule sur une surface, quel que soit son état de protonation, ne modifie pas les caractéristiques chimiques et géométriques du cycle β-lactame.

L'étude de la combinaison entre une forte énergie d'interaction avec la surface

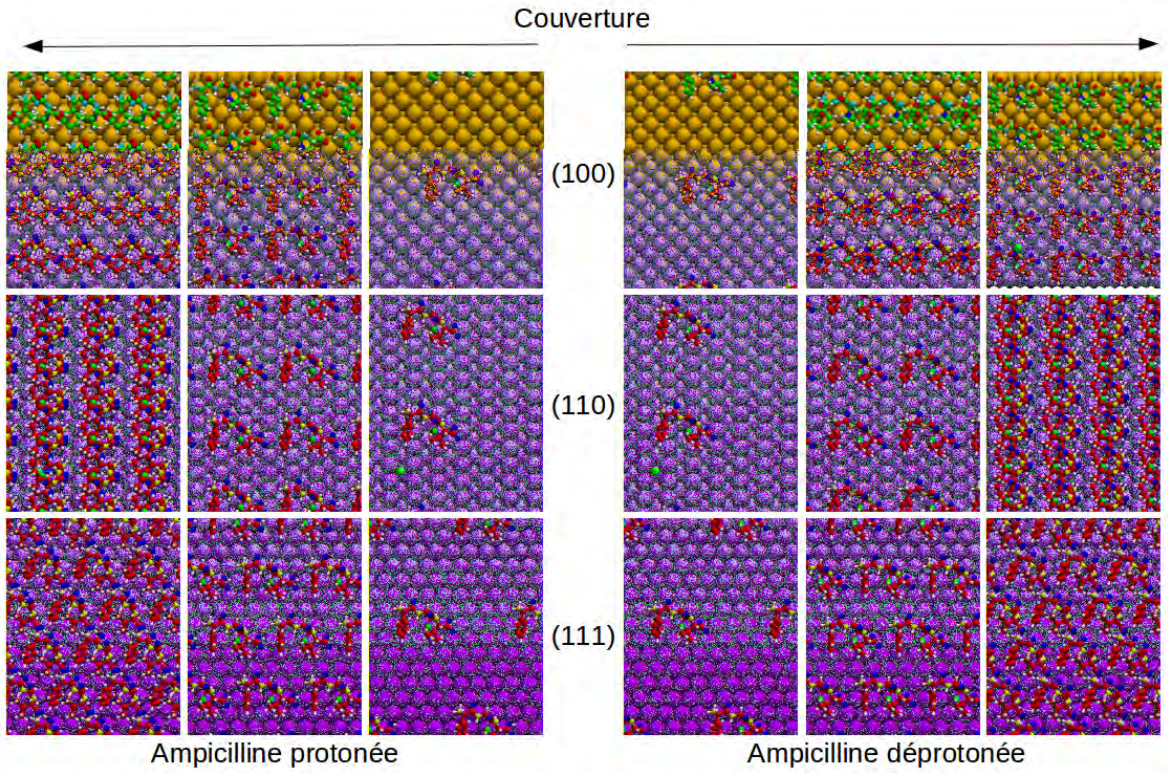

Figure 3.13 – Résumé des configurations à bas et haut taux de couverture du mode direct pour les deux états de protonation de l'ampicilline, ainsi que pour le mode mono

et une forte énergie d'interaction intermoléculaire va être au centre de la suite de cette étude. Les limitations induites par la nature périodique de nos simulations ne permettent pas d'observer des organisations aléatoires (ou avec une plus grande périodicité que la boite de simulation). Afin de pallier cette limitation il est nécessaire de construire un modèle permettant l'étude d'organisations un peu plus complexes à la surface de l'or. Cependant, pour pouvoir garder une description électronique du système et comparer les résultats avec ceux obtenus pour un monomère, il a été décidé d'étudier la dimérisation de l'ampicilline, le nombre d'atomes contenu dans la boite de simulation pour ce type de modèle restant accessible aux calculs DFT.

3.4 Dimérisation de l'ampicilline

3.4.1 Description des systèmes

Les conclusions de l'étude sur l'adsorption du monomère d'ampicilline en fonction de la couverture ont permis la mise en place d'un cadre et d'un certain nombre de contraintes pour la recherche de dimères d'ampicilline. L'accessibilité aux surfaces d'or des atomes de soufre et d'azote N3 des molécules composant le dimère doit être conservée. La maximisation des interactions électrostatiques entre les molécules (liai-

sons hydrogènes, π-stacking) va aussi être recherchée. Le dimère idéal possède donc *a priori* deux caractéristiques principales :

- une orientation relative des atomes S et N3 permettant leur adsorption simultanée sur l'or,
- un maximum d'interactions électrostatiques entre les deux molécules composant le dimère.

3.4.2 Définition des énergies

Pour comparer les dimères d'ampicilline dans le vide, deux énergies ont été considérées : l'énergie d'excitation structurale $E_{struc-exc.}$ et l'énergie de dimérisation $E_{dimerization}$. L'énergie d'excitation structurale est définie par :

$$E_{struc-exc.} = E_{tot}^{dimer} - E_{tot}^{dimer\ \alpha} \tag{3.6}$$

et l'énergie de dimérisation par :

$$E_{dimerization} = E_{tot}^{dimer} - 2E_{mol}^{relaxed-vacuum} \tag{3.7}$$

où E_{tot}^{dimer} est l'énergie totale d'un dimère dans le vide, $\mathrm{E}_{tot}^{dimer\ \alpha}$ est l'énergie totale de Dimer α dans le vide (Dimer α étant, d'après notre étude, le dimère le plus stable dans le vide), et $\mathrm{E}_{mol}^{relaxed-vacuum}$ étant l'énergie totale de la configuration la plus stable du monomère d'ampicilline dans le vide.

3.4.3 Résultats et discussion

Afin d'explorer l'espace des configurations du dimère d'ampicilline isolé dans le vide, des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* ayant pour départ les quatre configurations de dimères d'*Amp* présentées en figure 3.14 ont été réalisées avec une énergie de cutoff de 300 eV et à une température de 1000K, totalisant une trajectoire cumulée de 7.2 ps. Les structures de départ ont d'abord été relaxées en DFT afin de garantir un départ de dynamique moléculaire sans forces trop importantes susceptibles de faire exploser le système. Sur la figure 3.14, les interactions électrostatiques entre les deux molécules d'ampicilline sont entourées en rouge. Le dimère *b*) présente les liaisons hydrogènes les plus courtes. Les valeurs des énergies issues des minimisations ne sont pas reproduites dans ce manuscrit car l'énergie de dimérisation sera analysée après l'étape de dynamique et de trempe à une énergie de cutoff plus élevée. Le dimère *a*) est le seul à comporter un π-stacking.

La combinaison des simulations de dynamique moléculaire pour les quatre structures de départ permet d'explorer l'espace des configurations visible en figure 3.15.

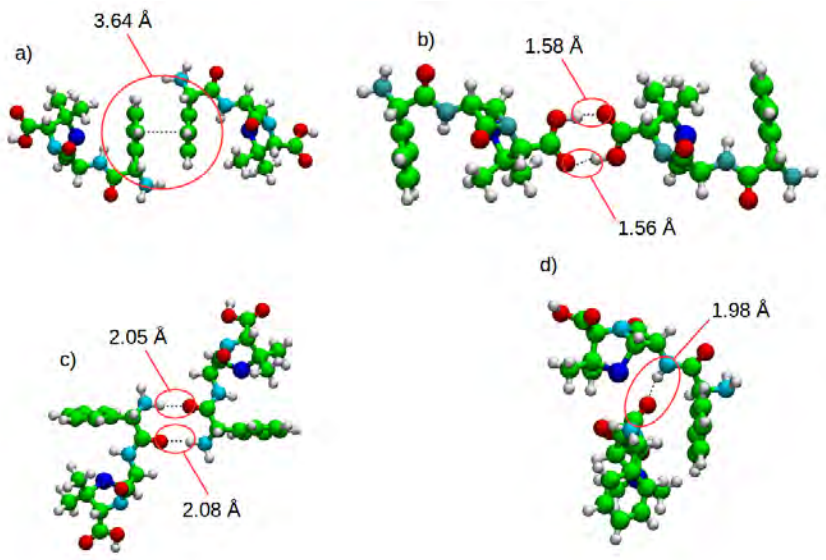

Figure 3.14 – Résumé des configurations de départ des trajectoires de dynamique moléculaire *ab initio* pour le dimère d'ampicilline. Les interactions électrostatiques entre les molécules sont entourées en rouge. Les configurations *b*) *c*) et *d*) présentent des liaisons hydrogènes et la configuration *a*) un π-stacking.

Cette figure représente des configurations extraites toutes les 30 fs de simulation et superposées en prenant le cycle β-lactame d'un des deux monomères comme référence. Sur les quatre premiers points de vue, une forme de 'diabolo' est clairement visible et représente les variations autour de la zone d'interaction principale des deux molécules d'ampicilline.

A l'issue de ces simulations de dynamique moléculaire, une série de 21 configurations ont été extraites à intervalles réguliers de la trajectoire totale. Après une première minimisation géométrique à une énergie de cutoff de 400 eV, les structures obtenues se situaient dans un intervalle d'énergies de 1.5 eV. Les énergies pour chaque configuration sont présentées sur la figure 3.16. Sur 21 configurations, nous avons analysé les 5 configurations les plus stables (configurations 2, 7, 8, 10 et 15). Ces configurations sont présentées sur la figure 3.17.

Au vu du placement des atomes de soufre et des atomes d'azote N3, les configurations 2, 10 et 15, avec les atomes de soufre à l'opposé l'un de l'autre et ne pouvant pas simultanément effectuer de liaisons avec la surface d'or, n'ont pas été considérées. Les configurations 7 et 8 étant très similaires, seule la configuration la plus stable (configuration 7) a été retenue. Dans la suite, ce dimère sera dénommé "Dimer α". Par ailleurs, deux autres dimères, conçus rationnellement ont été étudiés, dénommés Dimer β et Dimer π (voir tableau 3.4 et figure 3.18).

Dans Dimer α, les deux unités monomères d'ampicilline (A et B) interagissent par deux liaisons hydrogène situées entre leurs fonctions acides carboxyliques respectives. Ces liaisons hydrogène sont fortes, leurs distances étant courtes (1.542 Å et 1.574

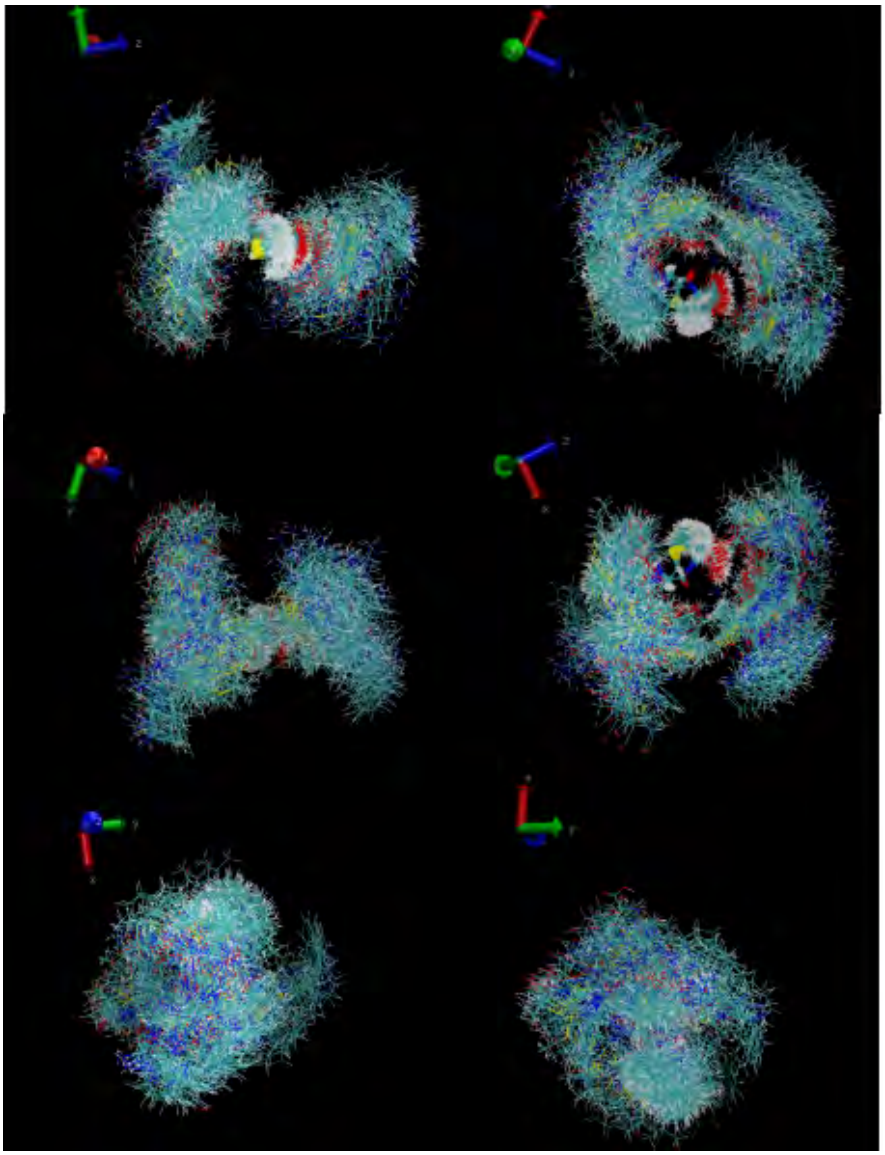

Figure 3.15 – Espace des configurations exploré pour le dimère d'ampicilline exposé selon 6 points de vue différents.

Å) et leurs angles proches de 180° (176.8^o et 175.7^o). Dans Dimer β, l'interaction entre les monomères se produit également par deux liaisons hydrogène. Ces dernières sont situées entre l'atome d'oxygène de la sous-partie carbonyle de la fonction amide (O4) d'un des monomères et un atome d'hydrogène appartenant à l'amine primaire de l'autre monomère (H3). Ces liaisons hydrogène sont plus faibles que dans Dimer α ($d_{O4^{A/B}...H3^{B/A}}$=1.991/2.072 Å et O4$^{A/B}$-H3$^{B/A}$-N3$^{B/A}$-N3$^{B/A}$ = 169.1/164.9 ^{o}). Dans le troisième dimère (Dimère π), les deux monomères interagissent *via* un π-π stacking de type face à face entre leurs groupes aromatiques, qui sont presque parallèles. La distance entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des deux cycles phényle $d_{\phi^A-\phi^B}$ est de 3.679 Å. A titre de comparaison, ce dernier est estimé à environ 3.9 Å entre deux groupes de benzène libres empilés dans le vide [6] et à 3.4 Å entre deux bases d'ADN consécutives [7]. En dehors des variations dues à la formation de liaisons hydrogène, il n'y a pas de changement notable de longueurs de liaison dans les sous-unités d'ampicilline lors de la formation des dimères dans le vide, comme le montre

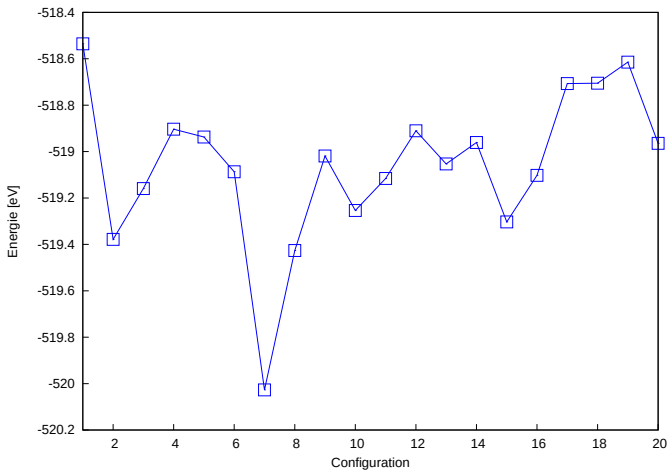

Figure 3.16 – Energies correspondant aux structures extraites de la trajectoire de dynamique moléculaire totale.

une comparaison avec le monomère libre (tableau 3.4).

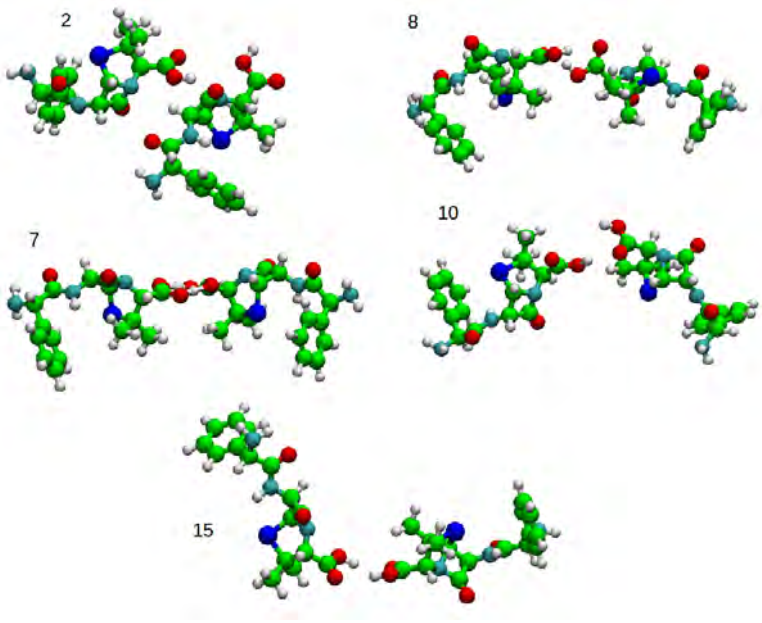

Figure 3.17 – Configurations de dimères les plus favorables obtenues en sortie des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* et après minimisation à une énergie de cutoff de 400 eV.

Certainement en raison de ses deux liaisons hydrogène très fortes, Dimer α est environ 450 meV plus stable que les deux autres dimères. Le calcul de l'énergie de dimérisation révèle que Dimer α est le seul dont la formation est thermodynamiquement favorable dans le vide par rapport aux monomères libres. Bien que l'extension spatiale des sous-unités monomères puisse différer de manière significative dans un dimère donné (6.014 Å et 5.781 Å dans Dimer β), le transfert de charge entre les deux unités monomères reste négligeable (voir q^A et q^B, tableau 3.4). On peut noter que la distance entre les deux atomes de soufre d'un dimère donné ($d_{S^A-S^B}$) est significativement plus grande dans Dimers β et π (environ 11.8 Å) que dans Dimer α (9.084 Å).

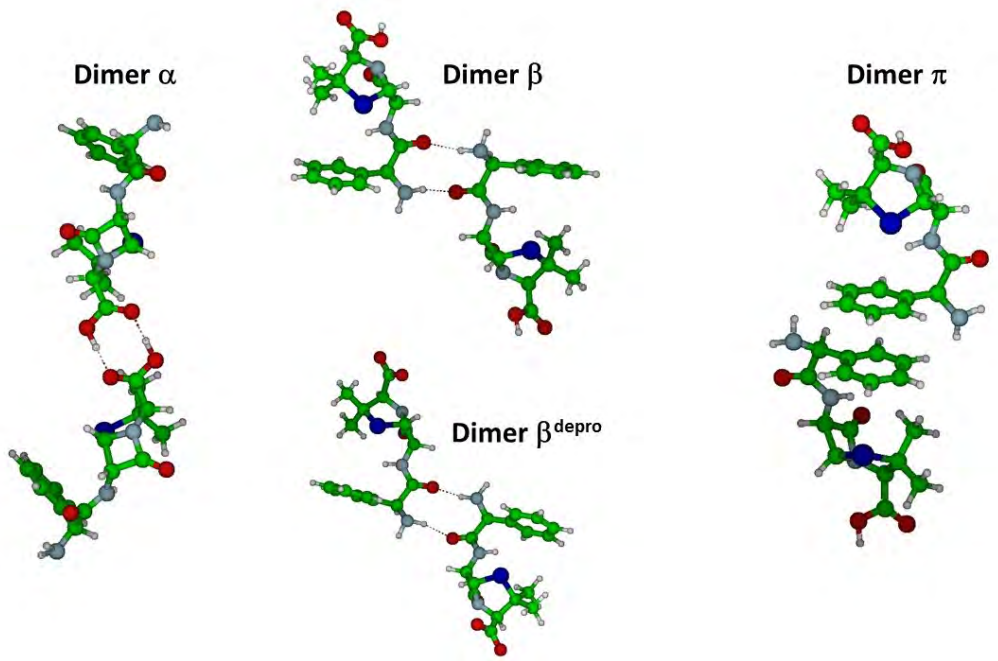

Figure 3.18 – Les dimères d'ampicilline α, β, π and β^{depro}.

Une fois les dimères protonés pertinents identifiés, leur adsorption sur les trois facettes d'or a été étudiée. Une telle exploration étant extrêmement consommatrice sur le plan computationnel, nous avons décidé d'étudier l'adsorption de Dimer α et Dimer β seulement et d'être très attentifs à la formation possible d'interactions de type π-π stacking entre un dimer et ses images périodiques. Pour étudier l'adsorption d'un dimère composé de deux molécules Amp^{depro}, nous avons construit un dimère nommé "Dimer β^{depro}", similaire au Dimer β, sauf pour ses deux fonctions acide carboxylique qui sont déprotonées (voir tableau 3.4 et figure 3.18). L'extension spatiale de Dimer β^{depro} (12.032 Å) est légèrement supérieure à celle de Dimer β, les liaisons hydrogène entre leurs deux sous-unités étant similaires. Aucun transfert de charge n'a lieu entre les deux sous-unités Amp^{depro} de Dimer β^{depro}.

	Amp	Dimer α	Dimer β	Dimer π	Amp^{depro}	Dimer β^{depro}
$E_{Struc-exc.}$	-	0.000	0.463	0.451	-	-
$E_{dimerization}$	-	-0.207	0.256	0.244	-	0.171
d^A_{C1-O1}/d^B_{C1-O1}	1.217	1.243/1.242	1.217/1.217	1.217/1.217	1.263	1.263/1.264
d^A_{C1-O2}/d^B_{C1-O2}	1.360	1.319/1.319	1.361/1.361	1.360/1.360	1.265	1.265/1.265
d^A_{O2-H1}/d^B_{O2-H1}	0.982	1.033/1.034	0.982/0.982	0.982/0.982	-	-
d^A_{N1-C2}/d^B_{N1-C2}	1.406	1.410/1.403	1.407/1.407	1.407/1.406	1.395	1.396/1.396
d^A_{C2-O3}/d^B_{C2-O3}	1.212	1.212/1.214	1.212/1.211	1.212/1.212	1.212	1.212/1.212
d^A_{N2-H2}/d^B_{N2-H2}	1.022	1.021/1.019	1.021/1.023	1.023/1.022	1.023	1.023/1.024
d^A_{C3-O4}/d^B_{C3-O4}	1.233	1.232/1.233	1.235/1.236	1.233/1.233	1.233	1.236/1.236
d^A_{N3-H3}/d^B_{N3-H3}	1.021	1.021/1.023	1.028/1.027	1.025/1.025	1.023	1.027/1.026
d^A_{N3-H4}/d^B_{N4-H4}	1.024	1.026/1.027	1.023/1.024	1.020/1.021	1.020	1.021/1.021
d^A_{S-N3}/d^B_{S-N3}	5.967	6.081/5.981	6.014/5.781	5.823/5.874	5.986	6.004/5.855
$d_{S^A-S^B}$	-	9.084	11.857	11.760	-	12.032
$d_{O1^A...H1^B}$	-	1.542	-	-	-	-
$O1^A$-$H1^B$-$O2^B$	-	176.8	-	-	-	-
$d_{O1^B...H1^A}$	-	1.574	-	-	-	-
$O1^B$-$H1^A$-$O2^A$	-	175.7	-	-	-	-
$d_{O4^A...H3^B}$	-	-	1.991	-	-	1.990
$O4^A$-$H3^B$-$N3^B$	-	-	169.1	-	-	168.4
$d_{O4^B...H3^A}$	-	-	2.072	-	-	1.981
$O4^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	-	164.9	-	-	162.3
$d_{\phi^A-\phi^B}$	-	-	-	3.679	-	-
q^A/q^B	-	0.003/-0.003	0.001/-0.001	-0.002/0.002	-	0.000/0.000

TABLE 3.4 – Energies d'excitation structurale, énergies de dimérisation (eV), et paramètres géométriques sélectionnés (distances en Å et angles en degrés) pour les quatre dimères d'ampicilline et les monomères correspondants dans le vide ($d_{\phi^A-\phi^B}$ correspond à la distance entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des deux groupes phényles) et charge q^A et q^B sur les unités monomères A et B des dimères.

3.5 Adsorption des dimères d'ampicilline sur les surfaces d'or

3.5.1 Description des systèmes

Dimer α, Dimer β et Dimer β^{depro} ont été déposés sur les trois surfaces d'or et leurs modes d'adsorption ont été explorés par dynamique moléculaire *ab initio* suivie par des relaxations des structures sélectionnées manuellement. Les tailles des cellules unitaires ont été choisies en fonction de la géométrie globale des différents dimères. Les couvertures correspondantes sont données dans le tableau 3.5, avec l'analyse énergétique des configurations les plus stables et les charges sur chaque dimère q^{dimer} et sur leurs unités monomères q^A, q^B. A ce stade, il est important de garder à l'esprit que les désignations Dimer α, β et β^{depro} font référence à la structure initiale déposée en amont du protocole d'investigation structurale. En effet, en raison des changements structuraux survenus au cours de la dynamique moléculaire et des relaxations, les interactions finales, qui seront décrites en détail plus loin dans ce manuscrit, peuvent différer des interactions initiales.

3.5.2 Définition des énergies

Pour comparer les dimères adsorbés, cinq énergies ont été considérées : l'énergie moyenne d'adsorption sur la surface d'or d'une unité d'ampicilline du dimère E_{ads}, l'énergie moyenne d'interaction d'une unité d'ampicilline avec ses voisins $E_{int}^{mol-mol}$, l'énergie moyenne d'interaction entre une unité d'ampicilline et la surface d'or $E_{int}^{surf-mol}$ et l'énergie de déformation des unités d'ampicilline (resp. de la surface) en raison de l'adsorption d'une molécule d'ampicilline E_{def}^{mol}(A/B) (resp. E_{def}^{surf}).

L'énergie moyenne d'adsorption d'une unité d'ampicilline :

$$E_{ads} = \frac{1}{2}\left(E_{tot}^{dimer} - E_{surf}^{relaxed-box} - 2E_{mol}^{relaxed-vacuum}\right) \tag{3.8}$$

L'énergie d'interaction moyenne entre une unité d'ampicilline et ses voisins :

$$E_{int}^{mol-mol} = \frac{1}{2}\left(E_{dimer}^{sp-vacuum} - E_{A}^{sp-vacuum} - E_{B}^{sp-vacuum}\right) + \frac{1}{2}\left(E_{dimer}^{sp-box} - E_{dimer}^{spa-vacuum}\right) \tag{3.9}$$

L'énergie d'interaction moyenne entre une unité d'ampicilline et la surface d'or :

$$E_{int}^{surf-mol} = \frac{1}{2}\left(E_{tot}^{Dimer} - E_{dimer}^{sp-box} - E_{surf}^{sp-box}\right) \tag{3.10}$$

L'énergie de déformation de la surface d'or due à l'adsorption du dimère (rapportée à la taille de la surface d'or occupée par un monomère) :

$$E_{def}^{surf} = \frac{1}{2}\left(E_{surf}^{sp-box} - E_{surf}^{relaxed-box}\right) \tag{3.11}$$

L'énergie de déformation de l'unité A(B) du dimère :

$$E_{def}^{mol}(A/B) = E_{A/B}^{sp-vacuum} - E_{mol}^{relaxed-vacuum} \tag{3.12}$$

où E_{tot}^{dimer} est l'énergie totale du système contenant le film mince d'or et le dimère d'ampicilline dans une cellule périodique, $E_{surf}^{relaxed-box}$ est l'énergie totale du film mince d'or relaxé dans la cellule périodique sans le dimère, $E_{mol}^{relaxed-vacuum}$ est l'énergie totale de la configuration la plus stable d'un monomère dans le vide, E_{dimer}^{sp-box} est l'énergie totale du dimère dans sa géométrie adsorbée calculée dans la cellule périodique sans le film d'or, $E_{dimer}^{sp-vacuum}$ est l'énergie totale du dimère dans sa géométrie adsorbée calculée dans le vide, E_{surf}^{sp-box} est l'énergie totale du film d'or dans sa géométrie greffée calculée dans la cellule périodique sans le dimère, $E_{A(B)}^{sp-vacuum}$ est l'énergie totale du monomère A(B) du dimère A-B dans sa géométrie adsorbée calculée dans le vide.

3.5.3 Résultats et discussion

Dynamique moléculaire des dimères adsorbés

Une fois les dimères sélectionnés, une série de relaxations en DFT a été réalisée pour chaque dimère sur les trois surfaces Au(100), Au(110) et Au(111). Les points de départ de ces minimisations ont été générés de manière à maximiser le nombre d'interactions possibles entre les atomes de soufre et d'azote des dimères et la surface d'or. Ensuite, des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* ont été réalisées à partir de ces configurations de départ afin de localiser la configuration d'adsorption la plus stable de ces dimères. Les tailles de boites de simulations ont été choisies pour obtenir un taux de couverture identique à l'un des taux de couverture pour le monomère. Le choix de la forme de la boite a donc été dicté par cette contrainte. Des configurations présentant un maximum de variations géométriques entre elles ont été manuellement sélectionnées dans les trajectoires des différents systèmes et minimisées à 300 eV. La configuration la plus favorable issue de ces relaxations pour chaque type de dimère et chaque surface a été ensuite relaxée avec une énergie de cutoff de 500 eV, et sur un film mince d'or comportant 5 couches dont les deux plus basses ont été fixées au paramètre du matériau massif.

Analyse des modes d'organisation de l'ampicilline sur la surface d'or

Bien que les énergies d'adsorption E_{ads}, les interactions surface-molécule $E_{int}^{surf-mol}$ et les énergies de déformation de l'antibiotique E_{def}^{mol} soient moins favorables dans la plupart des cas en comparaison de l'adsorption des monomères (l'énergie de déformation de surface E_{def}^{surf} étant du même ordre de grandeur), un point très important est le gain d'énergie quasi-systématique concernant l'énergie d'interaction molécule-molécule $E_{int}^{mol-mol}$ (symboles rouges sur la figure 3.5), quels que soient la surface d'or et le dimère. En effet, la faiblesse de notre protocole de modélisation est la taille limitée de la cellule de simulation, ne permettant pas une organisation non périodique des antibiotiques sur les surfaces d'or. La simple considération d'un dimère au lieu d'un monomère dans la cellule de simulation montre à quel point l'interaction inter-antibiotiques est un point clé à taux de couverture élevé. Malgré le fait que l'interaction or-antibiotiques ait un caractère covalent non négligeable [8], l'interaction entre les molécules d'antibiotiques devient une partie significative de la stabilité globale du nano-antibiotique lorsque le taux de couverture augmente. Notons que le transfert de charge de la molécule vers la surface d'or est à peine impacté par cette évolution, quels que soient l'état de protonation et la facette d'or (tableaux 3.4 et 3.5). Il n'existe que deux exceptions (Dimer α sur Au(111) et sur Au(100)), correspondant aux structures dans lesquelles l'une des deux unités d'ampicilline s'éloigne de la surface. Dans de tels cas, la charge sur l'unité distante est très faible (+0.06 et +0.07, respectivement).

	Dimer α	**Dimer β**	**Dimer β^{depro}**
Au(111) - Taux de couverture	8.443	8.443	8.443
E_{ads}	-2.078	-2.403	-3.175
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.575	-0.773	-0.325
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.042	-2.230	-3.538
E_{def}^{mol}(A/B)	0.502/0.521	0.580/0.514	0.718/0.438
E_{def}^{surf}	0.027	0.054	0.110
q^A	0.20	0.22	0.62
q^B	0.06	0.19	0.53
q^{dimer}	0.26	0.41	1.15
Au(100) - Taux de couverture	4.867	6.489	6.489
E_{ads}	-2.096	-2.210	-3.596
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.518	-0.298	-0.221
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.411	-2.600	-4.171
E_{def}^{mol}(A/B)	0.805/0.700	0.440/0.673	0.669/0.588
E_{def}^{surf}	0.081	0.131	0.168
q^A	+0.07	+0.26	+0.65
q^B	+0.28	+0.30	+0.65
q^{dimer}	+0.35	+0.56	+1.30
Au(110) - Taux de couverture	6.883	6.883	6.883
E_{ads}	-2.331	-2.380	-3.900
$E_{int}^{mol-mol}$	-0.648	-0.263	-0.342
$E_{int}^{surf-mol}$	-2.494	-2.792	-4.515
E_{def}^{mol}(A/B)	0.801/0.683	0.636/0.508	0.692/0.912
E_{def}^{surf}	0.068	0.103	0.155
q^A	0.27	0.28	0.62
q^B	0.19	0.25	0.76
q^{dimer}	0.46	0.53	1.38

TABLE 3.5 – Analyse énergétique (en eV) pour différents dimères d'ampicilline déposés sur Au(111), Au(100) et Au(110) (taux de couverture en 10^{-3}molécules/Å^2) et charges q^A, q^B et q^{dimer} correspondant respectivement aux charges des unités monomériques A et B et des dimères.

Le positionnement par rapport à la surface est facilement observable dans les tableaux 3.6, 3.7 et 3.8 et dans les figures 3.8 et 3.9. Par rapport au modèle du monomère, Dimer α s'éloigne d'une manière ou d'une autre des surfaces Au(100) et Au(111). Sur Au(100), les atomes S et N3 de l'unité d'ampicilline A sont plus éloignés de la surface d'or. Sur Au(111), les variations les plus remarquables concernent la distanciation des atomes N3, O2 et O4 de l'unité B. Dans les deux cas ci-dessus, le transfert de charge, comme nous venons de le mentionner, ne se produit plus. Sur Au(110), il n'y a pas de variation très remarquable, en accord avec le transfert de charge qui est similaire au cas du monomère. Les distances entre les trois facettes d'or et les atomes S et N3 de Dimer β semblent similaires à celles du monomère, seules les distances or-oxygène varient, en raison de la formation de liaisons hydrogène avec les unités adjacentes. Concernant l'adsorption du Dimer β^{depro}, seules deux variations remarquables par rapport à l'adsorption du monomère sont observées. La première concerne la distance Au-N3, dont l'allongement est attribuable à l'existence d'une liaison hydrogène entre le dimère et ses voisins sur les trois facettes. La seconde concerne les cas où l'oxygène O1 ou O4 devient suffisamment proche de la surface pour suggérer la formation de liaisons co-

valentes partielles. Il est important de noter que, dans tous les cas, l'atome d'oxygène O3 reste assez loin de la surface pour être potentiellement accessible. La variation de distance or-dimère et la formation de liaisons hydrogène entre les unités d'ampicilline sont à l'origine de variations de longueurs de liaison, l'amplitude de ces variations étant faible quelles que soient la facette d'or et la nature du dimère (voir tableaux 3.6, 3.7 et 3.8). La différence d'extension spatiale des unités monomères d^A_{S-N3} et d^B_{S-N3} n'est pas régulière par rapport à celle d'un monomère isolé. Il faut noter que, dans un dimère donné, l'extension spatiale de ses monomères d'ampicilline peut varier significativement, avec une différence allant jusqu'à 1.264 Å dans Dimer β sur Au(100). La distance entre les deux atomes de soufre des unités A et B varie énormément selon le système (entre 9.298 Å et 12.104 Å), et est systématiquement plus longue sur la facette Au(100).

Au(111)	**Dimer α**	**Dimer β**	**Dimer β^{depro}**
Taux de couverture	8.443	8.443	8.443
d^A_{S-Au}/d^B_{S-Au}	2.667/3.075	2.687/2.659	3.242/2.693
d^A_{N3-Au}/d^B_{N3-Au}	2.511/3.522	2.471/2.734	2.537/3.692
d^A_{O1-Au}/d^B_{O1-Au}	3.070/5.490	3.373/3.426	2.269/2.341
d^A_{O2-Au}/d^B_{O2-Au}	4.760/6.688	4.204/4.130	2.450/3.306
d^A_{O3-Au}/d^B_{O3-Au}	6.438/6.283	6.840/6.637	6.515/6.428
d^A_{O4-Au}/d^B_{O4-Au}	2.929/4.024	3.323/4.316	3.119/2.985
d^A_{C1-O1}/d^B_{C1-O1}	1.229/1.215	1.238/1.237	1.274/1.294
d^A_{C1-O2}/d^B_{C1-O2}	1.331/1.362	1.323/1.323	1.262/1.242
d^A_{O2-H1}/d^B_{O2-H1}	1.023/0.983	1.022/1.022	-
d^A_{N1-C2}/d^B_{N1-C2}	1.396/1.395	1.397/1.397	1.400/1.391
d^A_{C2-O3}/d^B_{C2-O3}	1.212/1.213	1.213/1.213	1.214/1.216
d^A_{N2-H2}/d^B_{N2-H2}	1.021/1.026	1.020/1.022	1.021/1.019
d^A_{C3-O4}/d^B_{C3-O4}	1.239/1.249	1.239/1.238	1.239/1.241
d^A_{N3-H3}/d^B_{N3-H3}	1.028/1.030	1.031/1.030	1.040/1.030
d^A_{N3-H4}/d^B_{N3-H4}	1.026/1.026	1.028/1.028	1.026/1.026
d^A_{S-N3}/d^B_{S-N3}	6.021/5.990	5.463/5.481	6.028/5.169
$d_{S^A-S^B}$	9.359	10.134	10.375
$d_{O1^A...H1^B}$	-	1.615	-
$O1^A$-$H1^B$-$O2^B$	-	162.9	-
$d_{O1^B...H1^A}$	-	1.623	-
$O1^B$-$H1^A$-$O2^A$	-	162.4	-
$d_{O4^A...H3^B}$	-	2.116	-
$O4^A$-$H3^B$-$N3^B$	-	158.3	-
$d_{O4^B...H3^A}$	-	2.162	-
$O4^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	133.9	-
$d_{O4^B...H1^A}$	1.586	-	-
$O4^B$-$H1^A$-$O2^A$	169.3	-	-
$d_{N3^B...H3^A}$	-	-	2.021
$N3^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	-	161.7
$d_{\phi^A-\phi^B}$	6.429	4.405	4.244

TABLE 3.6 – Paramètres géométriques sélectionnés (distances en Å et angles en degrés) pour les trois dimères d'ampicilline adsorbés sur Au(111). $d_{\phi^A-\phi^B}$ correspond à la distance entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des deux groupes phényles.

Au(100)	**Dimer α**	**Dimer β**	**Dimer β^{depro}**
Taux de couverture	4.867	6.489	6.489
d^A_{S-Au}/d^B_{S-Au}	4.670/2.511	2.559/2.482	2.501/2.538
d^A_{N3-Au}/d^B_{N3-Au}	3.955/2.402	2.423/2.654	2.822/3.016
d^A_{O1-Au}/d^B_{O1-Au}	4.192/4.002	4.768/5.077	2.523/2.484
d^A_{O2-Au}/d^B_{O2-Au}	3.681/3.712	3.328/3.157	2.222/2.228
d^A_{O3-Au}/d^B_{O3-Au}	5.219/6.179	6.330/6.073	6.481/6.554
d^A_{O4-Au}/d^B_{O4-Au}	2.769/2.725	3.412/5.135	3.427/3.029
d^A_{C1-O1}/d^B_{C1-O1}	1.243/1.238	1.215/1.215	1.258/1.259
d^A_{C1-O2}/d^B_{C1-O2}	1.319/1.318	1.356/1.362	1.276/1.275
d^A_{O2-H1}/d^B_{O2-H1}	1.023/1.034	0.987/0.986	-
d^A_{N1-C2}/d^B_{N1-C2}	1.403/1.392	1.400/1.410	1.401/1.398
d^A_{C2-O3}/d^B_{C2-O3}	1.212/1.213	1.212/1.207	1.213/1.214
d^A_{N2-H2}/d^B_{N2-H2}	1.018/1.022	1.023/1.022	1.021/1.020
d^A_{C3-O4}/d^B_{C3-O4}	1.248/1.241	1.239/1.235	1.237/1.243
d^A_{N3-H3}/d^B_{N3-H3}	1.027/1.028	1.031/1.031	1.029/1.029
d^A_{N3-H4}/d^B_{N3-H4}	1.021/1.026	1.029/1.028	1.025/1.025
d^A_{S-N3}/d^B_{S-N3}	6.356/6.077	6.011/4.747	5.496/5.240
$d_{S^A-S^B}$	11.308	11.847	12.104
$d_{O1^A...H1^B}$	1.565	-	-
$O1^A$-$H1^B$-$O2^B$	165.4	-	-
$d_{O1^B...H1^A}$	1.618	-	-
$O1^B$-$H1^A$-$O2^A$	165.6	-	-
$d_{O4^A...H3^B}$	-	2.329	2.165
$O4^A$-$H3^B$-$N3^B$	-	160.8	148.0
$d_{O4^B...H3^A}$	-	-	1.926
$O4^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	-	172.6
$d_{\phi^A-\phi^B}$	-	4.268	5.646

TABLE 3.7 – Paramètres géométriques sélectionnés (distances en Å et angles en degrés) pour les trois dimères d'ampicilline adsorbés sur Au(100). $d_{\phi^A-\phi^B}$ correspond à la distance entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des deux groupes phényle.

3.6 Rôle des interactions intermoléculaires dans la stabilisation des nano-antibiotiques

Toutes ces observations convergent sur le fait que l'interaction intermoléculaire est le point clé de la stabilité globale des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline. Comme le montre la figure 3.19, trois types d'interactions intermoléculaires différentes peuvent être observés dans les différentes auto-organisations : liaisons hydrogènes (cadres ovales), π-π stacking face à face ou décalé parallèlement (cadres carrés), et liaisons OH/NH-Phényle (cadres triangulaires). Les détails géométriques concernant ces interactions sont donnés dans les tableaux 3.6, 3.7 et 3.8.

L'atome O2 étant protoné dans l'ampicilline neutre uniquement, pour imiter une fonction carboxylate non disponible, la force des liaisons H impliquant l'atome d'hydrogène supplémentaire H1 ne sera pas discutée en soi. Cependant, c'est un bon indicateur de la force avec laquelle cette fonction peut se lier aux autres molécules présentes dans le milieu (courtes distances donneur-accepteur et angles proches de 170°). Cette fonction semble être très mobile, ce qui permet d'optimiser les angles et les distances de

liaison hydrogène avec les molécules voisines. Par exemple, dans Dimer β^{depro} et Dimer β sur Au(110) (tableau 3.8), les liaisons hydrogène entre la fonction carboxylate et l'atome H3 peuvent être décrites comme de force moyenne selon [9] (distance donneur-accepteur dans la gamme 1.5-2.2 Å et angle dans la gamme 130-180°). Les liaisons hydrogène formées entre H3 et d'autres fonctions des antibiotiques voisins (c'est-à-dire avec N4 de la fonction amine ou O4 de la fonction amide) sont également de force moyenne avec des distances donneur-accepteur dans l'intervalle 1.926-2.329 Å et les angles dans 133.9-172.6^o.

En ce qui concerne l'interaction entre molécules d'ampicilline voisines au travers d'un π-π stacking, on peut remarquer que dans les différents exemples où elle est observée, les deux noyaux aromatiques impliqués sont presque face à face ou légèrement déplacés parallèlement et la plus courte distance $d_{\phi^A-\phi^B}$ observée entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des groupes phényles est de 4.244 Å(tableau 3.6). Bien que cette distance soit significativement plus longue dans les structures auto-organisées obtenues dans cette étude que dans le dimère dans le vide (3.679 Å, voir tableau 3.4) et dans les systèmes où l'empilement aromatique est considéré comme essentiel pour leur structure et stabilité (par exemple 3.4 Å dans l'ADN), on observe fréquemment ce type d'interaction sur la figure 3.19 (5 modèles sur 9), ce qui suggère une probabilité significative de leur existence. Le dernier mode d'interaction ampicilline-ampicilline observé, c'est-à-dire la liaison NH-Phényle, est observé dans nos simulations sur Au(110) seulement, mais on peut imaginer qu'il peut se produire sur tout type de surface (l'exemple OH-Phényle impliquant l'atome d'hydrogène additionnel H1, il ne sera pas discuté pour les mêmes raisons que pour la liaison hydrogène). Les distances entre le centre de masse des atomes de carbone du cycle aromatique et les atomes H sont de 3.331 et 3.603 Å. Une telle interaction N-H...π a récemment été décrite dans la littérature comme stabilisant les peptides et les protéines[10]. La géométrie préférentielle de l'interaction N-H...π est décrite comme celle dans laquelle le groupe NH est directement au-dessus du centre du cycle aromatique, la distance entre l'atome N et le centre du cycle étant inférieure à 3.8 Å, ce qui est en adéquation avec les distances observées entre N3 et le centre du groupe phényle sur Au(110) (3.770 et 3.808 Å). L'énergie d'une telle interaction N-H...π se situe dans l'intervalle 40-170 meV [10].

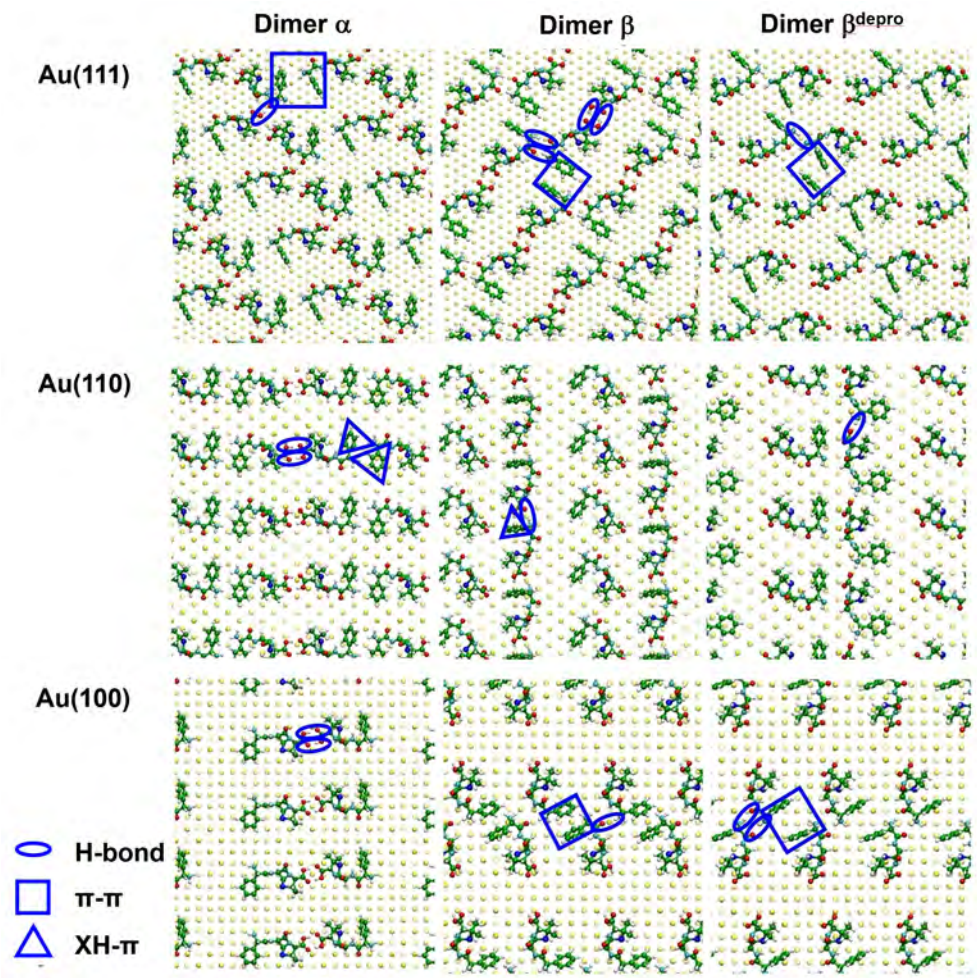

Figure 3.19 – Adsorption de dimères d'ampicilline sur Au(111), Au(110) et Au(100) (respectivement en haut, au milieu et en bas) et mise en évidence des différents types d'interactions intermoléculaires : liaisons hydrogène (ovales bleus), π-π stacking (carrés bleus) et XH-π stacking (triangles bleus).

Comme l'illustre l'exemple de l'adsorption de Dimer β sur Au(111) (figure 7, au milieu de la ligne supérieure), l'association de différentes interactions molécule-molécule peut conduire à un recouvrement très favorable de la nanoparticule et une stabilisation globale des nano-antibiotiques AuNP@ampicilline (Figure 3.5). Une telle stabilisation des nanoparticules due aux interactions intermoléculaires a déjà été décrite par Park et al. d'un point de vue expérimental dans le cas de couches de citrate sur des AuNPs [11], avec un accent particulier mis sur le gain enthalpique dû aux interactions intermoléculaires et sur l'importance de la structure/symétrie moléculaire. Selon notre étude, l'interaction molécule-molécule débute dans les nano-antibiotiques AuNPs@Ampicilline pour des taux de couverture autour de 5.10^{-3} molécules/Å^2 et est de plus en plus favorable lorsque la couverture augmente. Entre-temps, l'interaction avec la surface s'affaiblit en faveur de l'interaction ampicilline-ampicilline. Au-delà d'un certain seuil, l'interaction avec la surface s'affaiblit énormément. En effet, la molécule doit être perpendiculaire à la surface pour s'adapter à une telle couverture et la perte d'énergie due à ce changement de mode d'adsorption (perte de la liaison Au-

S) est très conséquente. Il existe donc une zone optimale en terme de couverture qui combine à la fois une forte interaction avec la surface et une forte interaction entre les molécules de la couche d'antibiotique. Cette zone optimale se situe entre 10.10^{-3} et 14.10^{-3} molécules/Å^2. Ces résultats concordent avec les données expérimentales de Pender et al. [5]. En effet, leur détermination de la composition des systèmes hybrides AuNPs@Ampicilline par spectroscopie aux rayons X à dispersion d'électrons conduit à une couverture de l'ordre de 6-12.10^{-3} molécules/Å^2 basée sur le pourcentage de carbone des NP de diamètre 15±5 nm. En réalité, on peut imaginer que les interactions entre les molécules d'ampicilline sont optimales, ces dernières étant probablement organisées en surface pour interagir de la manière la plus favorable *via* les différents types d'interaction mis en évidence dans cette étude.

3.7 Discussion autour du mécanisme d'action biologique des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline

Le mode d'action bactéricide des nano-antibiotiques hybrides AuNPs@Ampicilline n'a pas encore été clairement établi. L'antibiotique libre est connu pour inhiber l'activité de l'enzyme transpeptidase responsable de la réticulation covalente dans la couche de peptidoglycane, réduisant ainsi la stabilité mécanique de la paroi cellulaire bactérienne. Dans le cas des souches bactériennes résistantes à l'ampicilline, ni l'antibiotique libre ni la nanoparticule seule n'ont un effet bactéricide. A partir de là, le fait que les nano-antibiotiques hybrides ont une activité bactéricide a donné lieu à deux hypothèses différentes dans la littérature. Dans la première, le mécanisme d'action de l'ampicilline libre est censé être conservé lorsqu'elle est conjuguée à une AuNP [1, 12]. Dans cette hypothèse, la résistance mise en place pour les antibiotiques libres pourrait être contournée par un effet de concentration local. En effet, si les pompes à efflux sont inefficaces sur les nano-antibiotiques, la concentration intracellulaire en antibiotiques devient telle que les mécanismes de résistance en place pour les antibiotiques libres ne sont pas suffisants pour empêcher l'activité bactéricide. La deuxième hypothèse discutée dans la littérature est la rupture de la membrane cellulaire [5]. Dans ce cas, les nano-antibiotiques induisent la lyse de la membrane cellulaire bactérienne, entraînant la libération des composants intracellulaires bactériens, puis la mort des bactéries. Dans cette hypothèse, les auteurs supposent que les nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline agissent comme donneur/accepteur de liaisons hydrogène en raison des groupes fonctionnels de la molécule d'ampicilline et "*que la formation et la déformation des liaisons chimiques associées à la membrane cellulaire bactérienne provoquent la rupture de la membrane et la mort de la bactérie*". Dans ce cas, les nanoparticules non fonctionnalisées ne peuvent pas agir selon le même mécanisme en raison de l'absence de groupes fonctionnels permettant des liaisons hydrogène à leur surface. A notre connaissance, seules ces deux hypothèses ont été examinées dans la littérature. Il n'y a pas actuellement de consensus

sur le mécanisme d'action des nano-antibiotiques AuNP@Ampicilline, principalement parce que les hypothèses qui ont été avancées proviennent de différents groupes de recherche qui se sont concentrés sur une taille donnée de nano-antibiotiques. Pour révéler le(s) mécanisme(s) impliqué(s), il sera donc nécessaire de réaliser ces études en fonction de la taille du nano-objet. Notons que, dans une étude évaluant la nature des liaisons dans le système AuNPs@Ciprofloxacine, Tom et al. ont montré que la partie réactive des antibiotiques est exposée en surface [13]. Si l'on suppose que le mécanisme des antibiotiques libres est conservé lorsque l'antibiotique ampicilline est lié à l'AuNP, il est intéressant de noter que notre étude suggère que la partie réactive de l'antibiotique (c'est-à-dire la fonction carbonyle du cycle β-lactam) reste exposée en surface [8], quel que soit le taux de couverture. La seule exception correspond au taux de couverture le plus élevé, lorsque la molécule est perpendiculaire à la surface, mais cette configuration n'est pas compatible avec les données expérimentales.

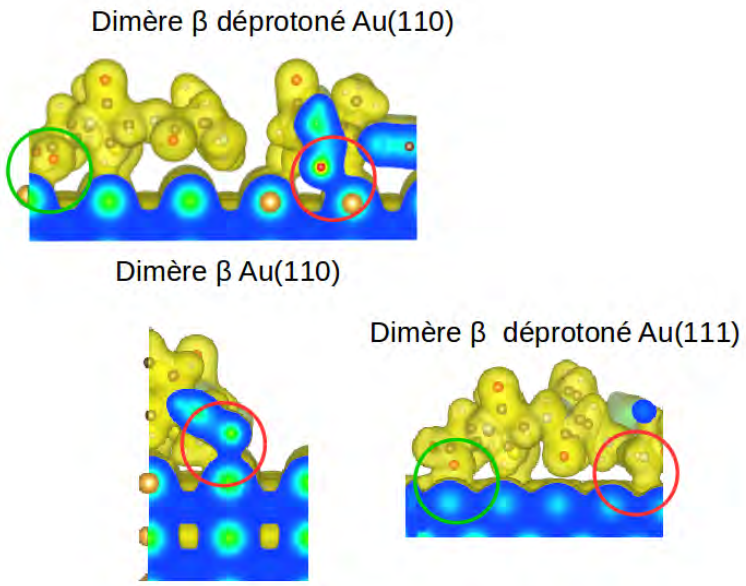

Figure 3.20 – Isosurfaces de densité électronique pour illustrer les liaisons à caractère covalent entre l'atome O4 et la surface Au(110) pour les dimères β et β déprotoné, et l'absence de cette liaison pour la surface Au(111) malgré une distance compatible. En rouge la zone d'interaction entre O4 et la surface, en vert les liaisons Au-O1 et Au-O2

3.8 Conclusion

La structure et les paramètres énergétiques associés des nano-antibiotiques AuNPs-@Ampicilline ont été étudiés à l'aide de simulations numériques basées sur les premiers principes. Les interactions intermoléculaires se sont révélées très stabilisantes pour des taux de couverture compatibles avec les données expérimentales. Une zone de couver-

ture optimale a été déterminée, dans laquelle la combinaison d'une interaction surface-antibiotiques favorable et d'interactions intermoléculaires hautement stabilisantes peut conduire à une stabilisation globale du nano-antibiotique. On peut supposer qu'en réalité, les molécules antibiotiques qui recouvrent les nanoparticules s'organisent de façon encore plus optimale. Cependant, notre étude a permis de mettre en évidence les mécanismes régissant l'adsorption de molécules d'ampicilline sur les surfaces d'or, mécanismes qui peuvent s'étendre aux autres molécules du même type (d'autre antibiotiques proches chimiquement, ou des peptides eux aussi proches chimiquement par exemple). En ce qui concerne le mécanisme d'action des nano-antibiotiques, cette étude a montré que le site actif de l'antibiotique libre reste exposé au solvant lorsque la couverture en ampicilline augmente.

Pour aller plus loin dans l'étude d'une auto-organisation optimale, il faudrait se libérer de la taille limitée du système due à l'utilisation de la DFT, et introduire un grand nombre de molécules dans notre cellule de simulation. Cette question dépasse le cadre de cette thèse, mais il est important pour comprendre le contexte d'étude du prochain chapitre de noter que nous adaptons actuellement au sein de notre équipe une méthode quantique approximée (DFTB) qui nous permettra de simuler des systèmes plus grands et donc plus proches des conditions réelles, tout en maintenant une description du système au niveau électronique [14–17]. Ces développements nous permettront d'aller au-delà de la simple prise en compte des interactions antibiotique/AuNP et antibiotique/antibiotique et d'inclure dans nos calculs les forces induites par la courbure de la nanoparticule, la présence d'atomes sous-coordonnés sur les bords et les coins, ainsi que la présence du solvant, les ions et les molécules environnantes.

Afin de générer une base de donnée visant à permettre la validation des paramètres DFTB développés, nous avons étudié l'adsorption sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111) de trois groupements modèles (SCH3, OCH3 et NHCH3), représentant les groupes fonctionnels principaux des antibiotiques susceptibles de s'adsorber sur de l'or. Ce travail sera décrit dans le chapitre suivant.

Au(110)	**Dimer α**	**Dimer β**	**Dimer β^{depro}**
Taux de couverture	6.883	6.883	6.883
d^A_{S-Au}/d^B_{S-Au}	2.571/2.999	2.475/2.513	2.482/2.534
d^A_{N3-Au}/d^B_{N3-Au}	2.306/2.332	2.397/2.382	3.544/2.285
d^A_{O1-Au}/d^B_{O1-Au}	4.283/4.654	3.344/4.849	2.299/3.734
d^A_{O2-Au}/d^B_{O2-Au}	4.234/3.889	3.958/3.172	2.364/2.296
d^A_{O3-Au}/d^B_{O3-Au}	6.423/6.137	6.369/6.116	6.241/6.360
d^A_{O4-Au}/d^B_{O4-Au}	3.682/3.487	2.547/3.137	3.450/2.466
d^A_{C1-O1}/d^B_{C1-O1}	1.240/1.241	1.223/1.218	1.271/1.253
d^A_{C1-O2}/d^B_{C1-O2}	1.318/1.318	1.346/1.349	1.267/1.278
d^A_{O2-H1}/d^B_{O2-H1}	1.032/1.026	0.989/0.995	-
d^A_{N1-C2}/d^B_{N1-C2}	1.392/1.393	1.401/1.401	1.407/1.390
d^A_{C2-O3}/d^B_{C2-O3}	1.214/1.214	1.212/1.213	1.212/1.215
d^A_{N2-H2}/d^B_{N2-H2}	1.019/1.020	1.020/1.022	1.020/1.019
d^A_{C3-O4}/d^B_{C3-O4}	1.233/1.235	1.240/1.237	1.236/1.253
d^A_{N3-H3}/d^B_{N3-H3}	1.027/1.026	1.032/1.029	1.028/1.043
d^A_{N3-H4}/d^B_{N3-H4}	1.130/1.032	1.035/1.025	1.031/1.031
d^A_{S-N3}/d^B_{S-N3}	6.491/6.516	5.680/6.361	6.248/5.501
$d_{S^A-S^B}$	9.298	10.866	11.785
$d_{O1^A...H1^B}$	1.621	-	-
$O1^A$-$H1^B$-$O2^B$	168.4	-	-
$d_{O1^B...H1^A}$	1.575	-	-
$O1^B$-$H1^A$-$O2^A$	170.4	-	-
$d_{O4^A...H3^B}$	-	-	-
$O4^A$-$H3^B$-$N3^B$	-	-	-
$d_{O4^B...H3^A}$	-	-	-
$O4^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	-	-
$d_{O4^B...H1^A}$	-	-	-
$O4^B$-$H1^A$-$O2^A$	-	-	-
$d_{N3^B...H3^A}$	-	-	-
$N3^B$-$H3^A$-$N3^A$	-	-	-
$d_{O1^A...H3^{A'}}$	-	2.102	-
$O1^A$-$H3^{A'}$-$N3^{A'}$	-	167.5	-
$d_{O1^B...H3^{B'}}$	-	-	1.738
$O1^A$-$H3^{A'}$-$N3^{A'}$	-	-	166.3
$d_{\phi^A-\phi^B}$	-	-	-
$d_{\phi^A-H3^B}$	3.603	-	-
$d_{\phi^B-H3^A}$	3.331	-	-
$d_{\phi^A-H1^{A'}}$	-	2.461	-

TABLE 3.8 – Paramètres géométriques sélectionnés (distances en Å et angles en degrés) pour les trois dimères d'ampicilline adsorbés sur Au(110). $d_{\phi^A-\phi^B}$ correspond à la distance entre les centres de masse des 6 atomes de carbone des deux groupes phényles.

Références

[1] A. Brown, K. Smith, T. Samuels, J. Lu, S. Obare et M. Scott. « Nanoparticles Functionalized with Ampicillin Destroy Multiple-Antibiotic-Resistant Isolates of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter aerogenes and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus ». *Applied and Environmental Microbiology* 78 (2012), p. 2768.

[2] L. Vigderman et E. R. Zubarev. « Therapeutic platforms based on gold nanoparticles and their covalent conjugates with drug molecules ». *Advanced Drug Delivery Reviews* 65.5 (2013). Inorganic nanoparticle platforms, p. 663–676.

[3] Y. E. Hur, S. Kim, J.-H. Kim, S.-H. Cha, M.-J. Choi, S. Cho et Y. Park. « One-step functionalization of gold and silver nanoparticles by ampicillin ». *Materials Letters* 129 (2014), p. 185–190.

[4] N. Tarrat, M. Benoit, M. Giraud, A. Ponchet et M. J. Casanove. « The gold/ampicillin interface at the atomic scale ». *Nanoscale* 7 (34 2015), p. 14515–14524.

[5] D. S. Pender, L. M. Vangala, V. D. Badwaik, H. Thompson, R. Paripelly et R. Dakshinamurthy. « A New Class of Gold Nanoantibiotics- Direct Coating of Ampicillin on Gold Nanoparticles Journal = Pharmaceutical Nanotechnology ». 1.2 (2013), p. 126.

[6] M. O. Sinnokrot, E. F. Valeev et C. D. Sherrill. « Estimates of the Ab Initio Limit for $\pi - \pi$ Interactions : The Benzene Dimer ». *Journal of the American Chemical Society* 124.36 (2002). PMID : 12207544, p. 10887–10893.

[7] A. H.-J. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, J. L. Crawford, J. H. van Boom, G. van der Marel et A. Rich. « Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution ». *Nature* 282 (1979), p. 680.

[8] N. Tarrat, M. Benoit, M. Giraud, A. Ponchet et M. J. Casanove. « The gold/ampicillin interface at the atomic scale ». *Nanoscale* 7 (34 2015), p. 14515–14524.

[9] G. A. Jeffrey. « An introduction to hydrogen bonding ». *Oxford University Press* (1997).

[10] K. M. Chinnasamy Selvakkumar et S. K. Chinnasamy. « Nanopeptides : Non - Covalent Interactions in Chemistry and Biological Functions ». *Journal of Applied Pharmacy* 8.2 (2016), p. -.

[11] J.-W. Park et J. S. Shumaker-Parry. « Structural Study of Citrate Layers on Gold Nanoparticles : Role of Intermolecular Interactions in Stabilizing Nanoparticles ». *Journal of the American Chemical Society* 136.5 (2014), p. 1907–1921.

[12] Y. Zhao et X. Jiang. « Multiple strategies to activate gold nanoparticles as antibiotics ». *Nanoscale* 5 (18 2013), p. 8340–8350.

[13] R. T. Tom, V. Suryanarayanan, P. G. Reddy, S. Baskaran et T. Pradeep. « Ciprofloxacin-Protected Gold Nanoparticles ». *Langmuir* 20.5 (2004), p. 1909–1914.

[14] L. F. L. Oliveira, N. Tarrat, J. Cuny, J. Morillo, D. Lemoine, F. Spiegelman et M. Rapacioli. « Benchmarking Density Functional Based Tight-Binding for Silver and Gold Materials : From Small Clusters to Bulk ». *The Journal of Physical Chemistry A* 120.42 (2016), p. 8469–8483.

[15] N. Tarrat, M. Rapacioli, J. Cuny, J. Morillo, J.-L. Heuilly et F. Spiegelman. « Global optimization of neutral and charged 20- and 55-atom silver and gold clusters at the DFTB level ». *Computational and Theoretical Chemistry* 1107 (2017). Structure prediction of nanoclusters from global optimization techniques : computational strategies, p. 102–114.

[16] N. Tarrat, M. Rapacioli et F. Spiegelman. « Au147 nanoparticles : Ordered or amorphous ? » *The Journal of Chemical Physics* 148.20 (2018), p. 204308.

[17] J. Cuny, N. Tarrat, F. Spiegelman, A. Huguenot et M. Rapacioli. « Density-functional tight-binding approach for metal clusters, nanoparticles, surfaces and bulk : application to silver and gold ». *Journal of Physics : Condensed Matter* 30.30 (2018), p. 303001.

Chapitre 4

Adsorption comparée sur l'or du méthylthiolate, du méthanolate et de la méthylamine

4.1 Introduction

L'un des meilleurs moyens de réduire les temps de calculs nécessaires à la minimisation énergétique des systèmes, tout en gardant un niveau de description à l'échelle électronique, est de démarrer la simulation en partant d'une configuration la plus proche possible d'un minimum énergétique local. Avoir un modèle simple (ne nécessitant pas de ressources informatiques particulièrement puissantes), permettant de hiérarchiser grossièrement les configurations d'une molécule sur une surface avant d'effectuer les minimisations énergétiques réduirait d'autant les temps de simulation.
Les deux idées sous-jacentes de ce chapitre sont i/ de commencer une base de données de petites molécules sur les surfaces d'or Au(111), Au(110) et Au(100) (petites molécules représentant des groupements présents de manière récurrente dans les antibiotiques, SCH3, OCH3 et NHCH3) en présence ou non d'adatomes permettant de valider un modèle de DFT approximée qui sera par la suite utilisé pour simuler le système dans son ensemble (nanoparticule, antibiotiques et solvant) et ii/ d'utiliser cette banque de données pour essayer de déterminer des tendances permettant, dans le cas idéal, l'établissement d'un modèle prédictif.
Nous allons voir dans ce chapitre que les résultats obtenus peuvent être en partie hiérarchisés en utilisant le nombre de coordination généralisé [1]. Dans un premier temps, l'état de l'art de l'adsorption de petits groupements chimiques contenant du soufre, de l'oxygène ou de l'azote va être exposé. Dans un second temps, les résultats de simulations obtenus vont être présentés et discutés. Nous montrerons que le fait communément admis que seuls les dérivés soufrés s'adsorbent de manière forte sur l'or est remis en question à partir du moment où la surface présente des adatomes. Dans ce

cas, la probabilité d'adsorption de dérivés oxygénés et azotés devient non négligeable.

4.2 Quelques conventions pour la lecture de ce chapitre

Dans ce chapitre, un certain nombre de positions d'adsorption pour les molécules ainsi que pour les adatomes présents sur les surfaces a été étudié. Les différentes positions sont présentées dans la figure 4.1 pour les trois surfaces d'or étudiées et les dénominations associées, utilisées dans la suite de ce travail, sont introduites dans les tableaux 4.1 et 4.2 . Les positions pour les adatomes seront notées par des minuscules et les positions pour les molécules par des majuscules.

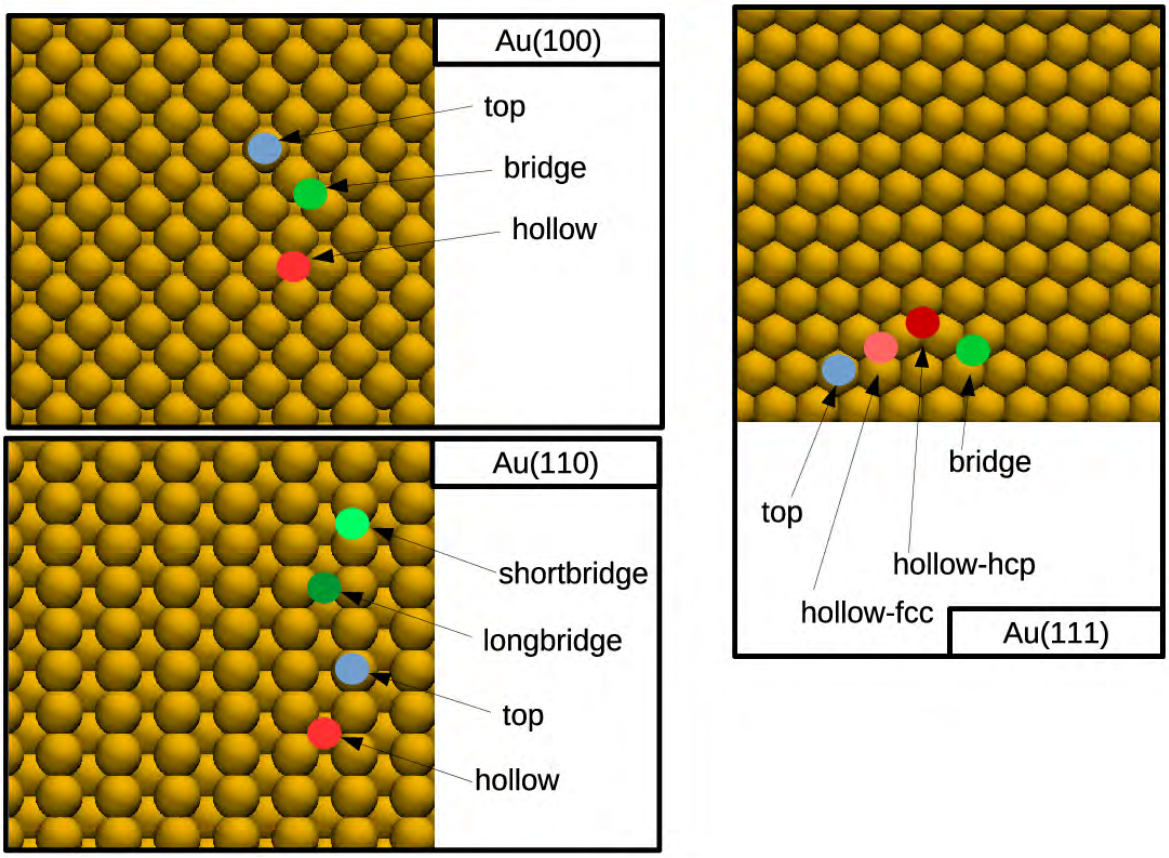

Figure 4.1 – Positions pour les adatomes comme pour les petites molécules sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111)

En position top, l'adatome (t) ou la molécule (T) sont situés directement au dessus d'un atome de la surface. En position bridge, l'adatome (br) ou la molécule (Br) pontent deux atomes de surface. Notons que, sur la surface (110), il existe deux positions bridge, différant par la distance entre les atomes d'or, qui est plus ou moins longue. Ces positions sont nommées longbridge (br_l pour l'adatome et Br_l pour la molécule) et

TABLE 4.1 – Lexique des positions des adatomes

Notation	Position
t	top
br	bridge
br_l	longbridge
br_s	shortbridge
h	hollow
h_{hcp}	hollow-hcp
h_{fcc}	hollow-fcc

TABLE 4.2 – Lexique des positions de la molécule

Notation	Position
T	top
Br	bridge
Br_l	longbridge
Br_s	shortbridge
Br_{hcp}	bridge décalé vers une position hollow hcp
Br_{fcc}	bridge décalé vers une position hollow fcc
H	hollow
H_{hcp}	hollow-hcp
H_{fcc}	hollow-fcc
AT	top sur un adatome
AS	bridge entre un adatome et un atome de surface
ABr	bridge entre deux adatomes

shortbridge (br_s pour l'adatome et Br_s pour la molécule). En position hollow, l'adatome (h) ou la molécule (H) forment quatre liaisons avec les atomes d'or de surface sur Au(100) et Au(110). Sur la surface Au(111), une entité placée en position hollow forme trois liaisons avec la surface. Il existe pour cette surface deux types de positions hollow, appelées hollow-fcc (h_{fcc} pour l'adatome et H_{fcc} pour la molécule) et hollow-hcp (h_{hcp} pour l'adatome et H_{hcp} pour la molécule). Notons que sur la surface Au(111), des positions bridges fortement décalées vers le hollow-fcc ou hollow-hcp ont été trouvées pour la molécule adsorbée : ces positions seront notées Br_{fcc} ou Br_{hcp}.

A titre d'exemple, lorsque la molécule est positionnée sur un adatome en position hollow comme sur la figure 4.2, on parlera d'un adatome en position h et d'une molécule en position AT sur l'adatome. Lorsque l'adatome en position hollow est situé à coté de la molécule, elle même fixée sur la surface en position bridge, la position sera h-Br (configuration visible en figure 4.3). Une configuration dans laquelle la molécule est liée en bridge sur deux adatomes, eux-mêmes en position hollow sur la surface, sera h/h-ABr (figure 4.4). Enfin, lorsque la molécule est liée à un atome de la surface en même temps qu'à un adatome en position hollow, la position sera h-AS (figure 4.5).

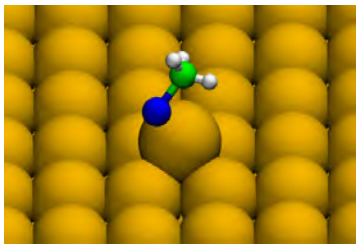

Figure 4.2 – Position h-AT pour SCH_3 sur Au(100)

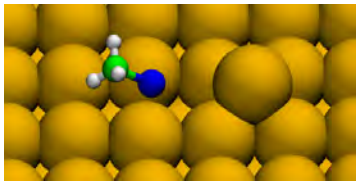

Figure 4.3 – Position h-Br pour SCH_3 sur Au(100)

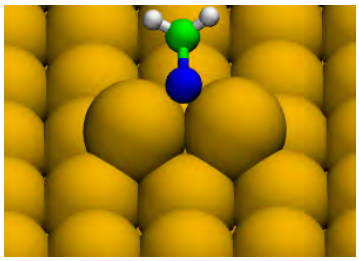

Figure 4.4 – Position h/h-ABr pour SCH_3 sur Au(100)

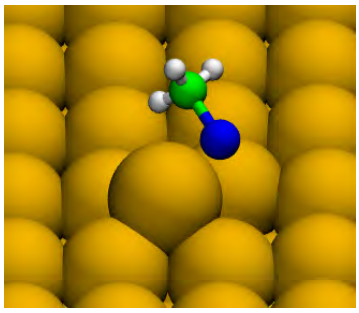

Figure 4.5 – Position h-AS pour SCH_3 sur Au(100)

4.3 Etat de l'art

4.3.1 Les thiols et leur adsorption sur l'or

L'atome de soufre

Le soufre, de symbole S et de numéro atomique 16, est un chalcogène de configuration électronique [Ne]$3s^2 3p^4$. Cet atome possède une couche p nécessitant deux électrons afin d'être remplie, expliquant sa tendance à capter deux électrons ou à former deux liaisons covalentes afin de saturer sa couche de valence.

La liaison Au-S

La liaison entre un atome de soufre et un atome d'or, dont la longueur a été mesurée par spectroscopie optique (2.156 Å) [2], est une interaction robuste [3], très fréquemment utilisée comme lien entre des molécules organiques et des surfaces d'or. L'intensité de la liaison entre le soufre et l'or (énergie de liaison de 3.1 eV) est comparable à celle entre deux atomes d'or, induisant des modifications parfois drastiques de la surface [4]. Elle est extrêmement étudiée pour des applications dans des domaines comme la catalyse [5, 6], l'électronique [7] ou encore la médecine : complexes nanoparticules d'or/molécules organiques pour la vectorisation [8–10], l'antibiothérapie [11–13], etc...
Il est aujourd'hui considéré que la liaison Au-S s'effectue majoritairement par déprotonation d'un groupement $R-SH$, menant à un atome de soufre adsorbé divalent $R-S-Au$ (cf. figure 4.6). La liaison sans déprotonation s'effectuant via le doublet libre restant sur l'atome de soufre et menant à un soufre trivalent $R-SH-Au$, est moins favorable.

Figure 4.6 – Configuration d'un thiolate lié à un atome d'or optimisé en DFT (VASP - GGA). Les atomes sont représentés via leur sphère de van der Waals.

Adsorption du soufre atomique

Le soufre atomique s'adsorbe préférentiellement en position H_{fcc} et H_{hcp} sur la surface Au(111) selon l'étude DFT [14]. Au contraire des espèces comme les thiolates qui s'adsorbent dans des positions Br (cf. section suivante), l'atome seul préfère les sites maximisant sa coordination. Selon les auteurs de l'étude, ceci peut s'expliquer par l'EMS (pour effective medium theory [15]). Cette théorie décompose l'énergie d'adsorption d'un atome en deux termes, l'un correspondant au gain d'énergie dû à l'insertion de l'atome dans le nuage électronique de la surface, le deuxième terme correspondant à la répulsion électrostatique. Le meilleur point entre ces deux termes se trouve pour des sites hautement coordonnés.

Adsorption du méthanethiolate sur les surfaces d'or

Un grand nombre d'études DFT portant sur l'adsorption de SCH_3 ou de $(SCH_3)_2$ et sur la déprotonation de $HSCH_3$ sur la surface d'or Au(111) a été rapporté dans la littérature. Des études systématiques ont permis de déterminer des points remarquables de la surface d'énergie potentielle d'un groupement SCH_3 adsorbé sur de l'or. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 4.3. L'adsorption de la molécule sur un site d'adsorption top est visiblement moins favorable que sur les autres sites étudiés, *i.e.* Br_{fcc}, H_{fcc}, H_{fcc}, Br et Br_{hcp}. Ces résultats de simulation ne sont pas en accord avec les conclusions expérimentales [16, 17], qui démontrent une adsorption préférentielle sur un site top. Une étude ultérieure combinant microscopie à effet tunnel et DFT [18] positionne le soufre autour de la position bridge (cf tableau 4.3 et figure 4.7). Cette disparité de résultats peut s'expliquer par la reconstruction de la surface (111) [19], ainsi que par des effets d'encombrement stérique [20], ou encore par l'importance de la dispersion à haut taux de couverture [21] .

L'étude [22], dans laquelle l'adsorption du méthanethiolate est étudiée en fonction du taux de couverture, met en évidence que l'énergie d'adsorption est faiblement dépendante du taux de couverture lorsque le groupement est situé en position Br, contrairement au site H_{fcc}. Il est cependant important de noter que cette étude ne prend pas en compte les effets de dispersion importants pour ce type de simulation.

Une autre étude [23] confirme le fait que le site d'adsorption Br est le site d'adsorption préférentiel à haut taux de couverture (-0.34 eV) alors qu'à un taux faible, les sites Br et H_{fcc} sont compétitifs (0.08 eV de différence).

Les simulations en DFT de [24] démontrent qu'à haut taux de couverture, l'adsorption de méthanethiolates en présence d'adatomes en position h_{fcc} avec le thiolate attaché en AT est bien moins favorable que l'adsorption directe en position Br (1.28 eV de différence), et ce malgré la présence de l'adatome fortement réactif. La structure où l'atome de soufre fait un pont entre deux adatomes (ABr) est plus favorable de 0.19 eV. Cette étude propose aussi une structure $CH_3S - Au - SCH_3$ avec un adatome d'or et les soufres situés en position top sur la surface. Cette structure est 0.85 eV plus favorable que la structure avec les méthanethiolates positionnés en Br sur la surface. Ces résultats de simulation permettent d'expliquer les résultats de mesures XSW [25] qui proposent le même type de structure.

A haut taux de couverture, la prise en compte des effets de dispersion ne peut pas être négligée comme l'indique [21], en particulier concernant l'énergie d'adsorption par molécule qui est sous estimée. Notons que la fonctionnelle utilisée dans cette thèse (optB86b-vdw) surestime fortement la composante de dispersion de l'énergie totale (30 à 40%). Cette étude indique que les simulations de l'adsorption d'alcanethioles incluant les interactions de van der Waals surestiment l'angle de tilt avec la surface d'environ 10° par rapport aux résultats expérimentaux. Un second phénomène intéressant est égalemant quantifié : là où avec PBE, fonctionnelle sans interaction de van der Waals, la longueur de la chaîne et la nature du groupement terminal influent peu sur l'énergie d'adsorption (15% de différence pour les plus extrêmes), la prise en compte de la dispersion donne une variation de l'ordre de 25%.

Pour résumer, et contrairement à la vision simpliste d'une liaison directe avec les atomes de la surface d'or Au(111), deux hypothèses se dégagent à haut taux de couverture. La première propose une répartition des thiolates à la surface selon un arrangement $(3\times2\sqrt{3})$ des atomes de soufres (en position Br décalée) [18, 22, 26–28]. La deuxième propose une reconstruction de la surface avec présence d'adatomes en (4×2) avec deux thiolates de part et d'autre [16, 17, 22, 29, 30]. A faible taux de couverture, les résultats s'accordent sur le fait que le groupement thiolate est préférablement situé autour d'une position fcc décalée vers le bridge avec un tilt de l'ordre de 50°[19, 22, 28, 31–33].

Notons que le mode d'adsorption en fonction du taux de couverture du méthanethiolate sur les facettes (111) d'autres métaux a également fait l'objet de nombreuses études. On peut citer à titre d'exemple les résultats expérimentaux (émission photonique) de [34] sur la surface de Cu(111), corroborés par les résultats de simulation DFT (Quantum Expresso - PBE) de [35], qui proposent le site H_{fcc} décalé vers le bridge comme le plus favorable à faible taux de couverture, l'augmentation de la couverture

TABLE 4.3 – Tableau comparatif des paramètres optimisés de l'adsorption de SCH_3 sur la surface Au(111). Lorsque une valeur d'énergie est en gras, cela signifie que c'est la différence d'énergie par rapport à la configuration la plus stable de la référence [38].

Référence	Position	d_{S-Au} (Å)	E_{ads} (eV)	Tilt (°)	Type de simulation
[18]	T	2.371	-1.49	62.9	VASP - GGA - PW91
[18]	T	2.374	-1.49	59.2	VASP - GGA - PW91
[39]	T	2.51	-1.35	53.3	SIESTA - GGA
[18]	Br_{fcc}	2.452 - 2.467	-1.88	52.9	VASP - GGA - PW91
[18]	Br_{fcc}	2.450 - 2.454	-1.77	53.7	VASP - GGA - PW91
[39]	Br_{fcc}	2.51 -2.51	-1.70	42.5	SIESTA - GGA
[31]	Br_{fcc}	n/a	-1.84	56.4	DFT - BP86
[28]	Br_{fcc}	n/a	-1.79	52.0	VASP - GGA - PW91
[31]	T	n/a	-0.54	0	ADF - ZORA - BP86
[38]	T	2.49	**0.95**	0	DACAPO - GGA
[38]	H_{fcc}	1.788	**0.0**	0	DACAPO - GGA
[28]	H_{fcc}	n/a	-1.72	0	VASP - GGA - PW91
[38]	H_{hcp}	1.831	**0.10**	0	DACAPO - GGA
[31]	Br	n/a	-1.07	0	ADF - ZORA - BP86
[38]	Br	1.990	**0.40**	0	DACAPO - GGA
[18]	Br_{hcp}	2.465 - 2.467	-1.84	56.9	VASP - GGA - PW91
[18]	Br_{hcp}	2.455 - 2.450	-1.74	55.9	VASP- GGA - PW91
[39]	Br_{hcp}	2.54 - 2.51	-1.69	42.0	SIESTA - GGA
[31]	Br_{hcp}	n/a	-1.84	56.4	ADF - ZORA - BP86
[28]	Br_{hcp}	n/a	-1.83	52.0	VASP - GGA - PW91
[18]	H_{fcc}	2.445 - 2.447	-1.76	26.3	VASP - GGA - PW91
[39]	H_{fcc}	2.61 - 2.61 - 2.61	-1.50	37.1	SIESTA - GGA - PW91
[18]	H_{fcc}	2.453 - 2.452 - 2.456	-1.82	1.1	VASP - GGA - PW91
[18]	H_{fcc}	2.439 - 2.438 - 2.443	-1.60	1.1	VASP - GGA - PW91
[31]	H_{fcc}	n/a	-1.34	0	ADF - ZORA - BP86
[18]	H_{hcp}	2.479 - 2.479 - 2.479	-1.63	0.7	VASP - GGA - PW91
[31]	H_{hcp}	n/a	-1.20	0	ADF - ZORA - BP86

menant à une reconstruction de la surface Cu(111). Des résultats comparables sont obtenus lors de l'étude de l'adsorption du méthanethiolate sur Ag(111) (DFT-SIESTA-LDA) [36], les sites H_{fcc} et H_{hcp} étant trouvés favorables à bas taux de couverture et une reconstruction de la surface impliquant des adatomes d'argent étant observée à haut taux. L'étude DFT (VASP - PW91) portant sur l'adsorption de thiolates sur la surface (111) des métaux du groupe 10 de la classification périodique des éléments (Ni, Pd, Pt) conclut aussi que l'adsorption en position H_{fcc} décalée vers le bridge est le mode le plus favorable [37].

La littérature décrivant l'adsorption des thiols sur d'autres surfaces que la (111) est très peu abondante. En ce qui concerne l'or, nous pouvons uniquement citer les études [39], [40] et [41]. Dans la première, l'adsorption de méthanethiolate est étudiée sur les surfaces Au(110) et Au(100) par DFT (SIESTA - GGA) et la position d'adsorption Br est trouvée comme étant la plus stable dans les deux cas. La seconde, combinant imagerie STM et calculs DFT, démontre que la surface Au(100) de l'or recouverte d'alcanethiols ne présente pas de reconstruction, indiquant que, contrairement à la surface Au(111), l'adsorption de molécules avec un groupement thiolate s'effectue directement

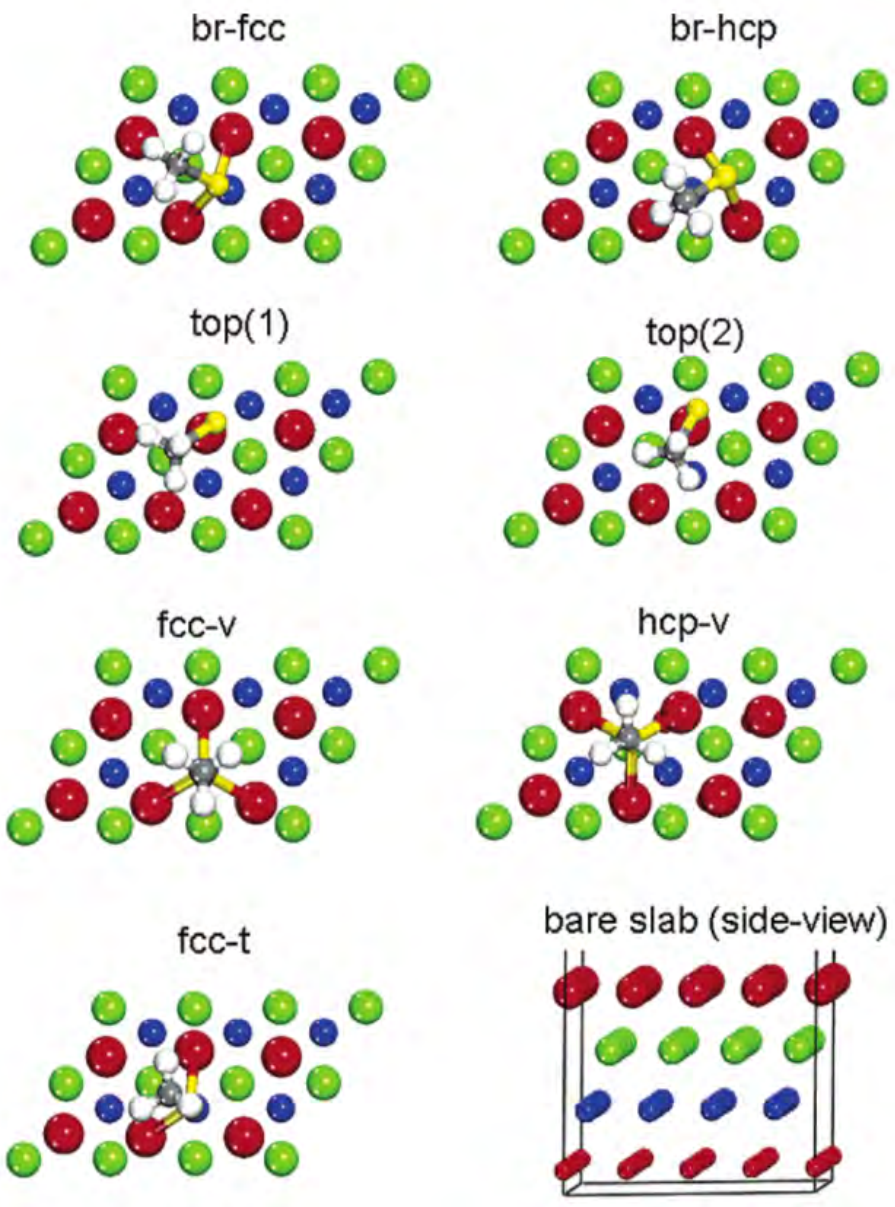

Figure 4.7 – Illustration des configurations les plus stables de molécule de thiolate sur la surface Au(111) [18].

sur la surface non reconstruite à haut taux de couverture. Enfin, dans la troisième étude, l'adsorption du groupement SCH3 en position Br a été étudiée sur les facettes Au(100) de nanoparticules coeur-coquilles Fe@Au, en fonction de l'épaisseur de la coquille d'or. Les détails relatifs à ces travaux sont regroupés dans les tableaux 4.4 et 4.5 pour les surfaces Au(100) et Au(110), respectivement.

Adsorption du méthanethiolate sur des clusters d'or

Au delà de l'adsorption sur des sites présentant des atomes sous-coordonnés discutée plus en amont de ce chapitre (adatomes et surfaces reconstruites), différents groupes ont étudié les modes d'adsorption de thiols sur des clusters d'or. Une étude DFT systé-

TABLE 4.4 – Tableau récapitulatif des sites d'adsorption d'alcanethiolates identifiés par simulation sur la surface Au(100)

Référence	Molécule	Position	d_{S-Au}(Å)	$E_{ads}(eV)$	Tilt (°)	Type de simulation
[39]	SCH_3	T	2.48	-1.90	42.4	SIESTA - GGA
[39]	SCH_3	Br	2.47 - 2.46	-2.09	49.0	SIESTA - GGA
[40]	SC_6H_{13}	Br	n/a	n/a	n/a	VASP -optB88-vdw
[39]	SCH_3	H	2.70 - 2.62 - 2.72 - 2.56	-1.89	3.1	SIESTA - GGA
[41]	SCH_3	Br	2.42 - 2.42	-2.216	n/a	VASP - PBE

TABLE 4.5 – Tableau récapitulatif des sites d'adsorption du méthanethiolate identifiés par simulation sur la surface Au(110)

Métal	Molécule	Position	d_{S-Au}(Å)	$E_{ads}(eV)$	Tilt (°)	Type de simulation
[39]	SCH_3	T	2.48	-1.90	42.4	SIESTA - GGA
[39]	SCH_3	Br	2.47 - 2.46	-2.09	49.0	SIESTA - GGA
[39]	SCH_3	H	2.70 - 2.62 - 2.72 - 2.56	-1.89	3.1	SIESTA - GGA

matique de l'adsorption d'une molécule de H_2S sur de petits clusters d'or 2D allant de 2 à 13 atomes démontre une très forte adsorption. L'énergie d'adsorption (en valeur absolue) est plus importante pour les clusters possédant un nombre pair d'atomes d'or, par rapport aux nombres impairs précédents et suivants (Au5<Au4>Au3, Au7<Au6>Au5 etc...), ces derniers possédant un nombre pair d'électrons de valence [42] .

Une étude DFT (Turbomole - B3LYP) portant sur l'adsorption du groupement méthanethiolate sur le cluster Au_{13} conclut que le site d'adsorption privilégié est le site H_{fcc} (le cluster comporte un H sur ses facettes (100) et H_{fcc} sur ses facettes (111)), avec une forte distorsion du cluster et des paramètres de liaisons comparables aux études sur les surfaces étendues [43]. Ces indicateurs de flexibilité sont en accord avec l'étude [44] qui démontre la reconstruction de petits clusters d'or lors de l'adsorption d'un thiolate.

De récentes simulations (SIESTA-PBE) explorant les modes d'adsorption du méthanethiolate sur un cluster Au_{55} montrent une nette préférence pour une adsorption par liaison entre le soufre et deux atomes d'or situés sur une arête du cluster [45].

Chemin de réaction de l'adsorption d'un thiolate sur une surface d'or

La version communément admise du chemin de réaction menant à un méthanethiolate adsorbé sur une surface d'or passe par la déprotonation d'une molécule de méthanethiol ($HSCH_3$). Cependant, un chemin de réaction impliquant des complexes $CH_3S-Au-SCH_3$, *i.e.* impliquant deux molécules de thiol et un adatome d'or, plutôt qu'une simple déprotonation d'une molécule de thiol a été proposé dans [46]. Ces auteurs montrent que l'intervention d'une deuxième molécule de thiol abaisse considérablement la barrière d'énergie. Cette hypothèse a été corroborée par une étude DFT dans laquelle la barrière d'activation de la réaction de déprotonation d'un thiol a été

calculée ($0.41eV$) [47]. Ces résultats sont en accord avec les hypothèses formulées précédemment et suggèrent que la réaction d'adsorption de méthanethiolates sur une surface d'or est complexe.

4.3.2 Les méthoxys et leur adsorption sur l'or

L'atome d'oxygène

L'oxygène, de symbole O et de numéro atomique 8, est également un chalcogène. Sa configuration électronique est [He]$2s^2 2p^4$. Il affiche des propriétés similaires au soufre : une tendance à capter deux électrons ou à effectuer deux liaisons covalentes. Cette similitude entre les propriétés de l'oxygène et du soufre permet d'expliquer la similarité des résultats de la littérature concernant l'adsorption de groupements méthoxys et thiolates sur des surfaces.

La liaison Au-O

La liaison Au-O a une longueur comprise entre 1.93 et 2.07 Å [48] et son énergie de liaison est d'environ 3 eV [49]. A l'instar de la liaison Au-S, c'est une liaison forte permettant d'envisager de lier des molécules organiques à des atomes d'or par son biais.

Adsorption de l'oxygène atomique

Une revue datant de 2009 décrivant l'état de l'art de l'adsorption de petites molécules sur des surfaces d'or, et notamment de l'adsorption de groupements chimiques par un atome d'oxygène, documente l'oxygène comme ne s'adsorbant pas sur une surface d'or en tant que molécule de dioxygène, ou par dissociation spontanée [50]. Afin d'obtenir expérimentalement des surfaces d'or recouvertes d'atomes d'oxygène, il faut recourir à des techniques de pré-dissociations de la molécule de dioxygène, ou exposer la surface à de l'ozone. D'autres études s'accordent sur le fait qu'à l'instar des atomes de soufre, les atomes d'oxygène induisent une reconstruction de la surface Au(111) à haut taux de couverture [51–53]. Il est admis que la dissociation du dioxygène est peu probable sur une surface d'or non reconstruite. La reconstruction et la présence d'un faible nombre d'atomes d'oxygène déjà chemisorbés sur la surface augmente la probabilité de dissociation du dioxygène de trois ordres de grandeur [54].

Adsorption du méthanolate sur les surfaces planes

Des simulations (DFT - GGA) de l'adsorption du méthanolate sur des surfaces de métaux de transition Au(111), Ag(111), Cu(111), Pt(111), Pd(111), Ni(111), Rh(111) et Fe(100) décrivent le site d'adsorption le plus favorable comme étant le site H_{fcc} sur les surfaces (111) [55]. Pour l'or, l'énergie d'adsorption est de 1.06 eV avec une distance d_{O-Au} de 2.362 Å.

Une étude DFT détaillée (CASTEP - GGA - RPBE) de l'adsorption du méthanolate sur la surface Cu(110) indique que le site Br_s est le plus favorable avec une énergie d'adsorption de -2.08 eV, la structure la plus favorable ne dépendant pas d'une reconstruction de la surface [56]. Une autre étude (VASP - GGA - PW91) portant sur déprotonation du méthanol sur les surfaces Au(100) et Au(310) détermine la position T comme la plus favorable pour le méthanol et la position Br comme la plus favorable pour le méthanolate, à l'instar de ce qui peut se produire pour le couple méthanethiol/méthanethiolate. Dans cette étude, la position H pour le méthanethiolate n'a pas été trouvée [57].

Lors de l'adsorption de formate (-HCOO), étudiée par simulations DFT (STATE - GGA - PBE) sur les surface Cu(110), Ag(110) et Au(110) [58], les positions dans lesquelles les deux atomes d'oxygène occupent les sites Br_s et Br_l sont nettement plus favorables.

4.3.3 Les amines et leur adsorption sur l'or

L'atome d'azote

L'azote, de symbole N et de numéro atomique 7, fait partie du groupe des pnictogènes. Sa configuration électronique est $[He]2s^2 2p^3$. Il lui est donc nécessaire de capter trois électrons pour saturer sa couche de valence. Il est donc capable d'effectuer trois liaisons covalentes et possède un doublet non liant.

La liaison Au-N

Il existe très peu de données expérimentales relatives à la liaison Au-N, sa longueur et son énergie n'ayant, à notre connaissance, jamais été rapportées dans la littérature (les données relatives à cette liaison au sein de complexes de coordination sont bien plus conséquentes).

Adsorption de l'azote atomique

A contrario de ce qui a été observé et calculé pour le soufre et l'oxygène, l'adsorption d'un atome d'azote sur un petit cluster métallique se fait préférentiellement sur un atome en position T sur Au(111), Ag(111) et Cu(111) selon [59]. Le deuxième site le plus favorable est le Br, les sites H_{fcc} et H_{hcp} étant moins favorables. Cependant, la même étude démontre que, sur des couches minces, le site le plus favorable à l'adsorption de l'azote atomique est le site H_{fcc} pour Au(111), Ag(111) et Cu(111).

Adsorption d'amines sur les surfaces planes

Une étude systématique (DFT - GGA) de l'adsorption de NH_3, NH_2 , NH et N sur la surface Au(111) indique le site T comme le plus favorable pour NH_3 (-0.260 eV), le site Br pour NH_2 (-2.062 eV) en compétition avec le site H_{fcc} (-2.011 eV) et un site T possible (-1.803 eV) et enfin le site H_{fcc} pour NH (-3.617 eV) et N (-5.078 eV) [53]. L'étude [60] détermine également le site T comme le plus favorable vis-à-vis de l'adsorption par l'atome d'azote d'une molécule d'histidine. Une comparaison des modes d'adsorption des molécule phénylamine et phénylthiolate démontre que là où une molécule thiolée s'adsorbe avec une énergie très similaire sur une surface plane ou avec adatomes, la molécule de phénylamine préfère nettement un site de surface non reconstruit (0.70 eV plus favorable en top d'un atome de surface qu'en top d'un adatome)[13] .

L'ordre préférentiel de l'adsorption d'amines sur les sites Au(111), T > Br > $H_{fcc} = H_{hcp}$, a été confirmé par une étude DFT (SIESTA) et ceci quelle que soit la longueur de la chaîne [61]. En revanche, l'adsorption des molécules testées est systématiquement supérieure sur un adatome (environ -0.30 eV), en contradiction avec les études précédemment citées.

Concernant la rupture de la liaison C-N d'une méthylamine, une étude DFT (STATE - PBE) portant sur différents métaux (Cu, Ag, Au, Ni, Rh, Pd, Pt, Mo) a montré que la probabilité de rupture de la liaison est très faible sur l'or, la barrière d'activation de cette réaction étant très élevée [62].

4.4 Méthode

4.4.1 Paramètres des simulations

Les systèmes ont tous été relaxés avec une énergie de cutoff de 400 eV et avec un critère de convergence géométrique sur les forces fixé à 0.02 eV/Å. La taille des boites de

Surface	Au(100)	Au(110)	Au(111)
Taille de la boite	4x4	4x5	5x5

TABLE 4.6 – Taille des boites de simulation pour les trois surfaces d'or en multiple de la cellule élémentaire ($x \times y$)

simulation a été choisie de manière à rendre négligeable l'interaction entre la molécule et ses images périodiques (distance entre une molécule et ses images supérieure à 12 Å dans toutes les directions). Lorsqu'il a été impossible de trouver une configuration présente dans la littérature avec la fonctionnelle optB86b-vdw, cette configuration a aussi été recherchée avec la fonctionnelle PBE. Les tailles de boites sont regroupées dans le tableau 4.6. Les charges ont été calculées en appliquant la méthode de Bader aux fichiers de densité de charge en sortie de VASP. Les surfaces étudiées sont les mêmes que dans le chapitre précédent : Au(100), Au(110) et Au(111).

4.4.2 Définition des énergies

Trois énergies ont été discutées dans la suite de ce chapitre :

— L'énergie d'adsorption E_{ads} dans laquelle on compare l'énergie totale du système à la somme des énergies de ses composants dans leur état le plus stable :
$E_{ads} = E_{tot}$ - $E_{surf}^{relaxed-box}$ - $E_{mol}^{relaxed-vacuum}$

— La contribution E_{vdw} des interactions de van der Waals à l'énergie d'adsorption des systèmes :
$E_{vdw} = E_{tot-vdw}$ - $E_{surf-vdw}^{relaxed-box}$ - $E_{mol-vdw}^{relaxed-vacuum}$

— L'énergie d'adsorption corrigée E_c *i.e.* l'énergie obtenue en enlevant la contribution des interactions de van der Waals à l'énergie d'adsorption :
$E_c = E_{ads} - E_{vdw}$

4.4.3 Nombre de coordination généralisé

Le nombre de coordination généralisé, introduit dans la référence [1] afin de hiérarchiser les capacités d'adsorption d'atomes de platine en fonction de leur position sur des petits clusters, a été utilisé ici dans le but d'avoir un paramètre commun permettant de comparer toutes les positions pour les trois molécules. Ce nombre de coordination généralisé, noté CN, est un moyen de pondérer le nombre de coordination de l'atome "support" de l'adsorption par le nombre de coordination de ses premiers voisins. Ma-

thématiquement, CN d'un atome i s'exprime :

$$CN(i) = \sum_{j=1}^{n_i} cn(j) n_j / cn_{max} \tag{4.1}$$

avec n_i le nombre de premiers voisins de l'atome i, $cn(j)$ le nombre de coordination des atomes de type j, n_j le nombre d'atome de type j et cn_{max} le nombre de coordination qu'aurait l'atome i s'il était au sein du matériau massif. La formulation "atome de type j" ne se réfère pas à l'espèce chimique mais au nombre de coordination. Ainsi, tous les premiers voisins ayant un même nombre de coordination $cn(j)$ sont regroupés dans un type d'atome. Dans le cas de l'or qui est un cristal fcc, $cn_{max} = 12$. Ainsi, pour une adsorption en position top sur un atome de la surface Au(100) par exemple, le nombre de coordination généralisé s'exprimera comme : $CN_{top100} = [4 \times 8 + 4 \times 12]/12 \approx 6.67$ car un atome de la surface Au(100) possède 4 premiers voisins dans la couche de surface ayant eux-mêmes un nombre de coordination de 8, et 4 premiers voisins dans la couche de sous-surface ayant eux-mêmes un nombre de coordination de 12. Cette somme est ensuite divisée par le nombre de coordination maximal d'un atome dans un cristal fcc, c'est-à-dire 12.

Cette définition peut être étendue à des positions bridge ou hollow. Par exemple, dans le cas du bridge, le couple d'atomes liés à la molécule effectue une liaison comme "une seule entité" de coordination CN, avec un cn_{max} ici égal à 18. En effet, un couple d'atomes dans un cristal fcc possède 18 plus proches voisins (cf figure 4.8).

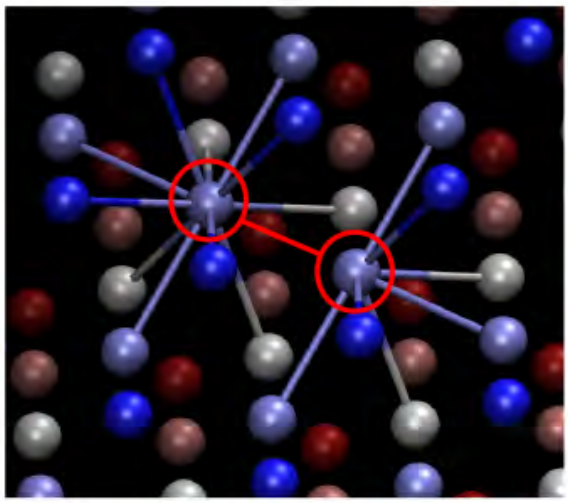

Figure 4.8 – Premiers voisins d'un couple d'atomes (entourés en rouge) dans un cristal fcc. Les atomes sont colorés en fonction de leur position par rapport à la surface : bleu > cyan > blanc > saumon > rouge.

De la même manière, un groupe de trois atomes (positions h_{fcc} ou h_{hcp} sur Au(111)) et de quatre atomes (position h sur Au(110) ou Au(111)) possède respectivement un nombre de coordination maximal cn_{max} de 22 et de 24. Ainsi, le nombre

de coordination généralisé est spécifique à une position, est fonction du nombre de coordination de chaque premier voisin de cette position, et est normalisé par le nombre de coordination maximal que cette position peut avoir dans un cristal fcc. Il permet de traiter les données en fonction d'un paramètre commun quel que soit le type de molécule et le type de surface cristalline considérés. Les résultats de l'étude de l'adsorption des trois groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ sur les surfaces d'or Au(111), Au(110) et AU(100) vont être présentés dans la suite de ce chapitre en fonction de ce nombre de coordination généralisé.

4.5 Résultats

4.5.1 Description des adsorbats

Le tableau 4.7 regroupe les différentes configurations d'adsorption des groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ recherchées sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111). Les structures correspondant à l'adsorption de ces groupements sur un atome d'or isolé sont également présentées dans ce tableau. Pour chaque configuration sont indiqués : la facette concernée, la molécule adsorbée, le nombre d'adatomes sur la surface N_{ad}, leur position P_{ad}, celle de la molécule P_{mol}, si nous avons réussi à la localiser sur la surface d'énergie potentielle (PES oui ou non) ainsi qu'une image du système. La mention "(PBE)" signifie que la position a aussi été recherchée avec cette fonctionnelle car elle n'avait pas été trouvée avec la fonctionnelle optB86b-vdw. Le chiffre entre parenthèses correspond au nombre de variations d'une même position qui ont été trouvées, différant soit par une rotation du groupement méthyle, soit par une orientation différente de la molécule. Les différentes variations d'une même position ne sont pas présentées dans le tableau 4.7 mais les données correspondantes seront exposées dans la suite de ce chapitre. Lorsqu'il sera fait référence à ces positions, le numéro de la variation suivra celui de la position selon le format "position.variation". Par exemple, les quatre variations trouvées pour la position avec un adatome en h sur Au(100) et la molécule SCH_3 positionnée en T sur cet adatome seront notées 15, 15.1, 15.2, 15.3...

N°	Facette	Molécule	N_{ad}	P_{ad}	P_{mol}	PES	Image
1	Atome seul	SCH_3	-	-	-	Oui	
2	Atome seul	OCH_3	-	-	-	Oui	
3	Atome seul	$NHCH_3$	-	-	-	Oui	
4	(100)	SCH_3	0	-	T	Non (PBE)	-
5	(100)	OCH_3	0	-	T	Non	-
6	(100)	$NHCH_3$	0	-	T	Non	-
7	(100)	SCH_3	0	-	Br	Oui (2)	
8	(100)	OCH_3	0	-	Br	Oui	
9	(100)	$NHCH_3$	0	-	Br	Oui	
10	(100)	SCH_3	0	-	H	Oui (2)	
11	(100)	$OHCH_3$	0	-	H	Non	-
12	(100)	$NHCH_3$	0	-	H	Non	-
13	(100)	SCH_3	1	br	AT	Non	-
14	(100)	SCH_3	1	t	AT	Non	-
15	(100)	SCH_3	1	h	AT	Oui (4)	
16	(100)	OCH_3	1	h	AT	Oui	
17	(100)	$NHCH_3$	1	h	AT	Oui	

18	(100)	SCH_3	1	h	Br	Oui	
19	(100)	OCH_3	1	h	Br	Oui	
20	(100)	$NHCH_3$	1	h	Br	Oui	
21	(100)	SCH_3	1	h	AS	Oui	
22	(100)	OCH_3	1	h	AS	Oui	
23	(100)	$NHCH_3$	1	h	AS	Oui	
24	(100)	SCH_3	2	h/h	ABr	Oui	
25	(100)	OCH_3	2	h/h	ABr	Oui	
26	(100)	$NHCH_3$	2	h/h	ABr	Oui	
27	(110)	SCH_3	0	-	T	Non	-
28	(110)	$NHCH_3$	0	-	T	Non	-
29	(110)	SCH_3	0	-	Br_l	Oui	
30	(110)	OCH_3	0	-	Br_l	Oui	
31	(110)	$NHCH_3$	0	-	Br_l	Oui	

32	(110)	SCH_3	0	-	Br_s	Oui	
33	(110)	OCH_3	0	-	Br_s	Oui	
34	(110)	$NHCH_3$	0	-	Br_s	Oui	
35	(110)	SCH_3	0	-	H	Non	-
36	(110)	OCH_3	0	-	H	Non	-
37	(110)	$NHCH_3$	0	-	H	Non	-
38	(110)	SCH_3	1	t	AT	Non	-
39	(110)	OCH_3	1	t	AT	Non	-
40	(110)	$NHCH_3$	1	t	AT	Non	-
41	(110)	SCH_3	1	br_s	AT	Non	-
42	(110)	OCH_3	1	br_s	AT	Non	-
43	(110)	$NHCH_3$	1	br_s	AT	Non	-
44	(110)	SCH_3	1	br_l	AT	Non	-
45	(110)	OCH_3	1	br_l	AT	Non	-
46	(110)	$NHCH_3$	1	br_l	AT	Non	-
47	(110)	SCH_3	1	h	AT	Oui (2)	
48	(110)	OCH_3	1	h	AT	Oui (2)	
49	(110)	$NHCH_3$	1	h	AT	Oui (2)	
50	(110)	SCH_3	1	h	AS	Oui	
51	(110)	OCH_3	1	h	AS	Oui	
52	(110)	$NHCH_3$	1	h	AS	Oui	

53	(111)	SCH_3	0	-	Br_{fcc}	Oui	
54	(111)	$NHCH_3$	0	-	Br	Oui	
55	(111)	SCH_3	0	-	Br_{hcp}	Oui	
56	(111)	OCH_3	0	-	Br	Oui	
57	(111)	$NHCH_3$	0	-	Br	Oui	
58	(111)	SCH_3	0	-	H_{fcc}	Oui	
59	(111)	OCH_3	0	-	H_{fcc}	Oui	
60	(111)	SCH_3	0	-	H_{hcp}	Oui	
61	(111)	OCH_3	0	-	H_{hcp}	Oui	
62	(111)	SCH_3	0	-	T	Oui	
63	(111)	OCH_3	0	-	T	Oui	
64	(111)	$NHCH_3$	0	-	T	Oui	
65	(111)	SCH_3	1	h_{fcc}	AT	Oui	

66	(111)	OCH_3	1	h_{fcc}	AT	Oui	
67	(111)	$NHCH_3$	1	h_{fcc}	AT	Oui	
68	(111)	SCH_3	1	h_{hcp}	AT	Oui	
69	(111)	OCH_3	1	h_{hcp}	AT	Oui	
70	(111)	$NHCH_3$	1	h_{hcp}	AT	Oui	
71	(111)	SCH_3	1	h_{fcc}	AS	Oui	
72	(111)	OCH_3	1	h_{fcc}	AS	Oui	
73	(111)	$NHCH_3$	1	h_{fcc}	AS	Oui	

TABLE 4.7 – Positions étudiées pour les groupements méthanethiolate, méthanolate et méthylamine sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111), en présence ou non d'adatomes. N° : numéro de la structure ; N_{ad} : nombre d'adatomes sur la surface ; P_{ad} : positions des adatomes sur la surface ; P_{mol} : position de la molécule ; PES : minimum localisé ou non.

Compte tenu des similitudes entre les modes d'adsorption des groupements SCH_3 et OCH_3 décrites dans la littérature, les positions obtenues pour SCH_3 ont été utilisées comme échantillon de départ pour rechercher les adsorbats stables impliquant les groupements OCH_3. Cependant, lorsqu'existait la possibilité qu'une position non trouvée sur SCH_3 soit un minimum sur la surface d'énergie potentielle impliquant OCH_3, elle a également été recherchée. Il s'avère qu'aucune des positions n'existant pas pour SCH_3 ne fut trouvée pour OCH_3. Concernant les adsorbats impliquant le groupement $NHCH_3$, l'étude n'a pas été effectuée en partant des structures localisées pour le groupement SCH_3 adsorbé. L'azote et le soufre n'étant pas dans la même colonne du tableau pé-

riodique et possédant une couche de valence différente, il n'était pas possible de partir de l'hypothèse que les modes d'adsorption de $NHCH_3$ sont similaires à ceux de SCH_3. Nous avons donc réalisé une étude systématique en testant toutes les positions possibles pour $NHCH_3$, comme nous l'avions fait pour SCH_3. Notons que les petites variations pour une même position d'adsorption de la molécule étant relativement négligeables pour SCH_3, l'influence de la rotation du groupement méthyle pour OCH_3 et $NHCH_3$ n'a pas été étudiée.

On peut remarquer que les résultats sont en très bon accord avec la littérature pour les molécules SCH_3 et OCH_3, seule la position d'adsorption en top sur Au(100) n'a pas été retrouvée, avec la fonctionnelle optB86b-vdw, et la fonctionnelle PBE. Le comportement de la molécule $NHCH_3$ est différent de celui des composés aminés reportés dans la littérature avec une adsorption en top jamais trouvée excepté sur la surface Au(111).

4.5.2 Analyse énergétique

Les énergies d'adsorption E_{ads}, leurs composantes dues aux interactions de dispersion E_{vdw} et les énergies d'adsorption corrigées de cette composante E_c sont regroupées dans les tableaux 4.8 (SCH_3), 4.9 (OCH_3) et 4.10 ($NHCH_3$).

Les énergies d'adsorption E_{ads} en fonction du nombre de coordination généralisé CN pour les trois molécules sont représentées dans la figure 4.9. Contrairement à ce qui est communément admis, les énergies d'adsorption sur les surfaces d'or des molécules OCH_3 et $NHCH_3$, bien qu'inférieures (en valeur absolue) à celles de SCH_3, sont loin d'être négligeables. En effet, les énergies d'adsorption de SCH3 sont dans l'intervalle -2.744/-1.923 eV avec une valeur moyenne de -2.376 eV, celles de OCH_3 et $NHCH_3$ étant respectivement dans les intervalles -2.052/-1.402 eV et -2.214/-1.327 eV avec des valeurs moyennes de -1.778 eV (OCH_3) et -1.796 eV ($NHCH_3$). Un point très remarquable est que nous n'observons pas d'amélioration de l'adsorption avec la diminution de la coordination des atomes supports. Les données affichées dans cette courbe ne semblent pas en accord avec le consensus selon lequel les atomes d'or sous coordonnés (comme les adatomes) sont plus réactifs que les atomes de surface. En effet, des positions équivalentes en terme de nombre de liaisons molécule-or, mais sur des atomes aux coordinations très différentes sont quasiment identiques. Par exemple les positions Br et les positions ABr diffèrent de quelques centièmes d'eV seulement, **en faveur des positions Br** sur Au(100), et ceci pour les trois molécules avec un phénomène un peu plus marqué pour $NHCH_3$. Si l'on observe les configurations les plus stables pour la molécule SCH_3 (1, 7, 18, 21, 24, 29, 32 et 50), il est visible qu'elles sont reparties à intervalles réguliers tout au long du spectre de coordination généralisé (tableau 4.8) et sont dans un intervalle d'énergie d'adsorption très faible. Un phénomène identique est observé pour OCH_3 pour les configurations 2, 8, 19, 25, 33 et 51, ainsi

SCH_3	CN	E_{vdw} (eV)	E_{ads} (eV)	E_c (eV)
1	0,00	-0,403	-2,696	-2,293
7	6,66	-1,011	-2,718	-1,708
7.1	6,66	-0,986	-2,663	-1,678
10	7,17	-1,167	-2,464	-1,297
10.1	7,17	-1,142	-2,466	-1,324
15	3,00	-0,461	-2,105	-1,644
15.1	3,00	-0,438	-2,094	-1,656
15.2	3,00	-0,660	-2,169	-1,509
15.3	3,00	-0,621	-2,189	-1,568
18	6,78	-1,021	-2,683	-1,662
21	5,05	-0,882	-2,584	-1,703
24	3,11	-0,803	-2,710	-1,905
29	5,90	-1,099	-2,600	-1,501
32	5,77	-1,040	-2,744	-1,704
47	3,58	-0,593	-2,074	-1,482
47.1	3,58	-0,666	-2,124	-1,458
50	4,83	-1,049	-2,717	-1,668
53	7,33	-1,201	-2,315	-1,115
55	7,33	-1,187	-2,276	-1,089
58	6,95	-1,295	-2,341	-1,046
60	7,50	-1,242	-2,107	-0,865
62	7,50	-1,051	-1,923	-0,872
65	2,50	-0,408	-2,209	-1,801
68	2,50	-0,428	-2,167	-1,739
71	5,11	-1,066	-2,270	-1,204

TABLE 4.8 – Nombre de coordination généralisé CN, énergies d'adsorption E_{ads}, énergies de van der Waals E_{vdw} et énergies d'adsorption corrigée E_c pour les configurations avec SCH_3.

OCH_3	CN	E_{vdw} (eV)	E_{ads} (eV)	E_c (eV)
2	0,00	-0,355	-2,052	-1,697
8	6,66	-0,730	-1,962	-1,232
16	3,00	-0,303	-1,667	-1,365
19	6,78	-0,763	-1,930	-1,167
22	5,05	-0,685	-1,818	-1,133
25	3,11	-0,624	-1,916	-1,292
30	5,90	-0,755	-1,783	-1,028
33	5,77	-0,767	-1,940	-1,173
48	3,58	-0,410	-1,653	-1,243
51	4,83	-0,797	-1,942	-1,145
56	7,33	-0,939	-1,593	-0,654
59	6,95	-1,025	-1,812	-0,787
61	7,50	-0,964	-1,641	-0,677
63	7,50	-0,814	-1,402	-0,588
66	2,50	-0,327	-1,819	-1,492
69	2,50	-0,356	-1,819	-1,463
72	5,11	-0,740	-1,484	-0,744

TABLE 4.9 – Nombre de coordination généralisé CN, énergies d'adsorption E_{ads}, énergies de van der Waals E_{vdw} et énergies d'adsorption corrigée E_c pour les configurations avec OCH_3.

$NHCH_3$	CN	E_{vdw} (eV)	E_{ads} (eV)	E_c (eV)
3	0,00	-0,206	-2,214	-2,009
9	6,66	-0,749	-2,199	-1,450
17	3,00	-0,239	-1,662	-1,423
20	6,78	-0,734	-2,180	-1,446
23	5,05	-0,588	-2.068	-1,480
26	3,11	-0,531	-2,138	-1,607
31	5,90	-0,732	-1,941	-1,208
34	5,77	-0,684	-2,163	-1,479
49	3,58	-0,361	-1,685	-1,324
52	4,83	-0,736	-2,176	-1,439
54	7,33	-0,908	-1,763	-0,855
57	7,33	-0,952	-1,746	-0,794
64	7,50	-0,768	-1,327	-0,559
67	2,50	-0,319	-1,812	-1,493
70	2,50	-0,220	-1,763	-1.543
73	5,11	-0,781	-1,963	-1,182

TABLE 4.10 – Nombre de coordination généralisé CN, énergies d'adsorption E_{ads}, énergies de van der Waals E_{vdw} et énergies d'adsorption corrigée E_c pour les configurations avec $NHCH_3$.

que pour $NHCH_3$ pour les configurations 3, 9, 20, 34 et 52.

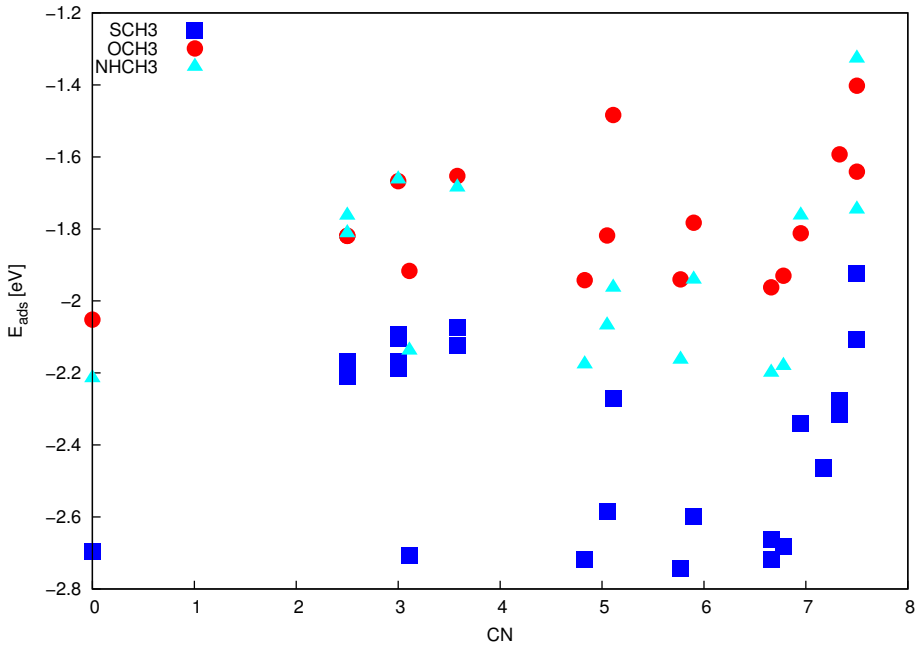

Figure 4.9 – Energie d'adsorption E_{ads} en fonction du nombre de coordination généralisé CN pour SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan).

Afin de comprendre pourquoi nous n'observons pas une réactivité beaucoup plus importante des atomes d'or sous-coordonnés (l'énergie d'adsorption dans le cas de SCH_3 augmente même légèrement en valeur absolue avec le nombre de coordination généralisé), nous nous sommes intéressés à la composante de dispersion de l'énergie d'adsorption. Cette dernière peut être trouvée dans les tableaux 4.8 (SCH_3), 4.9 (OCH_3) et 4.10 ($NHCH_3$). Sur la figure 4.10 peut être observée la variation de cette énergie en fonction de la distance entre l'hétéroatome du groupement adsorbé et l'atome d'or de la surface dont il est le plus proche. Comme attendu, les positions où la molécule est éloignée de la surface présentent une composante de van der Waals moins importante que les positions où la molécule est proche de la surface. Il est important de noter que l'amplitude de cette correction est très grande par rapport à l'énergie totale (jusqu'à 1.3 eV pour SCH_3 et 1 eV pour OCH_3 et $NHCH_3$). En effet, sa contribution représente 12 à 59% de l'énergie d'adsorption, avec une moyenne de 37%. Notons que la correction de van der Waals de notre méthode est réalisée à partir d'une modification directe de la fonctionnelle DFT et que la méthode d'extraction de la valeur de la contribution de dispersion par le logiciel VASP n'est pas décrite dans la littérature. Lors de tests comparatifs réalisés entre la fonctionnelle utilisée dans ce travail et la fonctionnelle PBE-D3 dans laquelle la correction de dispersion est une correction empirique, l'énergie de van der Waals étant ajoutée à l'énergie PBE, nous avons observé que, pour un même adsorbat, les énergies d'adsorption sont du même ordre de grandeur mais que dans le cas de PBE-D3, la contribution de van der Waals est autour de 10%. Nous n'avons donc aucune certitude quant à la validité de la valeur de sortie de VASP en ce qui concerne

la correction associée à la fonctionnelle optB86b-vdw utilisée dans cette thèse.

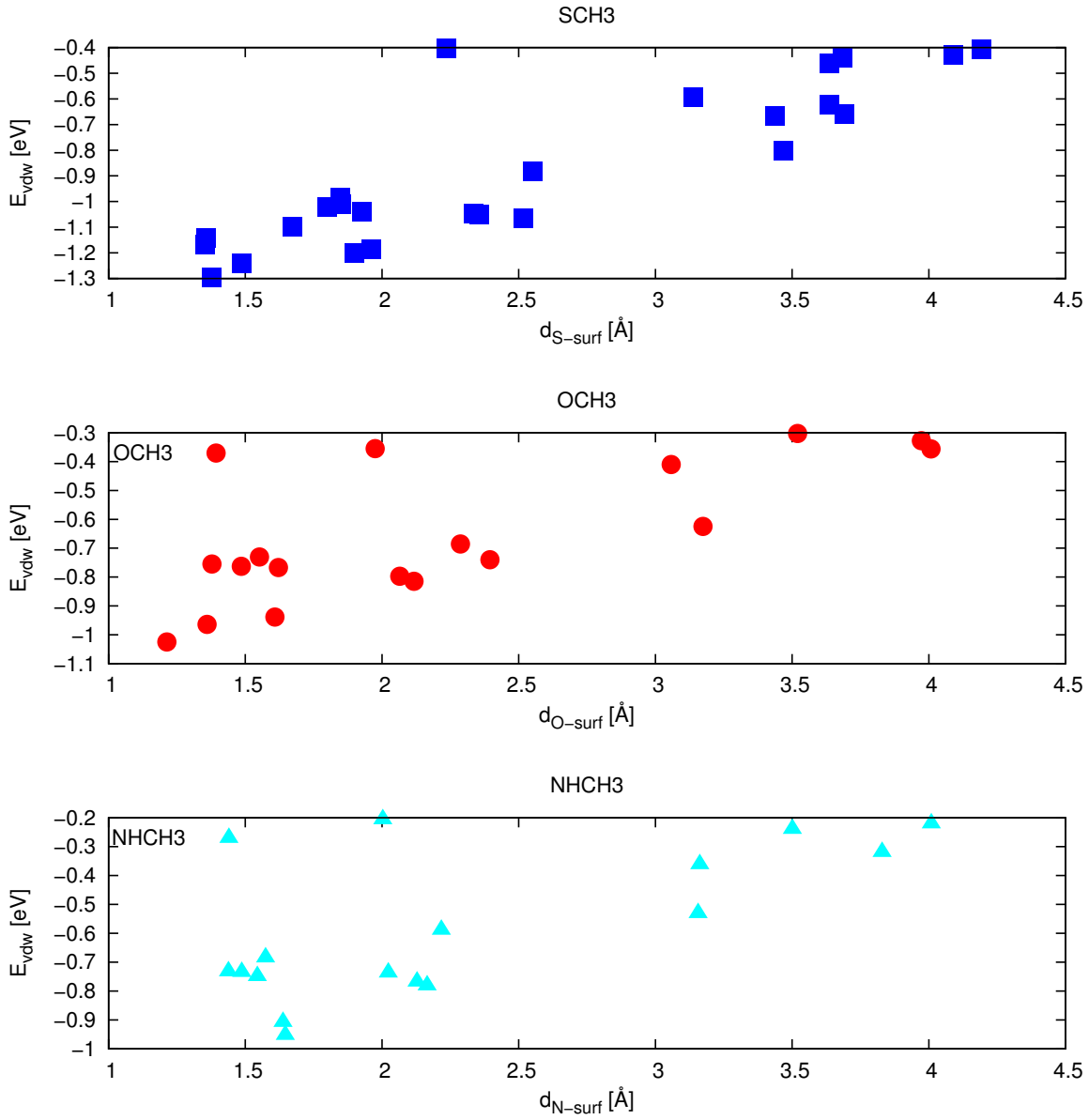

Figure 4.10 – Composante de l'énergie d'adsorption due aux interactions de van der Waals en fonction de la distance entre l'hétéroatome et la surface pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$.

Comme il a été mentionné dans la partie bibliographique relative à l'adsorption de petites molécules sur les surfaces métalliques, la prise en compte des interactions de van der Waals modifie légèrement les angles de tilt avec la surface et les distances de liaisons. Les structures obtenues seraient donc légèrement différentes avec une fonctionnelle de type PBE par exemple. Cependant, j'ai calculé l'énergie d'adsorption corrigée de la composante de dispersion sur les géométries localisées avec optB86b-vdw afin d'avoir une idée de la variation de l'énergie d'adsorption en fonction de CN lorsque la dispersion n'est pas prise en compte. Si l'on corrige l'énergie d'adsorption en enlevant l'énergie due à la contribution des interactions de van der Waals, on obtient un comportement tout à

fait différent où, cette fois, l'énergie d'adsorption varie avec le nombre de coordination généralisé, en accord avec le consensus actuel (cf. figure 4.11). La variation de l'énergie corrigée en fonction de CN est donc compensée par la variation de l'énergie de van der Waals qui évolue dans le sens opposé. Notons également que le nuage des énergies d'adsorption corrigées est bien moins diffus que celui des énergies non corrigées (figure 4.9). La correction de l'énergie d'adsorption par l'énergie due aux interactions de van der Waals permet donc de retrouver le comportement attendu pour une adsorption sur les atomes d'or, avec des atomes sous coordonnés plus réactifs. Cette différence de comportement en fonction du nombre de coordination généralisé pose la question de la limite de ce modèle : à partir de quelle taille la molécule adsorbée est-elle suffisamment étendue pour que la contribution de van der Waals devienne non négligeable et empêche la prédiction via les CN de la hiérarchie des sites vis-à-vis de l'adsorption ?

Si on analyse ces données en terme de hiérarchie des surfaces vis-à-vis de l'adsorption, on observe une tendance globale identique pour SCH_3 et OCH_3 avec une adsorption du même ordre sur Au(110) et Au(100) et moins favorable sur Au(111). Concernant l'adsorption de $NHCH_3$, la facette Au(111) est également la moins favorable mais l'adsorption sur les deux autres facettes diffère, avec une adsorption sur Au(110) plus favorable que sur Au(100).

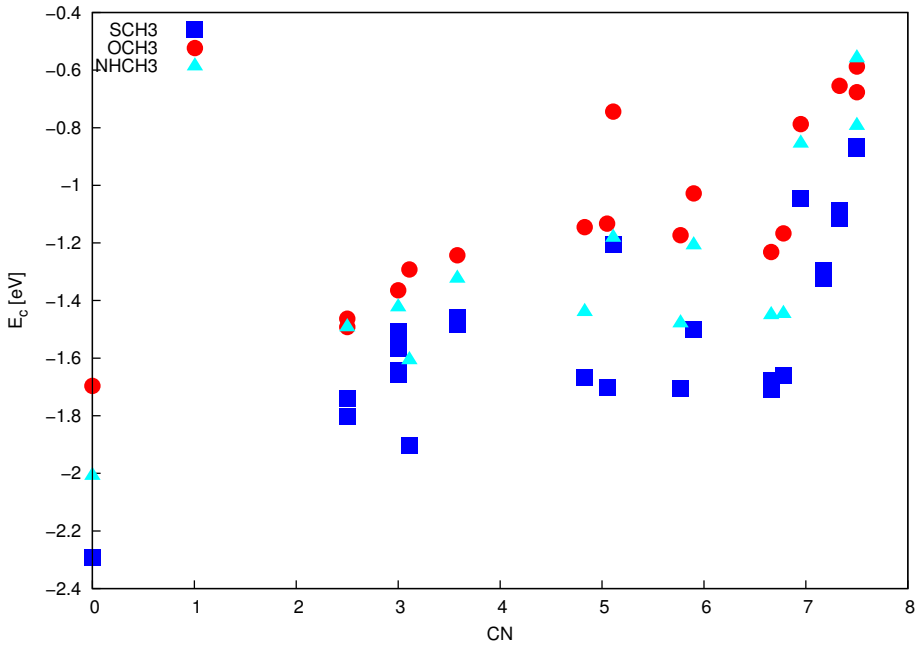

Figure 4.11 – Energie d'adsorption corrigée en fonction du nombre de coordination généralisé

4.5.3 Transferts de charge

Les courbes décrivant l'évolution de la charge portée par les molécules en fonction du nombre de coordination généralisé sont représentées sur la figure 4.12. Quelle que soit la molécule, le transfert de charge va depuis la surface vers la molécule, avec une charge transférée bien plus grande dans le cas de OCH_3. La charge transférée sur les méthanethiolates est très faible, celle transférée sur les méthylamines étant légèrement plus élevée, mais restant trois fois plus faible que dans le cas du méthanolate.

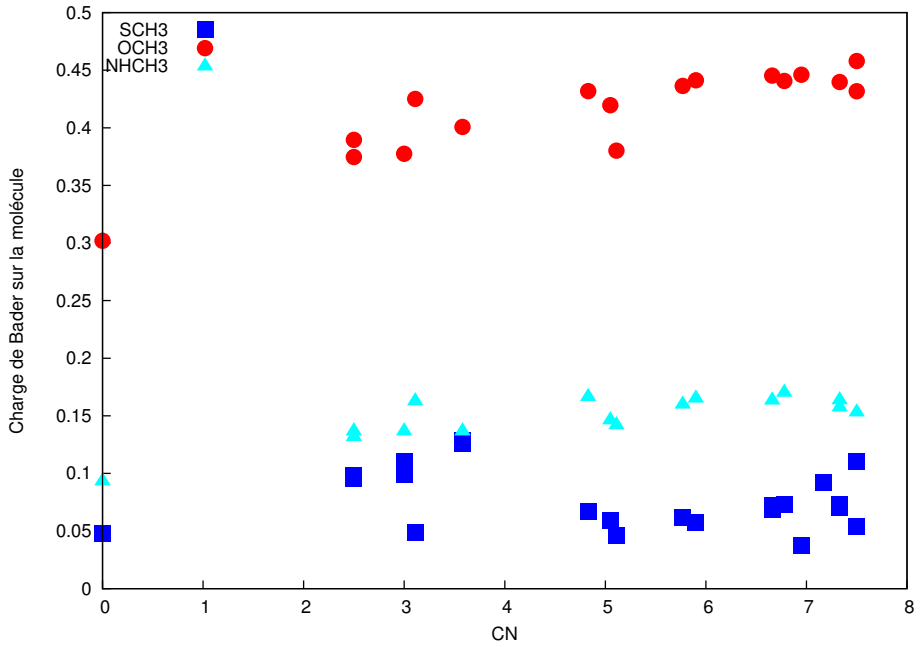

Figure 4.12 – Charge de Bader de la molécule en fonction de CN pour SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan).

4.5.4 Analyse structurale

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux adsorbats localisés comme les plus stables en nous basant sur l'énergie corrigée E_c afin de comparer nos données à la littérature et de pouvoir, dans un second temps, évaluer l'effet de la prise en compte de la dispersion sur la hiérarchie des minima. D'après nos calculs, sur la surface Au(111) sans défauts, le site d'adsorption le plus stable est le site Br pour $NHCH_3$, le site H_{fcc} pour OCH_3 et on observe des énergies d'adsorption très proches sur les sites Br_{fcc}, Br_{hcp} et H_{fcc} pour SCH_3. Ces résultats sont en accord avec la littérature décrite au début de ce chapitre. En effet, le site Br est décrit comme le plus favorable vis-à-vis de l'adsorption de NH_2 [53], le site H_{fcc} comme le plus favorable pour l'adsorption de OCH_3 [55], et les sites d'adsorption Br_{fcc}, Br_{hcp} et H_{fcc} sont tous trois décrits comme très compétitifs vis-à-vis de l'adsorption de SCH_3 (cf. tableau 4.3). En présence d'adatomes, le site préférentiel sur Au(111) est le AT pour les trois molécules. Sur la surface Au(100), le

site d'adsorption que nous avons localisé comme le plus stable en absence de défauts de surface est le site Br pour les trois molécules. Ce résultat est également en accord avec les données existant dans la littérature, relatives à l'adsorption de SCH_3 [39] et de OCH_3 [57]. En présence d'adatomes, on observe une différence de comportement, avec l'adsorption la plus stable sur le site ABr pour SCH_3 et $NHCH_3$ et sur le site AT pour OCH_3. Notons qu'aucune adsorption sur un site H n'a pu être localisée pour OCH_3 et $NHCH_3$ et que l'adsorption sur un site T de cette surface n'a pu être localisée pour aucune des trois molécules. Sur la surface Au(110) sans défauts, nous avons déterminé le site Br_s comme le plus stable vis-à-vis de l'adsorption des trois molécules. Ce résultat est également en accord avec la littérature décrivant sur cette surface un site Br comme le plus stable pour SCH_3 [39]. Nous ne disposons pas d'informations dans la littérature concernant l'adsorption de $NHCH_3$ sur cette surface et, en ce qui concerne OCH_3, les seules informations dont nous disposons concernent la surface Cu(110) pour laquelle le site Br_s a été décrit comme la position d'adsorption préférentielle du méthanolate [56]. En présence d'adatomes, le site d'adsorption préférentiel est AT dans le cas de OCH_3 mais reste Br_s pour les deux autres molécules, malgré la présence de l'adatome. Notons que dans ce dernier cas (SCH_3 et $NHCH_3$), le site AS est compétitif avec le Br. Les minima localisés comme les plus stables en absence de défauts sont de la même nature que les interactions de dispersion soient prises en compte ou non. En revanche, on observe des changements en présence d'adatomes. Sur la surface Au(111), le site le plus stable vis-à-vis de l'adsorption de $NHCH_3$ n'est plus AT mais AS. Le site H_{fcc} devient compétitif avec le AT pour OCH_3. Pour SCH_3, alors que sur la base de E_c on avait localisé le site AT comme le plus stable, on observe une plus grande stabilité maintenue en présence d'adatomes des sites Br_{fcc}, Br_{hcp} et H_{fcc} avec, additionnellement, le site AS qui devient compétitif. Sur la surface Au(100), on observe pour les trois molécules que les sites les plus stables sont les sites Br et ABr alors que sur la base de E_c uniquement on avait localisé le site ABr pour SCH_3 et $NHCH_3$ et le site AT pour OCH_3. Sur la surface Au(110), les sites Br_s et AS apparaissent comme compétitifs pour les trois molécules alors que, sur la base de E_c, le site AT était le plus stable pour OCH_3. Il est intéressant de noter qu'en présence d'adatomes, la prise en compte des forces de van der Waals induit, dans de nombreux cas, des énergies d'adsorption plus favorables pour les sites sur lesquels la molécule peut s'adsorber soit en position bridge (Br, Br_s ou ABr), soit en étant liée à un adatome mais dans une configuration où elle est proche de la surface, *i.e.* la position AS. Ceci est certainement dû aux forces de dispersion longue portée qui favorisent un rapprochement de la molécule vers la surface. Il n'y a que sur la surface Au(111) que l'on observe un site H_{fcc} (SCH_3 et OCH3) ou un site AT (OCH_3) compétitifs.

Les distances entre les hétéroatomes (X=S,O,N) et les atomes d'or de la surface qui leur sont les plus proches (d_{Au_n-S}), la moyenne de ces distances $< d_{Au-S} >$ (seules les $d_{Au_n-S} < 3$ Å ont été prises en compte pour le calcul de la moyenne), les longueurs de liaisons entre l'hétéroatome et le carbone du groupement méthyle (d_{X-C}), l'angle

Au-X-C (Au étant l'atome d'or le plus proche de X), ainsi que l'angle de tilt entre la liaison X-C et la surface (Tilt/surf), sont récapitulés dans les tableaux 4.11 (SCH_3), 4.12 (OCH_3) et 4.13 ($NHCH_3$). On peut noter que, d'une manière générale, le soufre est plus éloigné des atome d'or que l'oxygène, lui même étant globalement plus éloigné que l'azote (figure 4.13). Au sein de chaque groupement, la longueur de la liaison entre l'hétéroatome et le carbone du groupement méthyle varie peu. L'angle Au-X-N varie davantage quand X=S (entre 97 et 125 °) que quand X=O (entre 107 et 122 °) ou X=N (entre 113 et 124 °). L'angle de tilt entre la liaison X-C et la surface varie également davantage dans le cas de X=S. Cependant, il est important de garder en tête que ces différences proviennent essentiellement du fait que différentes orientations du méthyle ont été explorées dans le cas de l'adsorption de SCH_3, et que cette exploration complémentaire n'a pas été réalisée dans le cas de OCH_3 et $NHCH_3$.

La figure 4.13 représente la variation de la distance moyenne de liaison entre l'hétéroatome et les atomes d'or de la surface en fonction du nombre de coordination généralisé. On observe bien une distance plus courte vers les nombres de coordination les plus bas, en cohérence ici avec ce qui est observé dans la littérature.

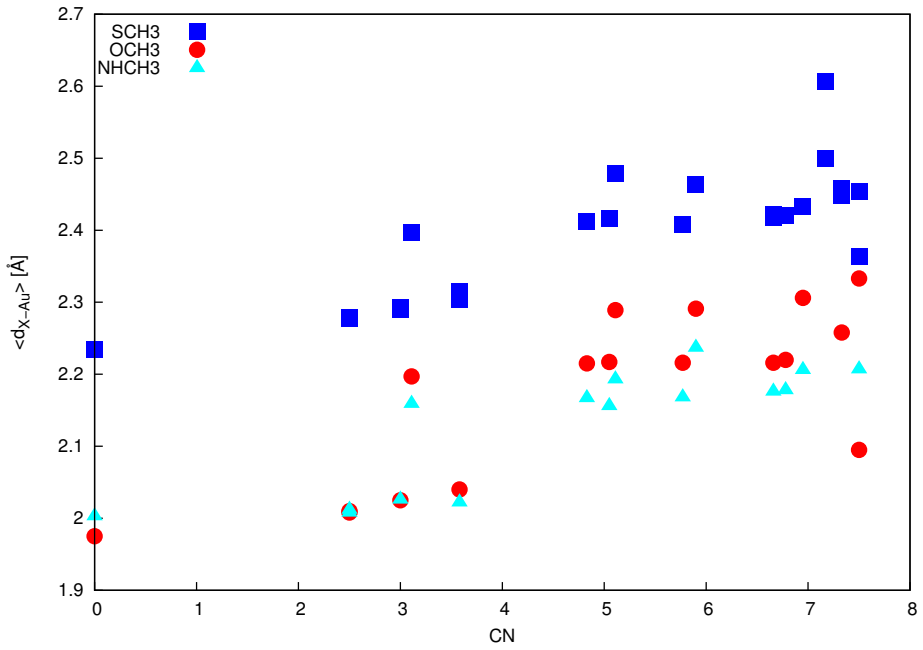

Figure 4.13 – Longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au en fonction du nombre de coordination généralisé pour les groupements SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan).

Les graphes des figures 4.14 et 4.15 représentent respectivement l'énergie d'adsorption corrigée et l'énergie d'adsorption en fonction des distances moyennes de liaisons entre les atomes d'or de la surface et l'hétéroatome de SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$. On observe une tendance globale similaire pour les trois groupements : l'énergie d'adsorption corrigée augmente en valeur absolue avec la diminution de la distance entre l'hétéroatome et les atomes d'or. Concernant de l'énergie d'adsorption non corrigée, on peut remarquer que cette dernière ne varie pas de la même manière et que l'on

SCH_3	CN	d_{Au1-S}	d_{Au2-S}	d_{Au3-S}	d_{Au4-S}	$<d_{Au-S}>$	d_{S-C}	Au-S-C	Tilt/surf
SCH_3							1,788		
$SHCH_3$							1,819		
1	0,00	2,235				2,235	1,820	103,71	
7	6,66	2,418	2,418			2,418	1,827	106,91	35,68
7.1	6,66	2,423	2,422			2,423	1,836	108,26	36,61
10	7,17	2,610	2,599	2,613	2,602	2,606	1,835	119,64	88,58
10.1	7,17	2,585	2,611	2,63	2,603	2,607	1,836	119,79	89,34
15	3,00	2,291				2,291	1,824	103,69	44,18
15.1	3,00	2,293				2,293	1,823	97,68	43,11
15.2	3,00	2,290				2,290	1,824	106,32	-12,06
15.3	3,00	2,293				2,293	1,824	106,51	-7,93
18	6,78	2,422	2,418	4,199*		2,420	1,829	107,72	34,53
21	5,05	2,457	2,375			2,416	1,830	104,67	21,34
24	3,11	2,397	2,397			2,397	1,833	105,06	20,96
29	5,90	2,463	2,463			2,463	1,827	105,23	30,40
32	5,77	2,408	2,409			2,409	1,826	105,32	23,04
47	3,58	2,315				2,315	1,827	103,53	47,19
47.1	3,58	2,304				2,304	1,827	105,91	-0,58
50	4,83	2,433	2,390			2,412	1,829	104,49	16,12
53	7,33	2,450	2,447	3,117*		2,449	1,835	108,80	37,22
55	7,33	2,460	2,457	3,174*		2,459	1,831	110,35	35,13
58	6,95	2,435	2,432	2,431		2,433	1,828	124,30	88,58
60	7,50	2,455	2,453	2,453		2,454	1,829	125,84	88,90
62	7,50	2,364				2,364	1,825	104,47	24,75
65	2,50	2,278				2,278	1,823	105,52	31,75
68	2,50	2,279				2,279	1,822	105,81	40,38
71	5,11	2,589	2,368			2,479	1,828	103,13	22,72

TABLE 4.11 – Distances d_{Au_x-S} entre l'atome de soufre et les atomes d'or qui lui sont les plus proches, moyenne de ces distances d_{Au-S} (seules les $d_{Au_x-S} < 3$ Å ont été pris en compte), d_{S-C} longueur de la liaison S-C, angles Au-S-C avec Au l'atome d'or le plus proche du soufre, angles de tilt entre la liaison S-C et la surface. Les distances sont données en Å et les angles en degrés. * valeurs données à titre indicatif mais non considérées comme des liaisons et par conséquent non prises en compte dans le calcul de la distance moyenne.

OCH_3	CN	d_{Au1-O}	d_{Au2-O}	d_{Au3-O}	$<d_{Au-O}>$	d_{O-C}	Au-O-C	Tilt/surf
OCH_3						1,357		
2	0,00	1,975			1,975	1,418	115,16	
8	6,66	2,217	2,215		2,216	1,428	118,00	49,44
16	3,00	2,025			2,025	1,417	116,31	50,53
19	6,78	2,220	2,220	4,369*	2,220	1,428	116,85	47,09
22	5,05	2,280	2,154		2,217	1,431	116,90	30,05
25	3,11	2,190	2,203		2,197	1,435	116,92	34,47
30	5,90	2,291	2,291		2,291	1,428	115,39	48,32
33	5,77	2,216	2,216		2,216	1,426	118,33	36,00
48	3,58	2,040			2,040	1,413	119,55	54,27
51	4,83	2,246	2,183		2,215	1,432	116,39	27,74
54	7,33	2,262	2,253	3,040*	2,258	1,426	121,02	50,27
59	6,95	2,311	2,304	2,304	2,306	1,439	122,35	89,78
61	7,50	2,332	2,332	2,335	2,333	1,432	106,93	89,69
63	7,50	2,095			2,095	1,408	117,19	30,62
66	2,50	2,010			2,010	1,414	120,16	38,74
69	2,50	2,008			2,008	1,415	119,22	22,28
72	5,11	2,422	2,156		2,289	1,425	113,91	28,68

TABLE 4.12 – Distances d_{Au_x-O} entre l'atome d'oxygène et les atomes d'or qui lui sont les plus proches, moyenne de ces distances d_{Au-O} (seules les $d_{Au_x-O} < 3$ Å ont été pris en compte), d_{O-C} longueur de la liaison O-C, angles Au-O-C avec Au l'atome d'or le plus proche de l'oxygène, angles de tilt entre la liaison O-C et la surface. Les distances sont données en Å et les angles en degrés. * valeurs données à titre indicatif mais non considérées comme des liaisons et par conséquent non prises en compte dans le calcul de la distance moyenne.

NHCH$_3$	CN	d_{Au1-N}	d_{Au2-N}	d_{Au3-N}	$<d_{Au-N}>$	d_{N-C}	Au-N-C	Tilt/surf
NCH$_3$						1,436		
3	0,00	2,003			2,003	1,467	113,15	
9	6,66	2,176	2,175		2,176	1,473	118,01	52,05
12	3,00	2,026			2,026	1,455	119,12	39,39
20	6,78	2,178	2,178	4,360*	2,178	1,473	117,65	49,62
23	5,05	2,129	2,183		2,156	1,470	120,89	44,24
26	3,11	2,157	2,161		2,159	1,474	118,89	46,07
31	5,90	2,237	2,237		2,237	1,476	114,85	45,70
34	5,77	2,168	2,168		2,168	1,473	116,34	49,84
49	3,58	2,022			2,022	1,450	124,73	37,32
52	4,83	2,145	2,188		2,167	1,473	117,15	29,61
54	7.33	2,207	2,204		2,206	1,473	119,47	50,24
57	7,33	2,207	2,206		2,207	1,470	120,20	46,85
64	7,50	2,089			2,089	1,455	118,34	34,80
67	2,50	2,012			2,012	1,454	119,30	9,96
70	2,50	2,008			2,008	4,451	121,45	38,21
73	5,11	2,172	2,245		2,208	1,474	118,48	38,75

TABLE 4.13 – Distances d$_{Au_x-N}$ entre l'atome d'azote et les atomes d'or qui lui sont les plus proches, moyenne de ces distances d$_{Au-N}$ (seules les d$_{Au_x-N}$ < 3 Å ont été pris en compte), d$_{N-C}$ longueur de la liaison N-C, angles Au-N-C avec Au l'atome d'or le plus proche de l'oxygène, angles de tilt entre la liaison N-C et la surface. Les distances sont données en Å et les angles en degrés. * valeur donnée à titre indicatif mais non considérée comme une liaison et par conséquent non prise en compte dans le calcul de la distance moyenne.

n'observe pas une tendance globale claire. On peut supposer que les interactions de dispersion étant prises en compte, un critère basé uniquement sur la distance moyenne d'adsorption n'est pas suffisant pour rendre compte des variations d'énergie.

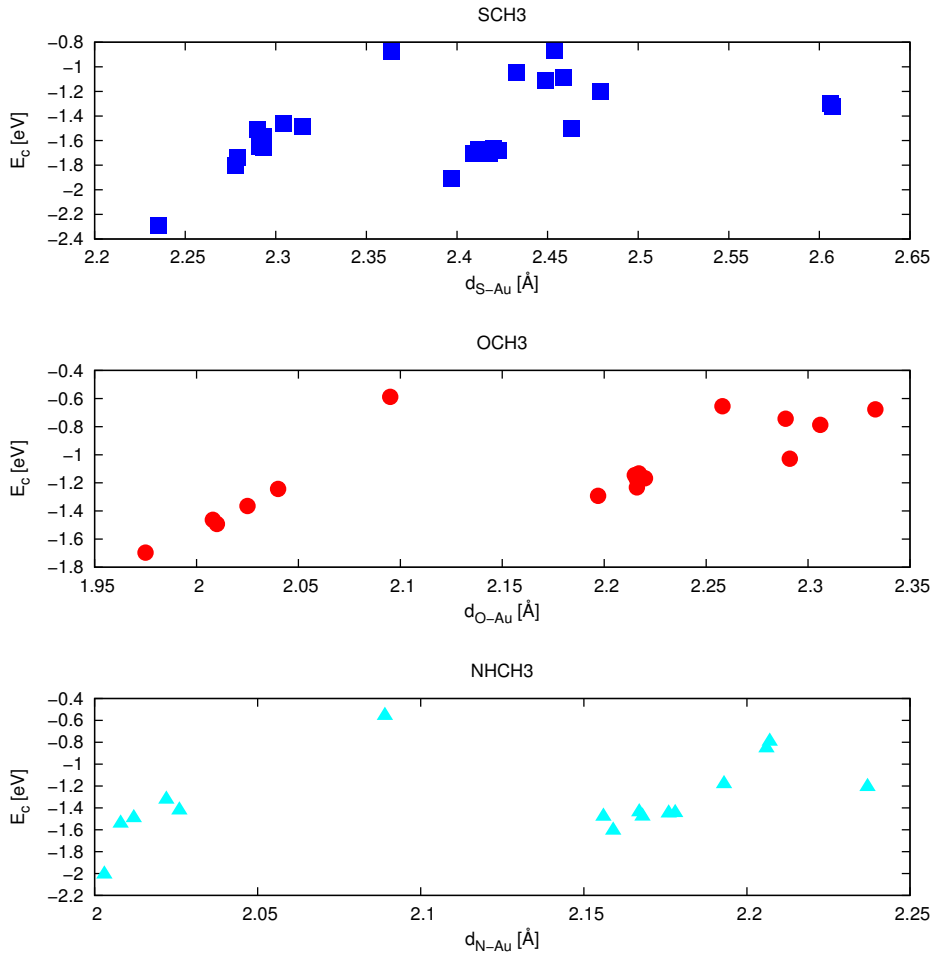

Figure 4.14 – Energie d'adsorption corrigée en fonction des longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$

La distance entre l'atome d'intérêt et la surface d'or en fonction du nombre de coordination généralisé ne présente que peu d'intérêt et n'est pas représentée ici. En effet, l'adsorption sur des adatomes éloigne forcément la molécule de la surface. La variation des angles de tilt entre la liaison X-C et la surface d'or en fonction de la distance entre l'atome d'intérêt et la surface est représentée sur les graphes de la figure 4.16. On observe sur ces graphes que les molécules peuvent optimiser leurs orientations dans des environnements ayant des contraintes d'encombrement stérique plus faibles (*i.e.* quand elles se trouvent plus éloignées de la surface).

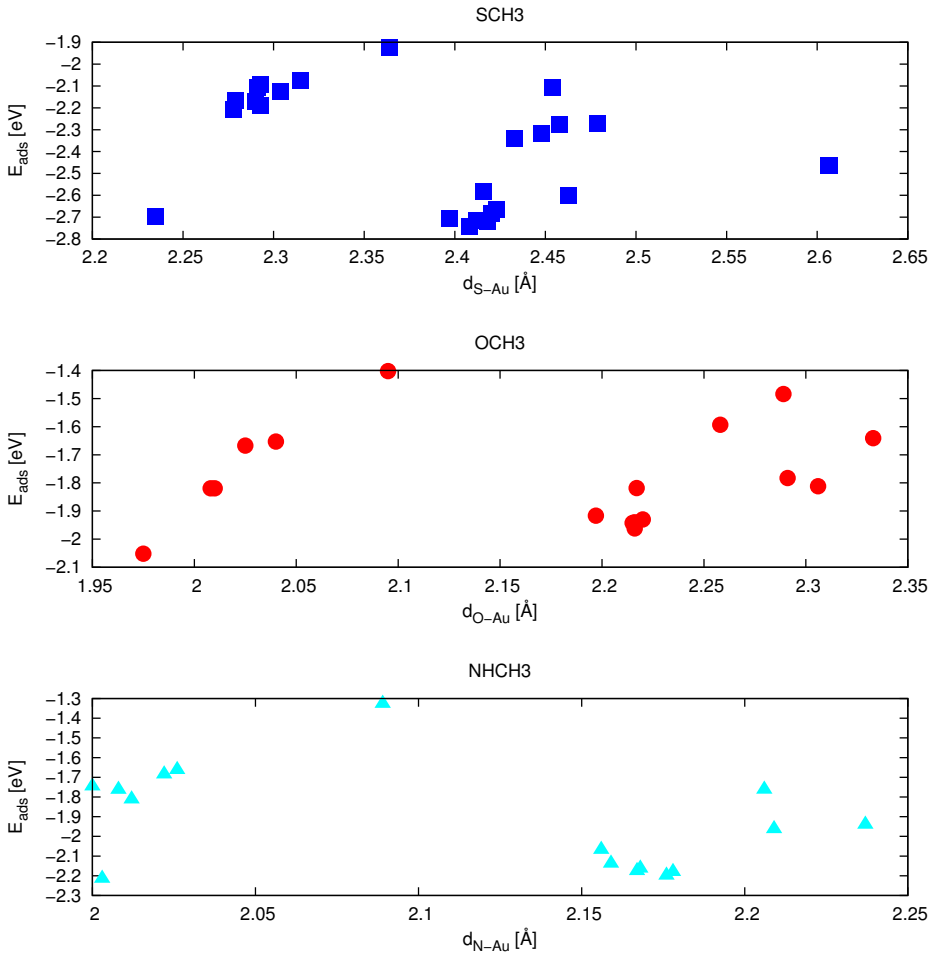

Figure 4.15 – Energie d'adsorption en fonction des longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$

4.6 Comparaison du comportement de SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$

En terme d'énergie d'adsorption, et ceci en accord avec la littérature, les simulations effectuées démontrent que la molécule de SCH_3 est la plus stable lors d'une adsorption sur les surfaces d'or Au(100), Au(110) et Au(111), avec une énergie d'adsorption corrigée moyenne de -1.36 eV sur les surfaces sans défauts. Les molécules de $NHCH_3$ et OCH_3 présentent une adsorption corrigée moyenne également notable sur ces surfaces d'or (-1.19 eV et -0.98 eV, respectivement). On remarquera que la différence d'énergie d'adsorption moyenne entre les groupements SCH_3 et OCH_3 est plus faible lorsque ces derniers sont adsorbés directement sur un adatome (CN ł 4). En effet, on a une énergie d'adsorption moyenne corrigée de -1.61 eV pour SCH_3 et de -1.39 eV pour OCH_3. Dans le cas de $NHCH_3$, l'adsorption est également très favorable sur un adatome avec une énergie moyenne de -1.45 eV. Ces données permettent de supposer que sur des surfaces présentant de nombreux défauts, et beaucoup de sites sous coordonnées, l'adsorption de $NHCH_3$ ou OCH_3 peut être non négligeable par comparaison

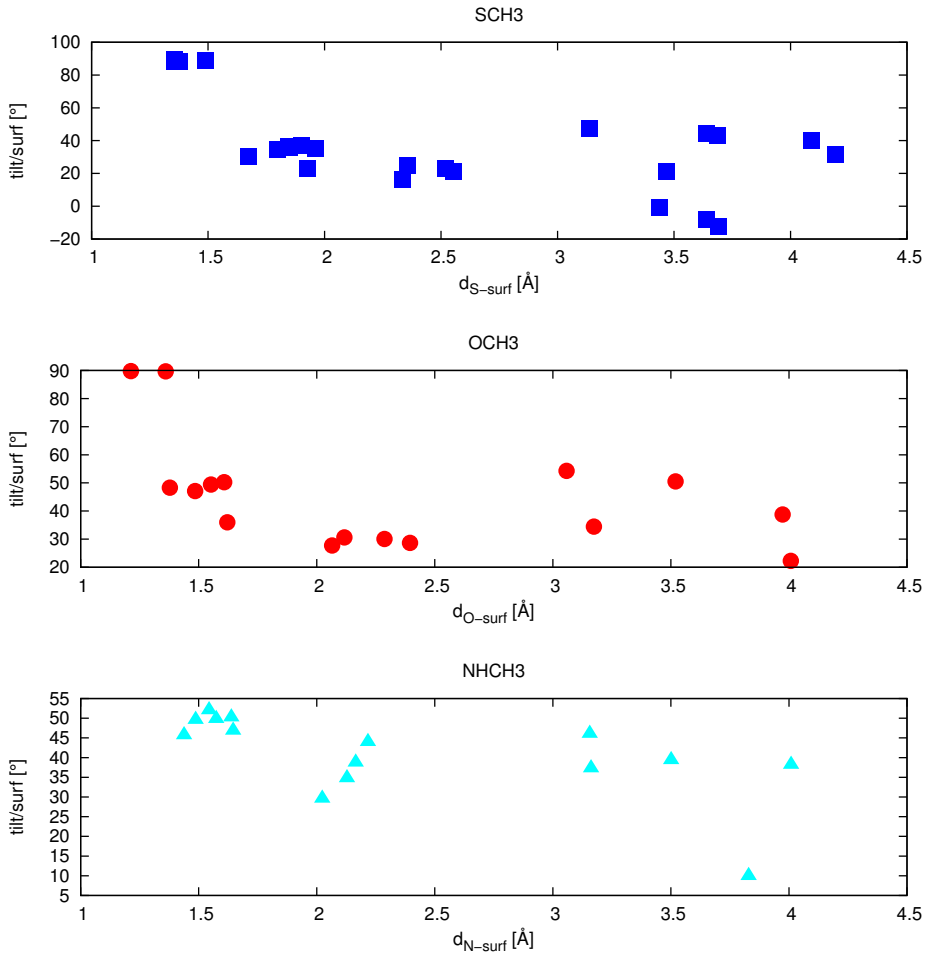

Figure 4.16 – Angles de tilt entre la liaison (S,O,N)-C et la surface en fonction de la distance entre l'hétéroatome et la surface pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$.

avec celle de SCH_3.

Les distances à la surface d'or sont plus importantes pour SCH_3, et très similaires entre OCH_3 et $NHCH_3$. La répartition des distances visibles en figure 4.13 démontre une forte similitude dans le comportement de ces trois molécules sur la surfaces. Bien que différentes en fonction de la molécule et de la position (avec des variations en fonction de la position allant jusqu'à 0.25 Å environ pour une même molécule), elles évoluent quasiment de la même manière en fonction des positions d'adsorption pour les trois molécules. Autrement dit, en première approximation les distances de liaisons ne diffèrent que d'une constante. Ce phénomène s'explique par la similitude de la structure électroniques de valence de O et S. Bien que l'azote ne fasse pas partie de la même colonne que l'oxygène et le soufre, on observe pour cette molécule une grande similitude avec le comportement des deux autres.

4.7 Conclusion

Les résultats de l'étude de l'adsorption des groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ sur les surfaces d'or Au(100), Au(110) et Au(111) ont été présentés. Nous avons tout d'abord mis en évidence que l'énergie d'adsorption n'est pas corrélée avec le CN si la correction de van der Waals est prise en compte dans le calcul et avons introduit la question de la zone limite d'utilisation d'un modèle prédictif utilisant les CN dès que la contribution de la dispersion devient non négligeable. Nous avons pu par la suite montrer que l'énergie d'adsorption corrigée (i.e. sans composante de van der Waals) augmente, en valeur absolue, avec la diminution du nombre de coordination généralisé du site d'accrochage. Une corrélation a également été observée entre la distance entre l'hétéroatome de la molécule (S,O,N) et les atomes d'or qui lui sont les plus proches et le nombre de coordination généralisé. Plus ce dernier augmente, plus la molécule s'éloigne de l'or. Concernant le tilt entre la liaison (S,O,N)-C du groupement adsorbé et la surface, nous avons mis en évidence qu'il varie davantage lorsque la molécule est éloignée de la surface. Enfin, nous avons montré que les différences de force d'adsorption entre SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ sont relativement faibles, ce qui nous a permis de suggérer que sur des surfaces présentant de nombreux sites sous-coordonnés, l'adsorption de $NHCH_3$ ou OCH_3 peut être non négligeable.

4.8 Perspectives

Au delà de la base de données nécessaire à la paramétrisation de la méthode de DFT approximée développée au sein de mon équipe (ces calculs seront complétés par une réoptimisation aux niveaux PBE et PBE-D3 de toutes les structures remarquables afin de nous assurer de la validité de nos structures et de nos énergies d'adsorption), les données collectées lors de cette étude systématique pourraient être utilisées pour construire un modèle prédisant, *via* les distances et les angles d'adsorption de ces petites molécules, la manière dont une plus grosse molécule composée de ces groupements se placerait sur une surface d'or cristalline. Dans ce modèle numérique, n'effectuant pas de calculs de structure électronique, la grosse molécule serait autorisée à se déformer légèrement, selon des degrés de liberté fixés par l'utilisateur, pour adopter une configuration avec des liaisons maximisant leur ressemblance avec celles des petites molécules sur le même type de surface. L'amplitude de variation des degrés de liberté fixés par l'utilisateur (pouvant par exemple représenter la capacité de déformation d'angles de liaison, la "facilité" avec laquelle un groupement bouge etc) pouvant être extraite d'une trajectoire de dynamique moléculaire de la molécule dans le vide par exemple, ou obtenue *via* la littérature. Ainsi dans ce modèle la molécule serait représentée par différents blocs rigides (gros grains), avec un nombre de blocs plus ou moins grand en fonction de la volonté de l'utilisateur et le besoin de précision dans la description des diffé-

rents groupements de la molécule, les blocs permettant de représenter l'encombrement stérique et ne pouvant pas se chevaucher. Le modèle chercherait donc à maximiser le nombre de liaisons entre la surface et les atomes "autorisés" de la grosse molécule, en se rapprochant des valeurs tabulées pour chaque liaison avec chaque type d'atome des petites molécules, déformant la grosse molécule *via* les blocs selon des directions et latitudes de variations elles-aussi tabulées.

Références

[1] F. Calle-Vallejo, J. I. Martínez, J. M. García-Lastra, P. Sautet et D. Loffreda. « Fast Prediction of Adsorption Properties for Platinum Nanocatalysts with Generalized Coordination Numbers ». *Angewandte Chemie International Edition* 53.32 (), p. 8316–8319.

[2] D. L. Kokkin, R. Zhang, T. C. Steimle, I. A. Wyse, B. W. Pearlman et T. D. Varberg. « Au–S Bonding Revealed from the Characterization of Diatomic Gold Sulfide, AuS ». *The Journal of Physical Chemistry A* 119.48 (2015). PMID : 26535608, p. 11659–11667.

[3] M. Grandbois, M. Beyer, M. Rief, H. Clausen-Schaumann et H. E. Gaub. « How Strong Is a Covalent Bond ? » *Science* 283.5408 (1999), p. 1727–1730.

[4] G. Rajaraman, A. Caneschi, D. Gatteschi et F. Totti. « A periodic mixed gaussians-plane waves DFT study on simple thiols on Au(111) : adsorbate species, surface reconstruction, and thiols functionalization ». *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (9 2011), p. 3886–3895.

[5] D. T. Thompson. « Using gold nanoparticles for catalysis ». *Nano Today* 2.4 (2007), p. 40–43.

[6] J. Gao, X. Huang, H. Liu, F. Zan et J. Ren. « Colloidal Stability of Gold Nanoparticles Modified with Thiol Compounds : Bioconjugation and Application in Cancer Cell Imaging ». *Langmuir* 28.9 (2012). PMID : 22276658, p. 4464–4471.

[7] P. Zhang et T. K. Sham. « Tuning the electronic behavior of Au nanoparticles with capping molecules ». *Applied Physics Letters* 81.4 (2002), p. 736–738.

[8] E. C. Dreaden, S. C. Mwakwari, Q. H. Sodji, A. K. Oyelere et M. A. El-Sayed. « Tamoxifen-Poly(ethylene glycol)-Thiol Gold Nanoparticle Conjugates : Enhanced Potency and Selective Delivery for Breast Cancer Treatment ». *Bioconjugate Chemistry* 20.12 (2009). PMID : 19919059, p. 2247–2253.

[9] B. Duncan, B. Kim et V. M. Rotello. « Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems ». *Journal of Controlled Release* 148.1 (2010). 11th European Sumposium on Controlled Drug Delivery, p. 122–127.

[10] D. Pissuwan, S. M. Valenzuela et M. B. Cortie. « Therapeutic possibilities of plasmonically heated gold nanoparticles ». *Trends in Biotechnology* 24.2 (2006), p. 62–67.

[11] A. Rai, A. Prabhune et C. C. Perry. « Antibiotic mediated synthesis of gold nanoparticles with potent antimicrobial activity and their application in antimicrobial coatings ». *J. Mater. Chem.* 20 (32 2010), p. 6789–6798.

[12] J. C. Gifford, J. Bresee, C. J. Carter, G. Wang, R. J. Melander, C. Melander et D. L. Feldheim. « Thiol-modified gold nanoparticles for the inhibition of Mycobacterium smegmatis ». *Chem. Commun.* 50 (100 2014), p. 15860–15863.

[13] X. Li, S. M. Robinson, A. Gupta, K. Saha, Z. Jiang, D. F. Moyano, A. Sahar, M. A. Riley et V. M. Rotello. « Functional Gold Nanoparticles as Potent Antimicrobial Agents against Multi-Drug-Resistant Bacteria ». *ACS Nano* 8.10 (2014). PMID : 25232643, p. 10682–10686.

[14] J. Gottschalck et B. Hammer. « A density functional theory study of the adsorption of sulfur, mercapto, and methylthiolate on Au(111) ». *The Journal of Chemical Physics* 116.2 (2002), p. 784–790.

[15] K. W. Jacobsen, J. K. Norskov et M. J. Puska. « Interatomic interactions in the effective-medium theory ». *Phys. Rev. B* 35 (14 mai 1987), p. 7423–7442.

[16] H. Kondoh, M. Iwasaki, T. Shimada, K. Amemiya, T. Yokoyama, T. Ohta, M. Shimomura et Kono. « Adsorption of Thiolates to Singly Coordinated Sites on Au(111) Evidenced by Photoelectron Diffraction ». *Physical Review Letters* 90.6, 066102 (fév. 2003), p. 066102.

[17] M. Roper, M. Skegg, C. Fisher, J. J. Lee, V. Dhanak, D. Woodruff et Jones. « Atop adsorption site of sulphur head groups in gold-thiolate self-assembled monolayers ». *Chemical Physics Letters* 389 (mai 2004), p. 87–91.

[18] P. Maksymovych, D. C. Sorescu et J. T. Yates. « Methanethiolate Adsorption Site on Au(111) : A Combined STM/DFT Study at the Single-Molecule Level ». *The Journal of Physical Chemistry B* 110.42 (2006). PMID : 17048940, p. 21161–21167.

[19] P. Maksymovych, O. Voznyy, D. Dougherty, D. C. Sorescu et J. T. Yates. « Gold adatom as a key structural component in self-assembled monolayers of organosulfur molecules on Au(111) ». *Progress in Surface Science* 85.5 (2010), p. 206–240.

[20] L. Jung Wook, S. Sang Jun, C. Sung Min et L. Jeewon. « Characterization of a self-assembled monolayer of thiol on a gold surface and the fabrication of a biosensor chip based on surface plasmon resonance for detecting anti-GAD antibody ». *Biosensors and Bioelectronics* 20.7 (2005), p. 1422–1427.

[21] J. L. C. Fajín, F. Teixeira, J. R. B. Gomes et M. N. D. S. Cordeiro. « Effect of van der Waals interactions in the DFT description of self-assembled monolayers of thiols on gold ». *Theoretical Chemistry Accounts* 134.5 (mai 2015), p. 67.

[22] M. C. Vargas, P. Giannozzi, A. Selloni et G. Scoles. « Coverage-Dependent Adsorption of CH3S and (CH3S)2 on Au(111) : A Density Functional Theory Study ». *The Journal of Physical Chemistry B* 105.39 (2001), p. 9509–9513.

[23] M. Vargas et A. Selloni. « Surface Deformation Induced By CH3S adsorption on Au(111) and Cu(111) : A DFT study ». *Revista Mexicana De Fisica* 50 (juin 2004), p. 536–540.

[24] H. Grönbeck, H. Häkkinen et R. Whetten. « Gold-Thiolate Complexes Form a Unique c(4 x 2) Structure on Au(111) ». *The Journal of Physical Chemistry C* 112.41 (2008), p. 15940–15942.

[25] M. Yu, N. Bovet, C. J. Satterley, S. Bengió, K. R. J. Lovelock, P. K. Milligan, R. G. Jones, D. P. Woodruff et V. Dhanak. « True Nature of an Archetypal Self-Assembly System : Mobile Au-Thiolate Species on Au(111) ». *Physical Review Letters* 97.16, 166102 (oct. 2006), p. 166102.

[26] M. Danisman, L. Casalis, G. Bracco et G. Scoles. « Structural Investigation of Monolayers Prepared by Deposition of (CH_3S)2 on the (111) Face of Single-Crystal Gold » (mar. 2003).

[27] J.-G. Zhou, Q. L. Williams et F. Hagelberg. « Headgroup dimerization in methanethiol monolayers on the Au(111) surface : A density functional theory study ». *prb* 76.7, 075408 (août 2007), p. 075408.

[28] A. E. Franke et Pehlke. « Adsorption and diffusion of SCH3 radicals and Au(SCH3)2 complexes on the unreconstructed Au(111) surface in the submonolayer coverage regime ». *prb* 79.23, 235441 (juin 2009), p. 235441.

[29] X. Fan, X. Fang, R. Ran et W. Ming Lau. « Density functional theory study of the adsorption of methanthiol on Au(1 1 1) : Role of gold adatoms ». *Physica E Low-Dimensional Systems and Nanostructures* 59 (mai 2014), p. 248–253.

[30] E. Torres, P. U. Biedermann et A. T. Blumenau. « The role of gold adatoms in self-assembled monolayers of thiol on Au(111) ». *International Journal of Quantum Chemistry* 109 (2009), p. 3466–3472.

[31] F. P. Cometto, P. Paredes-Olivera, V. A. Macagno et E. M. Patrito. « Density Functional Theory Study of the Adsorption of Alkanethiols on Cu(111), Ag(111), and Au(111) in the Low and High Coverage Regimes ». *The Journal of Physical Chemistry B* 109.46 (2005). PMID : 16853824, p. 21737–21748.

[32] X.-L. Fan, P. Xiao, R.-X. Ran et W.-M. Lau. « Self-assembled monolayers of CH3S from the adsorption of CH3SSCH3 on Au(111) ». *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (6 2014), p. 2533–2541.

[33] L. Molina et B. Hammer. « Theoretical study of thiol-induced reconstructions on the Au(111) surface ». *Chemical Physics Letters* 360.3 (2002), p. 264–271.

[34] J. Jia, A. Bendounan, K. Chaouchi et V. A. Esaulov. « Sulfur Interaction with Cu(100) and Cu(111) Surfaces : A Photoemission Study ». *The Journal of Physical Chemistry C* 118.42 (2014), p. 24583–24590.

[35] P. Seema, J. Behler et D. Marx. « Adsorption of Methanethiolate and Atomic Sulfur at the Cu(111) Surface : A Computational Study ». *The Journal of Physical Chemistry C* 0.proofing (0), null.

[36] G.-m. He. « First-principles study of the structure of methanethiolate on Ag(111) ». 74 (déc. 2006).

[37] D. Karhánek, T. Bučko et J. Hafner. « A density-functional study of the adsorption of methane-thiol on the (111) surfaces of the Ni-group metals : II. Vibrational spectroscopy ». *Journal of Physics : Condensed Matter* 22.26 (2010), p. 265006.

[38] H. K. Yourdshahyan, A. M. Zhang et Rappe. « n-alkyl thiol head-group interactions with the Au(111) surface ». *prb* 63.8, 081405 (fév. 2001), p. 081405.

[39] C. Masens, M. Ford et M. Cortie. « The effect of surface symmetry on the adsorption energetics of SCH3 on gold surfaces studied using Density Functional Theory ». *Surface Science* 580.1 (2005), p. 19–29.

[40] D. Grumelli, F. L. Maza, K. Kern, R. C. Salvarezza et P. Carro. « Surface Structure and Chemistry of Alkanethiols on Au(100)-(1 x 1) Substrates ». *The Journal of Physical Chemistry C* 120.1 (2016), p. 291–296.

[41] M. Benoit, N. Tarrat et J. Morillo. « Adsorption energy of small molecules on core–shell Fe@Au nanoparticles : tuning by shell thickness ». *Phys. Chem. Chem. Phys.* 18 (13 2016), p. 9112–9123.

[42] K. Xiangjun, W. Xinqiang et L. Gaobin. « A density functional theory study on the H2S molecule adsorption onto small gold clusters ». *Applied Surface Science* 257.15 (2011), p. 6546–6553.

[43] J. A. Larsson, M. Nolan et J. C. Greer. « Interactions between Thiol Molecular Linkers and the Au13 Nanoparticle ». *The Journal of Physical Chemistry B* 106.23 (2002), p. 5931–5937.

[44] D. Krüger, H. Fuchs, R. Rousseau, D. Marx et M. Parrinello. « Interaction of short-chain alkane thiols and thiolates with small gold clusters : Adsorption structures and energetics ». *The Journal of Chemical Physics* 115.10 (2001), p. 4776–4786.

[45] H. Barron, L. Fernández-Seivane et X. López-Lozano. « Systematic study of the adsorption of thiol molecules on a Au55 nanoparticle ». *physica status solidi (b)* 251.6 (2014), p. 1239–1247.

[46] M. Askerka, D. Pichugina, N. Kuz'menko et A. Shestakov. « Theoretical Prediction of S–H Bond Rupture in Methanethiol upon Interaction with Gold ». *The Journal of Physical Chemistry A* 116.29 (2012). PMID : 22594777, p. 7686–7693.

[47] P. G. Lustemberg, M. L. Martiarena, A. E. Martínez et H. F. Busnengo. « The Reaction Pathways for HSCH3 Adsorption on Au(111) : A Density Functional Theory Study ». *Langmuir* 24.7 (2008). PMID : 18294013, p. 3274–3279.

[48] H. Shi, R. Asahi et C. Stampfl. « Properties of the gold oxides Au_2O_3 and Au_2O : First-principles investigation ». *prb* 75.20, 205125 (mai 2007), p. 205125.

[49] A. Hecq, M. Vandy et M. Hecq. « Determination of Au–O bond energy by glow discharge mass spectrometry ». *The Journal of Chemical Physics* 72.4 (1980), p. 2876–2878.

[50] S. A. C. Carabineiro et B. E. Nieuwenhuys. « Adsorption of small molecules on gold single crystal surfaces ». *Gold Bulletin* 42.4 (déc. 2009), p. 288–301.

[51] L. H. Thomas. « The calculation of atomic fields ». *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* 23.5 (1927), p. 542–548.

[52] T. A. Baker, C. M. Friend et E. Kaxiras. « Effects of chlorine and oxygen coverage on the structure of the Au(111) surface ». *The Journal of Chemical Physics* 130.8 (2009), p. 084701.

[53] L. Ruiqiu, S. Wei, Z. Jinsheng et L. Ming. « Adsorption and dissociation of ammonia on Au(111) surface : A density functional theory study ». *Applied Surface Science* 254.18 (2008), p. 5706–5710.

[54] E. German et I. Efremenko. « Calculation of the activation energies of dissociative oxygen adsorption on the surfaces of rhodium (111) and (110), and gold (111) ». 711 (déc. 2004), p. 159–165.

[55] G.-C. Wang, Y.-H. Zhou et J. Nakamura. « Characterization of methoxy adsorption on some transition metals : A first principles density functional theory study ». *The Journal of Chemical Physics* 122.4 (2005), p. 044707.

[56] D. Kreikemeyer Lorenzo, M. K. Bradley, W. Unterberger, D. A. Duncan, T. J. Lerotholi, J. Robinson et D. P. Woodruff. « The structure of methoxy species on Cu(110) : A combined photoelectron diffraction and density functional theory determination ». *Surface Science* 605 (jan. 2011), p. 193–205.

[57] A. Hussain et S. Shah. « Computational study of complete methanol dehydrogenation on Au(100) and Au(310) surfaces : Dominant role of atomic oxygen ». *Surface Science* 620.Supplement C (2014), p. 30–37.

[58] X.-Y. PANG, B. XING, G.-C. WANG, M. YOSHITADA et N. JUNJI. « Formate Adsorption on Cu(110), Ag(110) and Au(110) Surfaces ». *Acta Physico-Chimica Sinica* 25.7 (15 juil. 2009), p. 1352–1356.

[59] G.-C. Wang, L. Jiang, X.-Y. Pang et J. Nakamura. « Cluster and Periodic DFT Calculations : The Adsorption of Atomic Nitrogen on M(111) (M = Cu, Ag, Au) Surfaces ». *The Journal of Physical Chemistry B* 109.38 (2005). PMID : 16853303, p. 17943–17950.

[60] F. Iori, S. Corni et R. Di Felice. « Unraveling the Interaction between Histidine Side Chain and the Au(111) Surface : A DFT Study ». *The Journal of Physical Chemistry C* 112.35 (2008), p. 13540–13545.

[61] R. C. Hoft, M. J. Ford, A. M. McDonagh et M. B. Cortie. « Adsorption of Amine Compounds on the Au(111) Surface : A Density Functional Study ». *The Journal of Physical Chemistry C* 111.37 (2007), p. 13886–13891.

[62] J. Li, R.-F. Li et G.-C. Wang. « A Systematic Density Functional Theory Study of the C-N Bond Cleavage of Methylamine on Metals ». *The Journal of Physical Chemistry B* 110.29 (2006). PMID : 16854136, p. 14300–14303.

Conclusion générale

Ce travail de thèse a porté sur l'étude des relations entre la morphologie et la stabilité de nano-conjugués AuNP@Amp, formés d'une nanoparticule d'or (AuNP) sur laquelle sont greffées des molécules d'un antibiotique de la famille des β-lactames, l'ampicilline (Amp). Ces travaux de recherche ont pour application principale la lutte contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.

Dans le premier chapitre, nous avons tout d'abord présenté le contexte historique et sociétal dans lequel s'inscrit cette thèse. L'histoire de la théorie microbienne et de l'antibiothérapie a été dépeinte puis le contexte actuel relatif au problème majeur qu'est l'antibiorésistance a été décrit. Dans une seconde partie, les notions de base de biologie des bactéries ont été introduites, permettant ainsi la description des mécanismes biologiques liés à l'antibiothérapie et à l'antibiorésistance. Cette partie se termine avec la présentation des différentes alternatives envisagées à l'heure actuelle par la communauté scientifique pour lutter contre l'antibiorésistance. L'alternative étudiée dans cette thèse, *i.e.* l'utilisation de nanoparticules d'or fonctionnalisées, est introduite dans les deux dernières parties. En effet, la troisième partie traite de l'histoire des nanoparticules de métaux nobles et de leurs propriétés antibactériennes et, dans la quatrième partie, les données de la littérature relatives à la structure et aux propriétés bactéricides du nanoconjugué étudié dans cette thèse sont détaillées.

Dans le second chapitre, après des rappels de chimie quantique, nous avons présenté les bases de l'approche théorique utilisée durant cette thèse. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été introduite, ainsi que son implémentation pour l'étude de systèmes périodiques. Les deux dernières parties de ce chapitre ont été consacrées à la description des méthodes de dynamique moléculaire classique et *abinitio*. Le chapitre se termine sur une brève description des modèles élaborés pour étudier le nano-antibiotique d'intérêt, AuNP@Amp.

Dans le troisième chapitre, les propriétés structurales et énergétiques du nano-antibiotique AuNP@Amp ont été étudiées *via* l'exploration de l'adsorption de l'ampicilline sur les trois facettes de faible indice de Miller des nanoparticules d'or (Au(111), Au(100) et Au(110)) en fonction du taux de couverture de l'antibiotique et de son état de protonation. Le chapitre débute par la présentation des modèles d'étude. Dans les deuxième et troisième parties, les résultats relatifs à l'adsorption d'un monomère

d'ampicilline sur les surfaces d'or en fonction de son taux de couverture sont présentés. Dans les quatrième et cinquième parties sont décrits les résultats relatifs à l'adsorption de dimères d'ampicilline sur les surfaces d'or. Dans la sixième partie, le rôle prépondérant joué par les interactions inter-moléculaires dans la stabilisation des nano-antibiotiques est mis en évidence. Enfin, la dernière partie discute les mécanismes d'actions biologiques envisagés pour ces systèmes hybrides. Les résultas principaux de ce chapitre concernent les interactions intermoléculaires qui se sont révélées très stabilisantes pour des taux de couverture compatibles avec les données expérimentales. Une zone de couverture optimale a été déterminée, dans laquelle la combinaison d'une interaction surface d'or-antibiotiques favorable avec des interactions intermoléculaires hautement stabilisantes peut conduire à une stabilisation globale des nano-antibiotiques. En ce qui concerne le mécanisme d'action du nano-antibiotique, cette étude a confirmé que le site actif de l'antibiotique libre reste exposé au solvant lorsque le taux de couverture en ampicilline augmente. Notons que, dans ce chapitre, les limitations dans le choix de notre modèle dues à l'utilisation de la DFT ont été discutées et la fin du chapitre est consacrée à l'introduction d'une des perspectives de cette thèse, à savoir le développement d'une méthode quantique approximée (DFTB) qui nous permettra de simuler des systèmes plus grands que ceux accessibles en DFT et donc plus proches des conditions réelles, tout en maintenant une description du système au niveau électronique. L'objectif de ces développements est d'aller au-delà de la simple prise en compte des interactions antibiotique/AuNP et antibiotique/antibiotique et d'inclure dans nos calculs les forces induites par la courbure de la nanoparticule, la présence d'atomes sous-coordonnés sur les bords et les coins, ainsi que la présence du solvant, les ions et les molécules environnantes. Ce travail de développement nécessite de disposer d'une base de données adéquate pour paramétrer la méthode.

Dans le chapitre 4, nous présentons l'étude comparative réalisée dans l'optique de la mise en place de cette base de données. Cette étude concerne l'adsorption, sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111) avec ou sans défauts (adatomes), de trois groupements modèles (le méthanethiolate SCH_3, le méthanolate OCH_3 et la méthylamine $NHCH_3$), représentant les groupes fonctionnels principaux des antibiotiques susceptibles de s'adsorber sur de l'or. Après l'introduction des conventions nécessaires à la lecture de ce chapitre, ce dernier débute par la présentation des données de la littérature relatives à l'adsorption des trois groupements modèles sur les surfaces d'or étudiées. Par la suite, les paramètres de simulation sont décrits et la notion de nombre de coordination généralisé (CN), utilisée dans la suite du chapitre, est introduite. Dans la partie suivante, sont présentés les résultats. Les adsorbats localisés sont tout d'abord listés, puis analysés en terme d'énergie, de charge, et de structure. A l'issue de la présentation de ces données, une partie est consacrée à la comparaison du comportement des trois groupements étudiés vis-à-vis de l'adsorption sur les principales facettes d'une AuNP. Enfin, les conclusions de ce chapitre et les perspectives associées sont présentées. Les résultats principaux de ce chapitre concernent tout d'abord la mise en évidence du fait

que l'énergie d'adsorption n'est pas corrélée avec le CN si les interactions de van der Waals sont prises en compte dans les simulations. Ce point nous a permis d'introduire la question de la zone limite d'utilisation d'un modèle prédictif utilisant les CN dès que la contribution de la dispersion devient non négligeable. Nous avons également pu montrer qu'en présence d'adatomes, la prise en compte des forces de van der Waals induit, dans de nombreux cas, des énergies d'adsorption plus favorables pour les sites sur lesquels la molécule peut s'adsorber soit en position bridge, soit en étant liée à un adatome mais dans une configuration où elle est proche de la surface. Au contraire, en l'absence de forces de dispersion, le site d'adsorption le plus favorable est l'adatome seul ou une paire d'adatomes, dans la plupart des cas. Enfin, nous avons montré que les différences d'énergies d'adsorption entre les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ sont relativement faibles, ce qui nous a permis de suggérer que sur des surfaces présentant de nombreux sites sous-coordonnés, l'adsorption de $NHCH_3$ ou OCH_3 peut être non négligeable par comparaison à celle de SCH_3.

La première perspective de ce travail va être de déterminer dans quelles mesures les simulations incluant les forces de van der Waals reproduisent, ou non, l'expérience dans le cas de l'adsorption de petits groupements. En effet, la très grande majorité des calculs étudiant l'adsorption de petites molécules sur des sites sous coordonnés vs des surfaces planes a été réalisée avec des fonctionnelles ne contenant pas de terme non local, les fonctionnelles corrigées étant plus souvent utilisées lorsque les molécules ont une taille plus grande. Il va par conséquent nous falloir déterminer si la prise en compte de ces forces, telle que réalisée durant cette thèse, induit une hiérarchie correcte des minima (remettant en question la vision que nous avions jusque là de l'affinité plus grande de telles molécules pour des atomes sous-coordonnés) ou si cette correction de dispersion induit des artéfacts dans la hiérarchie des minima. La seconde perspective de ce travail consiste à aller vers la simulation de modèles plus complexes *i.e.* plus proches des systèmes réels. Pour cela, la paramétrisation de la méthode quantique approximée va être terminée, la base de données générée durant cette thèse et toute l'étude réalisée dans le cadre de l'adsorption de l'ampicilline sur les différentes surfaces d'or servant de socle de validation de la méthode. Une fois la méthode validée, nous allons dans un premier temps étudier l'adsorption de l'ampicilline sur des nanoparticules d'or en fonction de la taille de ces dernières et une attention très particulière sera portée sur les effets de prise en compte du solvant. La méthode développée nous permettra par la suite de modéliser également l'adsorption d'autres antibiotiques, allant ainsi vers une plus grande compréhension des relations morphologie/stabilité/activité des nano-antibiotiques, indispensable pour permettre des avancées notables dans le domaine du design rationnel de ces systèmes prometteurs dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance.

Ce manuscrit met en lumière les apports des simulations numériques sur un sujet tel que l'optimisation de nanoconjugués. Au delà de la détermination du taux de couverture optimal en terme de stabilité, les calculs permettent de s'assurer de l'orientation du site biologiquement actif des molécules gréffées lorsque celles-ci sont supposées agir

tout en restant adsorbées. De plus, les simulations permettent d'apporter des informations précieuses relatives à la morphologie de la nanoparticule la plus favorable à l'adsorption d'une molécule donnée. Cette thèse, située dans dans le domaine en pleine croissance de la simulation quantique pour les nanobiotechnologies, est destinée à apporter de précieuses informations aux nanobiotechnologues désireux de mettre au point des nanoconjugués améliorés ou nouveaux. Cette approche est très bien décrite dans une revue datant de 2012 (Chem. Soc. Rev., 41, 2256, 2012) :"the question that is now on the agenda is the primary modeling of a nanoparticle with desired properties and the subsequent development of a procedure for the synthesis of a theoretically predicted nanostructure".

Table des figures

1 Illustration non scientifique d'un nanonconjugué 4

2 Molécule d'ampicilline 5

3 Polyèdre de Wulff pour l'or (environ 7 nm de diamètre) 6

4 Schéma représentant le principe de la boite de simulation 6

5 Energies d'adsorption, d'interaction intermoléculaire et d'interaction avec la surface (en eV) en fonction de la concentration en molécule sur la surface (en molécules/$Å^2$). 7

6 Dimères d'ampicilline dans le vide issus de la phase de dynamique moléculaire et de design rationnel (C en vert, O en rouge, N en cyan et S en bleu foncé). 8

7 Structure la plus favorable de celles obtenues pour le dimère sur la surface (C en vert, O en rouge, N en cyan et S en bleu foncé). Le rectangles signalent une interaction de π-stacking et les ronds les quatre liaisons hydrogènes . . . 8

1.1 Une page de l'Arthava-Veda Samitha 16

1.2 Représentation d'une consultation médicale et d'une saignée. Gauche : 480-470 av. JC (Vase Aryballe Peytelle, Musée du Louvre). Droite : vers 1285 (Sloane 2435, British Library de Londres). 16

1.3 Schéma du microscope inventé par Kircher tiré de son «*As Magna Lucis*»[9]. 18

1.4 Reproduction récente du microscope inventé par van Leeuwenhoek [11] . . . 18

1.5 Cafard recouvert du champignon responsable de la Muscardine *Beauveria bassiana*. 19

1.6 Louis Pasteur. Source : Institut Pasteur 20

1.7 Flacon en col de cygne 21

1.8 Bactérie Treponema pallidum (anciennement Spirochaeta pallida) responsable de la Syphilis [20] 22

1.9 Alexander Fleming [23]. 23

1.10 Représentation du sulfonamidochrysoïdine, ou Prontosil (de son nom commercial), premier antibiotique synthétisé en quantité industrielle. 23

1.11 Chronologie non exhaustive de la découverte d'antibiotiques depuis la pénicilline [34]. 26

1.12 Chronologie de l'introduction de quelques antibiotiques, puis de l'apparition des résistances associées. Sources : OMS 28

1.13 Chronologie de l'introduction de quelques antibiotiques, puis de l'apparition des résistances associées [41] 29

1.14 Projection du nombre de morts (en violet) dû aux MDR en 2050 sur la répartition des principales causes de mortalité actuelles par an [42]. 29

1.15 Comparaison des consommations d'antibiotiques par habitant en unités arbitraires. 31

1.16 Arbre phylogénétique du vivant [47] 33

1.17 Schéma des types de morphologie usuellement rencontrés chez les bactéries. . 34

1.18 Schéma d'une bactérie générique présentant les éléments communs à toutes les bactéries [53]. 35

1.19 Schéma d'une membrane cellulaire bactérienne [49] 35

1.20 Exemple de différentes bactéries colorées selon la méthodologie de Gram. . . 37

1.21 Paroi d'une bactérie Gram positive [49] 37

1.22 Paroi d'une bactérie Gram négative [49] 38

1.23 Schéma de la composition de la paroi de peptidoglycanes [35] 38

1.24 Schéma récapitulatif des cinq modes d'action principaux des antibiotiques . 40

1.25 Structure générale des dérivés de la pénicillines, le cycle β-lactame est représenté en rouge, le R représente différents groupements donnant des dérivés de la pénicilline. [35] 40

1.26 Schéma bidimensionnel du réseau formé par les peptidoglycanes. En réalité cette structure est tridimensionelle. 41

1.27 Réaction entre le cycle β-lactame et la transpeptidase [35] 41

1.28 Schématisation de la séquestration des terminaisons peptidiques par la vancomycine [35] 42

1.29 Schématisation de la réplication d'ADN 44

1.30 Réaction d'hydrolyse du cycle β-lactame par l'enzyme β-lactamase 46

1.31 Représentation de la protéine TolC de E. coli en mode ouverte et fermé [79] 47

1.32 Représentation anatomique d'un bactériophage 49

1.33 Guerrier maya sur fond bleu, Colombie. 52

1.34 Coupe de Lycurgue (IVe siècle après J-C), à gauche éclairée de face, à droite éclairée par l'arrière. 52

1.35 Cliché de démonstration des capacités du STM d'IBM en 1989. Atomes de xénon sur substrat de nickel. 53

1.36 Température de fusion de l'or en fonction du diamètre de la particule et du substrat [143] 58

1.37 Surfaces cristallographiques Au(100), Au(110) et Au(111) d'un cristal fcc . . 59

1.38 Polyèdre de Wulff pour une nanoparticule d'or de 7 nm de diamètre (environ 13 000 atomes) 59

1.39 Surface d'or observée de profil (haut) et vue de dessus (bas) pour a) Au(100), b) Au(110) et c) Au(111). Les différentes nuances de bleu permettent une meilleure visualisation des différentes couches d'or. 60

1.40 Représentation chimique de l'ampicilline. Le groupement entouré en rouge est impliqué dans l'activité antibactérienne. 61

1.41 Image TEM de a) AuNP b) AuNP@Amp c) AgNP d) AgNP@Amp [150] . . 62

1.42 Image MET haute résolution de AuNP@Amp. Echelle : a) 50 nm b) 10 nm c) 5 nm [152] 63

1.43 Image MET à émission de champ de nanoparticules d'or (A et B) et d'argent (C et D) conjuguées avec l'ampicilline [152] 64

2.1 Cycle auto-cohérent 93

2.2 Schéma récapitulatif du modèle utilisé 104

2.3 Augmentation du taux de couverture θ par réduction de la taille de la cellule de simulation. 104

3.1 Numérotation des atomes remarquables de la molécule d'ampicilline, utilisée dans la suite de ce manuscrit. 112

3.2 Résumé des différentes configurations obtenues pour l'adsorption de l'ampicilline (avec la fonction acide carboxylique protonée *Amp* ou déprotonée Amp^{depro}) sur les surfaces Au(111), Au(110) et Au(100), tiré de [4]. Dans les rectangles sont indiquées les énergies d'adsorption (en eV), les plus élevées pour chacun des modes apparaissant dans des rectangles rouges. 114

3.3 Isosurface de densité électronique pour Amp^{depro} adsorbée sur la surface Au(100) selon le mode "direct" (isovaleur 0.05 e.Å^{-3}). Les liaisons covalentes avec la surface sont entourées en rouge [4]. 115

3.4 Comparaison des deux modes d'adsorption pour le monomère d'ampicilline *Amp*, à gauche le mode *via* Au-S et Au-N, à droite le mode **mono** *via* Au-N seulement. 117

3.5 Energie d'adsorption E_{ads} (en haut), énergie d'interaction molécule-molécule $E_{int}^{mol-mol}$ (au centre) et énergie d'interaction surface-molécule $E_{int}^{surf-mol}$ (en bas) en fonction du taux de couverture de l'ampicilline (*Amp* à gauche et Amp^{depro} à droite) sur les trois facettes Au(111), Au(110) et Au(100). 119

3.6 Apparition d'une liaison hydrogène entre deux molécules *Amp* entre les taux de couverture 4.867 et 6.489 10^{-3} molécules/Å^2 sur la surface Au(100). En haut : vues de dessus ; En bas : isosurfaces de densité électronique vues de profil. 121

3.7 Apparition de la liaison hydrogène entre deux molécules Amp^{depro} entre les taux de couverture 4.867 et 6.489 10^{-3} molécules/Å^2 sur Au(100). 121

3.8 Distances atomiques (en Å) entre des atomes de *Amp* (S, N3, O1, O2, O3 et O4) et leur atome d'or le plus proche lorsque la molécule est adsorbée sur Au(100), Au(110) et Au(111) en fonction du taux de couverture de l'antibiotique (en 10^{-3}molécules/Å^2). 122

3.9 Distances atomiques (en Å) entre des atomes de Amp^{depro} (S, N3, O1, O2, O3 et O4) et leur atome d'or le plus proche lorsque la molécule est adsorbée sur Au(100), Au(110) et Au(111) en fonction du taux de couverture de l'antibiotique (en 10^{-3}molécules/Å^2). 123

3.10 Vue de dessus de *Amp* adsorbée sur les surface Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture 3.650, 3.304 et 4.496 10^{-3} molécules/Å^2. Les distances Au-O_4 (entourées en rouge) étant respectivement 2.760, 3.717 et 3.226 Å. 126

3.11 Vues de dessus de *Amp* adsorbée sur les surfaces Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture les plus bas (à gauche) et les plus hauts (à droite) à mode d'adsorption équivalent. Sont entourées en rouge les zones de plus grandes variations géométriques. 126

3.12 Vues de dessus de Amp^{depro} adsorbée sur les surfaces Au(100), Au(110), Au(111) pour les taux de couverture les plus bas (à gauche) et les plus hauts (à droite) à mode d'adsorption équivalent. Sont entourées en rouge les zones de plus grandes variations géométriques. 127

3.13 Résumé des configurations à bas et haut taux de couverture du mode direct pour les deux états de protonation de l'ampicilline, ainsi que pour le mode mono 128

3.14 Résumé des configurations de départ des trajectoires de dynamique moléculaire *ab initio* pour le dimère d'ampicilline. Les interactions électrostatiques entre les molécules sont entourées en rouge. Les configurations *b*) *c*) et *d*) présentent des liaisons hydrogènes et la configuration *a*) un π-stacking. . . . 130

3.15 Espace des configurations exploré pour le dimère d'ampicilline exposé selon 6 points de vue différents. 131

3.16 Energies correspondant aux structures extraites de la trajectoire de dynamique moléculaire totale. 132

3.17 Configurations de dimères les plus favorables obtenues en sortie des simulations de dynamique moléculaire *ab initio* et après minimisation à une énergie de cutoff de 400 eV. 132

3.18 Les dimères d'ampicilline α, β, π and β^{depro}. 133

3.19 Adsorption de dimères d'ampicilline sur Au(111), Au(110) et Au(100) (respectivement en haut, au milieu et en bas) et mise en évidence des différents types d'interactions intermoléculaires : liaisons hydrogène (ovales bleus), π-π stacking (carrés bleus) et XH-π stacking (triangles bleus). . 141

3.20 Isosurfaces de densité électronique pour illustrer les liaisons à caractère covalent entre l'atome O4 et la surface Au(110) pour les dimères β et β déprotoné, et l'absence de cette liaison pour la surface Au(111) malgré une distance compatible. En rouge la zone d'interaction entre O4 et la surface, en vert les liaisons Au-O1 et Au-O2 143

4.1 Positions pour les adatomes comme pour les petites molécules sur les surfaces Au(100), Au(110) et Au(111) 150

4.2 Position h-AT pour SCH_3 sur Au(100) 152

4.3 Position h-Br pour SCH_3 sur Au(100) 152

4.4 Position h/h-ABr pour SCH_3 sur Au(100) 152

4.5 Position h-AS pour SCH_3 sur Au(100) 153

4.6 Configuration d'un thiolate lié à un atome d'or optimisé en DFT (VASP - GGA). Les atomes sont représentés via leur sphère de van der Waals. 154

4.7 Illustration des configurations les plus stables de molécule de thiolate sur la surface Au(111) [18]. 157

4.8 Premiers voisins d'un couple d'atomes (entourés en rouge) dans un cristal fcc. Les atomes sont colorés en fonction de leur position par rapport à la surface : bleu > cyan > blanc > saumon > rouge. 163

4.9 Energie d'adsorption E_{ads} en fonction du nombre de coordination généralisé CN pour SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan). 173

4.10 Composante de l'énergie d'adsorption due aux interactions de van der Waals en fonction de la distance entre l'hétéroatome et la surface pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$. 174

4.11 Energie d'adsorption corrigée en fonction du nombre de coordination généralisé 175

4.12 Charge de Bader de la molécule en fonction de CN pour SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan). 176

4.13 Longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au en fonction du nombre de coordination généralisé pour les groupements SCH_3 (bleu), OCH_3 (rouge) et $NHCH_3$ (cyan). 178

4.14 Energie d'adsorption corrigée en fonction des longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ 182

4.15 Energie d'adsorption en fonction des longueurs moyennes des liaisons (S,O,N)-Au pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$ 183

4.16 Angles de tilt entre la liaison (S,O,N)-C et la surface en fonction de la distance entre l'hétéroatome et la surface pour les groupements SCH_3, OCH_3 et $NHCH_3$. 184