



HAL
open science

Étude théorique des interactions entre dérivés du cisplatine et composés soufrés d'intérêt biologique

Thibault Minervini

► **To cite this version:**

Thibault Minervini. Étude théorique des interactions entre dérivés du cisplatine et composés soufrés d'intérêt biologique. Chimie théorique et/ou physique. Université Bourgogne Franche-Comté, 2019. Français. NNT : 2019UBFCD014 . tel-02548600

HAL Id: tel-02548600

<https://theses.hal.science/tel-02548600>

Submitted on 20 Apr 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 DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ
École Doctorale CARNOT PASTEUR

Thèse de Doctorat
Spécialité Chimie

présentée par
THIBAUT MINERVINI

Étude théorique des interactions entre
dérivés du cisplatine et composés soufrés
d'intérêt biologique

Thèse dirigée par
JEAN-EMMANUEL GROETZ

co-encadrée par

MIRONEL ENESCU

BRUNO CARDEY

CHRISTOPHE RAMSEYER

Laboratoire Chrono-Environnement - UMR CNRS 6249

Soutenue le 13 février 2019 devant la commission d'examen

Rapporteurs :	E. Hénon	Professeur, Université de Reims Champagne-Ardenne
	J.-P. Dognon	Chercheur, CEA Saclay
Examineurs :	Ch. Houée-Levin	Professeur, Université de Paris-Sud
	P. Fleurat-Lessard	Professeur, UBFC
	S. Pin	Directeur de recherches CNRS, CEA Saclay
	C. Ramseyer	Professeur, UBFC
	B. Cardey	Maître de Conférences, UBFC
	J.-E. Groetz	Maître de Conférences, UBFC

Remerciements

Après des années de turpitudes scientifiques, nous y voilà enfin ! Il est venu le temps des remerciements. Je peux enfin faire fi des conventions littéraires scientifiques et lâcher tous les gros mots que je veux : goître ! Usufruit ! Métempsychose ! Galimatias ! Borborygmes !

Voilà, ça, c'est fait.

Bon, plus sérieusement... il y a beaucoup de personnes à remercier. Bien des gens ont contribué à cette thèse de manière plus ou moins volontaire, et je tiens à leur rendre hommage. Je pourrais faire une séparation entre les contributeurs "scientifiques" et les contributeurs "moraux", mais en y réfléchissant bien, les aides morales m'ont aidé scientifiquement, et inversement, alors...

Je vais commencer par ces membres du laboratoire, qui sans pour autant être très impliqués dans ma vie ou dans ma thèse, m'ont apporté un environnement de travail amical : indispensable pour mener à bien une thèse en toute sérénité. Ces gens rencontrés la plupart du temps autour d'un repas, d'une grille de mots-croisés ou d'une partie de fléchettes, ont eu une influence non négligeable sur la qualité de mon travail. Je pense par exemple à Ana, Christophe Mavon, $\Phi\Phi$, Estelle, Michel... J'en oublie assurément, je m'en excuse, mais on n'est pas dans l'Illiade, je ne mettrai pas tous les noms. De toute façon, moi, je ne vous oublierai pas.

Il en est d'autres issus du monde universitaire qui ont eu un rôle plus important pour ma thèse : Sarah, sujette de sa majesté et pourvoyeuse de spectres Raman devant l'éternel. Christophe Ramseyer, qui un jour eut la bonté de me relire, et de me suggérer de refaire 100 calculs en six mois si ce n'est moins. Indubitablement, il y a eu un avant et un après. Mille mercis à toi pour ton intervention salutaire, tes bons conseils et ton précieux investissement. Merci aussi à Aymerick pour son travail sur les ruptures cycliques (cité dans les perspectives). Bon vent à toi et à ta carrière, l'ami.

Il me vient ensuite une pensée émue pour Mironel, celui qui a fait entrer la chimie quantique dans ma vie, et avec qui j'aurais adoré finir cette thèse. Le destin en a décidé autrement, tant pis... Je te remercie chaleureusement pour tous tes conseils et te souhaite de bien profiter de ta retraite. On en vient naturellement à celui qui a repris le flambeau : Jean-Emmanuel, le plus célèbre trafiquant d'orange, de miel et d'huile d'olive de nos contrées. Scientifiquement loin de mon sujet, certes, mais le plus impliqué possible, humainement parlant. Merci à toi, Jean. Puis, on en vient à Bruno, Bruno Cardey... Les mots vont me manquer pour pouvoir te remercier à la mesure de tout ce que tu m'as apporté depuis ce stage de L3 : Aucun des inévitables moments difficiles ne pourront altérer les souvenirs de la formidable aventure qu'a été cette thèse avec toi. Un jour, je reviendrai cueillir du raisin à Motey-Besuche, c'est sûr et certain... En attendant, infiniment merci pour tout.

Je conclurai cette phase de remerciements universitaire par celles adressées à des gens un peu à part : les doctorants, stagiaires et autres congénères de la fac, compagnons de galères rencontrés depuis mes tendres années de licence, ou bien au cours de mes pérégrinations doctorales. Je pense évidemment aux artistes du groupe H. Ça fout un petit coup de vieux quand on regarde tout le chemin parcouru depuis la naissance de cette promo 2010-2011 : Antoine, le jeune vieux hipster, fervent fan des histoires de Spartacus et de petits pois. Bruno l'alsacien docteur ès Smileys-sur-les-copies. Nathan et Saad, qui ont eu le bonheur d'enterrer leur vie de garçon, la bise à vos épouses respectives ! Quentin, la terreur des falaises. Rémi, partenaire de choc de la coloc' du terroir... Depuis cette époque reculée, nous en avons rencontré, des gens formidables : Aurianne, Louise, Jade, Rebeka, Norhan, Deborah, Geoffrey, Guillaume, Bastien, Djay, Nicolas, Nicolo, Andreï, Balasz, Joharimanitra Randrianandraina, Daniel, David, Célestin, Chapal... Mentions spéciales pour Timothée, précieux collaborateur (en particulier en ce qui concerne le fromage vivant, le saucisson, le pinard, le whisky et l'informatique) et Mariia, mes glorieux compagnons de bureau... Ça va me donner envie d'acheter une 306, je crois.

Le cas de Nicolas me fait rebondir sur un pan bien garni de ma vie, celui des mauls des rucks et des pichets de bière : le Rugby, messieurs-dames ! Si des déboires médicaux ont écourté l'expérience rugbystique de Nico, il se raconte néanmoins que ses crampons foulent encore, sous mes pieds, les pelouses de France et de Bourgogne... On en vient naturellement à ce petit mec à lunettes qui dit tout le temps "bonsoir"... ce cher, ce très cher Manuel Grivet. Non content d'avoir été un professeur, puis collègue, mémorable, il a ranimé en moi la flamme du Rugby. Ce fut une rencontre fondamentale dans ma vie, bien sûr, puisqu'elle m'a également fait rencontrer tout un tas d'humains épatants, dont la liste est si longue que je ne me hasarderai pas à la commencer, de peur d'oublier quelqu'un : un merci immense à tous ces compagnons de combat du BUC, ainsi qu'aux amis gravitant, ou ayant gravité, autour (Ivan, Margaux, Ludo, Charline, Eléonore, Manu Roy, par exemple...). Merci infiniment à vous tous... Je ferai toutefois un petit aparté sur ceux qui ont partagé rugby et université avec moi, et dont certains sont encore là, envers et contre tous : John, Maxime, Adrien Mortz, Pieds d'or, Florian Roy... tous ces petits filous ont beaucoup contribué à l'homme que je suis aujourd'hui, et je suis sûr que les plus jeunes qui nous ont rejoints depuis pourront en dire de même, maintenant ou plus tard... N'est-ce pas ? Mouthe, Maillard, Barto, Enzo, Duquet, Florian, pour ne citer que vous... Il en est d'autres, que l'on voit moins à Besançon, mais qui ont fait partie de ce que j'appellerai l'ère du Pili-pili. Ces chers Antoine, Ramirou et Rémy... Les deux derniers ont notamment permis le début de mon aventure arboisienne.

La belle transition que voilà ! Dans ce petit bout de Jura arrosé de grand crus, j'ai connu et connais encore une superbe expérience sportive et humaine. Je tiens dès lors à remercier tous

les acteurs, anciens et actuels de l'US Arbois : dirigeants, joueurs, entraîneurs, supporters et autres bénévoles indispensables... Vous donnez envie que l'on mouille le maillot rouge et noir, et que l'on vous écrive les plus beaux résumés de match possibles. Un bonus offensif de mercis à vous tous !

Ceci conclut une grande partie de ces interminables remerciements. À cette occasion, nous allons changer de salle et d'ambiance, et entrer dans un cercle beaucoup plus intime : les amis de très longue date et la famille. Tous ces potes du lycée, voire du collège, voire d'avant... Je pense en particulier à Alex, à qui je souhaite bonne chance et que du bonheur pour sa nouvelle aventure paternelle. Je pense aussi à Élodie, Aurélie, Anne-Lyse, Jo, les Cricris, les Sorlet, pour ne citer qu'eux, car ma bonne étoile sait si ce cercle d'amis est vaste et fourni... Par simple pudeur, je n'écrirai qu'un seul mot pour Solène : amour. Je pourrai écrire plus, et plus poétique, mais il est des sentiments auxquels les mots ne sauraient jamais rendre toute leur grâce. De manière similaire, je ne saurai trouver les bons mots pour remercier suffisamment ma famille... Pour une thèse, un bon cadre professionnel, c'est bien, mais un bon cadre familial, c'est essentiel... Et comment remercier sa famille du reste ? À la Pierre Perret ? Merci à ma maman qui m'a fait si intelligent ? Non, décidément, les mots ne pourront jamais être assez forts... Merci d'être là, tout simplement, et merci d'être vous-mêmes.

Une bouffée d'émotions me vient, alors que mes pensées me mènent vers ma mamie Jeanne. Rien que d'imaginer à quel point elle aurait été fière de moi, j'en ai les larmes aux yeux.

Ce manuscrit lui est bien sûr dédié, à elle ainsi qu'à ces trois personnes qui m'étaient chères, et qui s'en sont allées pendant mes années de thèse.

MJM FQ JB MW

Voilà, sur ces tristes mots, j'ai enfin terminé, il ne me reste qu'à remercier celui qui courageux, lis ces mots, et s'appête à lire ma thèse. Bon chance, comme disent les anglais.

Thibault.

Table des matières

1	Contexte et intérêt biologique	11
1.1	Cisplatine et médicaments anticancéreux	14
1.1.1	Découverte des propriétés d'inhibition de croissance cellulaire et mise sur le marché	14
1.1.2	Mode de fonctionnement	14
1.1.3	Résistance des cellules au cisplatine	25
1.1.4	Effets secondaires du cisplatine	34
1.1.5	Les composés dérivés du cisplatine	38
1.1.6	Objectifs de l'étude	42
2	Méthodologie	45
2.1	Les différents niveaux de théorie en chimie quantique	49
2.1.1	Calculs ab initio : fonctions d'onde à plusieurs électrons	49
2.1.2	Méthode Hartree-Fock	54
2.1.3	Méthode DFT	62
2.1.4	Méthode MP2	68
2.1.5	Méthode ONIOM	73
2.2	Jeux de fonctions de base	77
2.2.1	Choisir un jeu de fonctions de base	77
2.2.2	Les différents types de jeux de fonctions de base	77
2.2.3	Jeux de fonctions de base étendus	79
2.2.4	Représentation des atomes lourds (ECP)	83
2.3	Modèles de solvants	84
2.3.1	Modèles de solvants explicites	84
2.3.2	Modèles de solvants implicites	85
2.3.3	Défauts des modèles de solvants implicites	87
2.4	Obtention et traitement des données thermodynamiques et cinétiques	88
2.4.1	Énergie libre de Gibbs	88
2.4.2	Énergie libre de Gibbs en milieu aqueux	94
2.4.3	Barrières d'énergie libre de Gibbs	95
2.4.4	Protocole	100
2.5	Moyens de calculs utilisés	103
2.6	À propos du matériel utilisé en spectroscopie Raman	103

3	Thiolation du cisplatine par des thiols libres	105
3.1	État des connaissances	110
3.2	Première substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés : réaction de thiolation $T_{1,0}$	112
3.2.1	Influence des ligands attaquants	115
3.2.2	Influence des ligands partants (LL)	116
3.2.3	À propos de l'effet <i>trans</i>	118
3.3	Seconde substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés	120
3.3.1	Deuxième thiolation : réaction $T_{2,0}$	121
3.3.2	Première bidentation : réaction $B_{1,1}$	124
3.3.3	Compétition entre $B_{1,1}$ et $T_{2,0}$	130
3.4	Troisième (réactions $T_{3,0}$, $T_{2,1}$ et $B_{2,1}$) et quatrième (réactions $T_{4,0}$ et $B_{2,2}$) substitutions	130
3.4.1	À propos du remplacement des ligands ammines	130
3.4.2	Les thiolations $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$	131
3.4.3	Première bidentation après deux thiolations : réaction $B_{2,1}$	132
3.4.4	La thiolation après bidentation : réaction $T_{2,1}$	138
3.4.5	Seconde bidentation : réaction $B_{2,2}$	139
3.5	Synthèse	146
3.5.1	Première substitution	146
3.5.2	Seconde substitution	147
3.5.3	Troisième substitution	148
3.5.4	Quatrième substitution	149
3.5.5	Induction d'effet <i>trans</i> et labilité des ligands	150
	Conclusion	155
	Autres projets de recherche et perspectives	158
	Réaction du cisplatine sur systèmes organométalliques soufrés complexes	158
	Saturation du LDL avec du cisplatine	164
	Étude de la rupture cyclique du carboplatine et de l'oxaliplatine	168

Introduction

Depuis la mise sur le marché des sels de platine en tant que médicaments chimiothérapeutiques, un des principaux axes de recherches contre le cancer concerne la compréhension, la limitation, voire l'élimination des effets secondaires et des réactions de résistance liés à ces substances.

Les deux phénomènes sont parfois étroitement liés et bien souvent, les réactions menant à l'un ou à l'autre impliquent des espèces chimiques pratiquement identiques. C'est le cas, par exemple, des réactions entre sels de platine et thiolates, auxquelles nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse.

Les molécules de cisplatine (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), notamment, sont susceptibles d'interférer avec les fonctions thiolates de protéines indispensables au métabolisme cellulaire, mais sont également à même d'être neutralisées par des molécules soufrées responsables de la régulation des métaux lourds au sein de l'organisme.

Les réactions platine-thiolate ont certes déjà été largement étudiées, à l'aide de méthodes *in vivo*, *in vitro* et *in silico*, mais n'ont à ce jour pas été entièrement éclaircies : le rôle de certains thiolates, comme le glutathion, sur la cytotoxicité des sels de platine reste ambigu, et des informations contradictoires apparaissent dans des études expérimentales, notamment quant à la structure des complexes issus de la réaction entre sels de platine et les acides aminés soufrés.

Afin de porter un regard neuf sur ce dernier point en particulier, nous avons produit une étude théorique robuste sur les mécanismes de réaction entre le cisplatine et une sélection de thiolates, à l'aide de méthodes de chimie quantique.

Une telle étude sur des mécanismes aussi complexes pourrait permettre une meilleure compréhension des données expérimentales passées et à venir, mais également d'accroître les connaissances sur le rôle et le comportement des thiolates dans le cadre des traitements chimiothérapeutiques impliquant des sels de platine.

Pour représenter au mieux les structures et pour obtenir les données énergétiques les plus précises possibles, nous avons choisi un niveau de théorie élevé : la méthode de perturbation de Møller-Plesset au degré 2 (MP2) complétée par des jeux de fonctions de base très étendus (bases de Dunning augmentées, sauf pour les atomes métalliques). Cette méthode employée sur des systèmes de cette taille impliquant des temps de calculs relativement longs, il nous a fallu optimiser notre *modus operandi* pour mener tous nos calculs à bien et de façon cohérente.

Dans un premier temps, nous présenterons le contexte biologique de l'étude : le développement

et le mode de fonctionnement du cisplatine et de ses dérivés les plus proches ; les fonctions et la répartition des thiolates dans l'organisme, ainsi que leurs rôles divers dans les mécanismes de cytotoxicité, de développement de résistances et d'effets secondaires lors de traitement à base de cisplatine.

Puis, dans un second chapitre, nous présenterons les méthodes utilisées, depuis le niveau de théorie, jusqu'aux modèles de solvant utilisé, en passant par les jeux de fonctions de base et les justifications des éventuels correctifs utilisés.

Le troisième chapitre sera consacré aux résultats obtenus dans le cadre de notre projet principal : la réactivité du cisplatine et de ses dérivés hydrolysés en présence de thiolates libres. Nous décrirons la compétition entre thiolation et bidentation, ainsi que le rôle crucial joué par l'effet *trans*.

Enfin, le dernier chapitre conclura le manuscrit par une présentation des projets annexes abordés pendant la thèse (notamment l'étude de la réactivité du cisplatine en présence de systèmes organométalliques soufrés) et des perspectives diverses entrevues au cours de tous nos travaux.

1

Contexte de l'étude et intérêt biologique

Avant l'essor du développement et de la production de médicaments de synthèse qu'a connu le XXème siècle, le premier recours contre le cancer était la chirurgie. Une ablation large, telle que préconisée par Halsted à la fin du XIXème siècle, est encore aujourd'hui une solution efficace pour guérir du cancer tout en minimisant les chances de récurrence. Cependant, de telles interventions peuvent se montrer mutilatrices et ne sont pas applicables pour tous les cancers. Des traitements alternatifs firent progressivement leur apparition, notamment après la découverte des rayons X : la première radiothérapie eut lieu en 1896 pour traiter un cancer du sein. Le développement considérable des agents chimiques nocifs apporté par les guerres mondiales n'est certainement pas étranger à la mise au point de la chimiothérapie. Le premier anticancéreux n'est d'ailleurs autre que le gaz moutarde, approuvé par la Food and Drug Administration en 1949. Dès lors, les différents types de traitements connurent d'importantes améliorations. La chimiothérapie en connut une cruciale en 1965, après la parution dans Nature de "Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode" par Rosenberg et ses collaborateurs [1]. Le pouvoir d'inhibition cellulaire par des composés platinés venait d'être mis en évidence.

1 Contexte et intérêt biologique

Table des matières

1.1	Cisplatine et médicaments anticancéreux	14
1.1.1	Découverte des propriétés d'inhibition de croissance cellulaire et mise sur le marché	14
1.1.2	Mode de fonctionnement	14
A)	À propos de la mort cellulaire	15
B)	Les différentes cibles du cisplatine	16
a)	Cible principale : l'ADN	16
b)	Cibles alternatives	18
C)	Cytotoxicité due aux adduits cisplatine-ADN	18
a)	ADN génomique : inhibition de la réplication et de la transcription	18
b)	ADN génomique : influences des mécanismes de réparation	19
c)	ADN génomique : Influence des protéines à groupe HMG	21
d)	ADN génomique : Fixation de protéines sans groupe HMG	21
e)	Téломères	21
f)	Influence des mitochondries	22
D)	Cytotoxicité due à la réaction du cisplatine avec des cibles alternatives	23
a)	Membranes	23
b)	Filaments du cytosquelette	24
c)	Protéines essentielles	24
1.1.3	Résistance des cellules au cisplatine	25
A)	Minimisation de la quantité de lésions létales	26
a)	Réduction de l'accumulation de cisplatine	26
b)	Désactivation du cisplatine cellulaire	27
B)	Minimisation de l'impact des lésions sur l'ADN	30
a)	Captage des ROS	31
b)	Altération des facteurs apoptotiques	32
c)	Influence des mécanismes de réparation de l'ADN	33
d)	Conclusion : résistances intrinsèques	33
1.1.4	Effets secondaires du cisplatine	34

A)	Neurotoxicité	35
B)	Ototoxicité	35
C)	Cardiotoxicité	35
D)	Gastrotoxicité	36
E)	Néphrotoxicité	36
F)	Autres effets secondaires notoires	37
1.1.5	Les composés dérivés du cisplatine	38
A)	Sels de platine	38
B)	Sels de ruthénium	39
C)	Autres composés organométalliques	41
D)	Autres composés anticancéreux	42
1.1.6	Objectifs de l'étude	42

Liste des principales notations et abréviations pour la première partie

Å	Angström ($1 \times 10^{-10}\text{m}$)
AA	Amino Acid ou Acide Aminé
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
BSO	Buthionine SulfOmixine
Cys/CYS	Cystéine
Da	Dalton (unité de masse atomique)
GS	Glutathion déprotoné
GSH	Glutathion (forme réduite du glutathion)
GSSG	Disulfure de Glutathion (forme oxydée du glutathion)
GST	Glutathion S-Transférase
His/HIS	Histidine
HMG	High Mobility Group ou Groupement à Mobilité Élevée
HMGgp	Protéine pourvue d'un (ou plusieurs) groupement(s) de type HMG
MMR	MisMatch Repair ou Réparation des MésAppariements
MPT	Mitochondrial Permeability Transition ou Transition de Perméabilité Mitochondriale
MTs	MetalloThioneins ou MétalloThionéines
NER	Nucleotide Excision Repair ou Réparation par Excision de Nucléotide
ROS	Reactive Oxygen Species ou Espèces Réactives de l'Oxygène
RS[⊖]	Désigne un thiolate quelconque sous sa forme déprotonée
TBP	TATA-Binding Protein

1.1 Cisplatine et médicaments anticancéreux

1.1.1 Découverte des propriétés d'inhibition de croissance cellulaire et mise sur le marché

Au cours d'une étude de l'effet d'un champ électrique sur la division cellulaire de bactéries, Barnett Rosenberg et ses collaborateurs découvrirent que la croissance de la population des bactéries était inhibée, non pas par le champ électrique, mais par les espèces chimiques platinées obtenues par hydrolyse à la surface des électrodes de platine utilisées pour le montage. Ils identifièrent le *cis*-[PtCl₄(NH₃)₂] comme une des espèces responsable de l'inhibition et soulignèrent à l'occasion l'inefficacité de l'espèce *trans*. Par la suite, le *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] fut testé comme anti cancéreux avec succès, sur des souris, puis fut mis sur le marché en 1978 aux États-unis.

1.1.2 Mode de fonctionnement

Les substances anticancéreuses peuvent être classées en deux familles différentes :

- Les antimétabolites (gemcitabine...) qui remplacent des bases azotées dans les brins d'ADN afin d'enrayer la division cellulaire,
- Les agents alkylants (chlorambucile...) qui fixent des groupements alkyles sur les bases puriques de l'ADN, induisant des déformations des brins, ce qui peut entraîner la mort de la cellule par nécrose ou par apoptose.

Bien que dépourvu de groupements alkyles, le cisplatine fait partie de ce second groupe, car fonctionnant exactement sur le même principe.

Le cisplatine pénètre dans la cellule par diffusion passive et par des canaux ioniques, selon des proportions encore indéterminées, avant de pouvoir atteindre sa cible principale : l'ADN. Cependant, le cisplatine est une espèce très réactive et sa cinétique d'entrée dans le noyau est assez lente (~12h entre les premières altérations de membranes et les premiers adduits cisplatine-ADN [2]).

Entre-temps, le cisplatine est susceptible de réagir avec des cibles alternatives, ce qui peut avoir des effets aussi bien positifs que négatifs sur la cytotoxicité.

Nous décrirons ici les différentes voies d'élimination des cellules par le cisplatine, en fonction de ses différentes cibles potentielles. Les mécanismes de résistances éventuels seront décrits ultérieurement.

A) À propos de la mort cellulaire

Le but du cisplatine est d'éliminer les cellules cancéreuses, ou au moins de stopper leur prolifération. Son efficacité est donc reliée à sa cytotoxicité. Avant d'évoquer les raisons de cette cytotoxicité, il convient de définir clairement les différentes façons de tuer une cellule.

On distinguera tout d'abord les cellules sénescents, dont la division cellulaire est stoppée, des cellules mortes, qui sont, elles, détruites par l'organisme par phagocytose. Les deux phénomènes menant à la mort d'une cellule sont la nécrose et l'apoptose, schématisées sur la figure 1. La

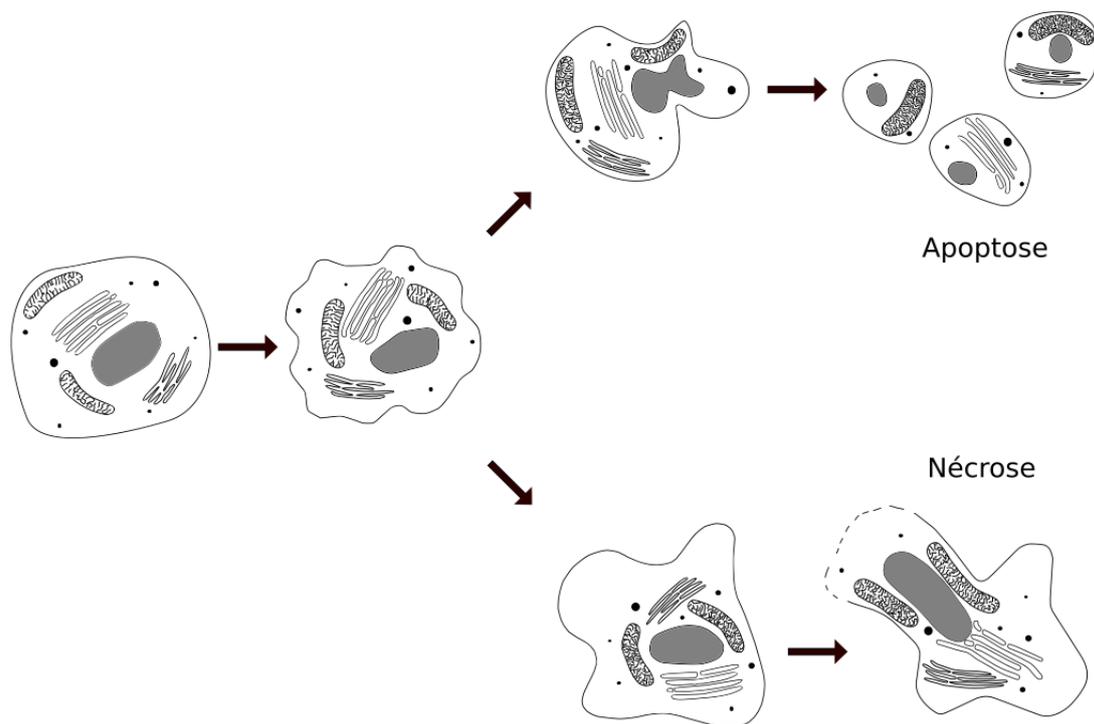


Figure 1 – Nécrose et apoptose : les organelles des cellules apoptotiques sont encore fonctionnelles, ce qui n'est pas le cas des organelles des cellules nécrotiques

distinction doit être faite dans la mesure où, si théoriquement, l'apoptose est le principal mécanisme de mort cellulaire déclenché par le cisplatine (de façon plus ou moins directe), elle est étroitement liée à la nécrose.

Une cellule apoptotique est caractérisée par une membrane contractée et déformée d'abord, puis par un détachement des cellules adjacentes, une destruction programmée du matériel cellulaire vital, puis une fragmentation, et enfin la phagocytose. Il s'agit d'un suicide cellulaire, en quelque sorte.

Une cellule nécrotique subit également des déformations, mais au lieu de se fragmenter, elle subit une rupture membranaire avant d'être phagocytée. La nécrose n'est pas une mort programmée,

c'est une détérioration arrivée à son paroxysme après un arrêt irréversible des fonctions cellulaires.

Une apoptose se déroule en trois étapes : initiation, transition et exécution [3].

- 1- Les signaux déclencheurs de mort cellulaire sont émis à la suite d'une anomalie quelconque, et reçus par les récepteurs adéquats.
- 2- Les signaux sont rassemblés, puis sont modulés par des facteurs qui détermineront l'avenir de la cellule : il s'agit d'un ratio entre des facteurs pro (Bax) et anti-apoptotiques (Bcl-2), les plus nombreux l'emportent.
- 3- Déclenchement de la destruction du contenu cellulaire par des réactions en chaîne (catalysées par les caspases)

Entre l'étape 1 et l'étape 3, le bon déroulement d'une apoptose dépend d'une multitude de réactions qui nécessitent une certaine énergie pour se dérouler. Si le métabolisme de la cellule ne permet pas de déployer suffisamment d'énergie, en particulier en cas d'ATP déficience, l'apoptose cesse et se poursuit en nécrose. Inversement, un processus de nécrose peut être stoppé et changé en apoptose [3, 4].

Ainsi, les concepts de nécrose et d'apoptose seront souvent confondus dans les paragraphes à suivre. Non pas que ces mécanismes soient identiques, mais parce que l'un peut mener à l'autre. C'est d'autant plus le cas en présence de cisplatine, dans la mesure où le médicament exerce une influence non négligeable, entre autres, sur la transmission des signaux, l'expression des facteurs apoptotiques, et le métabolisme des mitochondries qui produisent l'ATP.

B) Les différentes cibles du cisplatine

De toutes les cibles potentielles du cisplatine, à quantités égales, l'ADN est de loin la cible préférentielle (22 adduits par molécule d'ADN, contre 1 pour 1 à 1 pour 1500 molécules de cibles alternatives [5]). En revanche, à proportions réelles, seule 1 à 10% de la quantité initiale de cisplatine forme des adduits avec l'ADN, contre, par exemple, 75-85% sur les protéines [4]. L'ADN et les protéines ne sont toutefois pas les seules cibles possibles.

a) Cible principale : l'ADN

Le cisplatine se fixe sur les bases puriques de l'ADN (Adénine et Guanine) en position N⁷ et favorise des réticulations intrabrin 1,2 ou 1,3, ainsi que des réticulations interbrins (voir schéma 2). Dans le cas où le cisplatine a déjà réagi au préalable avec un élément alternatif, la formation de mono adduits est également possible. Les adduits possibles sont présentés sur la figure 3. Ces différents adduits ont chacun leur potentiel de cytotoxicité. Il est par

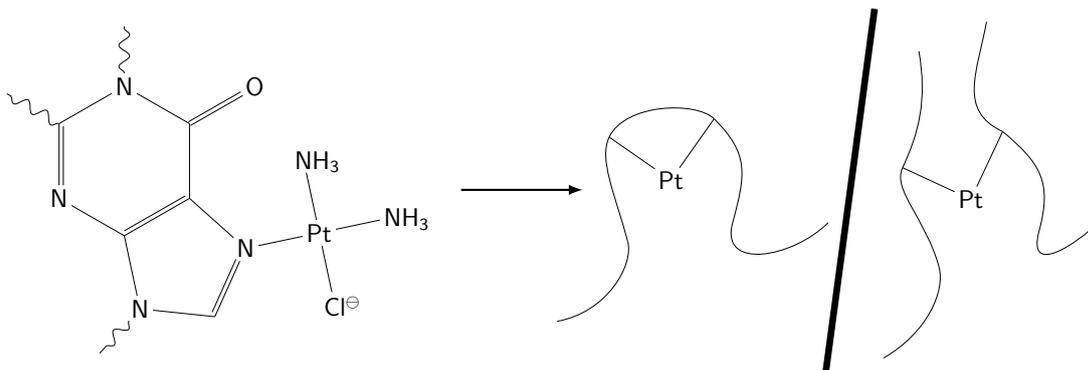


Figure 2 – Interaction du cisplatine avec l'ADN

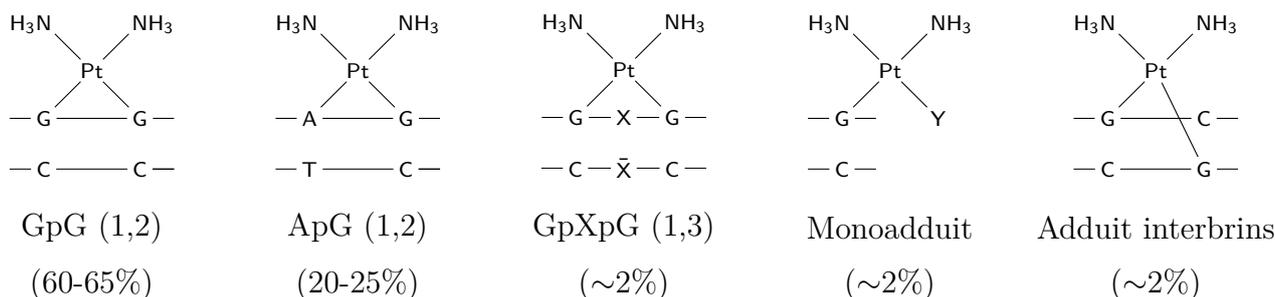


Figure 3 – Les différents adduits cisplatine-ADN (d'après Kelland [6]).

exemple considéré que les monoadduits ont un potentiel cytotoxique moindre par rapport aux autres adduits, d'où l'inefficacité du transplatine [7, 8]. La présence d'un adduit peut aboutir à plusieurs conséquences non exclusives : la déformation des brins d'ADN et l'altération des gènes, ainsi que des produits de leurs expressions respectives. Ces deux effets peuvent influencer la cytotoxicité de l'adduit.

Le cisplatine ne réagit pas exclusivement avec l'ADN génomique : il faut également considérer la possibilité de formation d'adduits sur les télomères, ainsi que sur l'ADN mitochondrial. Les télomères sont les extrémités des chromosomes chez les eukaryotes. Ils sont constitués d'une répétition d'un motif riche en guanine (5'-TTAGGG-3' chez l'être humain) qui constitue une cible de choix pour le cisplatine. Une des fonctions principales des télomères est de limiter le nombre de divisions possibles pour une cellule. Ce nombre étant illimité pour une cellule cancéreuse, la réaction du cisplatine sur les télomères joue probablement un rôle important dans la cytotoxicité.

Quant à l'ADN mitochondrial, dans la mesure où les mitochondries servent en quelque sorte de centrales énergétiques pour les cellules, entre autre, il semble logique de considérer que les adduits de cisplatine sur l'ADN mitochondrial puissent jouer un rôle dans la cytotoxicité du médicament et en particulier pour les cellules cancéreuses, dont la consommation énergétique est souvent élevée.

b) Cibles alternatives

Le cisplatine est susceptible de réagir avec un large spectre de molécules autres que l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Dès son entrée dans la cellule, le cisplatine peut réagir avec les phospholipides et les phosphatidylsérines contenus dans les membranes cellulaires.

Au sein du cytoplasme, le cisplatine est connu pour pouvoir se fixer sur le glutathion, les métallothionéines, l'albumine sérique, l'ubiquitine, la myoglobine, la transferrine, la superoxyde dismutase, le lysozyme et le cytochrome C. La réaction se fait sur les fragments nucléophiles tels que les fragments méthionines, cystéines, histidines, voire thréonines ou tyrosine sur de rares cas [7, 9].

Les influences respectives de ces différentes réactions sur la cytotoxicité du cisplatine sont exposées dans le paragraphe 1.1.3.

C) Cytotoxicité due aux adduits cisplatine-ADN

On peut classer les différentes causes de cytotoxicité due aux adduits cisplatine-ADN en deux catégories : les causes directes et indirectes. D'une part, la lésion de l'ADN par le cisplatine induit directement la cytotoxicité, par mutagénèse ou par déformation/rupture des brins d'ADN. D'autre part, la cytotoxicité peut être induite par l'intervention d'un élément extérieur (en général une protéine, ou un ensemble de protéines) sur les adduits. Comme la présence de ces éléments extérieurs est régulée par les gènes, ces deux catégories peuvent être étroitement liées.

a) ADN génomique : inhibition de la réplication et de la transcription

La capacité du cisplatine à déformer la structure de l'ADN suggère sa capacité à interférer avec le cycle cellulaire résumé sur la figure 4.

Le cisplatine est susceptible d'inhiber la réplication de l'ADN, mais c'est également le cas du transplatine, qui lui, est un anticancéreux inefficace. En toute logique, on peut considérer que l'inhibition de la réplication de l'ADN n'est pas une cause majeure de la cytotoxicité du cisplatine. Par ailleurs, il a été montré que les cellules traitées au cisplatine survivaient à la phase S, et ne stoppaient leur cycle que lors de la phase G₂, de façon temporaire pour une faible quantité de cisplatine administrée. Par conséquent, les adduits cisplatine-ADN ne constituent en rien un obstacle inexpugnable pour la réplication, et peuvent être franchis d'une façon ou d'une autre lors de la transcription, si le nombre de lésions sur l'ADN est insuffisant.

L'arrêt à la phase G₂ suggère que la cellule ne parvient pas à transcrire les gènes nécessaires pour initier la mitose. Le fait qu'il soit temporaire pour de faibles doses de cisplatine laisse supposer que les dégâts sont détectés et qu'un mécanisme stoppe le cycle cellulaire en attendant la

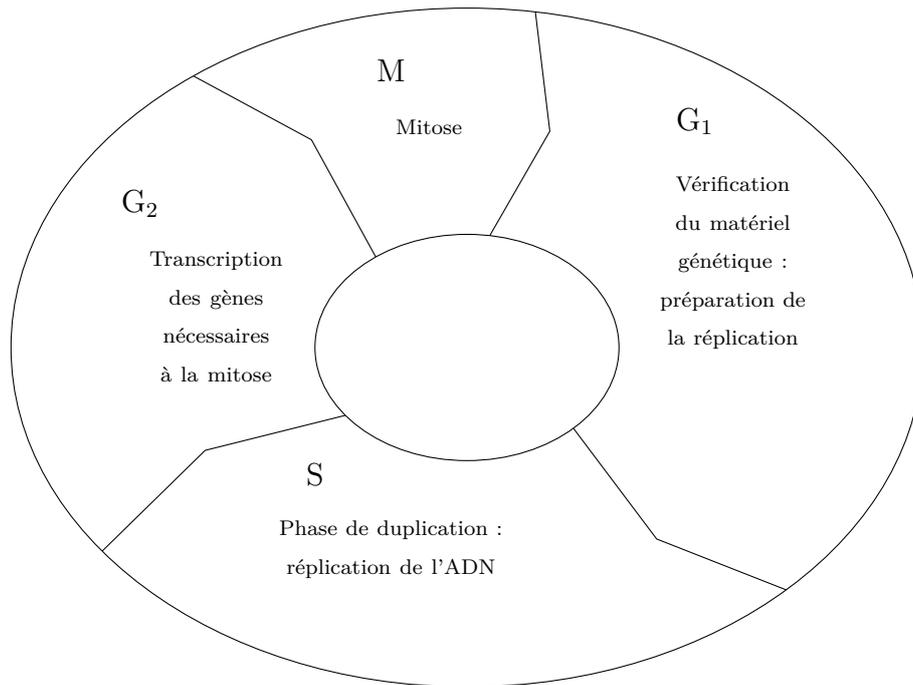


Figure 4 – Le cycle cellulaire

réparation des lésions.

b) ADN génomique : influences des mécanismes de réparation

Parmi tous les mécanismes de défense cellulaire pour limiter les mutations génétiques et les transformations malignes, le procédé NER est un des plus polyvalents. Il s'agit d'un ensemble complexe de protéines, dont le *modus operandi*, ATP dépendant, serait le suivant :

- Reconnaissance d'une lésion, mutation...
- Évaluation des dégâts
- Si les dégâts sont importants, excision du morceau d'ADN incriminé (~ 27-29 paires de bases [4, 6])
- Remplacement du fragment retiré par l'ADN polymérase

Il a été observé que les cellules NER déficientes, de façon innée ou acquise (par mutation d'un des 16 gènes essentiels au procédé [10]) étaient hypersensibles aux traitements par cisplatine [4]. Cela tend à prouver que les protéines NER ont une influence sur la cytotoxicité.

La réparation des lésions sur l'ADN est également assurée par les protéines liées au procédé MMR (MisMatch Repair). Le procédé MMR est grandement impliqué dans la maintenance du génome : son rôle est de contrôler les mutations post-réplication. Ainsi, le MMR n'agit que sur les brins mutés.

Le modèle de modulation de la cytotoxicité du cisplatine par le MMR est présenté sur la figure

5. L'influence peut intervenir de deux façons possibles :

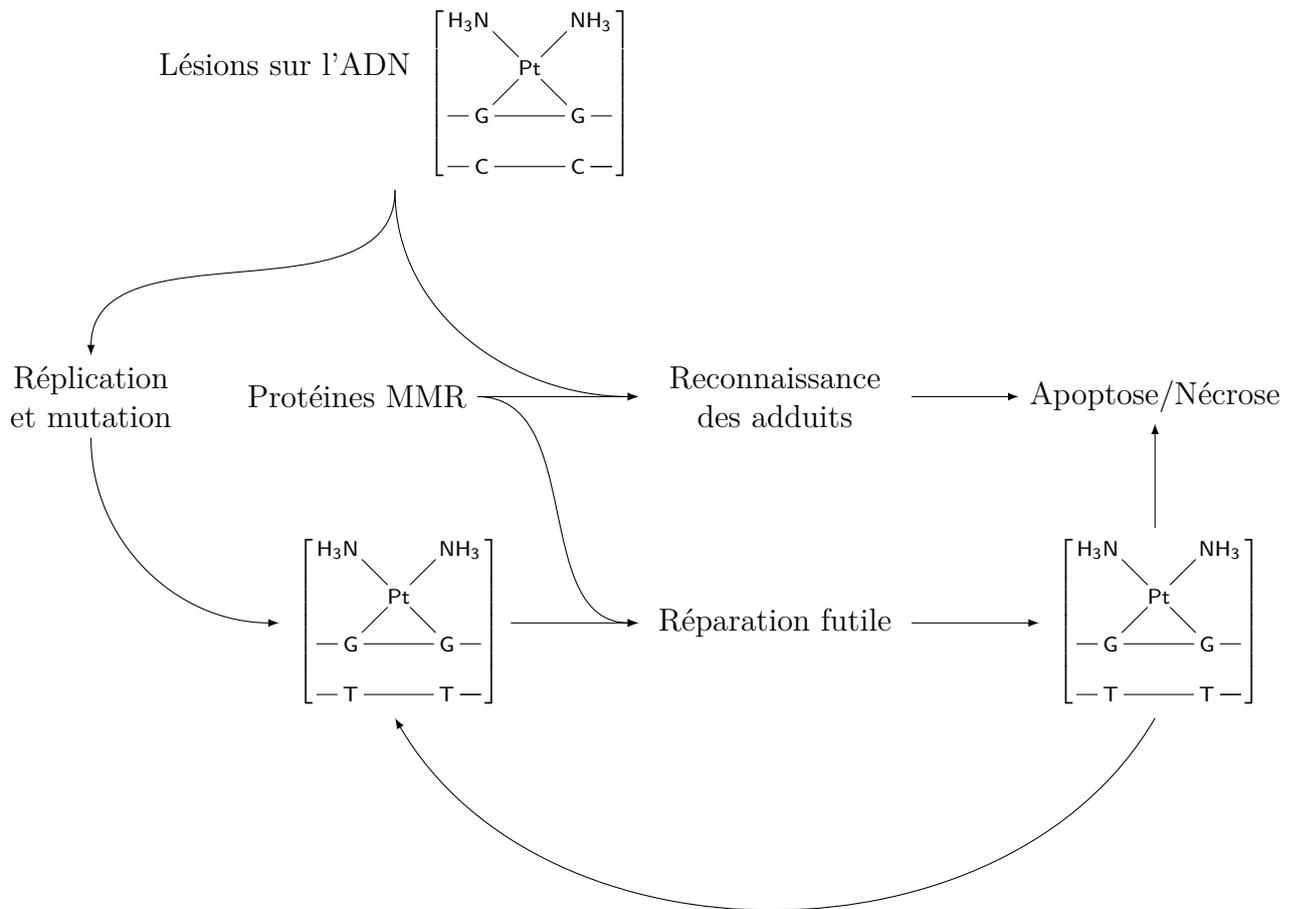


Figure 5 – Mécanisme de MisMatch Repair (MMR). D'après Zamble et al. [11]

- Un adduit de cisplatine provoque, pendant la réplication, une mutation sur le brin lui étant opposé. Le MMR détecte cette mutation, excise le brin muté (au contraire du NER qui lui, excise les deux brins), mais ne fait que remplacer le brin muté par le même brin muté (le mécanisme de synthèse de l'ADN est le même, que ce soit pour la réplication, ou pour le remplacement par NER ou MMR). Cette réparation futile entraînera une nouvelle tentative de remplacement, qui échouera à son tour, et ainsi de suite... La mise en place de ce cycle de réparations inutiles aboutit au déclenchement de plusieurs mécanismes d'apoptose, soit par l'activation de l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) soit en endommageant les mitochondries [4, 10].
- D'autre part, certaines protéines, notamment la Mut-S α impliquées dans le Mismatch Repair, étant susceptibles de réagir avec les adduits GpG [12] et de déclencher directement la mort cellulaire à l'issue d'un mécanisme mal connu, sans forcément passer par

le cycle de réparations futiles [11, 13, 14].

Ces deux chemins ne sont pas exclusifs, mais le premier semble être favorisé dans la mesure où les protéines MMR sont plus réactives vis-à-vis des mutations platinées que des platinations non mutées [11].

c) ADN génomique : Influence des protéines à groupe HMG

Il existe de nombreuses protéines susceptibles de se fixer sur les adduits de cisplatine, et toutes ne sont pas liées aux mécanismes de réparation présentés précédemment. Certaines protéines cellulaires sont pourvues d'un groupement hélice α de 80 AA qui est réactif vis-à-vis de l'ADN, appelé groupe HMG (High Mobility Group). Il apparaît que certaines protéines à groupe HMG (nous utiliserons dès à présent l'abréviation HMGgp) sont réactives vis-à-vis des adduits de cisplatine. Une liste de ces protéines est présentée dans l'article Jamieson et al. [5].

Les HMGgp sont susceptibles d'intervenir dans la cytotoxicité du cisplatine, dans la mesure où elles peuvent être détournées de leurs fonctions vitales pour la cellule en se fixant sur les adduits de cisplatine (hijacking).

Selon le modèle de shielding, proposé en complément du modèle de hijacking, en se fixant sur l'adduit de cisplatine, la HMGgp est susceptible si son rôle n'est pas vital de masquer la lésion au système de réparation NER de l'ADN. Il a été également proposé un modèle de "Repair trigger", selon lequel la fixation d'une HMGgp sur un adduit de cisplatine pourrait "signaler" la lésion au NER [15, 16], ce qui donnerait un peu d'ambiguïté au rôle des HMGgp sur la cytotoxicité du cisplatine. Ces différents modèles pour l'influence des HMGgp sur la cytotoxicité du cisplatine sont non-exclusifs, et sont présentés sur la figure 6.

d) ADN génomique : Fixation de protéines sans groupe HMG

Il existe également des protéines pouvant se fixer sur les adduits de cisplatine, qui ne sont ni des protéines faisant partie de mécanismes de réparation, ni des HMGgp. On peut citer la TATA binding protein (TBP), le facteur de transcription TFIID, et les histones H1. Leur rôle supposé dans la cytotoxicité du cisplatine n'est pas encore établi, mais il est présumé que les mécanismes proposés pour les HMGgp puisse également leur être attribués [5, 10, 11].

e) Télomères

Comme il a été évoqué précédemment, les télomères sont les extrémités des chromosomes, composés de séquences 5'-TTAGGG-3' très attractives pour le cisplatine. Outre leur rôle protecteur et structurel, les télomères jouent un rôle essentiel dans la durée de vie de la cellule.

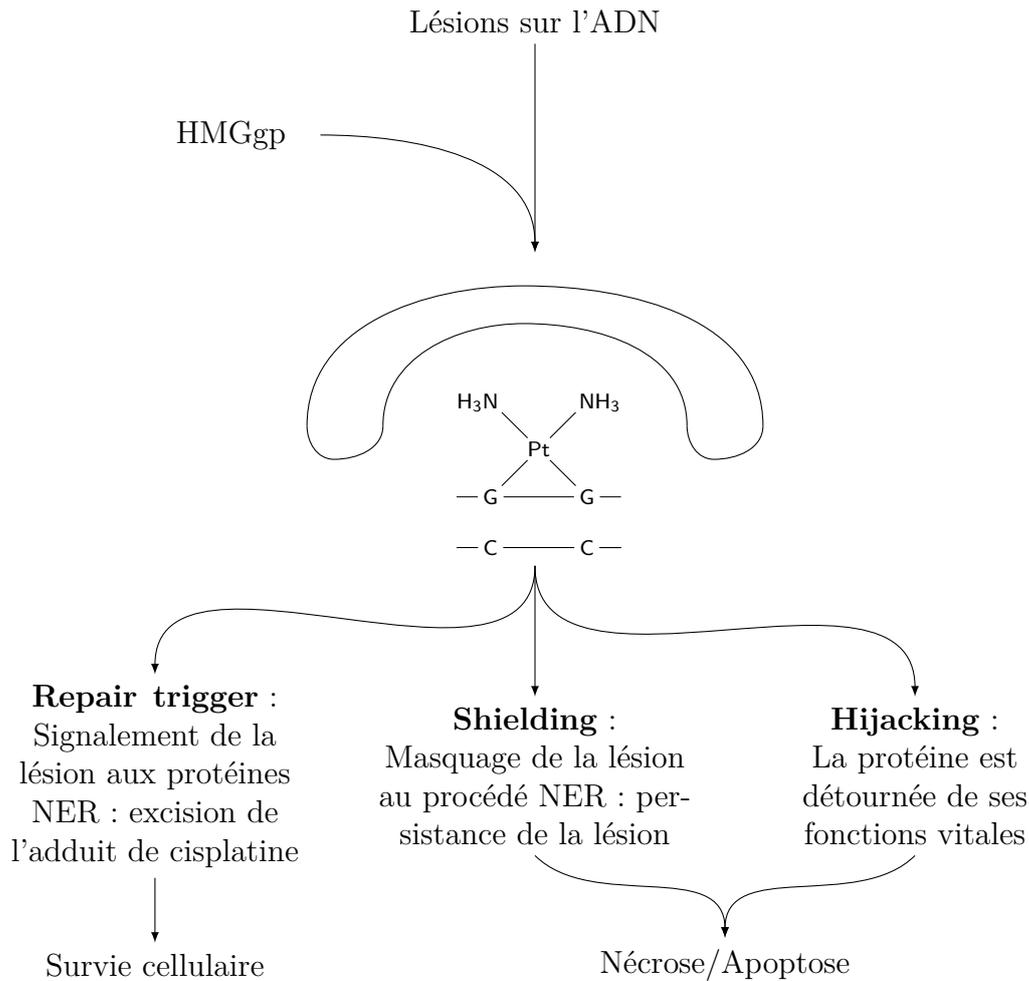


Figure 6 – Influence des protéines à groupe HMG sur la cytotoxicité du cisplatine. D'après Zamble et al. [11]

Les télomères, initialement longs de 5 à 15 kilobases chez l'homme, perdent 50 à 200 paires de bases à chaque division cellulaire [5, 10]. Lorsqu'ils atteignent une longueur de $\sim 4,5$ kilobases (= limite de Hayflick), la division cellulaire cesse, et la cellule devient sénescence.

Dans certains tissus nécessitant une division permanente (par exemple, les couches basales de l'épiderme), les télomères sont régénérés par la télomérase. C'est également le cas des cellules cancéreuses malignes.

En se fixant sur les télomères, le cisplatine serait capable d'inhiber l'action de la télomérase, et d'induire un raccourcissement des télomères fatal à la cellule. Il est intéressant de noter qu'une faible quantité de cisplatine suffirait pour affecter sérieusement les télomères, puisque le mécanisme NER ne peut les régénérer [5, 10, 11].

f) Influence des mitochondries

Les mitochondries sont isolées du cytoplasme par une double barrière membranaire (externe et

interne) au niveau desquelles sont opérés des échanges d'ions, de protéines et de solutés [17,18]. Dans des conditions physiologiques normales, un potentiel électrochimique élevé est maintenu au niveau de la membrane interne.

Ce potentiel induit un gradient électrochimique intermembranaire noté $\Delta\Psi_m$ [19,20] nécessaire aux conditions métaboliques de la mitochondrie [17].

Les lésions sur l'ADN, notamment celles provoquées par le cisplatine, peuvent induire des signaux chimiques, par exemple, des espèces réactives oxygénées (ROS). Au niveau de la mitochondrie, ces signaux peuvent déclencher la transition de perméabilité mitochondriale (MPT) [4, 10, 17, 18]. Ce phénomène correspond à une ouverture rapide de pores de tailles variables au sein de la membrane interne de la mitochondrie. Le potentiel de la membrane interne s'effondre alors, la mitochondrie gonfle, des ROS, ainsi que divers signaux pro-apoptotiques (cytochrome C, procaspase-9...) sont libérés [2, 4, 10, 17, 18]. De cette manière, les adduits de cisplatine sont susceptibles de déclencher une mort cellulaire par l'intermédiaire des mitochondries.

Par ailleurs, le cisplatine peut se fixer sur l'ADN mitochondrial. L'ADN mitochondrial est plus réactif que l'ADN génomique vis-à-vis du cisplatine, car il est dépourvu d'histones [2, 5], d'une part, et d'autre part, puisqu'à l'instar des télomères, l'ADN mitochondrial n'est pas protégé par le NER [21,22]. Les dégâts provoqués par le cisplatine sur l'ADN mitochondrial sont donc susceptibles de provoquer la MPT, et de contribuer à la cytotoxicité du cisplatine [5].

D) Cytotoxicité due à la réaction du cisplatine avec des cibles alternatives

Comme nous l'avons vu, les adduits de cisplatine sont à l'origine d'un certain nombre de sources de cytotoxicité. Cependant, et nous l'avons également vu, une part très importante du cisplatine ne réagit pas avec l'ADN. Les effets induits par les réactions entre le cisplatine et ces cibles alternatives, potentiellement cytotoxiques, ne sont certainement pas à négliger. Nous détaillerons ici quelques effets cytotoxiques provoqués par des réactions entre le cisplatine et d'autres composés cellulaires que les brins d'ADN.

a) Membranes

En traversant la membrane cellulaire par diffusion passive, le cisplatine est susceptible de réagir avec des phospholipides [23] et des phosphatidylsérines [24]. Or, ces espèces jouent un rôle important pour les cellules, telles les transmissions transmembranaires de signaux.

Un des modèles de cytotoxicité, proposé par Bose et al. en 1995, suggère le déclenchement de la mort cellulaire via l'hydrolyse de la sphingomyéline, provoquée par la réaction entre le

cisplatine et les phospholipides au sein de la membrane. Le processus libérerait des signaux pro-apoptotiques (Bax, $\text{Ca}^{2\oplus}$, des ROS...) susceptibles de déclencher l'apoptose par l'intermédiaire des mitochondries, selon le mécanisme expliqué précédemment [4, 25].

Un autre modèle, déclenché par l'activation du récepteur Fas à la surface de la membrane, suggère un déclenchement d'apoptose sans passer par le mécanisme mitochondrial [4].

b) Filaments du cytosquelette

Le cytosquelette joue un rôle structurel et mécanique dans les cellules. Le cytosquelette est formé de biopolymères pourvus de sites nucléophiles qui sont des cibles de choix pour le cisplatine. La réaction entre le cisplatine et les filaments de cytosquelette provoque des déformations structurelles sur les cellules, et pourrait bien être impliquée dans la cytotoxicité [26].

c) Protéines essentielles

Tout comme les adduits de cisplatine sont susceptibles de détourner des protéines de leurs fonctions vitales, le cisplatine sous sa forme libre peut potentiellement réagir avec des protéines, les empêchant ainsi de remplir leur rôle. Cette variante du modèle de hijacking pourrait contribuer de façon notable à la cytotoxicité du cisplatine. Parmi ces protéines, on peut citer l'exemple de la télomérase, enzyme responsable de la reconstruction des télomères. En plus de se fixer sur les télomères, comme nous l'avons évoqué précédemment, le cisplatine peut directement interférer avec la télomérase [10, 11], et ainsi interrompre la régénération anormale des télomères.

Il a aussi été montré que le cisplatine pouvait réagir avec l'ubiquitine au niveau de ses fragments méthionine et histidine [27]. L'ubiquitine est une petite protéine compacte pesant 8565 Da [10, 27] d'importance cruciale dans de nombreux procédés cellulaires, notamment en régulant les protéines à courte durée de vie [10].

Bose et divers collaborateurs ont rapporté que le cisplatine pouvait réagir avec l'ADN polymérase-I, au niveau des domaines Zn-finger [28–31], en particulier sur les motifs C_4 et C_3H_1 [31–33]¹ (voir Figure 7). La réaction entre cisplatine et domaines Zn-finger aboutit à une lente substitution du zinc par le platine [28–34]. Les protéines à domaines Zn-finger sont impliquées dans de très nombreux processus cellulaires dont la dégradation des protéines via l'ubiquitine, la transmission de signaux chimiques, la réparation de l'ADN [35, 36] et particulièrement sa synthèse, notamment en ce qui concerne l'ADN polymérase I. En perturbant les domaines Zn-finger de

1. Par exemple, la protéine sp1 que nous évoquerons dans le paragraphe "Minimisation de la quantité de lésions létales" pour son rôle dans la régulation des canaux CRT1 possède des domaines zinc-finger C_2H_2 , et est très faiblement réactive vis-à-vis du cisplatine [33]

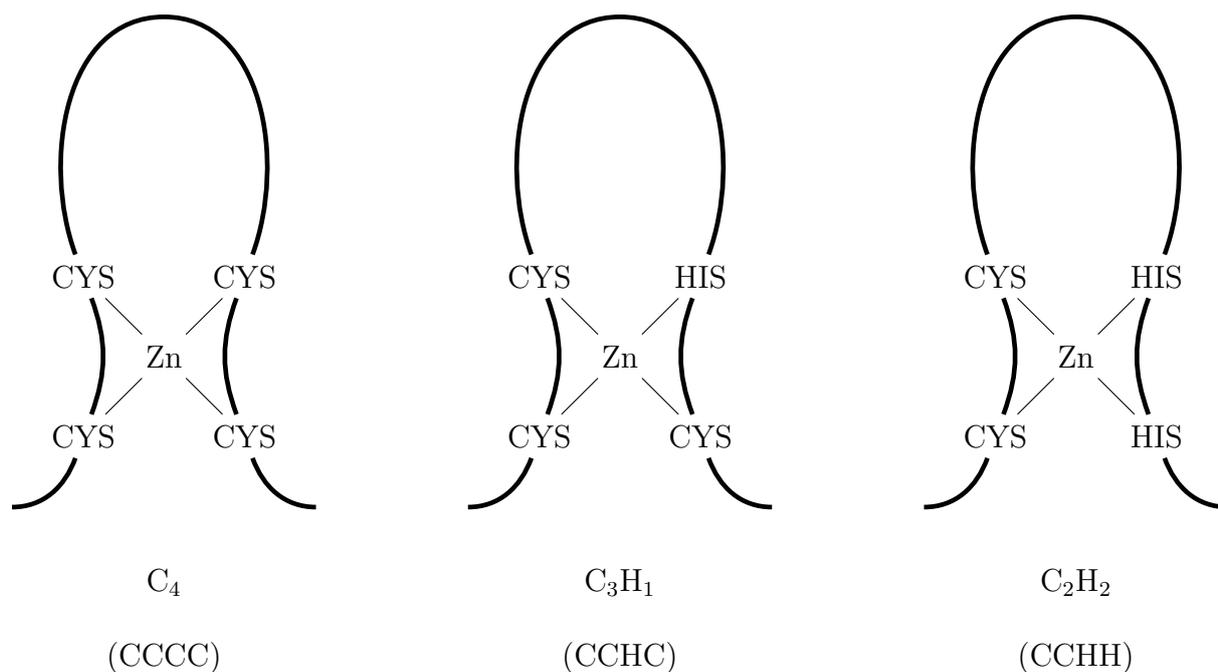


Figure 7 – Différentes formes de domaines Zn-finger

l'ADN polymérase I, le cisplatine induirait une inhibition cytotoxique de la réplication [29, 31]. Le cisplatine est également susceptible de réagir avec le site réactif (cystéine) de la protéine Hsp90, et ainsi de perturber son action de protéine chaperon. Les protéines chaperons ayant pour but de protéger les protéines cellulaires du stress oxydatif induit, par exemple, par les émissions de ROS dues aux lésions sur l'ADN, la réaction entre cisplatine et Hsp90 pourrait augmenter les dégâts causés par les ROS et ainsi favoriser la cytotoxicité du cisplatine [4, 37]. Par ailleurs, le cisplatine peut interagir avec l'albumine sérique humaine (HSA) [9, 27, 38, 39], au niveau de ses fragments méthionine et cystéine. Les adduits de cisplatine sur la HSA sont suspectés de jouer un rôle important sur l'activité du cisplatine, dans la mesure où un effet anti cancéreux a été trouvé aux complexes cisplatine-HSA [27, 38], moindre par rapport à celui du cisplatine seul, mais avec moins d'effets secondaires. Il a été montré également que les patients avec un faible taux de HSA réagissaient moins bien aux traitements basés sur le cisplatine. Cette liste d'exemples n'est pas exhaustive, mais en résumé : chaque réaction cisplatine-protéine est susceptible d'affecter la cytotoxicité à sa façon, et pas forcément de façon favorable au traitement. Il existe de nombreuses preuves que les réactions entre le cisplatine et des protéines sont associées à des effets secondaires importants et/ou des mécanismes de résistance.

1.1.3 Résistance des cellules au cisplatine

Le cisplatine est certes l'un des composés anticancéreux les plus utilisés, mais son efficacité est fortement limitée par le développement quasi-inévitable de résistance. Un premier contact

de l'organisme avec le cisplatine peut conduire rapidement à une augmentation de 50 à 200 % de la résistance des cellules au cisplatine. Cette résistance serait suffisante pour expliquer l'échec d'un traitement ultérieur [40]. La résistance au cisplatine est un phénomène complexe, influencé par des mécanismes parfois non-indépendants pouvant interférer avec la cytotoxicité à n'importe quel stade, depuis l'entrée dans la cellule, jusqu'au déclenchement de l'apoptose [41]. Ces mécanismes peuvent se classer en deux catégories :

- Les mécanismes qui interfèrent avec la formation de lésions létales du cisplatine sur l'ADN.
- Les mécanismes qui minimisent l'impact de ces lésions sur le fonctionnement de la cellule.

Au cours des paragraphes suivants, nous détaillerons les principes de quelques-uns de ces différents mécanismes, en particulier leur façon de se mettre en place après la mise en contact de l'organisme avec le cisplatine.

A) Minimisation de la quantité de lésions létales

La quantité d'adduits cisplatine-ADN formés peut être minimisée de deux façons distinctes :

- En minimisant l'accumulation de cisplatine au sein de la cellule, soit en minimisant l'afflux, soit en augmentant le reflux.
- En désactivant le cisplatine accumulé.

Bien sûr, ces deux mécanismes de résistance ne sont pas exclusifs.

a) Réduction de l'accumulation de cisplatine

L'accumulation de cisplatine dans une cellule résistante peut être 2 à 4 fois moins importante qu'au sein d'une cellule non-résistante. Les raisons de cette perturbation sont plus communément attribuées à une réduction de l'afflux, qu'à une augmentation du reflux [4].

Le processus d'afflux/reflux du cisplatine dans son ensemble n'est toujours pas éclairci, mais certains canaux ioniques par lesquels le cisplatine pourrait pénétrer dans la cellule, ou en sortir, semblent directement impliqués dans les mécanismes de réduction d'accumulation. Dans un premier temps, nous allons donner l'exemple des canaux CRT1.

Les canaux CRT1 sont composés de trois protéines transmembranaires de 190 AA, disposant de trois méthionines disposées en anneaux, à chacune de leurs deux extrémités. Ces canaux jouent un rôle dans le transport du cuivre, et seraient également impliqués dans le transport du cisplatine [42].

L'expression de ces canaux est régulée entre autres par la protéine zinc-finger Sp1, en mesurant le taux de cuivre présent dans la cellule. Au cours d'un traitement par cisplatine, le platine

entrerait alors en compétition avec le cuivre au niveau des canaux CRT1, entraînant une baisse du taux de cuivre au sein de la cellule [40,41], et donc une sous-expression des CRT1, coupant ainsi une voie d'accès pour le cisplatine, et provoquant une diminution de l'accumulation au sein de la cellule [41]. Il existe d'autres protéines transmembranaires impliquées à la fois dans l'afflux du cuivre et celui du platine, notamment CRT2, dont le rôle dans le mécanisme de résistance est encore mal connu [41].

Les mécanismes de reflux connus pour le cisplatine sont en majorité ATP-dépendants. C'est le cas des protéines ATP7A et ATP7B, dont la surexpression et la résistance au cisplatine ont été mises en corrélation, de même que les transporteurs MRP et cMOAT [43–45]. En outre, il existe des transporteurs, comme la pompe (ATP dépendante également) d'export glutathion S-conjugué ou pompe GS-X. La surexpression des pompes GS-X a pu être observée sur certaines souches de cellules résistantes [46]. Ces pompes contribueraient à l'inhibition d'accumulation en évacuant le cisplatine désactivé par le glutathion [46–49].

b) Désactivation du cisplatine cellulaire

L'inhibition de l'accumulation du cisplatine en milieu cellulaire n'affecte en rien sa capacité à réagir avec ces cibles cytotoxiques, une fois qu'il a pénétré dans la cellule [14].

C'est à cette échelle-là qu'intervient un second mécanisme de résistance, consistant à la désactivation du cisplatine intracellulaire. Nous l'avons vu, le cisplatine peut réagir avec des protéines du cytoplasme, et les détourner de leur rôle, éventuellement crucial, pour la cellule. Cependant, il peut également réagir avec des molécules dont le rôle est justement de désactiver des espèces toxiques pour l'organisme : ROS, métaux lourds... Parmi ces espèces protectrices, les plus connues sont les métallothionéines (MTs) et le glutathion (GSH).

Les métallothionéines (de MT-1 à MT-4 chez l'humain) sont de petites protéines (61-68 AA) riches en soufre et en métaux ($\sim 10\%$ de la masse totale, pour l'un et l'autre) [7, 50, 51]. Les métallothionéines sont formées de deux domaines indépendants composés de cystéines et de métaux agencés en clusters (figure 8) : le domaine α ($M_4^{\text{II}}(\text{S}_{\text{CYS}})_{11}$) et le domaine β ($M_3^{\text{II}}(\text{S}_{\text{CYS}})_9$).

Les fonctions thiolates entourant les métaux M sont des cibles attrayantes pour le cisplatine. Une étude produite sur des rats a montré que dans le foie et dans les reins, environ 25% du cisplatine injecté réagissait avec les MTs, pour seulement 1% sur l'ADN [52].

Les MTs et le cisplatine réagissent par échange métallique catalysé [53–55]. Les métaux présents sur les domaines α et β sont remplacés progressivement, de façon partielle ou complète, selon une cinétique dépendant de la nature des métaux initialement présents [7] (voir Figure 9).

En présence de cisplatine, un mélange d'espèces incomplètement caractérisées est obtenu, avec

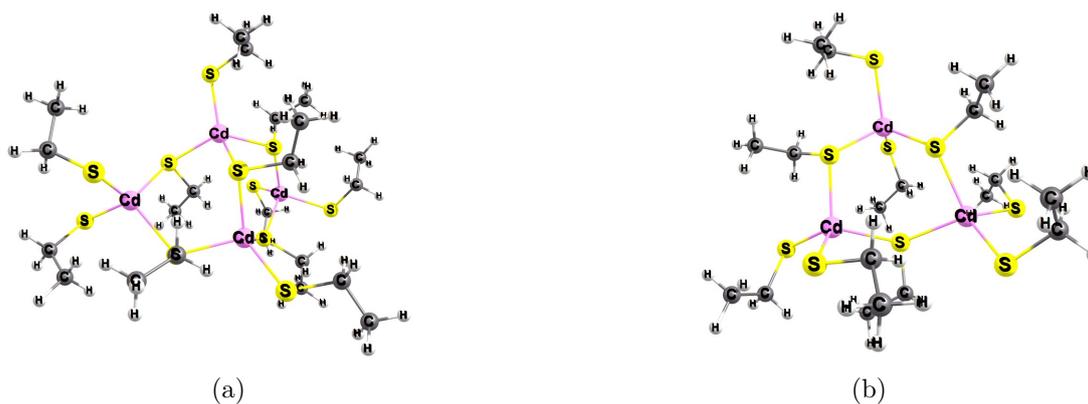


Figure 8 – Structures simplifiées des domaines α (a) et β (b) des métallothionéines

notamment une large part d'oligomères ($MT - S_{CYS} - Pt - S'_{CYS} - MT'$), mais aussi la présence de liaisons $MT - S_{MET} - Pt$ [7].

Knipp et al. ont suggéré que la structure des clusters est assez souple pour contenir des structures carrées planes autour d'atomes de platine, au lieu des structures tétraédriques autour du zinc ou du cadmium [7].

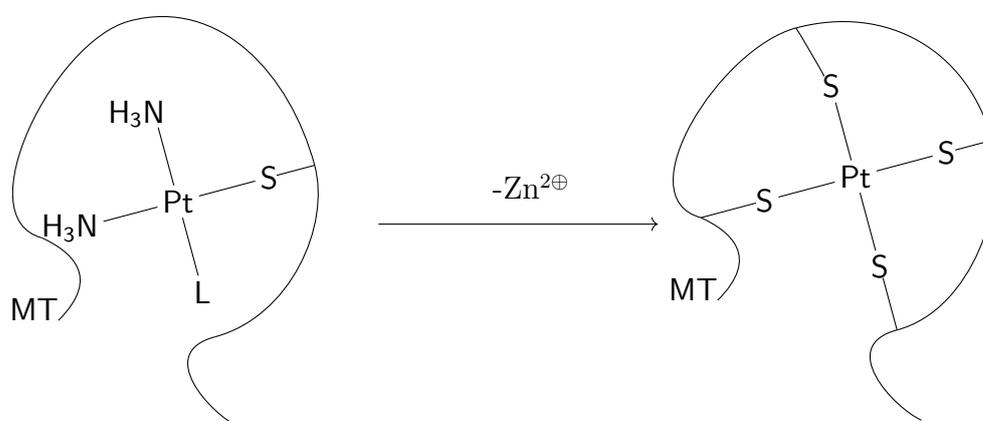


Figure 9 – Réaction simplifiée entre le cisplatine et une métallothionéine avec remplacement complet des ligands

Le relargage des métaux initiaux pourrait jouer un rôle important dans le développement d'un mécanisme de résistance, dans la mesure où les Zn^{II} libres peuvent activer le facteur de transcription MTF-1. Ces facteurs contribuent largement à la transcription des gènes *mt1* et *mt2*, exprimant les métallothionéines MT-1 et MT-2. Ainsi, plus les MTs piégeront de cisplatine, plus elles relargueront des Zn^{II} , et plus de MTs seront synthétisés (voir Figure 10). On aboutit à une augmentation de la désactivation du cisplatine cellulaire. En outre, MTF-1 est un facteur de transcription également responsable de la stimulation de la synthèse du glutathion [7].

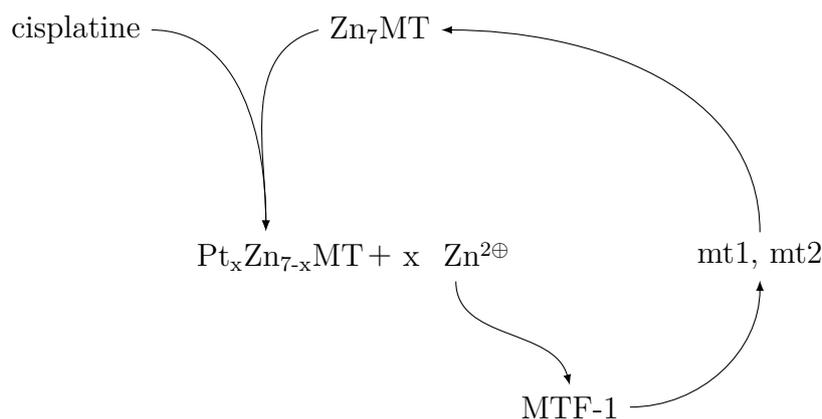


Figure 10 – Mécanisme proposé pour l'acquisition de résistance au cisplatine par surexpression des métallothionéines

Ce dernier est un tripeptide (γ -glutamylcysteinylglycine) présent en très grande quantité dans les cellules (0.5-10 mM contre ~ 1 -2 mM pour les MTs [7]). Les MTs sont toutefois considérées comme 50 fois plus réactives que les GSH vis-à-vis du cisplatine, et conduiraient à une résistance 4 fois supérieure [56, 57]. Comme les MTs, le GSH joue un rôle dans le maintien de l'équilibre redox de la cellule, dans la protection contre les ROS, et l'élimination des xénobiotiques. Mais il joue également un rôle de réservoir à cystéine, de régulateur de la concentration intracellulaire en $\text{Ca}^{2\oplus}$ et de l'expression des gènes. En outre, il est impliqué dans le mécanisme apoptotique mitochondrial [58].

Le glutathion est réparti entre l'ensemble cytosol-noyau (85-90%), les mitochondries (10-12%) et le réticulum endoplasmique (~ 1 -3%). On peut le retrouver sous forme réduite (GSH, maintenu sous sa forme thiol par l'enzyme glutathion disulfide réductase) ou sous sa forme oxydée (GSSG : un dimère de GSH déprotonés, et assemblés par pont disulfure). Le ratio GSH/GSSG est au-delà de 100 en conditions physiologiques, mais peut chuter entre 10 et 1 en condition de stress oxydant [58].

Le glutathion peut réagir avec le cisplatine sous sa forme réduite de façon spontanée, ou catalysée à l'aide de la glutathion-S transférase (GST) (voir Figure 11) [2, 4, 59].

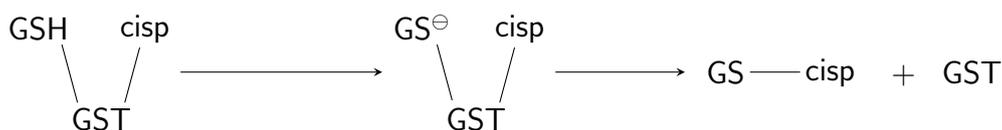


Figure 11 – Schéma simplifié de la catalyse de la réaction GSH-cisplatine par la GST

Une fois assemblés, les adduits GS-cisplatine sont évacués de la cellule par exocytose ou via les pompes GS-X évoquées précédemment. Le schéma global proposé pour la réaction entre le cisplatine et le glutathion est présenté sur la figure 12.

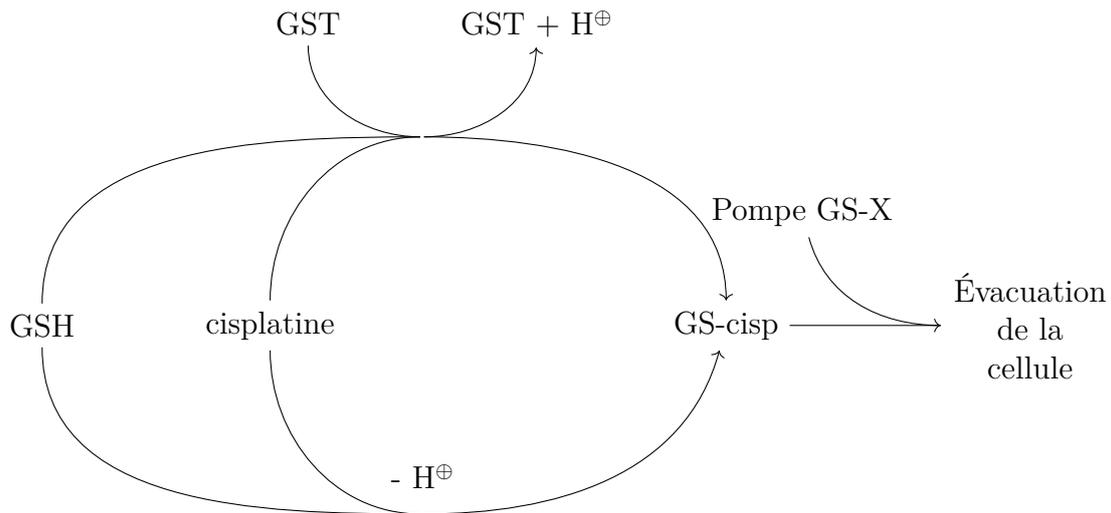


Figure 12 – Schéma simplifié de la désactivation du cisplatine par le glutathion (GSH) et la glutathion S-Transférase (GST)

Par ailleurs, le glutathion étant présent au sein du noyau, une réaction avec les monoadduits cisplatine-ADN est également envisageable, empêchant la formation de potentiels biadduits bien plus cytotoxiques (voir Figure 3) [8]. On peut considérer que les monoadduits cisplatine-glutathion sont donc désactivés vis-à-vis de l'ADN, étant donné qu'ils ne pourront pas former de biadduits GpG, ApG ou GpXpG. Cependant, une réaction avec une cible alternative est toujours envisageable. Le platine est en revanche plus sûrement désactivé par les MTs, car "enterré" dans les clusters de cystéine [7].

De façon comparable aux MTs, une exposition au cisplatine entraîne une augmentation de la concentration cellulaire en GSH [7]. En outre, un phénotype de résistance est souvent corrélé à une haute concentration de GSH (10 mM) : une forte présence de fragments $GS - Pt - SG$ au sein de cellules cancéreuses a ainsi pu être observée [4]. Cependant, Volckova et al. ont observé que l'administration couplée de cisplatine et de glutathion augmentait l'efficacité du cisplatine, sans qu'une explication claire puisse être donnée [60].

Les MTs, comme le GSH, peuvent tous deux intervenir dans la minimisation de l'impact des lésions sur l'ADN, de par leur rôle protecteur vis-à-vis des ROS produits par les lésions dues au cisplatine.

B) Minimisation de l'impact des lésions sur l'ADN

L'organisme dispose d'un arsenal de mécanismes conséquent pour préserver le génome de toutes formes d'altérations. Si ces mécanismes sont nécessairement contournés lors de la carcinogénèse, ils n'en sont pas forcément désactivés pour autant. Une nouvelle lésion, par exemple la réaction d'un agent néoplasique comme le cisplatine, sur l'ADN, déclenchera ces mécanismes. Dans le

pire des cas, ces mécanismes se renforcent même après la première exposition au cisplatine. Ainsi, le traitement doit tenir compte de ces résistances post-adduits, en plus des résistances pré-adduits. Le taux de désactivation du cisplatine intracellulaire peut être diminué en combinant le cisplatine avec de la buthionine sulfomixine (BSO), par exemple [5,57].

Les mécanismes de résistance post-adduits peuvent se développer de différentes manières, détaillées ci-après.

a) Captage des ROS

Le cisplatine place les cellules en état de stress oxydant peu de temps après son administration (~30 minutes) [2]. La production de ROS peut se produire à tous les niveaux de la cellule, depuis son passage à travers la membrane jusqu'à la fixation sur l'ADN, en passant par la réaction avec les protéines du cytosol ou le cytosquelette. Les ROS peuvent provoquer la mort de la cellule de nombreuses façons : nous avons évoqué précédemment la transition de perméabilité mitochondriale, phénomène pouvant être induit par les ROS et provoquant une émission supplémentaire de ROS. En outre, les ROS peuvent aussi perturber le métabolisme du calcium, susceptible d'altérer le réticulum endoplasmique, et par là-même de déclencher la mort de la cellule [2].

Au cours du paragraphe précédent, nous avons décrit les mécanismes de résistance liés à la surexpression des métallothionéines et du glutathion. Cette résistance est aussi effective pour la désactivation du cisplatine cellulaire que pour la désactivation des ROS.

Il existe des mécanismes protecteurs contre le stress oxydant qui n'impliquent pas directement des antioxydants. On peut citer par exemples les protéines de la famille Bcl-2. Ces dernières sont présentes dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique, en tant que protéines solubles, ou bien fixées sur le cytosquelette [2]. La protéine Bcl-2 issue de la famille éponyme est un facteur anti-apoptotiques, dont la surexpression est souvent associée à un phénotype de résistance au cisplatine.

La protéine Bcl-2 a un rôle encore mal connu sur la cytotoxicité du cisplatine ainsi que sur les développements des mécanismes de résistance. Il semblerait cependant qu'elle réduise en partie le stress oxydant dû au cisplatine en prévenant tout largage excessif de ROS par les mitochondries, en intervenant sur la respiration mitochondriale.

L'expression de Bcl-2, ainsi que celles d'autres facteurs apoptotiques de la même famille comme Bax, sont régulées par le facteur de transcription p53. Leur altération pourrait donc être liée à celle du gène p53, connu pour être un gène "tueur de tumeurs" [5,11,61].

b) Altération des facteurs apoptotiques

Nous avons déjà évoqué l'importance des facteurs apoptotiques de la famille Bcl-2 : le passage de la phase effective à la phase d'exécution de l'apoptose est relié au rapport entre la quantité de facteurs anti-apoptotiques (protéines Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1...) et la quantité de facteurs pro-apoptotiques (protéines Bax, Bak, Bcl-Xs...). L'altération de l'expression de ces facteurs peut être carcinogène, comme dans le cas du lymphome à cellules B, lequel implique une surexpression de Bcl-2, et donc un défaut de la faculté apoptotique des cellules cancéreuses.

L'altération des facultés apoptotiques d'une cellule pourrait également contribuer au développement de mécanismes de résistance, notamment en empêchant la destruction des cellules altérées par le cisplatine [2, 6, 62].

Ces facteurs ont la particularité d'être pour la plupart reliés au gène p53. Ce gène, muté dans le cadre d'un cancer sur deux [5, 14] encode la protéine p53 et joue un rôle primordial dans le maintien du génome. La protéine p53 est un important facteur de transcription, activé lorsque l'ADN subit des dommages [5, 14, 62, 63]. Un de ses rôles notables est de promouvoir la destruction de la cellule par apoptose en stimulant l'expression de Bax, et en inhibant celle de Bcl-2. Ce fait pourrait suggérer que la perte des fonctions de p53 joue un rôle important dans le développement des mécanismes de résistance, d'autant que les tumeurs testiculaires, qui réagissent très bien au traitement par cisplatine, ne contiennent généralement pas de mutation du gène p53 [5, 11]. Cependant, les résultats des nombreuses études portant sur le rôle de p53 sur la cytotoxicité du cisplatine sont contrastés. Une résistance acquise par perte des fonctions de p53 a pu être observée *in vitro* sur des cultures de cellules ovariennes cancéreuses, mais à l'inverse, une perte des fonctions de p53 a pu être corrélée à une sensibilisation au cisplatine [5, 11, 62]. Il faut cependant noter que la protéine p53 est extrêmement complexe à étudier, dans la mesure où ce serait un facteur de transcription pour 200 à 300 gènes différents, et pourrait également agir par répression de transcription, pour Bcl-2, par exemple [62]. Parmi les autres fonctions de p53 (voir sur la figure 13), on peut citer des interactions avec des protéines spécifiquement réactives avec les adduits ADN-cisplatine (HMG1 et TBP), la régulation des protéines p21 et GADD45, impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire au stade G₁ (voir Figure 4). La surexpression de p21 est corrélée à la résistance au cisplatine. Quant à GADD45, elle serait susceptible d'interférer avec une composante du mécanisme NER [5, 11]. La perte de cette fonction d'interférence des NER de la protéine p53 pourrait ainsi causer éventuellement une augmentation de l'efficacité des NER, et provoquer le développement d'une résistance liée aux mécanismes de réparation de l'ADN.

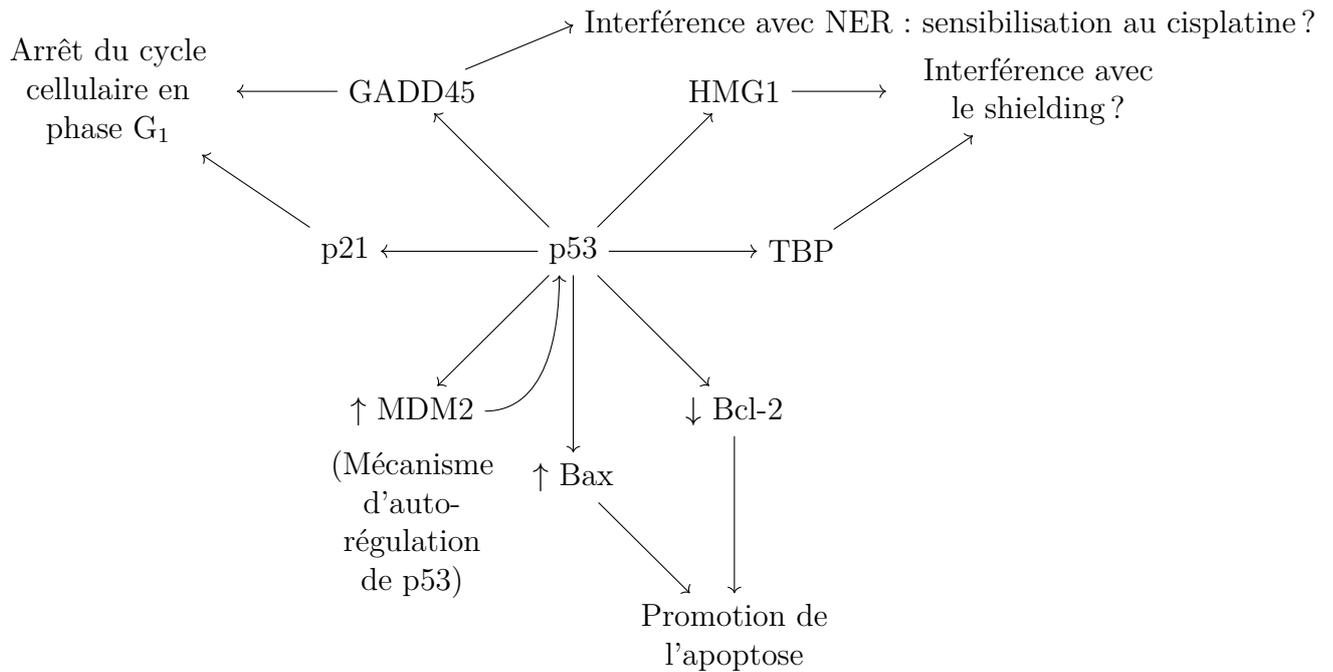


Figure 13 – Résumé des principales fonctions de la protéine p53 pouvant être impliquées dans un mécanisme de résistance au cisplatine en cas de mutation du gène p53. D'après Zamble et al. [11]

c) Influence des mécanismes de réparation de l'ADN

Nous avons évoqué précédemment les principaux mécanismes dont disposent les cellules afin de maintenir l'intégrité du génome (voir Figures 5). Il y a d'une part le mécanisme NER qui détecte une lésion sur l'ADN, un adduit de cisplatine dans notre cas. Cette lésion est ensuite retirée, puis remplacée. Ce mécanisme est principalement effectif avant la réplication. D'autre part, le procédé MMR, qui lui vise plutôt à remplacer les nucléotides mutés en face de l'adduit de cisplatine après la réplication. Comme nous l'avons vu, le MMR contribue à la cytotoxicité, de par ses cycles de réparation futiles ; le NER, au contraire, s'y oppose.

L'existence de deux mécanismes de résistance différents (mais pas forcément exclusifs) a pu être mise en évidence. L'un implique une surexpression des protéines liées au NER, conférant à la cellule cancéreuse une résistance aux adduits de cisplatine. L'autre implique une sous-expression des protéines du MMR, conférant à l'ADN de la cellule une capacité accrue à se répliquer malgré la présence d'adduits de cisplatine [4, 6, 62]. Cependant, la force relative de ces résistances, ainsi que celles issues de tous les mécanismes diffère notamment en fonction de la nature de la tumeur.

d) Conclusion : résistances intrinsèques

Globalement, les différents mécanismes de résistance au cisplatine sont les mêmes pour tous les

types de cellules. Seulement, les différences de compositions membranaires et intracellulaires peuvent influencer la force de chacune des résistances, il existe de très nombreux exemples. Les cellules surexprimant l'intégrine² de type $\alpha_V\beta_3$ seraient plus efficaces pour désactiver les ROS à l'aide du GSH [64]. Les cellules testiculaires seraient plus pauvres en NER, ce qui pourrait en partie expliquer leur faible résistance au cisplatine. Néanmoins, la surexpression en NER dans d'autres cellules n'est pas toujours corrélée avec une augmentation de la résistance au cisplatine [5]. Toutes les cellules n'ont également pas la même concentration initiale en MTs ou en GSH, ce qui peut impacter de façon conséquente les réponses au traitement. Le tableau de Kelley et Rozenzweig [57] (page 1136) résume bien les différences de réponses en matière de compositions intracellulaires, en fonction des souches tumorales considérées. On peut voir notamment que le facteur de résistance peut varier entre 3 et 48, avec pour seule différence apparente une augmentation du taux de GSH dans le second cas. Ceci souligne le rôle central que joue cette molécule dans les différents mécanismes de résistance.

Il existe de nombreuses substances utilisables en complément du cisplatine pour moduler les différents mécanismes de résistance : le dipyridamole pour augmenter l'accumulation intracellulaire (l'hyperthermie possède d'ailleurs le même effet [62] [57]); la buthionine sulfoximine (BSO), déjà évoquée, contribue à inhiber le GSH, afin de diminuer la désactivation du cisplatine et des ROS. Les mécanismes de réparation de l'ADN peuvent également être modulés : la novobiocine agit au niveau de la reconnaissance des lésions, tandis que la gemcitabine empêche la reconstruction des brins d'ADN [62].

1.1.4 Effets secondaires du cisplatine

Le cisplatine n'a aucune spécificité particulière pour les cellules cancéreuses. Celles-ci sont plus rapidement détruites simplement parce qu'elles se répliquent très rapidement, à l'instar des cellules des follicules pileux, ce qui explique le développement d'alopécies chez certains patients. Bien que potentiellement traumatisant, la perte de poils et de cheveux est un phénomène réversible. Le médicament est susceptible de provoquer des dégâts de natures diverses au niveau d'organes sains, induisant l'apparition d'effets secondaires pouvant être plus handicapants et plus sévères que l'alopécie.

2. Les intégrines sont des protéines situées à la surface extérieure de la cellule, appelées récepteurs d'adhésion cellulaires. Leur rôle est notamment de connecter les cellules aux composants de l'environnement extracellulaire [64]

A) Neurotoxicité

Des symptômes de neurotoxicité peuvent être observés sur 65% des patients, 3 mois après l'achèvement d'une chimiothérapie, contre 11% immédiatement après. Les différents symptômes observés sont de l'engourdissement, des picotements et autres troubles du sens du toucher (parésie), mais également une réduction des réflexes tendineux et une faiblesse au niveau des jambes [65].

Les mécanismes d'induction de neurotoxicité par le cisplatine ne sont pas entièrement connus, mais il semblerait que le cisplatine agisse sur les neurones exposés, au niveau des ganglions de la racine dorsale, notamment en perturbant l'homéostasie intracellulaire du calcium. Combiner le cisplatine avec du GSH permettrait d'inhiber les diverses neuropathies sans altérer la cytotoxicité [65].

B) Ototoxicité

Une perte bilatérale et irréversible de l'audition des hautes fréquences (>3000 Hz) a pu être observée sur 31% des patients, pour une dose de cisplatine de 50 mg m^{-2} . L'ototoxicité est imputée à la formation de ROS et l'inhibition du GSH au niveau des cellules cochléaires. L'utilisation d'amifostine, représentée sur la figure 14 [65], en complément du cisplatine permettrait de limiter son ototoxicité, notamment en désactivant les métabolites du cisplatine ainsi que les ROS [65, 66].

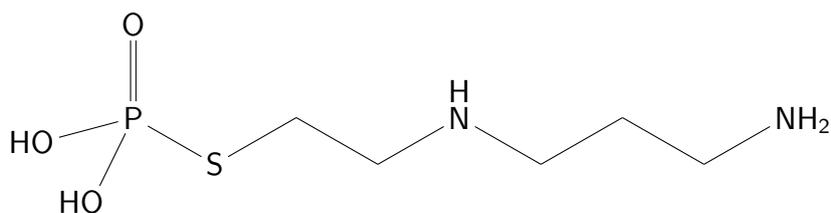


Figure 14 – Structure moléculaire de l'amifostine

C) Cardiotoxicité

Une bradycardie³ peut être observée 30 minutes à 2 heures après le début du traitement [65,67]. En outre, des cas de myocardite⁴, cardiomyopathie⁵ et d'insuffisance cardiaque congestive⁶ ont

3. Rythme cardiaque trop bas par rapport à la normale

4. Atteinte inflammatoire du myocarde

5. Dysfonctionnement du myocarde

6. ICC : insuffisance du débit de sang pompé par le cœur

pu être observés [63,67]. Ces divers symptômes sont imputés à l'altération des cellules des fibres musculaires cardiaques par les ROS dégagés par le cisplatine. Cette toxicité peut être inhibée par la L-carnitine (voir Figure 15), mais le cisplatine est reconnu pour altérer le métabolisme de cette molécule [67]. Administrer de la propyonyl-L-carnitine en complément du cisplatine

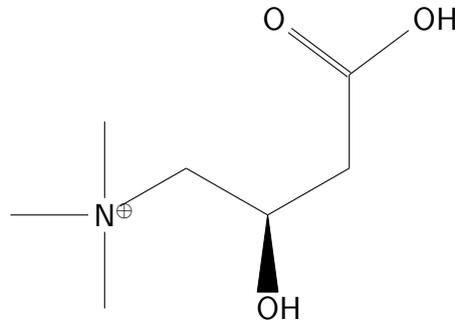


Figure 15 – Structure moléculaire de la L-carnitine

pourrait limiter la cardiotoxicité [67].

D) Gastrotoxicité

Le cisplatine induit des symptômes de gastrotoxicité pour plus de 90% des patients. Ces symptômes sont de l'ordre de l'émétogénèse : nausées et vomissements, et d'autres perturbations gastriques comme des diarrhées [65].

Le chlorure de fer est connu pour être un catalyseur de la production de ROS, mais également pour augmenter l'émétogénèse induite par le cisplatine. La desferrioxamine, un chélateur du fer, aurait l'effet inverse, ce qui suggère que l'émétogénèse serait en partie induite par les ROS [68].

E) Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est sans doute l'effet secondaire le plus important du cisplatine. La dégénérescence rénale provoquée par le cisplatine peut aboutir à une insuffisance rénale irréversible, en particulier pour les doses les plus élevées [65].

Les reins participent activement à l'élimination du cisplatine, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (voir Figure 16), ce qui peut expliquer la forte concentration du cisplatine dans les cellules épithéliales du tubule proximal (de l'ordre du facteur 5 par rapport aux autres cellules) [63]. Les dégâts provoqués par le cisplatine sur ces cellules inhibent les fonctions de sécrétion et de réabsorption tubulaire, notamment celle de la L-carnitine (figure 15), impliquée dans la protection des cellules du myocarde contre les ROS induits par le cisplatine (voir le paragraphe sur la cardiotoxicité). L'inhibition de la réabsorption de la L-carnitine provoque

une baisse de sa biodisponibilité, et induit donc un facteur de risque cardiovasculaire.

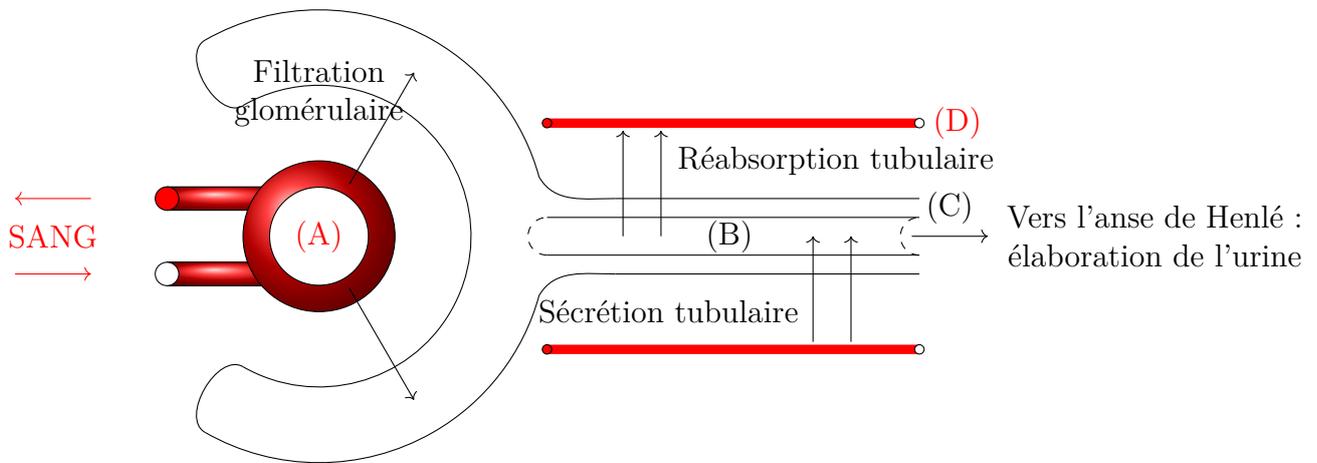


Figure 16 – Schéma de l'interface sang/rein au niveau du tubule proximal d'un néphron (l'unité structurale et fonctionnelle du rein). La réabsorption permet de récupérer des éléments du filtrat, afin de les recycler, en quelque sorte. La sécrétion permet d'affiner la filtration, en ajoutant dans le filtrat des molécules insuffisamment filtrées par le glomérule. (A) : Glomérule ; (B) : Lumière du tubule ; (C) : Cellules épithéliales ; (D) : Capillaires péri-tubulaires. D'après *Physiology of Urine Formation* [69].

Le mécanisme complet de la néphrotoxicité n'est pas complètement élucidé, mais il existe des méthodes efficaces pour minimiser ces symptômes :

- Hydratation adéquate avant, pendant et après le traitement, avec prise de diurétique en supplément.
- Allongement de la durée du traitement.
- Utilisation d'une solution salée [NaCl] à 3% pour le traitement.
- Utilisation de compléments néphroprotecteurs : amifostine, sélénium, silibinine... [65]

F) Autres effets secondaires notoires

La liste des effets secondaires du cisplatine est longue, et nous ne la détaillerons pas complètement. Nous verrons ici une dernière sélection d'effets secondaires, avant de nous intéresser aux alternatives au cisplatine, conçues entre autres pour limiter cette nocivité potentiellement traumatisante, handicapante, voire fatale.

En plus des effets secondaires décrits précédemment, le cisplatine est connu pour causer des allergies respiratoires (asthme, dyspnée...), gastrointestinales (crampes abdominales, diarrhées...) et cutanées (urticaire, érythèmes faciaux...) [65].

Les effets néfastes du cisplatine sur le sang sont également bien connus. Outre son effet myé-

losuppresseur [63], un traitement par cisplatine induit un risque de 28% de développer une leucémie secondaire pour les doses les plus hautes [65].

Le cisplatine est aussi particulièrement nuisible à la reproduction. Les hautes doses peuvent provoquer une atteinte permanente à la fertilité des patients. De par sa capacité à traverser le placenta, le cisplatine possède des effets tératogènes et embryotoxiques justifiant sa contre-indication pour le traitement des femmes enceintes [65].

Enfin, le cisplatine présente également une hépatotoxicité, par la nécrose et la dégénérescence des cellules hépatiques [63]. Toutefois, la force des doses nécessaires font qu'en général, le cisplatine ainsi que ses dérivés ne sont généralement pas considérés comme hépatotoxiques [65].

1.1.5 Les composés dérivés du cisplatine

Il existe de très nombreuses alternatives au cisplatine, conçues pour réduire les effets secondaires, mais également pour élargir la gamme de cellules traitables, dans la mesure où certaines cellules sont naturellement résistantes au cisplatine.

Beaucoup de ces substituts, qu'ils soient déjà autorisés ou encore en phase de test plus ou moins avancée, sont basés sur le platine, ou sur d'autres métaux de transition.

A) Sels de platine

Il existe beaucoup de dérivés directement inspirés du cisplatine, ayant le même mode de fonctionnement, ou bien servant tout simplement de précurseurs.

Au sein de cette seconde génération de composés anticancéreux platinés, on peut citer les exemples du carboplatine, de l'oxaliplatine, du nedaplatine, du lobaplatine et de l'heptaplatine (voir Figure 17). Seuls les deux premiers sont utilisés dans le monde entier, les derniers ont été respectivement autorisés au Japon, en Chine, et en Corée du sud [70].

L'élaboration de la génération suivante de composés platinés anti-cancéreux vise, outre la minimisation des effets secondaires et l'élargissement du spectre de tumeurs traitables, la possibilité d'une voie d'administration orale, plus commode que l'intraveineuse, utilisée pour les composés des générations antérieures.

Les nouvelles pistes envisagées sont variées : on trouve des sels "classiques" de Pt(II) comme le picoplatine, des sels polyplatinés comme le BBR3464, et des sels de Pt(IV) comme le satraplatine (voir Figure 18).

Différentes façons de véhiculer les substances sont également à l'étude : on peut citer le très intéressant exemple du lipoplatine. Ce médicament est composé de nanoparticules de DPPG

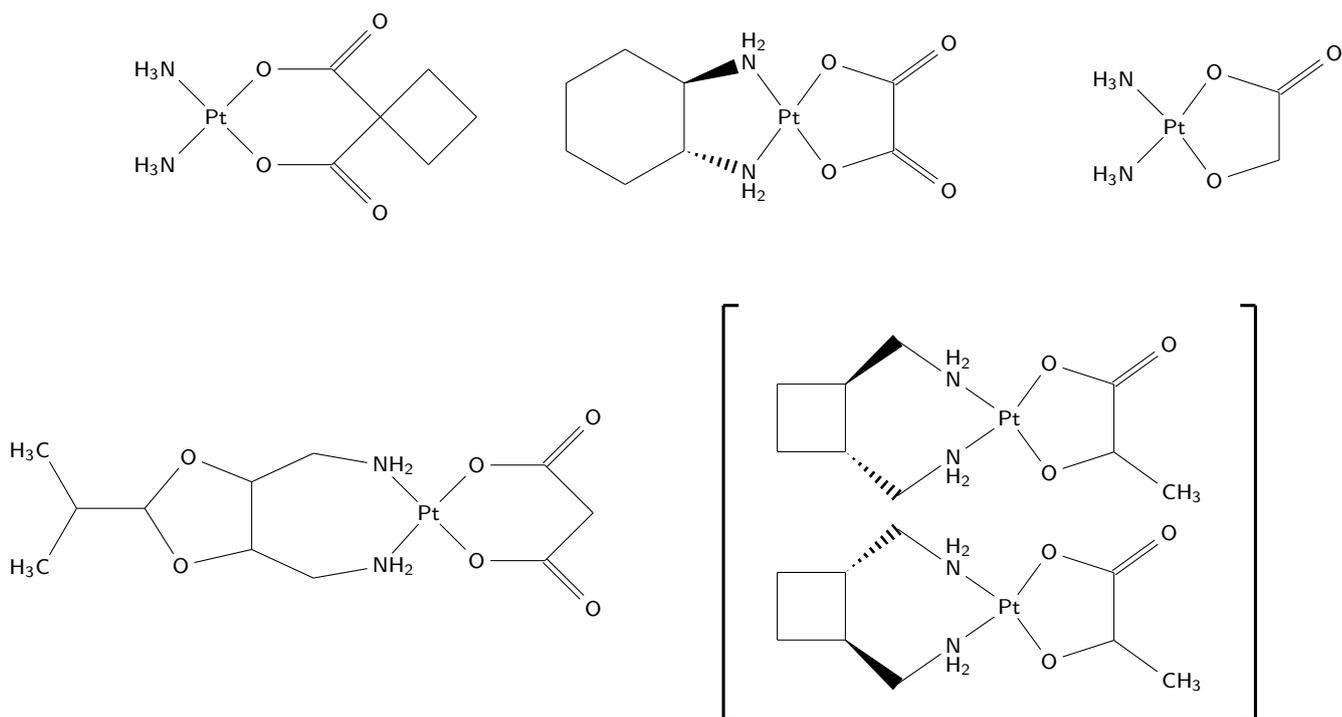


Figure 17 – De gauche à droite et de haut en bas : le carboplatine, l'oxaliplatine, le nedaplatine, l'heptaplatine et le lobaplatine

(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidyl-glycerol, voir Figure 19) abritant des molécules du cisplatine, et recouvertes d'une couche de polyéthylène glycol. Les phases de test I et II ont montré de très faibles effets secondaires et une forte accumulation de cisplatine dans les cellules cancéreuses. (≈ 200 fois supérieure au cisplatine sans DPPG). De plus, le lipoplatine est capable de franchir la barrière sang-cerveau, et donc de traiter les tumeurs cérébrales [70].

Des préparations liposomiques d'oxaliplatine et d'autres sels de platine sont également à l'étude. Ce concept de masquage des substances par des liposomes semble être un champ très prometteur de la lutte contre le cancer [71].

B) Sels de ruthénium

La découverte des propriétés antitumorales du rouge de ruthénium (Ruthenium Red) en 1975 a poussé diverses équipes à élaborer des sels de ruthénium en imitant les propriétés des sels de platine (deux exemples sont représentés Figure 20).

Des études ont montré une faible toxicité pour l'organisme et une bonne accumulation dans les cellules cancéreuses. Zhang et al. ont également montré que la réactivité de certains sels de ruthénium vis-à-vis des MTs était moindre par rapport à celle du cisplatine [50]. Cependant, le mécanisme d'action n'est toujours pas clairement défini [72].

La forte accumulation est supposée due à la forte affinité du ruthénium avec la transferrine

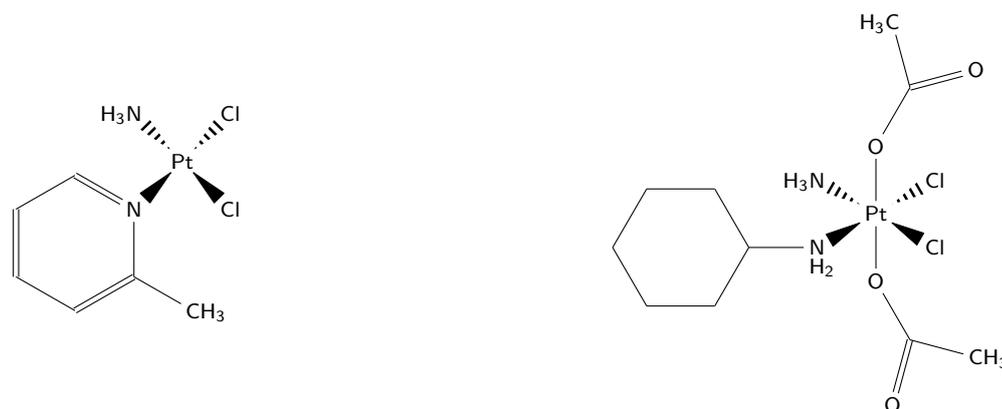
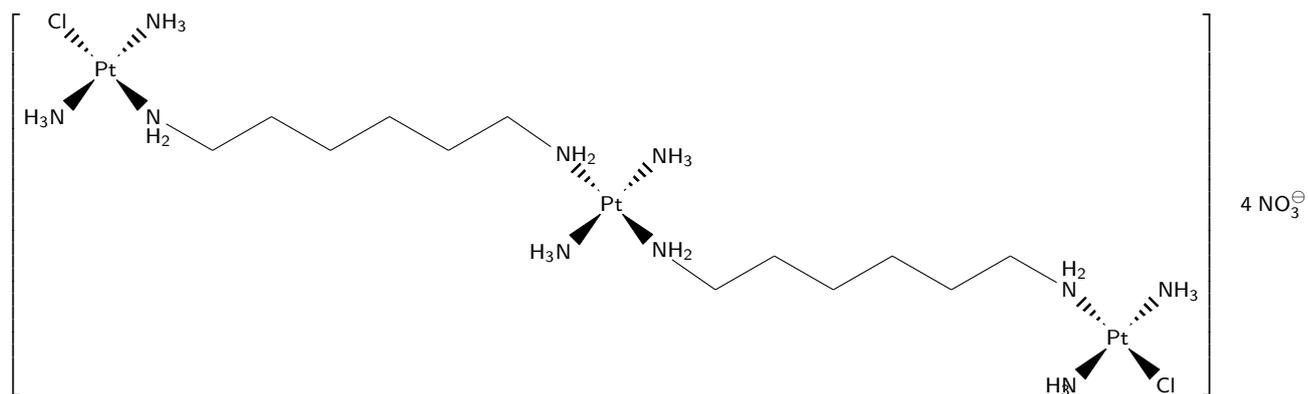


Figure 18 – Le BBR3464, le picoplatine et le satraplatine

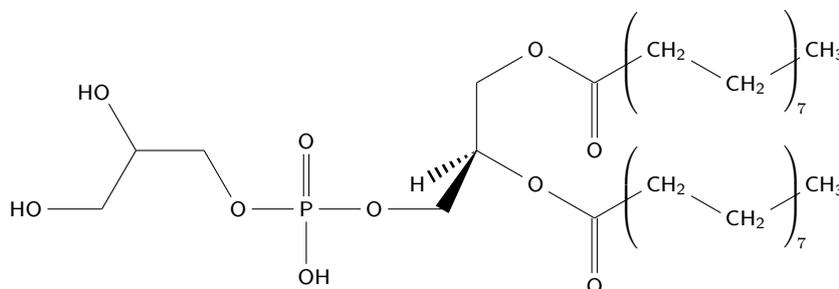


Figure 19 – Le DPPG

sérique (responsable du transport du fer, dont le ruthénium imite bien les propriétés), dont les récepteurs sont surexprimés sur les cellules cancéreuses, à cause de leur fort besoin en fer [70]. La relation entre affinité avec la transferrine et accumulation dans les cellules est toutefois contestée, tout comme celle entre la cytotoxicité des sels de ruthénium et leur capacité à se fixer sur l'ADN [72].

D'autres mécanismes que la fixation sur l'ADN ont été proposés, notamment les interactions avec d'autres composés cellulaires : la thiorédoxine réductase et la cathepsine B, cruciales dans les mécanismes métastatiques [70] et/ou en provoquant le déclenchement de mécanismes d'apoptose en s'attaquant aux membranes mitochondriales [72].

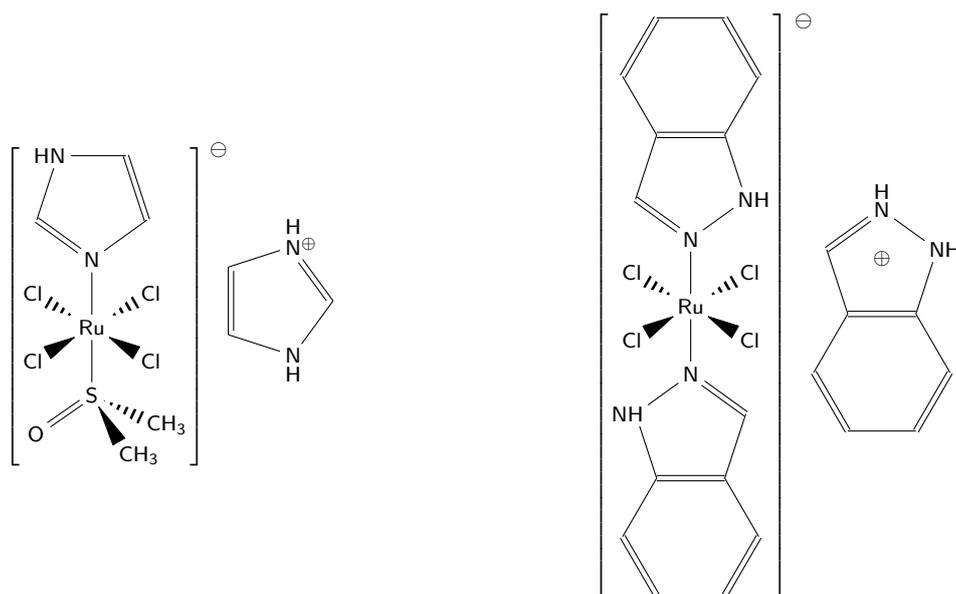


Figure 20 – Deux exemples de sels ruthénium anticancéreux : le NAMI-A et le KP-1019

C) Autres composés organométalliques

D'autres métaux de transition ont été employés pour la conception de médicaments anticancéreux. On peut citer les exemples des aurano-phosphanes, comme l'auranofine ou le $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^{\oplus}$ (dppe = bis [1,2-bis(diphénylphosphine)éthane], voir Figure 21). Le premier a été utilisé initialement pour traiter l'arthrite rhumatoïde, puis des études ont mis en évidence son action anticancéreuse [73, 74], notamment en inhibant la thiorédoxine réductase. La seconde, beaucoup moins réactive vis-à-vis des thiols, est testée en tant que poison mitochondrial [75].

Le trioxyde d'arsenic, quant à lui, a été utilisé pendant les années 30 pour le traitement des

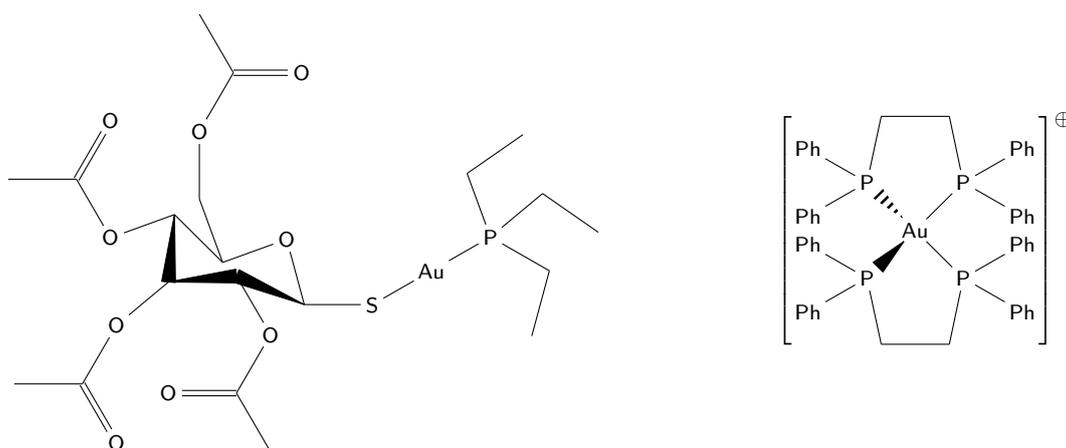


Figure 21 – L'auranofine et le $[\text{Au}(\text{dppe})_2]^{\oplus}$

leucémies. Son utilisation a été remise au goût du jour depuis 2000, à l'intention des patients ne répondant plus aux traitements traditionnels. Les mécanismes d'action du trioxyde d'arsenic

sont variés, allant de l'induction d'apoptose par production de radicaux libres intracellulaires à l'inhibition de prolifération des cellules cancéreuses [75].

Le M40403 (voir Figure 22) est un composé à base de manganèse testé pour sa capacité à imiter la superoxyde dismutase. Des composés à base de titane et de nitrate de gallium sont également à l'étude [75].

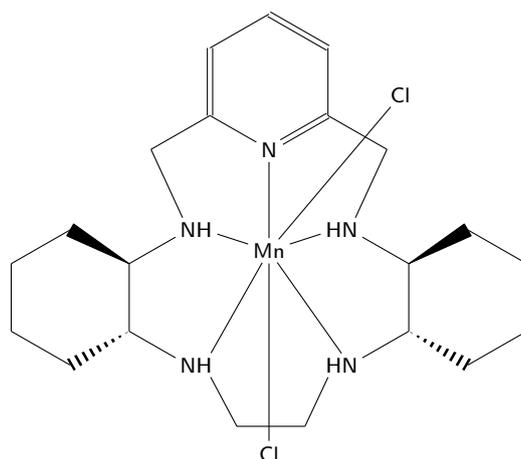


Figure 22 – Composé M40403

D) Autres composés anticancéreux

À titre purement informatif, dans la mesure où cette étude est consacrée aux composés organométalliques, nous préciserons qu'il existe de nombreux médicaments anticancéreux non organométalliques comme la gemcitabine, le paclitaxel, le docetaxel... beaucoup trop pour en faire une liste exhaustive, laquelle serait par ailleurs peu pertinente dans le présent travail.

L'essentiel à retenir, à propos de la plupart des dérivés présentés, est leur point commun d'avoir été conçus pour contourner les différentes formes de résistance que l'organisme est susceptible de développer vis-à-vis du cisplatine.

1.1.6 Objectifs de l'étude

Comme nous avons pu le voir au cours de cette présentation du contexte biologique, les thiolates jouent un rôle prépondérant dans la chimie du cisplatine : le GSH, les MTs et Hsp90 que nous avons évoqués possèdent un ou plusieurs fragments cystéine qui sont des sites nucléophiles particulièrement attractifs pour le cisplatine. Ces trois molécules étant impliquées à la fois dans la promotion de la cytotoxicité et le développement de mécanismes de résistances, les études des interactions entre cisplatine et thiolates sont nombreuses, qu'elles soient expérimentales [32,

76–88] ou théoriques [89–91]. Cependant, les mécanismes complets de thiolation du cisplatine semblent encore mal connus. De même, les études théoriques de l'interaction entre le cisplatine et les clusters de cystéines, comme ceux des MTs ou bien de la protéine Hsp33, n'existent pas à notre connaissance. Il faut admettre que l'étude théorique de réactions chimiques sur des systèmes aussi massifs n'est pas chose aisée. L'utilisation d'un système modèle serait plus adéquate.

Ainsi, les buts de cette étude théorique sont multiples : il s'agit d'une part d'éclaircir les mécanismes de thiolation du cisplatine par des cystéines "libres" (fragments CYS uniques ou isolés, sur une protéine) comme celle du GSH ou de Hsp90, par exemple. Tout en testant la validité d'un modèle de cystéine plus léger en vue de l'étude de systèmes plus massifs. D'autre part, d'étudier les réactions entre le cisplatine et les clusters de thiolate, à l'aide justement du système modèle.

Nous emploierons à cet effet des méthodes de chimie quantique, que nous décrirons dans le deuxième chapitre.

2

Méthodes de chimie quantique

Au lendemain de l'établissement de l'équation de Schrödinger, Walter Heitler et Fritz London établirent une théorie permettant de calculer les propriétés de liaison de la molécule de dihydrogène. En 1928, Linus Pauling affina cette théorie pour développer les concepts de résonance, puis d'hybridation orbitale en 1930. Les systèmes alors étudiés n'étaient que des hydrogénoïdes ou de simples molécules diatomiques. Puis Erich Hückel proposa en 1931 sa fameuse méthode d'étude des systèmes π , tels que le benzène. Elle présentait le défaut de négliger les interactions interélectroniques, mais elle fut la première à proposer un traitement de systèmes polyatomiques. Encore évoquée actuellement pour introduire des cours de chimie quantique, la méthode de Hückel fut un précurseur de toutes les méthodes de calculs dites "modernes" utilisées aujourd'hui en chimie quantique.

2 Méthodologie

Table des matières

2.1	Les différents niveaux de théorie en chimie quantique	49
2.1.1	Calculs ab initio : fonctions d'onde à plusieurs électrons	49
A)	L'équation de Schrödinger	49
B)	L'approximation de Born-Oppenheimer	51
C)	Spinorbitale et principe d'exclusion de Pauli	51
D)	Produit de Hartree	52
E)	Déterminant de Slater	53
2.1.2	Méthode Hartree-Fock	54
A)	Principe variationnel	54
B)	Approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals)	59
C)	Équations de Roothan-Hall et méthode SCF	60
D)	Limites de la méthode Hartree-Fock	61
2.1.3	Méthode DFT	62
A)	Les théorèmes d'Hohenberg-Kohn	62
B)	Approximations LDA et LSDA	64
C)	Approximation du gradient généralisé (GGA)	66
D)	Échelle de Jacob et fonctionnelles hybrides	66
E)	Équations de Kohn-Sham	67
F)	Limites de la DFT	68
2.1.4	Méthode MP2	68
A)	Théorie de la perturbation de Rayleigh-Schrödinger	68
B)	Théorie de la perturbation de Møller-Plesset	70
C)	Limites de la méthode MP2	73
2.1.5	Méthode ONIOM	73
A)	Processus QM/MM	73
B)	Principe de la méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics)	74
C)	Limites de la méthode ONIOM	75
2.2	Jeux de fonctions de base	77
2.2.1	Choisir un jeu de fonctions de base	77
2.2.2	Les différents types de jeux de fonctions de base	77

A)	Orbitales de Slater (STO)	78
B)	Orbitales de type gaussiennes (GTO) et gaussiennes contractées (CGTO)	79
2.2.3	Jeux de fonctions de base étendus	79
A)	Bases de Pople	79
B)	Fonctions de polarisation et de diffusion	80
C)	Schémas de contractions	81
D)	Bases de Dunning	82
2.2.4	Représentation des atomes lourds (ECP)	83
2.3	Modèles de solvants	84
2.3.1	Modèles de solvants explicites	84
2.3.2	Modèles de solvants implicites	85
A)	Modèle d’Onsager	85
B)	Modèle de Tomasi et ses dérivés	86
2.3.3	Défauts des modèles de solvants implicites	87
2.4	Obtention et traitement des données thermodynamiques et cinétiques	88
2.4.1	Énergie libre de Gibbs	88
A)	Fonctions de partition	89
B)	Calcul des fréquences de vibrations des modes normaux	93
2.4.2	Énergie libre de Gibbs en milieu aqueux	94
2.4.3	Barrières d’énergie libre de Gibbs	95
A)	Théorie de l’état de transition	96
B)	Algorithme de Berny	99
2.4.4	Protocole	100
2.5	Moyens de calculs utilisés	103
2.6	À propos du matériel utilisé en spectroscopie Raman	103

Liste des principales notations et abréviations pour la deuxième partie

CGTO	Contracted Gaussian-Type Orbitals ou Orbitales de Types Gaussiennes Contractées
DFT	Density Functional Theory ou Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
ECP	Effective Core Potential ou Potentiel de Coeur Effectif
GGA	Generalised Gradient Approximation ou Approximation du Gradient Généralisé
GTO	Gaussian-Type Orbitals ou Orbitales de Types Gaussiennes
HF	Hartree-Fock
IEFPCM	Integral Equations Formalism Polarizable Continuum Model ou Modèle du Continuum Polarisable au Formalisme d'Équations Intégrales
IMOMM	Integrated Molecular Orbitals + Molecular Mechanics ou méthode par Mécaniques moléculaires + Orbitales Moléculaires Intégrées
IMOMO	Integrated Molecular Orbitals + Molecular Orbitals ou méthode par Orbitales moléculaires + Orbitales Moléculaires Intégrées
IPCM	Isodensity Polarizable Continuum Model ou Modèle du Continuum Polarisable à Isodensité
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (calculation) ou (Calcul suivant la) Coordonnée de Réaction Intrinsèque
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals ou Combinaison Linéaire d'Orbitales atomiques
LDA	Local Density Approximation ou Approximation de la Densité Locale

LSDA	Local Spin Density Approximation ou Approximation de la Densité Locale de Spin
MEP	Minimal Energy Path ou trajectoire d'Énergie Minimale
MP_x	(méthode) Møller-Plesset à l'ordre x
ONIOM	Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics (method) ou Notre (méthode) d'orbitales moléculaires Intégrées et mécanique moléculaire à N-couches
PCM	Polarizable Continuum Model ou Modèle de Continuum Polarisable
QM/MM	(method combining) Quantum Mechanics and Molecular Mechanics ou (méthode combinant) Mécanique Quantique et Mécanique Moléculaire
SCF	Self-Consistent Field ou Champ Auto-Cohérent
SCI-PCM	Self-Consistent Isodensity Polarizable Continuum Model ou Modèle du Continuum Polarisable à Isodensité Auto-Consistante
SDD	Stuttgart DresDen
SEP	Surface d'Énergie Potentielle
STO	Slater-Type Orbitals ou Orbitales de Type Slater
TS	Transition State ou État de Transition

2.1 Les différents niveaux de théorie en chimie quantique

La modélisation des réactions chimiques, au sens de formation et rupture de liaisons interatomiques, implique de considérer les électrons de valence individuellement. Un traitement relativement précis des interactions entre électrons n'étant permis que par les lois de la mécanique quantique, le recours à des méthodes basées sur la chimie quantique est inévitable. De nombreux formalismes plus ou moins pertinents pour ce travail de thèse ont été proposés depuis les années 60. Ce chapitre a pour but de présenter la base des méthodes de chimie quantique, les avantages et inconvénients des principaux niveaux de théorie, et de justifier nos choix méthodologiques.

2.1.1 Calculs ab initio : fonctions d'onde à plusieurs électrons

A) L'équation de Schrödinger

L'énergie d'une particule (ou d'un ensemble de particules), ainsi que beaucoup d'autres propriétés, peuvent être obtenues en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps associée à cette particule :

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (1)$$

Dans cette équation, apparaissent $\Psi(\vec{r})$ la fonction d'onde du système, E , son énergie, et \hat{H} , l'opérateur Hamiltonien décrit comme suit :

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (2)$$

Avec \hat{T} l'opérateur énergie cinétique non relativiste tel que :

$$\hat{T} = \frac{\hat{p}^2}{2m} \quad (3)$$

Avec $\hat{p} = i\hbar\nabla$ selon la représentation de Schrödinger, on obtient :

$$\hat{T} = \frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2 = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m}\nabla^2 \quad (4)$$

L'opérateur Hamiltonien peut alors s'écrire :

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m}\nabla^2 + \hat{V} \quad (5)$$

Avec :

$$\nabla^2 = \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$$

\hat{V} est l'opérateur énergie potentielle, h la constante de Planck, et m la masse de la particule. Les différentes fonctions d'onde solutions de l'équation de Schrödinger appliquée à un système correspondent aux différents états stables de ce système et sont appelées les valeurs propres. L'état stable possédant l'énergie la plus basse est appelé l'état fondamental (*ground state*).

Dans le cas d'un système moléculaire, la fonction d'onde $\Psi(\vec{r})$ contient les positions des électrons et des noyaux du système. Ces positions sont définies par un ensemble de vecteurs que l'on notera \vec{r} pour les électrons, (\vec{r}_i pour un système à i électrons) et \vec{R} pour les noyaux (\vec{R}_I pour un système à I noyaux).

L'opérateur énergie cinétique appliqué sur cette fonction d'onde à k particules s'écrit :

$$\hat{T} = \frac{-h^2}{8\pi^2} \sum_k \frac{1}{m_k} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_k^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_k^2} \right) \quad (6)$$

L'opérateur énergie potentielle \hat{V} correspond à la somme des interactions coulombiennes entre chaque paire de particules chargées (électrons et noyaux).

$$\hat{V} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_j \sum_{k < j} \frac{q_j q_k}{\Delta r_{jk}} \quad (7)$$

Trois interactions sont donc à prendre en compte : électron-électron (e-e) ; noyau-noyau (N-N) et électron-noyau (e-N). L'opérateur \hat{V} peut alors s'écrire :

$$\hat{V} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left(\underbrace{-\sum_i \sum_I \left(\frac{Z_I e^2}{\Delta r_{iI}} \right)}_{e - N} + \underbrace{\sum_i \sum_{j < i} \left(\frac{e^2}{\Delta r_{ij}} \right)}_{e - e} + \underbrace{\sum_I \sum_{J < I} \left(\frac{Z_I Z_J}{\Delta r_{IJ}} \right)}_{N - N} \right) \quad (8)$$

L'opérateur Hamiltonien complet du système peut donc s'écrire :

$$\hat{H} = \hat{T}^e(\vec{r}) + \hat{T}^N(\vec{R}) + \hat{V}^{e-e}(\vec{r}) + \hat{V}^{N-N}(\vec{R}) + \hat{V}^{e-N}(\vec{r}, \vec{R}) \quad (9)$$

où les cinq termes représentent respectivement les énergies cinétiques des électrons et des noyaux, la répulsion électrostatique entre électrons et entre noyaux, et l'attraction électrostatique entre électrons et noyaux. La complexité de cet Hamiltonien rend la résolution analytique de l'équation de Schrödinger impossible, sauf en ce qui concerne les cas les plus simplistes (systèmes de 2-3 particules). La résolution sera rendue possible par l'application d'approximations spécifiques que nous détaillerons au cours des paragraphes suivants.

B) L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer est essentielle dans le processus de simplification de l'équation de Schrödinger. Elle consiste à considérer le mouvement des noyaux négligeable par rapport au mouvement des électrons. L'approximation est légitime dans la mesure où la masse d'un noyau est des milliers de fois supérieure à celle d'un électron. On considérera alors que les électrons du système étudié se déplacent dans un champ de noyaux fixes.

Par conséquent, le terme d'énergie cinétique des noyaux $\hat{T}^N(\vec{R})$ peut être négligé, et le terme d'énergie potentielle $\hat{V}^{N-N}(\vec{R})$ est une constante qui pourra être prise nulle⁷. L'Hamiltonien simplifié, dit "électronique" (\hat{H}^{elec}) peut alors s'écrire ainsi :

$$\hat{H}^{elec} + \hat{T}^e(\vec{r}) + \hat{V}^{e-e}(\vec{r}) + \hat{V}^{e-N}(\vec{r}, \vec{R}) \quad (10)$$

Mais pouvant également s'écrire sous la forme d'une somme entre un opérateur mono électronique regroupant $\hat{T}^e(\vec{r})$ et $\hat{V}^{e-N}(\vec{r}, \vec{R})$, et un opérateur biélectronique ($\hat{V}^{e-e}(\vec{r})$), on a :

$$\hat{H}^{elec} = \sum_i \hat{H}_{ii} + \sum_{j>i} \hat{H}_{ij} \quad (11)$$

avec

$$\sum_{j>i} \hat{H}_{ij} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (12)$$

Cette définition de l'Hamiltonien, à l'instar de la précédente, ne dépend que des positions respectives des électrons du système, ne tenant aucun compte d'une propriété essentielle des fermions : le spin.

C) Spinorbitale et principe d'exclusion de Pauli

Le spin est une propriété intrinsèque des particules, pouvant être interprétée comme leur moment cinétique intrinsèque. Les électrons possèdent un spin de 1/2 et sont soumis au principe d'exclusion de Pauli qui stipule que deux électrons d'un même atome ne peuvent se situer dans le même état quantique. Pour satisfaire au principe d'exclusion de Pauli, la fonction d'onde polyélectronique se doit d'être antisymétrique : une permutation d'électrons doit inverser le

7. Une constante ajoutée à un opérateur s'ajoute seulement aux valeurs propres de l'opérateur, et ne change rien aux fonctions propres, solutions de l'équation de Schrödinger. La valeur associée à cette constante pourra donc être considérée comme nulle dans le cadre de l'Hamiltonien électronique.

signe de la fonction d'onde. Soit une fonction d'onde Ψ à deux électrons, de coordonnée \vec{r}_i et de spin $\omega_i = \uparrow$ ou \downarrow , la condition suivante doit être respectée :

$$\Psi(\vec{r}_1\omega_1, \vec{r}_2\omega_2) = -\Psi(\vec{r}_2\omega_2, \vec{r}_1\omega_1) \quad (13)$$

Les électrons sont ici définis selon leur spin couplé à leur orbitale atomique, cette association est appelée spinorbitale.

D) Produit de Hartree

La fonction d'onde électronique est ainsi correctement définie, mais demeure impossible à résoudre en pratique. Une solution apportée par la théorie d'Hartree-Fock consiste à considérer que chaque électron évolue dans un champ moyen produit par tous les autres (approximation du champ auto-cohérent). On peut alors écrire la fonction d'onde globale comme un produit de fonctions d'onde monoélectroniques normalisées et orthogonales, appelées (spin)orbitales moléculaires (notées φ). On obtient ainsi le produit de Hartree pour des orbitales non restreintes :

$$\Psi(\vec{r}\omega) = \varphi_1(\vec{r}_1, \omega_1)\varphi_2(\vec{r}_2, \omega_2)\dots\varphi_n(\vec{r}_n, \omega_n) \quad (14)$$

avec

$$\langle \varphi_i(\vec{r}_i, \omega_i) | \varphi_i(\vec{r}_i, \omega_i) \rangle = 1 ; \langle \varphi_i(\vec{r}_i, \omega_i) | \varphi_j(\vec{r}_j, \omega_j) \rangle = 0 \quad (15)$$

Dans le cas où l'on restreindra les orbitales en forçant les électrons à s'apparier, chaque spinorbitale (notée φ) est occupée par deux électrons de spins nécessairement différents, et pourra être séparée entre une orbitale (notée ϕ) et une fonction de spin (α ou β).

$$\left. \begin{array}{l} \varphi_{2i-1}(\vec{r}_i, \omega_i) = \phi(\vec{r}_i)\alpha(i) \\ \varphi_{2i}(\vec{r}_i, \omega_i) = \phi(\vec{r}_i)\beta(i) \end{array} \right\} i = 1, 2, \dots, N/2 \quad (16)$$

Le produit de Hartree devient donc :

$$\Psi(\vec{r}\omega) = \phi_1(\vec{r}_1)\alpha(1)\phi_1(\vec{r}_1)\beta(1)\dots\phi_{n/2}(\vec{r}_n)\alpha(n)\phi_{n/2}(\vec{r}_n)\beta(n) \quad (17)$$

avec

$$\alpha(\uparrow) = 1 ; \alpha(\downarrow) = 0 ; \beta(\uparrow) = 0 ; \beta(\downarrow) = 1 \quad (18)$$

$$\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1 ; \langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0 \quad (19)$$

et bien sûr :

$$\langle \phi_i(\vec{r}_i) | \phi_i(\vec{r}_i) \rangle = 1 ; \quad \langle \phi_i(\vec{r}_i) | \phi_j(\vec{r}_j) \rangle = 0 \quad (20)$$

afin d'éviter que deux électrons de spin identique occupent une même orbitale. Par pure commodité, nous achèverons cette sous-partie en considérant les orbitales non restreintes.

Que les orbitales soient restreintes ou non, le produit de Hartree a pour inconvénient de ne pas respecter la condition d'antisymétrie vue précédemment, nécessaire pour représenter correctement la fonction d'onde. Cette condition peut être remplie en utilisant les propriétés mathématiques du déterminant matriciel.

E) Déterminant de Slater

Si l'on considère une fonction d'onde à 2 électrons, notée

$$\Psi_{12}(\vec{r}_1\omega_1, \vec{r}_2\omega_2) = \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1)\varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) \quad (21)$$

et son équivalent après permutation des électrons :

$$\Psi_{21}(\vec{r}_1\omega_1, \vec{r}_2\omega_2) = \varphi_1(\vec{r}_2\omega_2)\varphi_2(\vec{r}_1\omega_1) \quad (22)$$

On obtient deux fonctions d'ondes non antisymétriques et ne respectant pas l'indiscernabilité des électrons. En revanche, la combinaison linéaire normalisée adéquate des deux produits de Hartree donne une fonction d'onde qui satisfait les deux conditions :

$$\Psi(\vec{r}_1\omega_1, \vec{r}_2\omega_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} (\varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) - \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2)) \quad (23)$$

Ce qui est équivalent à :

$$\Psi(\vec{r}_1\omega_1, \vec{r}_2\omega_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) & \varphi_2(\vec{r}_1\omega_1) \\ \varphi_1(\vec{r}_2\omega_2) & \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) \end{vmatrix} \quad (24)$$

appelé déterminant de Slater. Généralisé à un système à N électrons, on obtient :

$$\Psi(\vec{r}_1\omega_1 \dots \vec{r}_N\omega_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_1\omega_1) \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \varphi_1(\vec{r}_N\omega_N) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \end{vmatrix} \quad (25)$$

Le signe de ce déterminant change bien si l'on permute deux électrons, et tous les couples orbitales moléculaires/spinorbitales sont considérés, ce qui satisfait la condition d'indiscernabilité.

2.1.2 Méthode Hartree-Fock

Une méthode d'optimisation des orbitales moléculaires pour obtenir la fonction d'onde globale minimisant l'énergie du système a été donnée par la théorie d'Hartree-Fock. Il est à noter qu'à partir de ce moment, nous ne considérerons plus que les orbitales restreintes.

A) Principe variationnel

L'optimisation des orbitales moléculaires (il n'est, pour l'instant, pas nécessaire de les expliciter) par la méthode Hartree-Fock, est basée sur le principe variationnel et a pour but d'obtenir la fonction d'onde minimisant l'énergie :

$$\langle \Psi_0 | \hat{H}_0 | \Psi_0 \rangle = E_0 \quad (26)$$

avec

$$\langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle = 1$$

Le principe variationnel prévoit que pour toute fonction d'onde Ψ_x différente de Ψ_0 , on a :

$$\langle \Psi_x | \hat{H}_0 | \Psi_x \rangle \geq E_0 \quad (27)$$

L'approximation de Born-Oppenheimer nous ayant montré que l'on pouvait considérer l'Hamiltonien électronique comme la somme d'un Hamiltonien monoélectronique et d'un Hamiltonien biélectronique (cf. équation 11). On a donc, d'après les équations 11 et 26 :

$$E_0 = \sum_i \langle \Psi_0 | \hat{H}_{ii} | \Psi_0 \rangle + \sum_i \sum_{j < i} \langle \Psi_0 | \hat{H}_{ij} | \Psi_0 \rangle \quad (28)$$

Le développement de :

$$\left\langle \frac{\sqrt{N!}}{N!} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_1\omega_1) \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \varphi_1(\vec{r}_N\omega_N) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \end{vmatrix} \middle| \sum_i \hat{H}_{ii} \middle| \frac{\sqrt{N!}}{N!} \begin{vmatrix} \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_1\omega_1) \\ \cdot & & \cdot \\ \cdot & & \cdot \\ \varphi_1(\vec{r}_N\omega_N) & \dots & \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \end{vmatrix} \right\rangle \quad (29)$$

donne :

$$P_1 = \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \sum_i \hat{H}_{ii} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle \quad (30)$$

si les deux déterminants de Slater sont strictement identiques.

$$P_1 = \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \hat{H}_{11} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle + \dots \quad (31)$$

$$+ \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \hat{H}_{NN} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle$$

Soit :

$$P_1 = \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) | \hat{H}_{11} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \rangle \langle \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) | \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) \rangle \dots \langle \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle \quad (32)$$

$$+ \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \rangle \langle \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) | \hat{H}_{22} | \varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) \rangle \dots \langle \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle$$

Puisque les spinorbitales sont orthonormées (cf. equation 15), on a :

$$P_1 = \langle \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i) | \sum_i \hat{H}_{ii} | \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i) \rangle \quad (33)$$

Si les déterminants diffèrent d'une permutation, par exemple :

$$P_2 = \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \sum_i \hat{H}_{ii} | \varphi_1(\vec{r}_N\omega_N) \dots \varphi_N(\vec{r}_1\omega_1) \rangle \quad (34)$$

Il apparaîtra dans le développement des termes du type $\langle \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i) | \varphi_j(\vec{r}_i\omega_i) \rangle$ nuls du fait de l'orthogonalité des spinorbitales. Il en sera de même si les déterminants diffèrent de plus d'une permutation.

Au final, si l'on sépare les orbitales des fonctions de spins, d'après l'équation 16, l'équation 33 devient :

$$P_1 = \langle \phi_i(\vec{r}_i) \phi_i(\vec{r}_i) | \sum_i \hat{H}_{ii} | \phi_i(\vec{r}_i) \phi_i(\vec{r}_i) \rangle \langle \alpha(i) | \alpha(i) \rangle \langle \beta(i) | \beta(i) \rangle \quad (35)$$

$$P_1 = 2 \times \langle \phi_i(\vec{r}_i) | \sum_i \hat{H}_{ii} | \phi_i(\vec{r}_i) \rangle \quad (36)$$

Ce qui nous donne :

$$\sum_i \langle \Psi_0 | \hat{H}_{ii} | \Psi_0 \rangle = 2 \times \sum_{i=1}^{N/2} H_{ii} \quad (37)$$

avec H_{ii} les éléments de matrice de l'opérateur \hat{H}_{ii} appliqué à Ψ_0 .

Pour le terme diélectronique, si on développe le déterminant de Slater de façon analogue (équations 29, 30 et 31) autour de l'opérateur $\sum_{j<i} \hat{H}_{ij}$ décrit précédemment (équation 12), pour un

nombre de permutations identique on obtient :

$$\begin{aligned}
P'_1 &= \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1)\varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) | \frac{1}{r_{12}} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1)\varphi_2(\vec{r}_2\omega_2) \rangle \\
&+ \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1)\varphi_3(\vec{r}_3\omega_3) | \frac{1}{r_{13}} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1)\varphi_3(\vec{r}_3\omega_3) \rangle \\
&+ \dots
\end{aligned} \tag{38}$$

On obtient :

$$P'_1 = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{i < j} \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \frac{1}{r_{ij}} | \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) \rangle \tag{39}$$

$$P'_1 = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{i < j} \langle \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i)\varphi_j(\vec{r}_j\omega_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i)\varphi_j(\vec{r}_j\omega_j) \rangle \tag{40}$$

Cette fois, si le bra et le ket diffèrent d'une permutation, l'équation 39 devient:

$$P'_2 = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{i < j} \langle \varphi_1(\vec{r}_1\omega_1) \dots \varphi_N(\vec{r}_N\omega_N) | \frac{1}{r_{ij}} | \varphi_1(\vec{r}_N\omega_N) \dots \varphi_N(\vec{r}_1\omega_1) \rangle \tag{41}$$

$$P'_2 = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{i < j} \langle \varphi_i(\vec{r}_i\omega_i)\varphi_j(\vec{r}_j\omega_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \varphi_i(\vec{r}_j\omega_j)\varphi_j(\vec{r}_i\omega_i) \rangle \tag{42}$$

Toute différence de permutation supérieure à 2 se soldera par l'apparition de termes nuls.

Si l'on écrit maintenant les bras et les kets des termes P'_1 et P'_2 en séparant les fonctions spatiales et les spins, on a :

$$\begin{aligned}
P'_1 &\rightarrow \langle \phi_i(\vec{r}_i)\phi_i(\vec{r}_i)\phi_j(\vec{r}_j)\phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_i(\vec{r}_i)\phi_i(\vec{r}_i)\phi_j(\vec{r}_j)\phi_j(\vec{r}_j) \rangle \\
&= 4 \times \langle \phi_i(\vec{r}_i)\phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_i(\vec{r}_i)\phi_j(\vec{r}_j) \rangle \\
&= 4 \times J_{ij}
\end{aligned} \tag{43}$$

avec J_{ij} l'intégrale de Coulomb entre les électrons i et j .

$$\begin{aligned}
P'_2 &\rightarrow \langle \phi_i(\vec{r}_i)\alpha(i)\phi_i(\vec{r}_i)\beta(i)\phi_j(\vec{r}_j)\alpha(j)\phi_j(\vec{r}_j)\beta(j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_i(\vec{r}_j)\alpha(j)\phi_i(\vec{r}_j)\beta(j)\phi_j(\vec{r}_i)\alpha(i)\phi_j(\vec{r}_i)\beta(i) \rangle \\
&= 2 \times \langle \phi_i(\vec{r}_i)\phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_i(\vec{r}_j)\phi_j(\vec{r}_i) \rangle \\
&= 2 \times K_{ij}
\end{aligned} \tag{44}$$

avec K_{ij} l'intégrale d'échange entre les électrons i et j .

Le terme diélectronique devient donc :

$$\begin{aligned} P'_1 + P'_2 &= \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{i<j} 4 \times J_{ij} - 2 \times K_{ij} \\ &= \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} 2 \times J_{ij} - K_{ij} \end{aligned} \quad (45)$$

Le signe moins provient du fait que l'intégrale d'échange est obtenue en considérant une différence de permutations impaire.

Au final, l'énergie de l'état fondamental E_0 selon la théorie d'Hartree-Fock, s'écrit :

$$E_0 = 2 \times \sum_{i=1}^{N/2} H_{ii} + \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j=1}^{N/2} (2 \times J_{ij} - K_{ij}) \quad (46)$$

Selon le principe variationnel, nous avons vu que pour un E minimal, l'ensemble des orbitales moléculaires sera optimal, et inversement, pour un set d'orbitales moléculaires optimal, l'énergie du système sera optimale. Dans ce cadre-là, une variation infinitésimale sur le système aura une influence négligeable sur la valeur de l'énergie.

$$\left. \begin{array}{l} \phi \rightarrow \phi + \delta\phi \\ \Psi \rightarrow \Psi + \delta\Psi \end{array} \right\} E \rightarrow E \quad (47)$$

On peut construire $\delta\phi$ de la façon suivante : soit ϕ_l une orbitale occupée quelconque de Ψ et ϕ_t une orbitale inoccupée. On définit :

$$\phi'_l = \phi_l + \varepsilon_t \phi_t \quad (48)$$

avec ε_t infiniment petit. On a donc :

$$\begin{aligned} \langle \phi'_l | \phi'_l \rangle &= \langle \phi_l + \varepsilon_t \phi_t | \phi_l + \varepsilon_t \phi_t \rangle \\ &= \langle \phi_l | \phi_l \rangle + 2 \times \varepsilon_t \langle \phi_l | \phi_t \rangle + \varepsilon_t^2 \langle \phi_t | \phi_t \rangle \\ &\approx 1 \end{aligned} \quad (49)$$

La norme de ϕ'_l est donc identique à celle de ϕ_l : la normalisation de Ψ est respectée. On peut alors définir Ψ' tel que :

$$\Psi' = \Psi + \varepsilon_t \Psi_l^t \quad (50)$$

avec Ψ_l^t obtenu en permutant les orbitales ϕ_l et ϕ_t dans Ψ . Dès lors, on a :

$$\begin{aligned}\delta E &= \langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle - \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle \\ &= \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle + 2 \times \varepsilon_t \langle \Psi | \hat{H} | \Psi_l^t \rangle + \varepsilon_t^2 \langle \Psi_l^t | \hat{H} | \Psi_l^t \rangle - \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle\end{aligned}\quad (51)$$

avec ε_t négligeable au second ordre :

$$\delta E_{lt} = 2 \times \varepsilon_t \langle \Psi | \hat{H} | \Psi_l^t \rangle \quad (52)$$

On pose :

$$F_{lt} = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi_l^t \rangle \quad (53)$$

l'élément de matrice de l'opérateur de Fock \hat{F} .

$$F_{lt} = \langle \phi_l | \hat{F} | \phi_t \rangle \quad (54)$$

$F_{lt} = 0$ est donc une condition à atteindre pour minimiser E . De façon analogue à E_0 , on peut développer F_{lt} de l'équation 53 (cf. équation 28) :

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi_l^t \rangle = \langle \Psi | \sum_i \hat{H}_{ii} | \Psi_l^t \rangle + \langle \Psi | \sum_i \sum_{j>i}^{N-1} \frac{1}{r_{ij}} | \Psi_l^t \rangle \quad (55)$$

$|\Psi_l^t\rangle$ est identique à $|\Psi\rangle$ à une orbitale près : $\phi_l(\vec{r}_i)$ a permuté avec $\phi_t(\vec{r}_i)$. Ainsi, concernant le terme monoélectronique, seul le terme $\langle \phi_l(\vec{r}_i) | \hat{H}_{ii} | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle$ sera non nul. Tous les autres comprennent un terme $\langle \phi_l | \phi_t \rangle$ nul.

De façon analogue, pour le terme diélectronique, en tenant compte de la différence de permutation, seuls les termes :

$$\langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) \rangle$$

et

$$\langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_j) \phi_j(\vec{r}_i) \rangle$$

sont dépourvus de termes $\langle \phi_l | \phi_t \rangle$ nuls.

On obtient donc l'expression de l'élément de matrice F_{lt} :

$$F_{lt} = \langle \phi_l(\vec{r}_i) | \hat{H}_{ii} | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle + \sum_j \left(\langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) \rangle - \langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_j) \phi_j(\vec{r}_i) \rangle \right) \quad (56)$$

Par analogie avec l'équation 46, on retrouve :

- Un terme monoélectronique : $\langle \phi_l(\vec{r}_i) | \hat{H}_{ii} | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle$
- Un terme de Coulomb : $\sum_j \left(\langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) \rangle \right)$
- Un terme d'échange : $\sum_j \left(\langle \phi_l(\vec{r}_i) \phi_j(\vec{r}_j) | \frac{1}{r_{ij}} | \phi_t(\vec{r}_j) \phi_j(\vec{r}_i) \rangle \right)$

Ces deux derniers termes peuvent être reformulés sous la forme d'un opérateur à une seule variable d'intégration :

$$\hat{J}_j(i) = \int \frac{|\phi_j(\vec{r}_j)|^2}{r_{ij}} d\vec{r}_j \quad (57)$$

$$\hat{K}_j(i) = \int \frac{\phi_j^*(\vec{r}_j) \phi_j(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_j \quad (58)$$

Ce qui mène à la forme de l'opérateur de Fock :

$$\hat{F}(i) = \hat{H}(i) + \sum_j^{N/2} \left[2 \times \hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i) \right] \quad (59)$$

Ce qui donne donc, d'après l'expression 54 :

$$\begin{aligned} F_{lt} &= \langle \phi_l | \hat{F} | \phi_t \rangle \\ &= \langle \phi_l(i) | \hat{H}(\vec{r}_i) | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle + \sum_j^{N/2} \left[2 \times \langle \phi_l(\vec{r}_i) | \hat{J}_j(i) | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle - \langle \phi_l(\vec{r}_i) | \hat{K}_j(i) | \phi_t(\vec{r}_i) \rangle \right] \\ &= 0 \end{aligned} \quad (60)$$

dans le cas d'une énergie minimisée. L'opérateur de Fock appliqué au jeu des orbitales optimisées peut donc être représenté par une matrice diagonale. Ceci signifie que ces orbitales optimisées sont des fonctions propres de l'opérateur de Fock :

$$\hat{F} | \phi_j(\vec{r}_i) \rangle = \varepsilon_j | \phi_j(\vec{r}_i) \rangle \quad (61)$$

Avec ε_j l'énergie orbitalaire.

B) Approximation LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals)

En pratique, le point de départ d'une optimisation Hartree-Fock consiste à considérer chaque orbitale moléculaire comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques pondérées par un coefficient d'expansion c , soit :

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (62)$$

Les orbitales atomiques χ_μ , communément appelées fonctions de bases atomiques, sont des fonctions monoélectroniques dont la forme générale peut s'écrire :

$$\chi_\mu \equiv \chi_{nlm}(r, \theta, \varphi) = R_{nl}(r)Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (63)$$

avec n , l et m les nombres quantiques dénommés respectivement principal, azimutal et magnétique; r , θ et φ les coordonnées sphériques. Les orbitales atomiques sont séparées en une partie radiale $R_{nl}(r)$ et une partie angulaire $Y_{lm}(\theta, \phi)$ que nous détaillerons plus tard dans la partie dédiée aux jeux de fonctions de bases.

Dès que le jeu de fonction de base est choisi, les orbitales atomiques χ_μ sont connues, et tout l'enjeu de la méthode Hartree-Fock est d'optimiser les coefficients d'expansion $c_{\mu i}$ présentés dans l'équation 62.

C) Équations de Roothan-Hall et méthode SCF

Nous avons décrit précédemment la forme d'une orbitale moléculaire, en tant que combinaison linéaire d'orbitales atomiques. En injectant l'expression de $\phi_{\vec{r}_i}$ de l'équation 62 dans l'expression donnant les fonctions propres de l'opérateur de Fock (cf. équation 61), on obtient :

$$\sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \hat{F} |\chi_\mu\rangle = \varepsilon_i \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} |\chi_\mu\rangle \quad (64)$$

En multipliant par le complexe conjugué χ_ν^* par la gauche, on obtient :

$$\sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \langle \chi_\nu | \hat{F} | \chi_\mu \rangle = \varepsilon_i \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \langle \chi_\nu | \chi_\mu \rangle \quad (65)$$

avec ν compris entre 1 et N . $\langle \chi_\nu | \hat{F} | \chi_\mu \rangle$ est la matrice de Fock $F_{\nu\mu}$ décrite précédemment avec les indices l et t , tandis que $\langle \chi_\nu | \chi_\mu \rangle$ est la matrice de recouvrement notée $S_{\nu\mu}$.

On retrouve alors les équations de Roothan-Hall :

$$\sum_{\mu=1}^N F_{\nu\mu} c_{\mu i} = \varepsilon_i \sum_{\mu=1}^N S_{\nu\mu} c_{\mu i} \quad (66)$$

$$i = [1; N]$$

De forme compacte :

$$FC = SC\varepsilon \quad (67)$$

permettant de déterminer la matrice ε_i des énergies orbitales ε .

Cependant, la matrice de Fock dépend des orbitales moléculaires, qui elles mêmes dépendent des coefficients d'expansion $c_{\mu i}$, dont le calcul est effectué par l'opérateur de Fock. La résolution des équations de Roothan-Hall doit donc s'effectuer de manière itérative :

- 1- Spécification du jeu de coordonnées nucléaires, des numéros atomiques, du nombre d'électrons et du jeu de fonctions de base $\{\chi_\mu\}$
- 2- Construction grossière du premier jeu d'orbitales moléculaires à partir des combinaisons linéaires de fonctions de base
- 3- Définition des opérateurs de Coulomb et d'échange, et donc de l'opérateur de Fock
- 4- Estimation des éléments de matrice $F_{\nu\mu}$ et $S_{\nu\mu}$, afin d'obtenir C et ε à partir des équations de Roothan
- 5- Construction d'un nouveau jeu d'orbitales moléculaires, puis répétition des étapes 3 et 4
- 6- Le processus a-t-il convergé? Si non, construction d'un nouveau jeu d'orbitales moléculaires, et ainsi de suite

Ce processus itératif est appelé la méthode du champ auto-cohérent, ou SCF (Self-Consistent Field).

D) Limites de la méthode Hartree-Fock

La méthode Hartree-Fock présente quelques lacunes qui provoquent de sérieuses imprécisions du point de vue des calculs d'énergies. D'une part à cause de l'approximation LCAO : l'énergie, et la méthode Hartree-Fock en général dépendent de la forme des orbitales moléculaires. D'autre part, en raison de la condition d'antisymétrie de la fonction d'onde, insuffisamment décrite : la corrélation entre deux électrons de même spin est très bien évaluée, puisque leur probabilité de se situer sur une même orbitale est nulle. En revanche, la corrélation entre électrons de spins différents n'existe pas avec la méthode Hartree-Fock. Ce fait provoque une surestimation non négligeable de l'énergie. Au final, à la limite des jeux de fonctions de base utilisables, on a :

$$E_0^{HF} = E_0 - E_{corr} \quad (68)$$

Avec E_0^{HF} l'énergie minimale obtenue avec la méthode Hartree-Fock, E_0 l'énergie exacte du système, et E_{corr} , l'énergie de corrélation (négative) dont l'évaluation est l'enjeu de plusieurs méthodes élaborées après celle d'Hartree-Fock. Les principes de ces méthodes alternatives seront discutés ci-après.

2.1.3 Méthode DFT

A) Les théorèmes d'Hohenberg-Kohn

Dès 1927, Thomas et Fermi tentèrent de développer un modèle de structure électronique pour des systèmes à plusieurs électrons, en marge de la théorie de la fonction d'onde. Le modèle qu'ils ont développé a pour particularité d'exprimer l'énergie totale du système en fonction de sa densité électronique. Pénalisé par une trop approximative modélisation de l'énergie cinétique, malgré les apports de Dirac en 1928, et de Weizsäcker en 1935, cette théorie resta inadaptée pour la plupart des applications. Cependant, l'idée de représenter un système en fonction de sa densité électronique au lieu des coordonnées de tous les électrons fut reprise par Kohn, Sham et Hohenberg dans les années 60.

Hohenberg et Kohn démontrèrent en 1964 qu'une unique fonctionnelle peut déterminer l'état fondamental d'un système, ainsi que la densité électronique, les deux avec exactitude. Considérant d'abord un nuage électronique dont la densité quelconque dépend seulement d'un potentiel extérieur V_{ext} , Hohenberg et Kohn démontrèrent en 1964 dans leur premier théorème qu'il ne pouvait exister qu'un seul et unique potentiel extérieur pour une densité électronique donnée.

$$V_{ext} = F[\rho(\vec{r})] \quad (69)$$

L'Hamiltonien s'écrit :

$$\hat{H} = \hat{T}_{elec} + \hat{V}_{elec-elec} + \hat{V}_{ext} \quad (70)$$

La valeur de l'Hamiltonien, quelle qu'elle soit, est donc fixée de façon unique par la densité électronique. Ainsi, connaître le potentiel externe et la densité électronique permet en principe de déterminer au même titre n'importe quelle observable O du système.

$$O[\rho(\vec{r})] = \langle \Psi(\rho(\vec{r})) | \hat{O} | \Psi(\rho(\vec{r})) \rangle \quad (71)$$

Par exemple, la fonctionnelle énergie qui, à partir de la fonction de densité électronique, donne la valeur de l'énergie du système de façon unique :

$$E[\rho(\vec{r})] = \langle \psi | \hat{T}_{elec} + \hat{V}_{elec-elec} + \hat{V}_{ext} | \Psi \rangle \quad (72)$$

ou encore :

$$E[\rho(\vec{r})] = F_{HK}[\rho(\vec{r})] + \int V_{ext}(\vec{r})\rho(\vec{r})d\vec{r} \quad (73)$$

avec $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$ la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn qui n'est pas liée au potentiel externe, et définie comme :

$$F_{HK}[\rho(\vec{r})] = \langle \Psi | \hat{T}_{elec} + \hat{V}_{elec-elec} | \Psi \rangle \quad (74)$$

qui en principe permet de déterminer avec exactitude $\hat{T}_{elec} + \hat{V}_{elec-elec}$, sous réserve que l'on connaisse la densité électronique.

Le second théorème d'Hohenberg-Kohn stipule quant à lui, en vertu d'un principe variationnel analogue à celui utilisé pour la méthode Hartree-Fock, que si l'on connaît $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$, l'énergie de l'état fondamental ainsi que sa densité électronique peuvent être obtenues par minimisation de l'énergie totale du système, en faisant varier la densité électronique avec pour seule contrainte la conservation du nombre d'électrons N .

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad ; \quad \rho(r \rightarrow \infty) = 0 \quad (75)$$

En résumé, la connaissance de la fonctionnelle universelle de Hohenberg-Kohn suffirait pour déterminer toutes les propriétés du système à l'état fondamental. Le problème n'est donc plus de trouver la forme de la fonction d'onde, mais de déterminer la forme de la fonctionnelle universelle $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$. L'énergie cinétique T_{elec} d'un gaz d'électrons étant inconnue, Kohn et Sham déplacèrent le problème en 1965, en considérant non plus un gaz d'électrons, mais un système fictif de densité électronique similaire au système réel, composé d'électrons indépendants, évoluant dans un potentiel externe. Ce système fictif, noté S , est composé d'orbitales monoélectroniques qui n'ont rien à voir avec les orbitales du système réel. Ces orbitales, dites de Kohn-Sham, sont notées $\phi_{Si}(\vec{r}_i)$, tel que :

$$\rho(\vec{r}) \equiv \rho_S(\vec{r}) = \sum_i^N |\phi_{Si}(\vec{r}_i)|^2 \quad (76)$$

La fonctionnelle énergie de ce système idéal s'écrit :

$$E_S[\rho(\vec{r})] = T_S[\rho(\vec{r})] + V_S[\rho(\vec{r})] \quad (77)$$

$T_S[\rho(\vec{r})]$ étant l'énergie cinétique des électrons indépendants, $V_S[\rho(\vec{r})]$ le potentiel externe du système, défini comme tel :

$$V_S[\rho(\vec{r})] = V_{ext} + V_{elec-elec} + (T_{elec-elec}[\rho(\vec{r})] - T_S[\rho(\vec{r})]) \quad (78)$$

On retrouve bien la fonctionnelle de l'énergie réelle $E[\rho(\vec{r})]$ (équation 72) en combinant les équations 77 et 78. En détaillant le terme $V_S[\rho(\vec{r})]$ on obtient :

$$V_S[\rho(\vec{r})] = V_{nucl-elec} + \frac{1}{2} \int_{\infty} \int \frac{\rho(\vec{r}_i)\rho(\vec{r}_j)}{r_{ij}} d\vec{r}_i d\vec{r}_j + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad (79)$$

avec $V_{nucl-elec}$, le potentiel externe créé par les noyaux, dans lequel évoluent les électrons.

$$V_{nucl-elec} = \int_{\infty} \sum_i \sum_I \frac{Z_I \rho(\vec{r}_i)}{r_{ij}} d\vec{r}_i \quad (80)$$

Le second terme, pouvant aussi être noté $J[\rho(\vec{r})]$, représente l'interaction coulombienne entre deux électrons i et j , représentés par leur distribution de charge dans le système de densité ρ . Le dernier terme est l'énergie d'échange-corrélation, fonctionnelle de $\rho(\vec{r})$, dont la forme n'est pas connue, à l'instar de celle de $F_{HK}[\rho(\vec{r})]$. Elle devra être estimée, à l'aide de diverses approximations possibles.

B) Approximations LDA et LSDA

Introduites par Hohenberg et Kohn, ces deux approximations partent du principe que la densité électronique est localement uniforme (modèle de gaz uniforme d'électrons). On a alors une fonctionnelle d'échange-corrélation de la forme suivante :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}^{LDA}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (81)$$

avec $\varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r}))$ l'énergie d'échange-corrélation entre deux électrons dans le cadre d'un nuage électronique homogène, de densité $\rho(\vec{r})$. Cette fonction peut être décomposée en deux termes : l'un exprimant l'énergie d'échange, l'autre, l'énergie de corrélation :

$$\varepsilon_{xc}(\rho(\vec{r})) = \varepsilon_x(\rho(\vec{r})) + \varepsilon_c(\rho(\vec{r})) \quad (82)$$

L'énergie d'échange a été donnée par Dirac pour le modèle de Thomas-Fermi [92] :

$$\varepsilon_x(\rho(\vec{r})) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \rho(\vec{r}) \right)^{1/3} \quad (83)$$

De nombreuses estimations de l'énergie de corrélation ont été proposées, notamment par Vosko, Wilk et Nusair (VWN) [93], Parr et Yang [94], et Hedin-Lundqvist :

$$\varepsilon_{xc}^{LDA}(\rho(\vec{r}))^{HL} = -C \left((1+x^3) \ln \left(1 + \frac{1}{x} \right) + \frac{x}{2} - x^2 - \frac{1}{3} \right) R_y \quad (84)$$

avec

$$x = \frac{\rho(\vec{r})}{A}$$

A et C étant respectivement fixés à 21 et 0.045 de façon à corrélérer les valeurs de ε_c trouvées par Singwi et al. en 1970 [95]. L'approximation LDA peut être reformulée afin de tenir compte du spin des électrons, de façon analogue à la méthode Hartree-Fock non restreinte.

$$\varepsilon_x^{LSDA}(\rho(\vec{r})) = \frac{3}{4} \left(\frac{6}{\pi} \right)^{1/3} \int \rho_\alpha(\vec{r})^{4/3} \rho_\beta(\vec{r})^{4/3} d\vec{r} \quad (85)$$

avec $\rho_\alpha(\vec{r})$ et $\rho_\beta(\vec{r})$ respectivement les densités des électrons de spin up (\uparrow) et down (\downarrow).

L'approche LSDA permet de traiter avec plus d'exactitude les radicaux et les états de transition.

C) Approximation du gradient généralisé (GGA)

Basées sur un modèle de gaz d'électrons uniforme, les approximations LDA et LSDA ne sont pas très pertinentes dans le cadre de l'étude de systèmes atomiques et moléculaires, qui eux sont inhomogènes.

Les fonctionnelles basées sur l'approximation GGA tiennent compte de la variation spatiale de la densité électronique. Les énergies d'échange et de corrélation sont donc ici définies en fonction de la densité, mais également en fonction du gradient de la densité. Sous une forme générale, on a donc :

$$E_{xc}^{GGA}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc}(\rho_\alpha(\vec{r}), \nabla \rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r}), \nabla \rho_\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad (86)$$

L'exemple le plus connu de fonctionnelle GGA est la fonctionnelle d'échange proposée par Becke en 1988 [96] :

$$E_x^{Becke88} = E_x^{LDA} - \beta \sum_{\omega} \int \frac{\rho_{\omega}^{4/3} x_{\omega}^2}{1 + 6\beta x_{\omega} \sinh^{-1} x_{\omega}} d\vec{r} \quad (87)$$

où ω désigne les électrons de spins up ou down, $x_{\omega} = \frac{|\nabla \rho_{\omega}|}{\rho_{\omega}^{4/3}}$ et β est un paramètre empirique fixé à 0,0042.

D) Échelle de Jacob et fonctionnelles hybrides

L'échelle de Jacob, qui dans la Bible relie la terre et le ciel [97], est une image utilisée pour évaluer la précision d'une fonctionnelle, le paradis (le haut de l'échelle) correspondant à l'exactitude. Les fonctionnelles de type LDA et GGA se situent en bas de l'échelle. Si l'approche GGA a permis une amélioration par rapport à LDA, elle ne permet pas encore de décrire correctement les systèmes.

Un échelon supplémentaire est franchi en tenant compte de la dérivée seconde de la densité électronique en plus du gradient. Ces fonctionnelles sont dites meta-GGA. Un exemple connu de meta-GGA est la B95, également développée par Becke. Cependant, le perfectionnement des fonctionnelles d'échange et des fonctionnelles de corrélation ne corrige pas les erreurs de self-interaction et de corrélation inhérentes à l'approche DFT.

L'idée de remplacer l'énergie d'échange par son expression exacte donnée par Hartree-Fock (équation 44) vient de Becke, encore lui, qui suggéra en 1993 la fonctionnelle hybride HH [98] :

$$E_{xc}^{HH} = \frac{1}{2} (E_x^{HF} + E_c^{DFT}) \quad (88)$$

avec

$$E_c^{DFT} = E_c^{LDA} \quad \text{ou} \quad E_c^{GGA}$$

puis, toujours en 1993, la fonctionnelle hybride B3PW91. À partir de la B3PW91, Stephens et al. proposèrent la fameuse fonctionnelle B3LYP définie comme suit [99] :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_x\Delta E_x^{B88} + a_cE_c^{LYP} + (1 - a_c)E_c^{vWN} \quad (89)$$

avec ΔE_{xc}^{B88} la correction de gradient de Becke à la fonctionnelle d'échange. B renvoie à Becke, 3 aux trois facteurs a_0 , a_x et a_c utilisés pour pondérer les différents termes, et LYP désigne la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr.

Bien qu'un nouvel échelon puisse être gravi avec les fonctionnelles hybrides meta-GGA, la fonctionnelle B3LYP qui n'est "que" hybride-GGA offre un compromis précision-temps de calcul tout à fait satisfaisant pour la majorité des systèmes. Les calculs en DFT de cette étude ont été effectués en utilisant la fonctionnelle B3LYP, tel que suggéré par Dos Santos et al. [100].

E) Équations de Kohn-Sham

La forme de $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ pouvant maintenant être évaluée, il est possible de résoudre les équations de Kohn-Sham, qui sont des équations de Schrödinger monoélectroniques. L'Hamiltonien d'un système d'électrons sans interactions extérieures s'écrit :

$$\hat{H}_S = -\frac{1}{2}\nabla^2 + \hat{V}_S \quad (90)$$

On peut donc écrire les équations de Kohn-Sham comme suit :

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \hat{V}_{nucl-elec}[\rho(\vec{r})] + \hat{J}[\rho(\vec{r})] + \hat{E}_{xc}[\rho(\vec{r})] \right] |\phi_i(\vec{r}_i)\rangle = \varepsilon_i |\phi_i(\vec{r}_i)\rangle \quad (91)$$

$\hat{J}[\rho(\vec{r})]$ et $\hat{E}_{xc}[\rho(\vec{r})]$ dépendent de $\rho(\vec{r})$, et inversement. Par conséquent, les équations de Kohn-Sham doivent être résolues de façon itérative, à la manière de la méthode SCF :

- 1- Spécification du set de coordonnées nucléaires, des nombres électroniques, du nombre d'électrons en jeu, et du jeu de fonctions de base
- 2- Estimation grossière de la densité électronique
- 3- Résolution des équations de Kohn-Sham
- 4- Calcul de la nouvelle densité électronique
- 5- Test de convergence, si non concluant, retour à l'étape 3

F) Limites de la DFT

Les calculs utilisant la DFT et en particulier la fonctionnelle B3LYP, sont très populaires car assez précis et à peine plus coûteux que les calculs utilisant la méthode Hartree-Fock. Cependant sa principale faiblesse réside dans la nature de l'approximation de la fonctionnelle d'échange corrélation. Les facteurs empiriques utilisés pour définir la fonctionnelle donnent aux calculs en DFT un caractère quelque peu imprévisible selon le jeu de fonctions de base et le système étudié. Là réside l'intérêt des méthodes dites "post Hartree-Fock" que nous allons évoquer par la suite.

2.1.4 Méthode MP2

A) Théorie de la perturbation de Rayleigh-Schrödinger

Évoqué dès 1934, le théorème de Møller-Plesset est basé sur la théorie de la perturbation de Rayleigh-Schrödinger. Initiée par Lord Rayleigh au début des années 1870, la théorie de la perturbation fut reprise par Schrödinger en 1926 pour l'appliquer à sa fameuse équation d'onde, et étudier des états perturbés.

Le principe de la théorie de la perturbation est le suivant : si l'on doit faire face à une expression mathématique dont l'obtention des solutions exactes est impossible, on cherchera à séparer cette expression en une partie que l'on peut résoudre, et une partie insoluble, de petite taille par rapport à la partie soluble. La partie insoluble sera alors qualifiée de "perturbation".

On peut reformuler ce principe dans le cadre de la chimie quantique sous la forme suivante : une fois le système Ψ_0 résolu, il est possible de le résoudre à nouveau après qu'il a subi une légère perturbation, sans devoir résoudre à nouveau l'équation de Schrödinger.

Soit l'équation à résoudre :

$$\hat{H}\Psi_n = E_n\Psi_n \quad (92)$$

On doit alors séparer l'Hamiltonien en une partie résoluble et une perturbation.

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda\hat{Y} \quad (93)$$

avec \hat{H}_0 l'Hamiltonien de l'état fondamental (cf. équation 26), \hat{Y} la perturbation, et le paramètre λ compris entre 0 et 1. Pour $\lambda = 0$, on obtient l'équation d'onde à l'ordre 0 (résolue).

$$\hat{H}_0\Psi_n^{(0)} = E_n^{(0)}\Psi_n^{(0)} \quad (94)$$

Pour n'importe quelle autre valeur de λ , la perturbation influe naturellement sur l'énergie et la fonction d'onde. On peut alors écrire le développement en série sur λ pour E_n et Ψ_n :

$$\begin{aligned} E_n &= E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \lambda^3 E_n^{(3)} + \dots \\ \Psi_n &= \Psi_n^{(0)} + \lambda \Psi_n^{(1)} + \lambda^2 \Psi_n^{(2)} + \lambda^3 \Psi_n^{(3)} + \dots \end{aligned} \quad (95)$$

En injectant l'équation 93 dans 92, on obtient :

$$\hat{H}\Psi_n \equiv (\hat{H}_0 + \lambda\hat{\Upsilon})\Psi_n = E_n\Psi_n \quad (96)$$

$$(\hat{H}_0 + \lambda\hat{\Upsilon})(\Psi_n^{(0)} + \lambda\Psi_n^{(1)} + \lambda^2\Psi_n^{(2)} + \dots) = (E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \dots)(\Psi_n^{(0)} + \lambda\Psi_n^{(1)} + \lambda^2\Psi_n^{(2)} + \dots) \quad (97)$$

En posant le facteur λ identique de part et d'autre, on obtient :

$$\begin{aligned} &\hat{H}_0\Psi_n^{(0)} + \lambda(\hat{\Upsilon}\Psi_n^{(0)} + \hat{H}_0\Psi_n^{(1)}) + \lambda^2(\hat{\Upsilon}\Psi_n^{(1)} + \hat{H}_0\Psi_n^{(2)}) + \dots \\ &= E_n^{(0)}\Psi_n^{(0)} + \lambda(E_n^{(0)}\Psi_n^{(1)} + E_n^{(1)}\Psi_n^{(0)}) + \lambda^2(E_n^{(0)}\Psi_n^{(2)} + E_n^{(1)}\Psi_n^{(1)} + E_n^{(2)}\Psi_n^{(0)}) + \dots \end{aligned} \quad (98)$$

On obtient alors les équations suivantes :

$$\begin{aligned} \hat{H}_0\Psi_n^{(0)} &= E_n^{(0)}\Psi_n^{(0)} & : & \text{ordre } 0 \\ \hat{H}_0\Psi_n^{(1)} + \hat{\Upsilon}\Psi_n^{(0)} &= E_n^{(0)}\Psi_n^{(1)} + E_n^{(1)}\Psi_n^{(0)} & : & \text{ordre } 1 \\ \hat{H}_0\Psi_n^{(2)} + \hat{\Upsilon}\Psi_n^{(1)} &= E_n^{(0)}\Psi_n^{(2)} + E_n^{(1)}\Psi_n^{(1)} + E_n^{(2)}\Psi_n^{(0)} & : & \text{ordre } 2 \end{aligned} \quad (99)$$

En projetant chaque équation sur $\Psi_n^{(0)}$, on obtient les corrections perturbatives sur les valeurs propres :

- ordre 0 : pas de perturbation : $E_n^{(0)} = \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{H}_0 | \Psi_n^{(0)} \rangle$
- ordre 1, avec $\langle \Psi_n^{(0)} | \hat{H}_0 = E_n^{(0)} \langle \Psi_n^{(0)} |$

$$E_n^{(1)} = \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(0)} \rangle \quad (100)$$

- ordre 2 :

$$E_n^{(2)} = \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle \quad (101)$$

Si on projette les équations d'ordre 1 et 2 sur le vecteur quelconque $\Psi_l^{(0)}$, orthogonal à $\Psi_n^{(m)}$, tel que :

$$\Psi_n^{(m)} = \sum_l C_{n,l}^{(m)} \Psi_l^{(0)} \quad (102)$$

avec :

$$C_{n,l}^{(m)} = \langle \Psi_l^{(0)} | \Psi_n^{(m)} \rangle \quad (103)$$

On obtient à l'ordre 1, avec $\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{H}_0 = E_l^{(0)} \langle \Psi_l^{(0)} |$

$$(E_n^{(0)} - E_l^{(0)}) \langle \Psi_l^{(0)} | \Psi_n^{(1)} \rangle = \langle \Psi_l^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle \quad (104)$$

$$C_{n,l}^{(1)} = \frac{\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_l^{(0)}} \quad (105)$$

Ou encore :

$$\Psi_n^{(1)} = \sum_{n \neq l} \frac{\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_l^{(0)}} \Psi_l^{(0)} \quad (106)$$

Comme $|\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle| = |\langle \Psi_n^{(1)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_l^{(0)} \rangle|$ l'équation 101 devient alors :

$$E_n^{(2)} = \sum_{n \neq l} \frac{|\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{\Upsilon} | \Psi_n^{(1)} \rangle|^2}{E_n^{(0)} - E_l^{(0)}} \quad (107)$$

Chaque perturbation sur l'énergie et la fonction d'onde se déduit donc de la précédente. La connaissance des valeurs propres de \hat{H}_0 permet donc d'obtenir toutes les corrections perturbatives sur $E_n^{(m)}$ et $\Psi_n^{(m)}$.

Si l'on remet la théorie de la perturbation dans le cadre d'un calcul de chimie quantique, on peut considérer que les valeurs propres de \hat{H}_0 sont obtenues avec la méthode Hartree-Fock (voir équation 68). Dès lors, il suffirait de traiter l'énergie de corrélation comme une perturbation sur la solution d'Hartree-Fock pour obtenir la solution exacte. Ce traitement est l'objet de la méthode de Møller-Plesset à l'ordre m que nous allons à présent évoquer.

B) Théorie de la perturbation de Møller-Plesset

Selon la méthode de Møller-Plesset, l'Hamiltonien à l'ordre 0 est constitué de la somme de tous les opérateurs de Fock monoélectroniques (cf. équation 59), on a donc :

$$\hat{H}_0^{(HF)} = \sum_i \left(\hat{H}(i) + \sum_j [2 \times \hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i)] \right) \quad (108)$$

sous une forme compactée :

$$\hat{H}_0^{(HF)} = \sum_i (\hat{H}(i) + V^{HF}(i)) \quad (109)$$

On pose l'opérateur $\hat{h}(i)$ correspondant à l'écart entre \hat{H} et $\hat{H}_0^{(HF)}$:

$$\hat{H} = \hat{H}_0^{(HF)}(i) + \hat{h}(i) \quad (110)$$

À l'ordre 0, on a :

$$\begin{aligned} E_n^{(0)} &= \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{F}(i) | \Psi_n^{(0)} \rangle \\ &= \sum_j \langle \phi_j(\vec{r}_i) | \hat{F}(i) | \phi_j(\vec{r}_i) \rangle \\ &= \sum_j \varepsilon_j \end{aligned} \quad (111)$$

La somme des énergies orbitales (cf. équation 61).

À l'ordre 1, on a :

$$\begin{aligned} E_n &= E_n^{(0)} + E_n^{(1)} = \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{F}(i) | \Psi_n^{(0)} \rangle + \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{h}(i) | \Psi_n^{(0)} \rangle \\ &= \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{F}(i) + \hat{h}(i) | \Psi_n^{(0)} \rangle \\ &= \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{H} | \Psi_n^{(0)} \rangle \\ &= E_{HF} \end{aligned} \quad (112)$$

On obtient ici l'énergie d'Hartree-Fock. La première correction sur cette dernière n'arrive qu'à l'ordre 2. Jusque là, nous n'avons besoin que de la fonction d'onde non perturbée $\Psi_n^{(0)}$. À l'ordre 2, comme nous l'avons vu dans l'équation 106, la fonction d'onde perturbée au premier degré $\Psi_n^{(1)}$ intervient et doit être définie. D'après l'équation 102, on a :

$$\begin{aligned} \Psi_n^{(1)} &= \sum_l C_{n,l}^{(1)} \Psi_l^{(0)} \\ &= \sum_l \langle \Psi_l^{(0)} | \Psi_n^{(1)} \rangle \Psi_l^{(0)} \\ &= \sum_l \frac{\langle \Psi_l^{(0)} | \hat{h}(i) | \Psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_l^{(0)}} \Psi_l^{(0)} \end{aligned} \quad (113)$$

Ψ_l^0 sera défini comme un état doublement excité de $\Psi_{ab}^{(0)} \equiv \Psi_n^{(0)}$ avec a et b deux électrons, qui excités occuperont les orbitales r et s jusque là inoccupées.

Utiliser un état simplement excité n'aurait aucun intérêt, car d'après le théorème de Brillouin, un état simplement excité n'interagit pas avec l'état fondamental de Hartree-Fock :

$$\langle \Psi^{(0)} | \hat{H} | \Psi_a^r \rangle = 0 \quad (114)$$

Soit Ψ_{ab}^{rs} un état doublement excité de $\Psi_{ab}^{(0)}$, on a :

$$\Psi_n^{(1)} = \sum_l C_{n,abrs}^{(1)} \Psi_{ab}^{rs} \quad (115)$$

et

$$\Psi_n^{(1)} = \sum_{a>b,r>s} \frac{\langle \Psi_{ab}^{rs} | \hat{h} | \Psi_{ab}^{(0)} \rangle}{E_{ab}^{(0)} - E_{rs}^{(0)}} \Psi_{ab}^{rs} \quad (116)$$

Ainsi, d'après l'équation 107, on a :

$$E_{ab}^{(2)} = \sum_{a>b,r>s} \frac{|\langle \Psi_{ab}^{rs} | \hat{h} | \Psi_{ab}^{(0)} \rangle|^2}{E_a^{(0)} - E_r^{(0)} + E_b^{(0)} - E_s^{(0)}} \quad (117)$$

La perturbation étant définie comme une correction sur la corrélation, on a :

$$\hat{h} \equiv \frac{1}{r_{ij}}$$

L'équation 117 devient :

$$E_{ab}^{(2)} = \sum_{a>b,r>s} \frac{|\langle \Psi_{ab}^{rs} | \frac{1}{r_{ij}} | \Psi_{ab}^{(0)} \rangle|^2}{E_a^{(0)} - E_r^{(0)} + E_b^{(0)} - E_s^{(0)}} \quad (118)$$

Le terme au carré est semblable au terme diélectronique de l'opérateur de Fock, qui développé en notation abrégée, s'écrivait (cf. équation 56) :

$$\sum_{ij}^{N/2} 2 \times \langle ij | ij \rangle - \langle ij | ji \rangle \quad (119)$$

L'équation 118 peut donc s'écrire :

$$E_{ab}^{(2)} = \sum_{a>b,r>s}^{N/2} 2 \times \frac{\langle ab | rs \rangle \langle rs | ab \rangle}{\underbrace{E_a^{(0)} - E_r^{(0)} + E_b^{(0)} - E_s^{(0)}}_{J_{abrs}^{MP2}}} - \frac{\langle ab | rs \rangle \langle rs | ba \rangle}{\underbrace{E_a^{(0)} - E_r^{(0)} + E_b^{(0)} - E_s^{(0)}}_{K_{abrs}^{MP2}}} \quad (120)$$

L'énergie selon l'approche Møller-Plesset à l'ordre 2 s'écrit alors :

$$\begin{aligned} E_{MP}^{(2)} &= E_{MP}^{(1)} + E_{ab}^{(2)} \\ &= E_{HF} + \sum_{a>b,r>s}^{N/2} 2 \times J_{MP2}^{abrs} - K_{MP2}^{abrs} \end{aligned} \quad (121)$$

Les $E_{MP}^{(3)}$ et $E_{MP}^{(4)}$, utilisées respectivement pour les méthodes MP3 et MP4, sont calculées de manière similaire. $\Psi_n^{(2)}$ est défini à partir de déterminants doublement perturbés de Ψ_n^0 , leur interaction réciproque est prise en compte contrairement au cas de $\Psi_n^{(1)}$. $\Psi_n^{(3)}$, lui, sera défini en tenant compte des déterminants simplement, doublement, triplement et quadruplement excités. Ces expressions complexes ne seront pas détaillées ici.

C) Limites de la méthode MP2

La méthode MP2, largement utilisée dans le cadre de cette étude, améliore grandement le traitement de la corrélation des électrons par rapport à la méthode Hartree-Fock, mais elle souffre de quelques limites.

Un premier défaut lui vient de la dépendance du processus vis-à-vis de l'état de référence Hartree-Fock. Une mauvaise description de $\Psi^{(0)}$ peut grandement perturber la convergence. Par ailleurs, le procédé MPx n'étant pas variationnel, il est possible d'obtenir une énergie inférieure à l'énergie réelle du système, ce qui n'est pas le cas de la méthode Hartree-Fock (cf. équation 26).

Enfin, en étant pointilleux, on peut considérer que la méthode MP2 ne corrige pas suffisamment l'énergie de corrélation, et prendre en compte les ordres supérieurs n'est pas forcément judicieux dans la mesure où MP3 n'apporte pas grand chose de plus et où MP4 est extrêmement coûteux. De manière générale, les méthodes de type MP sont très exigeantes en temps de calcul et en mémoire, ce qui les rend pratiquement inutilisables pour des systèmes de plus de 40 atomes environ.

Des méthodes de calcul encore plus pointues existent, par exemple CC, CI... Nous n'évoquerons pas ces méthodes ici.

2.1.5 Méthode ONIOM

A) Processus QM/MM

La mise au point de méthodes de chimie quantique toujours plus pointues a grandement amélioré les calculs sur les systèmes simples et/ou de petite taille. Cependant, calculer les structures et les propriétés de systèmes complexes et/ou de grande taille avec les méthodes les plus précises se révèle toujours aussi compliqué, et très coûteux en temps de calcul et en occupation de disques durs.

Le principe des méthodes QM/MM, développées par Karplus, Levitt et Warshel dans les années 1970 (Prix Nobel de chimie 2013) est de "séparer" le système en plusieurs couches d'importances

variables. On différenciera le système modèle, de petite taille et de grande importance chimiquement parlant, et le système environnant, de grande taille et d'une importance moins cruciale. Seul le système modèle sera traité avec une méthode précise et coûteuse, tandis que le reste sera traité en mécanique moléculaire, moins précise mais beaucoup moins coûteuse. Dans la mesure où la mécanique moléculaire ne tient compte ni des ruptures ou formations de liaisons chimiques ni des états électroniques complexes, la justesse de la séparation du système sera cruciale. Au final, l'énergie du système en QM/MM sera calculée ainsi :

$$E_{QM/MM} = E_{QM} + E_{MM} + E_{QM-MM} \quad (122)$$

avec E_{QM} l'énergie du système modèle, E_{MM} l'énergie de l'environnement, et E_{QM-MM} l'énergie d'interaction entre le système QM et le système traité en MM .

Les méthodes ONIOM, utilisées dans le cadre de cette étude, suivent le même principe de séparation du système que les méthodes QM/MM , mais fonctionnent un peu différemment.

B) Principe de la méthode ONIOM (Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics)

La première méthode de type ONIOM fut développée en 1995 par Maseras et al. Leur méthode IMOMM (Integrated Molecular Orbital + Molecular Mechanics) était à la base proposée en tant qu'alternative à la QM/MM . Le principe est identique : séparer un système en deux parties d'importances variables. Toutefois, l'énergie globale est estimée différemment :

$$E_{IMOMM} = E_{QM,mod} + E_{MM,reel} - E_{MM,mod} \quad (123)$$

Ici le système global est défini par un système modèle d'importance cruciale, semblable à celui évoqué en QM/MM . La différence tient dans le fait qu'il n'existe pas vraiment de système environnant. L'énergie du système entier (\equiv réel) est calculée en MM , et l'énergie MM du système modèle en est retranchée.

Le grand avantage des méthodes ONIOM (= méthodes soustractives) par rapport aux méthodes QM/MM (= méthodes additives), réside dans l'absence d'un terme E_{QM-MM} difficile à définir. Il devient donc possible de mélanger n'importe quelles méthodes, au lieu d'utiliser forcément un couple QM/MM . La méthode IMOMO (Integrated Molecular Orbitals + Molecular Orbitals) propose de ce fait un calcul similaire à un calcul IMOMM, mais avec un couple de méthodes

quantiques $QM1/QM2$. On a donc :

$$E_{IMOMO(QM1:QM2)} = E_{QM1,mod} + E_{QM2,reel} - E_{QM2,mod} \quad (124)$$

Les méthodes ONIOM, qu'elles soient de type IMOMM ou IMOMO, peuvent s'utiliser aussi bien avec deux, qu'avec trois niveaux de théorie. De manière générale, on peut écrire :

$$E_{high,reel} \approx E_{ONIOM2(high:low)} = E_{high,mod} + E_{low,reel} - E_{low,mod} \quad (125)$$

"*high*" et "*low*" représentant respectivement le haut et le faible niveau de théorie. Avec trois niveaux de théorie, on obtient de façon similaire :

$$E_{high,reel} \approx E_{ONIOM3(high:medium:low)} = E_{high,mod} + E_{medium,int} + E_{low,reel} - E_{low,int} - E_{medium,mod} \quad (126)$$

où "*int*" désigne la partie intermédiaire du système et "*medium*" le niveau de théorie qui lui est assigné.

Les structures modèle et intermédiaire sont des troncatures du système réel, dans lesquelles les liaisons $X_{mod} - Y_{int}$ (ou $X_{mod} - Y_{reel}$ pour un système ONIOM2) et $X_{int} - Y_{reel}$ sont respectivement remplacées par des liaisons $X_{mod} - H$ et $X_{int} - H$ (voir Figure 23).

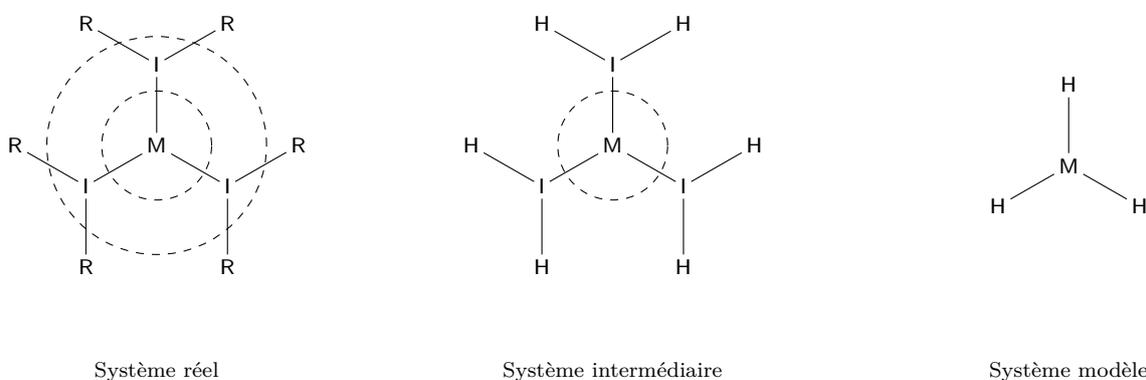


Figure 23 – Description des différents systèmes ONIOM3 : R = atomes présents uniquement dans le système réel ; I = atomes absents uniquement du système modèle ; M = atomes du système modèle, présents dans tous les autres systèmes

La méthode ONIOM2 de type IMOMO a notamment été utilisée dans la présente étude sur des systèmes cisplatine-méthionine et cisplatine-glutathion visibles sur la figure 24, avec $QM1 = MP2$ et $QM2 = DFT/B3LYP$ et des jeux de fonctions de base de type Dunning et Pople que nous détaillerons dans la section suivante.

C) Limites de la méthode ONIOM

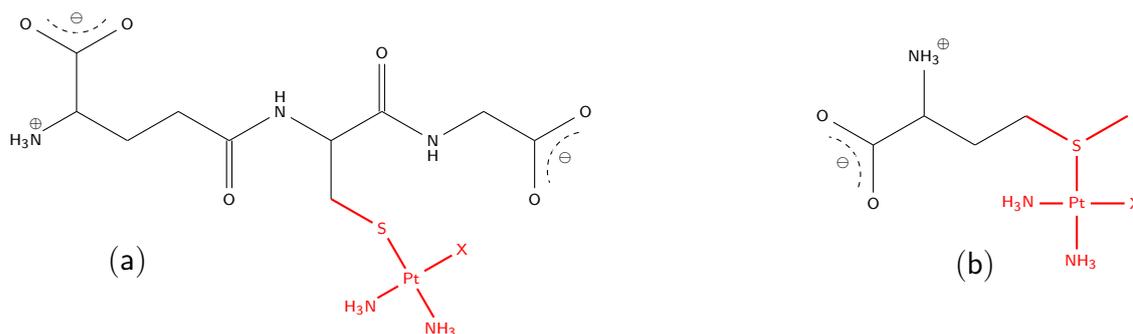


Figure 24 – Systèmes ONIOM2 utilisés pour étudier les interactions entre glutathion (a) ou méthionine (b), et les dérivés hydrolysés du cisplatine. Les systèmes modèles sont représentés en rouge.

Étant donné que seule la méthode ONIOM2 a été utilisée dans ce travail, les méthodes de type ONIOM3 ne seront pas évoquées ici.

La méthode IMOMO à 2 niveaux de théories est une méthode intéressante pour traiter nos systèmes de taille moyenne, un peu trop grands pour être intégralement traités en méthode MP2. Cependant, comme toutes les méthodes, elle est soumise à quelques limites (hormis celles des méthodes *high* et *low* employées), toutes dépendantes du choix de la méthode *low* employée.

- La liaison *high-low* est calculée uniquement en *low*, cela implique de devoir choisir avec soin la taille et la composition du système réel. Concrètement, on évitera notamment de tronquer au niveau de systèmes électroniques complexes, comme les liaisons multiples et les cycles aromatiques.
- L'erreur sur l'énergie ONIOM2 s'écrit comme suit :

$$\begin{aligned}
 Err &= E_{ONIOM2(high:low)} - E_{high,reel} \\
 &= (E_{low,reel} - E_{low,mod}) - (E_{high,reel} - E_{high,mod})
 \end{aligned}
 \tag{127}$$

Cela signifie que pour l'approximation ONIOM2 soit exacte ($E_{ONIOM2} \approx E_{high,reel}$), on doit avoir :

$$(E_{low,reel} - E_{low,mod}) = (E_{high,reel} - E_{high,mod})
 \tag{128}$$

La méthode *low* se doit donc de reproduire l'écart d'énergie entre le système réel et le système modèle obtenu avec la méthode *high*. Grossièrement, plus l'écart de niveau de théorie est grand entre le *high* et le *low*, plus l'erreur globale sur l'énergie ONIOM2 est grande.

- Enfin, il faut noter que les méthodes ONIOM nécessitent globalement plus de calculs que

les autres méthodes QM/MM. Le système modèle est en effet calculé deux fois avec le niveau de théorie *low* ($E_{low,real}$ et $E_{low,mod}$). Le niveau *low* étant censément la méthode la plus rapide, l'augmentation du temps de calcul est théoriquement raisonnable. Mais bien sûr, plus la méthode *low* est élevée, plus le supplément en temps de calcul dû à la redondance est élevé.

2.2 Jeux de fonctions de base

2.2.1 Choisir un jeu de fonctions de base

Comme nous l'avons précisé dans le paragraphe B), les orbitales moléculaires peuvent être définies comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (cf. équation 62)

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu}$$

Quelle que soit la méthode de chimie quantique utilisée, les orbitales atomiques doivent être définies avant que le calcul puisse commencer. Ce choix est loin d'être anodin, car il existe une multitude de fonctions de base possibles, chacune ayant un coût en temps de calcul, définissant le comportement électronique de façon spécifique, et chacune étant plus ou moins appropriée en fonction du système considéré.

Au minimum, chaque orbitale doit être définie par une fonction de base, mais doit pouvoir être étendue à l'infini afin de pouvoir ajouter, au besoin, des fonctions supplémentaires pour affiner la description du système. Un jeu de fonctions de base étendu à l'infini est qualifié de complet.

2.2.2 Les différents types de jeux de fonctions de base

Comme nous l'avons précisé, une fois encore dans le paragraphe B), une orbitale atomique peut s'écrire séparée en deux parties : une partie radiale et une partie angulaire, (équation 63).

$$\chi_{\mu} \equiv \chi_{nlm}(r, \theta, \Psi) = R_{nl}(r)Y_{lm}(\theta, \varphi)$$

avec n , l et m les nombres quantiques respectivement principal, azimutal et magnétique, et r , θ et φ les coordonnées sphériques.

La partie angulaire $Y(\theta, \varphi)$ est universelle, c'est une harmonique sphérique :

$$Y_{lm}(\theta, \varphi) = (-1)^m \left[\frac{(2l+1)(l-m)!}{4\pi(l+m)!} \right]^{1/2} P_{lm}(\cos\theta) e^{im\varphi} \quad (129)$$

avec $P_{lm}(\cos\theta)$ le polynôme associé de Legendre, tel que :

$$P_{lm}(x) = \frac{(-1)^m}{2^l l!} (1-x^2)^{m/2} \frac{\partial^{m+l}}{\partial x^{m+l}} [(x^2-1)^l] \quad (130)$$

On retrouve par exemple :

$$\begin{aligned} Y_{00}(\theta, \varphi) &= \sqrt{\frac{1}{4\pi}} \\ Y_{10}(\theta, \varphi) &= \sqrt{\frac{3}{4\pi}} \cos\theta \\ Y_{1\pm 1}(\theta, \varphi) &= \pm \sqrt{\frac{3}{8\pi}} \sin\theta e^{\pm i\varphi} \end{aligned}$$

On peut noter que la fonction angulaire est constante pour $l = m = 0$, ce qui correspond bien à une sphère.

En ce qui concerne la partie radiale, il existe en revanche deux représentations différentes :

- Les formes exponentielles, en $e^{-\zeta r}$
- Les formes gaussiennes, en $e^{-\alpha r^2}$

α et ζ étant des coefficients orbitaux strictement positifs, déterminant la taille de la fonction. Différents jeux de fonctions de base ont été conçus à partir de ces formes générales.

A) Orbitales de Slater (STO)

Proposée par Slater en 1930, les orbitales STO ont été très utilisées jusqu'aux années 1930, car ayant la même comportement mathématique que les fonctions d'ondes exactes (pointes à proximité du noyau, décroissance exponentielle en s'en éloignant). Cependant, elles exigent des calculs d'intégrales complexes et très coûteux.

La forme d'une fonction radiale d'orbitales de Slater, en coordonnées cartésiennes, est la suivante :

$$R_{nl}^{STO}(r) \equiv R_{abc}^{STO}(x, y, z) = N x^a y^b z^c e^{-\zeta r} \quad (131)$$

Avec N une constante de normalisation ; a , b , et c des paramètres dépendant du type de l'orbitale considérée, et ζ un paramètre définissant la taille de l'orbitale.

En 1950, Boys proposa d'approcher les orbitales de Slater par une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes afin d'alléger les calculs, la convergence à l'infini étant beaucoup plus rapide avec ce type de fonctions.

B) Orbitales de type gaussiennes (GTO) et gaussiennes contractées (CGTO)

Les orbitales gaussiennes seules, dont l'expression radiale peut s'écrire :

$$\begin{aligned} R_{nl}^{GTO}(r) &\equiv R_{n,l,m}^{GTO}(r, \theta, \varphi) = N r^{2n-2-l} e^{-\alpha r^2} \\ &\equiv R_{abc}^{GTO}(x, y, z) = N x^a y^b z^c e^{-\alpha r^2} \end{aligned} \quad (132)$$

avec α similaire au ζ des orbitales STO, sont beaucoup plus simples à manipuler. Cependant, elles ne sont pas du tout réalistes en ce qui concerne les zones trop proches et trop éloignées du noyau. Une solution consiste à considérer l'orbitale moléculaire comme une combinaison linéaire de gaussiennes g_ρ pondérées par des facteurs de contraction $d_{\mu\rho}$ définis par le jeu de fonctions de base utilisé :

$$\chi_\mu = \sum_{\rho} d_{\mu\rho} g_\rho \quad (133)$$

On obtient alors des orbitales de type "gaussiennes contractées", dénommées STO- k G.

$$\chi_{nlm}^{STO} \approx \chi_{nlm}^{CGTO} = \sum_{i=1}^k d_i \chi_{i\alpha lm}^{GTO} \quad (134)$$

2.2.3 Jeux de fonctions de base étendus

Nous avons vu qu'un jeu minimal implique simplement une seule fonction de base pour chaque orbitale atomique. En ce qui concerne les jeux de fonctions de base étendus, chaque orbitale atomique est définie par plusieurs fonctions de base de tailles différentes. Les orbitales pourront ainsi facilement changer de taille en fonction de l'environnement chimique.

Les jeux double-zêta impliquent deux fonctions de base pour chaque orbitale atomique. De façon similaire, les jeux triple, voire quadruple, quintuple, sextuple...-zêta décrivent respectivement chaque orbitale atomique par 3, 4, 5, 6... fonctions de base, qui auront chacune un coefficient d'expansion spécifique.

Les jeux du type split-valence attribuent une seule fonction de base pour les sous-couches électroniques complètes, mais plusieurs pour les orbitales atomiques de valence. Ce dernier type de jeux de fonctions de base a notamment été développé par Pople dans les années 70.

A) Bases de Pople

Les jeux de fonctions de base de Pople sont écrites sous la forme X-YZ G ou X-YZW G, où X représente le nombre de gaussiennes utilisées pour décrire les fonctions de base des orbitales atomiques correspondant aux sous-couches électroniques complètes. Le nombre de lettres après

le tiret détermine le degré d'expansion du jeu de fonction de base : 2 lettres indiquent un jeu double-zêta ; trois lettres, un jeu triple-zêta, etc. Les fonctions de base sont composées respectivement de X, Z, et W gaussiennes.

Exemple avec le jeu de fonctions de base 6-311G :

- Les orbitales de cœur sont composées de 6 gaussiennes
- Les orbitales de valence sont de type triple-zêta, chacune est décrite par trois fonctions de base, la première est composée de trois gaussiennes, les deux autres, d'une seule

Très populaires, les bases de Pople donnent des résultats satisfaisants pour un large spectre de systèmes. Cependant, elles présentent quelques inconvénients :

- Il est souvent considéré que les "bons" résultats obtenus avec les jeux de fonctions de base de Pople proviennent de la compensation des erreurs dues à la méthode par celles dues aux jeux de fonctions de base lui-même.
- Nous avons vu que les orbitales atomiques selon l'approche de Pople étaient de type gaussiennes contractées. Comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant, il existe différents schémas de contraction des gaussiennes. Les bases de Pople sont construites selon un schéma dit "segmenté" sur lequel les erreurs dues à la contraction des gaussiennes sont difficiles à estimer.
- Enfin, les jeux de fonctions de base de Pople ne sont pas cohérents vis-à-vis des effets de corrélation, ce qui rend délicate leur utilisation pour les méthodes post Hartree-Fock, dont le but est, on le rappelle, justement de mieux décrire les effets de corrélation.

B) Fonctions de polarisation et de diffusion

Les jeux de fonctions de base de Pople peuvent être améliorés avec des fonctions de polarisation et des fonctions de diffusion.

Les fonctions de polarisation sont des fonctions dont le nombre quantique l est supérieur à celui de la couche de valence de l'atome considéré, dans son état fondamental. Pour l'hydrogène, on ajoute une fonction p, pour les atomes plus lourds, une fonction d, voire une fonction f. Cela équivaut à ajouter une orbitale inoccupée au système.

L'ajout de fonctions de polarisation donne un peu plus de "souplesse" au système. La distorsion des orbitales atomiques au sein d'une molécule, en particulier pendant une réaction chimique, est ainsi mieux représentée.

Pour une base de Pople, le jeu de fonctions 6-31*G ou 6-31G(d) ajoute une fonction de po-

larisation de type d aux atomes de la première ligne du tableau périodique. 6-31G** ou 6-31G(d,p) ajoute en plus une fonction de polarisation de type p à l'hydrogène. Plus élaboré : 6-311G(3d2f,2p) ajoute trois fonctions de polarisation de type d, plus deux fonctions de type f aux atomes les plus lourds, plus deux fonctions de type p pour l'hydrogène.

Les fonctions de diffusion sont des gaussiennes pourvues de petits exposants, qui permettent aux orbitales de s'étendre encore plus. Ce sont, généralement, des orbitales de type s ou p qui permettent de décrire avec plus de précision les anions, les états excités, les liaisons hydrogènes ou les atomes de grandes tailles. En ce qui concerne les fonctions de Pople, la notation "+" est employée. Par exemple, pour 6-31+G, on ajoute une fonction diffuse de type s, et une de type p aux atomes lourds. 6-31++G ajoute en plus une fonction de diffusion s pour les atomes d'hydrogène.

C) Schémas de contractions

Comme nous l'avons vu, les orbitales atomiques de type gaussiennes contractées sont des combinaisons linéaires d'orbitales dites primitives (cf. équation 134). Cependant, il existe plusieurs façons de considérer la contraction des gaussiennes.

Les deux schémas possibles sont les contractions segmentées et les contractions générales.

Les contractions segmentées sont utilisées pour les jeux de fonctions de base de Pople : un jeu de fonctions primitives est partagé entre plusieurs fonctions contractées. On peut donner l'exemple du jeu de fonctions de base 6-31G appliqué à l'atome de carbone $1s^2 2s^2 2p^2$. L'orbitale 1s est une orbitale de cœur, et donc composée de 6 gaussiennes primitives :

$$\chi_{1(1s)}^{CGTO} = \sum_{i=1}^6 d_i \chi_i^{GTO} \quad (135)$$

L'orbitale 2s, qui est une orbitale de valence, est donc de type double-zêta, composée d'une fonction contractée de trois gaussiennes primitives, et de la fonction la plus diffuse, qui est laissée non contractée.

$$\begin{aligned} \chi_{2(2s)}^{CGTO} &= \sum_{i=7}^9 d_i \chi_i^{GTO} \\ \chi_{3(2s')}^{CGTO} &= \chi_{10}^{GTO} \end{aligned} \quad (136)$$

Chaque primitive est ici réservée à une unique fonction contractée, mais comme les orbitales sont toutes deux de type s, des primitives identiques peuvent être utilisées dans différentes fonctions contractées et doivent être dupliquées.

Suivant le schéma de contraction général, le jeu entier de fonctions primitives est inclus dans l'intégralité des fonctions contractées, mais avec des coefficients de contractions différents. Pour un jeu de 8 fonctions primitives, on a :

$$\begin{aligned}
\chi_{1(1s)}^{CGTO} &= \sum_{i=1}^8 d_i \chi_i^{GTO} \\
\chi_{2(2s)}^{CGTO} &= \sum_{i=1}^8 e_i \chi_i^{GTO} \\
\chi_{3(2s')}^{CGTO} &= \sum_{i=1}^8 f_i \chi_i^{GTO}
\end{aligned} \tag{137}$$

L'absence de duplication de fonctions primitives permet d'obtenir une précision identique à un jeu de fonctions segmenté, mais pour un jeu plus petit : en ce qui concerne l'exemple donné précédemment, le schéma segmenté exige un jeu de 6 fonctions, plus un jeu de 3, plus une fonction, soit un jeu global de 10 fonctions primitives. En supposant qu'il y ait deux fonctions redondantes entre le jeu de 6 et le jeu de 3, la description du même système avec un schéma de contraction général pourra se faire avec un jeu global de 8 fonctions primitives seulement. Les différents coefficients de contraction sont adaptés pour obtenir une segmentation des fonctions primitives.

D) Bases de Dunning

En 1988, Thom Dunning proposa des jeux de fonctions de base optimisés pour être cohérents vis-à-vis des effets de corrélation, primordiaux notamment pour les calculs entrepris avec des méthodes post Hartree-Fock.

Elles sont notées cc-pVxZ, avec cc signifiant *correlation consistent* (à ne pas confondre avec CC signifiant *Couple Cluster*) ; p indiquant l'inclusion de fonctions de polarisation ; xZ pour x-zêta avec x = D pour des fonctions double-zêta, X = T pour des fonctions triple-zêta, X = Q, 5, 6 pour des fonctions respectivement quadruple, quintuple et sextuple zêta. Le V signifie que la multiplicité zêta s'applique sur les orbitales de valence. Il est possible d'ajouter un C pour que la multiplicité zêta s'applique également aux orbitales de cœur.

Les jeux de fonctions de base *correlation consistent* sont formés à partir d'un cœur de fonctions de base contractées selon le schéma général, entouré par des strates de fonctions dont la contribution à l'énergie de corrélation est identique, sans distinction de type de fonction. À l'inverse, les fonctions de base de Pople sont groupées dans des jeux des fonctions de types identiques (mais avec des contributions différentes vis-à-vis de l'énergie de corrélation).

Prenons comme exemple le jeu de fonction de base de Dunning double-zêta (cc-pVDZ) sur l'oxygène $1s^2 2s^2 2p^4$. Le jeu de gaussiennes primitives idéal selon Dunning et al. pour les atomes de la première ligne est (9s4p), soit 9 gaussiennes pour les orbitales s et 4 gaussiennes pour les orbitales p.

De base, on a donc 2 fonctions s et une fonctions p contractées auxquelles on ajoute, pour les orbitales de valence 2s et 2p, une fonction s non contractée et une fonction p, plus une fonction de polarisation d, dans la mesure où les jeux (1s1p) et (1d) ont la même contribution vis-à-vis de l'énergie de corrélation.

Autre exemple, le jeu de fonction de base triple-zêta est constitué d'un jeu de fonctions primitives (10s5p) contracté en [4s3p] dont [2s2p] non contractées pour traiter les orbitales de valence en triple-zêta. Le jeu de fonctions de polarisation est ici (2d1f), toujours constitué de fonctions ayant une égale contribution à l'énergie de corrélation.

Des fonctions de diffusion peuvent être ajoutées aux jeux de fonctions de base de Dunning, avec le préfixe aug- (augmented). Un jeu double-zêta s'écrit alors aug-cc-pVDZ.

2.2.4 Représentation des atomes lourds (ECP)

Les jeux de fonctions de base de Pople et Dunning ne sont pas définis pour des atomes plus lourds que le krypton. Au-delà, on trouve des atomes lourds, dont la majorité des métaux de transition, dont le platine, crucial dans le cadre de notre étude. La difficulté du traitement de tels atomes lourds est due à la grande quantité d'orbitales de cœur.

Une astuce pour traiter ces électrons de cœur consiste à les considérer comme un potentiel moyen, plutôt que des particules distinctes. Ce potentiel de cœur (Effective Core Potentiel) n'est pas un jeu d'orbitales à proprement parler, mais plutôt un pseudopotentiel qui modifie l'Hamiltonien. Les orbitales de valence restent elles traitées par des jeux de gaussiennes spécifiques au pseudopotentiel utilisé.

Il existe de nombreux modèles d'ECP disponibles (LANL2MB, LANL2DZ, SBKJC-VDZ...). Celui utilisé pour la présente étude est le modèle SDD (Stuttgart DresDen) développé en Allemagne pendant les années 1980. L'Hamiltonien pour le modèle de valence des atomes y est défini tel que :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_i \hat{V}(r_i) + \sum_{i<j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (138)$$

Avec $\hat{V}(r_i)$ un pseudopotentiel de la forme :

$$\hat{V}(r_i) = -\frac{Q}{r_i} + \sum_l \sum_k A_{kl} e^{-a_{kl} r_i^2} \hat{P}_l \quad (139)$$

où Q est la charge du cœur, i et j des indices électroniques, $k = 1$ ou 2 , l le nombre quantique azimutal et \hat{P}_l un opérateur de projection tel que :

$$\hat{P}_l = \sum_{m_l} |lm_l\rangle \langle lm_l|$$

Les différents pseudopotentiels SDD sont obtenus en optimisant les paramètres A_{kl} et a_{kl} pour chaque élément lourd. Des potentiels de polarisation peuvent être ajoutés, de même que des fonctions de diffusion.

2.3 Modèles de solvants

Une fois la méthode, les jeux de fonctions de base, et éventuellement la fonctionnelle, choisis, il reste à définir la nature du milieu dans lequel évolue le système considéré.

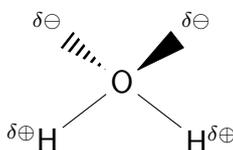
Les différentes méthodes évoquées ont été élaborées pour des calculs en phase gazeuse (\approx dans le vide). Cependant, l'erreur obtenue en négligeant les effets de solvatation n'est pas acceptable lorsque l'on considère un système censé évoluer dans un solvant, en particulier en phase aqueuse. Les systèmes étudiés lors de nos travaux, placés en milieu biologique, nécessitent l'utilisation d'un modèle de solvant. Il existe deux grandes façons de représenter un solvant en chimie numérique.

2.3.1 Modèles de solvants explicites

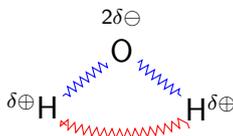
Quelle que soit la manière de procéder, l'ajout d'un modèle de solvant consiste à placer le système étudié, le soluté, dans une cavité au sein d'un solvant. Par la suite, le solvant peut être représenté de façon implicite ou explicite. Les solvants explicites sont a priori plus réalistes. Ils consistent à placer le soluté dans une cage de solvatation de taille définie, constituée de molécules de solvant placées aléatoirement de façon à respecter la densité du solvant choisi : l'eau, dans notre cas.

Il existe différents types de modèles explicites, en fonction de la manière de représenter les molécules d'eau.

- Modèles rigides : les molécules d'eau sont définies d'une part par leurs paramètres géométriques, d'autre part par l'emplacement de leurs sites chargés. Les forces de dispersion et de répulsion sont définies par un potentiel de Lennard-Jones.



- Modèles déformables : plus coûteux en temps de calcul, ces modèles sont identiques aux précédents, à ceci près qu'ils permettent des déformations angulaires, ou des déformations d'angles et de liaisons sur les molécules d'eau, en ajoutant des termes harmoniques pour l'angle de flexion, et des termes harmoniques et cubiques pour l'élongation des liaisons.



- Modèles polarisables : les modèles simples présentés précédemment peuvent donner de très bons résultats pour étudier les propriétés de l'eau pure, mais sont limités pour l'étude des systèmes hétérogènes. Des modèles ont donc été mis au point pour permettre aux molécules d'eau de se déformer en fonction de la polarisabilité des molécules environnantes.

Les modèles de solvants explicites sont très utilisés pour les calculs en mécanique moléculaire, mais beaucoup moins en chimie quantique. L'ajout de multiples molécules d'eau explicites augmente les degrés de liberté, et donc les ressources nécessaires à l'aboutissement du calcul. Les modèles de solvants implicites sont beaucoup plus adaptés aux calculs en chimie quantique.

2.3.2 Modèles de solvants implicites

Dans le cadre d'un modèle implicite, les molécules de solvant sont remplacées par un continuum uniforme de constante diélectrique ϵ . Les interactions soluté-solvant sont alors traitées comme une perturbation sur l'Hamiltonien. On peut alors écrire de façon simplifiée :

$$\hat{H}_{tot} = \hat{H}_0 + \hat{H}_{IS-S} \quad (140)$$

avec \hat{H}_0 l'Hamiltonien du soluté en phase gazeuse, et \hat{H}_{IS-S} la perturbation due aux interactions entre le soluté et le solvant. Les différentes composantes (interactions électrostatiques, cavitation, dispersion, répulsion, fluctuation thermique...) de ce terme sont plus ou moins négligées ou calculées avec approximation, selon le modèle de continuum choisi.

A) Modèle d'Onsager

Proposé par Lars Onsager en 1936 [101], le modèle de champ de réaction sphère-dipôle fut pour la première fois utilisé pour la chimie numérique par Barker et Watts en 1973. Il consiste à placer le soluté au centre d'une cavité sphérique de rayon a_0 , au sein d'un solvant implicite de

constante diélectrique ϵ (Figure 25). La polarité de la molécule va induire une polarité dans le

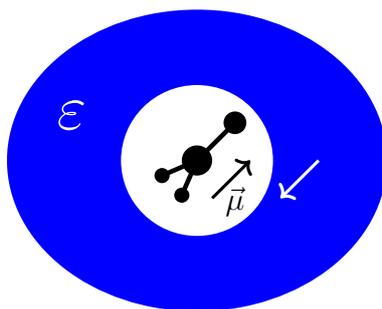


Figure 25 – Modèle dipôle-sphère d’Onsager

solvant, qui en retour va induire un champ électrique dans la cavité : le champ de réaction \vec{R} .

$$\vec{R} = \frac{2(\epsilon - 1)\vec{\mu}}{(2\epsilon + 1)a_0^3} \quad (141)$$

avec $\vec{\mu}$ le moment dipolaire du soluté. L’équation 140 s’écrit alors :

$$\hat{H}_{tot} = \hat{H}_0 + \hat{H}_{RF} \quad (142)$$

avec \hat{H}_{RF} la perturbation due à la création du champ de réaction. L’avantage du modèle d’Onsager réside en sa simplicité : il n’est guère plus coûteux qu’un calcul en phase gazeuse. Cependant, les interactions soluté-solvant sont insuffisamment décrites, notamment à cause de la forme sphérique de la cavité, susceptible de causer des erreurs positives ou négatives selon la géométrie du soluté.

B) Modèle de Tomasi et ses dérivés

La mise au point de modèles plus précis que le modèle d’Onsager avait donc pour enjeu de donner un meilleur traitement des interactions solvant-soluté. En 1981, Jacopo Tomasi et ses collaborateurs proposèrent le modèle du continuum polarisable (Polarizable Continuum Model, voir Figure 26) [102]. Les composantes de l’énergie de solvatation sont ici calculées en utilisant un modèle dans lequel la cavité est une imbrication de sphères de Van der Waals centrées sur les atomes du soluté. Cette cavité est utilisée pour calculer la surface accessible au solvant. La distribution de charges du soluté est projetée sur cette surface. La polarisation du solvant, puis le champ de réaction sont définis à partir de cette projection.

Gaussian09 utilise le modèle PCM avec un formalisme d’équations intégrales (Integral Equations Formalism PCM) développé par Cancès et al. [103].

Il existe d’autres dérivés du modèle PCM, avec des formes de cavités différentes, notamment.

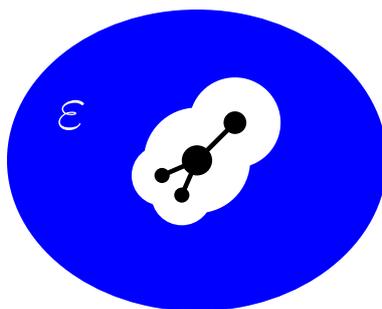


Figure 26 – Modèle PCM de Tomasi

- Le modèle d'isodensité IPCM où la cavité est définie comme une surface d'isodensité du soluté (Figure 27). L'isodensité est définie à partir d'un calcul itératif.

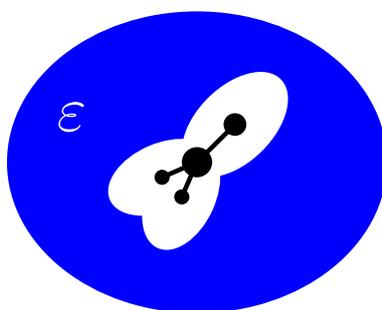


Figure 27 – Modèle d'isodensité IPCM

- Le modèle d'isodensité auto-consistante SCI-PCM (Figure 28). Identique au IPCM, mais incluant des termes de couplage entre la surface d'isodensité et la densité électronique

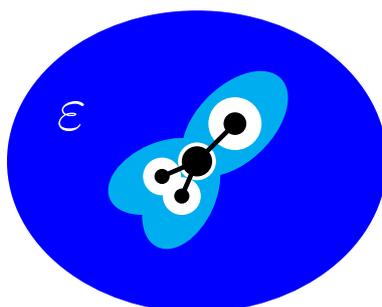


Figure 28 – Modèle d'isodensité auto-consistante SCI-PCM

2.3.3 Défauts des modèles de solvants implicites

Les modèles de solvants implicites sont donc plus rapides à utiliser avec des méthodes de chimie quantique que les solvants explicites, mais cela se fait au détriment de certaines considérations physico-chimiques, notamment la granularité du solvant.

Un solvant est composé d'innombrables molécules. Dans le cadre d'une hydrolyse en milieu aqueux, de nombreuses molécules d'eau peuvent réagir avec la molécule cible. Dans le cadre de nos systèmes idéaux en solvants implicites, il n'y a qu'une seule molécule d'eau.

Par ailleurs, les modèles de type PCM ne considèrent pas correctement les variations de l'entropie de solvation pour les réactions bimoléculaires. Lors de son passage de la phase gazeuse à la phase solvatée, toute molécule perd une fraction de son entropie (environ la moitié [104]). Ainsi, pour une réaction de type :



si les réactifs A et B sont traités séparément, la perte d'entropie est considérée deux fois, contre une seule fois pour l'état de transition. Les erreurs dues à la perte d'entropie de solvation seront discutées ultérieurement.

2.4 Obtention et traitement des données thermodynamiques et cinétiques

Les calculs en chimie quantique permettent d'obtenir diverses informations sur le système considéré, comme par exemple son énergie électronique. Nous avons par exemple l'énergie de Hartree-Fock (cf. équation 46, page 57). Cependant, l'énergie électronique n'est pas une donnée suffisante pour étudier une réaction chimique. Est-elle permise par la thermodynamique ? Est-elle permise par la cinétique ? Pour obtenir les réponses à ces questions, il faut passer par la variable d'état G appelée l'enthalpie libre, ou énergie libre de Gibbs. Nous détaillerons au cours des paragraphes suivants comment obtenir G en phase gazeuse, puis aqueuse, à l'aide de la chimie quantique.

2.4.1 Énergie libre de Gibbs

Introduite en 1873 par Josiah Willard Gibbs pour remplacer le concept d'affinité utilisé jusqu'alors pour évaluer la "force" d'une réaction chimique, l'énergie libre de Gibbs est définie de la façon suivante :

$$G = H - TS \tag{143}$$

avec H et S respectivement l'enthalpie et l'entropie du système, et T la température. L'enthalpie d'un système est définie tel que :

$$H = U + PV \tag{144}$$

avec U l'énergie interne du système, P et V respectivement la pression et le volume du système. On peut alors écrire, pour P et T constants :

$$G = U + PV - TS \quad (145)$$

On reconnaît alors l'énergie libre (appelée aussi énergie libre de Helmholtz) : F

$$F = U - TS \quad (146)$$

On peut donc écrire :

$$G = F + PV \quad (147)$$

L'énergie libre de Helmholtz est une fonction d'état permettant de mesurer le travail potentiel d'un système fermé à température constante au cours d'une réaction réversible. elle peut également s'exprimer en fonction du logarithme de la fonction de partition molaire du système q_M :

$$F = -k_B T \ln(q_M) + E_{p,M} \quad (148)$$

avec $E_{p,M}$ l'énergie potentielle du système, choisie comme origine de l'énergie, plutôt que 0.

A) Fonctions de partition

Dans un système de N particules à l'équilibre, chaque particule peut se trouver dans différents états quantiques j ($=1,2,3,\dots$) correspondant respectivement à l'énergie ε_j . La fonction de partition q_i de chaque particule s'écrit :

$$q_i = \sum_j e^{-\varepsilon_j(i)/k_B T} \quad (149)$$

ou

$$q_i = \sum_j e^{-\beta \varepsilon_j(i)} \quad (150)$$

avec $\beta = \frac{1}{k_B T}$.

La fonction de partition q_{TOT} du système total est alors définie tel que :

$$q_{TOT} = \prod_i q_i \quad (151)$$

Dans le cadre spécifique d'un système composé d'une mole de particules identiques et indiscernables, la fonction de partition du système total est appelée la fonction de partition molaire, et s'écrit :

$$q_M = \frac{q^{N_A}}{N_A!} \quad (152)$$

avec N_A le nombre d'Avogadro. D'après l'approximation de Stirling, on a la relation :

$$x! \cong \left(\frac{x}{e}\right)^x \quad (153)$$

L'équation 152 s'écrit donc :

$$q_M = \frac{e^{N_A} q^{N_A}}{N_A^{N_A}} \quad (154)$$

Et l'énergie libre de Helmholtz s'écrit :

$$\begin{aligned} F &= -k_B T \ln \left(\left(\frac{e q}{N_A} \right)^{N_A} \right) + E_{p,M} \\ &= -k_B T N_A \left(1 + \ln \left(\frac{q}{N_A} \right) \right) + E_{p,M} \\ &= -RT \left(1 + \ln \left(\frac{q}{N_A} \right) \right) + E_{p,M} \end{aligned} \quad (155)$$

avec R , la constante des gaz parfaits, et q , la fonction de partition moléculaire. Dans le cas d'une mole de gaz, nous avons d'après la loi des gaz parfaits :

$$PV = RT \quad (156)$$

Dans ce cas, d'après l'expression de l'énergie libre de Gibbs (équation 147) :

$$\begin{aligned} G &= F + RT \\ &= -RT \left(1 + \ln \left(\frac{q}{N_A} \right) \right) + E_{p,M} + RT \\ &= -RT \ln \left(\frac{q}{N_A} \right) + E_{p,M} \\ &= E_{p,M} + \Delta G_{corr} \end{aligned} \quad (157)$$

Avec ΔG_{corr} défini comme la correction molaire à l'énergie libre de Gibbs.

L'énergie libre de Gibbs, comme les autres fonctions d'état, peut donc se calculer en fonction de la fonction de partition moléculaire, laquelle est déductible d'un calcul de chimie quantique. Comme nous l'avons vu, une fonction de partition peut être écrite comme le produit des fonc-

tions de partition de sous-systèmes indépendants (équation 151). Si l'on considère les mouvements de rotation (R), vibration (V), translation (T) et électroniques (E) comme indépendants, on peut donc écrire :

$$q = q^R q^V q^T q^E \quad (158)$$

Ce sont ces différentes contributions auxquelles le calcul donne accès :

- Fonction de partition de rotation

Les états rotationnels associés à un niveau d'énergie sont caractérisés par les nombres quantiques m_j et j . À chaque niveau d'énergie ε_j peuvent être associés plusieurs états rotationnels :

$$m_j = J, J - 1 \dots - J$$

Il existe $2J + 1$ états rotationnels de même énergie ; la fonction de partition selon un axe A dans un repère orthonormé (ABC) peut donc s'écrire :

$$q_A^R = \sum_j (2J + 1) e^{-\beta \varepsilon_j} \quad (159)$$

Les niveaux d'énergies ε_j sont donnés par :

$$\varepsilon_j = hcAJ(J + 1) \quad (160)$$

avec c la vitesse de la lumière dans le vide, et A une constante rotationnelle en cm^{-1} correspondant au moment d'inertie I_A autour de l'axe A du repère (ABC) :

$$A = \frac{\hbar}{4\pi c I_A} \quad (161)$$

De façon analogue, on peut obtenir les constantes rotationnelles B et C , et la fonction de partition rotationnelle totale s'écrit alors :

$$q^R = q_A^R q_B^R q_C^R \quad (162)$$

- Fonction de partition de vibration

Toutes les vibrations du système étant considérées comme indépendantes, on peut écrire :

$$q^V = \prod_i q_i^V \quad (163)$$

avec

$$q_i^V = \sum_n e^{-\beta \varepsilon_n} \quad (164)$$

et avec l'énergie définie comme un potentiel harmonique :

$$\varepsilon_n = \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu_i \quad (165)$$

La variable n correspondant aux différents niveaux de vibrations ($n = 0, 1, 2, \dots$) et ν_i représente les fréquences des modes de vibrations.

La fonction de partition vibrationnelle totale s'écrit donc :

$$\begin{aligned} q^V &= \prod_i \left(\sum_n -\beta \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu_i \right) \\ &= \prod_i \frac{e^{-\beta h\nu_i/2}}{1 - e^{-\beta h\nu_i}} \end{aligned} \quad (166)$$

L'hypothèse d'harmonicité des oscillateurs est parfois imprécise, dans la mesure où un mouvement de vibration peut se confondre avec un mouvement de rotation caché [105]. La fonction de partition d'un tel rotateur (= rotateur empêché = "*hindered rotor*") n'est pas celle d'un oscillateur harmonique, et est définie telle que :

$$Q_i^{hin} = Q_i^{h.o.q} \sqrt{\beta \pi V_0} e^{-\beta V_0/2} J_0 \left(\frac{\beta i V_0}{2} \right) \quad (167)$$

Avec V_0 la hauteur des barrières d'énergie d'un potentiel périodique, et J_0 la fonction de Bessel de degré 0 (\approx fonction sinusoidale amortie) définie telle que :

$$J_0(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k}{(k!)^2} \left(\frac{x}{2}\right)^{2k} \quad (168)$$

$Q_i^{h.o.q}$ est la fonction de partition d'un oscillateur harmonique dont l'expression se retrouve dans l'équation 166.

$$Q_i^{h.o.q} = \frac{e^{-\beta h\nu_i/2}}{1 - e^{-\beta h\nu_i}} \quad (169)$$

Cette correction peut mener à des modifications sur l'énergie libre de Gibbs de l'ordre de 1 à 2 kcal mol⁻¹, en particulier dans le cas des états de transition.

On remarque que pour calculer la contribution vibrationnelle de l'énergie libre de Gibbs, le calcul des fréquences des modes normaux est nécessaire. Nous verrons plus tard comment calculer ces

fréquences.

- Fonction de partition de translation

L'expression de q^T est donnée par l'expression :

$$q^T = V \left(\frac{2\pi m}{\beta h^2} \right)^{3/2} \quad (170)$$

dont la démonstration est trop longue et complexe pour être détaillée ici. V correspond au volume du récipient contenant la particule.

- Fonction de partition électronique

La contribution électronique à la fonction de partition moléculaire correspond à la dégénérescence de l'état fondamental, soit $q^E = 1$ dans la plupart des cas.

B) Calcul des fréquences de vibrations des modes normaux

Comme nous l'avons souligné précédemment, le calcul des fréquences de vibration des modes normaux est nécessaire pour obtenir, entre autres l'énergie libre de Gibbs. En outre, ces fréquences permettent d'obtenir l'énergie de vibration de point zéro, et donc l'énergie totale du système à $T = 0 \text{ K}$. Ce calcul doit être mené après l'optimisation de l'état stationnaire, et en utilisant la même méthode.

Si l'on considère que chaque mode normal est un oscillateur harmonique, on obtient l'expression de l'énergie totale de vibration, tel que :

$$E_{vib} = \sum_{k=1}^{3N-6} \left(v_k + \frac{1}{2} \right) \hbar \omega_k \quad (171)$$

Avec v_k correspondant aux différents niveaux de vibrations, et ω_k tel que :

$$\omega_k = 2\pi \nu_k \quad (172)$$

avec ν_k la fréquence de vibration cherchée. On a également :

$$\omega_k = \sqrt{\frac{k_k}{M_k}} \quad (173)$$

Avec k_k la constante de raideur de l'oscillateur, et M_k sa masse réduite. On a :

$$k_k = \left(\frac{d^2 E_{pot}}{dR^2} \right)_{R_e} \quad (174)$$

avec R , la distance entre les noyaux, pour une distance à l'équilibre R_e donnée. Gaussian09 calcule les fréquences de vibrations à partir de la dérivée seconde de l'énergie, en fonction des coordonnées cartésiennes des noyaux [106]. Ces valeurs permettront de calculer l'énergie libre de Gibbs tel que décrit dans les paragraphes précédents.

2.4.2 Énergie libre de Gibbs en milieu aqueux

Comme il a été évoqué dans le paragraphe 2.3, les études de systèmes chimiques en milieu biologique nécessitent la considération d'un solvant. En l'occurrence, un modèle de solvant implicite IEFPCM.

Dans le cas d'un modèle de solvant implicite, la contribution du solvant est traitée comme une perturbation sur le système en phase gazeuse. L'énergie libre de Gibbs en phase aqueuse sera donc calculée comme la somme de l'énergie libre de Gibbs en phase gazeuse, et d'une correction due aux différents phénomènes de solvatation.

$$G_{aq} = G_g + \Delta G_{solv} \quad (175)$$

Avec G_g l'énergie libre de Gibbs en phase gazeuse, qui d'après l'équation 157, a pour expression :

$$G_g = E_{p,g} + \Delta G_g \quad (176)$$

Dans le cadre du modèle PCM, ΔG_{solv} est défini tel que :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{cav} \quad (177)$$

avec ΔG_{elec} l'énergie libre de Gibbs due aux interactions électrostatiques entre le soluté et le solvant ; ΔG_{disp} , l'énergie libre de dispersion-répulsion due aux interactions de London et Van der Waals, et enfin ΔG_{cav} l'énergie de cavitation nécessaire pour former la cavité du soluté dans le solvant.

La contribution électrostatique est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger pour la molécule, en tenant compte du potentiel \hat{V}_{int} induit par le solvant implicite à l'intérieur de la cavité. On peut alors écrire l'équation 140 tel que :

$$\hat{H}_{tot} = \hat{H}_0 + \hat{V}_{int} \quad (178)$$

L'évaluation de \hat{V}_{int} est un procédé itératif initié par la relation suivante :

$$\hat{V}_{int}^{(0)} = - \sum_i \phi^{(0)}(\vec{r}_i) + \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \phi^{(0)}(\vec{r}_{\alpha}) \quad (179)$$

i représentant les électrons, et α les noyaux. $\phi^{(0)}(\vec{r})$ est une estimation du potentiel électrique à l'intérieur de la cavité. Ce potentiel est créé par un ensemble de charges notées Q_k , chacune placée au centre d'un fragment de la surface de la cavité du soluté :

$$Q_k^{(0)} = \frac{\varepsilon_r - 1}{4\pi\varepsilon_r} A_k \vec{\nabla} \phi_{in}^{(0)}(\vec{r}_k) \cdot \vec{n}_k \quad (180)$$

avec ε_r la permittivité du solvant, A_k l'aire du fragment de surface k considéré. \vec{r}_k le vecteur position du centre de k , $\vec{\nabla} \phi_{in}(\vec{r}_k)$ est le gradient de potentiel électrique à l'intérieur de la cavité, dans le voisinage de \vec{r}_k . L'obtention des Q_k est également un procédé itératif avec $\phi_{in}^{(0)}(\vec{r}_k)$ donné par le potentiel créé par le soluté en phase gazeuse.

\hat{V}_{int} est obtenu à l'issue de la convergence des deux procédés itératifs.

Les autres contributions à l'enthalpie libre de solvation peuvent être évaluées de nombreuses manières, plus ou moins complexes, dont un bon nombre sont présentés dans la review de Tomasi et Persico de 1994 [107].

2.4.3 Barrières d'énergie libre de Gibbs

L'enthalpie libre permet l'étude thermodynamique et cinétique d'une réaction. Pour un système sans travail, nous avons :

$$dG \leq VdP - SdT \quad (181)$$

Or, les calculs en chimie quantique se déroulent à pression et température constante, ce qui aboutit à la condition nécessaire pour qu'une réaction soit favorisée par la thermodynamique

$$\Delta_r G \leq 0 \quad (182)$$

avec

$$\Delta_r G = G_{FP} - G_{FR} \quad (183)$$

G_{FP} correspondant à l'enthalpie libre des produits considérés de façon séparée (Free Products) et G_{FR} , l'enthalpie libre des réactifs considérés séparément également (Free Reactants) ; soit, pour une réaction de type :



On a :

$$G_{FP} = G(C) + G(D) \quad (184)$$

$$G_{FR} = G(A) + G(B)$$

Concernant la cinétique, on utilise la barrière d'énergie libre ΔG^\ddagger (ou énergie d'activation) définie telle que :

$$\Delta G^\ddagger = G(TS) - G_{FR} \quad (185)$$

Plus la barrière d'énergie libre est élevée, plus la réaction est lente.

Il est à noter que $G(TS)$ n'est pas calculé de la même manière que G_{FR} . En effet, un état de transition diffère d'un réactif libre par l'absence de mouvements dissociatifs. Par conséquent, la fonction de partition d'un état de transition ne tient pas compte du mode dissociatif, au contraire des fonctions de partitions pour les réactifs [108].

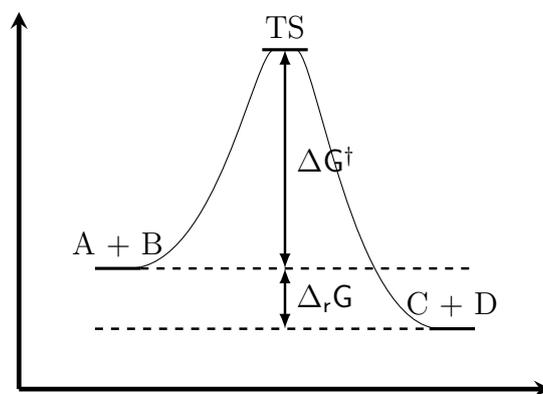


Figure 29 – Profil d'énergie libre d'une réaction chimique

La relation entre la vitesse d'une réaction chimique et sa barrière d'énergie libre fut mise en évidence lors du développement de la théorie de l'état de transition.

A) Théorie de l'état de transition

Le profil d'énergie libre proposé sur la figure 29 présente l'évolution de l'enthalpie libre en fonction d'une seule coordonnée réactionnelle. Ce profil peut être généralisé en considérant toutes les coordonnées réactionnelles du système étudié. On obtient alors une surface d'enthalpie libre, plus commodément utilisée sous forme de surface d'énergie potentielle (SEP, voir Figure 30).

L'intersection des maxima de toutes les trajectoires réactionnelles forme une surface de sépa-

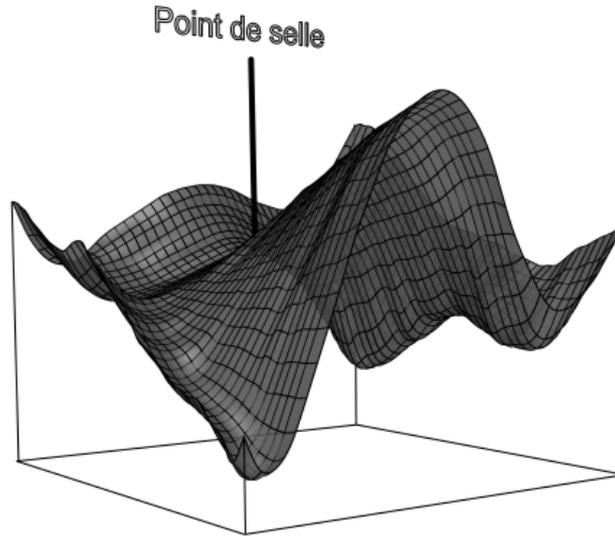


Figure 30 – Représentation de la surface d'énergie potentielle (SEP) : le point en selle correspond à un état de transition

ration entre les réactifs et les produits de la réaction. Le point le plus bas de l'intersection entre cette surface de séparation, et la surface d'énergie potentielle, est appelé un point de selle, et correspond à l'état de transition recherché.

La trajectoire réactionnelle associée à ce point de selle", dont les pentes (dans la direction de la vallée des réactifs, ainsi que dans la direction de la vallée des produits) sont les plus raides, est appelée la trajectoire d'énergie potentielle minimale (Minimal Energy Path).

Selon la théorie de l'état de transition, la constante de vitesse peut être obtenue en considérant que l'état de transition, ou complexe activé ($[AB]^\ddagger$), est en quasi équilibre avec les réactifs, même lorsque les réactifs et les produits ne le sont pas entre eux. On a alors la constante de quasi équilibre :

$$K^\ddagger = \frac{[AB]^\ddagger}{[A][B]} \quad (186)$$

La cinétique de formation du produit C s'écrit alors :

$$\begin{aligned} \frac{d[C]}{dt} &= k^\ddagger [AB]^\ddagger \\ &= k^\ddagger K^\ddagger [A][B] \end{aligned} \quad (187)$$

Or :

$$\frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (188)$$

Donc :

$$k = k^\ddagger K^\ddagger \quad (189)$$

avec k^\ddagger la constante de vitesse de formation du produit à partir du complexe activé. Cette constante de vitesse est proportionnelle à la fréquence ν du mode de vibration responsable du passage de l'état de transition à l'état de produit(s).

$$k^\ddagger = \kappa \nu \quad (190)$$

avec κ un facteur de transmission utilisé pour tenir compte du passage possible dans le domaine des produits par effet tunnel (sans passer par le point de selle).

Par ailleurs, on a :

$$\begin{aligned} K^\ddagger &= (C^0)^{1-m} \frac{k_B T}{h \nu} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \\ &= (C^0)^{-1} \frac{k_B T}{h \nu} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \end{aligned} \quad (191)$$

Avec C^0 la concentration standard, et m la molécularité de la réaction ($m = 2$ pour une réaction bimoléculaire). En combinant les équations 189,190 et 191, on obtient :

$$k = (C^0)^{-1} \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad (192)$$

Il s'agit de la fameuse équation d'Eyring, proposée en 1935 pour améliorer la loi d'Arrhénius, en s'affranchissant notamment du problématique facteur de fréquences A .

$$k = A e^{-E^\ddagger / RT} \quad (193)$$

avec E^\ddagger l'énergie d'activation d'Arrhénius.

On peut noter, d'une part, que le facteur de transmission κ est d'autant plus élevé que la barrière est basse, et sera pris égal à 1 pour les quelques calculs de constantes de vitesse du présent travail.

D'autre part, nous avons vu que l'état de transition est relié à une fréquence responsable du passage vers le domaine des produits depuis le point en selle.

Cette fréquence correspond à un état dont l'énergie ne peut que diminuer, vers les réactifs ou

vers les produits. On a donc :

$$\begin{aligned}\Delta E &= h\nu \\ &= \frac{h}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \\ &< 0\end{aligned}\tag{194}$$

k est la constante de force de l'oscillateur, seule grandeur à pouvoir être négative, lorsque reliée à une fréquence imaginaire.

$$\begin{aligned}\nu &= \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \\ &< 0\end{aligned}\tag{195}$$

La présence de cette fréquence unique et imaginaire est un point clé de la recherche de l'état de transition lors d'un calcul de chimie quantique.

B) Algorithme de Berny

Le logiciel Gaussian09 utilise toute une panoplie d'algorithmes pour minimiser l'énergie potentielle, notamment des méthodes quasi-Newtoniennes trop complexes pour être détaillées ici. De telles méthodes peuvent être utilisées pour optimiser des points en selle, mais avec un rayon de convergence beaucoup plus restreint [109].

Les méthodes de transit synchrone, développées notamment par Halgren et Lipscomb, sont beaucoup plus adaptées [110]. Ces méthodes explorent une trajectoire donnée entre les réactifs et les produits, à la recherche d'un maximum, combinée à la recherche d'un minimum dans toutes les directions perpendiculaires à cette trajectoire (Quadratic Synchronous Transit method).

Outre leur relative lenteur de convergence, ces méthodes aboutissent parfois à l'obtention de plusieurs fréquences négatives, au lieu d'une. Peng, Schlegel et Ayala élaborèrent l'algorithme de Berny, plus efficace, pour le logiciel Gaussian94 [111].

Cet algorithme utilise une méthode à transit synchrone pour "limiter" la zone de recherche de l'état de transition, puis tente d'optimiser ce dernier avec une méthode quasi-Newtonienne, en orientant sa recherche suivant le vecteur propre dont la valeur propre est la plus basse [109,111]. Si la convergence se déroule bien, on obtient l'état de transition. Cet algorithme nécessite cependant une structure initiale assez proche de l'état de transition pour converger efficacement.

2.4.4 Protocole

Tous nos calculs ont été effectués avec les révisions A.02 et C.01 du logiciel Gaussian 09 [112]. Le logiciel Chemcraft a lui été utilisé pour visualiser les résultats et créer les représentations en trois dimensions des molécules présentes dans ce travail [113].

Les réactifs et les produits ont été optimisés à partir d'une structure grossière obtenue en construisant les molécules sur Chemcraft. Un calcul d'optimisation est ensuite lancé, et complété par un calcul des fréquences de vibrations afin de pouvoir calculer l'énergie libre de Gibbs. L'absence de fréquences négatives nous assure par ailleurs d'être en présence d'un minimum. Les états de transition sont un peu plus complexes à optimiser, puisque l'algorithme de Berny impose un point de départ proche de l'état de transition ainsi qu'un calcul préliminaire des dérivées secondes de l'énergie. Explorer la surface d'énergie potentielle avec des scans (variation progressive d'un paramètre) peut s'avérer nécessaire. Une fois l'optimisation de la structure au point de selle effectuée, un calcul des fréquences de vibration permet de vérifier la présence d'une seule et unique fréquence imaginaire, ainsi que d'obtenir l'énergie libre de Gibbs. Cependant, il se peut que l'état de transition ne corresponde pas à la structure reliant les réactifs et les produits ; c'est le cas par exemple lorsque la fréquence imaginaire n'implique pas le déplacement des atomes adéquats. Un calcul d'IRC (Internal Reaction Coordinate) peut permettre de dissiper ce doute : les pentes les plus raides de part et d'autre du col sont explorées jusqu'au premier état stable. Si les deux états stables obtenus correspondent bien aux réactifs et aux produits, alors le TS était valable.

Toutes les géométries des structures impliquées dans les réactions des ligands de *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], *cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] et *cis*-[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂] par le méthanethiolate ou la cystéine, ont été optimisées au niveau de théorie MP2 [114]. Des jeux de fonctions de bases de Dunning augmentés avec des fonctions diffuses ont été utilisés pour décrire les orbitales [115] : des fonctions double-zêta pour le carbone, l'hydrogène, l'azote, l'oxygène et le chlore (aug-cc-pvdz), et des fonctions triple-zêta pour les atomes de soufre (aug-cc-pvtz). Quant aux atomes de platine, leurs électrons de cœur ont été traités par un pseudopotentiel quasi-relativiste de Stuttgart-Dresden-Bonn (SDD), avec une augmentation par deux fonctions de polarisation de type f [116].

Le niveau de théorie MP2 consommait beaucoup trop de temps pour pouvoir étudier les chemins des réactions impliquant la méthionine et le glutathion. Ainsi, les géométries de ces structures ont été optimisées en utilisant un système ONIOM à deux couches représenté sur la figure 24.

Le cœur, composé du cisplatine et d'un fragment du ligand attaquant, a été traité au niveau MP2, avec des bases de Dunning et SDD. Le reste du système a été traité au niveau DFT, avec

une fonctionnelle B3LYP [94,96] et un jeu de fonction de base de Pople : à nouveau en double-zêta pour le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote et le chlore (6-31++G(d,p)) et triple zêta pour le soufre (6-311++G(d,p)). Le platine reste décrit avec le pseudopotentiel SDD. Pour tous les ligands attaquants et partants considérés dans ce travail, les états de transition (TS) ont été systématiquement vérifiés par un calcul de fréquence. Dans la mesure du possible, les calculs de fréquences et les optimisations ont été effectuées selon le même niveau de théorie. Seules les fréquences de vibration des structures incluant deux fragments cystéines ont été évaluées à l'aide d'un niveau de théorie inférieur à celui de l'optimisation de la structure correspondante. Dans ces cas-là, les fréquences de vibrations ont été, dans un premier temps calculées au niveau de théorie DFT/B3LYP avec des fonctions de base de Dunning, à partir d'un système optimisé selon le même niveau de théorie. Dans un second temps, l'optimisation en MP2 et fonctions de base de Dunning a été effectuée, sans calculs de fréquences, dont les fichiers temporaires étaient trop volumineux pour être stockés, mais avec l'aide des calculs de fréquences de vibrations préliminaires, dans le cas des états de transition.

Tous nos calculs ont été effectués en milieu aqueux, représenté par un modèle de continuum polarisable (PCM). Le rayon des cavités atomiques ont été fixées à 1,8 Å pour le soufre [117], et à 2,021 Å pour le platine [118], dans l'objectif d'approcher au mieux nos valeurs théoriques et les valeurs expérimentales pour les énergies de solvation des ligands soufrés et du cisplatine. Les énergies libres de Gibbs de réaction ($\Delta_r G$) en phase aqueuse ont été calculées par la différence entre les énergies libres de Gibbs des deux produits séparés et celles des deux réactifs séparés. Pour un ligand RS^\ominus , induisant le départ d'un ligand LL donné, nous pouvons écrire :

$$\Delta_r G(LL : RS^\ominus) = G(\text{produit1}) + G(\text{produit2}) - G(\text{reactif1}) - G(\text{reactif2}) \quad (196)$$

ou $G = E + \Delta G_{\text{corr}}$, avec E = l'énergie électronique dans le PCM, et ΔG_{corr} = la correction thermique à l'énergie libre de Gibbs. Les barrières d'énergie libre de réaction (ΔG^\ddagger) ont été calculées par la différence entre l'énergie libre de Gibbs de l'état de transition, et l'énergie libre de Gibbs des réactifs séparés, en phase aqueuse :

$$\Delta G^\ddagger(LL : RS^\ominus) = G(\text{TS}) - G(\text{reactif1}) - G(\text{reactif2}) \quad (197)$$

Nous avons appliqué une correction de 1,97 kcal mol⁻¹ à l'énergie de solvation pour tous les systèmes individuels afin de tenir compte de l'incohérence de l'état standard [119, 120] à 310 K, ce qui mène à une correction de -1,97 kcal mol⁻¹ sur les barrières d'énergie des réactions

impliquant 2 réactifs.

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{T}}^{\ddagger} &= (G(\text{TS}) + 1.97) - (G(\text{reac1}) + 1.97) - (G(\text{reac2}) + 1.97) \\ &= G(\text{TS}) - G(\text{reac1}) - G(\text{reac2}) - 1.97\end{aligned}$$

Selon le même raisonnement, une correction de $1,97 \text{ kcal mol}^{-1}$ est appliquée aux énergies libres de Gibbs de réaction pour toutes les réactions de bidentation (deux produits, mais un seul réactif).

$$\begin{aligned}\Delta_r G_{\text{B}} &= (G(\text{prod1}) + 1.97 + G(\text{prod2}) + 1.97) - (G(\text{reac1}) + 1.97) \\ &= G(\text{prod1}) + G(\text{prod2}) - (G(\text{reac1}) + 1.97)\end{aligned}$$

Cette correction ne s'applique pas sur les barrières d'énergie des réactions de bidentation, étant donné que seul un réactif est impliqué.

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{B}}^{\ddagger} &= (G(\text{TS}) + 1.97) - (G(\text{reac1}) + 1.97) \\ &= G(\text{TS}) - G(\text{reac1})\end{aligned}$$

Contrairement aux bidentations S,O, les mécanismes S,N impliquent une déprotonation préliminaire de la fonction ammine du ligand cystéine chélatant l'atome de platine, voir sur la figure 32.

L'énergie libre de Gibbs de déprotonation à un pH donné peut être obtenue à partir de l'équation 198.

$$\Delta G_{\text{deprot}} = RT \ln(10) (\text{pKa} - \text{pH}) \quad (198)$$

La valeur de ΔG_{deprot} à 310 K, pour un pH intracellulaire égal à 7,2, et un pKa égal à 10,78 pour le groupement ammine de la cystéine [121] est de $5,08 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Cette valeur a donc été ajoutée à toutes les barrières d'énergie libre de Gibbs et toutes les énergies libres de réaction pour les bidentations S,N requérant la déprotonation du groupement ammine.

Le même genre de correction devrait, en principe, être appliquée à toutes les réactions impliquant les thiolates, puisque la forme anionique ne représente qu'environ 7% de tous les thiols à pH 7,2. Cependant, la présence d'enzymes susceptibles de déprotoner les thiols rend difficile l'évaluation de la proportion réelle de thiolates dans l'environnement intracellulaire [59, 122]. Pour cette raison, nous avons choisi de n'appliquer aucune correction pour les états de protonation des thiols et des thiolates.

2.5 Moyens de calculs utilisés

L'ensemble des calculs nécessaires pour la présente étude ont été produits à l'aide de Gaussian09 sur le mésocentre de Franche-Comté (meso.univ-fcomte.fr) ou bien sur un poste de travail utilisant le système d'exploitation Ubuntu 64 bits, et muni d'un processeur Intel® Xeon(R) CPU E5-2620 0 @ 2.00GHz × 12, avec 32 Go de mémoire vive.

2.6 À propos du matériel utilisé en spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman est une méthode d'analyse non destructive exploitant la légère variation de la fréquence d'une onde lumineuse, induite par le milieu dans lequel elle circule (= effet Raman).

L'application d'un faisceau monochromatique sur un échantillon et l'analyse du faisceau diffusé permet d'obtenir des informations sur le substrat (modes vibrationnels)

La spectroscopie Raman a été utilisée au cours de la présente étude en complément de la chimie quantique, afin d'étudier les réactions entre cisplatine et thiolates. Le protocole expérimental, déjà utilisé pour étudier des complexes zinc-cystéine [123] est disponible en annexe, ainsi que sur l'article sur lequel est basé la quasi intégralité des résultats de la présente étude [124].

3

Réaction entre cisplatine et molécules soufrées

L'interaction des sels de platine avec des protéines contenant des acides aminés soufrés est l'une des raisons majeures invoquées dans le développement des mécanismes de résistance par désactivation des molécules de médicament par les fonctions thiolates. Dans cette partie, nous discuterons de nos résultats thermodynamiques et cinétiques concernant les réactions entre le cisplatine ainsi que ses formes hydrolysées principales, et différents thiolates : cystéine, glutathion et méthanethiolate. Nous verrons que selon le thiolate considéré, la substitution des quatre ligands possibles pour les dérivés du cisplatine (chloro, hydroxo, aqua ou ammine) peut se dérouler de deux façons différentes : soit via des thiolations directes (quatre au maximum, en principe) soit via des bidentations (deux au maximum).

Nos calculs de chimie quantique, combinés à des observations en spectroscopie Raman, pourront éventuellement déterminer la prédominance de l'une ou l'autre de ces réactions.

3 Thiolation du cisplatine par des thiols libres

Table des matières

3.1	État des connaissances	110
3.2	Première substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés : réaction de thiolation $T_{1,0}$	112
3.2.1	Influence des ligands attaquants	115
3.2.2	Influence des ligands partants (LL)	116
3.2.3	À propos de l'effet <i>trans</i>	118
3.3	Seconde substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés	120
3.3.1	Deuxième thiolation : réaction $T_{2,0}$	121
3.3.2	Première bidentation : réaction $B_{1,1}$	124
A)	Influence des ligands partants	129
B)	Influence des ligands en <i>trans</i>	129
C)	Influence <i>trans</i> des ligands bidentates	129
3.3.3	Compétition entre $B_{1,1}$ et $T_{2,0}$	130
3.4	Troisième (réactions $T_{3,0}$, $T_{2,1}$ et $B_{2,1}$) et quatrième (réactions $T_{4,0}$ et $B_{2,2}$) substitutions	130
3.4.1	À propos du remplacement des ligands ammines	130
3.4.2	Les thiolations $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$	131
3.4.3	Première bidentation après deux thiolations : réaction $B_{2,1}$	132
3.4.4	La thiolation après bidentation : réaction $T_{2,1}$	138
3.4.5	Seconde bidentation : réaction $B_{2,2}$	139
A)	Structures <i>cis</i>	141
a)	À partir de la structure <i>cis</i> -[Pt(L)(CYS)(CYS O)]	142
b)	À partir de la structure <i>cis</i> -[Pt(L)(CYS)(CYS N)]	143
B)	Structures <i>trans</i>	144
a)	À partir de la structure <i>trans</i> -[Pt(L)(CYS)(CYS O)]	144
b)	À partir de la structure <i>trans</i> -[Pt(L)(CYS)(CYS N)]	146
3.5	Synthèse	146
3.5.1	Première substitution	146
3.5.2	Seconde substitution	147
3.5.3	Troisième substitution	148
3.5.4	Quatrième substitution	149

3.5.5	Induction d'effet <i>trans</i> et labilité des ligands	150
-------	--	-----

(Réaction) (x:y)	Notation utilisée pour les réactions de substitutions sur le cisplatine et ses dérivés en fonction des ligands présents, du ligand substituant et du ligand substitué. L'indice x est un nombre entier désignant l'ensemble des ligands du réactif platiné, ainsi que la nature du ligand substitué. L'indice y est une abréviation désignant le ligand substituant impliqué dans la réaction.
Å	Angström ($1 \times 10^{-10}\text{m}$)
AL	Attacking Ligand ou Ligand Attaquant = ligand substituant
B_{t,b}	Réaction de Bidentation conduisant à un complexe ayant subi t thiolation(s) et b bidentation(s)
DFT	Density Functional Theory ou Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
Cys/CYS	Cystéine déprotonée
CysN	Désigne la fonction amine d'une cystéine (en tant que ligand attaquant)
CYS N	Ligand cystéine déprotoné, et bidenté via la fonction amine
CysO	Désigne la fonction carboxylate d'une cystéine (en tant que ligand attaquant)
CYS O	Ligand cystéine déprotoné, et bidenté via la fonction carboxylate
ECP	Effective Core Potential ou Potentiel de Coeur Effectif
GS	Glutathion déprotoné
GSH	Glutathion (forme réduite du glutathion)
HF	Hartree-Fock

	Integral Equations Formalism Polarizable
IEFPCM	Continuum Model ou Modèle du Continuum Polarisable au Formalisme d'Équations Intégrales
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (calculation) ou (Calcul suivant la) Coordonnée de Réaction Intrinsèque
LL	Leaving Ligand ou Ligand Partant = ligand substitué
M	Méthanethiolate déprotoné
Met	Méthionine
MP_x	(méthode) Møller-Plesset à l'ordre x
MTs	MetalloThioneins ou MétalloThionéines
ONIOM	Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics (method) ou Notre (méthode) d'orbitales moléculaires Intégrées et mécanique moléculaire à N-couches
PCM	Polarizable Continuum Model ou Modèle de Continuum Polarisable
RL	Remaining Ligand ou Ligand Restant. Dans le cadre d'une substitution avec deux ligands partants possibles, LL se réfère au ligand non substitué
ROS	Reactive Oxygen Species ou Espèces Réactives de l'Oxygène
RS[⊖]	Désigne un thiolate quelconque sous sa forme déprotonée
SDD	Stuttgart DresDen
(Bidentation) S,N	Bidentation du ligand via sa fonction amine
(Bidentation) S,O	Bidentation du ligand via sa fonction carboxylate

T_{t,b}	Réaction de Thiolation conduisant à un complexe ayant subi t thiolation(s) et b bidentation(s)
TL	Trans Ligand ou Ligand Trans = ligand placé en position <i>trans</i> par rapport au ligand substitué
TS	Transition State ou État de Transition

3.1 État des connaissances

Le comportement du cisplatine en milieu aqueux est un procédé non trivial dont l'étude est ardue, compte tenu du nombre de cibles possibles, mais également du fait que le cisplatine peut subir plusieurs hydrolyses et donc produire plusieurs espèces différentes. L'hydrolyse du cisplatine a fait l'objet de nombreuses études [125–135] : en milieu aqueux, les ligands chloro sont partiellement ou complètement remplacés par des ligands aqua et/ou hydroxo.

Les différentes espèces formées sont de formule générale $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{L}_1)(\text{L}_2)(\text{NH}_3)_2]$ avec $\text{L}_{1,2} = \text{Cl}^\ominus$, OH^\ominus ou H_2O . L'importance de ces différentes espèces vis-à-vis de la cytotoxicité du cisplatine fait encore débat [136].

Yotsuyanagi et ses collaborateurs ont évalué les proportions des différentes formes hydrolysées en fonction du milieu (extra ou intracellulaire). En milieu extracellulaire (pH 7,4 ; pCl 0,96) le cisplatine est stabilisé à 85%. L'hydroxocisplatine ($cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]$) est présent à 11% et l'aquacisplatine ($cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$), à 4%. En conditions intracellulaires (pH 7,1 ; pCl 2), les proportions sont les suivantes : le cisplatine à 44%, l'hydroxocisplatine à 30% et l'aquacisplatine à 24%, avec également l'hydroxo-aquacisplatine ($cis\text{-}[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$) à 2%. Les espèces diaqua et dihydroxo sont quant à elles quasiment inexistantes [135].

En principe, toutes ces espèces sont susceptibles de réagir, chacune à leur manière, avec les thiols et les thiolates. La forme déprotonée n'est pas prédominante à pH physiologique (seulement 7% environ) et l'équilibre thiols/thiolates en milieu biologique est modulé par des enzymes, comme la GST [59]. La proportion réelle entre thiols et thiolates est donc difficile à estimer. Cependant, la forme déprotonée étant beaucoup plus réactive [137], nous avons uniquement considéré cette dernière.

Par souci de clarté et de simplicité, nous ne considérerons que les espèces prédominantes à la fois en milieu extra et intracellulaire, soit le cisplatine, l'hydroxocisplatine et l'aquacisplatine. De façon étonnante, le procédé global de thiolation du cisplatine, en fonction de ses formes hydrolysées, est assez mal connu. Les différents chemins de réaction possibles sont schématisés sur la figure 31. En principe, quatre thiolations sont possibles ($T_i; i = 1, \dots, 4$), mais il est généralement admis que dans le cas de réactions avec des thiolates ou thioéthers "libres" (des fragments Met ou Cys dans des molécules comme le glutathion ou l'albumine [39]), seules deux thiolations se produisent. En revanche, dans le cadre de réactions impliquant des thiolates en clusters comme les métallothionéines (ou les protéines à domaines Zn-finger [31]), quatre thiolations ($T_{1,0} \rightarrow T_{2,0} \rightarrow T_{3,0} \rightarrow T_{4,0}$) ont pu être observées [7, 9, 79].

À la suite d'une première ou seconde thiolation ($T_{1,0}$ ou $T_{2,0}$ ou $T_{2,1}$), une réaction de bidentation peut induire la substitution d'un ligand supplémentaire. Le mécanisme de bidentation

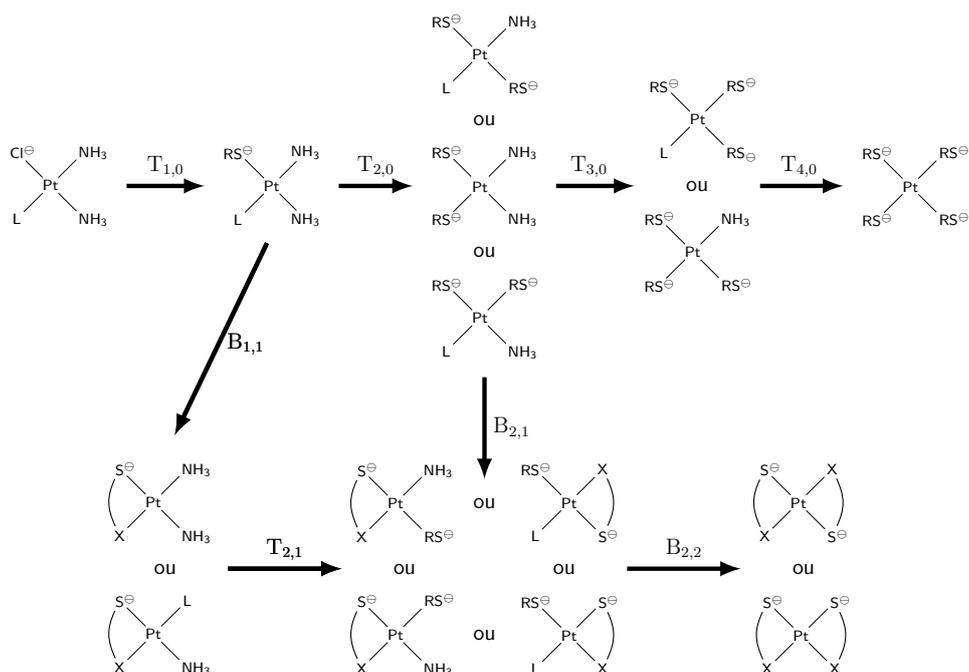


Figure 31 – Schéma global des interactions du cisplatine avec les thiolates. $L = \text{Cl}^\ominus, \text{OH}^\ominus, \text{H}_2\text{O}$. $X = \text{COO}^\ominus, \text{NH}_2$. Les notations $T_{t,b}$ et $B_{t,b}$ indiquent respectivement des procédés de Thiolation et de Bidentation : t correspond à l'indice de thiolation, et b à l'indice de bidentation (par exemple $T_{2,1}$ correspond à une thiolation conduisant à un complexe ayant subi deux thiolations et une bidentation).

est schématisé sur la figure 32 : Le ligand noté X peut soit être la fonction carboxylate du

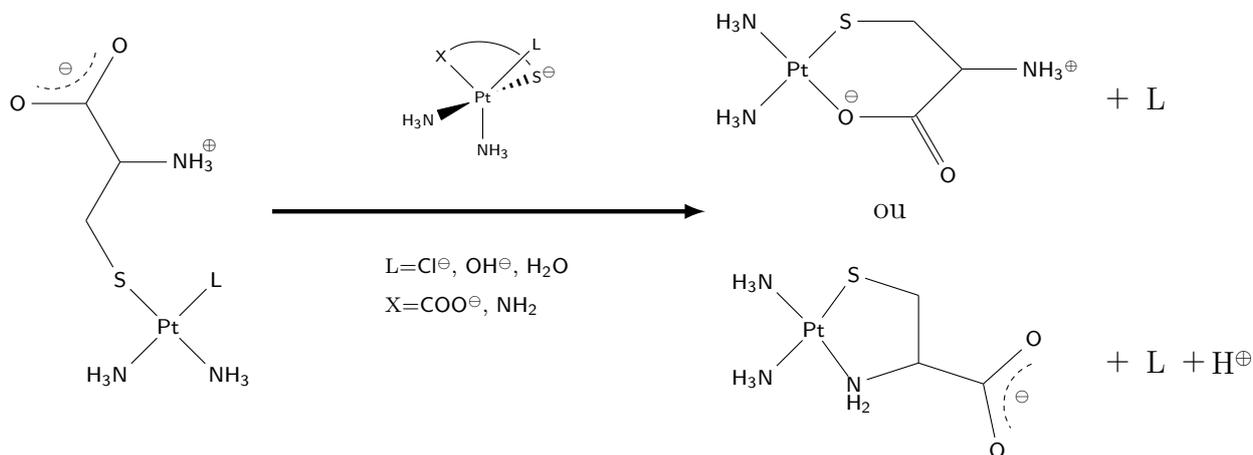


Figure 32 – Schéma général de la bidentation : de type S,N ($X = \text{NH}_2$) ou S,O ($X = \text{COO}^\ominus$), avec $L = \text{Cl}^\ominus, \text{OH}^\ominus$ et H_2O

thiolate (bidentation S,O), soit une de ses fonctions ammine (bidentation S,N).

Selon la figure 31, une bidentation peut se produire après une première thiolation (chemin $T_{1,0} \rightarrow B_{1,1}$) ou après une seconde (chemin $T_{1,0} \rightarrow T_{2,0} \rightarrow B_{2,1}$). Une seconde bidentation est possible après cela (chemin $T_{1,0} \rightarrow T_{2,0} \rightarrow B_{2,1} \rightarrow B_{2,2}$), ou bien suivant la seconde thiolation sur

une espèce bidentate pourvue d'un seul thiolate (chemin $T_{1,0} \rightarrow B_{1,1} \rightarrow T_{2,1} \rightarrow B_{2,2}$).

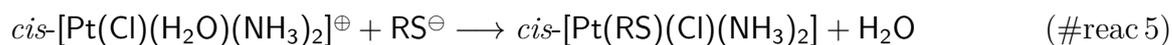
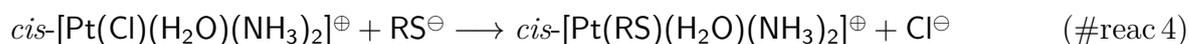
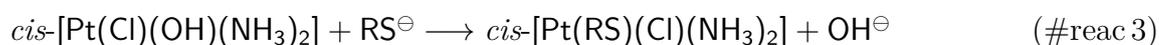
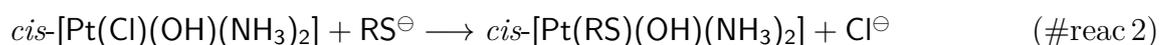
Si l'on se réfère à la littérature, le procédé de bidentation pour la cystéine peut mener à de nombreuses structures, possédant des géométries variées (voir sur la figure 31) : *trans*-[Pt(CYS S,O)₂] [80], *trans*-[Pt(CYS S,N)₂] [28,78] et *cis*-[Pt(CYS S,N)₂] [28,81]. D'une manière générale, les bidentations S,N semblent favorisées par rapport aux bidentations S,O [80–83,138,139].

Il est important de noter que les réactions entre le cisplatine et les thiolates peuvent également mener à la formation d'espèces S-pontées et/ou polymérisées [76,83]. Cependant, compte tenu de leur taille et du fait qu'ils aient été observés en présence de concentrations en platine beaucoup plus élevées qu'en conditions physiologiques raisonnables, nous ne tiendrons pas compte de ces espèces dans le présent travail.

3.2 Première substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés : réaction de thiolation $T_{1,0}$

Dans un premier temps, nous avons étudié la substitution $T_{1,0}$ sur les trois principales formes hydrolysées du cisplatine en milieu aqueux : le cisplatine natif (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), l'hydroxocisplatine (*cis*-[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂]) et l'aquacisplatine (*cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕]).

Nous avons limité notre étude à trois thiolates différents (RS[⊖] : méthanethiolate (M), cystéine (Cys) et glutathion (GS)) et trois ligands partants (LL: Cl[⊖], OH[⊖] et H₂O) selon les chemins réactionnels suivants :



La méthionine (Figure 33) a également été considérée, dans le but de comparer la réactivité des thiolates avec celle des thioéthers.

À partir des réactifs platinés de géométrie carrée plane et de n'importe quel ligand attaquant, un état de transition à la géométrie en balançoire est formé : le ligand attaquant, placé dans le plan orthogonal au plan du sel de platine (et dans le même plan que le ligand partant), avec un angle entre 45 et 55° par rapport à celui-ci (voir, par exemple, sur la figure 34).

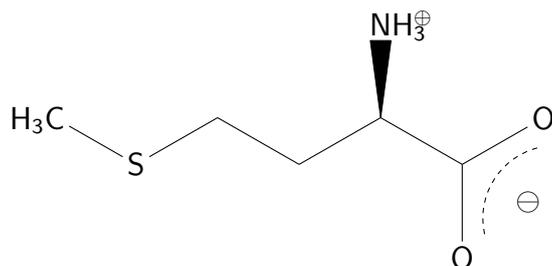


Figure 33 – Structure majoritaire de la méthionine en milieu aqueux à pH 7

Cette géométrie maximise le recouvrement entre le doublet non-liant du soufre et les orbitales

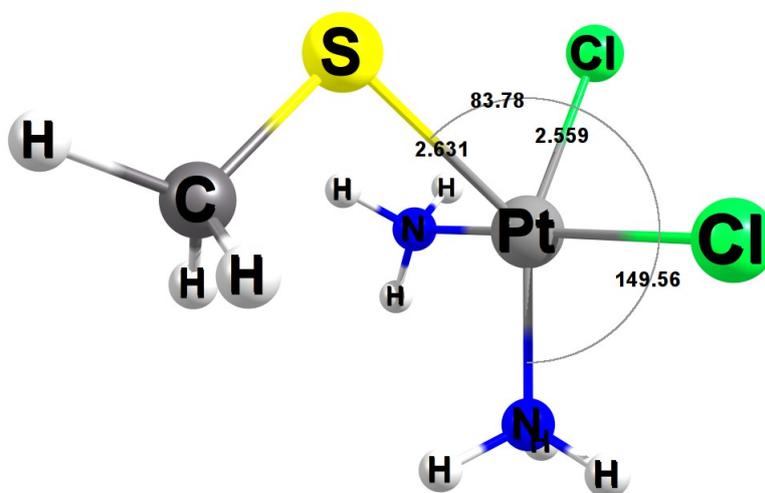


Figure 34 – Structure de l'état de transition de la réaction (1:M). Les distances sont en Å et les angles en degrés. On voit ici que l'angle d'attaque entre l'atome de soufre du méthane-thiolate et le plan du sel de platine est de $83,78 - (180 - 149,56) = 53,34^\circ$, donc bien compris entre 45 et 55°

inoccupées du platine. Le ligand partant est éliminé, et le produit se stabilise en une nouvelle structure carrée plane. Ce comportement est commun pour les réactions de substitution sur les structures carrées planes autour de centres métalliques d8 [140].

Les valeurs de $\Delta_r G_T$ et ΔG_T^\ddagger pour la première substitution, en fonction du ligand attaquant et du ligand partant, sont indiquées dans le tableau 1. Les valeurs concernant la substitution des ligands hydroxo et aqua par le méthane-thiolate sont également représentées sur la figure 36.

Il apparaît que seules la substitution du ligand hydroxo sur l'hydroxocisplatine et celle du ligand chloro sur l'aquacisplatine, à chaque fois par la méthionine, présentent un $\Delta_r G_T$ positif. Hormis ces cas, qui concernent seulement un thioéther, toutes les valeurs de $\Delta_r G_T$ pour la première substitution sont nettement inférieures à zéro, ce qui est en accord avec les données expérimentales selon lesquelles les réactions platine-thiolates sont irréversibles [141].

			M	Cys	GS (*)	Met (*)
L	LL	#reac				
Cl [⊖]	Cl [⊖]	1	15,7 <i>-26,0</i>	14,4 <i>-24,9</i>	15,9 <i>-22,8</i>	19,6 <i>-9,2</i>
OH [⊖]	Cl [⊖]	2	17,2 <i>-23,1</i>	17,6 <i>-22,8</i>	17,7 <i>-22,2</i>	20,7 <i>-12,8</i>
	OH [⊖]	3	28,9 <i>-4,2</i>	29,0 <i>-3,2</i>	28,5 <i>-1,1</i>	31,5 <i>+12,5</i>
H ₂ O	Cl [⊖]	4	5,5 <i>-28,7</i>	10,5 <i>-26,5</i>	8,4 <i>-35,6</i>	22,5 <i>+1,5</i>
	H ₂ O	5	<0 <i>-48,4</i>	<0 <i>-47,4</i>	1,0 <i>-45,3</i>	11,5 <i>-31,7</i>

Tableau 1 – Première thiolation (T_{1,0}) de *cis*-[Pt(L)(Cl)(NH₃)₂]; LL = Cl[⊖], OH[⊖] ou H₂O; RS[⊖] = M, Cys, GS ou Met. Les valeurs de ΔG[‡]_T(#reac:RS[⊖]) sont en caractères gras, et celles de Δ_rG_T(#reac:RS[⊖]) sont en italique. Les énergies sont données en kcal mol⁻¹. Calculs réalisés aux niveaux MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD et ONIOM(MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD):(DFT(B3LYP)/6-31++G(d,p):6-311++G(d,p):SDD) (*) à 310K.

serons dans la suite de l'étude, notamment pour représenter les substitutions $T_{2,0}$, $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$ sur les dérivés hydrolysés du cisplatine. Par ailleurs, nous ne considérerons plus les réactions impliquant la méthionine, du fait de sa faible réactivité, comparée à celle des thiolates.

3.2.2 Influence des ligands partants (LL)

En ce qui concerne l'influence de LL, le tableau 1 montre un autre résultat intéressant. Quel que soit le ligand attaquant considéré, nous observons l'échelle de labilité suivante : hydroxo < chloro < aqua. Les barrières d'enthalpie libre pour la substitution d'un ligand chloro sur

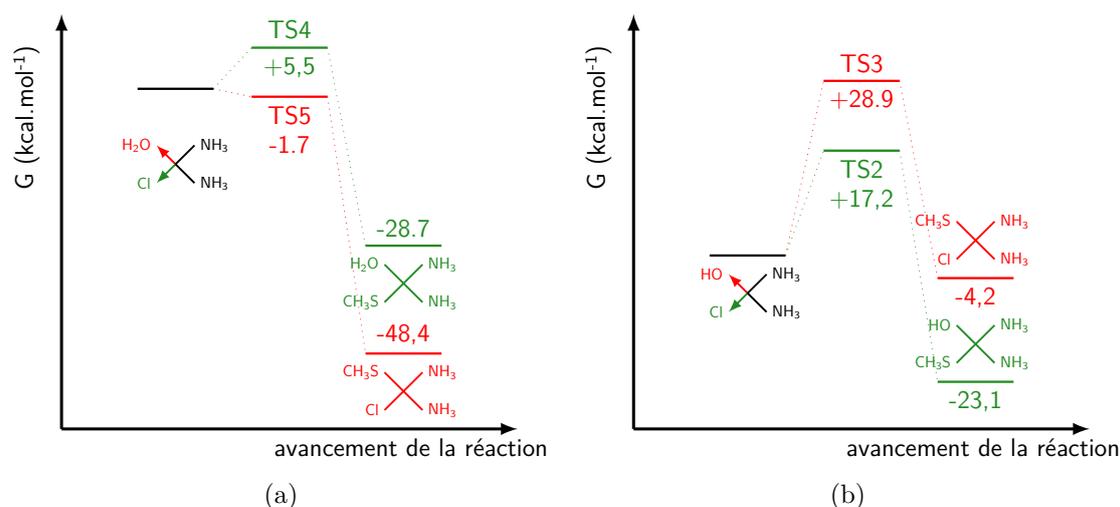


Figure 36 – Diagrammes d'énergie libre de Gibbs pour la première thiolation $T_{1,0}$ sur cis -[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂]⁺ (a) et cis -[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂] (b) par le méthanethiolate. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

le cisplatine natif $\Delta G^\ddagger_T(1:M,Cys,GS)$ varie entre +14,4 et 15,9 kcal mol⁻¹. Des valeurs similaires, quoiqu'à peine plus élevées, sont trouvées pour la même réaction ayant lieu cette fois sur l'hydroxocisplatine. Sur ce même complexe, la substitution du ligand hydroxo semble très peu favorable, étant donné que les barrières d'enthalpie libre sont pratiquement infranchissables en conditions physiologiques ($\Delta G^\ddagger_T(3:M,Cys,GS,Met) \geq 28,5$ kcal mol⁻¹). La substitution de n'importe quel ligand sur le complexe aquacisplatine, chargé positivement, semble en revanche extrêmement favorable : les barrières d'enthalpie libre sont très basses, en particulier celles concernant les substitutions du ligand aqua.

Ainsi, les ordres de grandeur de ΔG^\ddagger_T pour la substitution des ligands chloro, hydroxo ou aqua sur les dérivés issus de l'hydrolyse du cisplatine apparaissent comme radicalement différents, avec des variations qui dépassent largement les imprécisions liées aux méthodes de calcul (voir Figure 36).

La substitution des ligands ammines est possible, nous l'avons considérée sur la figure 31, mais seulement après des thiolations et/ou bidentations. À titre de comparaison, nous avons étudié la substitution d'un ligand ammine par le méthanethiolate sur *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], *cis*-[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂] et *cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕], à la place du schéma T_{1,0}. Les valeurs de Δ_rG_T et ΔG[‡]_T correspondantes sont consignées dans le tableau 2.

			M
L	LL	#reac	
Cl [⊖]	NH ₃	6	17,7 -22,0
OH [⊖]	NH ₃ ^{trans}	7	21,2 -19,3
	NH ₃ ^{cis}	8	25,8 -16,2
H ₂ O	NH ₃ ^{trans}	9	6.7 -30,0
	NH ₃ ^{cis}	10	- -28,2

Tableau 2 – Barrières d'énergie libre (en gras) et énergies libres de réaction pour la première substitution d'un ligand ammine sur *cis*-[Pt(L)(Cl)(NH₃)₂] par le méthanethiolate. Les énergies sont données en kcal mol⁻¹. Les numéros entre parenthèses dans la première case correspondent aux #reac pour lesquels les ligands sont susceptibles de partir. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

Ces valeurs nous montrent que les substitutions de groupements ammines sont toutes favorables thermodynamiquement ($\Delta_r G_T(6-10:M) < 0$). La réaction (10:M) constitue cependant un cas particulier. De manière similaire à Lau et Deubel [115], nous ne sommes pas parvenus à isoler l'état de transition correspondant à la réaction. Toutes nos tentatives ont abouti à un état de transition conduisant au départ du ligand aqua, au lieu du ligand ammine placé en cis du ligand chloro. Si l'on excepte cette réaction (10:M) clairement improbable d'un point de vue cinétique, nous pouvons comparer les réactions (6-9:M) et (1-5:M) à ligands L identiques : la substitution en premier lieu d'un ligand chloro ou aqua est toujours plus favorable que la substitution d'un ligand ammine. Seul le ligand hydroxo semble moins réactif que n'importe quel ligand ammine

sur l'hydroxocisplatine.

3.2.3 À propos de l'effet *trans*

Dans le cadre des complexes de platine, entre autres, chaque ligand exerce une influence thermodynamique et/ou cinétique sur le ligand lui étant opposé en position *trans*. Nous pouvons voir par exemple que la nature du ligand L (aqua, hydroxo, chloro ou méthanthiolate) n'a que peu d'influence sur la longueur de la liaison Pt-NH₃ en position *cis* (2,033 ; 2,017 ; 2,022 et 2,033 Å, respectivement) ce qui n'est pas le cas pour la liaison Pt-NH₃ en position *trans* (1.980 ; 2,037 ; 2,022 et 2,091 Å, respectivement). Ces valeurs suggèrent fortement que les ligands thiolates peuvent fragiliser les liaisons Pt-NH₃ en position *trans*, et faciliter la désamination des complexes.

Ce phénomène d'influence sur les liaisons métal-ligand en position *trans* est bien connu en chimie de coordination : il s'agit de l'influence *trans*, ou effet *trans* structurel, ou encore effet *trans* thermodynamique, à ne pas confondre avec l'effet *trans* cinétique, tous deux mis en évidence par Chernyaev en 1926 [143].

Basiquement, l'influence *trans* peut se résumer à une compétition entre deux ligands plus ou moins σ -donneurs en position *trans* l'un par rapport à l'autre, pour le recouvrement de l'orbitale $5d_{x^2-y^2}$ vacante du platine [89, 144, 145]. Le ligand le plus à même de former une liaison σ avec le platine va alors "accaparer" l'orbitale métallique et provoquer la fragilisation de la liaison *trans*-(Pt-Ligand). Les deux principales conséquences de cette influence structurelle sont les suivantes :

- Allongement de la liaison *trans*-(Pt-Ligand)
- Abaissement de la barrière d'activation

Cependant, l'existence de ligands *trans* directeurs ayant une faible influence sur la longueur de la liaison *trans*-(Pt-Ligand) (= ligands faibles σ donneurs), tout en conservant son influence sur la cinétique, montre l'existence d'un autre paramètre que la σ -donation pouvant influencer le TS de la réaction [146]. On parle alors d'effet *trans* cinétique (ou effet *trans* tout court, par abus de langage). Ce paramètre est la π -rétrodonation. Lors de la formation d'un état de transition sur une structure carrée-plane, l'addition d'un cinquième ligand augmente la densité électronique autour du noyau métallique. La présence d'un ligand fortement π -accepteur en position *trans* de l'attaque, va "attirer" la densité électronique et stabiliser l'état de transition, et donc abaisser la barrière d'énergie libre de Gibbs de la réaction (voir sur la figure 37) [144–146]. Le partage entre l'influence respective des électrons σ et π est cependant difficilement quantifiable [144–147].

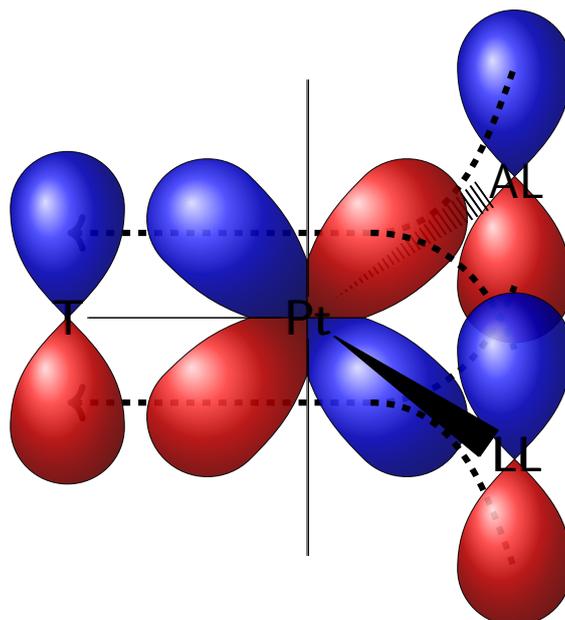


Figure 37 – Stabilisation de l'état de transition par un ligand T π -attracteur = effet *trans* cinétique (d'après [145])

D'autant qu'une orbitale σ contient automatiquement une composante π [147].

La synthèse du cisplatine est un exemple très simple de l'application de l'effet *trans*. Selon que la synthèse se fasse à partir de PtCl_4 ou de $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4$, différents composés sont obtenus (voir Figure 38) :

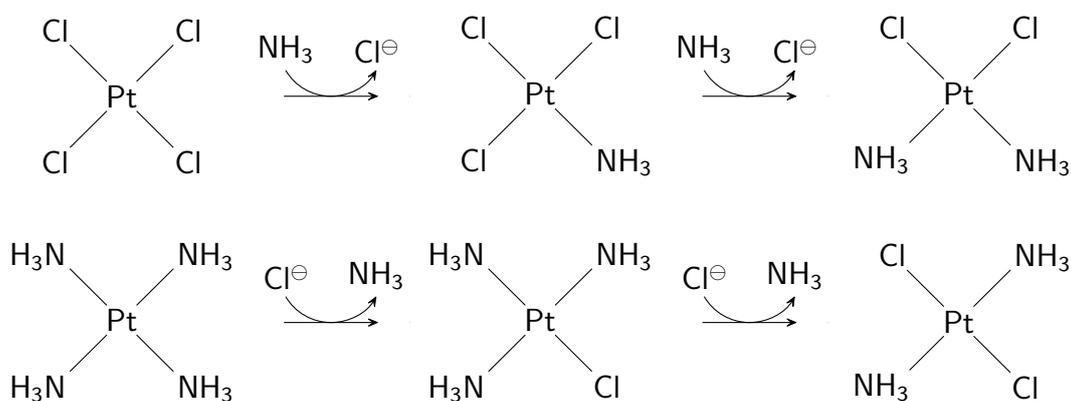


Figure 38 – Schémas simplifiés de synthèses possibles pour le cisplatine et le transplatine

Cela se justifie par le fait que Cl^\ominus est à la fois meilleur σ -donneur et meilleur π -accepteur que NH_3 [144] : une substitution d'un ligand Cl^\ominus par un NH_3 se fera toujours en position *trans* d'un Cl^\ominus , et la substitution d'un NH_3 par un Cl^\ominus aussi : on obtient alors le cisplatine ou le transplatine selon le réactif initial choisi (voir aussi les réactions présentées par Shaw [148]).

À propos de nos résultats concernant la première substitution, la seule considération de l'effet *trans* ne permet pas d'expliquer pourquoi la substitution des ligands chloro est favorisée par

rapport à celle des ligands ammines. La charge globale du complexe est également un facteur important : la formation d'un complexe chargé ($cis\text{-[PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]^+ \text{RS}^\ominus \rightarrow cis\text{-[Pt(RS)(NH}_3)_2(\text{Cl})_2]^\ominus + \text{NH}_3$) sera souvent défavorisée par rapport à la conservation d'un complexe neutre (voir #reac 1).

En revanche, l'effet *trans* permet d'expliquer pourquoi $\Delta G^\ddagger_{\text{T}}(8:\text{M}) > \Delta G^\ddagger_{\text{T}}(7:\text{M})$ et pourquoi la réaction (10:M) n'est pas faisable.

En effet, si l'on considère l'échelle des ligands *trans* influents [89]⁸ : $\text{M} > \text{Cl}^\ominus > \text{OH}^\ominus > \text{NH}_3 > \text{H}_2\text{O}$, il semble alors logique que la substitution d'une ammine en *trans* d'un ligand chloro (réactions (6,7:M)) soit plus favorable que la substitution d'une ammine en *trans* d'un ligand hydroxo (réaction (8:M)). La réaction (10:M) est à la fois défavorisée par l'effet *trans* supérieur de NH_3 , dans la mesure où H_2O est fréquemment considéré comme ayant l'influence *trans* la plus faible [89, 149, 150] (voire une influence *trans* nulle [115]), mais également par la stabilité supérieure d'un complexe neutre (voir #reac 5).

Ultérieurement, nous verrons que l'effet *trans* permet d'expliquer la majorité des tendances observées.

3.3 Seconde substitution sur le cisplatine et ses dérivés hydrolysés

La seconde substitution sur le cisplatine et ses dérivés peut se dérouler de deux façons possibles (voir Figure 31). Un second ligand peut être remplacé par un second thiolate (réaction $\text{T}_{2,0}$), ou bien par bidentation (réaction $\text{B}_{1,1}$) du thiolate impliqué dans la première substitution. La réaction $\text{T}_{2,0}$ peut être étudiée en considérant uniquement le ligand méthanethiolate, dans la mesure où son comportement vis-à-vis du cisplatine et de ses dérivés est presque identique à celui des thiolates plus lourds et plus complexes à étudier en chimie quantique (voir tableau 1). À notre connaissance, il n'existe aucune étude théorique de la réaction $\text{T}_{2,0}$ telle que nous la décrivons. D'un point de vue expérimental, il semblerait que seuls Bose et al. aient étudié précisément la réaction $\text{T}_{2,0}$, avec $\text{RS}^\ominus = \text{Cys}$ [28].

En ce qui concerne la réaction $\text{B}_{1,1}$, il est nécessaire de considérer une structure "réaliste" de thiolate, puisque deux types de bidentations sont possibles (S,N et S,O : voir Figure 32). La bidentation sur le cisplatine a déjà été étudiée expérimentalement [28, 77, 78, 80–82, 87, 151] et théoriquement [90, 152, 153].

Les études de Zimmermann et al. et de Shoeib et al. sont à notre connaissance les seules études théoriques des phénomènes de bidentation S,N et S,O sur le cisplatine et certains de ses dérivés

8. Des échelles légèrement différentes ont pu être trouvées dans d'autres ouvrages/articles [140, 149, 150], mais l'échelle présentée ici est non seulement la plus récente, mais aussi spécifiquement mesurée à partir du cisplatine. Elle semble donc être plus pertinente dans le cadre de notre travail.

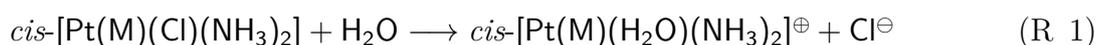
hydrolysés. Le niveau de théorie utilisé par Zimmermann est DFT/B3LYP avec des jeux de fonctions de base MWB-60 (Pt), MWB-10 (Cl,S) augmentés de fonctions de polarisation et de diffusion adéquates, et 6-31+G*, dans un modèle de solvant implicite COSMO [154] et DPCM [102, 155, 156]. Ces deux études présentent le défaut de ne donner aucune structure d'état de transition, ni barrières d'énergie libre de Gibbs.

Shoeib et Sharp ont étudié les complexes formés par la liaison du cisplatine avec le GSH en ne se consacrant qu'à la première thiolation. Le niveau de théorie utilisé est DFT/B3LYP, avec le jeu de fonctions de base LANL2DZ, dans un modèle de solvant implicite PCM. Ici encore, aucun état de transition, et les structures présentées ne sont pas comparables avec les structures proposées expérimentalement, notamment par Odenheimer et al. [78].

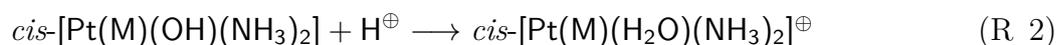
Notre étude est donc la seule étude théorique de la bidentation du cisplatine et de ses dérivés combinant les points de vue thermodynamique et cinétique. Nous avons choisi le niveau de théorie MP2 avec des jeux de fonctions de base SDD:Dunning tels que décrits précédemment. Ce niveau de théorie élevé présente le sérieux désavantage d'être techniquement inutilisable pour l'étude du glutathion (les fichiers temporaires sont trop volumineux, en particulier pour les calculs de fréquences de vibrations indispensables à l'obtention de l'énergie libre de Gibbs). Ainsi, nous nous sommes contentés de considérer la cystéine, en présumant que le comportement de bidentation est relativement comparable à celui du glutathion.

3.3.1 Deuxième thiolation : réaction $T_{2,0}$

Nous avons étudié la deuxième thiolation successive du cisplatine ($T_{2,0}$) avec le méthane-thiolate (M) comme modèle de thiolate en partant de la structure $cis-[Pt(M)(L)(NH_3)_2]$ pour $L = Cl^\ominus, OH^\ominus$ et H_2O . Nous avons considéré que n'importe quel ligand restant était susceptible de partir : L (11,14,17:M), NH_{3trans} (12,15,18:M) et NH_{3cis} (13,16,19:M). Si l'on considère la réaction $T_{2,0}$ comme le prolongement de $T_{1,0}$, la présence de l'espèce $cis-[Pt(M)(H_2O)(NH_3)_2]^\oplus$ est peu probable, dans la mesure où le ligand aqua est très labile, et où la première thiolation sur l'aquacisplatine a toute les chances de donner l'espèce $cis-[Pt(M)(Cl)(NH_3)_2]$ au lieu de $cis-[Pt(M)(H_2O)(NH_3)_2]^\oplus$ (voir Figure 36). Cependant, on ne peut pas exclure une aquation de $cis-[Pt(M)(Cl)(NH_3)_2]$



dont le ΔG^\ddagger est égal à $23,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ selon Bose et al. [28]. On peut aussi envisager une protonation de $cis\text{-[Pt(M)(OH)(NH}_3)_2]$:



Ces deux réactions peuvent expliquer la présence de l'espèce $cis\text{-[Pt(M)(H}_2\text{O)(NH}_3)_2]^\oplus$ au moment de procéder à la seconde substitution, qu'il s'agisse de $\text{B}_{1,1}$ ou de $\text{T}_{2,0}$.

Les valeurs calculées pour la réaction $\text{T}_{2,0}$ en fonction de l'espèce hydrolysée considérée sont représentées sous forme de diagrammes sur la figure 39, et regroupées dans le tableau 3. Nous

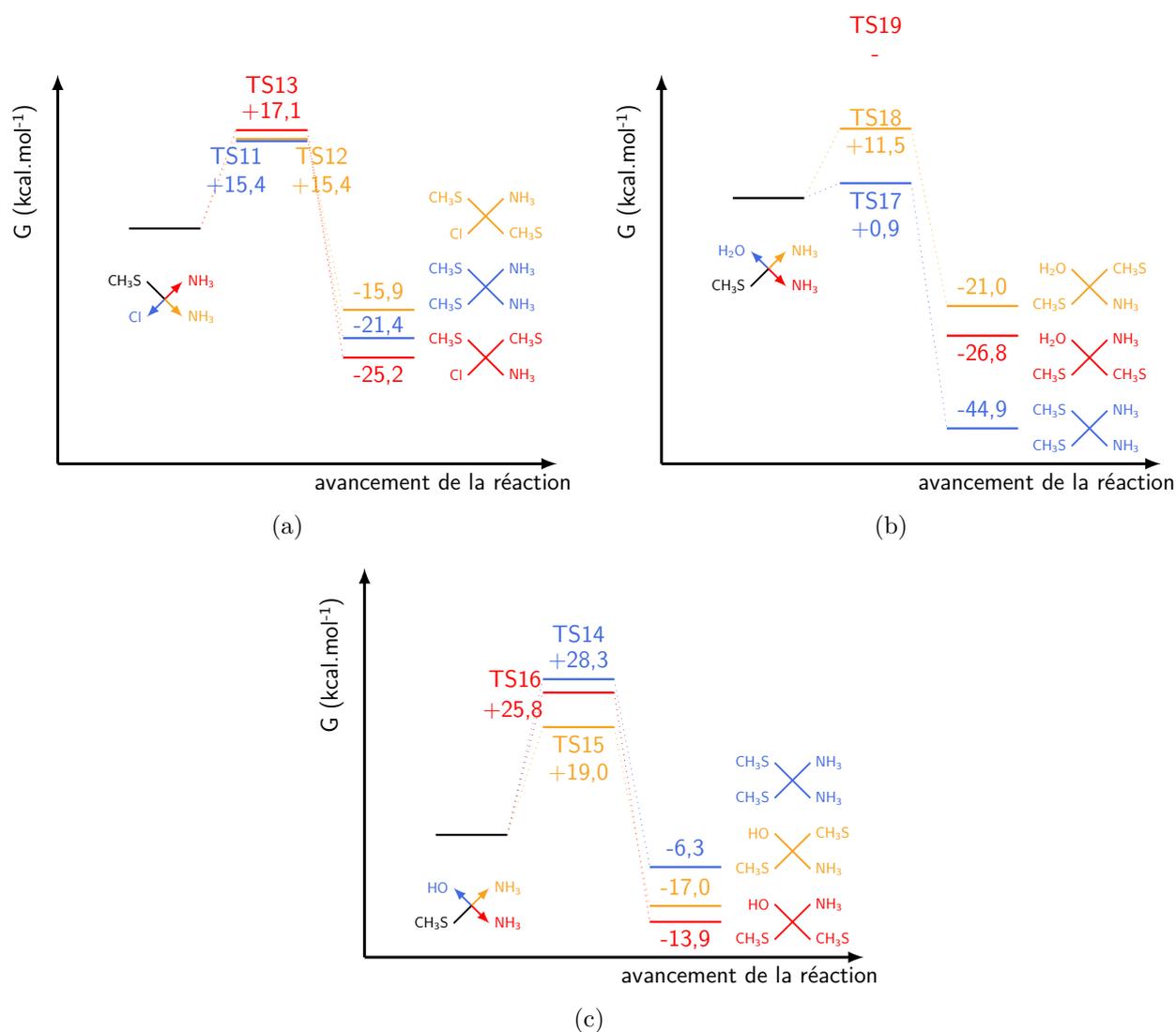


Figure 39 – Diagrammes d'énergie libre de Gibbs concernant la seconde thiolation $\text{T}_{2,0}$ sur $cis\text{-[Pt(RS)(Cl)(NH}_3)_2]$ (a), $cis\text{-[Pt(RS)(H}_2\text{O)(NH}_3)_2]^\oplus$ (b) et $cis\text{-[Pt(RS)(OH)(NH}_3)_2]$ (c) par le ligand méthanethiolate. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

pouvons observer que les substitutions des ligands $\text{NH}_{3\text{trans}}$ (chemins oranges) sont toujours

			M
L	LL	#reac	
Cl [⊖]	Cl [⊖]	11	15,4 <i>-25,2</i>
	NH _{3trans}	12	15,4 <i>-15,9</i>
	NH _{3cis}	13	17,1 <i>-21,4</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	14	28,3 <i>-6,3</i>
	NH _{3trans}	15	19,0 <i>-13,9</i>
	NH _{3cis}	16	25,8 <i>-17,0</i>
H ₂ O	H ₂ O	17	0,9 <i>-44,9</i>
	NH _{3trans}	18	11,5 <i>-21,0</i>
	NH _{3cis}	19	- <i>-26,8</i>

Tableau 3 – Barrières d'activation (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) concernant la seconde substitution T_{2,0} par le ligand méthanethiolate. Les valeurs sont en kcal mol⁻¹. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

cinétiquement favorisés par rapport aux substitutions des ligands NH_{3cis} (chemins rouges), et ce qu'importe la forme de cisplatine considérée ($\Delta G^\ddagger_T(13:M)$ est supérieure à $\Delta G^\ddagger_T(12:M)$ et $\Delta G^\ddagger_T(16:M)$ est supérieure à $\Delta G^\ddagger_T(15:M)$). Avec (19:M), nous retrouvons le cas particulier d'une substitution en *trans* d'un ligand aqua, déjà évoqué avec (10:M) (voir référence [115]). L'optimisation de l'état de transition de la réaction (19:M) converge systématiquement vers celui de la réaction (17:M).

Ces données s'expliquent facilement avec l'effet *trans* cinétique, puisque les ligands thiolates possèdent un fort effet *trans* [115]. Ici, le ligand méthane-thiolate stabilise les états de transition des réactions de substitution du ligand ammine positionné en *trans*. En outre, nos valeurs de $\Delta_r G_T(12,13,15,16,18,19:M)$ témoignent également de l'influence *trans* structurale (= effet *trans* thermodynamique) dans la mesure où les produits des réactions de substitution des ligands en *trans* du thiolate sont systématiquement moins stables que leurs homologues issus de la substitution des ligands en *cis* : $\Delta_r G_T(13:M)$ est inférieur à $\Delta_r G_T(12:M)$; $\Delta_r G_T(16:M)$ est inférieur à $\Delta_r G_T(15:M)$ et $\Delta_r G_T(19:M)$ est inférieur à $\Delta_r G_T(18:M)$ bien qu'ils soient de formules brutes identiques. On peut observer également que les liaisons M-Pt sont légèrement plus longues lorsque les méthane-thiolates sont en *trans* l'un de l'autre (2,29 Å en moyenne), que lorsqu'ils sont en *cis* (2,25 Å en moyenne).

Nos résultats indiquent également que la substitution de $\text{NH}_{3\text{trans}}$ n'est pas systématiquement favorisée, cinétiquement parlant, par rapport à la substitution du ligand L : la substitution de Cl^\ominus sur *cis*-[Pt(M)(Cl)(NH₃)₂] est tout aussi rapide que la substitution de $\text{NH}_{3\text{trans}}$ ($\Delta G^\ddagger_T(11:M) = \Delta G^\ddagger_T(12:M)$), et le produit est plus stable ($\Delta_r G_T(11:M) < \Delta_r G_T(12:M)$). La substitution du ligand aqua sur *cis*-[Pt(M)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] est plus rapide que la substitution de $\text{NH}_{3\text{trans}}$, et le produit est également plus stable ($\Delta G^\ddagger_T(17:M) < \Delta G^\ddagger_T(18:M)$ et $\Delta_r G_T(17:M) < \Delta_r G_T(18:M)$). Enfin, la substitution du ligand hydroxo sur *cis*-[Pt(M)(OH)(NH₃)₂] est plus lente que la substitution de $\text{NH}_{3\text{trans}}$, et le produit est moins stable ($\Delta G^\ddagger(14:M) > \Delta G^\ddagger_T(15:M)$ et $\Delta_r G_T(14:M) > \Delta_r G_T(15:M)$).

L'effet *trans* explique parfaitement les réactions (12,13,15,16:M) : en effet, le ligand M étant un *trans* directeur plus fort que OH^\ominus , lui-même plus fort que NH_3 , il est tout à fait logique que $\Delta G^\ddagger_T(12,15:M)$ pour lequel le ligand en *trans* est M, soit inférieur à $\Delta G^\ddagger_T(13,16:M)$ pour lequel le ligand en *trans* est OH^\ominus .

3.3.2 Première bidentation : réaction B_{1,1}

La bidentation B_{1,1} est une alternative à la seconde thiolation T_{2,0}. Après la première thiolation, le groupement amino et le carboxylate du thiolate sont susceptibles de réagir avec un second ligand du cisplatine, que ce soit un ligand L (Cl^\ominus , OH^\ominus ou H_2O , selon la forme initiale de cisplatine considérée) ou éventuellement un ligand ammine (voir Figures 40 et 41).

La bidentation du cisplatine a pu être observée expérimentalement avec des thioéthers comme la méthionine [81, 82, 139, 151, 157, 158] et la S-méthylcystéine [82, 138], ainsi qu'avec des thiolates divers, tels que le glutathion [78, 87], la D-Penicillamine, la N-acétylcystéine, la DL-homocystéine [87] et également la cystéine [28, 78]. De plus, des structures bidentates

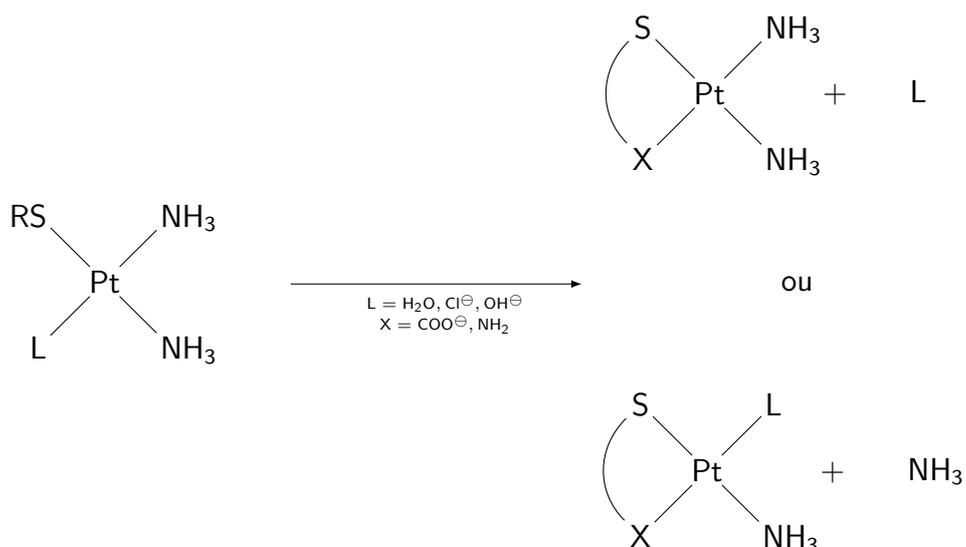


Figure 40 – La bidentation $B_{1,1}$ peut se produire sur les espèces $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{L})(\text{RS})(\text{NH}_3)_2]$ après une première thiolation par un ligand RS^\ominus . Le produit bidentate peut se former suite au départ du ligand L, ou du ligand NH_3 . Deux types de bidentation sont possibles : la S,N ($\text{X} = \text{NH}_2$) ou la S,O ($\text{X} = \text{COO}^\ominus$).

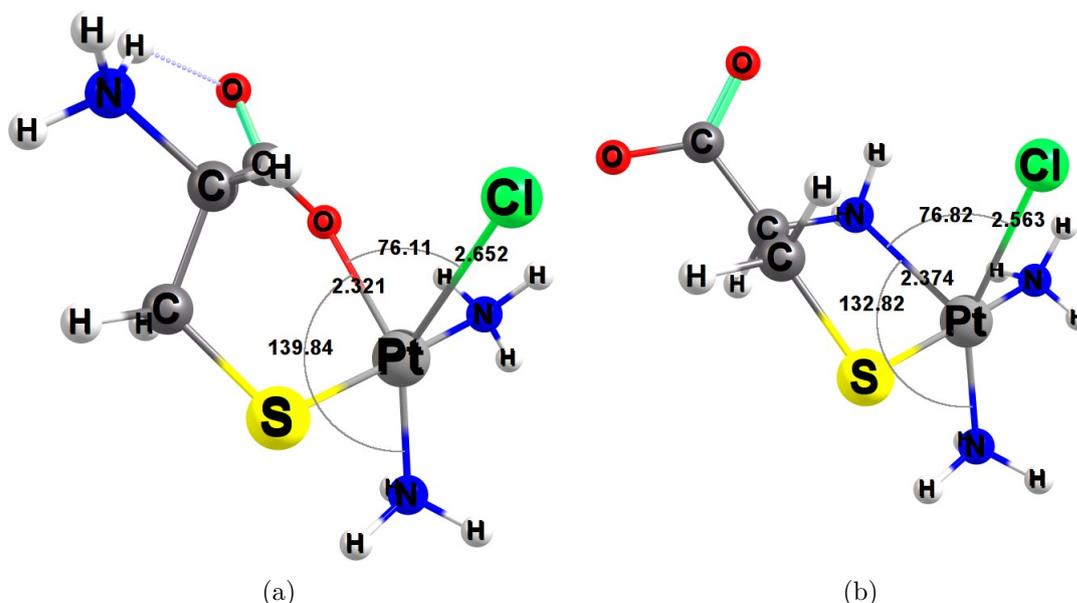


Figure 41 – Structures des états de transition correspondant à des bidentations S,O (20:CysO) (a), et à des bidentations S,N (20:CysN) (b). Les distances sont en Å et les angles en degrés.

formées à partir de platine (pas sous forme de cisplatine) et de méthylestercystéine [83] ou de cystéine [80, 83] ont pu être caractérisées.

Nous avons étudié la bidentation du cisplatine, par la cystéine uniquement. La méthionine et le glutathion sont des ligands trop massifs pour pouvoir mener des calculs de durée raisonnable, tandis que le méthanethiolate n'est, bien sûr, pas pourvu des fonctions amino ou carboxylate nécessaires à la bidentation.

À première vue, les réactions de bidentation de la méthionine et de la cystéine semblent difficilement comparables, compte tenu des différentes tailles de cycles chélatants formés (6 ou 7 pour la méthionine, voir Figure 42 contre 5 ou 6 pour la cystéine). Cependant, les fonctions susceptibles de former la bidentation sont identiques, contrairement aux fonctions du glutathion, si l'on considère la structure proposée par Odenheimer et al [78] (voir Figure 42). Par ailleurs, aucune structure de bidentate S,O n'a été proposée pour le glutathion.

Nous avons donc étudié les réactions de bidentation schématisées sur la figure 40, en vue de les

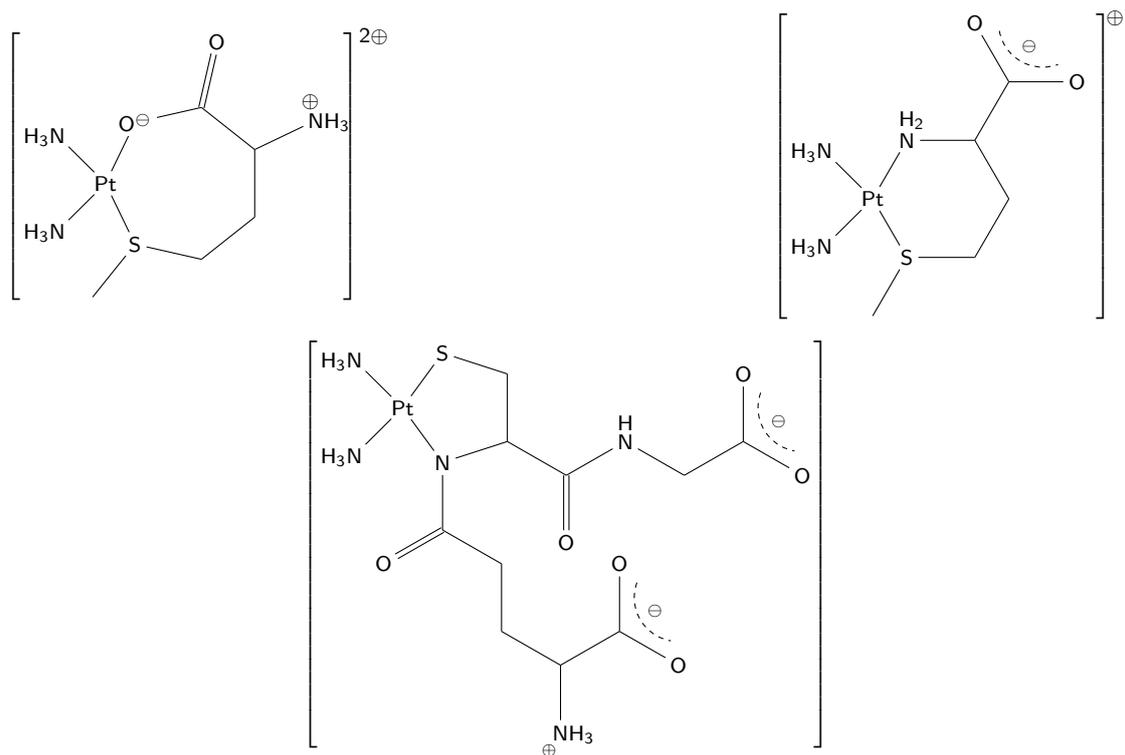


Figure 42 – Structure des complexes $cis-[Pt(S,X\text{ Met})(NH_3)_2]^{2\oplus/\oplus}$ et $cis-[Pt(S,N\text{ GS})(NH_3)_2]^\oplus$

comparer aux réactions considérées pour $T_{2,0}$. Les résultats sont consignés dans le tableau 4. Les états de transition des réactions (25:CysO,CysN) qui sont des substitutions en *trans* d'un ligand aqua, n'ont pu être optimisés, à l'instar de (10,19:M).

Pour la plupart, les processus de bidentation $B_{1,1}$ sont thermodynamiquement favorables : $\Delta_r G_B(20-25:CysO,CysN) < 0$ avec les exceptions de $\Delta_r G_B(22:CysO,CysN)$ et $\Delta_r G_B(23,25:CysO)$. Nous pouvons remarquer que globalement, les bidentations S,O sont défavorisées par rapport aux bidentations S,N, même en prenant en compte la nécessité de déprotoner le groupe amino dans ce dernier cas : à l'exception de $\Delta G_B^\ddagger(24:CysO)$, nous observons que $\Delta G_B^\ddagger(20-23:CysO)$ est supérieur à $\Delta G_B^\ddagger(20-23:CysN)$. L'exception doit cependant être interprétée avec précaution, étant donné la présence d'une forte liaison hydrogène entre AL et LL sur l'état de transition de la bidentation S,O, pouvant résulter en un abaissement artificiel de la barrière d'activation

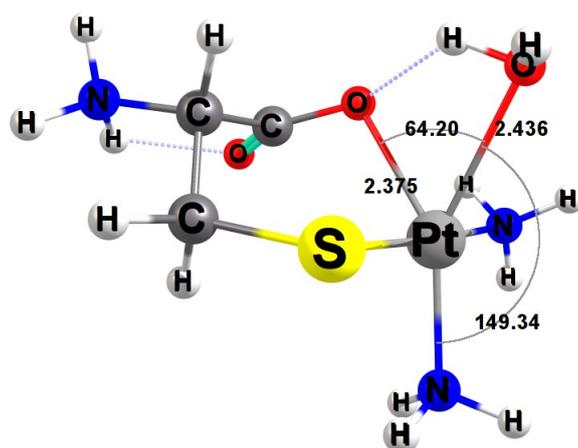
			S,O bidentation	S,N bidentation
L	LL	#reac	(CysO)	(CysN)
Cl [⊖]	Cl [⊖]	20	19,9 <i>-1,5</i>	16,2 <i>-14,7</i>
	NH _{3cis}	21	23,9 <i>1,7</i>	20,8 <i>-12,7</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	22	34,5 <i>17,9</i>	27,8 <i>5,3</i>
	NH _{3cis}	23	28,9 <i>2,8</i>	27,3 <i>-10,4</i>
H ₂ O	H ₂ O	24	5,0 <i>-22,7</i>	8,3 <i>-33,7</i>
	NH _{3cis}	25	- <i>2,5</i>	- <i>-16,6</i>

Tableau 4 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation B_{1,1}, exprimées en kcal mol⁻¹. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'écart (B_{1,1} - T_{2,0}). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

(voir Figure 43).

Le cas de *cis*-[Pt(RS)(OH)(NH₃)₂] (réactions 22 et 23) est intéressant : les barrières d'activation semble trop élevées pour que B_{1,1} puisse se produire, mais le ligand hydroxo pourrait être une bonne base pour la déprotonation du groupement amino du ligand cystéine en préliminaire d'une bidentation S,N. Cette réaction est *a priori* permise par le pKa modéré du couple monoaquacisplatine/monohydroxocisplatine (6,56 [159]) et mène à la forme *cis*-[Pt(RS)(H₂O)(NH₃)₂][⊕], qui est elle beaucoup plus réactive.

On observe également que les énergies de réaction sont plus fortement négatives pour les bidentations S,N que S,O, ce qui montre que les produits de la bidentation S,N sont thermodynamiquement plus stables que ceux de la bidentation S,O. Les bidentations S,O, et particulièrement (20,21,22:CysO), paraissent facilement réversibles, avec des barrières inverses abordables, respectivement égales à +21,4, +22,2 et 16,6 kcal mol⁻¹. Expérimentalement, Appleton et al. font d'ailleurs état d'une isomérisation des produits S,O en produits S,N [82]. Cela peut s'expliquer



(a)

Figure 43 – Structure de l'état de transition correspondant à la réaction (24:CysO). Nous pouvons observer la présence d'une liaison hydrogène entre AL et LL susceptible d'abaisser la barrière d'énergie libre de Gibbs. Les distances sont en Å et les angles en degrés.

par le fait que les ions carboxylates sont d'assez mauvais nucléophiles, à cause de la forte délocalisation de la charge par mésomérie. Par ailleurs, la bidentation S,N est plus souvent favorisée du point de vue de la variation de la charge globale du système au cours de la réaction.

A) Influence des ligands partants

Comme pour $T_{2,0}$, nous pouvons observer que la substitution des ligands Cl^\ominus et H_2O est systématiquement favorisée cinétiquement par rapport aux ligands NH_3 , et inversement entre les ligands OH^\ominus et NH_3 sur l'hydroxocisplatine, et ce quel que soit le type de bidentation.

Nous observons également la même échelle de labilité des ligands, avec $\text{H}_2\text{O} > \text{Cl}^\ominus > \text{NH}_{3\text{cis}} > \text{OH}^\ominus$ (si l'on excepte (25:CysO,CysN)), une nouvelle fois quelque soit le type de bidentation. En effet : $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(24:\text{CysO},\text{CysN})$ est inférieur à $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(20:\text{CysO},\text{CysN})$ qui est inférieur à $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(21,23:\text{CysO},\text{CysN})$, lui-même inférieur à $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(22:\text{CysO},\text{CysN})$.

B) Influence des ligands en *trans*

Du point de vue de la labilité des ligands ammines, nous pouvons observer les mêmes tendances que pour $T_{2,0}$, gouvernées par l'effet *trans*. Ainsi, on a $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(21:\text{CysO},\text{CysN})$ qui est inférieur à $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(23:\text{CysO},\text{CysN})$. Par ailleurs, $\Delta_r G_{\text{B}}(21:\text{CysO},\text{CysN})$ est inférieur à $\Delta_r G_{\text{B}}(23:\text{CysO},\text{CysN})$ et $\Delta_r G_{\text{B}}(25:\text{CysN})$ est inférieur à $\Delta_r G_{\text{B}}(21:\text{CysN})$. Ces observations sont en accord avec l'échelle des ligands *trans* directeurs ($\text{Cl}^\ominus > \text{OH}^\ominus > \text{H}_2\text{O}$).

C) Influence *trans* des ligands bidentates

Nous avons observé l'effet *trans* thermodynamique induit par les fonctions carboxylate et ammine de la cystéine sur la longueur de la liaison Pt-RL, et il apparaît que l'influence translabilisante du carboxylate est inférieure à celle du ligand NH_3 , elle-même inférieure à celle de la fonction amino. En comparant la distance Pt-RL après des bidentations S,N ou S,O sur les complexes *cis*-[Pt(Cys)(Cl)(NH₃)₂] (I), *cis*-[Pt(Cys)(OH)(NH₃)₂] (II) et *cis*-[Pt(Cys)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] (III), nous obtenons les longueurs de liaisons suivantes : Pt-RL (I) passe de 2,303 Å à 2,282 Å après une bidentation S,O, et à 2,315 Å après une bidentation S,N. Pt-RL (II) passe de 1,982 Å à 1,973 Å (S,O) et à 2,001 Å (S,N). Enfin, Pt-RL (III) passe de 2,066 Å à 2,05 Å (S,O) et à 2,087 Å (S,N). Nous avons bien Pt-RL (S,O) < Pt-RL (I/II/III) < Pt-RL (S,N), ce qui signifie que les ligands NH_2 fragilisent plus la liaison placée en *trans* que les ligands NH_3 et COO^\ominus . Une tendance identique pour l'effet *trans* cinétique pourra être vérifiée ultérieurement avec l'étude des troisième et quatrième substitution.

3.3.3 Compétition entre $B_{1,1}$ et $T_{2,0}$

Nous constatons qu'à partir de $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cys})(\text{Cl})(\text{NH}_3)_2]$ et $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cys})(\text{OH})(\text{NH}_3)_2]$, les bidentations S,O semblent clairement défavorisées, alors que les valeurs de ΔG^\ddagger des réactions de bidentation S,N et celles des deuxièmes thiolations sont du même ordre de grandeur. À partir de $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cys})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$, les écarts entre $\Delta G^\ddagger_B(24:\text{CysO},\text{CysN})$ et $\Delta G^\ddagger_T(17:\text{M})$ sont plus importants, et de ce fait, la seconde thiolation semble clairement favorisée.

Par ailleurs, on rappellera que pour les réactions $T_{2,0}$, la substitution des ligands $\text{NH}_{3\text{trans}}$, favorisée par l'effet *trans* induit par le premier thiolate, est possible. Ce n'est pas le cas dans le cadre des réactions $B_{1,1}$, pour lesquelles seuls les ligands en position *cis* peuvent être substitués. Globalement, au vu de nos valeurs, il semble cohérent de supposer qu'après la seconde substitution sur le cisplatine, les complexes $cis\text{-}[\text{PtCys}_2(\text{NH}_3)_2]$ sont prédominants, mais coexistent avec des complexes $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{RL})(\text{NH}_3)(\text{Cys})_2]^{0/\oplus}$ et des complexes bidentates, majoritairement sous leur forme S,N. Toutes ces formes sont donc à considérer en vue de l'étude des substitutions ultérieures.

3.4 Troisième (réactions $T_{3,0}$, $T_{2,1}$ et $B_{2,1}$) et quatrième (réactions $T_{4,0}$ et $B_{2,2}$) substitutions

3.4.1 À propos du remplacement des ligands ammines

La substitution des ligands ammines du cisplatine au contact de différentes espèces soufrées a pu être observé expérimentalement : nous citerons les métallothionéines [7, 79], les domaines Zn-finger [31], le glutathion [76, 78, 87], la cystéine [28, 87] et la méthionine [81, 82]. Nous avons déjà évoqué ce phénomène dans le cadre de la seconde substitution ($T_{2,0}$ ou $B_{1,1}$) : nos résultats indiquent clairement que la substitution d'un ligand ammine est possible, quoique défavorisée par rapport à la substitution d'un ligand chloro ou aqua, malgré l'influence de l'effet *trans*. Appleton et al. font d'ailleurs état de la présence d'espèces $cis\text{-}[\text{PtCys}_2(\text{NH}_3)_2]$ et $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cys},\text{N})(\text{NH}_3)_2]$ coexistant avec des espèces dépourvues de ligands ammines [87].

La perte des ligands ammines est donc partielle ou complète. Nous avons proposé deux mécanismes pour une désamination totale : $T_{3,0} \rightarrow T_{4,0}$ ou $B/T_{2,1} \rightarrow B_{2,2}$. Le premier se retrouverait plutôt dans le cadre des réactions avec des systèmes structurés (métallothionéines, Zn-finger...) tandis que le second serait l'apanage des réactions entre cisplatine et thiolates ou thioesters libres, disposant d'une deuxième fonction nucléophile (cystéine, glutathion, méthionine...). Ces deux cas de figures ont été considérés et comparés.

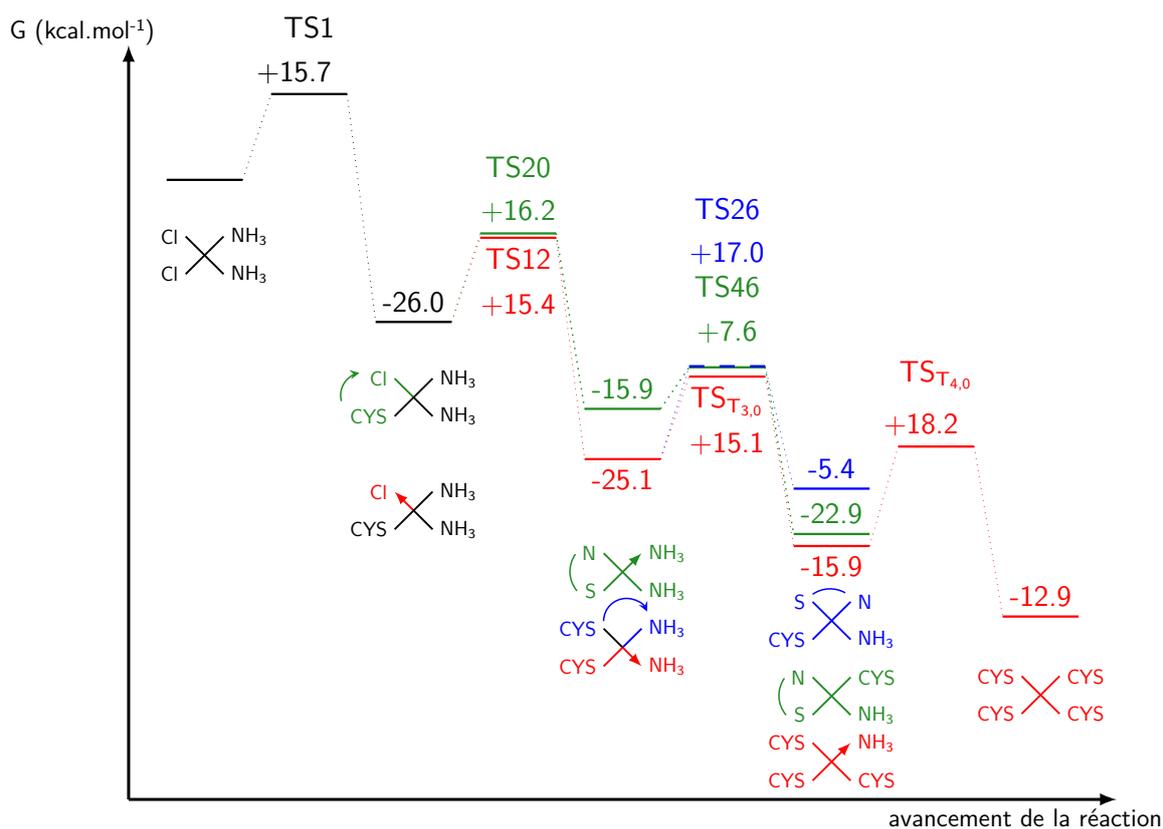


Figure 44 – Diagramme des énergies libres de Gibbs des substitutions successives sur *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] par des ligands cystéine, soit par thiolation (T), soit par bidentation (B_{1,1} et B_{2,1}). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

3.4.2 Les thiolations T_{3,0} et T_{4,0}

La figure 44 montre bien que les troisième et quatrième substitutions par thiolation par des thiolates libres (chemin noir puis rouge) sont favorables thermodynamiquement et permises cinétiquement. Les énergies libres de Gibbs de réaction pour T_{3,0} et T_{4,0} sont plus élevées que pour T_{1,0} et T_{2,0}, mais les barrières d'énergie sont approximativement du même ordre de grandeur.

Cela semble incohérent vis-à-vis des résultats expérimentaux qui montrent un nombre maximal de deux thiolations pour chaque équivalent de platine [28, 78, 87]. Cependant, obtenir des réactions T_{3,0} et T_{4,0} non permises thermodynamiquement et/ou cinétiquement aurait été incompatible avec la possibilité de formation de complexes tétrathioltés avec les métallothionéines [7, 79] et les domaines Zn-finger [31]. Seuls des chemins réactionnels impliquant des réactions de bidentation permettent d'expliquer un départ des ligands ammines, tout en conservant un maximum de deux thiolates coordonnés au platine (B_{1,1} → T_{2,1} → B_{2,2} ou T_{2,0} → B_{2,1} → B_{2,2} au lieu de T_{2,0} → T_{3,0} → T_{4,0}).

Nous avons vérifié cette hypothèse à l'aide de mesures en spectroscopie Raman. L'élongation

de la liaison SH du groupe sulfhydryle de la cystéine possède une bande Raman spécifique dans la région spectrale située entre 2500 cm^{-1} et 2600 cm^{-1} . Les spectres Raman de solutions de cystéine et de glutathion à 10 mM sont montrés sur la figure 45 (courbes noires). L'absence de bande SH suivant l'addition de cisplatine à 5 mM (courbe grise sur la figure de gauche) est cohérente avec la formation de liaisons Pt-S tel que prédit par nos valeurs théoriques. La même réaction avec des thiolates à 20 mM (courbe grise sur la figure de droite) montre une réduction de l'intensité de la bande SH, de 50% approximativement. Cette observation est très cohérente avec le fait que le cisplatine réagit avec seulement deux équivalents de thiolates libres. Cela confirme que les réactions $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$ semblent en pratique défavorables, comparées aux chemins $T_{2,1} \rightarrow B_{2,2}$ et $B_{2,1} \rightarrow B_{2,2}$.

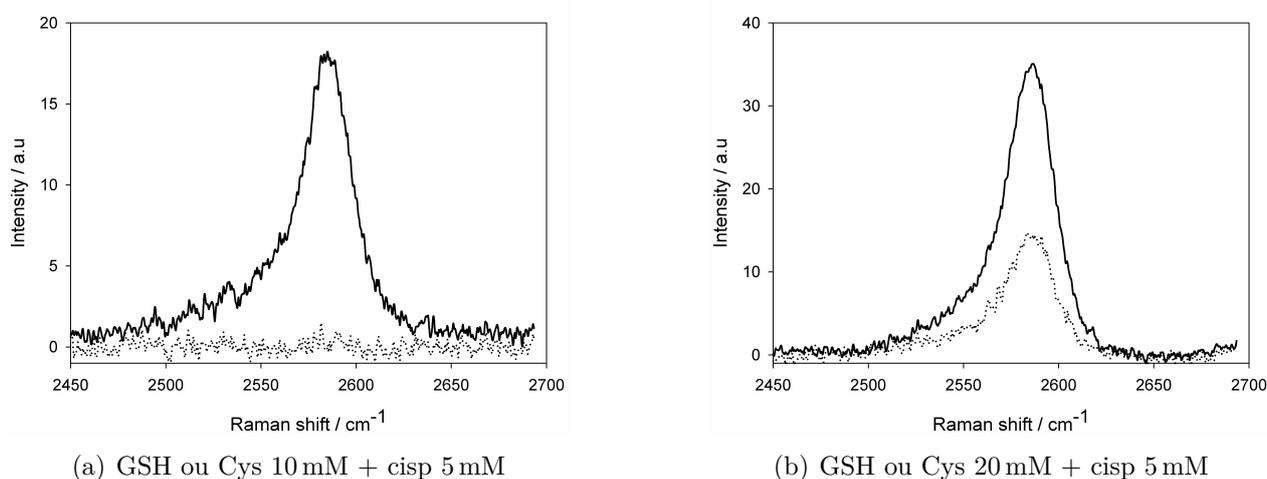


Figure 45 – Spectre Raman de solutions cisplatine-thiolate à 1:2 (a) et 1:4 (b), les détails du protocole sont indiqués dans l'annexe A

3.4.3 Première bidentation après deux thiolations : réaction $B_{2,1}$

Une seconde alternative pour une troisième substitution sur le cisplatine consiste en une bidentation dans la continuité de la seconde thiolation $T_{2,0}$. La nature du ligand substitué dépendra de l'espèce hydrolysée de cisplatine considérée initialement, ainsi que de la position des deux ligands cystéines (voir Figure 46). Globalement, il se forme deux types de structures : les bidentates *cis* et *trans*. Les valeurs des $\Delta_r G_B$ et ΔG_B^\ddagger concernant toutes les réactions $B_{2,1}$ possibles sont consignées dans les tableaux 5, 6 et 7. Le tableau 5 concerne la réaction $B_{2,1}$ portant sur le réactif *cis*- $[\text{PtCYS}_2(\text{NH}_3)_2]$, le tableau 6 concerne la même réaction mais portant sur le réactif *cis*- $[\text{Pt}(\text{L})(\text{NH}_3)(\text{CYS})_2]$, tandis que le tableau 7 se réfère au réactif *trans*- $[\text{Pt}(\text{L})(\text{NH}_3)(\text{CYS})_2]$. Les substitutions des ligands NH_3 sur *cis*- $[\text{PtCYS}_2(\text{NH}_3)_2]$ par bidentation $B_{2,1}$

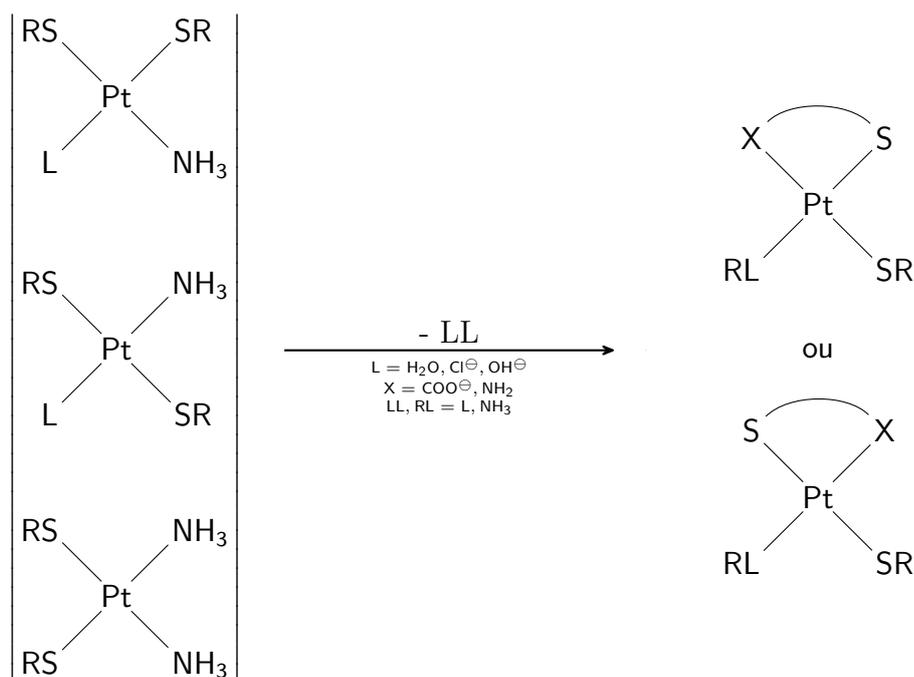


Figure 46 – Schéma général de la première bidentation $B_{2,1}$, basée sur toutes les espèces pouvant être obtenues après deux thiolations. Le ligand partant (LL) et le ligand restant (RL) peuvent être soit L (Cl^\ominus , OH^\ominus ou H_2O) soit NH_3 . X indique la nature de la bidentation (S,N ou S,O).

		S,X bidentation	
LL	#reac	(CysO)	(CysN)
$\text{NH}_{3\text{trans}}$	26	21,7 <i>6,8</i>	18,1 <i>-4,2</i>

Tableau 5 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation $B_{2,1}$, exprimées en kcal mol^{-1} , après deux thiolations par des fragments cystéine : partie I. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

sont des réactions parfaitement équivalentes, nécessairement en position *trans* d'un atome de soufre.

Nous pouvons remarquer que dans ces conditions, seule la substitution S,N est favorable thermodynamiquement. Les valeurs de $\Delta_r G_B(26:\text{CysN})$ et $\Delta G^\ddagger_B(26:\text{CysN})$ peuvent être comparées aux valeurs de $\Delta_r G_T$ et ΔG^\ddagger_T obtenues pour la réaction $T_{3,0}$, visibles sur la figure 44. Nous constatons que d'un point de vue cinétique $T_{3,0}$ est favorisée, puisque $\Delta G^\ddagger_T(T_{3,0}) < \Delta G^\ddagger_B(26:\text{CysN})$. La bidentation $B_{2,1}$ sur le réactif asymétrique $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{L})(\text{NH}_3)(\text{CYS})_2]$ donne lieu à de nombreux produits différents en fonction, d'une part, de la nature de L, et d'autre part, de la nature du ligand partant (LL) selon qu'il s'agisse de L ou du ligand NH_3 restant.

			S,X bidentation	
L	LL	#reac	(CysO)	(CysN)
Cl [⊖]	Cl [⊖]	27	17,4 <i>1,9</i>	12,1 <i>-11,3</i>
	NH _{3trans}	28	19,2 <i>8,3</i>	14,2 <i>-7,9</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	29	26,8 <i>15,8</i>	17,3 <i>-0,3</i>
	NH _{3trans}	30	21,5 <i>7,0</i>	14,6 <i>-9,9</i>
H ₂ O	H ₂ O	31	7,6 <i>-13,5</i>	17,0 <i>-16,5</i>
	NH _{3trans}	32	19,1 <i>5,7</i>	13,0 <i>-8,1</i>

Tableau 6 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation B_{2,1}, exprimées en kcal mol⁻¹, après deux thiolations par des fragments cystéine : partie II. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

Nous pouvons observer ici que les bidentations S,O sont toutes défavorables thermodynamiquement, avec des enthalpies libres de réaction positives et des barrières d'énergie libre de Gibbs inférieures à 15,0 kcal mol⁻¹, à l'exception de la substitution du ligand aqua sur *cis*-[Pt(H₂O)(NH₃)(CYS)₂]. Toutes les bidentations S,N sont favorisées par la thermodynamique, et nous observons que les valeurs de ΔG_B^\ddagger sont placées dans un intervalle relativement restreint (12,1-17,3). Cela démontre que dans ce cas de figure où l'effet *trans* est identique pour tous les LL possibles, le ligand L n'exerce que peu d'influence, en particulier sur la substitution du ligand NH_{3trans}, étant donné que $\Delta G_B^\ddagger(28,30,32:\text{CysN})$ et $\Delta_r G_B(28,30,32:\text{CysN})$ sont respectivement du même ordre de grandeur : les barrières d'énergie libre de Gibbs sont comprises entre 13,0 et 14,6 kcal mol⁻¹, tandis que les enthalpies libres de réaction sont comprises entre -7,9 et -9,9 kcal mol⁻¹.

D'après les valeurs de $\Delta G_B^\ddagger(27,29,31:\text{CysO})$ correspondant aux réactions B_{2,1} entraînant la

substitution de L, nous observons une échelle de labilité "classique" (aqua > chloro > hydroxo) malgré quelques structures d'états de transition entachées de liaisons hydrogènes internes (entre NH₃ et LL sur (29:CysO) et entre AL et LL sur (31:CysO)). En revanche, les valeurs de $\Delta G^\ddagger_{\text{B}}(27,29,31:\text{CysN})$ des réactions S,N équivalentes montrent une échelle de labilité différente : le ligand aqua n'est ici pas le plus labile (chloro > aqua > hydroxo). L'état de transition (31:CysN) présente certes une liaison hydrogène entre LL et AL, mais il semble difficile d'invoquer cette dernière pour expliquer une si faible labilité du ligand aqua, dans la mesure où une liaison hydrogène semblable a pu être observée sur l'état de transition (31:CysO) (voir Figure 47). Par conséquent, toute interprétation de cette échelle déformée relèverait, pour le moment, de la spéculation.

			S,X bidentation	
L	LL	#reac	(CysO)	(CysN)
Cl [⊖]	Cl [⊖]	33	10,4 <i>-5,6</i>	11,6 <i>-18,1</i>
	NH ₃ _{cis}	34	23,8 <i>5,8</i>	21,7 <i>-10,8</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	35	4,9 <i>9,2</i>	26,5 <i>-1,8</i>
	NH ₃ _{cis}	36	15,1 <i>1,0</i>	26,5 <i>-7,8</i>
H ₂ O	H ₂ O	37	3,6 <i>-24,5</i>	2,1 <i>-32,7</i>
	NH ₃ _{cis}	38	23,8 <i>1,7</i>	24,6 <i>-8,7</i>

Tableau 7 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation B_{2,1}, exprimées en kcal mol⁻¹, après deux thiolations par des fragments cystéine : partie III. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

La bidentation B_{2,1} sur le réactif symétrique *trans*-[Pt(L)(NH₃)(CYS)₂] donne également de

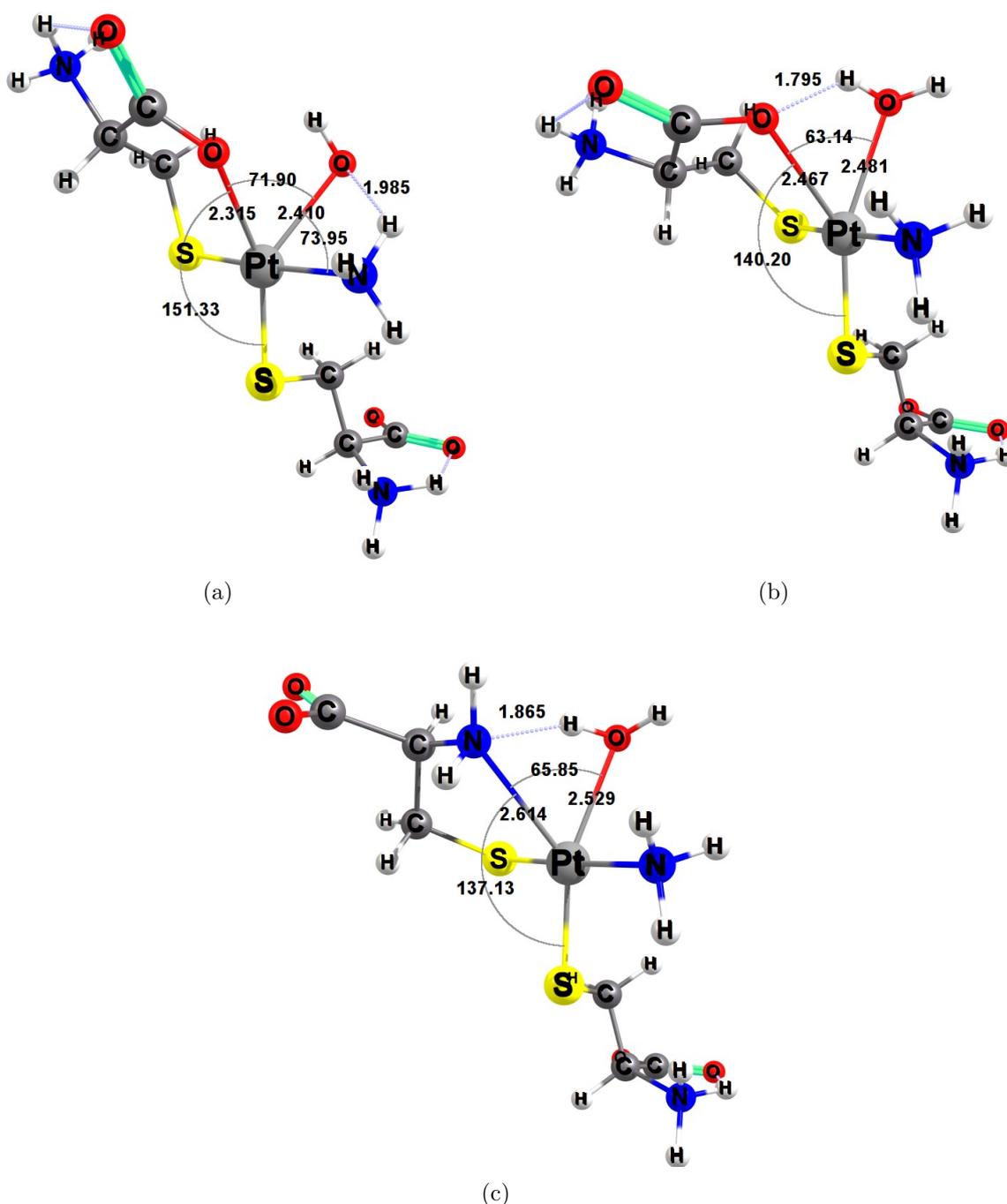


Figure 47 – États de transition pour les réactions (29:CysO) (a), (31:CysO) (b) et (31:CysN) (c). Ces structures présentent des liaisons hydrogènes ; les distances sont en Å et les angles en degrés.

nombreux produits en fonction de X, L et LL. La majorité des bidentations S,O sont thermodynamiquement défavorables, et possèdent des barrières inverses abordables ; seules les substitutions des ligands aqua et chloro possèdent une enthalpie libre de réaction négative.

Les substitutions des ligands L, lesquels sont systématiquement placés en position *trans* d'un ligand amino, nous montrent une échelle de labilité déformée (aqua > hydroxo > chloro). Cependant, les états de transition (35,37:CysO) sont perturbés par des liaisons hydrogènes (Cys-LL

pour (35:CysO) et AL-LL pour (37:CysO)). Inversement, les bidentations S,N équivalentes (qui sont toutes thermodynamiquement favorables) font état d'une échelle de labilité classique (aqua > chloro > hydroxo) malgré une liaison hydrogène (Cys-LL) sur l'état de transition (37:CysN). Si l'on fait abstraction des liaisons hydrogènes internes (voir Figure 48), nous constatons,

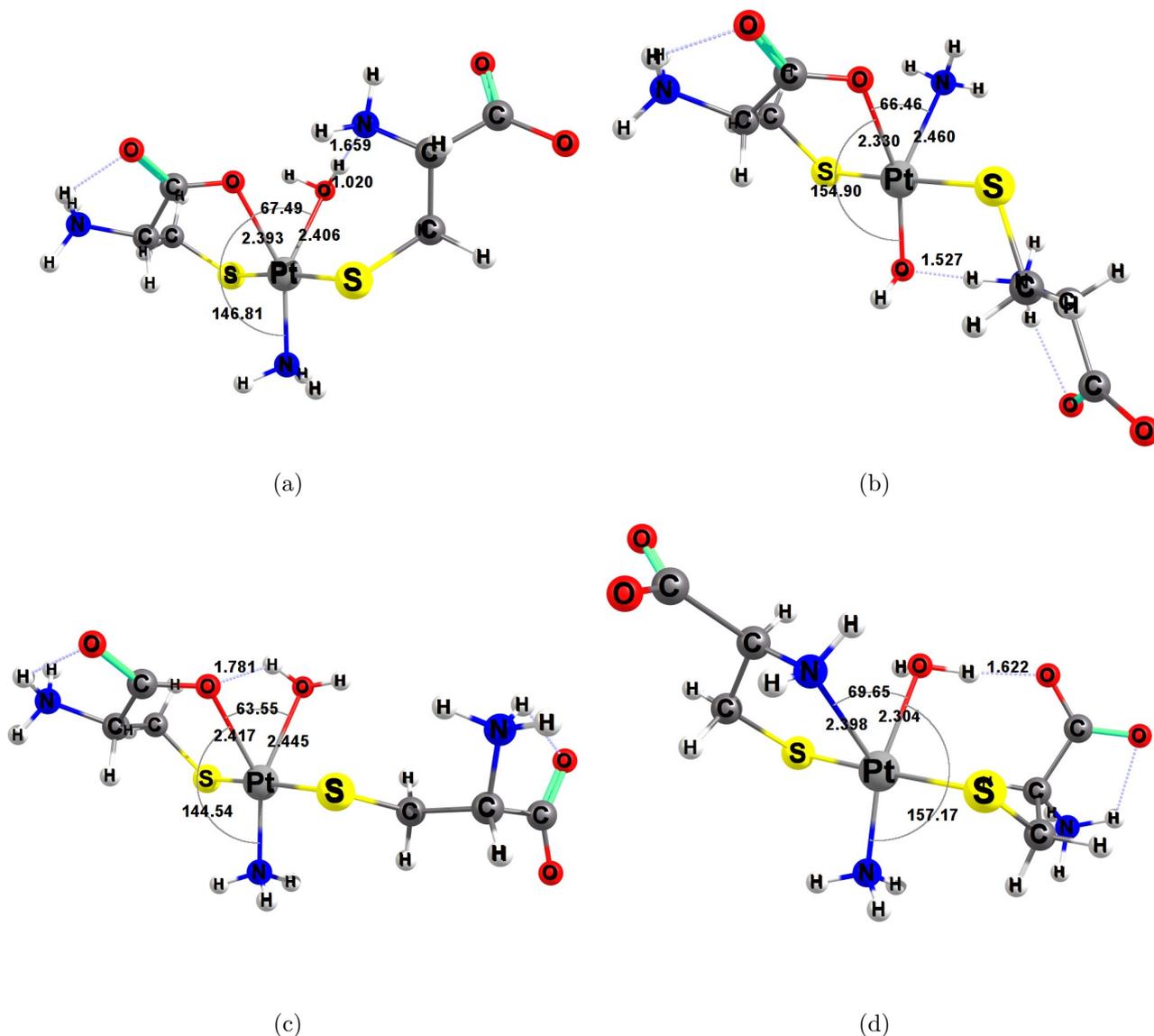


Figure 48 – États de transition pour les réactions (35:CysO) (a), (36:CysO) (b), (37:CysO) (c) et (37:CysN) (d). Ces structures présentent des liaisons hydrogènes ; les distances sont en Å et les angles en degrés.

contrairement aux B_{2,1} sur les structures *cis*, qu'à partir des structures *trans*, les substitutions de L par bidentation S,O cinétiquement plus favorables que les bidentations de type S,N. Les états de transition des réactions (38:CysO,CysN) ont ici été optimisées avec succès, contrairement à ceux des autres substitutions en position *trans* de ligands aqua : (25:CysO,CysN) et

(10,19:M).

Dans un premier temps, nous pouvons comparer les influences *trans* (effet *trans* thermodynamique) respectives des ligands chloro, hydroxo, aqua, carboxylate et amino primaire. Les longueurs des liaisons Pt-NH₃ sur les réactifs vont de 1,984 Å (TL = H₂O) à 2,035 Å (TL = OH[⊖]) en passant par 2,019 Å (TL = Cl[⊖]). Sur les produits, nous obtenons des distances allant de 2,003 Å (TL = COO[⊖]) à 2,036 Å (TL = NH₂). En estimant l'influence *trans* à partir des longueurs de liaison Pt-NH₃, nous obtenons l'échelle suivante : amino primaire > hydroxo > chloro > carboxylate > aqua.

Ensuite, nous pouvons comparer les ΔG^\ddagger_B des réactions correspondant aux substitutions des ligands L sur des types de bidentations équivalents, et estimer ainsi une échelle de *trans*-labilisation (effet *trans* cinétique).

Pour les bidentations de type S,O, en tenant compte de la liaison hydrogène (Cys-LL) sur l'état de transition (36:CysO), nous obtenons une échelle de *trans* labilisation : hydroxo > chloro \gtrsim aqua. Pour les bidentations de type S,N, nous obtenons : chloro > aqua > hydroxo.

Ces deux échelles ne sont pas en accord avec l'échelle de pouvoir *trans*-labilisant établie par Chval et al. [89] S'il est possible d'expliquer cette différence pour les bidentations de type S,O en raison d'un abaissement de la barrière d'enthalpie libre pour la substitution du ligand hydroxo, aucune raison apparente ne nous permet d'expliquer la différence observée pour les bidentations de type S,N.

3.4.4 La thiolation après bidentation : réaction T_{2,1}

La réaction T_{2,1} nécessite une bidentation (B_{1,1}) préalable. Nous avons pu voir dans le tableau 4 que les réactions B_{1,1}, même globalement défavorisées par rapport à T_{2,0}, restent tout à fait possibles. Les barrières d'énergie libre sont généralement du même ordre de grandeur. À partir des produits obtenus après une réaction B_{1,1}, il est donc tout à fait envisageable de considérer la possibilité d'une seconde thiolation (voir Figure 49).

Afin de considérer tous les cas de figures, nous avons tenu compte des différents types de bidentations possibles lors de la réaction B_{1,1}. Ainsi, les données des réactions T_{2,1} à partir de produits d'une bidentations S,O sont indiquées dans le tableau 8, tandis que les données obtenues à partir de produits d'une bidentations S,N sont indiquées dans le tableau 9.

Il apparaît que toutes les réactions T_{2,1} sont thermodynamiquement favorables, sans distinction de réactifs : $\Delta_r G_T(39-54:Cys) < 0$. On peut observer des différences sur les valeurs des barrières d'énergie libre de Gibbs, en fonction de la nature de la bidentations précédente.

La bidentations B_{1,1} influe de par les effets *trans* différents, exercés par les fonctions amines et

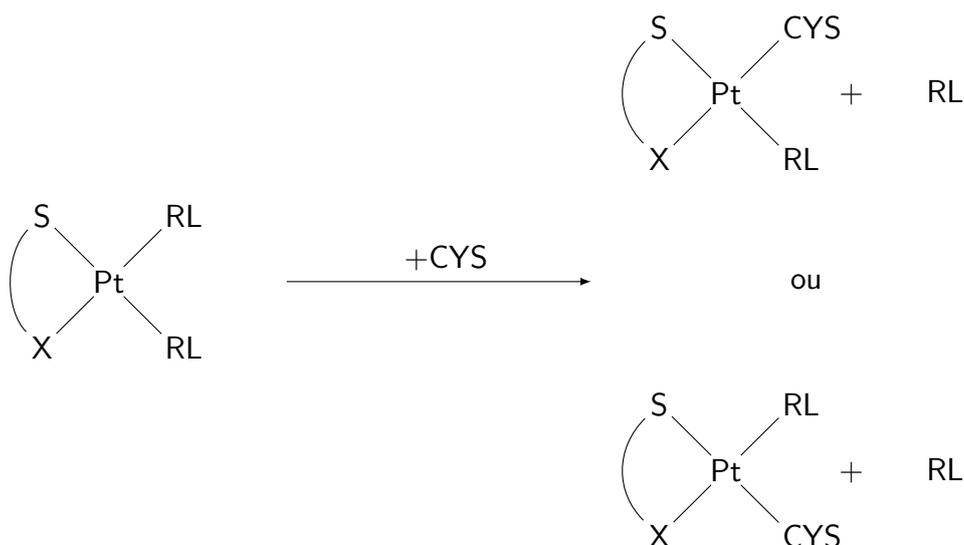


Figure 49 – Schéma général de la réaction de seconde thiolation après une bidentation (réaction $T_{2,1}$)

carboxylates sur les ligands en position *cis* par rapport à la fonction thiolate. Le carboxylate étant un moins bon nucléophile, il est attendu que les substitutions des ligands en position *cis* soient favorisées sur les structures S,N par rapport aux structures S,O. Et en effet, en mettant de côté les substitutions des ligands aqua, considérées comme instantanées, dans la mesure où $\Delta G^\ddagger_T(43,51:\text{Cys}) < 0$, nous pouvons observer que $\Delta G^\ddagger_T(39-45:\text{Cys}) > \Delta G^\ddagger_T(47-53:\text{Cys})$, certes $\Delta G^\ddagger_T(41:\text{Cys}) < \Delta G^\ddagger_T(49:\text{Cys})$ fait exception, mais les deux valeurs sont très proches. Nous observons également que conformément à l'influence *trans* : $\Delta_r G_T(39,41,45:\text{Cys}) < \Delta_r G_T(47,49,53:\text{Cys})$.

Les cas des réactions 42 et 50, dont les barrières d'activation sont étonnamment basses peuvent s'expliquer par la présence de fortes liaisons hydrogènes sur les états de transition (voir Figure 50). Selon la bidentation $B_{1,1}$ préliminaire, les ligands restants peuvent différer : si un ligand L a été substitué, il ne restera que des ligands ammines à substituer (45,46,53,54:Cys). À l'inverse, si un ligand ammine a été substitué, il restera le deuxième, ainsi que le ligand L (39-44,47-52:Cys). Nous pouvons ainsi observer la labilité des ligands en position *cis* du premier thiolate : que les structures aient subi une bidentation $B_{1,1}$ de type S,O ou S,N, l'échelle de labilité est la même : aqua > chloro > ammine(*cis*) > hydroxo, conformément à ce qui pouvait être attendu.

3.4.5 Seconde bidentation : réaction $B_{2,2}$

La seule alternative à $T_{4,0}$ pour la quatrième substitution sur le cisplatine est la seconde bidentation après deux thiolations ($B_{2,2}$). Une thiolation supplémentaire après $T_{2,1}$ ($T_{3,1}$: non indiqué sur le schéma général) n'a été mentionnée par aucune étude théorique ou expérimentale,

			Cys
RL	LL	#reac	
Cl [⊖]	Cl [⊖]	39	17,0 <i>-27,8</i>
	NH _{3trans}	40	8,9 <i>-13,0</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	41	28,1 <i>-9,4</i>
	NH _{3trans}	42	0,6 <i>-14,2</i>
H ₂ O	H ₂ O	43	<0 <i>-49,8</i>
	NH _{3trans}	44	9,6 <i>-19,6</i>
NH ₃	NH _{3cis}	45	17,1 <i>-24,6</i>
	NH _{3trans}	46	3,2 <i>-19,4</i>

Tableau 8 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la thiolation T_{2,1}, exprimées en kcal mol⁻¹, après la première bidentation : partie I (après une bidentation S,O). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

à notre connaissance, et n'a donc pas été considérée dans le présent travail.

La bidentation B_{2,2} peut se produire après T_{2,1} ou B_{2,1}, formant ainsi des complexes *cis/trans*-[Pt(CYS S,X)₂] avec X = N, O, lesquels ont parfois pu être identifiés expérimentalement [78, 80, 87, 160].

De nombreuses espèces peuvent se former, selon le complexe hydrolysé initial, selon la nature de la première bidentation et les positions relatives des deux cystéines (en *cis* ou en *trans*). Les valeurs de ΔG[‡]_B et de Δ_rG_B pour les structures *cis* sont indiquées dans le tableau 10, tandis que les structures *trans* font l'objet du tableau 11.

			Cys
RL	LL	#reac	
Cl [⊖]	Cl [⊖]	47	12,5 <i>-24,1</i>
	NH _{3trans}	48	13,5 <i>-16,9</i>
OH [⊖]	OH [⊖]	49	28,2 <i>-6,3</i>
	NH _{3trans}	50	1,6 <i>-13,2</i>
H ₂ O	H ₂ O	51	<0 <i>-46,3</i>
	NH _{3trans}	52	5,9 <i>-23,3</i>
NH ₃	NH _{3cis}	53	16,6 <i>-22,1</i>
	NH _{3trans}	54	7,6 <i>-22,9</i>

Tableau 9 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la thiolation T_{2,1}, exprimées en kcal mol⁻¹, après la première bidentation : partie II (après une bidentation S,N). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

A) Structures *cis*

Dans ce cas de figure, le réactif initial n'est pas forcément prédominant dans la mesure où la substitution du ligand en position *cis* du premier ligand thiolate est rarement la plus favorable (voir tableaux 3, 8 et 9). En revanche, la réaction de substitution par seconde bidentation se produit nécessairement en position *trans* d'une fonction thiolate. Les labilités des différents ligands L possibles pourront donc être comparées.

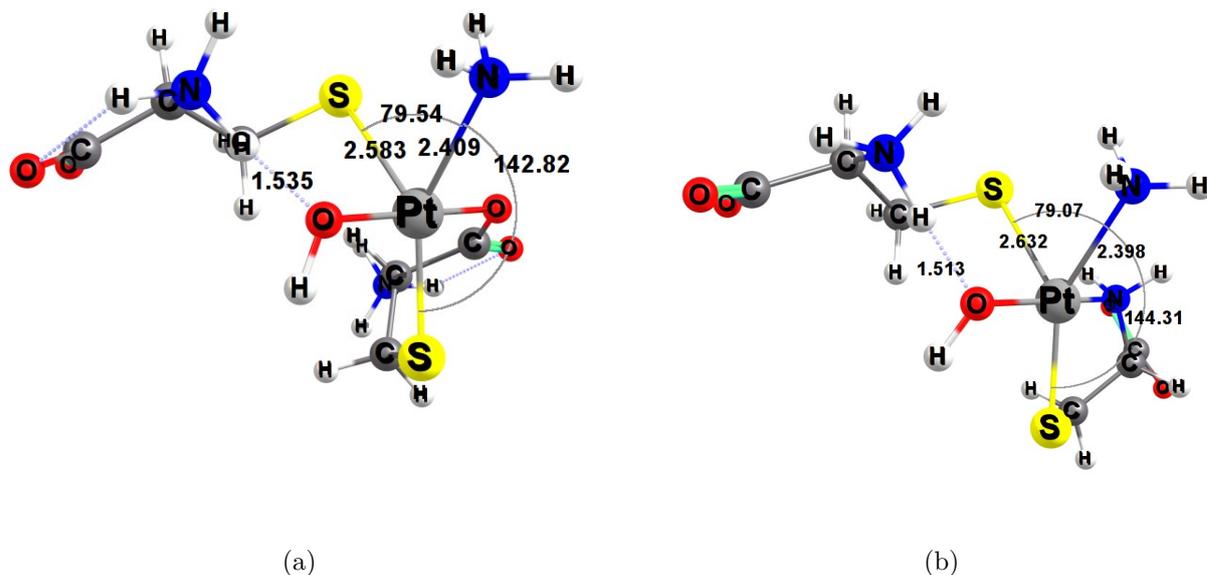


Figure 50 – États de transition pour les réactions (42:Cys) (a) et (50:Cys) (b). Ces structures présentent des liaisons hydrogènes. Les distances sont en Å et les angles en degrés.

De façon globale, nous pouvons observer que les bidentations S,O et S,N sont plus favorables cinétiquement sur les structures S,O que sur les structures S,N (hormis la substitution du ligand amino *trans* (58:CysO) et celle du ligand chloro (55:CysN), respectivement pour les bidentations S,O et S,N).

a) À partir de la structure *cis*-[Pt(L)(CYS)(CYS O)]

Nous pouvons observer que parmi les bidentations S,O, seules les substitutions des ligands chloro et aqua sont thermodynamiquement favorables. En outre, toutes les barrières inverses sont abordables (entre +14,2 et 18,5 kcal mol⁻¹). Parmi les bidentations S,N, seule la substitution du ligand hydroxo est thermodynamiquement défavorable, et les barrières inverses sont toutes supérieures à 23,0 kcal mol⁻¹, ce qui rend ces réactions peu probables.

Nous pouvons observer que l'échelle de labilité des ligands varie quelque peu, selon que la bidentation B_{2,2} est de type S,N ou S,O. En ce qui concerne les S,O, le ligand aqua est comme souvent le plus labile, suivi par le ligand chloro, le ligand ammine, puis le ligand hydroxo, soit une échelle de labilité classique.

Concernant les bidentations S,N les ligands ammines sont très légèrement plus labiles que les ligands chloro, mais peuvent raisonnablement être considérés comme équivalents, d'autant que

			S,X bidentation	
Y	L	#reac	(CysO)	(CysN)
COO [⊖]	Cl [⊖]	55	14,6 <i>-2,1</i>	18,9 <i>-10,3</i>
	OH [⊖]	56	27,4 <i>13,2</i>	24,2 <i>1,2</i>
	H ₂ O	57	3,6 <i>-14,9</i>	9,7 <i>-25,0</i>
	NH _{3trans}	58	20,7 <i>4,3</i>	18,8 <i>-7,4</i>
NH ₂	Cl [⊖]	59	17,9 <i>-1,3</i>	17,1 <i>-13,1</i>
	OH [⊖]	60	29,2 <i>11,9</i>	25,2 <i>-0,5</i>
	H ₂ O	61	4,8 <i>-17,0</i>	10,5 <i>-26,9</i>
	NH _{3trans}	62	19,6 <i>1,9</i>	20,6 <i>-9,0</i>

Tableau 10 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation B_{2,2}, exprimées en kcal mol⁻¹ : partie I (*cis*). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

les valeurs $\Delta_r G_B(55,58:\text{CysN})$ sont également proches.

b) À partir de la structure *cis*-[Pt(L)(CYS)(CYS N)]

Comme à partir de la structure S,O, seules les substitutions des ligands chloro et aqua sont thermodynamiquement favorables parmi les bidentations S,O. Nous observons également des barrières inverses abordables, comprises entre +17,3 et 21,8 kcal mol⁻¹. En revanche, aucune

bidentation S,N n'est ici thermodynamiquement défavorable.

L'échelle de labilité observée est identique, quel que soit le type de bidentation considéré : aqua > chloro > amino (*trans*) > hydroxo.

B) Structures *trans*

Le réactif *trans* est probablement majoritaire après la troisième substitution (hors T_{3,0}), mais le ligand en position *trans* de L est soit une fonction carboxylate, soit une fonction ammine, qui sont toutes deux des inductrices d'effet *trans* moindres par rapport à la fonction thiolate. Les complexes *trans*-[Pt(L)(CYS)(CYS X)] devraient donc être moins réactifs que leurs homologues *cis* vis-à-vis de la bidentation B_{2,2}, mais les produits devraient s'avérer plus stables.

De façon générale, nous observons que la bidentation S,O est cinétiquement défavorisée sur les structures S,O par rapport aux structures S,N. Inversement, les barrières d'enthalpie libre des bidentations S,N sur les structures S,O sont inférieures à celles sur les structures S,N. Nous constatons d'ailleurs que la tendance concernant la bidentation S,O est inversée entre les structures *cis* et *trans*. La structure *trans* nous permet également d'observer les différences d'effet *trans* thermodynamique et cinétique entre les ligands carboxylate et amino. Sur les réactifs, la liaison platine-RL est systématiquement plus grande lorsque le ligand amino est en position *trans*. Elle reste toutefois inférieure à la liaison platine-RL en *trans* d'un thiolate observée sur les réactifs de structure *cis*. Si l'on considère par exemple RL = NH₃ : la liaison avec le platine mesure 2,003 Å en *trans* d'un ligand carboxylate, 2,036 Å en *trans* d'un ligand amino, et entre 2,081 et 2,100 Å en *trans* d'un ligand thiolate sur les structures *cis* S,O et S,N respectivement. Nous pouvons donc proposer l'échelle d'influence *trans* suivante : thiolate > amino > carboxylate.

D'un point de vue cinétique, nous pouvons voir que les barrières d'enthalpie libre sont clairement plus basses en *trans* d'un ligand thiolate (voir tableau 10) qu'en *trans* d'un ligand carboxylate ou amino. En revanche, comme nous l'avons déjà évoqué, la barrière d'énergie libre de Gibbs est plus basse pour une bidentation S,O en *trans* d'un amino qu'en *trans* d'un ligand carboxylate, mais elle est plus haute pour une bidentation S,N. Cette incohérence ne nous permet pas de classer les effets *trans* respectifs des ligands carboxylate et amino pour ce cas de figure.

a) À partir de la structure *trans*-[Pt(L)(CYS)(CYS O)]

Nous observons ici des tendances légèrement différentes par rapport aux valeurs qui concernent la structure *cis*. Nous retrouvons bien les substitutions des ligands chloro et aqua comme seules

			S,X bidentation	
Y	L	#reac	(CysO)	(CysN)
COO [⊖]	Cl [⊖]	63	26,1 <i>-4,9</i>	19,5 <i>-16,5</i>
	OH [⊖]	64	40,5 <i>14,7</i>	30,5 <i>-1,7</i>
	H ₂ O	65	12,9 <i>-20,3</i>	9,1 <i>-35,6</i>
	NH ₃ _{cis}	66	35,3 <i>6,5</i>	24,2 <i>-10,0</i>
NH ₂	Cl [⊖]	67	24,8 <i>-3,1</i>	19,7 <i>-17,8</i>
	OH [⊖]	68	34,5 <i>10,9</i>	36,9 <i>4,8</i>
	H ₂ O	69	8,2 <i>-19,0</i>	13,7 <i>-30,8</i>
	NH ₃ _{cis}	70	26,7 <i>4,9</i>	26,2 <i>-8,8</i>

Tableau 11 – Barrières d'énergie (en gras) et énergies libres de Gibbs de réaction (en italique) pour la bidentation B_{2,2}, exprimées en kcal mol⁻¹ : partie II (*trans*). Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

bidentations S,O thermodynamiquement favorables. En revanche, les barrières inverses sont beaucoup moins abordables, car comprises entre +25,8 et 33,2 kcal mol⁻¹. Toutes les bidentations S,N sont en outre thermodynamiquement favorables. Enfin, nous observons que certaines tendances des ΔG_B^\ddagger pour les réactions B_{2,2} entre S,O et S,N sont inversées entre les structures *cis* et *trans* : nous pouvons voir que $\Delta G_B^\ddagger(56,58:\text{CysO}) > \Delta G_B^\ddagger(56,58:\text{CysN})$ et que $\Delta G_B^\ddagger(55,57:\text{CysO}) < \Delta G_B^\ddagger(55,57:\text{CysN})$. Sur les structures *trans*, nous observons en revanche que $\Delta G_B^\ddagger(63-66:\text{CysO}) > \Delta G_B^\ddagger(63-66:\text{CysN})$ sans aucune exception.

En comparant le pouvoir labilisant de la fonction carboxylate avec celui du groupement thiolate évoqué avec la structure *cis*, nous pouvons constater qu'à l'exception de $\Delta G^\ddagger_B(65:\text{CysN})$, nous avons $\Delta G^\ddagger_B(55-58:\text{CysO},\text{CysN}) < \Delta G^\ddagger_B(63-66:\text{CysO},\text{CysN})$, dénotant un pouvoir labilisant supérieur du thiolate, en accord avec les observations portant sur la réaction $T_{2,1}$ (voir tableau 8, réactions 45 et 46).

En ce qui concerne l'échelle de labilité, elle est ici identique et conformes aux attentes, que ce soit pour S,O ou S,N : aqua > chloro > amino(*cis*) > hydroxo.

b) À partir de la structure *trans*-[Pt(L)(CYS)(CYS N)]

Dans ce cas aussi, nous pouvons observer de légères différences par rapport aux tendances observées dans le cas de la structure *cis*. Les substitutions des ligands chloro et aqua sont encore les seules bidentations S,O favorables thermodynamiquement, mais les barrières inverses sont beaucoup plus conséquentes (entre +21,8 et 27,8 kcal mol⁻¹). De plus, la bidentation S,N correspondant à la substitution du ligand hydroxo est cette fois défavorable. Nous observons également que $\Delta G^\ddagger_B(68,70:\text{CysO}) < \Delta G^\ddagger_B(68,70:\text{CysN})$ alors que la tendance inverse était observée sur la structure *cis*.

L' échelle de labilité est à nouveau conforme aux attentes : aqua > chloro > amino(*cis*) > hydroxo.

3.5 Synthèse

Au cours de la présente étude, nous avons étudié de manière détaillée la réactivité en milieu aqueux du cisplatine et de ses formes hydrolysées (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], *cis*-[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂] et *cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕]) vis-à-vis des thiolates libres, en particulier la cystéine. Un maximum de réactions possible a été considéré. Parmi elles, quelques chemins préférentiels peuvent être isolés, et quelques tendances dégagées.

3.5.1 Première substitution

Pour n'importe quelle espèce soufrée considérée, la première étape du procédé global de thiolation du cisplatine en milieu biologique consiste en une substitution d'un ligand du cisplatine par un thiolate.

- **La nature de ce premier ligand peut difficilement être déterminée.**

Nous avons observé que toutes les substitutions étaient thermodynamiquement favorisées, même celles des ligands amines. Ces derniers s'avèrent un peu moins réactifs que les ligands chloro

et aqua, et un peu plus réactifs que les ligands hydroxo, eux-mêmes assez peu labiles.

Dans ces conditions, et conformément au consensus qui se dégage des études expérimentales, il semble légitime de considérer uniquement les formes *cis*-[Pt(Cys)(Cl)(NH₃)₂], *cis*-[Pt(Cys)(OH)(NH₃)₂] et *cis*-[Pt(Cys)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] comme produits principaux de T_{1,0}, pour l'étude de T_{2,0} (voir Figure 51).

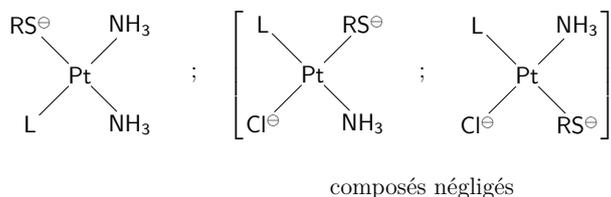


Figure 51 – Espèces restantes après la première substitution : L=Cl[⊖], OH[⊖], H₂O

• **Le ligand méthanethiolate (M) semble être un bon modèle pour les réactions de thiolations par des thiolates libres.**

Nos valeurs montrent des valeurs de ΔG^\ddagger_T et $\Delta_r G_T$ proches pour AL = M, Cys et GS. La méthionine, qui est un thioester, semble logiquement en marge de cette approximation.

Les valeurs de ΔG^\ddagger_T et $\Delta_r G_T$ pour les réactions T_{2,0}, T_{3,0} et T_{4,0} pour tous les thiolates pourront donc être estimées avec le méthanethiolate, plus simple à manipuler pour des calculs de chimie quantique. Cependant, les réactions sus-nommées ne sont pas les seules alternatives.

3.5.2 Seconde substitution

La première substitution mène à deux chemins ultérieurs différents : la seconde thiolation (T_{2,0}), ou la substitution d'un second ligand par bidentation (B_{1,1}). Les deux alternatives sont influencées par l'effet *trans* induit par le premier thiolate, ainsi que par la variation de la charge globale du complexe au cours de la réaction.

Notre étude comparative des deux phénomènes nous montre que les deux phénomènes sont possibles et que, bien que T_{2,0} soit légèrement favorisée, les produits de T_{2,0} et de B_{1,1} coexistent probablement à l'issue de la seconde substitution. Par ailleurs, il faut noter que les bidentations ne nécessitent pas de réactifs externes, et que par conséquent, cela pourrait résulter en une vitesse de réaction plus rapide que celle de la thiolation.

• **La bidentation S,N est en général favorisée par rapport à la bidentation S,O**

Nos valeurs de ΔG^\ddagger_B et $\Delta_r G_B$ pour B_{1,1} nous montrent que la plupart des bidentations S,N sont plus rapides que les bidentations S,O, et mènent à des produits plus stables (de nombreuses

bidentations S,O sont d'ailleurs thermodynamiquement défavorables). Pour la seule bidentation S,O plus rapide que son équivalent S,N (substitution de ligand aqua), le produit obtenu reste moins stable que celui obtenu après bidentation S,N.

Ces résultats sont partiellement en adéquation avec les observations d'Appleton [82, 88], lesquelles décrivent une bidentation S,O rapide, mais s'isomérisant en produit S,N (la méthionine était le ligand soufré considéré, mais on peut supposer que le comportement de la cystéine est assez similaire).

• **Il est difficile de donner un produit prédominant**

Selon ces résultats, les espèces présentes après la seconde substitution sont en majorité issues de T_{2,0}, coexistant avec de espèces S,N issues de B_{1,1}, ainsi que des traces d'espèces S,O en sursis.

La nature exacte de ces espèces est conditionnée par la nature de l'espèce hydrolysée initialement considérée. On aura vu notamment que l'effet *trans* nul induit par les ligands aqua empêchait toute substitution en position *trans* de ceux-ci (voir Figure 52).

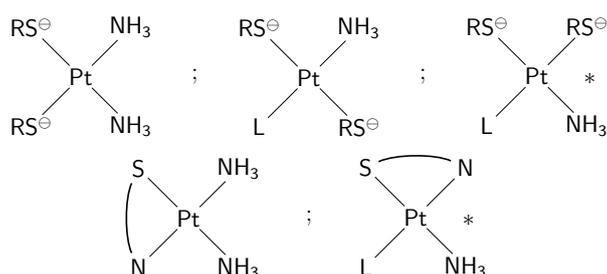


Figure 52 – Espèces restantes après la deuxième substitution avec L = Cl[⊖], OH[⊖] et H₂O ou L = Cl[⊖] et OH[⊖] (*).

3.5.3 Troisième substitution

Les produits de la seconde substitution mènent à trois chemins réactionnels différents pour la troisième substitution, en fonction de la nature desdits produits : T_{3,0}, B_{2,1} ou T_{2,1}. La nature de tous les produits possibles après la troisième substitution est encore dirigée par les effets de charge et l'effet *trans*.

• **Selon nos données expérimentales ainsi que celles de la littérature, T_{3,0} ne se produit pas en présence de thiolates libres.**

Nos résultats en spectroscopie Raman corroborent les résultats obtenus par d'autres équipes

(en RMN pour la plupart) : les réactions de type $T_{3,0}$ ne se produiraient qu'en présence de thiolates structurés (les métallothionéines, par exemple).

• **Il est difficile de déterminer une espèce prédominante après la troisième substitution ($B_{2,1}$ ou $T_{2,1}$)**

Cependant, selon le postulat de l'isomérisation en produit S,N des produits S,O, ces derniers devraient être à nouveau minoritaires : nos valeurs montrent une nouvelle fois que les rares bidentations S,O plus rapides que leur alternative S,N donnent des produits moins stables.

En ce qui concerne la compétition entre les réactions $B_{2,1}$ et $T_{2,1}$, les deux peuvent mener aux mêmes espèces, donc, le fait que l'une ou l'autre soit favorisée cinétiquement et/ou thermodynamiquement n'a que peu d'importance.

Les espèces restantes sont donc les suivantes, sans prédominance particulière, hormis celle des espèces S,N sur les espèces S,O, et éventuellement un léger excès d'espèces *trans*, étant donné le fort effet *trans* induit par la fonction thiolate (voir Figure 53).

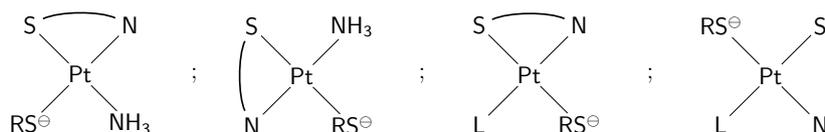


Figure 53 – Espèces considérées après la troisième substitution, avec $L = Cl^\ominus, OH^\ominus$ et H_2O .

3.5.4 Quatrième substitution

À ce stade du processus global de thiolation, la quatrième substitution ne peut qu'être une seconde bidentation ($B_{2,2}$), mais comme le montrent nos valeurs, si le dernier ligand à substituer n'est pas H_2O , la substitution est difficile ($\Delta G^\ddagger_B > 19 \text{ kcal mol}^{-1} \Rightarrow k \sim 0,26 \text{ mol/sec}$).

• **L'hydrolyse du dernier ligand reste plausible, mais il ne faut pas négliger la possibilité que $B_{2,2}$ ne se produise pas.**

La cystéine peut réagir avec un autre noyau métallique libre (Fe, Cu...) voire avec un autre cisplatine [87], former un composé S-ponté ou polymérisé... Une $B_{2,2}$ incomplète serait cohérente pour expliquer la perte non-totale des ligands ammines observée par Appleton [87]. Ainsi, ces espèces incomplètement substituées coexisteraient avec les espèces *cis* et *trans*, majoritairement en double S,N après isomérisation de toutes les structures S,O, lesquelles subsisteraient éventuellement à l'état de traces (voir Figure 54).

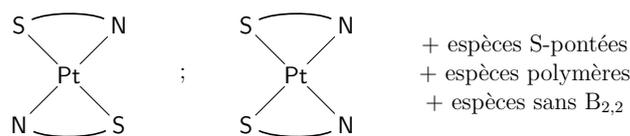


Figure 54 – Espèces considérées après la quatrième substitution.

3.5.5 Induction d'effet *trans* et labilité des ligands

Les différents produits, ainsi que les vitesses de réaction correspondantes dépendent des ligands (leur nature et leur position) coordonnés à l'atome de platine. Ils sont définis par leur labilité, mais également par leur propriété d'induction d'effet et d'influence *trans* (ainsi que d'effet *cis* dans une moindre mesure, *a priori*). Nous avons pu extraire des échelles globales de labilité et de pouvoir *trans*-labilisant pour les différents composés considérés.

Sur la figure 55 sont représentées sous forme de diagramme les valeurs des barrières d'énergie libre de Gibbs pour les départs des différents ligands, substitués par la cystéine, en fonction de la nature de la réaction et du degré de remplacement des ligands originels. Il est à noter que seules les valeurs des réactions "crédibles" ont été prises en compte, ce qui exclut les réactions $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$, les réactions thermodynamiquement défavorables, ainsi que celles dont l'état de transition optimisé est "perturbé" par des liaisons hydrogènes internes (42,43,50:Cys) et (29:CysN).

Le ligand aqua apparaît comme étant globalement le plus labile, et le ligand hydroxo comme le moins labile. Entre les deux, le ligand $\text{NH}_{3\text{trans}}$ semble du même ordre de grandeur que le ligand chloro et le ligand NH_3 , eux-mêmes plus labiles que le ligand $\text{NH}_{3\text{cis}}$.

Cette échelle connaît de légères variations en fonction du système et des réactions considérées. En ce qui concerne les substitutions $T_{1,0}$, le ligand aqua est en moyenne plus labile que le ligand chloro, qui lui est à peine plus labile que $\text{NH}_{3\text{trans}}$ (en *trans* d'un ligand Cl^\ominus), lui-même plus labile que NH_3 et $\text{NH}_{3\text{cis}}$, puis OH^\ominus . Les substitutions en premier lieu des ligands ammines, quelle que soit leur position, n'ont toutefois pas été considérées dans la présente étude.

L'échelle de labilité moyenne des ligands pour $T_{2,0}$ est identique, à ceci près que le ligand $\text{NH}_{3\text{trans}}$ est cette fois très légèrement plus labile que Cl^\ominus . Toujours dans le cadre de la seconde substitution, nous observons que les ligands sont en moyenne moins labiles par bidentation $B_{1,1}$ (triangles et carrés) que par thiolation $T_{2,0}$ (cercles). Dans le cadre de $B_{1,1}$, l'échelle de labilité est identique à celle de $T_{1,0}$. La seule variation tient au fait que les ligands $\text{NH}_{3\text{trans}}$ et OH^\ominus ne sont pas substituables. Nous avons vu par ailleurs que pour $B_{1,1}$, les bidentations S,O, seulement possibles pour substituer les ligands Cl^\ominus ou H_2O , semblent plus efficaces que les bidentations S,N pour substituer les ligands H_2O , et inversement pour substituer les ligands Cl^\ominus .

L'étude de la troisième substitution nous montre des échelles de labilité moyenne différentes

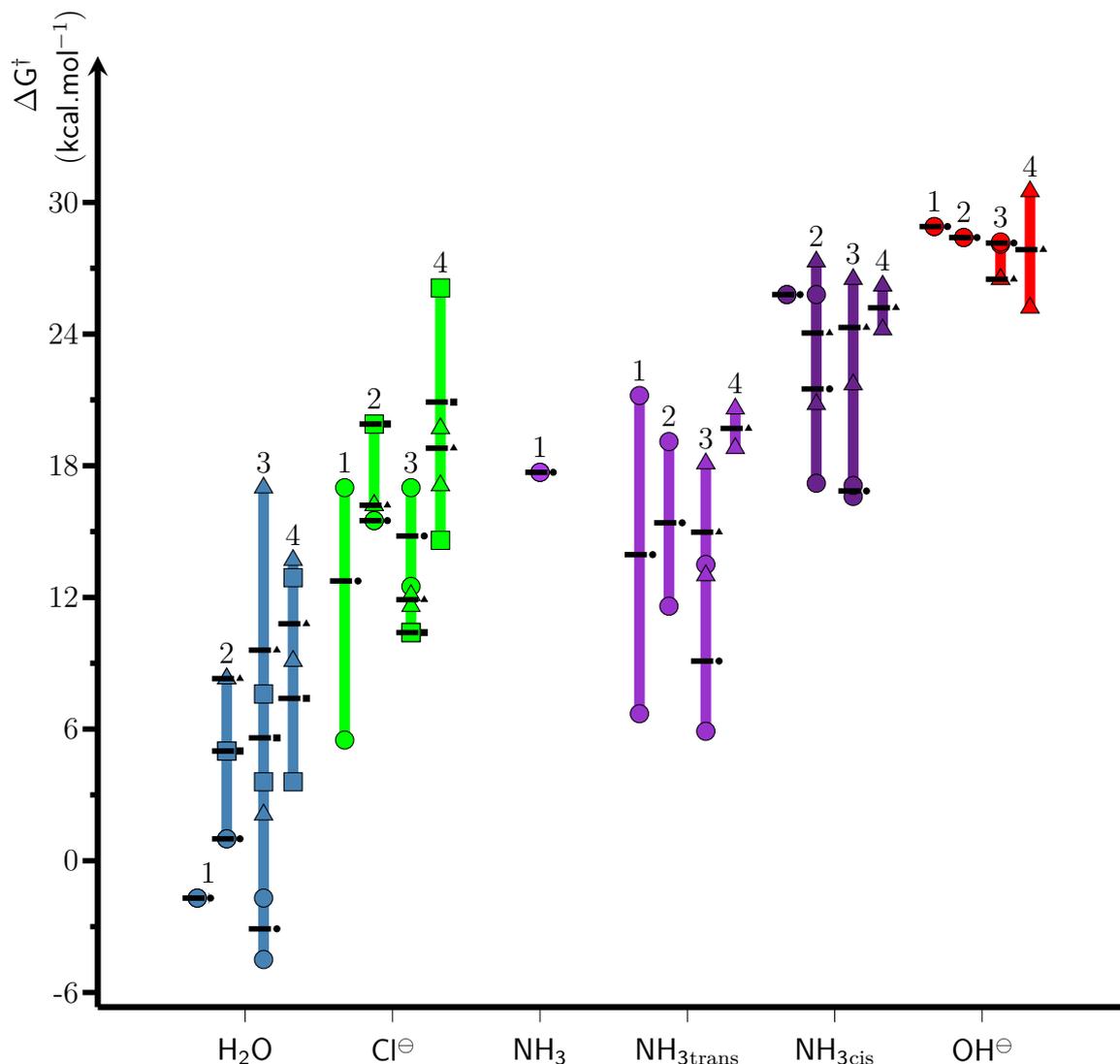


Figure 55 – ΔG^\ddagger (kcal mol⁻¹) minimum, maximum et moyen (traits horizontaux) pour les première, seconde, troisième et quatrième substitution. Les cercles correspondent aux réactions de thiolation, les carrés aux bidentations S,O, et les triangles, aux bidentations S,N. Les chiffres au dessus des barres indiquent le degré de la substitution. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

entre $T_{2,1}$ et $B_{2,1}$: H_2O reste le plus labile dans tous les cas de figure, de même que OH^\ominus et NH_{3cis} restent les moins labiles. Pour $T_{2,1}$, le ligand chloro est moins labile que NH_{3trans} , mais plus labile si l'on considère $B_{2,1}$, qu'elle soit de type S,O ou S,N.

Enfin, en ce qui concerne $B_{2,2}$, le ligand aqua est encore le plus labile, et le ligand chloro n'est moins labile que NH_{3trans} que par bidentation S,O. Les ligands NH_{3cis} et OH^\ominus sont encore une fois les moins labiles.

Sur cette figure, l'effet *trans* n'est visible que par la comparaison de NH_{3trans} et NH_{3cis} . Afin de pouvoir comparer le pouvoir labilissant de tous les ligands, nous avons regroupé les valeurs

de ΔG^\ddagger pour le départ d'un ligand NH_3 , en fonction du ligand placé en position *trans* sur la figure 56. Cette figure souligne d'un point de vue cinétique et thermodynamique la préférence

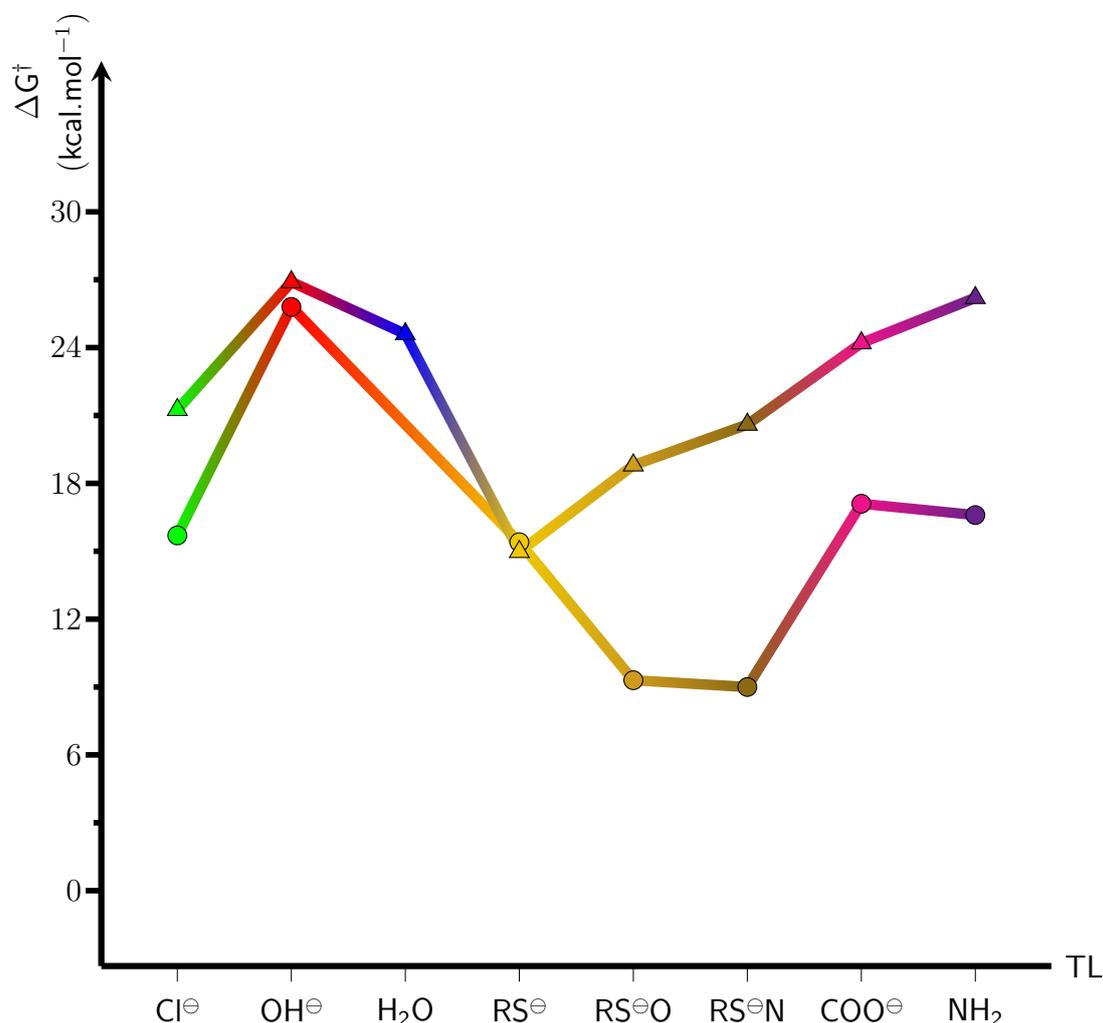


Figure 56 – Valeurs moyennes des barrières d'enthalpie libre correspondant aux réactions de substitutions des ligands NH_3 en fonction du ligand placé en position *trans*. Ces valeurs sont utilisées pour estimer la force de l'effet *trans* cinétique induit par ces ligands. Les thiolsations sont représentées par des cercles et les bidentations S,N par des triangles. CYS : ligand thiolate d'une cystéine non bidentée ; S,O : ligand thiolate d'une cystéine bidentée S,O. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

des thiolsations par rapport aux bidentations en cas de compétition. Cependant, il est fortement probable que le temps qu'un deuxième thiolate soit suffisamment proche, une réaction de bidentation ait déjà eu lieu.

Concernant la force des différents effets *trans*, nous observons que globalement, les ligands thiolates et en particulier les ligands thiolates bidentés, possèdent l'effet *trans* le plus fort, pour tous les types de substitutions considérées. Le ligand chloro semble à peine moins influent, en témoigne le faible écart des moyennes de ΔG^\ddagger entre $\text{TL} = \text{Cl}^\ominus$ et $\text{TL} = \text{RS}^\ominus$. La comparaison entre

les valeurs de $\Delta G^\ddagger_T(12,13:M)$ confirme en quelque sorte cette observation (moins de 2 kcal mol^{-1} d'écart). Viennent ensuite les ligands NH_2 et COO^\ominus , pour lesquels nous ne disposons toutefois que d'une seule donnée pour chaque type de substitution. Nos valeurs indiquent enfin que les effets *trans* les plus faibles sont induits par le ligand aqua, puis le ligand hydroxo. Le ligand aqua est toutefois un cas à part : non seulement nous ne disposons que d'une unique valeur pour un seul type de substitution (bidentation S,N), mais la plupart des états de transition impliquant le départ d'un ligand NH_3 placé en position *trans* d'un ligand aqua n'ont pas pu être optimisés (voir réactions 10,19 et 25).

Sur la figure 57 nous avons placé les valeurs moyennes des $\Delta_r G$ des mêmes réactions de substitution des ligands NH_3 , afin de proposer une estimation des influences *trans* (ou effet *trans* thermodynamique) des différents ligands. Nous considérons ici que moins le produit d'une réaction est stable, plus le ligand correspondant possède un effet *trans* fragilisant.

En particulier en ce qui concerne les bidentations, il semblerait que les ligands thiolates possèdent l'influence *trans* la plus forte, devant NH_2 , OH^\ominus , COO^\ominus et Cl^\ominus . La seule valeur dont nous disposons pour le ligand aqua le place à la hauteur des thiolates bidentés S,N.

Pour les thiolations, les ligands thiolates bidentés S,O ont le $\Delta_r G$ moyen le plus haut, suivis des ligands OH^\ominus , thiolates bidentés S,N, NH_2 , Cl^\ominus et COO^\ominus . Cette échelle est à prendre avec précaution dans la mesure où ne disposons pas de beaucoup de données, mais force est de constater qu'il existe une certaine corrélation entre cette échelle et celle obtenue en comparant les longueurs moyennes des liaisons Pt-NH₃ en fonction du ligand en *trans* (voir tableau 12).

Ligand <i>trans</i>	Longueur de la liaison Pt-NH ₃ (en Å)
S,N	2.095
CYS	2.088
S,O	2.079
OH [⊖]	2.040
NH ₂	2.039
Cl [⊖]	2.026
COO [⊖]	2.006
H ₂ O	1.987

Tableau 12 – Longueur moyenne de la liaison Pt-NH₃ en fonction du ligand placé en position *trans*. S,N : ligand thiolate d'une cystéine bidentée S,N ; CYS : ligand thiolate d'une cystéine non bidentée ; S,O : ligand thiolate d'une cystéine bidentée S,O.

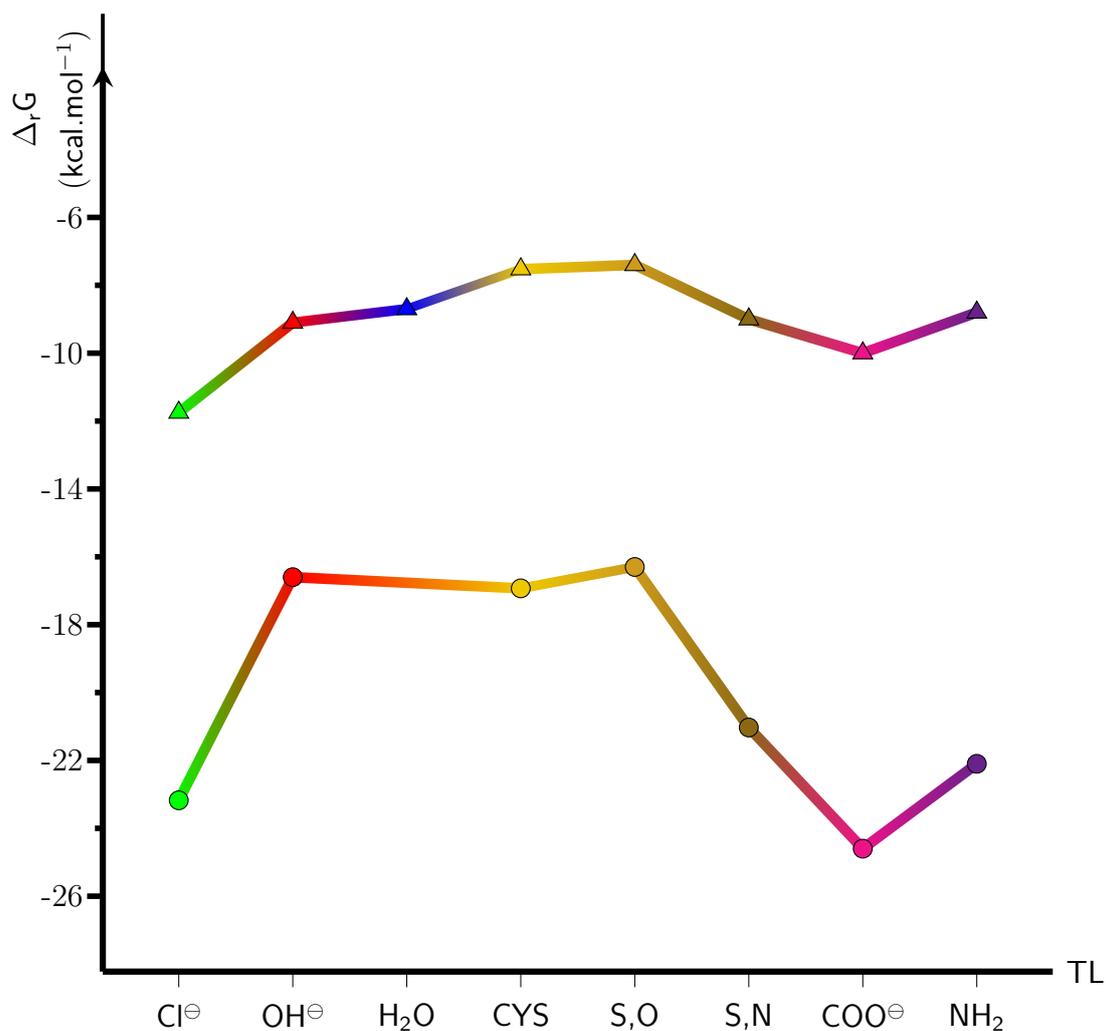


Figure 57 – Valeurs moyennes des enthalpies libres de réactions correspondant aux substitutions des ligands NH₃ en fonction du ligand placé en position *trans*. Ces valeurs sont utilisées pour estimer la force de l'effet *trans* thermodynamique induit par ces ligands. Les thiolations sont représentés par des cercles et les bidentations S,N par des triangles. CYS : ligand thiolate d'une cystéine non bidentée ; S,O : ligand thiolate d'une cystéine bidentée S,O. Calculs réalisés au niveau MP2/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

C

Conclusion générale

L'étude des réactions du cisplatine et de ses différentes formes en milieu aqueux (cis -[PtCl₂(NH₃)₂], cis -[Pt(Cl)(OH)(NH₃)₂] et cis -[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕]) en présence de thiolates a occupé la majeure partie de ce travail de thèse. La modélisation d'une centaine de réactions et l'obtention des données thermodynamiques associées nous ont permis de mieux comprendre les mécanismes menant à la désactivation du cisplatine par les thiolates.

La première observation est la mise en évidence de très grandes différences de réactivité entre les différents complexes étudiés. En particulier, la thiolation est très rapide sur le monoaquacisplatine mais pratiquement impossible sur le monohydroxocisplatine, tandis que le cisplatine natif présente une réactivité intermédiaire. La labilité intrinsèque des ligands impliqués en est le principal responsable, et la tendance globale de nos résultats mène à l'échelle de labilité suivante : H₂O > Cl[⊖] ~ NH_{3trans} > NH_{3cis} > OH[⊖]. Ce classement met en évidence l'influence *trans*-labilisante des thiolates sur NH₃, mais cet effet ne se limite pas aux ammines et entraîne de sérieuses variations de barrière de réaction.

En revanche, le type de thiolate considéré n'influe pas significativement sur les celles-ci, ce qui nous a permis d'utiliser le méthane-thiolate (très intéressant en raison de sa taille réduite) comme modèle de réactif pour l'étude des thiolations.

Ce travail permet également de mieux décrire la compétition entre les deux types de réactions que nous avons étudiés : thiolations et bidentations. Ces dernières présentent des barrières d'énergie légèrement supérieures à celles des thiolations, mais nos expériences en spectroscopie Raman ont démontré que T_{3,0} et T_{4,0}, les troisièmes et quatrième thiolations, ne se produisent pas. La vitesse de réaction des bidentations ne dépendant pas d'un réactif extérieur, il est possible qu'elles soient finalement plus rapides que la thiolation suivante. D'autres tendances ont pu être mises en évidence, notamment la préférence globale de la bidentation S,N par rapport à la bidentation S,O dans le cas de cystéines, bien que la première nécessite la déprotonation

préliminaire du groupement amino de la cystéine. Ce résultat, déjà observé expérimentalement, s'explique par le caractère "mou" des ions platine (II) qui induit une préférence pour les ligands soufrés ou azotés. Ces résultats, calculés à l'aide de méthodes de chimie quantique à un haut niveau de théorie, nous permettent une meilleure compréhension du comportement du cisplatine en présence d'espèces soufrées réactives "libres", comme le glutathion et autres protéines à cystéines apparentes. Les énergies libres de Gibbs pour les réactions entre les thiolates et certaines formes hydrolysées du cisplatine nous suggèrent qu'en conditions *in vivo*, le cisplatine ayant réagi avec les thiolates ne peut plus contribuer à la cytotoxicité. Ceci corrobore les hypothèses couramment émises à propos des mécanismes de résistance au cisplatine.

A contrario, nos résultats concernant les réactions entre le cisplatine et la méthionine appuient plutôt les hypothèses considérant les complexes cisplatine-méthionine comme un réservoir pour la platination de l'ADN [38, 39, 161].

Nous avons vu cependant que le comportement du cisplatine en présence de thiolates libres pouvait difficilement être comparé à celui en présence de thiolates organisés autour de noyaux métalliques (métallothionéines, Hsp33 notamment) [7, 31, 79]. Ce cas particulier, dont l'étude a été ébauchée dans le cadre de cette thèse, sera évoqué dans les projets annexes de la thèse.

Nos efforts pour proposer une étude aussi robuste et complète que possible des phénomènes de thiolation/bidentation entre la cystéine et le cisplatine n'empêchent pas de proposer des pistes d'amélioration, pour éclaircir les doutes qui subsistent et se rapprocher encore un peu plus de la réalité du contexte biologique. Par exemple, le manque de granularité du solvant implicite entraîne des artefacts non négligeables (liaisons hydrogènes entre ligands sur les états de transition, notamment) qui pourraient peut-être être évités en ajoutant quelques molécules d'eau explicites autour du cisplatine pour simuler de façon "tangibile" la sphère de solvation. Bien entendu, l'ajout de molécules explicites augmente de façon drastique l'espace des phases, et diminue d'autant la stabilité des calculs. Il est cependant possible de traiter ces molécules annexes avec un modèle semi-empirique, voire même éventuellement en QM/MM.

Les bidentations étudiées ici avec la cystéine présentent peut-être un profil différent du cas du glutathion puisque les groupements permettant la chélation diffèrent. Vu la prédominance de cette molécule en milieu biologique, se pencher sur cette famille de réactions semblerait très pertinent.

Enfin, les résultats portant sur les réactions cisplatine-thiolate souffrent également du manque de définition de l'environnement chimique : les réactions *in vivo* sont soumises à une activité enzymatique importante. Nous avons vu par exemple que la réaction entre le glutathion et le cisplatine était catalysée par la glutathion-S transférase (voir sur la figure 11). Dès lors, il est

pour le moment compliqué d'évaluer finement l'influence de l'environnement purement biologique sur les mécanismes de réaction, ce qui sera pourtant nécessaire pour l'élaboration d'un modèle pharmacocinétique fiable.

P

Autres projets de recherche et perspectives

Ces trois années de thèse ont aussi été l'occasion de digressions autour du thème principal que sont les interactions entre cisplatine et thiolates. Bien que l'avancement ou l'ampleur de ces sous-projets restent limités à l'heure qu'il est, il n'en demeure pas moins que ceux-ci constituent des pistes potentiellement intéressantes à approfondir. Mener ces projets futurs permettrait une meilleure compréhension des réactions platine-nucléophile. Cela ne pourrait qu'être profitable, par exemple pour éclaircir encore le mode de stockage du cisplatine par les LDLs, mais plus globalement pour accroître les connaissances théoriques sur les mécanismes de réaction entre médicaments et composés issus de l'organisme, et pour contribuer, même de façon modeste, à la lutte contre ce fléau que l'on a nommé cancer.

Autres projets de recherche et perspectives

1. Réaction du cisplatine sur systèmes organométalliques soufrés complexes

Comme nous l'avons vu plus haut, la principale différence entre les réactions cisplatine-thiolates libres et les réactions cisplatine-thiolates complexes consiste en la possibilité d'une troisième et d'une quatrième thiolation, au lieu de réactions de bidentation. Notre étude de $T_{3,0}$ et $T_{4,0}$ n'est pas suffisante pour étudier le comportement du cisplatine en présence de systèmes complexes, dans la mesure où les cystéines de ces complexes sont coordonnées à un métal (zinc ou cadmium pour la protéine Hsp33 et les métallothionéines). Dès lors, l'étude de l'approche du cisplatine est indissociable de l'étude du départ de cet ion métallique.

État des connaissances

La substitution d'ions métalliques entre cisplatine et systèmes organométalliques soufrés a notamment été étudiée sur le domaine zinc-finger de l'ADN polymérase I [31] ainsi que sur les métallothionéines [79, 162] (voir sur la figure 9 page 28).

Le mécanisme de substitution schématisé sur la figure 58 proposé par Maurmann et Bose [31] semble pouvoir être applicable aux deux cas. Le mécanisme consisterait en une réaction progressive du cisplatine avec les cystéines coordonnées au zinc. La rupture des liaisons S-Zn ne pourraient toutefois se produire qu'à l'aide d'hydrolyses : d'une part sur les ligands du cisplatine, et sur le zinc d'autre part. Les réactions d'hydrolyse du zinc sont considérées comme rapides, tandis que les réactions d'hydrolyse du platine sont les étapes cinétiquement déterminantes $\Delta G^\ddagger \approx 23,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour chacune [31].

Ces observations corroborent celles de Hagrman et al. [162] portant sur les métallothionéines. L'étude cinétique de la réaction cisplatine + MT montre bien que la formation des liaisons Pt-S n'est pas la première réaction à se produire, et que cette première réaction (non identifiée) est cinétiquement déterminante. Les auteurs donnent $\Delta G^\ddagger \approx 18,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour la réaction globale entre cisplatine et MT, en fonction de la composition métallique de la métallothionéine (Cd, Zn ou Cd+Zn). Knipp et al. obtiennent eux une valeur de $\Delta G^\ddagger \approx 19,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour la formation des liaisons Pt-S [79].

Résultats préliminaires

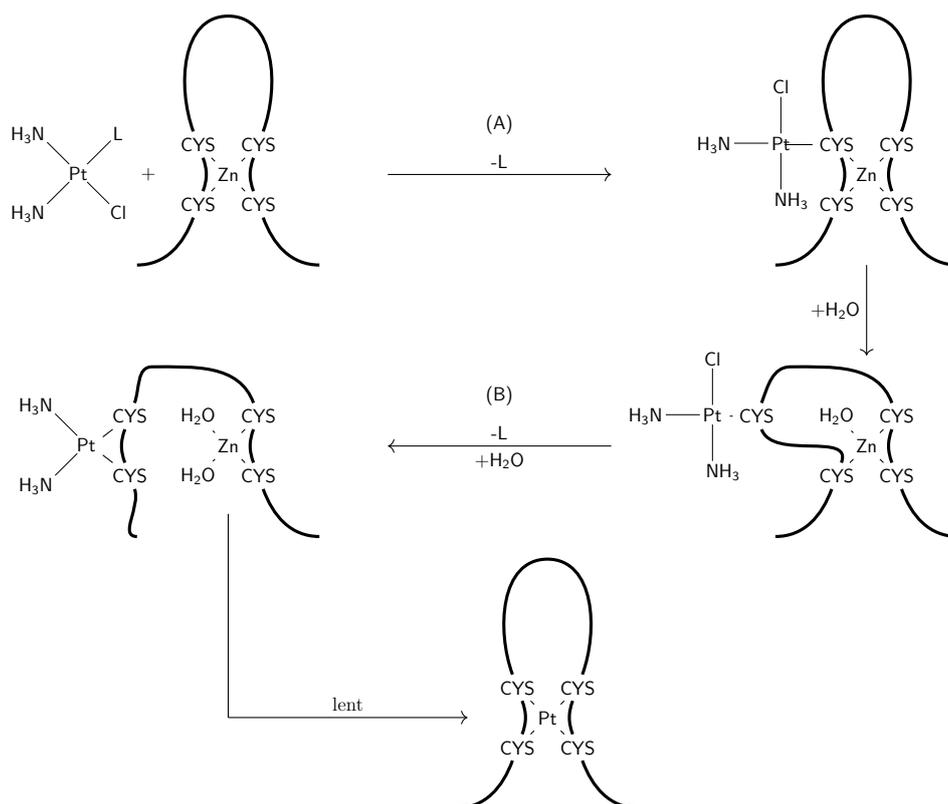


Figure 58 – Mécanisme simplifié de l'échange de noyaux métalliques entre cisplatine et domaine Zn-finger, d'après Maurmann et Bose [31].

La protéine Hsp33 comme les métallothionéines sont trop imposantes pour pouvoir être étudiées entières avec des méthodes de chimie quantique. Néanmoins, nous avons pu construire un modèle de quelques centaines d'atomes permettant l'étude de la substitution du zinc de la protéine Hsp33 par le platine. Après remplacement de l'ion métallique, deux structures différentes ont été obtenues et comparées : une structure à la géométrie carrée plane autour du platine et une structure obtenue après relaxation d'une structure tétraédrique (voir sur la figure 59). Il est particulièrement intéressant de noter que cette dernière est un minimum local de la surface d'énergie potentielle, et n'évolue pas spontanément vers la structure carrée plane dont l'énergie potentielle est plus basse de $8,9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ce résultat suggère que le domaine zinc-finger est *a priori* suffisamment souple pour passer d'une structure à l'autre.

Les structures réelles des métallothionéines se sont également avérées trop imposantes pour pouvoir calculer des états de transition, tout comme les structures simplifiées proposées sur la figure 8 page 28. Nous avons donc construit un deuxième modèle, plus réduit et probablement simpliste, dans lequel les cystéines autour d'un unique atome de zinc ont été représentées par des méthane-thiolates. Ce système (voir Figure 60) a aussi l'avantage d'assez bien représenter le site actif de Hsp33.

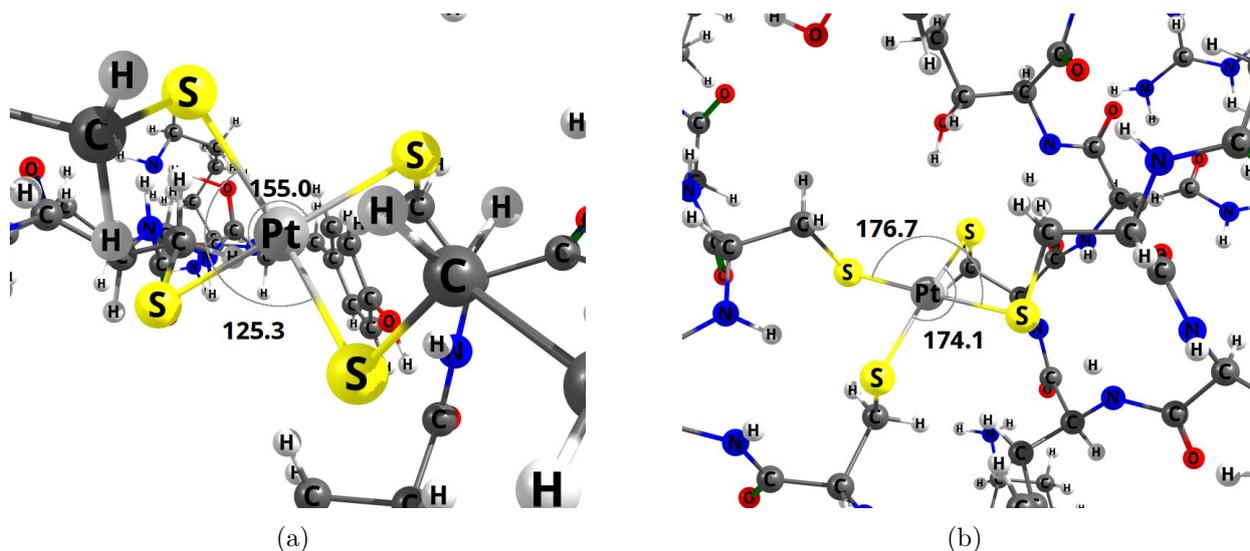


Figure 59 – Structures optimisées pour le centre réactif de Hsp33 après substitution du zinc par le platine : structure tétraédrique (a) et carrée plane (b), optimisées au niveau ONIOM (DFT/B3LYP:PM6) où le système modèle est composé de l'atome de platine et des ligands SCH₂.

Dans un premier temps, nous avons considéré les différentes réactions sans tenir compte des hydrolyses sur les noyaux métalliques. Puis nous avons considéré les formes hydrolysées du cisplatine. Les états de transition pour la première substitution avec LL= Cl[⊖] ou H₂O sont représentés sur la figure 60. Pour cette première réaction, nous avons trouvé $\Delta_r G_T = -9,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ et

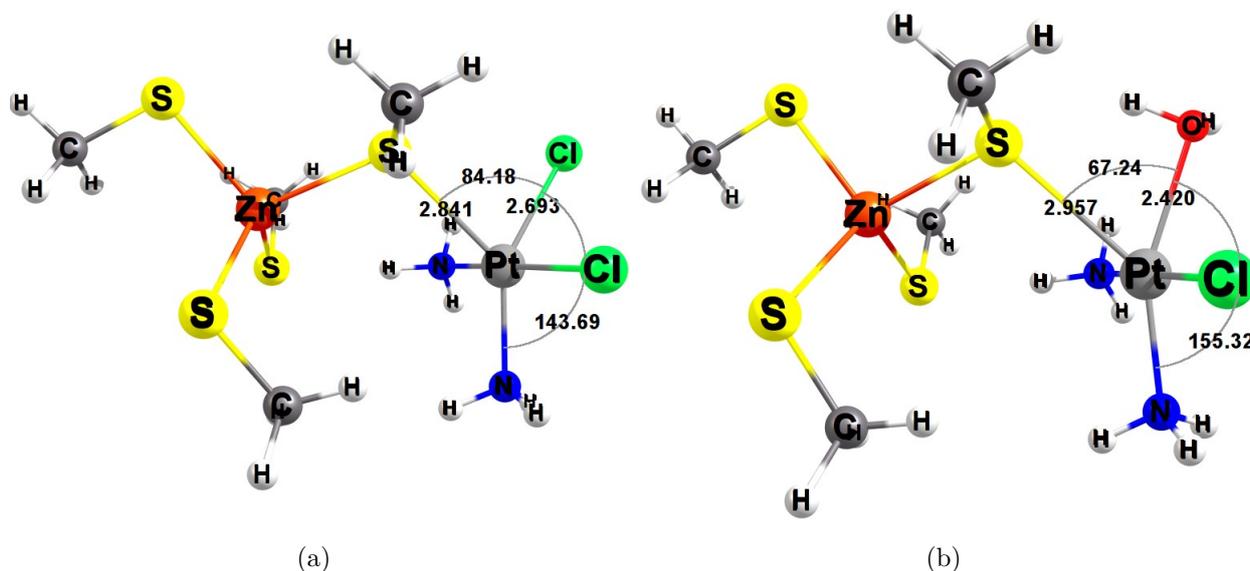


Figure 60 – États de transition pour la réaction de première substitution sur le cisplatine par un thiolate coordonné à un atome de zinc sur *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (a) et sur *cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] (b) ; les distances sont en Å et les angles en degrés.

$\Delta G_T^\ddagger = 24,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour une substitution de Cl[⊖] sur *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], puis $\Delta_r G_T = -30,3 \text{ kcal mol}^{-1}$

et $\Delta G^\ddagger_T = 10,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ pour une substitution de H_2O sur $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$.

À ce stade, Maurmann et Bose [31] ont proposé une hydrolyse du zinc afin de briser la liaison Zn-S. L'état de transition de cette hydrolyse sur la structure tétrahédrique est sans doute de géométrie bipyramide trigonale, intermédiaire d'une réaction de substitution semblable à la $\text{SN}2^9$ (voir sur la figure 61). Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pas réussi à opti-

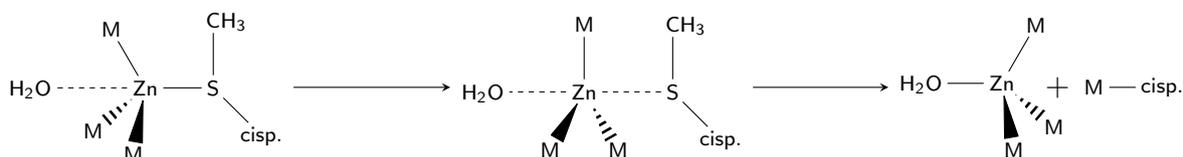


Figure 61 – Mécanisme proposé pour une rupture de liaison Zn-S par hydrolyse du Zinc.

miser l'état de transition présenté sur la figure 61. Dès lors, nous avons tenté de trouver un mécanisme pour la seconde substitution, en supposant que la liaison Zn-S ne se rompt pas immédiatement. En considérant $\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ et $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$, nous avons obtenu les états de transition présentés sur la figure 62. Pour cette seconde thiolation, nous avons ob-

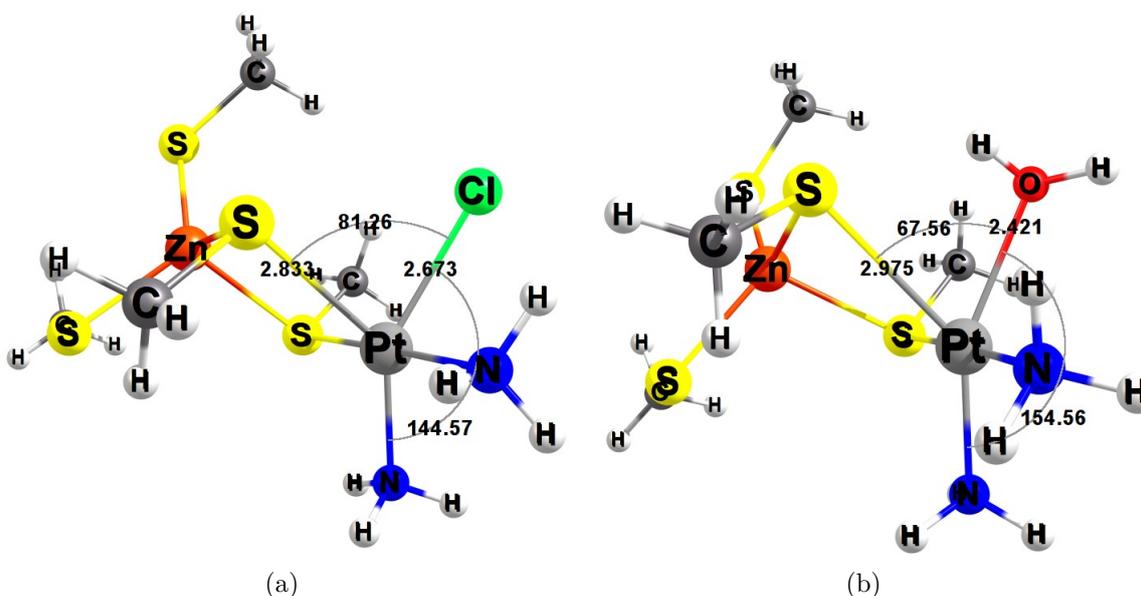


Figure 62 – Structure des états de transition de la deuxième substitution du ligand chloro (a) ou aqua (b) par un thiolate du zinc-finger ; les distances sont en Å et les angles en degrés.

tenu $\Delta_r G_T = -15,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ et $\Delta G^\ddagger_T = 16,4 \text{ kcal mol}^{-1}$, dans le cas d'une substitution de ligand Cl^\ominus , puis $\Delta_r G_T = -28,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ et $\Delta G^\ddagger_T = 13,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ dans le cas d'une substitution de ligand H_2O .

Cependant, aucune rupture de liaison Zn-S n'a été observée, et si l'on suit la même logique

9. Substitution Nucléophile de type 2 : réaction d'ordre 2 provoquant une inversion de stéréochimie, contrairement à la $\text{SN}1$, qui est d'ordre 1, et ne provoque aucune variation stéréochimique.

pour déterminer la nature de l'état de transition pour une troisième thiolation, nous obtenons l'état de transition présenté sur la figure 63: Toutefois, cet état de transition ne correspond

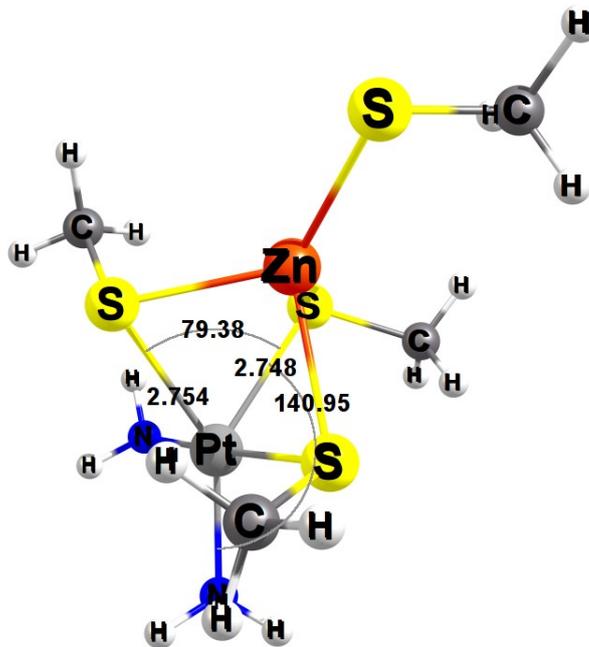


Figure 63 – Structure d'état de transition proposée et optimisée pour la réaction de troisième substitution sur le cisplatine par les thiolates coordonnés sur le zinc.

pas du tout à la troisième substitution. Il s'agit plutôt d'un remplacement d'un thiolate déjà coordonné sur le cisplatine, par le thiolate attaquant. Un calcul d'IRC confirme ce fait. Cet état de transition n'est pas complètement improbable mais il n'est pas cohérent avec l'échange de noyaux métalliques complet défendu par Bose et Maurmann [31, 163].

Ainsi, il semble bel et bien nécessaire de rompre au moins une liaison Zn-S, et pour ce faire, une hydrolyse semble être la réaction la plus envisageable.

Discussion

Les résultats obtenus ici montrent que les réactions de $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ et $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$ avec des complexes organométalliques soufrés, ici $[\text{Zn}(\text{SCH}_3)_4]$ ou $[\text{Zn H}_2\text{O} (\text{SCH}_3)_3]$, sont thermodynamiquement favorables, et accessibles cinétiquement, en particulier avec $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{Cl})(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2]^\oplus$. On retrouve de façon attendue la labilité supérieure du ligand aqua par

rapport à celle du ligand chloro.

Les mécanismes de formation des liaisons Pt-S ressemblent beaucoup à celles étudiées avec les thiolates libres. Une comparaison au même niveau de théorie (DFT(B3LYP)/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD) nous montre d'ailleurs que les thiolates coordonnés sur du zinc sont moins réactifs que les thiolates libres, mais dans un ordre de grandeur assez proche, voir sur le tableau 13.

Toutefois, la thiolation n'étant *a priori* pas l'étape cinétiquement déterminante de la réac-

Réaction	Cisplatine	Thiolate	ΔG^\ddagger	$\Delta_r G$
Première substitution	<i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	organisé	24.9	-9,3
		libre	23.6	-16.6
	<i>cis</i> -[Pt(Cl)(H ₂ O)(NH ₃) ₂] [⊕]	organisé	10.5	-30,3
		libre	6.5	-37.6

Tableau 13 – Comparaison des ΔG^\ddagger et $\Delta_r G$ pour les réactions de thiolation sur *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] et *cis*-[Pt(Cl)(H₂O)(NH₃)₂][⊕] par des thiolates libres ou coordonnés sur un noyau de zinc. Toutes les valeurs sont en kcal mol⁻¹. Calculs réalisés au niveau DFT(B3LYP)/aug-cc-pvdz:aug-cc-pvtz:SDD à 310K.

tion globale, en l'absence de résultats pour les réactions d'hydrolyse du zinc et compte tenu du caractère rudimentaire du modèle, l'essentiel reste à faire pour comprendre les interactions entre cisplatine et systèmes organométalliques soufrés complexes. En particulier, un modèle de domaine zinc-finger plus "rigide" pourrait être nécessaire afin d'éclaircir les mécanismes de réactions avec le cisplatine, et notamment les réactions d'hydrolyse du zinc pouvant conduire à l'échange métallique que nous ne sommes pas parvenus à observer.

2. Vectorisation du cisplatine par les LDLs

Au cours de cette thèse, les réactions entre cisplatine et acides aminés soufrés ont également été étudiées dans le cadre de la vectorisation du médicament par les LDL (Low Density Lipoproteins) et les HDL (High Density Proteins). Ce travail a fait l'objet d'un article en cours de publication [164].

Contexte biologique

La vectorisation du cisplatine a déjà été évoquée dans le présent travail, avec l'exemple du lipoplatine (voir aussi d'autres exemples sur [71]). Le cisplatine y est abrité par des nanoparticules de DPPG recouvertes de polyéthylène glycol. La production de ces nanoparticules est toutefois coûteuse.

Une solution possible pour contourner le problème consisterait à employer des nanoparticules déjà produites de façon naturelle par l'organisme, et d'y fixer le cisplatine.

Les LDL sont des lipoprotéines de types et de tailles variables, dont une des fonctions principales est de transporter le cholestérol du foie aux cellules, tandis que les HDL effectuent le trajet inverse [164].

La vectorisation du cisplatine par les LDLs présente de nombreux avantages :

- Les cellules cancéreuses ont un besoin accru en cholestérol, comme l'atteste l'accroissement du taux de récepteurs LDL-R à la surface de nombreux types de cellules malignes [165] : le cisplatine vectorisé cible donc particulièrement les cellules cancéreuses.
- En "dissimulant" le cisplatine, les LDLs empêchent les molécules de médicament d'être rapidement neutralisées et éliminées par l'organisme, permettant l'utilisation de doses de cisplatine moins importantes.
- Une forte réduction des effets secondaires est observée (absence de perte de poids, néphrotoxicité et hépatotoxicité réduites) sans pour autant impacter l'efficacité du traitement : la régression tumorale, ainsi que le taux d'apoptose des cellules tumorales sont plus importants que pour le cisplatine seul.
- La production de macrophages et de ROS aux niveaux des tumeurs est par ailleurs favorisée.

Le cisplatine n'ayant *a priori* aucune affinité avec le cœur lipidique des LDLs, la vectorisation se produirait par réaction avec les méthionines, cystéines, voire les histidines, présentes et accessibles sur la partie protéique des LDLs. La protéine APO-B100, par exemple, est composée de 79 méthionines et de 25 cystéines [164].

Résultats

Le protocole employé est similaire à celui employé tout au long du présent travail. Le niveau de théorie choisi ici est la DFT, avec la fonctionnelle hybride B3LYP, employée avec des jeux de fonctions de base de Pople : 6-31++G(d,p) pour les atomes de carbone, hydrogène, oxygène, azote et chlore ; 6-311++G(d,p) pour les atomes de soufre, et SDD pour le platine.

Nous avons calculé les ΔG^\ddagger et $\Delta_r G$ pour les réactions entre le cisplatine et la cystéine, la méthionine et l'histidine, ainsi que la réaction entre le monoaquacisplatine et la méthionine. Les résultats sont consignés dans le tableau 14. Ces résultats, à modérer par les éventuelles imprécisions dues au niveau de théorie employé, montrent que les trois acides aminés sont susceptibles de réagir avec le cisplatine ou un dérivé hydrolysé : l'état de transition pour l'histidine est montré sur la figure 64. Cependant, les barrières paraissent un peu hautes, ce qui a déjà été observé sur des complexes de platine étudiés avec B3LYP. Les valeurs visibles sur le tableau 1 page 114, en particulier pour la méthionine et la cystéine, paraissent plus réalistes.

Réaction	(x:y)	ΔG^\ddagger	$\Delta_r G$
Cystéine + <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	(1:Cys)	27,1	-11,7
Méthionine + <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	(1:Met)	31,9	5,6
Méthionine + <i>cis</i> -[Pt(Cl)(H ₂ O)(NH ₃) ₂] [⊕]	(5:Met)	21,5	-15,7
Histidine + <i>cis</i> -[PtCl ₂ (NH ₃) ₂]	(1:His)	30,9	-17,7

Tableau 14 – Valeurs en kcal mol⁻¹ des $\Delta_r G$ et ΔG^\ddagger pour les réactions du cisplatine ou de son dérivé monoqua, avec la cystéine, la méthionine et l'histidine. Calculs réalisés au niveau DFT(B3LYP)/6-31++G(d,p):6-311++G(d,p):SDD, à 310K.

sions dues au niveau de théorie employé, montrent que les trois acides aminés sont susceptibles de réagir avec le cisplatine ou un dérivé hydrolysé : l'état de transition pour l'histidine est montré sur la figure 64. Cependant, les barrières paraissent un peu hautes, ce qui a déjà été observé sur des complexes de platine étudiés avec B3LYP. Les valeurs visibles sur le tableau 1 page 114, en particulier pour la méthionine et la cystéine, paraissent plus réalistes.

Discussion

Les résultats obtenus *in silico* montrent que les acides aminés accessibles sur la partie protéique des LDLs pourrait effectivement offrir le support nécessaire à la vectorisation du cisplatine. Une étude en spectroscopie Raman, similaire à celle représentée sur la figure 45, montre une décroissance de la bande SH quand on met en présence cisplatine et LDL, et vient donc corroborer cette hypothèse [164]. Le spectre est visible sur la figure 65. Les cystéines de la partie protéique sont donc bien, dans une certaine mesure, les responsables du transport du cisplatine par les LDLs et les HDLs.

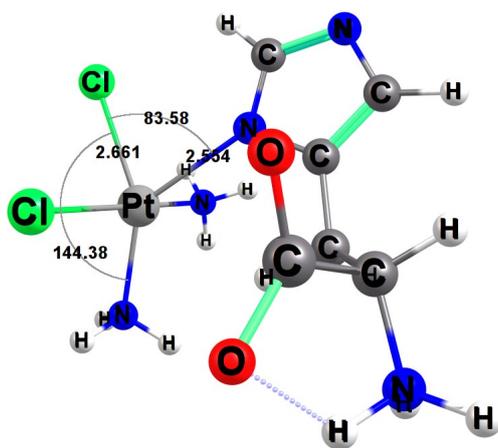


Figure 64 – État de transition de la réaction entre le cisplatine et l'histidine. Les distances sont en Å et les angles en degrés.

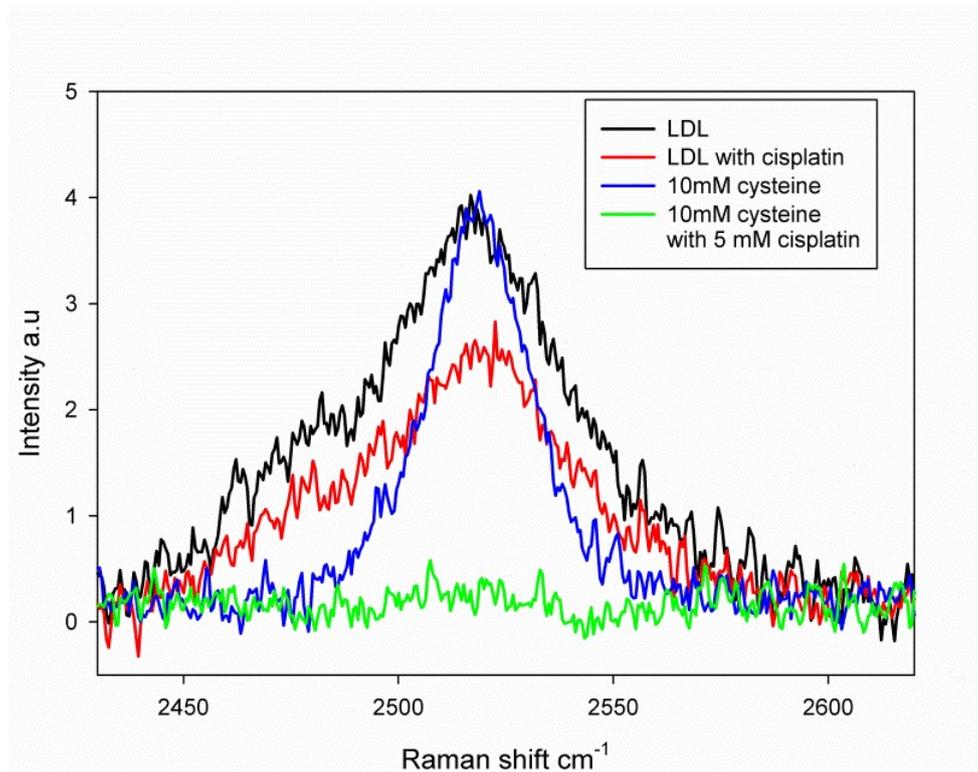


Figure 65 – Spectre Raman de la vibration d'élongation de la liaison SH pour le LDL (courbe noire), le LDL en présence de cisplatine (courbe rouge), la cystéine à 10 mM seule (courbe bleue), et la cystéine à 10 mM avec du cisplatine à 5 mM (courbe verte). Le protocole est similaire à celui détaillé sur l'annexe A.

Les LDLs permettent au médicament d'atteindre les cellules cancéreuses de façon sélective, sans être rapidement évacué par l'organisme, occasionnant des dégâts accrus sur les cellules tumo-

rales (Apoptose, ROS, macrophages...) par rapport au cisplatine non vectorisé. Par ailleurs, les effets secondaires indésirables sont également fortement réduits.

Le mécanisme de libération du cisplatine par les cystéines des LDLs reste en revanche à élucider puisque nous avons vu plus tôt que la thiolation du cisplatine était souvent considérée comme irréversible. Quant aux particules de HDL, elles seraient plus à même de servir de vecteurs de composés immunothérapeutiques à l'intention des macrophages que de transporteurs pour le cisplatine.

L'étude des interactions entre composés platinés et méthionine, ébauchée ici, pourrait aussi présenter un intérêt bien au-delà de la vectorisation des LDLs. Le projet principal de cette thèse portait principalement sur la réactivité du cisplatine vis-à-vis des thiolates, mais nos recherches laissent tout de même entrevoir un rôle potentiellement important joué par les thioéthers, en particulier la méthionine. On retrouve par exemple cet acide aminé dans les canaux ioniques CRT1-2, soupçonnés de servir de point d'entrée dans la cellule pour les molécules de cisplatine, mais aussi dans l'albumine, dont l'emploi thérapeutique en complément du cisplatine a montré des effets anti-tumoraux (moindres par rapport à ceux du cisplatine seul) mais avec beaucoup moins d'effets secondaires [27, 38].

Nous pouvons supposer que les fragments méthionine sont plus à même de servir de transport aux molécules de cisplatine, les liaisons Pt-Thioéther étant plus fragiles que les liaisons Pt-Thiolate. Ainsi, il serait pertinent de reproduire l'étude principale, mais en remplaçant cette fois la cystéine par la méthionine, en se basant sur les riches données théoriques et expérimentales [81, 82, 139, 151, 157, 158] dont nous disposons à présent. Nous pourrions également envisager une étude similaire en considérant l'histidine, attendu que cet acide aminé est présent lui aussi dans la phase protéique des LDLs, ainsi que dans certains domaine zinc-finger (voir sur la figure 7).

3. Étude de la rupture cyclique du carboplatine et de l'oxaliplatine

Avant de nous consacrer à temps plein aux mécanismes de thiolation/bidentation de la cystéine, nous avons abordé l'étude des mécanismes de thiolation des dérivés courants du cisplatine (en l'occurrence, le carboplatine et l'oxaliplatine) notamment les processus de rupture des cycles incluant l'atome de platine présents sur ces molécules (voir sur la figure 17, page 39).

L'étude des réactions sur l'oxaliplatine et le carboplatine fait actuellement l'objet du projet tuteuré d'un étudiant de deuxième année de master.

État des connaissances

De nombreuses études ont été réalisées sur le carboplatine [166–171] et l'oxaliplatine [171–174]. Nous l'avons déjà évoqué dans la première partie : ces dérivés ont été conçus pour élargir le spectre de tumeurs traitables par le cisplatine, ainsi que pour minimiser les effets secondaires. Cette minimisation est obtenue en limitant la réactivité des composés, notamment en remplaçant les ligands chloro du cisplatine original. À titre d'exemple, Knox et al. [168] ont montré que la constante de vitesse de l'hydrolyse du carboplatine ($k = 7,2 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$) était nettement inférieure à celle du cisplatine ($k = 8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$). Cette hydrolyse ouvrant la porte à des thiolations ultérieures, le carboplatine est *a priori* bien moins susceptible de réagir avec des espèces non ciblées, et les effets secondaires de l'espèce sont amoindris.

Les substitutions de ligands sur le carboplatine et l'oxaliplatine conduisent à une rupture du cycle formé par le ligand bidentate cyclobutane-1,1-acide dicarboxylique ou par l'ion oxalate, respectivement. Nous avons alors commencé à étudier le mécanisme de rupture de ces cycles avec des méthodes similaires à celles de la partie principale, pour pouvoir comparer directement les réactivités de ces dérivés avec celle du cisplatine.

Résultats préliminaires

La méthodologie employée est donc identique à celle décrite dans le chapitre 2 : le niveau de théorie employé est MP2, avec des jeux de fonctions de base de Dunning : aug-cc-pvdz pour les atomes de carbone, azote, oxygène, hydrogène et chloro ; aug-cc-pvtz pour les atomes de soufre, et SDD pour les atomes de platine.

Tinker et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que le carboplatine est un précurseur du cisplatine [175], c'est pourquoi nous avons débuté l'étude par le calcul des $\Delta_r G$ et ΔG^\ddagger pour la rupture du cycle, et le remplacement du ligand par Cl^\ominus ou H_2O . Les premiers états de transition

obtenus sont représentés sur la figure 66 ; leur structure est très similaire à celles des états de transition impliquant le cisplatine, malgré la rigidité imposée par le ligand (initialement bidentate) cyclobutane-1,1-acide dicarboxylique.

L'étude a ensuite été élargie à la compétition avec l'éviction des ligands ammines, aux attaques d'ions OH^\ominus , thiolate (pour les raisons expliquées dans le premier chapitre), et phosphate (pour vérifier si la colonne sucre-phosphate de l'ADN pouvait interférer avec les médicaments platinés donc leur cytotoxicité). Dans ce dernier cas, les résultats préliminaires suggèrent que la phosphorylation des dérivés platinés est hautement improbable, quelle que soit la charge du phosphate (0 ou -1).

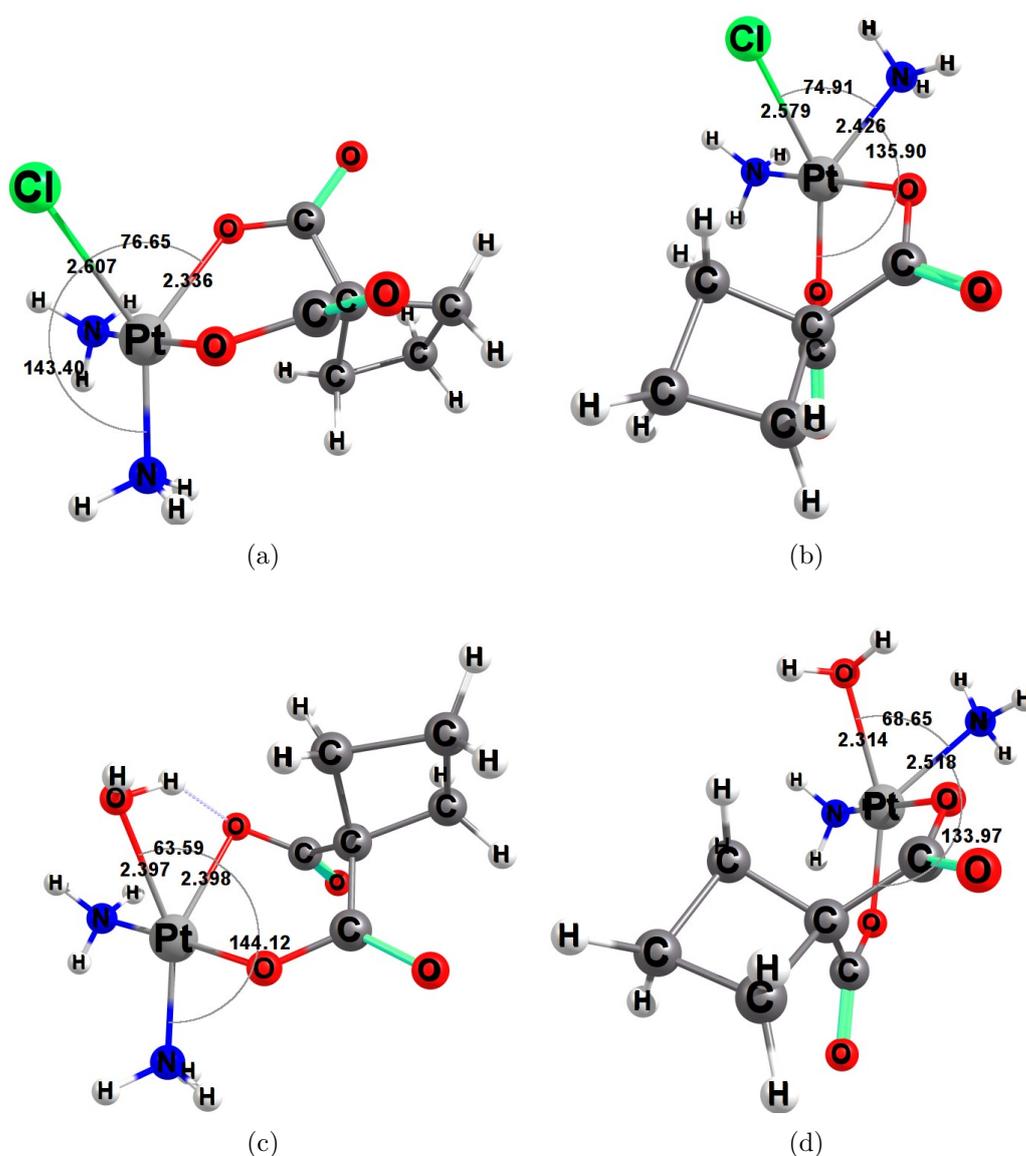


Figure 66 – États de transition optimisés pour les réactions de substitutions sur le carboplatine de l'ion bidentate (a), et d'un ligand ammine (b) par un ion chlorure ; et idem par une molécule d'eau (respectivement (c) et (d)). Les distances sont en Å et les angles en degrés.

De nombreux états de transition concernant les substitutions de ligands du carboplatine et de l'oxaliplatine par le méthanethiolate ont été préoptimisés au niveau DFT(B3LYP)/6-311++G(d,p) et quatre d'entre eux sont représentés sur la figure 67,

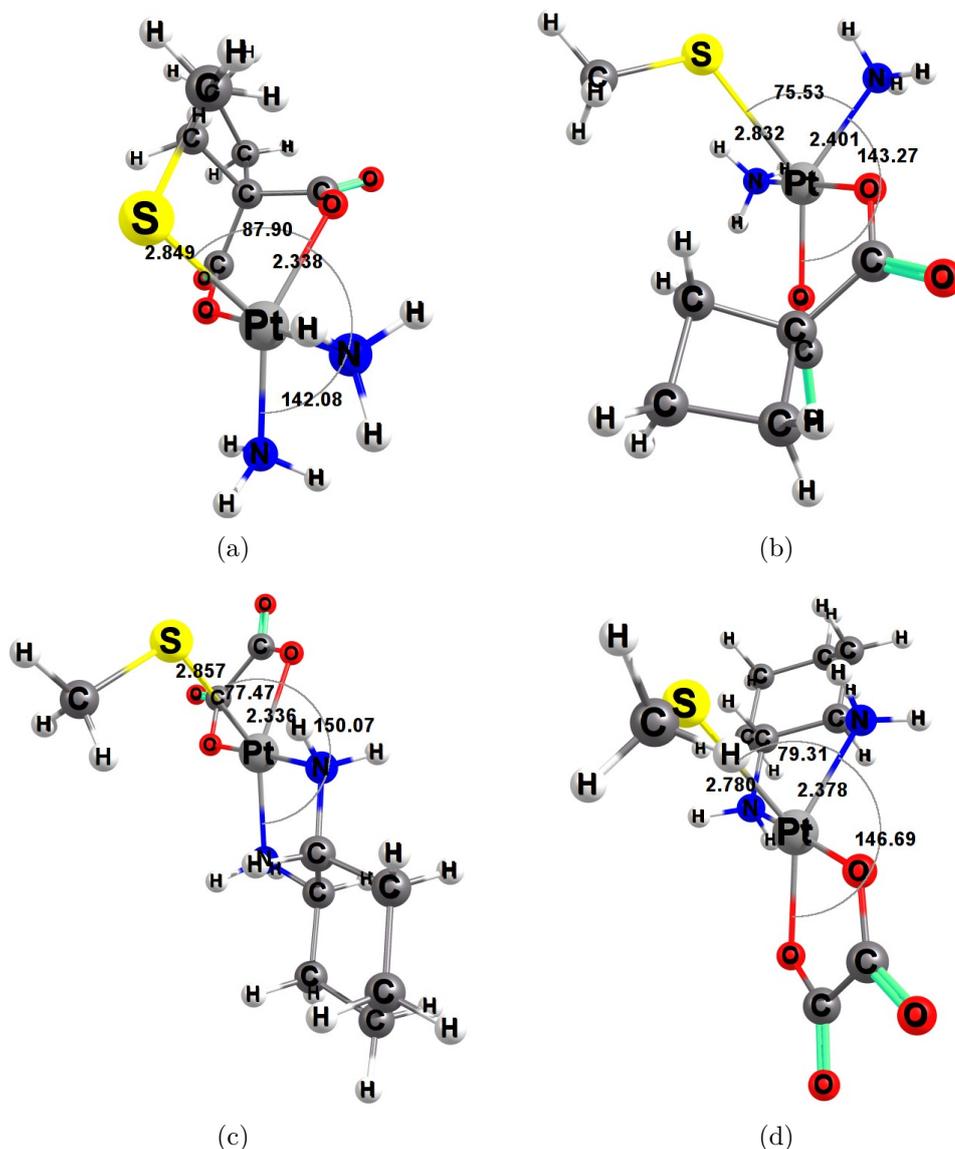


Figure 67 – États de transition préoptimisés en DFT pour les réactions de substitutions par le méthanethiolate sur le carboplatine (sur l'ion bidentate (a) et sur un ligand ammine (b)), et sur l'oxaliplatine (sur l'oxalate (c) et sur le 1,2-diaminocyclohexane (d)). Les distances sont en Å et les angles en degrés.

Une fois réoptimisées au niveau MP2/(Dunning + SDD), les structures des états de transition, réactifs et produits nous permettront de comparer directement la réactivité des trois

médicaments considérés (cisplatine, oxaliplatine et carboplatine), notamment vis-à-vis des thio-lates. Ces données fourniront des pistes précieuses pour expliquer plus finement les résistances moindres rencontrées par l'oxaliplatine et le carboplatine.

Références

- [1] Barnett ROSENBERG, Loretta VAN CAMP et Thomas KRIGAS : Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. Nature, 205(4972): 698–699, février 1965.
- [2] Anamaria BROZOVIC, Andreja AMBRIOVI-RISTOV et Maja OSMAK : The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione, and BCL-2 and resistance to cisplatin. Critical Reviews in Toxicology, 40(4):347–359, avril 2010.
- [3] Victor M. GONZALEZ, Miguel A. FUERTES, Carlos ALONSO et Jose M. PEREZ : Is Cisplatin-Induced Cell Death Always Produced by Apoptosis? Molecular Pharmacology, 59(4):657–663, avril 2001.
- [4] Miguel A. FUERTES, Carlos ALONSO et José. M. PÉREZ : Biochemical Modulation of Cisplatin Mechanisms of Action: Enhancement of Antitumor Activity and Circumvention of Drug Resistance. Chemical Reviews, 103(3):645–662, mars 2003.
- [5] Elizabeth R. JAMIESON et Stephen J. LIPPARD : Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin DNA Adducts. Chemical Reviews, 99(9):2467–2498, septembre 1999.
- [6] Lloyd R. KELLAND : Preclinical Perspectives on Platinum Resistance:. Drugs, 59(Supplement 4):1–8, 2000.
- [7] Markus KNIPP : Metallothioneins and platinum(II) anti-tumor compounds. Current Medicinal Chemistry, 16(5):522–537, 2009.
- [8] Kenneth MICETICH, Leonard A. ZWELLING et Kurt W. KOHN : Quenching of DNA:Platinum(II) Monoadducts as a Possible Mechanism of Resistance to cis-Diamminedichloroplatinum(II) in L1210 Cells. Cancer Research, 43(8):3609–3613, août 1983.
- [9] Fabio ARNESANO et Giovanni NATILE : "Platinum on the road": Interactions of antitumoral cisplatin with proteins. Pure and Applied Chemistry, 80(12), janvier 2008.
- [10] M. FUERTES, J. CASTILLA, C. ALONSO et J. PÉREZ : Cisplatin Biochemical Mechanism of Action: From Cytotoxicity to Induction of Cell Death Through Interconnections Between Apoptotic and Necrotic Pathways. Current Medicinal Chemistry, 10(3):257–266, février 2003.
- [11] Deborah B. ZAMBLE et Stephen J. LIPPARD : The Response of Cellular Proteins to Cisplatin-Damaged DNA. In Bernhard LIPPERT, éditeur : Cisplatin, pages 71–110. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, décembre 2006.

- [12] M YAMADA, E O'REGAN, R BROWN et P KARRAN : Selective recognition of a cisplatin-DNA adduct by human mismatch repair proteins. Nucleic Acids Research, 25(3):491–496, février 1997.
- [13] A BELLACOSA : Functional interactions and signaling properties of mammalian DNA mismatch repair proteins. Cell Death & Differentiation, 8(11):1076–1092, novembre 2001.
- [14] Dong WANG et Stephen J. LIPPARD : Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nature Reviews Drug Discovery, 4(4):307–320, avril 2005.
- [15] J. H. TONEY, B. A. DONAHUE, P. J. KELLETT, S. L. BRUHN, J. M. ESSIGMANN et S. J. LIPPARD : Isolation of cDNAs encoding a human protein that binds selectively to DNA modified by the anticancer drug cis-diamminedichloroplatinum(II). Proceedings of the National Academy of Sciences, 86(21):8328–8332, novembre 1989.
- [16] R. Bruce MARTIN : Platinum Complexes: Hydrolysis and Binding to N(7) and N(1) of Purines. In Bernhard LIPPERT, éditeur : Cisplatin, pages 181–205. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, décembre 2006.
- [17] P. JUIN et F. M. VALLETTE : Modifications de la perméabilité membranaire mitochondriale au cours de l'apoptose : ouverture ou rupture ? médecine/sciences, 16(2):261, 2000.
- [18] Flavien DEVUN : Régulation du Pore de Transition de Perméabilité mitochondrial et toxicité induite par les analogues de l'ubiquinone dans les hépatocytes cancéreux. Phd thesis, Université Joseph-Fourier - Grenoble I, octobre 2008.
- [19] Guido KROEMER, Naoufal ZAMZAMI et Santos A. SUSIN : Mitochondrial control of apoptosis. Immunology Today, 18(1):44–51, janvier 1997.
- [20] Guido KROEMER et John C. REED : Mitochondrial control of cell death. Nature Medicine, 6(5):513–519, mai 2000.
- [21] Ofelia A. OLIVERO, Phillip K. CHANG, Daniel M. LOPEZ-LARRAZA, M. CRISTINA SEMINO-MORA et Miriam C. POIRIER : Preferential formation and decreased removal of cisplatinDNA adducts in Chinese hamster ovary cell mitochondrial DNA as compared to nuclear DNA. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 391(1-2):79–86, juin 1997.
- [22] Susan P. LEDOUX, Glenn L. WILSON, Edward J. BEECHAM, Tinna STEVNSNER, Karsten WASSERMANN et Vilhelm A. BOHR : Repair of mitochondrial DNA after various types of DNA damage in Chinese hamster ovary cells. Carcinogenesis, 13(11):1967–1973, 1992.
- [23] Gea SPEELMANS, Wendy H.H.M. SIPS, Ruud J.H. GRISEL, Rutger W.H.M. STAFFHORST, Anne Marie J. FICHTINGER-SCHEPMAN, Jan REEDIJK et Ben de KRUIJFF : The interac-

- tion of the anti-cancer drug cisplatin with phospholipids is specific for negatively charged phospholipids and takes place at low chloride ion concentration. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 1283(1):60–66, août 1996.
- [24] Gea SPEELMANS, Rutger W. H. M. STAFFHORST, Kees VERSLUIS, Jan REEDIJK et Ben de KRUIJFF : Cisplatin Complexes with Phosphatidylserine in Membranes. Biochemistry, 36(34):10545–10550, août 1997.
- [25] Ron BOSE, Marcel VERHEIJ, Adriana HAIMOVITZ-FRIEDMAN, Kathleen SCOTTO, Zvi FUKS et Richard KOLESNICK : Ceramide synthase mediates daunorubicin-induced apoptosis: An alternative mechanism for generating death signals. Cell, 82(3):405–414, août 1995.
- [26] P. KÖPF-MAIER et S.K. MÜHLHAUSEN : Changes in the cytoskeleton pattern of tumor cells by cisplatin in vitro. Chemico-Biological Interactions, 82(3):295–316, mai 1992.
- [27] Tal PELEG-SHULMAN et Dan GIBSON : CisplatinProtein Adducts Are Efficiently Removed by Glutathione but Not by 5-Guanosine Monophosphate. Journal of the American Chemical Society, 123(13):3171–3172, avril 2001.
- [28] Rathindra N. BOSE, Soumitra K. GHOSH et Shadi MOGHADDAS : Kinetic analysis of the cis-diamminedichloroplatinum(II)-cysteine reaction: Implications to the extent of platinum-DNA binding. Journal of Inorganic Biochemistry, 65(3):199–205, février 1997.
- [29] Rebecca K. DUMAN, Robert T. HEATH et Rathindra N. BOSE : Inhibition of *Escherichia coli* DNA polymerase-I by the anti-cancer drug *cis* -diamminedichloroplatinum(II): what roles do polymerases play in *cis* -platin-induced cytotoxicity? FEBS Letters, 455(1-2):49–54, juillet 1999.
- [30] Erika VOLCKOVA, Ferenc EVANICS, Wei W. YANG et Rathindra N. BOSE : Unwinding of DNA polymerases by the antitumor drug, cis-diamminedichloroplatinum(ii). Chemical Communications, pages 1128–1129, avril 2003.
- [31] Leila MAURMANN et Rathindra N. BOSE : Unwinding of zinc finger domain of DNA polymerase I by cis-diamminedichloroplatinum(ii). Dalton Transactions, 39(34):7968, 2010.
- [32] Maria Antonietta CASTIGLIONE MORELLI, Angela OSTUNI, Pier Luigi CRISTINZIANO, Diego TESAURO et Alfonso BAVOSO : Interaction of cisplatin with a CCHC zinc finger motif. Journal of Peptide Science, 19(4):227–232, avril 2013.
- [33] Siming YUAN, Xin DING, Yang CUI, Kaiju WEI, Yuchuan ZHENG et Yangzhong LIU : Cisplatin Preferentially Binds to Zinc Finger Proteins Containing C3h1 or C4 Motifs:

- Cisplatin Preferentially Binds to Zinc Finger Proteins Containing C3h1 or C4 Motifs. European Journal of Inorganic Chemistry, 2017(12):1778–1784, mars 2017.
- [34] Atilio I. ANZELLOTTI, Qin LIU, Marieke J. BLOEMINK, J. Neel SCARSDALE et Nicholas FARRELL : Targeting Retroviral Zn Finger-DNA Interactions: A Small-Molecule Approach Using the Electrophilic Nature of trans-Platinum-Nucleobase Compounds. Chemistry & Biology, 13(5):539–548, mai 2006.
- [35] John H LAITY, Brian M LEE et Peter E WRIGHT : Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. Current Opinion in Structural Biology, 11(1):39–46, février 2001.
- [36] Matteo CASSANDRI, Artem SMIRNOV, Flavia NOVELLI, Consuelo PITOLLI, Massimiliano AGOSTINI, Michal MALEWICZ, Gerry MELINO et Giuseppe RASCHELLÀ : Zinc-finger proteins in health and disease. Cell Death Discovery, 3:17071, novembre 2017.
- [37] Csaba SÖTI, Attila RÁCZ et Péter CSERMELY : A Nucleotide-dependent Molecular Switch Controls ATP Binding at the C-terminal Domain of Hsp90: N-terminal nucleotide binding unmasks a C-terminal binding pocket. Journal of Biological Chemistry, 277(9):7066–7075, mars 2002.
- [38] J. D. HOLDING, W. E. LINDUP, C. van LAER, G. C. VREEBURG, V. SCHILLING, J. A. WILSON et P. M. STELL : Phase I trial of a cisplatin-albumin complex for the treatment of cancer of the head and neck. British Journal of Clinical Pharmacology, 33(1):75–81, janvier 1992.
- [39] A. I. IVANOV, J. CHRISTODOULOU, J. A. PARKINSON, K. J. BARNHAM, A. TUCKER, J. WOODROW et P. J. SADLER : Cisplatin Binding Sites on Human Albumin. Journal of Biological Chemistry, 273(24):14721–14730, juin 1998.
- [40] Kuniyuki KATANO, Akira KONDO, Roohangiz SAFAEI, Alison HOLZER, Goli SAMIMI, Misako MISHIMA, Yien-Ming KUO, Myriam ROCHDI et Stephen B. HOWELL : Acquisition of resistance to cisplatin is accompanied by changes in the cellular pharmacology of copper. Cancer Research, 62(22):6559–6565, novembre 2002.
- [41] Deepak KILARI : Role of copper transporters in platinum resistance. World Journal of Clinical Oncology, 7(1):106, 2016.
- [42] Sarah E. CRIDER, Robert J. HOLBROOK et Katherine J. FRANZ : Coordination of platinum therapeutic agents to met-rich motifs of human copper transport protein1. Metallomics, 2(1):74–83, 2010.

- [43] Masaharu KOMATSU, Tomoyuki SUMIZAWA, Masato MUTOH, Zhe-Sheng CHEN, Kuni-hiko TERADA, Tatsuhiko FURUKAWA, Xiao-Li YANG, Hui GAO, Naoyuki MIURA, Toshihiro SUGIYAMA et Shin-ichi AKIYAMA : Copper-transporting P-Type Adenosine Triphosphatase (ATP7b) Is Associated with Cisplatin Resistance. Cancer Research, 60(5):1312–1316, mars 2000.
- [44] Takeshi UCHIUMI, Eiji HINOSHITA, Sei HAGA, Takanori NAKAMURA, Toshiya TANAKA, Satoshi TOH, Manabu FURUKAWA, Takeshi KAWABE, Morimasa WADA, Kazuhiro KAGOTANI, Katsuzumi OKUMURA, Kimitoshi KOHNO, Shin-ichi AKIYAMA et Michihiko KUWANO : Isolation of a Novel Human Canalicular Multispecific Organic Anion Transporter, cMOAT2/MRP3, and Its Expression in Cisplatin-Resistant Cancer Cells with Decreased ATP-Dependent Drug Transport. Biochemical and Biophysical Research Communications, 252(1):103–110, novembre 1998.
- [45] Y. WANG, V. HODGKINSON, S. ZHU, G. A. WEISMAN et M. J. PETRIS : Advances in the Understanding of Mammalian Copper Transporters. Advances in Nutrition: An International Review Journal, 2(2):129–137, mars 2011.
- [46] T. ISHIKAWA, C. D. WRIGHT et H. ISHIZUKA : GS-X pump is functionally overexpressed in cis-diamminedichloroplatinum (II)-resistant human leukemia HL-60 cells and down-regulated by cell differentiation. Journal of Biological Chemistry, 269(46):29085–29093, novembre 1994.
- [47] T. ISHIKAWA : ATP/Mg²⁺-dependent cardiac transport system for glutathione S-conjugates. A study using rat heart sarcolemma vesicles. Journal of Biological Chemistry, 264(29):17343–17348, octobre 1989.
- [48] Toshihisa ISHIKAWA : The ATP-dependent glutathione S-conjugate export pump. Trends in Biochemical Sciences, 17(11):463–468, novembre 1992.
- [49] T. ISHIKAWA et F. ALI-OSMAN : Glutathione-associated cis-diamminedichloroplatinum(II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells. Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance. Journal of Biological Chemistry, 268(27):20116–20125, septembre 1993.
- [50] Guangxue ZHANG, Wenbing HU, Zhifeng DU, Shuang LV, Wei ZHENG, Qun LUO, Xianchan LI, Kui WU, Yumiao HAN et Fuyi WANG : A comparative study on interactions of cisplatin and ruthenium arene anticancer complexes with metallothionein using MALDI-TOF-MS. International Journal of Mass Spectrometry, 307(1-3):79–84, octobre 2011.
- [51] David H. PETERING, Susan KREZOSKI et Niloofar M. TABATABAI : 12 Metallothionein Toxicology: Metal Ion Trafficking and Cellular Protection. In Helmut SIGEL, Astrid

- SIGEL et Roland K.O. SIGEL, éditeurs : Metallothioneins and Related Chelators. DE GRUYTER, Berlin, Boston, janvier 2015.
- [52] R.P. SHARMA et I.R. EDWARDS : cis-platinum: Subcellular distribution and binding to cytosolic ligands. Biochemical Pharmacology, 32(18):2665–2669, septembre 1983.
- [53] C. JACOB, W. MARET et B. L. VALLEE : Control of zinc transfer between thionein, metallothionein, and zinc proteins. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(7):3489–3494, mars 1998.
- [54] C. JACOB, W. MARET et B. L. VALLEE : Selenium redox biochemistry of zinc-sulfur coordination sites in proteins and enzymes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(5):1910–1914, mars 1999.
- [55] Claus JACOB, Wolfgang MARET et Bert L. VALLEE : Ebselen, a Selenium-Containing Redox Drug, Releases Zinc from Metallothionein. Biochemical and Biophysical Research Communications, 248(3):569–573, juillet 1998.
- [56] S. KELLEY, A BASU, B. TEICHER, M. HACKER, D. HAMER et J. LAZO : Overexpression of metallothionein confers resistance to anticancer drugs. Science, 241(4874):1813–1815, septembre 1988.
- [57] Susan L. KELLEY et Marcel ROZENCWEIG : Resistance to platinum compounds: Mechanisms and beyond. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 25(8):1135–1140, août 1989.
- [58] José M. ESTRELA, Angel ORTEGA et Elena OBRADOR : Glutathione in Cancer Biology and Therapy. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 43:143–181, octobre 2008.
- [59] D. EATON : Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. Toxicological Sciences, 49(2):156–164, juin 1999.
- [60] Erika VOLCKOVA, Lea P. DUDONES et Rathindra N. BOSE : HPLC Determination of Binding of Cisplatin to DNA in the Presence of Biological Thiols: Implications of Dominant Platinum-Thiol Binding to Its Anticancer Action. Pharmaceutical Research, 19(2):124–131, 2002.
- [61] Munna L. AGARWAL, William R. TAYLOR, Michail V. CHERNOV, Olga B. CHERNOVA et George R. STARK : The p53 Network. Journal of Biological Chemistry, 273(1):1–4, janvier 1998.
- [62] R.P. PEREZ : Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. European Journal of Cancer, 34(10):1535–1542, septembre 1998.

- [63] Shaloam DASARI et Paul BERNARD TCHOUNWOU : Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. European Journal of Pharmacology, 740:364–378, octobre 2014.
- [64] A. BROZOVIC, D. MAJHEN, V. ROJE, N. MIKAC, S. JAKOPEC, G. FRITZ, M. OSMAK et A. AMBRIOVIC-RISTOV : v 3 Integrin-Mediated Drug Resistance in Human Laryngeal Carcinoma Cells Is Caused by Glutathione-Dependent Elimination of Drug-Induced Reactive Oxidative Species. Molecular Pharmacology, 74(1):298–306, avril 2008.
- [65] Jörg Thomas HARTMANN et Hans-Peter LIPP : Toxicity of platinum compounds. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 4:889–901, mars 2005.
- [66] J. R. KOUVARIS, V. E. KOULOULIAS et L. J. VLAHOS : Amifostine: The First Selective-Target and Broad-Spectrum Radioprotector. The Oncologist, 12(6):738–747, juin 2007.
- [67] Abdulhakeem A. AL-MAJED, Mohamed M. SAYED-AHMED, Abdulaziz A. AL-YAHYA, Abdulaziz M. ALEISA, Salim S. AL-REJAIE et Othman A. AL-SHABANAH : Propionyl-l-carnitine prevents the progression of cisplatin-induced cardiomyopathy in a carnitine-depleted rat model. Pharmacological Research, 53(3):278–286, mars 2006.
- [68] A MIYAJIMA, J NAKASHIMA, K YOSHIOKA, M TACHIBANA, H TAZAKI et M MURAI : Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. British Journal of Cancer, 76(2):206–210, juillet 1997.
- [69] Gaurab KARKI : Physiology of Urine Formation, mai 2017.
- [70] Amr AMIN et Michael BURATOVICH : New Platinum and Ruthenium Complexes - the Latest Class of Potential Chemotherapeutic Drugs - a Review of Recent Developments in the Field. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 9(13):1489–1503, novembre 2009.
- [71] Hardeep S. OBEROI, Natalia V. NUKOLOVA, Alexander V. KABANOV et Tatiana K. BRONICH : Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs. Advanced Drug Delivery Reviews, 65(13-14):1667–1685, novembre 2013.
- [72] Alberta BERGAMO et Gianni SAVA : Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. Dalton Transactions, 40:7817, 2011.
- [73] Hélio F. DOS SANTOS : Reactivity of auranofin with S-, Se- and N-containing amino acids. Computational and Theoretical Chemistry, 1048:95–101, novembre 2014.
- [74] Aya NAKAYA, Morihiko SAGAWA, Akihiro MUTO, Hideo UCHIDA, Yasuo IKEDA et Masahiro KIZAKI : The gold compound auranofin induces apoptosis of human multiple myeloma cells through both down-regulation of STAT3 and inhibition of NF- κ B activity. Leukemia Research, 35(2):243–249, février 2011.

- [75] N. FARRELL : Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents. Springer Science & Business Media, décembre 2012. Google-Books-ID: DVjtCAAQBAJ.
- [76] Peter C. DEDON et Richard F. BORCH : Characterization of the reactions of platinum antitumor agents with biologic and nonbiologic sulfur-containing nucleophiles. Biochemical Pharmacology, 36(12):1955–1964, juin 1987.
- [77] Trevor G. APPLETON, John R. HALL, Stephen F. RALPH et Craig S. M. THOMPSON : NMR study of acid-base equilibria and other reactions of ammineplatinum complexes with aqua and hydroxo ligands. Inorganic Chemistry, 28(10):1989–1993, mai 1989.
- [78] Bertha ODENHEIMER et Walter WOLF : Reactions of cisplatin with sulfur-containing amino acids and peptides I. Cysteine and glutathione. Inorganica Chimica Acta, 66:L41–L43, janvier 1982.
- [79] Markus KNIPP, Andrei V. KAROTKI, Serge CHESNOV, Giovanni NATILE, Peter J. SADLER, Viktor BRABEC et Milan VAÁK : Reaction of Zn 7 Metallothionein with cis - and trans -[Pt(N-donor)₂Cl₂] Anticancer Complexes: trans-PtII Complexes Retain Their N-Donor Ligands. Journal of Medicinal Chemistry, 50(17):4075–4086, août 2007.
- [80] M. CHANDRASEKHARAN, M.R. UDUPA et G. ARAVAMUDAN : Cysteine complexes of palladium(II) and platinum(II). Inorganica Chimica Acta, 7:88–90, janvier 1973.
- [81] Mahmoud EL-KHATEEB, Trevor G. APPLETON, Lawrence R. GAHAN, Bruce G. CHARLES, Susan J. BERNERS-PRICE et Ann-Maree BOLTON : Reactions of cisplatin hydrolytes with methionine, cysteine, and plasma ultrafiltrate studied by a combination of HPLC and NMR techniques. Journal of Inorganic Biochemistry, 77(1-2):13–21, octobre 1999.
- [82] Trevor G. APPLETON, Jeffrey W. CONNOR et John R. HALL : S,O- versus S,N-chelation in the reactions of the cis-diamminediaquaplatinum(II) cation with methionine and S-methylcysteine. Inorganic Chemistry, 27(1):130–137, janvier 1988.
- [83] G. PNEUMATIKAKIS et N. HADJILIADIS : Complexes of Cysteine and Cysteinemethylester with Pd(II) and Pt(II). Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 41(3):429–435, janvier 1979.
- [84] Susan J. BERNERS-PRICE et Philip W. KUCHEL : Reaction of cis- and trans-[PtCl₂(NH₃)₂] with reduced glutathione studied by ¹h, ¹³c, ¹⁹⁵pt and ¹⁵n-{¹H} DEPT NMR. Journal of Inorganic Biochemistry, 38(4):305–326, avril 1990.
- [85] Susan J. BERNERS-PRICE et Philip W. KUCHEL : Reaction of cis- and trans-[PtCl₂(NH₃)₂] with reduced glutathione inside human red blood cells, studied by ¹h and ¹⁵n-{¹H} DEPT NMR. Journal of Inorganic Biochemistry, 38(4):327–345, avril 1990.

- [86] Yonit KASHERMAN, Stefan STURUP et Dan GIBSON : Trans labilization of am(m)ine ligands from platinum(II) complexes by cancer cell extracts. JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry, 14(3):387–399, mars 2009.
- [87] Trevor G. APPLETON, Jeffrey W. CONNOR, John R. HALL et Paul D. PRENZLER : NMR Study of the reactions of the cis-diamminediaquaplatinum(II) cation with glutathione and amino acids containing a thiol group. Inorganic Chemistry, 28(11):2030–2037, mai 1989.
- [88] Proceedings of the third international conference on bioinorganic chemistry; The Netherlands 1987. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 106(6-7):165–439, septembre 2010.
- [89] Zdenek CHVAL, Miroslav SIP et Jaroslav V. BURDA : The trans effect in square-planar platinum(II) complexes—a density functional study. Journal of Computational Chemistry, 29(14):2370–2381, novembre 2008.
- [90] Tomá ZIMMERMANN, Michal ZEIZINGER et Jaroslav V. BURDA : Cisplatin interaction with cysteine and methionine, a theoretical DFT study. Journal of Inorganic Biochemistry, 99(11):2184–2196, novembre 2005.
- [91] Bofei CHEN et Lixin ZHOU : Computational study on mechanisms of the anticancer drug: Cisplatin and novel polynuclear platinum(II) interaction with sulfur-donor biomolecules and DNA purine bases. Computational and Theoretical Chemistry, 1074:36–49, décembre 2015.
- [92] P. A. M. DIRAC : Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society, 26(03):376, juillet 1930.
- [93] S. H. VOSKO, L. WILK et M. NUSAIR : Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. Canadian Journal of Physics, 58(8):1200–1211, août 1980.
- [94] Chengteh LEE, Weitao YANG et Robert G. PARR : Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical Review B, 37(2):785–789, janvier 1988.
- [95] K. S. SINGWI, A. SJÖLANDER, M. P. TOSI et R. H. LAND : Electron Correlations at Metallic Densities. IV. Physical Review B, 1(3):1044–1053, février 1970.
- [96] A. D. BECKE : Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. Physical Review A, 38(6):3098–3100, septembre 1988.

- [97] Rassurez-vous la Bible (Genèse 28:11-19) ne sera pas citée dans la présente étude scientifique.
- [98] Axel D. BECKE : Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. The Journal of Chemical Physics, 98(7):5648–5652, avril 1993.
- [99] P. J. STEPHENS, F. J. DEVLIN, C. F. CHABALOWSKI et M. J. FRISCH : Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. The Journal of Physical Chemistry, 98(45):11623–11627, novembre 1994.
- [100] Diego PASCHOAL, Bruna L. MARCIAL, Juliana Fedoce LOPES, Wagner B. DE ALMEIDA et Hélio F. DOS SANTOS : The role of the basis set and the level of quantum mechanical theory in the prediction of the structure and reactivity of cisplatin. Journal of Computational Chemistry, 33(29):2292–2302, novembre 2012.
- [101] Lars ONSAGER : Electric Moments of Molecules in Liquids. Journal of the American Chemical Society, 58(8):1486–1493, août 1936.
- [102] S. MIERTU, E. SCROCCO et J. TOMASI : Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. Chemical Physics, 55(1):117–129, février 1981.
- [103] E. CANCÈS, B. MENNUCCI et J. TOMASI : A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. The Journal of Chemical Physics, 107(8):3032–3041, août 1997.
- [104] David H. WERTZ : Relationship between the gas-phase entropies of molecules and their entropies of solvation in water and 1-octanol. Journal of the American Chemical Society, 102(16):5316–5322, juillet 1980.
- [105] Philippe Y. AYALA et H. Bernhard SCHLEGEL : Identification and treatment of internal rotation in normal mode vibrational analysis. The Journal of Chemical Physics, 108(6): 2314–2325, février 1998.
- [106] Freq | Gaussian.com.
- [107] Jacopo TOMASI et Maurizio PERSICO : Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. Chemical Reviews, 94(7): 2027–2094, novembre 1994.
- [108] Eric HENON : Calcul theorique de constantes de vitesse de reactions thermiques, pour un comportement reel des gaz. Application a l'étude de reactions elementaires dans les domaines de la combustion et de l'atmosphere. thesis, Reims, janvier 1997.

- [109] Chunyang PENG, Philippe Y. AYALA, H. Bernhard SCHLEGEL et Michael J. FRISCH : Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. Journal of Computational Chemistry, 17(1):49–56, janvier 1996.
- [110] Thomas A. HALGREN et William N. LIPSCOMB : The synchronous-transit method for determining reaction pathways and locating molecular transition states. Chemical Physics Letters, 49(2):225–232, juillet 1977.
- [111] Chunyang PENG et H. BERNHARD SCHLEGEL : Combining Synchronous Transit and Quasi-Newton Methods to Find Transition States. Israel Journal of Chemistry, 33(4):449–454, 1993.
- [112] H. B. Schlegel G. E. Scuseria M. A. Robb J. R. Cheeseman G. Scalmani V. Barone G. A. Petersson H. Nakatsuji X. Li M. Caricato A. Marenich J. Bloino B. G. Janesko R. Gomperts B. Mennucci H. P. Hratchian J. V. Ortiz A. F. Izmaylov J. L. Sonnenberg D. Williams-Young F. Ding F. Lipparini F. Egidi J. Goings B. Peng A. Petrone T. Henderson D. Ranasinghe V. G. Zakrzewski J. Gao N. Rega G. Zheng W. Liang M. Hada M. Ehara K. Toyota R. Fukuda J. Hasegawa M. Ishida T. Nakajima Y. Honda O. Kitao H. Nakai T. Vreven K. Throssell J. A. Montgomery Jr. J. E. Peralta F. Ogliaro M. Bearpark J. J. Heyd E. Brothers K. N. Kudin V. N. Staroverov T. Keith R. Kobayashi J. Normand K. Raghavachari A. Rendell J. C. Burant S. S. Iyengar J. Tomasi M. Cossi J. M. Millam M. Klene C. Adamo R. Cammi J. W. Ochterski R. L. Martin K. Morokuma O. Farkas J. B. Foresman M. J. FRISCH, G. W. Trucks et Inc. Wallingford CT D. J. FOX, Gaussian : Gaussian 09, revision a.02.
- [113] <http://www.chemcraftprog.com>.
- [114] Chr. MØLLER et M. S. PLESSET : Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. Physical Review, 46(7):618–622, octobre 1934.
- [115] Justin Kai-Chi LAU et Dirk V. DEUBEL : Loss of Ammine from Platinum(II) Complexes: Implications for Cisplatin Inactivation, Storage, and Resistance. Chemistry - A European Journal, 11(9):2849–2855, avril 2005.
- [116] Jan M. L. MARTIN et Andreas SUNDERMANN : Correlation consistent valence basis sets for use with the StuttgartDresdenBonn relativistic effective core potentials: The atoms GaKr and InXe. The Journal of Chemical Physics, 114(8):3408–3420, février 2001.
- [117] Mironel ENESCU et Alain MANCEAU : High-level ab initio calculation of the stability of mercurythiolate complexes. Theoretical Chemistry Accounts, 133(3):1–9, février 2014.
- [118] Francisco TORRICO, Rafael R. PAPPALARDO, Enrique Sánchez MARCOS et José M. MARTÍNEZ : Hydration Structure and Dynamic Properties of the Square Planar Pt(II)

- Aquaion Compared to the Pd(II) Case. Theoretical Chemistry Accounts, 115(2-3):196–203, décembre 2005.
- [119] Casey P. KELLY, Christopher J. CRAMER et Donald G. TRUHLAR : Aqueous Solvation Free Energies of Ions and IonWater Clusters Based on an Accurate Value for the Absolute Aqueous Solvation Free Energy of the Proton. The Journal of Physical Chemistry B, 110(32):16066–16081, août 2006.
- [120] Jan H. JENSEN : Predicting accurate absolute binding energies in aqueous solution: thermodynamic considerations for electronic structure methods. Physical Chemistry Chemical Physics, 17(19):12441–12451, 2015.
- [121] Maryadele J. O’NEIL, éditeur. The Merck Index :An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 15th Edition. Royal Society of Chemistry, avril 2013.
- [122] Claus JACOB, Gregory I. GILES, Niroshini M. GILES et Helmut SIES : Sulfur and Selenium: The Role of Oxidation State in Protein Structure and Function. Angewandte Chemie International Edition, 42(39):4742–4758, octobre 2003.
- [123] Sarah FOLEY et Mironel ENESCU : A Raman spectroscopy and theoretical study of zincysteine complexation. Vibrational Spectroscopy, 44(2):256–265, juillet 2007.
- [124] Thibault MINERVINI, Bruno CARDEY, Sarah FOLEY, Christophe RAMSEYER et Mironel ENESCU : Fate of cisplatin and its main hydrolysed forms in the presence of thiolates: a comprehensive computational and experimental study. Metallomics, 11:833–844, 2019.
- [125] Ferruccio APRILE et Don S. MARTIN : Chlorotriammineplatinum(II) Ion. Acid Hydrolysis and Isotopic Exchange of Chloride Ligand. Inorganic Chemistry, 1(3):551–557, août 1962.
- [126] Susan J. BERNERS-PRICE, Tom A. FRENKIEL, Urban FREY, John D. RANFORD et Peter J. SADLER : Hydrolysis products of cisplatin: pK a determinations via[1h, 15n] NMR spectroscopy. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, page 789, 1992.
- [127] Z. CHVAL et M. SIP : Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysisab initio study. Journal of Molecular Structure: THEOCHEM, 532(1-3):59–68, novembre 2000.
- [128] Kathryn HINDMARSCH, Donald A. HOUSE et Mark M. TURNBULL : The hydrolysis products of cis-diamminedichloroplatinum(II) 9. Chloride and bromide anation kinetics for some [PtII(N)2(OH2)2]2+ complexes and the structures of [PtIVBr4(N)2] ((N)2 = en, tn)1. Inorganica Chimica Acta, 257(1):11–18, avril 1997.

- [129] Justin Kai-Chi LAU et Dirk V. DEUBEL : Hydrolysis of the Anticancer Drug Cisplatin: Pitfalls in the Interpretation of Quantum Chemical Calculations. Journal of Chemical Theory and Computation, 2(1):103–106, janvier 2006.
- [130] Justin Kai-Chi LAU et Bernd ENSING : Hydrolysis of cisplatin - a first-principles metadynamics study. Physical Chemistry Chemical Physics, 12(35):10348, 2010.
- [131] Andrea MELCHIOR, Enrique Sánchez MARCOS, Rafael R. PAPPALARDO et José M. MARTÍNEZ : Comparative study of the hydrolysis of a third- and a first-generation platinum anticancer complexes. Theoretical Chemistry Accounts, 128(4-6):627–638, mars 2011.
- [132] Sian E. MILLER et Donald A. HOUSE : The hydrolysis products of cis-dichlorodiammineplatinum(II) 2. The kinetics of formation and anation of the cis-diamminedi(aqua)platinum(II) cation. Inorganica Chimica Acta, 166(2):189–197, décembre 1989.
- [133] Sian E. MILLER et Donald A. HOUSE : The hydrolysis products of cis-diamminedichloroplatinum(II). I. The kinetics of formation and anation of the cis-diammine(aqua)chloroplatinum(II) cation in acidic aqueous solution. Inorganica Chimica Acta, 161(1):131–137, juillet 1989.
- [134] John W. REISHUS et Don S. MARTIN : cis-Dichlorodiammineplatinum(II). Acid Hydrolysis and Isotopic Exchange of the Chloride Ligands ¹. Journal of the American Chemical Society, 83(11):2457–2462, juin 1961.
- [135] Toshihisa YOTSUYANAGI, Makiko USAMI, Yasuhiro NODA et Mariko NAGATA : Computational consideration of cisplatin hydrolysis and acid dissociation in aqueous media: effect of total drug concentrations. International Journal of Pharmaceutics, 246(1-2):95–104, octobre 2002.
- [136] F. LEGENDRE, V. BAS, J. KOZELKA et J. C. CHOTTARD : A complete kinetic study of GG versus AG plantination suggests that the doubly aquated derivatives of cisplatin are the actual DNA binding species. Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany), 6(11):2002–2010, juin 2000.
- [137] Avradeep SAMANTA, Goutam Kr. GHOSH, Ishani MITRA, Subhajit MUKHERJEE, Jagadeesh C. Bose K, Sudit MUKHOPADHYAY, Wolfgang LINERT et Sankar Ch. MOI : Ligand substitution reaction on a platinum(II) complex with bio-relevant thiols: kinetics, mechanism and bioactivity in aqueous medium. RSC Adv., 4(82):43516–43524, 2014.

- [138] Stanley E. LIVINGSTONE et John D. NOLAN : Metal chelates of biologically important compounds. I. Complexes of DL-ethionine and S-methyl-L-cysteine. Inorganic Chemistry, 7(7):1447–1451, juillet 1968.
- [139] Richard E. NORMAN, John D. RANFORD et Peter J. SADLER : Studies of platinum(II) methionine complexes: metabolites of cisplatin. Inorganic Chemistry, 31(5):877–888, mars 1992.
- [140] Jeremy K. BURDETT : Substitution reactions at square-planar d8 metal centers and the kinetic cis and trans effects. A general molecular orbital description. Inorganic Chemistry, 16(12):3013–3025, décembre 1977.
- [141] W.C. COLE et W. WOLF : Preparation and metabolism of a cisplatin/serum protein complex. Chemico-Biological Interactions, 30(2):223–235, mai 1980.
- [142] Rima KASSIM, Christophe RAMSEYER et Mironel ENESCU : Oxidation reactivity of zincysteine clusters in metallothionein - Springer. 18, 2013.
- [143] I. CHERNYAEV : I. Ann Inst Platine, 4(1926), 1926.
- [144] James E HUHEEY, Ellen A KEITER et Richard L KEITER : Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity. HarperCollins College Publishers, New York, NY, 1993. OCLC: 26974220.
- [145] Catherine E. HOUSECROFT et A. G. SHARPE : Inorganic Chemistry. Pearson Education, 2005. Google-Books-ID: _1gFM51qpAMC.
- [146] Gary WULFSBERG : Inorganic chemistry. University Science Books, Sausalito, Calif.; [Great Britain, 2000. OCLC: 247353207.
- [147] Sidney Francis Alan KETTLE : Physical inorganic chemistry: a coordination chemistry approach. Oxford University Press, Oxford; New York; Tokyo, 1998. OCLC: 437682874.
- [148] Janet L. SHAW, Christopher R. DOCKERY, Scott E. LEWIS, Lindsay HARRIS et Richard BETTIS : The Trans Effect: A Guided-Inquiry Experiment for Upper-Division Inorganic Chemistry. Journal of Chemical Education, 86(12):1416, décembre 2009.
- [149] J. CHATT, L. A. DUNCANSON et L. M. VENANZI : Directing effects in inorganic substitution reactions. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 75(6):681–686, septembre 1955.
- [150] L.E. ORGEL : An electronic interpretation of the trans effect in platinous complexes. Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, 2(3):137–140, mars 1956.

- [151] H. C. FREEMAN et M. L. GOLOMB : Model compounds for metal protein interaction: crystal structure of three platinum(II) complexes of L- and DL-methionine and glycyl-L-methionine. J. Chem. Soc. D, 0(22):1523–1524, 1970.
- [152] Tomas ZIMMERMANN, Zdenek CHVAL et Jaroslav V. BURDA : Cisplatin Interaction with Cysteine and Methionine in Aqueous Solution: Computational DFT/PCM Study. The Journal of Physical Chemistry B, 113(10):3139–3150, mars 2009.
- [153] Tamer SHOEIB et Barry L. SHARP : Monomeric cisplatin complexes with glutathione: Coordination modes and binding affinities. Inorganica Chimica Acta, 405:258–264, août 2013.
- [154] A. KLAMT et G. SCHÜÜRMAN : COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, (5):799–805, 1993.
- [155] S. MIERTUS et J. TOMASI : Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solution processes. Chemical Physics, 65(2):239–245, mars 1982.
- [156] Vincenzo BARONE, Maurizio COSSI et Jacopo TOMASI : A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model. The Journal of Chemical Physics, 107(8):3210–3221, août 1997.
- [157] Oliver HOHAGE et William S. SHELDRIK : Cisplatin mediates selective downstream hydrolytic cleavage of Met-(Gly)_n-His segments (n=1,2) in methionine- and histidine-containing peptides: The role of ammine loss trans to the initial Pt-S(Met) anchor in facilitating amide hydrolysis. Journal of Inorganic Biochemistry, 100(9):1506–1513, septembre 2006.
- [158] Trevor G. APPLETON, Jeffrey W. CONNOR, John R. HALL et Paul D. PRENZLER : Proceedings of the third international conference on bioinorganic chemistry; the netherlands 1987. volume 106, page 382.
- [159] Anita ANDERSSON, Håkan HEDENMALM, Birgitta ELFSSON et Hans EHRSSON : Determination of the acid dissociation constant for cis-diammineaquachloroplatinum(II) ion. A hydrolysis product of cisplatin. Journal of Pharmaceutical Sciences, 83(6):859–862, juin 1994.
- [160] Lalit KUMAR, N. R. KANDASAMY et T. S. SRIVASTAVA : Synthesis and spectroscopic studies of potential antiviral [Pt(2,2-bipyridyl)-(amino acid)] Cl complexes. Inorganica Chimica Acta, 67:139–143, janvier 1982.

- [161] Jan REEDIJK : Why Does Cisplatin Reach Guanine-N7 with Competing S-Donor Ligands Available in the Cell? Chemical Reviews, 99(9):2499–2510, septembre 1999.
- [162] D. HAGRMAN : Kinetic study on the reaction of cisplatin with metallothionein. Drug Metabolism and Disposition, 31(7):916–923, juillet 2003.
- [163] Rathindra BOSE : Biomolecular Targets for Platinum Antitumor Drugs. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2(2):103–111, avril 2002.
- [164] T HADI, C RAMSEYER, T GAUTIER, PS BELLAYE, T LOPEZ, A SCHMITT, S FOLEY, S YESYLEVSKYY, T MINERVINI, R DOUARD, L DONDAINE, L PROUKHNITZKY, M WENDREMAIRE, M MOREAU, F NEIERS, B COLLIN, F DENAT, L LAGROST, C GARRIDO et F LIRUSSI : Ldl and hdl lipoproteins as the nano-carriers of cisplatin: targeting specific tumor cells and reducing the toxicity. Nature Communications, xx(x):xxxxxxx, février 2018.
- [165] Marion DAVID, Pascaline LÉCORCHÉ, Maxime MASSE, Aude FAUCON, Karima ABOUZID, Nicolas GAUDIN, Karine VARINI, Fanny GASSIOT, Géraldine FERRACCI, Guillaume JACQUOT, Patrick Vlieghe et Michel KRESTCHATISKY : Identification and characterization of highly versatile peptide-vectors that bind non-competitively to the low-density lipoprotein receptor for in vivo targeting and delivery of small molecules and protein cargos. PLOS ONE, 13(2):e0191052, février 2018.
- [166] Kevin J. BARNHAM, Milos I. DJURAN, Piedad del Socorro MURDOCH, John D. RANFORD et Peter J. SADLER : Ring-Opened Adducts of the Anticancer Drug Carboplatin with Sulfur Amino Acids. Inorganic Chemistry, 35(4):1065–1072, janvier 1996.
- [167] Urban FREY, John D. RANFORD et Peter J. SADLER : Ring-opening reactions of the anticancer drug carboplatin: NMR characterization of cis-[Pt(NH₃)₂(CBDCA-O)(5'-GMP-N7)] in solution. Inorganic Chemistry, 32(8):1333–1340, avril 1993.
- [168] Richard J. KNOX, Frank FRIEDLOS, David A. LYDALL et John J. ROBERTS : Mechanism of Cytotoxicity of Anticancer Platinum Drugs: Evidence That cis-Diamminedichloroplatinum(II) and cis-Diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) Differ Only in the Kinetics of Their Interaction with DNA. Cancer Research, 46(4 Part 2):1972–1979, avril 1986.
- [169] John D. RANFORD, Peter J. SADLER, Katherine BALMANNO et David R. NEWELL : 1h NMR studies of human urine: Urinary elimination of the anticancer drug carboplatin. Magnetic Resonance in Chemistry, 29(13):S125–S129, octobre 1991.
- [170] Luciano CANOVESE, Lucio CATTALINI, Gavino CHESSA et Martin L.ĀTOBE : Kinetics of the displacement of cyclobutane-1,1-dicarboxylate from diammine(cyclobutane-

- 1,1-dicarboxylato)platinum(II) in aqueous solution. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 0(8):2135–2140, 1988.
- [171] Anthony J. DI PASQUA, Deborah J. KERWOOD, Yi SHI, Jerry GOODISMAN et James C. DABROWIAK : Stability of carboplatin and oxaliplatin in their infusion solutions is due to self-association. Dalton Transactions, 40:4821, 2011.
- [172] Zhimei WANG, Mian WU et Shaohua GOU : Toward a better understanding of the oxaliplatin mode of action upon the steric hindrance of 1,2-diaminocyclohexane and its analogue. Journal of Inorganic Biochemistry, 157:1–7, avril 2016.
- [173] Vendula FOLTINOVÁ, Lenka vihálková INDLEROVÁ, Viktor HORVÁTH, Petr SOVA, Jiina HOFMANOVÁ, Roman JANISCH et Alois KOZUBÍK : Mechanisms of effects of platinum (II) and (IV) complexes. comparison of cisplatin and oxaliplatin with satraplatin and LA-12. New Pt (IV)-based drugs : a minireview. Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae : =Spisy lékaské fakulty Masarykovy Univerzity v Brn, 81(2):105–116, 2008.
- [174] Khine MYINT, Yan LI, James PAXTON et Mark MCKEAGE : Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2) Mediated Transport of Oxaliplatin-Derived Platinum in Membrane Vesicles. PLOS ONE, 10(7):e0130727, juillet 2015.
- [175] N. D. TINKER, H. L. SHARMA et C. A. MCAULIFFE : Qualitative Investigation, Both in Vivo and in Vitro, of the Metabolites Formed by Cisplatin and Paraplatin Involving High Performance Liquid Chromatography Analysis. In Marino NICOLINI, éditeur : Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy, pages 144–159. Springer US, Boston, MA, 1988.

Annexe

A. Protocole expérimental en spectroscopie Raman (d'après Miner- vini et al. [124]).

Cysteine, glutathione and cisdiamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) were purchased from Sigma Aldrich and were used as received without further purification. The spectra reported here were measured using aqueous solutions of either 10 mM or 20 mM of cysteine or glutathione and 5 mM Cisplatin. All solutions were adjusted to pH 7 with the dropwise addition of NaOH. This method of pH adjustment was chosen in order to avoid the contamination of the measured spectra by the Raman bands of the pH buffer.

The Raman spectroscopy experimental set up has previously been described [123]. It includes a Spectra Physics Nd/YAG laser model LAB-170-10 which delivers pulses with a duration of 5 ns at a repetition rate of 10 Hz. The equivalent power density at the sample was 30 mW mm^{-2} for a beam diameter of 1 cm. From our experience, the advantage of using pulsed excitation in Raman spectroscopy is that the relative contribution of the sample fluorescence to the detected signal is reduced due to the saturation of the excitation (this saturation does not occur for the Raman scattered light). The spectra were recorded using the second harmonic emission wavelength (532 nm) of the laser. The scattered light was detected at 90° using a Princeton Instruments spectroscopy system which includes an Acton Spectra Pro 2500i monochromator with maximum resolution of 0.035 nm and a PIMAX-1024-RB CCD camera. The laser intensity was constantly monitored by measuring the intensity of the N_2 Raman band as obtained from the laser beam scattering on air. All spectra were then corrected with respect to the changes in laser intensity by dividing them by the intensity of the N_2 Raman band acquisitioned on 400 laser shots. This is equivalent to a normalisation of the measured intensities with respect to the Raman band of N_2 in air.

B. Fichier input de double job : opt+freq (DFT:B3LYP) + opt (MP2)

```
%nprocshared=16
%mem=4GB
%chk=TS_Nbid-nh3_transH.chk
# b3lyp/genecp opt(TS,noeigentest,calcfc) freq scrf=read

preopt2
```

-1 1

Pt	0.926142000	-0.136127000	0.050913000
N	0.473994000	-1.528909000	2.002485000
H	0.085132000	-2.454451000	1.829125000
H	1.303121000	-1.655560000	2.578614000
H	-0.201321000	-1.006571000	2.557542000
S	-0.258462000	1.602961000	1.020597000
C	-1.893351000	1.369560000	0.197867000
H	-1.819022000	1.709076000	-0.844736000
H	-2.609864000	2.017111000	0.717706000
C	-2.380556000	-0.083358000	0.227536000
H	-2.506654000	-0.394840000	1.271670000
N	-1.362744000	-0.957386000	-0.397108000
H	-1.522215000	-1.923316000	-0.117362000
H	-1.536300000	-0.937809000	-1.403323000
C	-3.762282000	-0.168528000	-0.487519000
O	-4.771410000	0.138793000	0.206052000
O	-3.751049000	-0.503601000	-1.706284000
N	1.959393000	-1.777220000	-0.833421000
H	2.385922000	-2.392051000	-0.141249000
H	2.709232000	-1.429012000	-1.431134000
H	1.352975000	-2.356033000	-1.413478000
O	2.556061901	1.185477459	-0.840783568
H	2.316366313	2.112169358	-0.709650907

H N C O O

aug-cc-pvdz

S 0

aug-cc-pvtz

Pt 0

sdd

Pt 0

```
F 1 1.00
      0.44300000      1.00000000
```

```
F 1 1.00
      1.323000      1.00000000
```

```
****
```

```
Pt 0
```

```
sdd
```

```
ModifySph
```

```
Pt 2.021
```

```
S 1.8
```

```
--Link1--
```

```
%nprocshared=16
```

```
%mem=4GB
```

```
%chk=TS_Nbid-nh3_transH.chk
```

```
# mp2/genecp genchk guess=read scrf=check opt(TS,noeigentest,readfc) geom=allcheck
```

C. Fichier input de calcul ONIOM sur la méthionine

```
%nprocshared=16
```

```
%mem=4GB
```

```
# oniom(mp2/gen:b3lyp/gen) opt freq scrf=read
```

```
preopt2
```

```
0 1 0 1 0 1
```

```
S      -2.417725000   -0.379336000   -0.557764000   H
H      -1.201904000   -1.909919000    0.768241000   H
H      -1.937752000   -0.683447000    1.788304000   H
C      -1.357860000   -0.831069000    0.872093000   H
C      0.937374000    -0.252361000   -0.187333000   L
```

N	1.483333000	-1.662063000	-0.280087000	L
H	2.520815000	-1.474369000	-0.331597000	L
C	2.195290000	0.676292000	-0.109140000	L
O	3.308809000	0.070607000	-0.186838000	L
H	0.420430000	-0.047105000	-1.128101000	L
O	1.980036000	1.901080000	0.000937000	L
H	1.168038000	-2.174180000	-1.104963000	L
H	1.288763000	-2.233123000	0.544737000	L
C	-0.026369000	-0.073214000	0.984276000	L H 4 1.0 1.0
H	0.467837000	-0.377039000	1.917568000	L
H	-0.209489000	1.000532000	1.073496000	L
C	-2.960056000	1.300327000	-0.082773000	H
H	-2.124225000	2.002634000	-0.058485000	H
H	-3.669652000	1.624692000	-0.847048000	H
H	-3.463634000	1.281788000	0.887141000	H

H N C O O

6-31++G(d,p)

S 0

6-311++G(d,p)

ModifySph

S 1.8

H C O

aug-cc-pvdz

S 0

aug-cc-pvtz

H C O

6-31++G(d,p)

S 0

6-311++G(d,p)
