

« Genèse moléculaire du saturnisme »

O. PARISEL, DR CNRS

**Directeur du
Laboratoire de Chimie Théorique
UMR 7616 UPMC/CNRS**

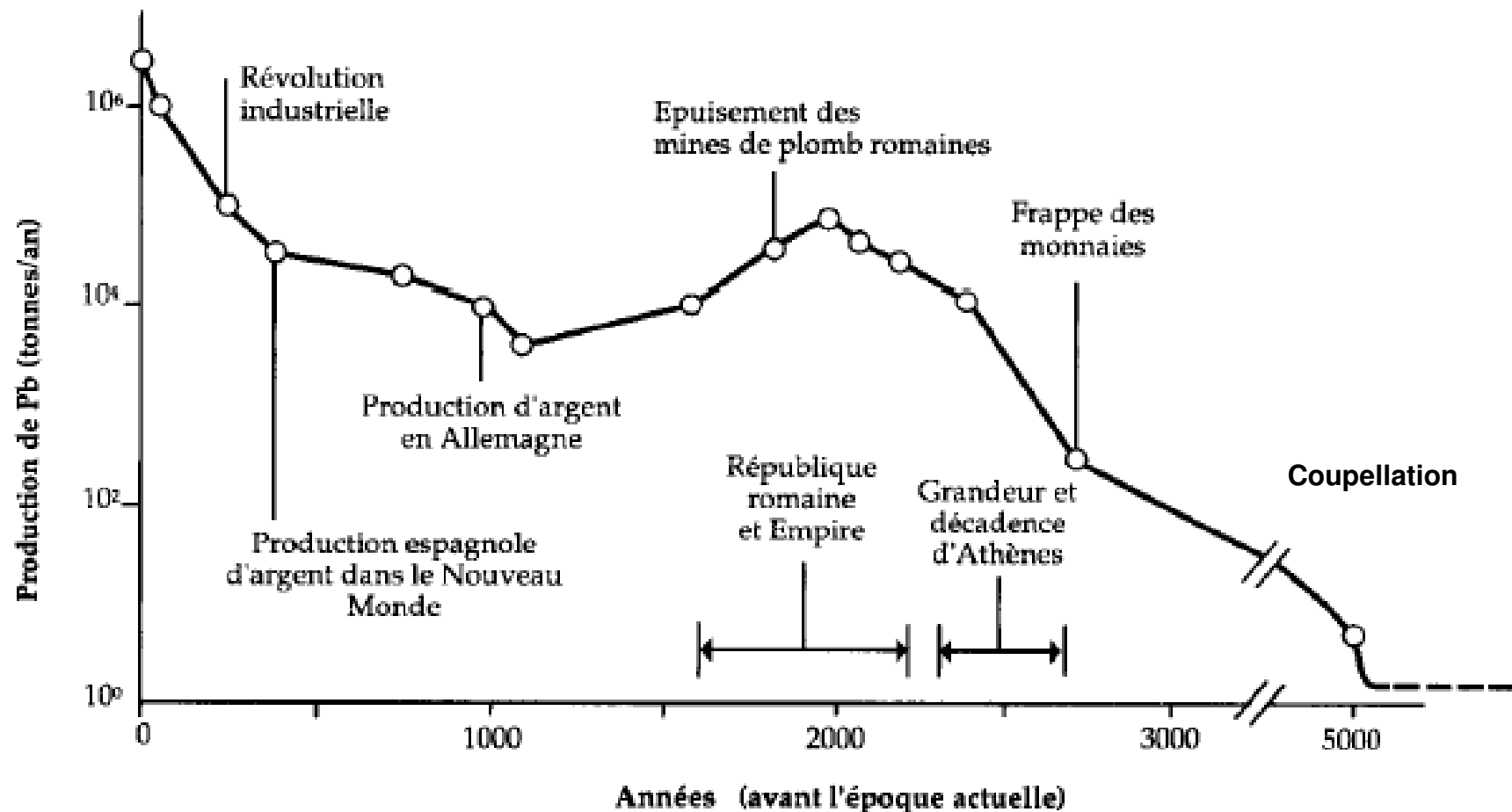
olivier.parisel@upmc.fr

<http://www.lct.jussieu.fr>

I. Initiation saturnine

た

1- Petite histoire du plomb



2. Usages et sources de contamination(s)

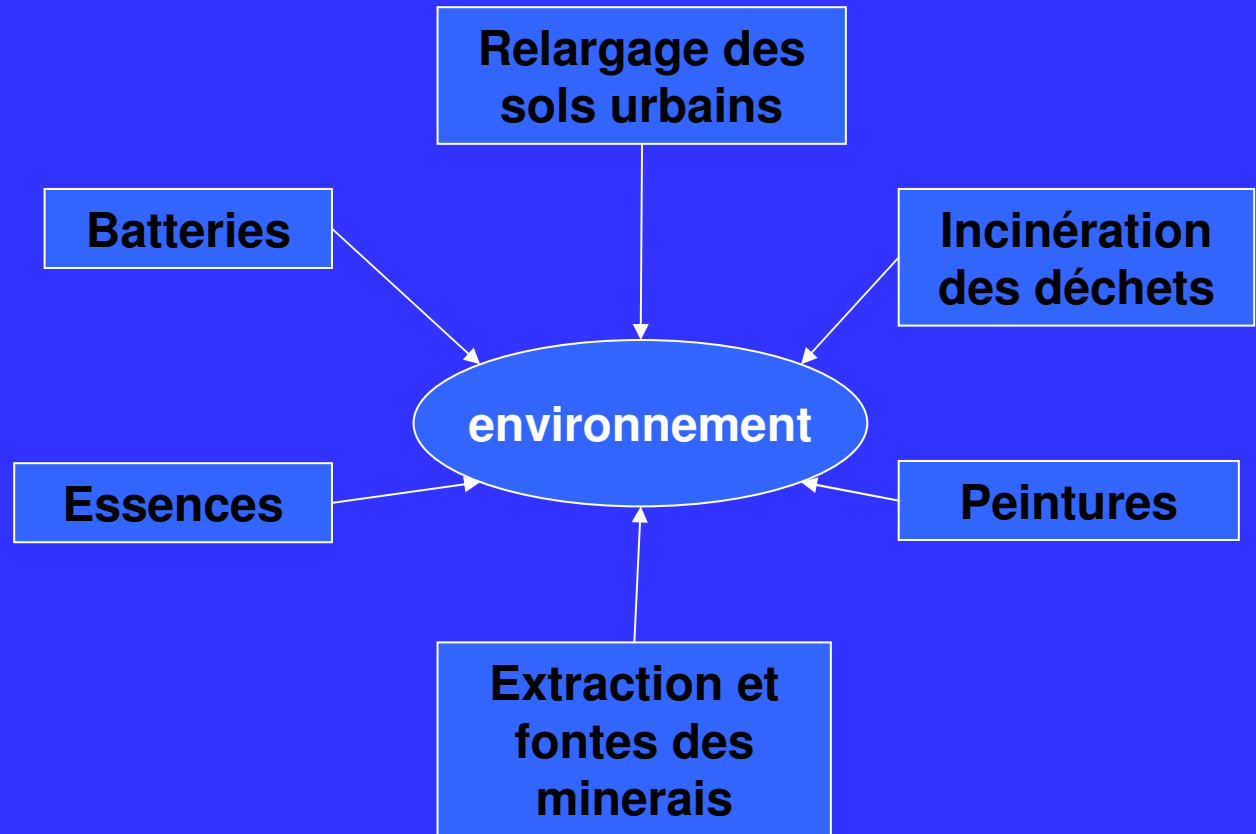
- Anciens (stabilité de Pb) : canalisations, toitures, sceaux
- Modernes : peintures, essences, chasse et pêche...
- Actuels : électronique (interdit CEE en 2006), batteries, plastiques, etc...



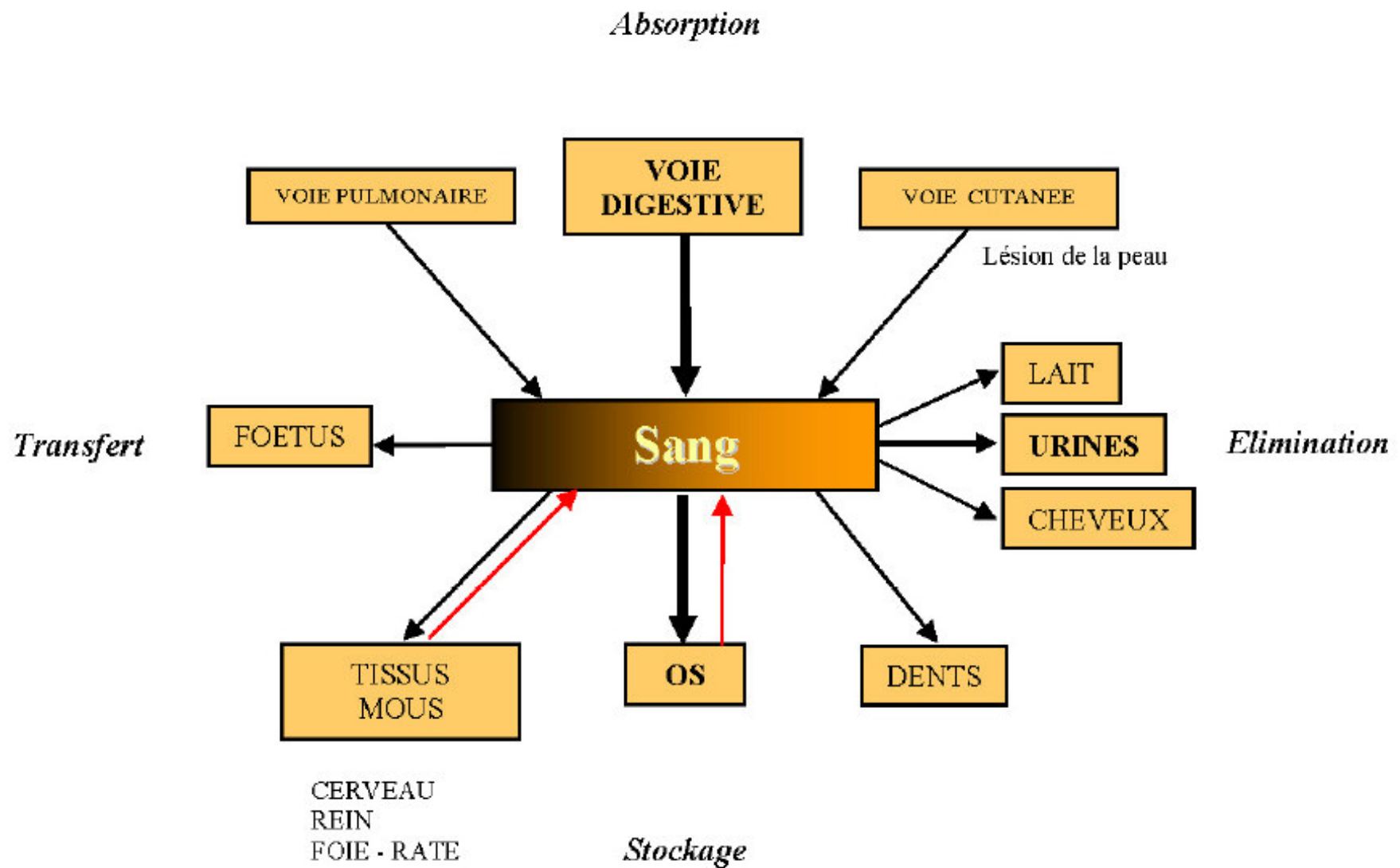
« blanc de plomb »



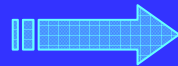
Sceau de Raymond du Puy
(vers 1118 -1159)



3. Parcours du plomb dans l'organisme

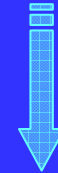


4. Conceptualisation



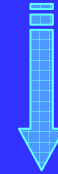
ensemble de symptômes diffus et divers
saturnisme

Données biochimiques : peu nombreuses



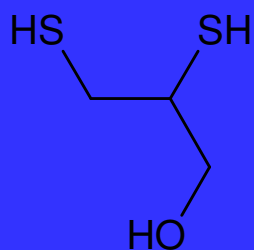
**Blocage de métalloprotéines
par substitution de cations natifs**

Données physicochimiques : très rares

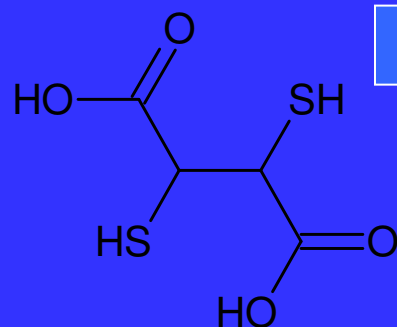


Pb²⁺ vs. Ca(II)
Pb²⁺ vs. Zn(II)

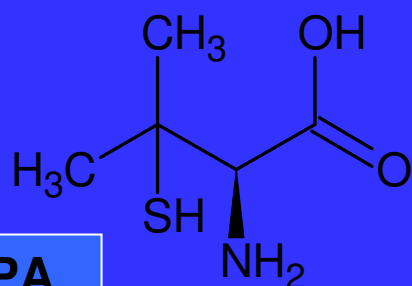
5. Décorporation (détoxification *in vivo*)



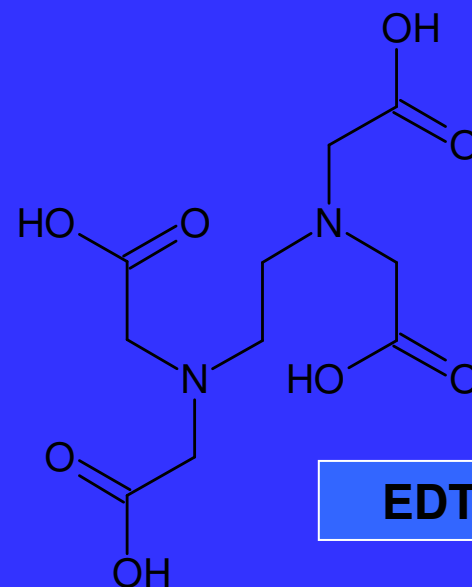
dimercaprol



DMSA



DPA



EDTA

Problèmes de sélectivité (+ redépositions) :

Pb^{2+} vs. Ca(II) , Zn(II)

Pb^{2+} vs. Cu(II) , Fe(II/III)

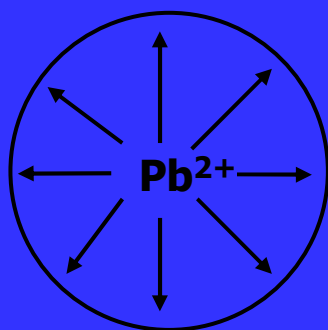
II. Physicochimie théorique de Pb^{2+}

2

1. Géométries des complexes de Pb^{2+}

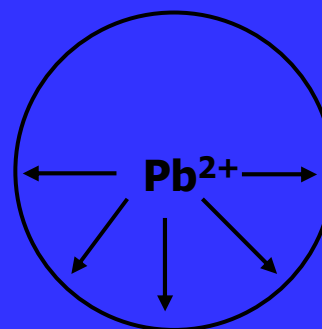


Expérimentalement, deux familles observées :



« symétrie sphérique »

Holodirigée

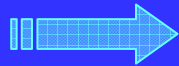


« direction privilégiée »

Hémidirigée

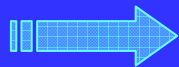
2. Trois défis pour le théoricien

[Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s² 6p⁰



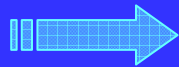
effets relativistes ?

Transition hémi/holo



caractérisation & quantification ?

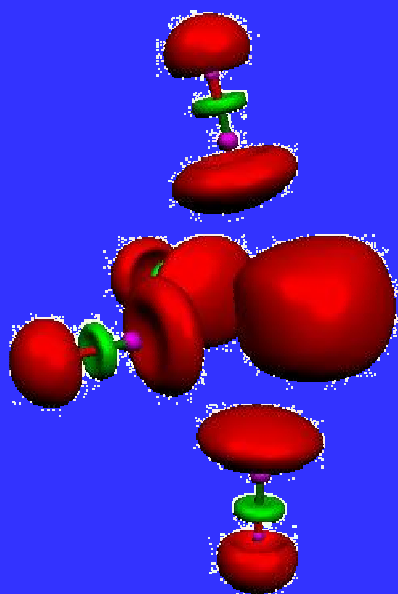
Transition hémi/holo



relation(s) avec le saturnisme ?

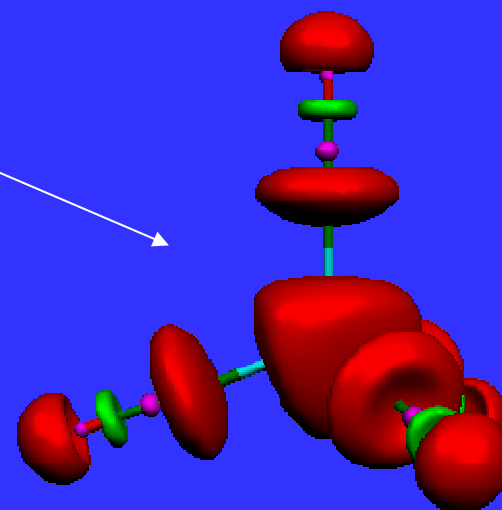
3. Caractérisation hémi/holo : e.g. $[\text{Pb}(\text{CO})_4]^{2+}$

Electron Localisation Function (Edgcombe, Savin, Silvi)



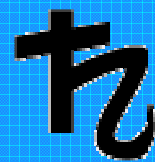
C_{2v} hémidirigé
octaèdre cis divacant
AX4E1

V(Pb)

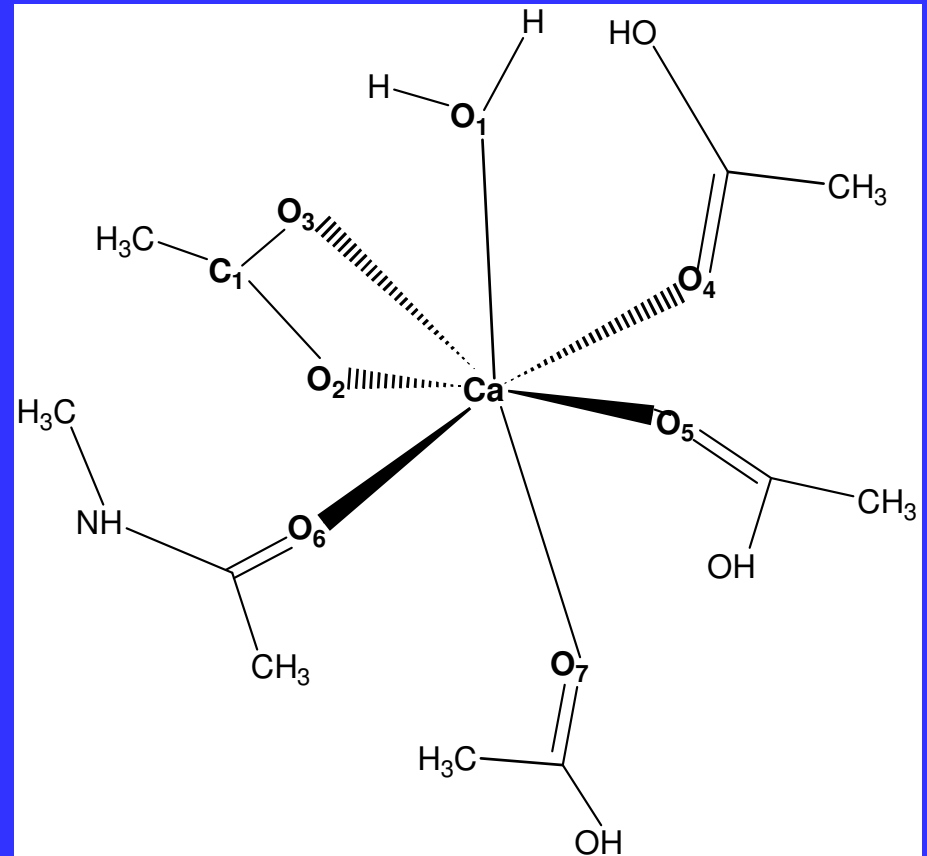
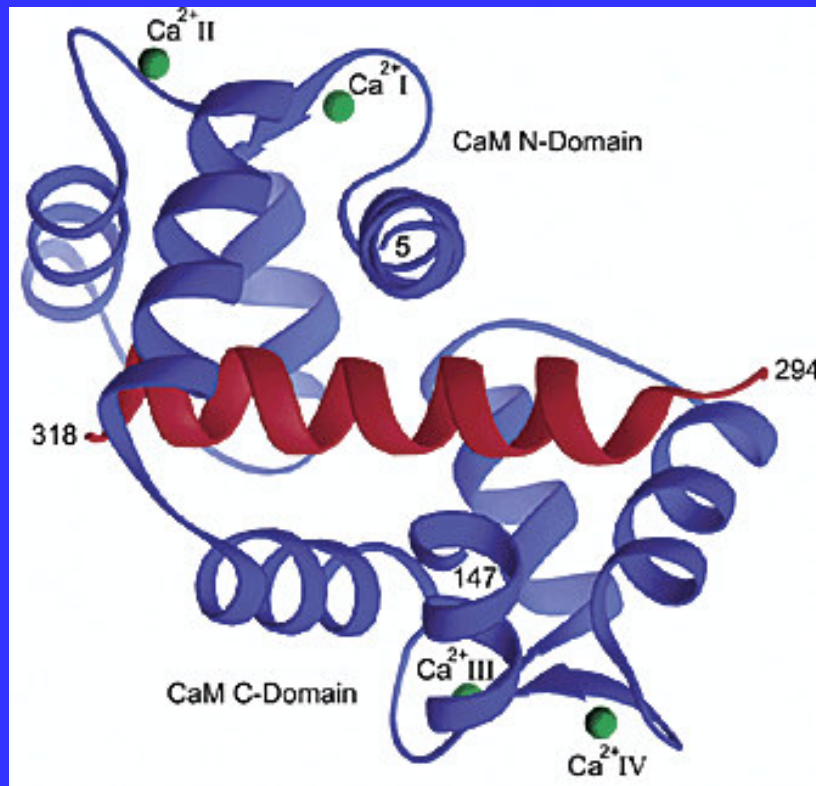


T_d holodirigé
tétraèdre
AX4

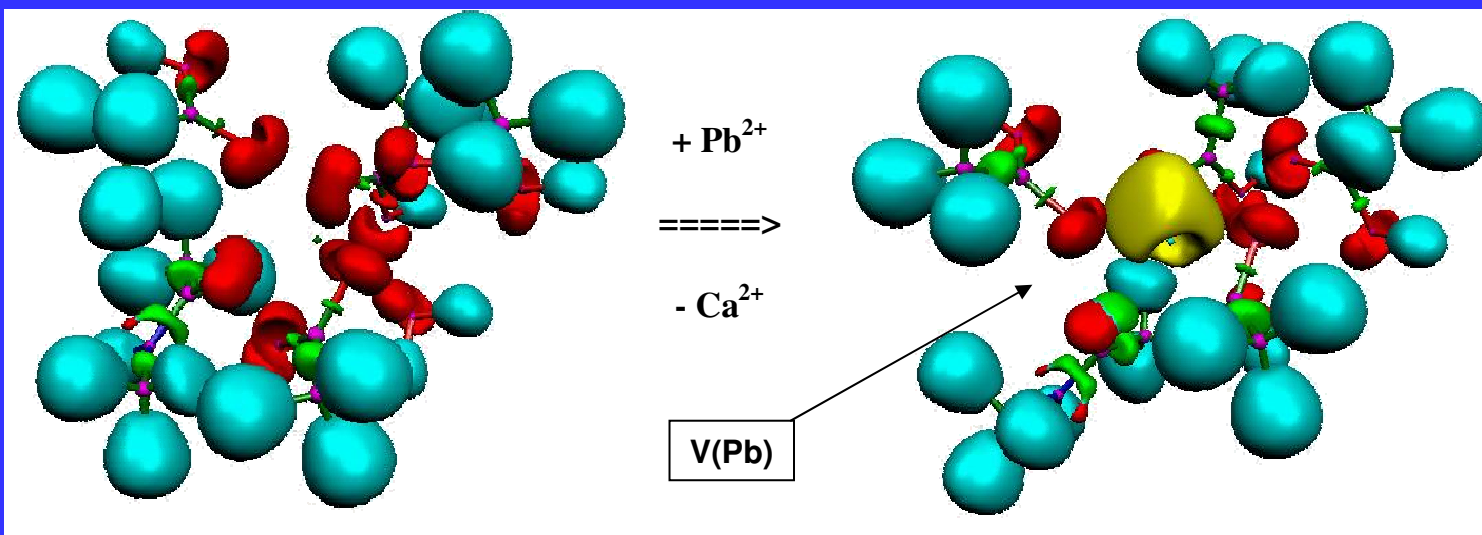
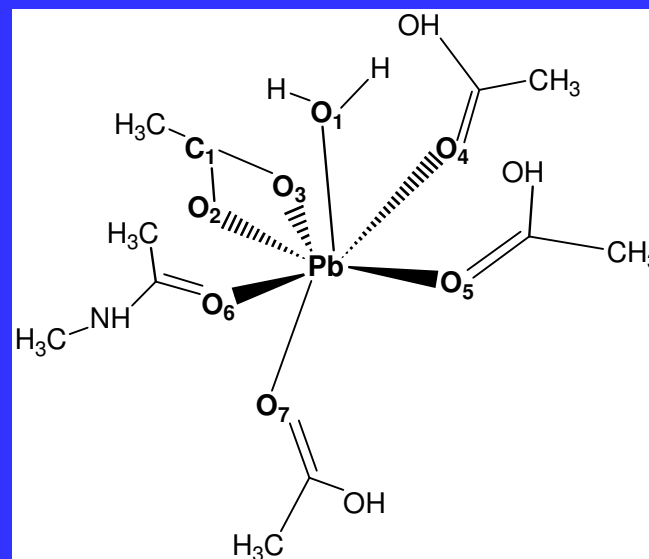
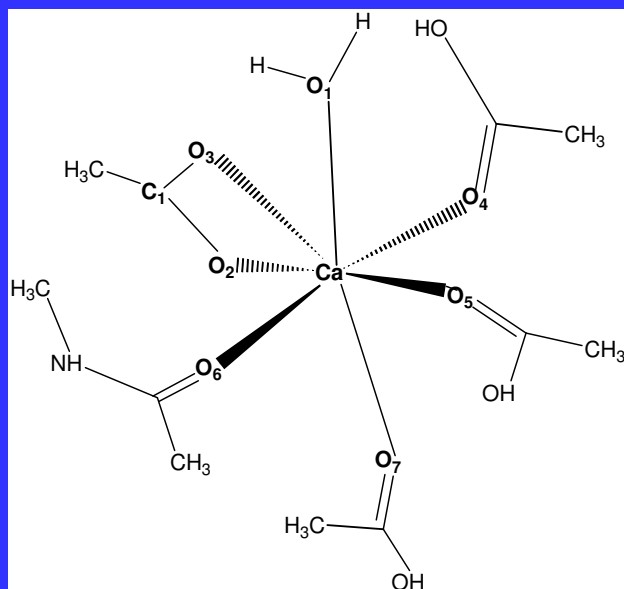
III. Modèles bioinspirés



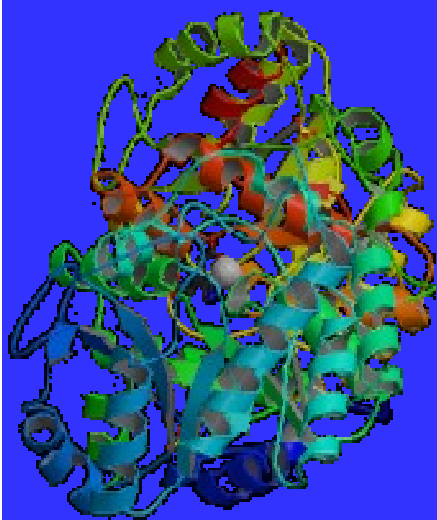
1a. Une enzyme à calcium ciblée : la calmoduline



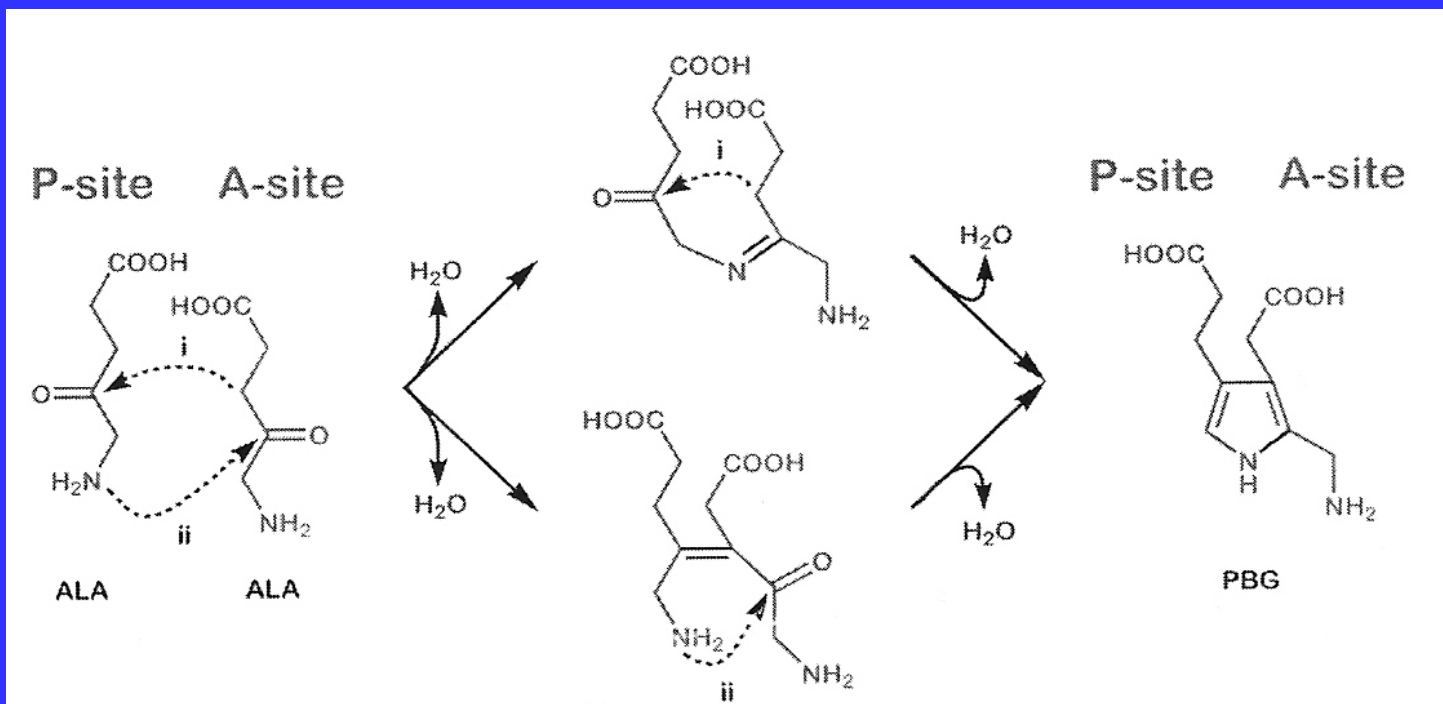
1b. Analyse ELF de la substitution



2a. Une enzyme à zinc ciblée : l'ALAD

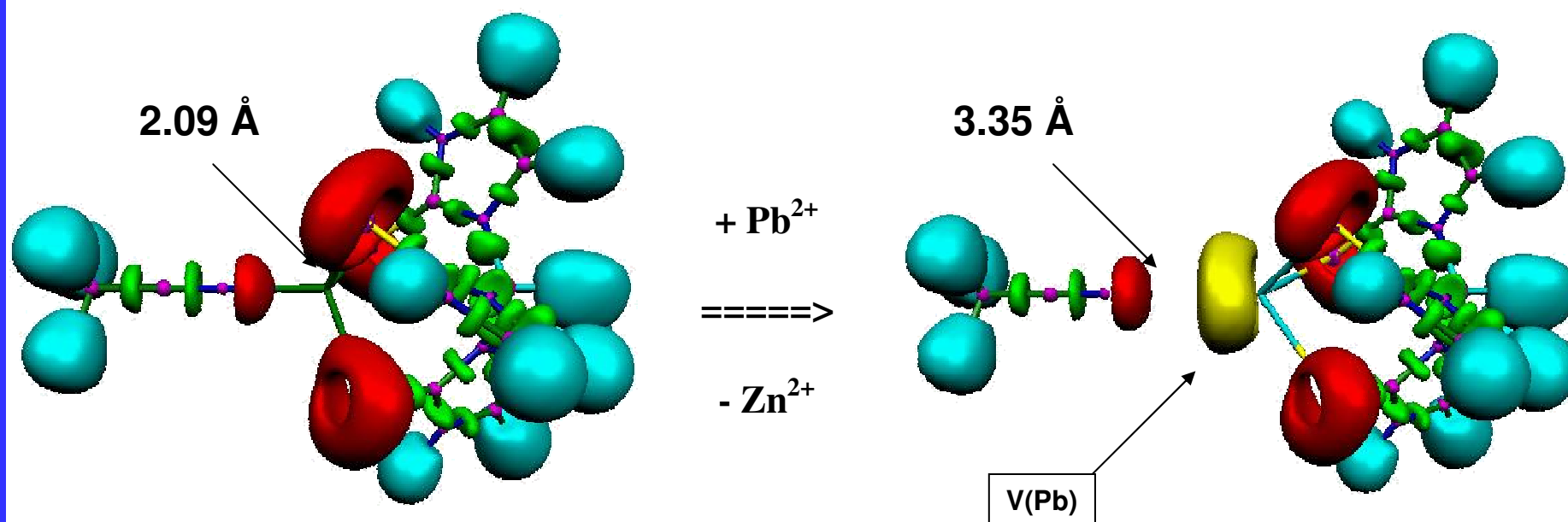


δ -amino-levulinic acid dehydratase
(porphobilinogene synthase, PBGS)

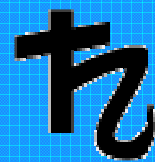


Voir : *J. Mol. Biol.*, 320, 237 (2002) & *Bioorg. Chem.*, 320 316 (2004) .

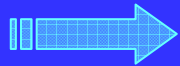
2b. Analyse ELF de la substitution



IV. Conclusions & perspectives

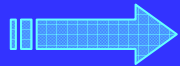


1. Modèles biologiques



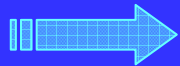
Sites à Zn^{2+} :

tétracoordination holodirigée native
==> tricoordination hémidirigée



Sites à Ca^{2+} :

haute coordination holodirigée native
==> « haute » coordination « hémidirigée »



Perturbation des sites à Ca^{2+}
Inhibition des sites à Zn^{2+}

2. Perspectives

ANR thématique « CES 2008 »



Projet SATURNIX (Paris 6, Paris 5 & Univ. Rouen)

« *Elaboration de chélatants spécifiques du cation Pb(II) utilisables contre le saturnisme : théorie, modélisation in silico, synthèse et caractérisations physicochimiques.* »

Projet « théorie/expérience » porté par la théorie (LCT)

Références bibliographiques

- "Revisiting the geometry of $nd^{10} (n+1)s^0 [M(H_2O)]^{p+}$ complexes using 4-component relativistic DFT calculations and scalar relativistic correlated CSOV energy decompositions ($M^{p+} = Cu^+, Zn^{2+}, Ag^+, Cd^{2+}, Au^+, Hg^{2+}$)."
- C. Gourlaouen, J.-P. Piquemal, T. Saue, O. Parisel,
J. Comput. Chem., 27(2), 142-156 (2006)
- "[$Pb(H_2O)]^{2+}$ and [$Pb(OH)]^+$: four-component DFT calculations, correlated scalar relativistic CSOV energy decompositions, and topological analysis."
- C. Gourlaouen, J.-P. Piquemal, O. Parisel,
J. Chem. Phys., 124(17), 174311 (2006)
- "Exploring the first hydration shell of aqueous Pb^{2+} from *ab initio* studies and first-principles molecular dynamics."
- C. Gourlaouen, H. Gérard, O. Parisel,
Chemistry, a European Journal, 12(19), 5024-5032 (2006)
- "Is a lead shield at the molecular origin of saturnism? A computational modeling experiment."
- C. Gourlaouen, O. Parisel,
Angew. Chem. Intl. Ed., 46(4), 553-556 (2007) & *Angew. Chem.*, 119(4), 559-562 (2007)

Références bibliographiques

- “Understanding lead chemistry from topological insights: the transition between holo- and hemidirected structures within the $[\text{Pb}(\text{CO})_n]^{2+}$ model series.”
C. Gourlaouen, J.-P. Piquemal, H. Gérard, O. Parisel,
Chemistry, a European Journal, 14(9), 2730-2743 (2008)
- « La toxicité du plomb au cœur des molécules. » (FR)
C. Gourlaouen, O. Parisel,
Pour la Science, 363, 82-88 (2008)
- “Competitive coordination between lead and oligoelements with respect to some therapeutic heavy-metal chelators.”
C. Gourlaouen, O. Parisel,
Int. J. Quant. Chem., 108(11), 1888-1897 (2008)
- “What can be learnt on biologically relevant systems from the topological analysis of the Electron Localization Function?”
J.-P. Piquemal, J. Pilmé, O. Parisel, H. Gérard, I. Fourré, J. Bergès, C. Gourlaouen, A. de la Lande, M.-C. van Severen, B. Silvi,
Int. J. Quant. Chem., 108(11), 1951-1969 (2008)
- “Trends in $ns^2 np^0 [M(\text{CO})]^{p+}$ complexes: from germanium to element 114 (Uuq).”
C. Gourlaouen, J.-P. Piquemal, O. Parisel,
Chem. Phys. Lett., 469 (1-3), 38-42 (2009)

Remerciements

- Christophe GOURLAOUEN (thèse LCT 2006)
- Hélène GERARD (MCU, LCT, Paris 6)
- Marie-Céline van SEVEREN (thèse en cours)
- Jean-Philip PIQUEMAL (MCU, LCT, Paris 6)