

Chimie bioinorganique

Jean-Claude Chottard* *professeur*

Note : la chimie bioinorganique a fait l'objet de deux conférences d'une grande densité de Jean-Claude Chottard, illustrées de nombreux transparents dont les auditeurs avaient reçu une copie. L'auteur a brossé un vaste tableau des systèmes bioinorganiques, des problèmes posés et des perspectives offertes, qu'il ne nous est pas possible, faute de place, de reproduire ici. On trouvera ci-dessous un plan détaillé de son intervention qui permet de situer les points importants et une bibliographie générale qui permettra au lecteur intéressé de trouver les informations utiles.

Présentation du domaine

1. Définition
2. Les métaux essentiels à la vie
3. Les ions métalliques médiateurs de la communication
4. Fonctions des métalloprotéines
 41. Transport du dioxygène
 42. Transfert d'électrons
 43. Rôles structuraux
5. Fonctions des métalloenzymes
 51. Enzymes hydrolytiques
 52. Enzymes rédox à 2 électrons
 53. Enzymes rédox à plusieurs paires d'électrons
 54. Réarrangements
6. Interactions ions métalliques-acides nucléiques
7. Transport et stockage des ions métalliques
8. Complexes métalliques en médecine

Informations utiles

1. Les avancées déterminantes dans le domaine sont liées aux données
 11. des *méthodes physiques* : spectroscopies électronique et vibrationnelles, résonances magnétiques électronique et nucléaire, spectroscopie Mössbauer, mesures magné-

tiques, mesures de potentiel redox, méthodes utilisant la diffraction et l'absorption des rayons X

12. des *méthodes de la biologie moléculaire* : expression de gènes dans des bactéries ou des levures, mutagenèse dirigée
2. La logique de la Nature conduit à sélectionner l'efficacité et non la perfection
3. Les complexes modèles, analogues synthétiques des sites métalliques naturels, peuvent avoir des buts différents : informatif, spéculatif, répliatif

Les ions régulateurs

Coordination des alcalins et alcalino-terreux

Ionophores naturels et synthétiques.

Métalloprotéines et métalloenzymes non redox

1. Zn^{II} catalyseur acide de Lewis
 11. La carboxypeptidase A, une hydrolase
 12. L'anhydrase carbonique, une lyase
 13. L'alcool déshydrogénase, une oxydoréductase
 14. Les phosphodiesterases, nucléases et transférases, ADN et ARN polymérases, transcriptase inverse
2. Ni^{II} catalyseur acide de Lewis

L'uréase, une hydratase
3. Zn^{II} régulateur de l'expression des gènes

Les doigts à zinc.
4. Mg^{II} catalyseur acide de Lewis

Les kinases
Les ribozymes, nucléases à ARN
5. Fe^{III} catalyseur acide de Lewis
 51. L'aconitase, une déshydratase-hydratase
 52. La nitrile hydratase, une lyase

Transporteurs du dioxygène

1. Hémoglobine, myoglobine.
2. Hémérythrine
3. Hémocyanine

* Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques, URA 400, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06. Tél. : 01.42.86.21.68. Fax : 01.42.86.83.87. E.mail : dmjccjcd@bisance.citi2.fr

Transfert d'électrons

1. Réduction du dioxygène et chaîne respiratoire
2. Cytochromes
3. Protéines fer-soufre

L'oxydation de l'eau en dioxygène - La photosynthèse

1. Le centre réactionnel photosynthétique
2. Essais de modélisation de la photosynthèse

Transfert d'atome d'oxygène, activation du dioxygène

1. Cytochromes P450

11. Monoxygénases à cytochrome P450
12. Cycle catalytique, complexes modèles
13. Quelques réactions catalysées par les cytochromes P450, hydroxylation et époxydation

2. Protéines à fer et cuivre dinucléaires

21. Fer dinucléaire oxo et carboxylato. Ribonucléotide réductase - Méthane monoxygénase
22. Cuivre dinucléaire. Tyrosinase

3. Dioxygénases

31. Catéchol dioxygénases
32. Lipoxygénases

4. Oxotransférases à Molybdène

- Xanthine et sulfite oxydases
Comparaison fer-molybdène pour le transfert d'oxygène

5. Cytochrome c oxydase

Transformations de l'anion superoxyde, de l'eau oxygénée et des hydroperoxydes

1. Superoxyde dismutases (SOD) à Cu-Zn, Fe, Mn

Mécanisme d'action de la SOD CuZn

2. Peroxydases et catalases à hème

Transfert de groupe

Enzymes à coenzyme B₁₂

Transport et stockage des ions métalliques

1. Fer

Sidérophores, hydroxamates et catéchols. Transferrine et Ferritine

2. Cuivre

Céruleplasmine, albumine

3. Cadmium, Plomb...

Metallothionéines

Complexes métalliques en médecine

1. Platine, « cisplatine » et dérivés

Médicament antitumoral. Interaction avec l'ADN, induction de l'apoptose

2. Or, Auranofin

Médicament antiarthritique

3. Technétium, cardiolyte

Imagerie médicale

Des défis et des perspectives

1. Des défis

Défis de compréhension : système photosynthétique (rôle du manganèse dans le photosystème II), cytochrome oxydase, nitrogénase à MoFe et oxotransférases à molybdène, enzymes à nickel (hydrogénases, méthanogènes, uréase), fixation et stockage des ions en milieu vivant..

2. Des perspectives

21. Catalyse d'oxydation en chimie fine
22. Synthèse de métabolites en pharmacologie et toxicologie
23. Détergence, dégradation de la lignine et de polluants aromatiques
24. Développement de systèmes biologiques modifiés
25. Contrôle, transport et fixation des ions métalliques
26. Nucléases artificielles
27. Complexes métalliques comme médicaments

...

Références

- Les notions et informations correspondant à l'esprit de l'« école » peuvent être trouvées dans trois ouvrages de référence :
- Lippard S.J., Berg J.M., *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science, Books, **1994**.
 - Cowan J.A., *Inorganic Biochemistry, an introduction*, VCH Publishers Inc, **1993**.
 - Kaim W., Schwederski B., *Bioinorganic Chemistry, Inorganic elements in the chemistry of life. An introduction and guide*, Wiley, **1994**.

A ceux-ci peuvent être ajoutés :

- Frausto da Silva J., Williams R.J.P., *The Biological Chemistry of the Elements*, Clarendon Press, Oxford, **1991**.
- Bertini I., Gray H.B., Lippard S.J., Valentine J.S., *Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1994**.

Pour apprécier succinctement l'évolution du domaine, on peut comparer :

- Williams R.J.P., « Les métaux de la vie », *La Recherche*, **1973**, 35, p. 529.
- Numéro spécial *Journal of Chemical Education*, « Bioinorganic chemistry, state-of-the-art », **1985**, 62 (11), 916
- Numéro spécial *Science*, « Bioinorganic chemistry », **1993**, 261.