

Peptides et pseudo-peptides bio-inspirés pour la détoxification des métaux.

Pascale DELANGLE,

1. Univ. Grenoble Alpes, INAC-SCIB, F-38000 Grenoble, France

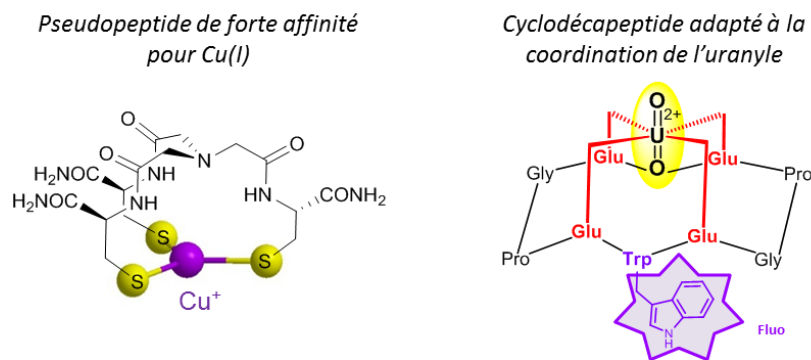
2. CEA, INAC-SCIB, Reconnaissance Ionique et Chimie de Coordination, F-38000 Grenoble, France

Les surcharges en métaux sont présentes dans de nombreuses pathologies et intoxications par des métaux toxiques. Des agents chélateurs visant à promouvoir l'élimination du métal sont en général proposés pour traiter ces surcharges. Cependant les composés actuels peuvent s'avérer peu efficaces ou peu sélectifs du métal visé, ce qui entraîne des effets secondaires importants sur les personnes traitées. Nous proposons de nous inspirer des sites de liaisons des ions métalliques naturellement présents dans les protéines pour mettre au point des chélateurs de métaux sélectifs pour traiter ces surcharges.

Les peptides sont des composés prometteurs puisqu'ils sont construits à partir des mêmes briques élémentaires que les protéines. Leur métabolisation conduit donc à des produits non toxiques. De plus, ils peuvent constituer d'excellents modèles des sites biologiques. Ils permettent donc non seulement de comprendre les interactions entre les ions métalliques et leurs cibles biologiques mais sont aussi de bons candidats pour la mise au point de chélateurs solubles dans l'eau pour des applications médicales.

Nous nous sommes intéressés à deux familles d'éléments différents et avons développé des chélateurs dérivés de peptides adaptés aux propriétés de coordination de ces ions *in vivo*. Notre première cible est la maladie de Wilson, qui est une maladie génétique due à un dérèglement de l'homéostasie du cuivre chez l'homme. Dans cette maladie orpheline, le transport du cuivre est perturbé dans les cellules hépatiques, ce qui induit une accumulation de cuivre dans le foie et des dommages cellulaires irréversibles. Le cuivre intracellulaire en excès étant au degré d'oxydation +I, nous avons mis au point des chélateurs soufrés, spécifiques du Cu(I) et ciblés vers les cellules hépatiques.

Notre seconde cible est l'intoxication avec des actinides et en particulier l'uranium qui est utilisé par l'industrie nucléaire civile et militaire. Les propriétés chimiques de l'uranyle sont totalement différentes de celles du cuivre puisque l'uranyle, UO_2^{2+} , présent en milieu biologique est un dioxo cation très dur. Des peptides portant des groupes oxygénés inspirés des protéines identifiées dans la chélation de l'uranyle *in vivo* ont donc été développés.



La spéciation des complexes métalliques formés avec ces chélateurs bio-inspirés sera discutée ainsi que l'affinité et la sélectivité de ces composés vis-à-vis de leur métal cible. Les propriétés *in vivo* des composés les plus avancés seront également présentées.