

## AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

**Monsieur Ioannis KANAVOS**

Candidat au Doctorat de Chimie,  
de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour

Soutiendra publiquement sa thèse intitulée :  
*Arylation de sélénobiomolécules par des composés d'or cyclométallés*

Dirigée par Madame LUISA RONGA et Monsieur RYSZARD LOBINSKI

le 9 février 2026 à 9h30

Lieu : IPREM, Technopole Helioparc, 2 avenue Pierre Angot, 64053, Pau Cedex 9

Salle : Amphithéâtre IPREM 1

### Composition du jury :

|                                                          |                                          |                       |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------|
| Mme Luisa RONGA, Maître de conférences HDR               | Université de Pau et des Pays de l'Adour | Directrice de thèse   |
| M. Ryszard LOBINSKI, Directeur de recherche CNRS         | Université de Pau et des Pays de l'Adour | Co-directeur de thèse |
| M. Salih BEKIR, Professeur                               | Université Hacettepe                     | Rapporteur            |
| M. Hongzhe SUN, Professeur                               | Université de Hong Kong                  | Rapporteur            |
| M. Raphael ENOQUE FERRAZ DE PAIVA, Maître de conférences | Université Autonome de Barcelone         | Examineur             |
| Mme Joanna SZPUNAR, Ingénieur de recherche CNRS HDR      | Université de Pau et des Pays de l'Adour | Examinatrice          |

**Mots-clés :** Complexes d'or(III) cyclométallés, Arylation, Sélénocystéine, Glutathion peroxydase, LC-MS, Biologie redox

**Résumé :**

Les complexes d'or(III) cyclométallés ont été évalués pour leur capacité à promouvoir des réactions de couplage chimiosélectif C-Se dans des conditions biocompatibles. Une bibliothèque de quatre composés d'Au(III) cyclométallés, intégrant des ligands benzyropyridine ou phénylpyridine, s'est révélée capable de médier efficacement l'arylation de substrats contenant du sélénium. Nous avons d'abord établi la préférence de ces composés pour la Sec par rapport à la Cys dans des modèles de petites molécules et de peptides, fournissant ainsi une base mécanistique à leur réactivité sélective envers la Sec. Ensuite, grâce à la spectrométrie de masse, nous avons confirmé la modification directe de la Sec dans la GPx1, reliant le mécanisme moléculaire à l'inhibition fonctionnelle et aux conséquences cellulaires. Le projet est structuré en trois niveaux expérimentaux de complexité moléculaire croissante. Premièrement, la réactivité du panel de complexes d'Au(III) a été testée sur de petites molécules afin d'établir leur réactivité intrinsèque et leur chimiosélectivité envers les nucléophiles du sélénium par rapport à ceux du soufre. Leurs différentes capacités à arylater le disélénure de diphényle, le disulfure de diphényle et la sélénocystéine ont été évaluées par RMN et LC-MS, révélant une nette préférence pour Se plutôt que S. Des calculs DFT ont permis de proposer un mécanisme impliquant une élimination réductrice de l'or et un réarrangement des ligands comme étapes clés du couplage C-Se en milieu aqueux. Dans la seconde partie, nous avons étendu l'étude à des cibles peptidiques biologiquement pertinentes contenant des résidus de sélénocystéine et/ou de cystéine. La réactivité des quatre composés d'Au(III) a été examinée par LC-MS/MS sur plusieurs modèles de sélénopeptides : la vasopressine et son analogue disélénure, le fragment C-terminal de la thioredoxine réductase et des peptides mimant les sites catalytiques des GPx. Ces systèmes ont permis de mettre en évidence la Sec comme principal site d'arylation et d'évaluer la réactivité préférentielle, inter- et intramoléculaire, de la Sec par rapport à la Cys. Les composés d'or(III) cyclométallés ont également inhibé l'activité de type GPx des mimétiques de GPx, les métallacycles à six chaînons se révélant des inhibiteurs plus puissants que ceux à cinq chaînons. Ces systèmes ont ainsi constitué un pont entre la chimie modèle et les macromolécules biologiques. Enfin, nous avons testé si la sélectivité pour la Sec se traduisait par une inhibition des sélénoprotéines, en particulier des glutathion peroxydases. Les métallacycles se sont avérés de puissants inhibiteurs de la GPx1, les études LC-MS/MS identifiant Sec51 comme principal site d'arylation de la GPx1. Nous avons également démontré que cette chimiosélectivité pouvait être transposée dans un contexte intracellulaire. Dans l'ensemble, ce travail présente une vision cohérente de l'arylation du sélénium médiée par l'Au(III), allant des petites molécules jusqu'aux protéines natives. Les analyses LC-MS, RMN, DFT et les essais biologiques fournissent une compréhension intégrée des relations structure-réactivité, du mécanisme et des conséquences biologiques. Au-delà de l'éclairage mécanistique, cette étude révèle les glutathion peroxydases comme cibles moléculaires clés des composés d'Au(III) cyclométallés et jette les bases de la conception de métallomédicaments ciblant sélectivement la Sec, une approche au potentiel encore largement inexploité en thérapie anticancéreuse.