

## AVIS DE SOUTENANCE DE THÈSE

**Monsieur Mikel BERNABEU DE MARIA**

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

Soutiendra publiquement sa thèse intitulée :

*Études par spectrométrie de masse des interactions des thiols et des sélénoles avec les composés à base de mercure et d'or*

Dirigée par Monsieur RYSZARD LOBINSKI et Madame LUISA RONGA

le 15 décembre 2023 à 14h00

Lieu : IPREM Technopôle Helioparc, 2 Av. du Président Pierre Angot, 64053 Pau Cedex 9

Salle : Amphithéâtre

### Composition du jury :

M. RYSZARD LOBINSKI, Directeur de recherche CNRS	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Directeur de thèse
Mme Luisa RONGA, Maître de conférences	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Co-directrice de thèse
M. Luca SALASSA, Professeur	Universidad del Pais Vasco	Rapporteur
M. Oscar PALACIOS, Professeur	Universitat Autònoma de Barcelona	Rapporteur
M. Luigi MESSORI, Professeur	Università degli Studi di Firenze	Examineur
Mme Sandra MOUNICOU, Directeur de recherche CNRS	Université de Pau et des Pays de l'Adour	Examinatrice

## Résumé :

Le groupe sélénoyl (-SeH) de la sélénocystéine (SeCys), analogue de la cystéine (Cys), est souvent considéré comme une cible potentielle des métaux toxiques, comme le mercure (Hg), et des métallo-médicaments, comme l'or. Bien que le soufre (S) et le sélénium (Se) appartiennent au groupe des chalcogènes (16), le groupe -SeH de la SeCys présente une réactivité plus douce et une nucléophilie supérieure par rapport au groupe thiol (-SH) de la Cys. Cela en fait la cible principale des ions métalliques toxiques tels que le  $Hg^{2+}$  et le  $MeHg^+$  ou des composés thérapeutiques comme l'auranofine, approuvé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et en essais cliniques pour les cancers. Malgré de nombreuses études montrant l'importance biologique du sélénium et ses interactions avec les métaux toxiques et thérapeutiques, il existe très peu de preuves moléculaires des i.) sites de liaison dans les biomolécules et ii.) d'analyse comparative de la réactivité entre les molécules contenant de la Cys et de la SeCys vis-à-vis des composés métalliques. Cette thèse porte sur l'étude de la réactivité des composés  $Hg(I)$ ,  $Hg(II)$  et  $Au(I)$  avec des biomolécules contenant de la Cys et de la SeCys, grâce à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem par ionisation électrospray (LC-ESI MS/MS), dans le but de fournir des informations sur les sites préférentiels de liaison des métaux et les adduits. Ce manuscrit de thèse se compose de quatre parties. Dans la première partie, la réactivité de plusieurs thiols de faible poids moléculaire envers le méthylmercure a été étudiée, et une méthodologie basée sur la LC-ESI MS/MS a été développée pour analyser leurs complexes, appliquée ensuite à des échantillons d'algues. La deuxième partie explore la réactivité comparative de la vasopressine, une hormone nonapeptidique, et de ses analogues diséléniure et sélénylsulfure vis-à-vis du  $MeHgCl$  et des chlorures de  $Hg(II)$  et  $Hg(I)$ . Les adduits Hg-peptide obtenus ont été caractérisés, et leur abondance relative dans le milieu réactionnel a été évaluée. Le remplacement de la Cys par la SeCys dans la vasopressine augmente la réactivité envers le méthylmercure, formant principalement des structures à pont -Se/S-Hg-Se- (identifiées par MS/MS) et provoquant la déméthylation du méthylmercure. Dans les expériences de compétitivité, le  $MeHgCl$  réagit de manière préférentielle avec l'analogue diséléniure plutôt qu'avec la vasopressine, montrant même la capacité du peptide diséléniure à libérer le  $MeHg$  lié au soufre dans la vasopressine. La troisième partie étudie la réactivité du  $MeHgCl$  avec des molécules biologiquement pertinentes, telles que le peptide dérivé du site actif C-terminal de la Thiorédoxine Réductase (TrxR), contenant un motif Cys-SeCys, et la Glutathione Peroxidase (Gpx), une sélénoprotéine de 22 kDa contenant une SeCys et 5 résidus de Cys. Il est démontré que la SeCys joue un rôle privilégié dans la liaison avec  $MeHg^+$ . Enfin, la dernière partie se penche sur la réactivité de la Thiorédoxine (Trx), une composante du système Trx impliquée dans la régulation redox cellulaire, vis-à-vis de l'auranofine et de deux complexes potentiels d'or(I) anticancéreux à base de carbène N-hétérocyclique. L'approche ESI MS/MS est complétée par l'électrophorèse capillaire (CE) couplée à la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) pour évaluer l'étendue de la métallation des protéines induites par les trois composés  $Au(I)$ . En conclusion, la spectrométrie de masse est une technique puissante pour l'étude de la métallation des peptides et des protéines. Ce travail de thèse a permis d'obtenir une meilleure compréhension du rôle des sélénobiomolécules dans le mécanisme d'activité thérapeutique ou toxique des composés métalliques.