Chimie bioinorganique et chémobiologie inorganique : complexes métalliques en contexte cellulaire

Histoire, enjeux et exemple de complexes de manganèse antioxydants, de la conception à l'étude en milieux biologiques

Clotilde POLICAR

Résumé La chimie bioinorganique s'intéresse aux systèmes métalliques dans les environnements biologiques, avec le double objectif de mieux comprendre ces systèmes naturels et d'exploiter les solutions développées au cours de l'évolution pour concevoir de nouvelles applications industrielles ou thérapeutiques. Très liée à la métallomique, elle pose les principes fondamentaux d'études des systèmes métalliques dans le vivant : cela met en jeu des questions complexes qui permettent une mise en perspective féconde.
En effet, les systèmes biologiques peuvent être source d'inspiration. Des complexes de bas poids moléculaires reproduisant l'activité des superoxyde dismutases (SOD), dits « mimes de SOD », peuvent ainsi être développés comme antioxydants. Pour les tester en contexte cellulaire, il faut perturber suffisamment les cellules pour enregistrer un effet, mais pas trop pour pouvoir induire, avec ces mimes de SOD, un retour à la normale. Sur des cellules de l'épithélium intestinal, l'inflammation induite par du lipopolysaccharide bactérien (LPS) est médiée par le stress oxydant qui intervient aux temps courts (15 minutes). La co-incubation de mimes de SOD avec le LPS permet de limiter les effets, à la fois le stress oxydant aux temps courts et les modifications du protéome aux temps plus longs (6 heures). Ces considérations visent à illustrer l'étendue de la chémobiologie inorganique, de la mise en perspective des concepts fondamentaux aux applications potentielles.
Mots-clés **Chimie bioinorganique, chémobiologie inorganique, antioxydants, essais cellulaires, stress oxydant, contrôle du potentiel redox.**

Abstract **Bioinorganic chemistry and inorganic chemical biology: metal complexes in a cellular context. History, issues and example of manganese antioxidant complexes, from design to study in a biological environment**
Bioinorganic chemistry focuses on metallic systems in biological environments, with the dual aim of better understanding these natural systems and exploiting the solutions developed during evolution to design new industrial or therapeutic applications. Closely related to metallomics, it lays down the fundamental principles for studying metal systems in living organisms, raising complex questions that provide a fruitful perspective.
Indeed, biological systems can be a source of inspiration: to design antioxidant molecules, low molecular weight complexes reproducing the activity of superoxide dismutases (SOD), commonly called "SOD mimics", can be designed. To test them in a cellular context, the cells must be disrupted enough to record an effect, but not too much to allow a return to normal in the presence of these mimics. Intestinal epithelial cells can be challenged using lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation, which is mediated by oxidative stress, shown to occur in the short term (15 minutes). Co-incubation of SOD mimics with LPS limits both the effects of short-term oxidative stress and changes in the proteome over longer periods (6 hours). These considerations aim to illustrate the scope of inorganic chemobiology, from fundamental concepts to potential applications.
Keywords **Bioinorganic chemistry, inorganic chemical biology, antioxidants, cell assay, oxidative stress, control of redox potential.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.506.01

Quand on parle de *chimie du vivant*, on pense *sucres*, *protéines*, *lipides*, *acide désoxyribonucléique (ADN)*, *vitamines*… et on oublie souvent l'importance des cations métalliques. Ils constituent un paradoxe car ils sont à la fois toxiques et indispensables à la vie. Présents en toutes petites quantités, classés dans les oligoéléments, ils interviennent dans les processus les plus essentiels du vivant : la nature les a sélectionnés pour les mettre au cœur de la vie. S'ils sont utilisés depuis des siècles comme médicaments, la découverte de leur rôle naturel date de la fin du XIXe siècle (pour un aperçu plus complet de ces aspects historiques, voir [1]).

La chimie bioinorganique : une chimère féconde

La chimie bioinorganique vise à comprendre et à maitriser les molécules inorganiques au sein du vivant, qu'elles soient endogènes (métalloprotéines par exemple) ou exogènes (métallodrogues par exemple). Il s'agit, d'une part, d'expliquer le mode de fonctionnement de ces molécules et, d'autre part, de préparer des composés synthétiques présentant une activité biologique. Ces composés peuvent être des systèmes sans équivalent endogène mais susceptibles de jouer un rôle en milieu biologique (comme le cis-Pt ou les agents de contraste)

Jules Raulin. Photographie de la promotion de 1857, École normale supérieure. Sciences. Sciences physiques et naturelles. 1860. Bibliothèque Ulm-LSH, PHO D/1/1/4. Version numérisée dans Lucienne, https://lucienne.ens.psl.eu/s/lucienne/item/57114

ou être inspirés de molécules biologiques et reproduire une activité présentant un intérêt industriel ou thérapeutique (on les dira alors bioinspirés [2-4]).

Des cations métalliques comme ceux du zinc, du fer, du magnésium, du mercure ou de l'or sont utilisés dans la pharmacopée depuis des siècles. Cependant, la reconnaissance d'un rôle physiologique endogène pour les espèces inorganiques est beaucoup plus récente. Il faut ainsi attendre la fin du XIXe siècle pour que le fer soit identifié comme un métal essentiel à la vie, parce que présent au cœur de l'hémoglobine. Il a été difficile de concevoir les métaux comme des constituants endogènes du monde vivant. En effet, alors que la chimie organique, ou chimie des corps organisés, est étymologiquement celle de la matière issue du vivant, la chimie inorganique (ou minérale) est celle de l'inanimé. Jules Raulin, collaborateur de Louis Pasteur à l'École normale supérieure (ENS) et travaillant sur les milieux minimaux pour la croissance des microorganismes, montre en 1869 que les ions Zn(II) sont indispensables à la croissance d'*Aspergillus niger* : l'idée qu'un cation métallique est essentiel à la vie émerge ainsi. L'importance de cette découverte est reconnue immédiatement par les physiologistes des plantes et les bactériologistes du XIXe siècle, mais négligée par les nutrionnistes animaux. Et ce n'est qu'à partir du second quart du XXe siècle que l'essentialité des cations métalliques chez les organismes vivants en général, et chez l'homme en particulier, est envisagée comme une question sensée et qu'elle est progressivement établie pour différents cations et pour différentes espèces (pour plus de détails et les références originales de ces travaux, voir [1]).

Une fois l'implication d'entités inorganiques endogènes ou exogènes mise en évidence, il fallait comprendre comment fonctionnent ces entités : un nouveau champ du savoir allait pouvoir se constituer. La chimie bioinorganique est ainsi née au confluent de la chimie inorganique, de la chimie physique, de la biochimie et de la biophysique dans le courant de la décennie 1970. S'il y avait auparavant des références à des complexes d'intérêt biologique, elles se systématisent alors pour peu à peu s'organiser en un thème de recherche indépendant. La chimie bioinorganique est indiscutablement une discipline à part entière à partir de 1983, date de la première session de l'ICBIC (International Conference in Biological Inorganic Chemistry), et en 1995 est fondée une société savante qui lui est propre : la SBIC (Society of Biological Inorganic Chemistry)(1) [1]. Il faut noter qu'il y a eu des structurations locales à la période où la SBIC a vu le jour, et notamment le réseau SAMBAS (Sites Actifs Métalliques en Biologie et Analogues Synthétiques) en France, fondé en 1987, et qui prendra diverses formes pour devenir le FrenchBIC(2) en 2015 [1]. Il est amusant de noter qu'après la naissance de la discipline à l'ENS avec Jules Raulin, on retrouve à l'ENS au début des années 1980 un certain nombre de ceux qui compteront pour structurer ce champ et qui essaimeront en France – on pense à Isabelle Artaud, Jean-Claude Chottard, Marc Fontecave, Jean-Pierre Mahy, Daniel Mansuy ou Marius Réglier.

Un corpus pluridisciplinaire pour une chimie inventive

L'étude des métallobiomolécules est le lieu d'un partage des compétences entre biochimistes, biophysiciens, chimistes, physico-chimistes, inorganiciens et, plus récemment, biologistes cellulaires et chimistes théoriciens. La chimie, par ses formalismes et ses outils d'étude des relations structures-propriétés et des phénomènes dynamiques, est ici incontournable. En retour, elle a beaucoup à gagner à l'étude de ces systèmes, la nature constituant un réservoir sans cesse renouvelé de défis et d'idées pour le chimiste [1,5]. Une des contributions de la chimie passe par la synthèse et l'étude de complexes de métaux de transition à activité biologique. Deux types de démarches, non exclusives, se distinguent ici [1,2,4].

Une première démarche peut être dite *informative* : il s'agit de mieux décrire et mieux comprendre les métallobiomolécules et leurs mécanismes d'action. L'étude de systèmes artificiels « simplifiés », en d'autres termes des complexes métalliques de bas poids moléculaire, présente un intérêt parce qu'ils sont susceptibles de variations synthétiques systématiques plus aisées que les métallobiomolécules. On peut ainsi identifier des signatures spectrales qui peuvent ensuite être retrouvées dans les systèmes naturels. Contrairement aux métalloprotéines, ils sont de plus manipulables en solvants organiques, qui restent fluides à des températures plus basses que l'eau, ce qui permet la caractérisation d'espèces fugaces (adduits métal-peroxyde par exemple).

Souvent, dans les métallobiomolécules, les cations métalliques se trouvent dans un environnement non usuel imposé par la matrice protéique. Il peut s'agir d'une coordinence basse, difficilement accessible dans des systèmes de petite taille et non contraints, où le solvant viendra souvent compléter la sphère de coordination. Il peut s'agir aussi d'une géométrie distordue, c'est-à-dire non contrôlée par la configuration d^n du cation métallique et induisant des propriétés

inhabituelles (signatures spectrales, potentiel redox, inertie/labilité substitutionnelle…). Les écarts à la géométrie idéale de ces structures s'accompagnent d'une déstabilisation qui est responsable de la réactivité du site : on parle d'état entatique [1,6-11]. Reproduire de tels environnements distordus et activés en concevant des ligands contraints est un défi pour le chimiste [6,7,9,10,12].

Les activités des métalloenzymes (comme celles des enzymes en général) sont souvent à forte valeur ajoutée (fonctionnalisation d'alcanes [13], production d'hydrogène et d'oxygène, réduction du CO_2 [14], conversions d'énergie [15], contrôle du stress oxydant [16-18], etc.) et le chimiste peut y trouver une source d'inspiration [2,14] pour concevoir des entités métalliques ou plus largement des molécules, à propriétés contrôlées, d'intérêt industriel ou pharmaceutique. C'est là le second type de démarche, dite *fonctionnelle*, ciblant l'activité [2,12]. Il ne s'agit nullement de chercher de manière illusoire à simplement copier la structure d'un site actif, mais bien plus d'arriver à se forger de nouvelles intuitions, par l'étude et la compréhension des mécanismes sélectionnés au cours d'un lent processus d'évolution, sur la manière dont ces systèmes fonctionnent, et d'en tirer une inspiration pour imaginer des catalyseurs, des moyens de stocker de l'énergie ou de la transférer efficacement… Fort de cette nouvelle dimension de réflexion, le chimiste bioinorganicien peut alors construire des entités de réactivité contrôlée, par exemple des catalyseurs efficaces ou des protéines modifiées d'activité détournée.

Des questionnements nouveaux

Ces dernières décennies, les centres d'intérêts en chimie bioinorganique étaient tournés vers la caractérisation à l'échelle moléculaire des mécanismes biochimiques impliquant des métallobiomolécules, avec une focalisation sur la mise en évidence d'espèces fugaces, isolées et caractérisées spectroscopiquement ou par cristallisation à basses températures [19-21] ou stabilisées par des environnements fortement encombrés [22]. Les premiers succès en termes d'identification d'intermédiaires ont été obtenus sur les hémoprotéines, avec la caractérisation d'espèces Fe^{III}–O–O^-, Fe^{IV}=O ou Fe^{V}=O[(3)] sur des métalloporphyrines synthétiques, puis sur les enzymes héminiques elles-mêmes, où le fer est au sein d'une porphyrine ou hème [13,23]. Des analyses similaires sur des systèmes non héminiques, où la sphère de coordination du centre métallique est assurée par la protéine (aminoacides et parfois amides), ont amené à la caractérisation d'espèces analogues [24,25].

Depuis le début du XXIe siècle, il y a eu des changements d'échelle progressifs, à plusieurs niveaux. D'une part, les complexes métalliques de bas poids moléculaire sont incorporés dans des matrices destinées à moduler leur activité (des argiles ou des zéolites [26], des anticorps [27], des polypeptides structurés ou maquettes [28], des protéines [29], de l'ADN [29]…). D'autre part, l'organisation des systèmes biologiques à des échelles mésoscopiques est de plus en plus étudiée, y compris en ce qui concerne la manière dont les cations s'y distribuent [30] : compartimentalisation d'entités au sein de vésicules, des organites, organisation des complexes enzymatiques (ou métalloenzymatiques) dans les membranes, flux de protons ou d'électrons à travers les membranes d'un compartiment cellulaire à l'autre (avec la question de leur couplage), flux de cations métalliques à l'extérieur d'une cellule… Ces effets de compartimentalisation sont clés. Ils conduisent par exemple, à des effets de concentration locale permettant la sélection métallique de cations d'affinité faible, comme cela a été décrit pour favoriser la métallation préférentielle d'une protéine par Mn(II) au lieu de Cu(II/I), en dépit d'une affinité plus faible de Mn(II) [31].

Le développement de la chimie inorganique médicinale a aussi amené les chimistes bioinorganiciens à se poser des questions à des échelles de plus en plus intégrées. Les propriétés pharmacologiques d'une molécule dépendent étroitement de ses capacités à atteindre sa cible. Doit être posée dès lors la question de la pénétration cellulaire des

Contrôle des potentiels redox des cations métalliques au sein des métalloprotéines et des complexes de bas poids moléculaires [41]

Les potentiels redox des couples $M^{(n+1)+}/M^{n+}$ sont modulés par les première et seconde sphères de coordination de l'ion métallique.

- D'une part, le potentiel est contrôlé par la **nature des bases de Lewis coordonnées** *via* les effets électroniques. Les base de Lewis plus électrodonneuses (S, O > N, substitution de ligands comme la pyridine par des groupements donneurs [42]…) abaisseront le potentiel redox en augmentant la densité électronique sur le centre métallique (au sein des métalloprotéines : S et O des cystéine, méthionine, aspartate, glutamate et N de l'histidine ou, dans une moindre mesure, des arginine, amidate de la chaine polypeptidique).

- D'autre part, **l'état de protonation des bases de Lewis coordonnées**, facilement modulable par des réseaux de liaisons hydrogène dans les protéines, joue un rôle important : plus le ligand est négatif, plus les états métalliques de haut degré d'oxydation seront facilement obtenus, et plus le potentiel redox sera faible. C'est le cas par exemple au site actif des SOD, où le ligand H_2O coordonné peut se déprotoner en HO^-, stabilisant le degré redox III (Fe, Mn) au détriment de degré II et abaissant ainsi le potentiel redox. Ce phénomène est associé à un processus dans lequel les transferts de protons et d'électrons sont couplés (PCET), avec un contrôle strict du réseau de liaisons hydrogène s'étendant à la deuxième sphère de coordination [43].

- Enfin, la **géométrie** imposée à l'ion métallique est également une autre source possible de contrôle du potentiel redox. Comme le décrivent les manuels de chimie inorganique, un état redox et une configuration d^n spécifiques d'un ion métallique sont généralement associés à une géométrie préférentielle. Cette relation peut être inversée : en effet, si un ligand contraint impose une géométrie spécifique à un cation métallique, il peut contrôler le potentiel redox des couples où il intervient. Ce contrôle géométrique du potentiel redox a été décrit dans le cas des complexes contraints Cu(II)/Cu(I) [9] et Mn(III)/Mn(II) [44,45], où l'un des cations (Cu(I) d^{10} ou Mn(II) d^5 (S = 5/2)) n'a pas de préférence électronique structurale (énergie de stabilisation du champ de ligand, ESCL, nulle) et l'autre (Cu(II) d^9 ou Mn(III) d^4) subit l'effet Jahn-Teller avec une préférence pour une géométrie axiale distordue [46,47]. Alors, un ligand imposant une distorsion axiale stabilisera l'état Mn(III) ou Cu(II) par rapport à l'état Mn(II) ou Cu(I) [44,45], ce qui correspond dans les deux cas à une diminution du potentiel redox. C'est une des origines de l'entaticité des sites actifs métalliques au sein des métalloprotéines [8] où la matrice protéique peut stabiliser des états redox inhabituels.

complexes et des complexants, mais aussi celle du ciblage vers un récepteur, un type cellulaire, un tissu donné ou celle de leur biodisponibilité. En découle la problématique de la détection des complexes et de leur cartographie à l'intérieur de la cellule, mais aussi celle de la détermination de la spéciation *in vivo* ou *in-cells*[4] des espèces métalliques – qu'elles soient endogènes ou exogènes – et de leur flux [32]. Les ligands, au-delà des contrôles sur le potentiel redox (voir *encadré* p. 15), sur la labilité substitutionnelle et, plus généralement, sur la réactivité, peuvent, par des fonctionnalisations adaptées, modifier la biodisponibilité (orale, systémique), permettre le ciblage, la détection… Aujourd'hui, les complexes métalliques, au-delà de leur activité biologique potentielle, sont aussi mis à profit pour la détection (on peut penser aux complexes servant d'agents de contraste [33] ou à l'utilisation de marqueurs organométalliques [34]), pour la délivrance de petites molécules (CO, NO…) ou dans la conception de prodrogues (utilisation des changements de coordinence avec le degré redox pour concevoir des complexes métalliques protégeant par coordination une molécule bioactive, puis la libérant dans le milieu cellulaire réducteur [35]).

Chimie bioinorganique et métallomique

Ces questions, qui sont au cœur de la chimie bioinorganique, recoupent largement le champ de la métallomique, un domaine défini en 2004 par Hiroki Haraguchi [36], après que le terme « métallome » a été inventé par Robert Williams en 2001 [37]. La métallomique est un champ qui étudie les cations métalliques dans les systèmes biologiques [38], mais elle peut s'étendre à leur suivi dans l'environnement ou dans les objets d'art (caractérisation des pigments dans les peintures par exemple [39]). D'une certaine manière, la chimie bioinorganique, telle que définie au début de cet article, fournit bon nombre des principes fondamentaux et des connaissances sur lesquels s'appuie la métallomique pour ses analyses en contextes biologiques (pour plus de détails sur ces questions, voir [1]).

Dans *L'Actualité Chimique* de novembre-décembre 2024[5], le FrenchBIC, réseau français de chimie bioinorganique, avait dressé un panorama des enjeux contemporains et des thématiques étudiées en France. Nous allons profiter du présent article pour approfondir un des sujets que nous développons à l'École normale supérieure (ENS-PSL).

Un exemple d'approche biomimétique : mimes d'enzymes antioxydantes, de la conception aux études en conditions biologiques

Parmi les espèces réactives du dioxygène (ERO), naturellement produites lors de la respiration cellulaire, on note le superoxyde, premier maillon dans la chaine de réductions monoélectroniques séquentielles du dioxygène. Les superoxyde dismutases (SOD) sont des métalloenzymes de protection cellulaire contre le stress oxydant. Elles peuvent être à Cu(II/I) (avec ou sans Zn(II)), Fe(III/II), Mn(III/II) ou Ni(III/II) [16]. Elles accélèrent la dismutation du superoxyde (*figure 1b*) de manière extraordinairement efficace, à une cinétique simplement limitée par la diffusion.

Cette catalyse est principalement contrôlée par les propriétés redox du centre métallique. Celles intrinsèques des couples métalliques concernés (Fe(III)/Fe(II), Mn(III)/Mn(II), Cu(II)/Cu(I), Ni(III)/Ni(II)) couvrent une large gamme de potentiels. Pourtant, les SOD, qu'elles soient à Fe, Mn, Cu ou Ni, présentent un potentiel redox similaire et, de manière remarquable, c'est le potentiel optimal pour la dismutation de l'anion superoxyde (E^0 = 0,36 V/NHE) (*figure 1a*). Cette convergence souligne le fait que le potentiel redox est fortement contrôlé

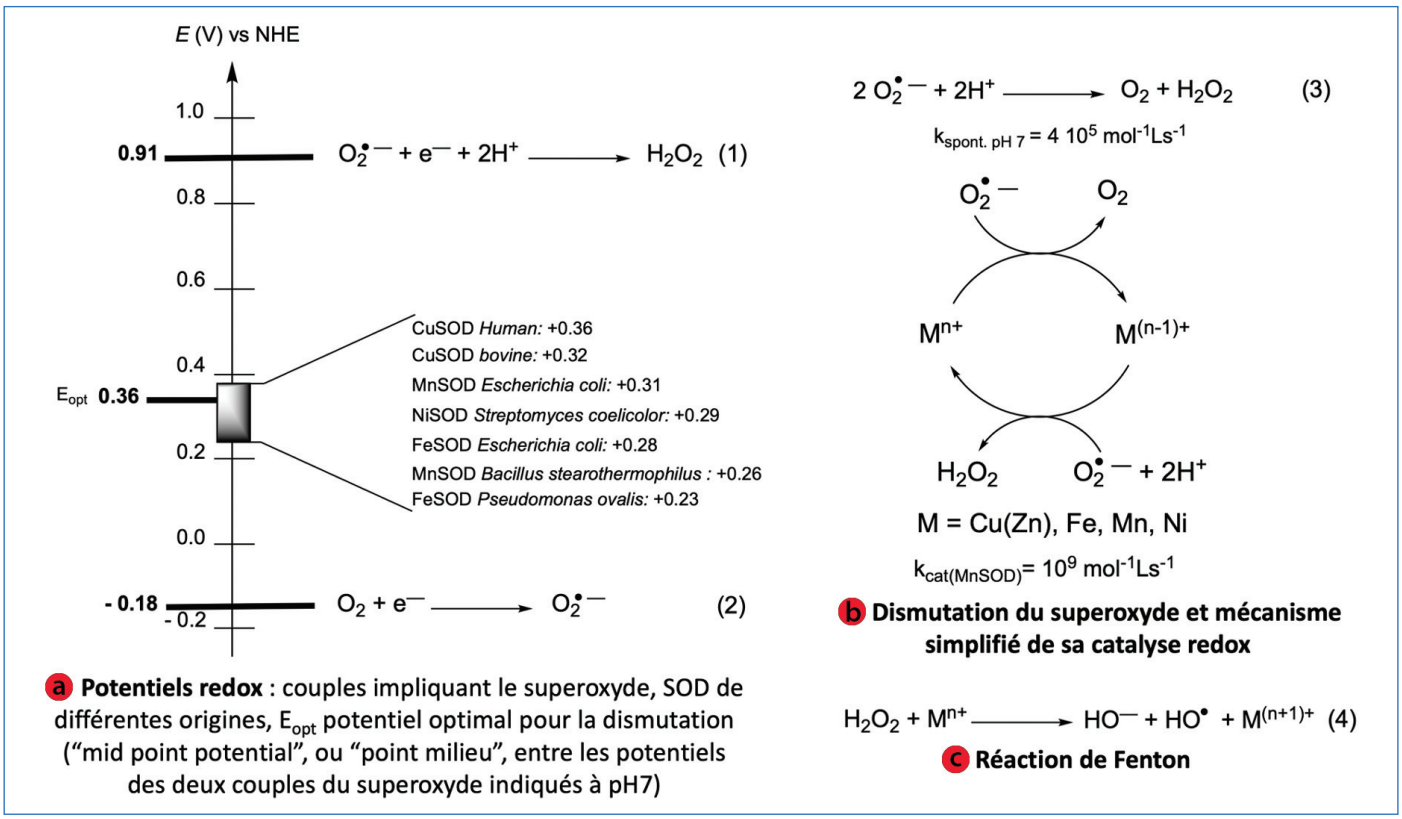


Figure 1 - Les superoxyde dismutases accélèrent la dismutation du superoxyde suivant la réaction (3) ((1) et (2) étant les demi-équations correspondantes et $k_{spont.\ pH\ 7}$, la constante de dismutation spontanée à pH 7). (4) : Réaction de Fonten.

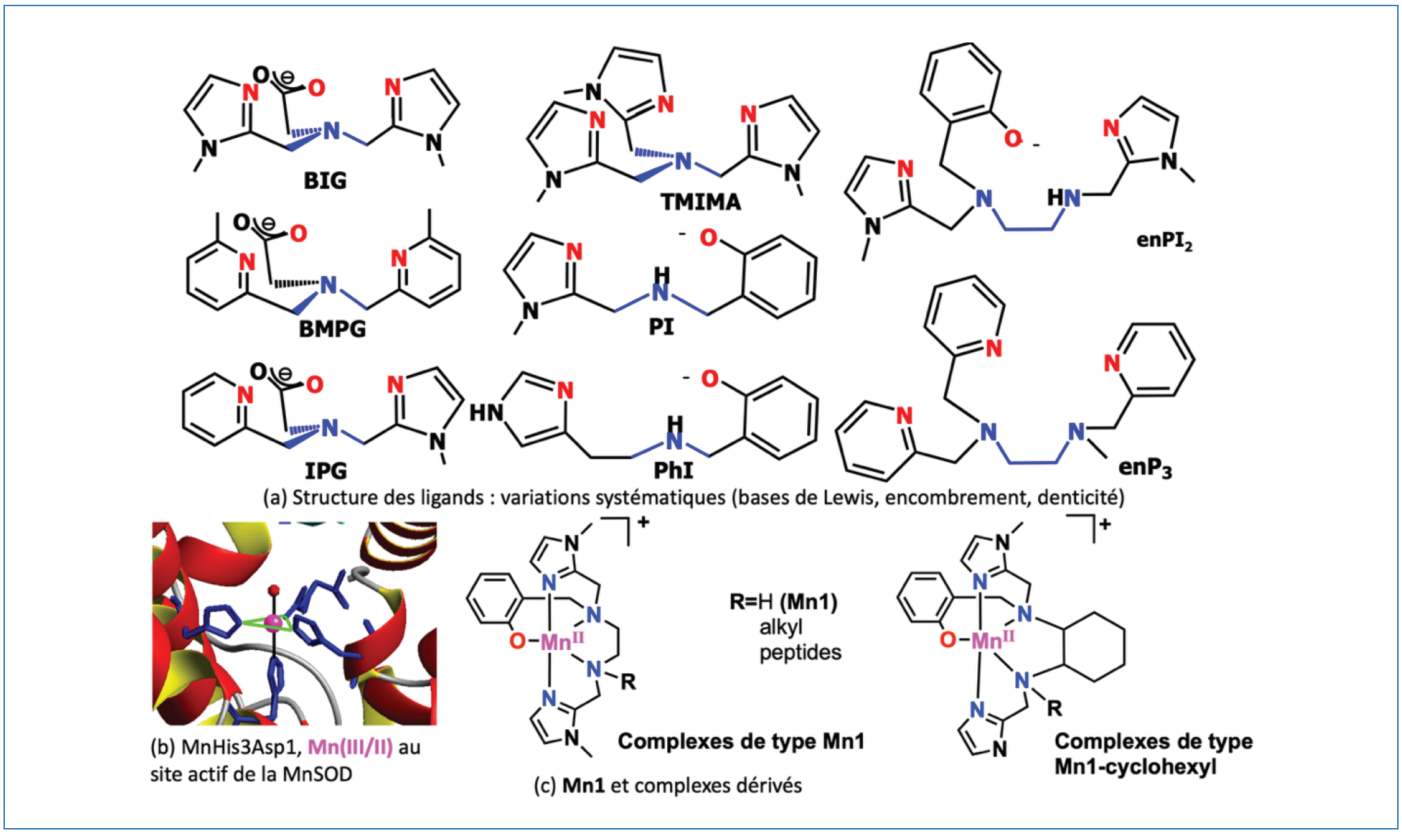


Figure 2 - Mimes de SOD bioinspirés du site actif de la MnSOD. (a) Structure des ligands ; (b) site actif de la MnSOD mitochondriale humaine (G.E. Borgstahl *et al., Cell,* **1992**, *171*, p. 120) ; (c) structures des complexes de Mn dérivés de **Mn1**.

au sein des SOD, certainement optimisé par des millénaires d'évolution qui ont ciselé l'apoprotéine (enveloppe protéique sans le centre métallique), ajustant ce potentiel pour l'activité SOD. Cela indique au chimiste une cible physico-chimique dans le cadre d'une approche biomimétique de conception de catalyseurs reproduisant cette activité [32,40] (pour le contrôle des potentiels redox, voir *encadré* p. 15).

Inspirés par la structure bipyramidale MnHis3Asp1 du site actif de la MnSOD (*figure 2*), nous avons conçu une série de complexes MnN_3O avec O d'un carboxylato, comme dans l'aspartate (Asp), et nous avons modifié pas à pas la structure du ligand pour améliorer l'activité SOD [32]. Par itérations successives, nous avons testé différentes bases de Lewis et montré expérimentalement qu'un phénolato, utilisé à la place de carboxylate de l'Asp, permet de s'approcher du potentiel redox optimal pour l'activité SOD [44]. Au lieu de l'amine tripodale choisie initialement pour émuler la structure trigonale autour du centre métallique, un 1,2-diaminoéthane a été introduit [48]. Il en résulte un complexe de Mn(II) plus stable (denticité plus élevée) avec un potentiel redox proche de la valeur optimale pour l'activité SOD et une position de modularité (amine secondaire et possibilité de fonctionnalisation par un groupement R, voir *figure 2*).

L'activité intrinsèque peut être mesurée par la cinétique de dismutation du superoxyde suivant différentes méthodes : radiolyse pulsée pour produire le superoxyde et cinétique rapide [49], ajout de superoxyde (KO_2) couplé à des méthodes cinétiques de flux stoppé (*stopped-flow*) [50,51] ou production du superoxyde en un flux lent et évaluation de la cinétique par compétition avec un rapporteur coloré [41,48]. Au sein de la série présentée dans la *figure 2*, cette activité intrinsèque corrèle, comme attendu, avec le potentiel redox (*figure 3*), avec une amélioration de la cinétique quand le potentiel du couple Mn(III)/Mn(II) se rapproche du potentiel optimal de catalyse de dismutation du superoxyde [2,32,44].

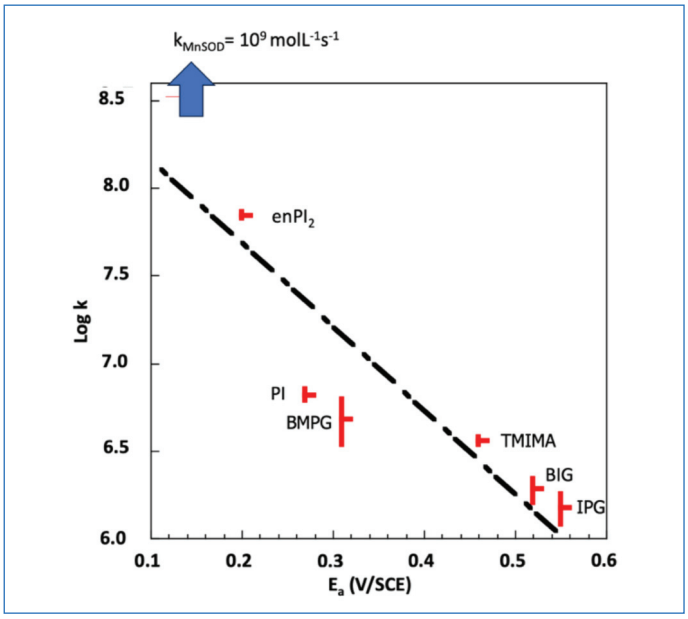


Figure 3 - Corrélation entre le pic anodique du couple Mn(III)/Mn(II) et l'activité SOD intrinsèque (k_{cat} de dismutation du superoxyde en molL^{-1}s^{-1}) : on note une amélioration de la cinétique lorsque le pic anodique se rapproche du potentiel optimal (0,12 V/SCE).

Pourquoi le choix du manganèse, et quels sont les défis posés par ce cation ?

Le cation métallique Mn(II) présente l'avantage d'être moins toxique que ceux du cuivre et du fer qui, à l'état réduit (Cu(I), Fe(II)) tels qu'on les trouve intracellulairement, peuvent

donner lieu à la réaction de Fenton (*figure 1c*, p. 16). Cette réaction génère, à partir du peroxyde d'hydrogène moins toxique, le radical hydroxyle HO°, très réactif (cinétique de réaction uniquement limitée par la diffusion) et délétère (abstraction de proton sur la première cible rencontrée après formation). L'ion Mn(II) ne donne pas lieu à cette réactivité, en raison du potentiel redox plus élevé que pour Cu et Fe pour les couples où il est impliqué. Lors de la métabolisation d'une métallodrogue, l'une des premières étapes est le relargage du centre métallique. Les ions fer et cuivre relargués dans un contexte de stress oxydant risquent d'amplifier ce stress *via* la réaction de Fenton. C'est la raison pour laquelle, depuis le début du XXIe siècle, les études à visée thérapeutique se concentrent sur le développement de complexes à Mn [18,40]. Un point d'achoppement pour les applications biologiques est que Mn(II), en tant qu'ion de configuration d^5 sans énergie de stabilisation ligand-champ, présente des constantes d'association faibles dans la série d'Irving et Williams [52], c'est-à-dire pour des ligands flexibles (sans contrainte de taille ou géométrique pour la coordination du cation métallique). Toutefois, dans les systèmes biologiques, les ligands endogènes, en concurrence pour la liaison de Mn(II), ont également des constantes d'association faibles pour ce cation, plus faibles que pour les ions du cuivre notamment. C'est également la raison pour laquelle Mn(II) est l'un des ions métalliques les plus biodisponibles [53] (pool faiblement lié estimé de l'ordre de 10^{-5} M [53] contre 10^{-19} M pour Cu [54,55]). Dans ce contexte, il faut garder à l'esprit que même si les milieux biologiques regorgent d'ions métalliques, le réservoir faiblement lié, de cations autres que Mn(II), pouvant s'échanger avec un centre Mn(II) d'un mime de SOD est beaucoup moins abondant que celui de Mn(II). Pour ces deux raisons, les critères relatifs à la constante d'association pour l'usage d'un complexe en milieu biologique sont paradoxalement moins drastiques pour Mn(II) que pour d'autres cations métalliques [32,56]. Pour expliciter ce paradoxe, imaginons un match de football avec une équipe « ligands » constituée de ligands endogènes très ajustés et très affins pour des cations métalliques spécifiques (Cu, Zn) et une équipe « cations métalliques » avec Cu(II/I), Zn(II) qui donnent des complexes stables et Mn(II) qui donne des complexes moins stables. Les meilleures recrues de la première équipe (les ligands endogènes plus affins) « marquent » les meilleurs éléments de l'équipe adverse (coordonnent les cations qui donnent les complexes les plus stables) [57]. Ce qui reste, ce sont les ligands moins affins (comme le ligand des mimes de SOD présentés dans cette section) et les cations comme Mn(II).

Lorsque nous avons cherché à caractériser les mimes de SOD à Mn dans les systèmes cellulaires, nous avions des doutes sur la possibilité d'identifier les structures complexées $[L(Mn^{II})]^{n+}$ dans le milieu cellulaire complexe en raison de la faible stabilité et de la labilité des complexes de Mn(II). Nous y sommes arrivés par spectrométrie de masse (MS) [56,58] et, dans les cas des systèmes les plus labiles, par une technique de masse couplée à la mobilité ionique (IMS-MS) [59]. Cette technique très efficace consiste à séparer les ions dans un champ électrique en fonction de leurs charge et poids (m/z), mais aussi de leurs forme et taille. Elle implique le mouvement d'ions sous un champ électrique, avec un flux de gaz neutre qui pousse (ou, selon les systèmes expérimentaux, retient) les molécules en fonction de leur section efficace de collision CCS (pour *cross collision section*, en $Å^2$), comme le vent pousse un bateau en fonction de sa voilure. L'IMS-MS est suffisamment résolue pour distinguer des complexes de bas poids moléculaires (*ca*. 500) avec des cations de rayons ioniques proches (Mn(II), Zn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II) notamment) [59]. La présence de complexes de Mn(II) dans les contenus cellulaires complexes, identifiée sans ambiguïté par ces techniques d'analyse moléculaire, est due à ce paradoxe décrit plus haut qui permet dans un mélange complexe (ligands endogènes, cations métalliques) de favoriser des édifices L-Mn(II) qui, en présence uniquement de cations comme le cuivre ou le zinc, auraient été échangés mais ne le sont pas totalement du moins en milieu biologique complexe.

Ces échanges métalliques et la labilité des complexes de Mn(II) restent cependant un point faible et nous avons notamment montré que l'activité biologique de ces complexes est perdue à faible concentration d'incubation [58,60]. Pour tenter d'y remédier, nous avons cherché à limiter cette labilité. On sait que les échanges métalliques requièrent la « respiration » du ligand : la coordination est un repliement du ligand qui enserre le centre métallique, et le relargage implique que le ligand soit capable de s'ouvrir pour libérer le cation. Il a été montré, notamment dans le contexte du développement d'agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) à base de Mn(II) [61], que la rigidification du ligand, si elle est réalisée de manière à contraindre la structure chélatante sans l'empêcher (c'est-à-dire en gardant l'ajustement – ou *fit* – métal-ligand [6]), permet d'améliorer l'inertie vis-à-vis de l'échange métallique, c'est-à-dire de limiter les échanges. En introduisant un cyclohexyle dans la plateforme 1,2-diaminoéthane (*figure 2*, p. 17), nous avons pu limiter drastiquement ces échanges métalliques et améliorer la bioactivité à de basses concentrations d'incubation [58].

Pourquoi et comment étudier ces mimes de SOD en contexte biologique ?

Les milieux biologiques sont loin d'être des milieux idéaux [62] et leurs propriétés physico-chimiques peuvent influencer fortement les réactivités et réactions effectivement observées. La nature réductrice du milieu intérieur des cellules, sa viscosité élevée, son surpeuplement moléculaire (ou *overcrowding*), sa teneur élevée en bases de Lewis et en ions métalliques [63] ou l'existence de compartiments (voir également [64] pour un film simulant un voyage à l'intérieur de la cellule), peuvent avoir un impact sur la cinétique et la thermodynamique et donc sur la réactivité *in-cells* [1]. Pour cela, et aussi en raison des phénomènes d'échange mentionnés plus haut, qui sont largement imprévisibles dans le contexte biologique très intriqué, il est important d'aller au-delà de la caractérisation de l'activité intrinsèque (hors de tout contexte cellulaire) et d'évaluer l'activité directement sur des modèles cellulaires.

La plupart des médicaments doivent leur effet à une toxicité ciblée (anticancéreux, antibactériens…), qui est le cœur de la plupart des tests biologiques. Le cas des antioxydants est différent : on ne cherche pas une toxicité, mais à restaurer une « vie normale » au sein de cellules où elle a été compromise. Pour les tester, il faut perturber les cellules suffisamment pour espérer voir quelque chose, mais pas trop pour pouvoir enregistrer un retour à la normale.

De nombreux essais biologiques ont été mis au point et décrits pour caractériser l'activité antioxydante des mimes de SOD, depuis les sondes fluorescentes [65] jusqu'aux organismes déficients en SOD [66]. Nous nous sommes

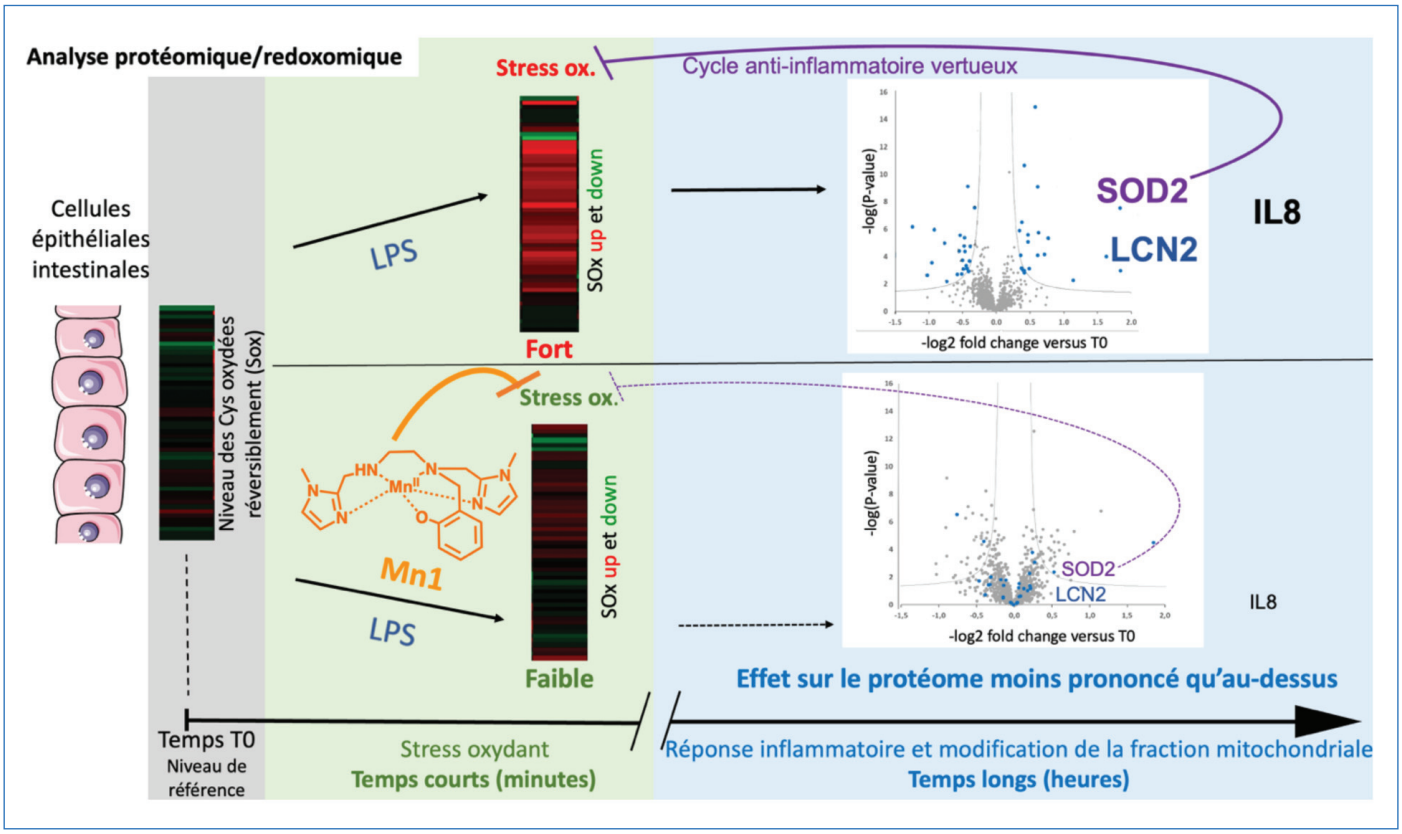


Figure 4 - Représentation schématique des résultats de l'analyse protéomique/redoxomique de l'effet du lipopolysaccharide (LPS) et de sa co-incubation avec **Mn1** sur les HT29-MD2 (SOD2 = SOD à Mn mitochondriale, LCN2 : lipocaline 2, IL-8 : interleukine 8).
Dans le cadre vert (temps court, typiquement 15-30 minutes), on a représenté graphiquement les variations de quantités de cystéines oxydées réversiblement (SOx) par rapport au temps T0 (sans activation par le LPS) sur l'ensemble du protéome (chaque ligne horizontale du rectangle noir représente un peptide quantifié en masse).
Dans le cadre bleu (temps longs, typiquement 3 à 6 h) sont représentés les *volcanoplots* des niveaux des protéines identifiées, comparés au niveau au temps T0 (basal, sans activation). Ils indiquent, sur la droite, les protéines dont le niveau est augmenté par rapport au niveau basal (sur-représentées) et, sur la gauche, les protéines sous-représentées[6] (sur l'axe des ordonnées : la significativité statistique du résultat augmente vers le haut). Les points bleus représentent les protéines les plus affectées par le LPS (on a identifié dans la figure le point SOD2 ou SOD à Mn et LCN2 : lipocaline 2, connue pour être surexprimée dans les MICI). On voit que dans le cas d'une co-incubation LPS **Mn1** (en bas), l'essentiel des points bleus se trouve vers le centre du *volcanoplot*, c'est-à-dire à une valeur plus proche de la valeur T0 que pour l'incubation LPS (en haut).
Les traits courbes terminés par une barre perpendiculaire indiquent une inhibition. C'est une notation classique en biochimie. Par exemple, dans ce qu'on a appelé le cycle anti-inflammatoire vertueux, la SOD2 (à l'origine de la courbe) inhibe le stress oxydant (du côté de la barre perpendiculaire).
Figure réalisée avec l'aide de S. Demignot et G. Chiappetta (travail décrit dans [69]).

intéressés à l'étude des antioxydants à base de métaux dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) car le stress oxydant est connu pour jouer un rôle dans leur déclenchement [67]. Pour cela, nous avons développé trois modèles cellulaires pour évaluer les bioactivités des mimes de SOD [60], que nous avons discutés en détail dans un article récent [18]. L'un de ces modèles utilise des cellules épithéliales intestinales rendues très sensibles au lipopolysaccharide bactérien (LPS, cellules HT29-MD2).

Nous travaillons sur une lignée de cellules issue de l'épithélium intestinal (*figure 4*). Il s'agit de la lignée notée HT29-MD2, développée par l'équipe de Philippe Seksik à l'hôpital Saint-Antoine, qui réagit en présence de LPS en induisant une forte inflammation. Cette inflammation peut être mesurée par exemple par la libération d'interleukine 8 (IL8), mais aussi par l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX2) à 6 heures de stimulation par le LPS [68]. Elle est médiée par le stress oxydant. Elle s'accompagne en effet d'une augmentation du niveau en MnSOD mitochondriale (aux temps longs, 4 à 6 heures) et d'une translocation de la CuSOD à la mitochondrie (aux temps courts, 15 minutes) [69]. Nous interprétons ceci comme le résultat d'une rétroaction cellulaire liée à une augmentation du superoxyde mitochondrial [56,58,70] : le superoxyde étant augmenté à la mitochondrie, la cellule pour maintenir l'équilibre redox (homéostasie redox) produit plus de SOD dans cette organelle et transloque celle du cytosol (CuSOD) vers la mitochondrie. Nous avons notamment montré récemment, par une étude en redoxomique sur ce modèle, que le stress oxydant, mesuré par le taux d'oxydation réversible des cystéines (S-S dont S-GSH, SNO, SOH...) sur tout le protéome, précède la réaction inflammatoire [69]. De manière intéressante, une co-incubation LPS-**Mn1** (*figure 2*, p. 17) limite l'ensemble de ces effets, avec un stress oxydant plus faible et un retour vers le niveau basal de la quasi-totalité des protéines affectées (notamment sur-exprimées ou sous-exprimées) en présence de LPS.

Peut-on utiliser directement **Mn1** pour contrôler les situations de crise dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ? *A priori* pas par voie orale, car l'acidité stomachale conduirait à la décoordination du Mn(II), détruisant le complexe actif comme mime de SOD. Cependant, **Mn1** a une activité antiinflammatoire dans un modèle de colite murin quand il est administré dans un milieu tamponné et administré par gavage à la base de l'estomac (peu applicable en thérapie humaine) [56]. Très récemment, nous avons montré que les dérivés plus inertes en série cyclohexyle (*figure 2*) et protégés par une enveloppe de bactéries utilisées dans l'alimentation sont efficaces par voie orale [71].

« Les métaux et la vie », Vincent Godard - Studium, DR.

La chimie bioinorganique, grande oubliée de la chémobiologie, un champ particulièrement dynamique pour résoudre les questions contemporaines clés, de la chimie thérapeutique à la transition énergétique

Les métaux, même s'ils sont souvent les grands oubliés dans la description des phénomènes biologiques, sont des constituants essentiels du vivant. La majorité des biomolécules et des molécules bioactives possèdent des bases de Lewis dans leur structure. Les cations peuvent s'y coordonner, changeant les propriétés électrostatiques de ces molécules et, partant, leur réactivité, potentiellement de manière transitoire mais bien réelle. Ainsi, pour comprendre le rôle de la plupart des biomolécules ou le mode d'action des médicaments, il est essentiel de prendre en compte ces interactions. Plus généralement, les cations métalliques, au site actif des métalloprotéines ou en tant que charges labiles, sont des partenaires importants dans le contrôle des processus biologiques les plus fondamentaux et des états cellulaires. Si les concepts de chimie, que ce soit en thermodynamique ou en cinétique par exemple, sont centraux pour comprendre la biologie, inversement, l'interrogation des systèmes biologiques nous amène à réfléchir sur notre compréhension traditionnelle de ces concepts et principes physico-chimiques. Ainsi le champ de la chimie bioinorganique est-il le théâtre d'un va-et-vient de tous les instants entre grands domaines (chimie, biologie, analyse, méthodes physiques…). D'une certaine manière, c'est comme si la tension entre « bio » et « inorganique », ancrée dans son nom même, était précisément ce qui rend ce domaine si intéressant à explorer. À travers l'exemple de la conception et de l'étude de mimes de SOD, nous avons cherché à illustrer la démarche bioinspirée en chimie bioinorganique et à souligner comment, partant d'une question conceptuelle de reproduction de l'activité d'une métalloenzyme, on peut être amené à développer des molécules à visée thérapeutique et des outils d'études en contexte cellulaire pour révéler leur intérêt. Les enseignements de la chimie bioinorganique ne sont pas seulement théoriques et les systèmes biologiques peuvent être sources d'inspiration pour résoudre les grands problèmes contemporains, en matière d'énergie, de santé…

Remerciements

L'autrice remercie l'École normale supérieure (ENS-PSL), l'université PSL, le CNRS, Sorbonne université, l'université Paris-Saclay, l'ENS-Paris Saclay, l'Agence nationale de la recherche (ANR), la Fédération pour la recherche médicale (FRM), l'association François Aupetit, le CEFIPRA et les autres organismes ayant financé ses travaux.
Elle remercie également Sylvie Demignot (EPHE, CRAS) et Giovanni Chiappetta (ESPCI) pour leur aide dans la réalisation de la *figure 4*, les étudiants et étudiantes qui, par leur questions et remarques, ont nourri les réflexions de cet article, les doctorant·es et postdoctorant·es, les collaborateurs et collaboratrices, notamment du groupe de recherche « Métal en biologie et homéostasie redox » (https://ens-bic.fr), pour les discussions fructueuses qui soulèvent souvent de nouveaux défis, et pour partager la même conception de la science.
Dans l'ensemble, cet article bénéficie des riches discussions au sein de la communauté bioinorganique élargie : synthèse, chimie analytique, chimie physique, biologie cellulaire, métallomique…

Save the date ! Sur ces aspects autour du rôle des métaux en biologie, du 27 au 31 octobre 2025, se tiendra à l'ENS-PSL, à Paris, le 10e International Symposium in Metallomics.
• Informations et inscription : www.notis-event.com/ISM10-2025

(1) www.sbichem.org
(2) https://frenchbic.cnrs.fr
(3) L'entité Fe^{III}–O–O^- est nommée communément fer(III)-peroxo, la version protonée Fe^{III}–O–OH, fer(III)-hydroperoxo, et les Fe=O, fer-oxo. Cependant, la nomenclature IUPAC recommande les noms suivants :
Fe^{III}–O–O^- : fer(III)-peroxyde ou fer(III)-dioxyde ;
Fe^{III}–O–OH : fer(III)-dioxydanido ou fer(III)-(hydrogène(peroxyde)) ;
Fe=O : fer-oxydo, mais cette nomenclature reste peu utilisée par rapport aux noms communs donnés plus haut.
(4) Nous suggérons de préférer les expressions « dans les cellules » ou « intracellulaire » à « *in cellulo* ». Si l'on souhaite utiliser le latin, il convient de dire « *in cellulam* » ou « *in cellam* » (de *cella, ae*, pièce, grenier, et *cellula, ae*, petite pièce), « in cellulo » n'étant pas une expression existant en latin. On peut aussi utiliser la locution anglaise *in-cells*.
(5) https://new.societechimiquedefrance.fr/numero/n499-novembre-decembre-2024
(6) Une augmentation du niveau d'une protéine (sur-représentation) dans un compartiment cellulaire peut être due à une surexpression (surproduction par la cellule), à une translocation d'une organelle vers une autre, à une diminution de sa dégradation, suite à un stimulus par exemple.

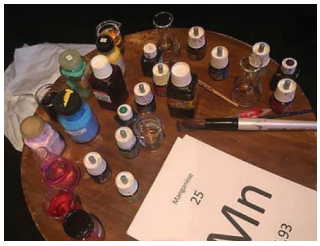
[1] C. Policar, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2025**, in press, https://dx.doi.org/10.1007/s00775-025-02112-1
[2] C. Policar, *Inorg. Chem.*, **2024**, *63*, p. 23475-78, https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c04868
[3] S. Engbers, P.H. Van Langevelde, D.G.H. Hetterscheid, J.E.M.N. Klein, *Inorg. Chem.*, **2024**, *63*, p. 20057-67, https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.4c01070
[4] S.J. Lippard, *Nat. Chem. Biol.*, **2006**, *2*, p. 504-507, https://doi.org/10.1038/nchembio1006-504
[5] Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 5588-601, https://doi.org/10.1002/anie.200600168
[6] P. Comba, W. Schiek, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *238-239*, p. 21-29, https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00294-1
[7] D. Schweitzer *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, p. 3128-36, https://doi.org/10.1021/ic0109187
[8] B.L. Vallee, R.J. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1968**, *59*, p. 498-505, https://doi.org/10.1073/pnas.59.2.498
[9] L. Garcia *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 1141-46, https://doi.org/10.1021/ja510259p
[10] J. Stanek, A. Hoffmann, S. Herres-Pawlis, *Coord. Chem. Rev.*, **2018**, *365*, p. 103-121, https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.03.009
[11] M.W. Mara *et al.*, *Science*, **2017**, *356*, p. 1276-80, https://doi.org/10.1126/science.aam6203
[12] A. Das, C. Hessin, Y. Ren, M. Desage-El Murr, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, p. 8840-67, https://doi.org/10.1039/D0CS00914H
[13] D. Mansuy, *C.R. Chimie*, **2007**, *10*, p. 392-413, https://doi.org/10.1016/j.crci.2006.11.001
[14] Y. Li, M. Gomez-Mingot, T. Fogeron, M. Fontecave, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, p. 4250-61, https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00461

[15] R.M. Kosko, K.L. Kuphal, A.A. Salamatian, K.L. Bren, *Curr. Op. in Chem. Biol.*, **2025**, *84*, 102545, https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.102545
[16] Y. Sheng *et al.*, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, p. 3854-918, https://doi.org/10.1021/cr4005296
[17] J.S. Valentine, J. Stubbe, M. Fontecave, *Biological Inorganic Chemistry*, University Science Book, **2007**, p. 319-331.
[18] C. Policar *et al.*, *C.R. Chimie*, **2025**, *25*, p. 397-420, https://doi.org/10.5802/crchim.339
[19] J.-U. Rohde *et al.*, *Science*, **2003**, *299*, p. 1037-39, https://doi.org/10.1126/science.299.5609.1037
[20] E.J. Klinker *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 3690-94, https://doi.org/10.1002/anie.200500485
[21] E.G. Kovaleva, J.D. Lipscomb, *Science*, **2007**, *316*, p. 453-57, https://doi.org/10.1126/science.1134697
[22] J.P.T. Zaragoza *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 13640-43, https://doi.org/10.1021/jacs.7b07979
[23] T.H. Yosca, A.P. Ledray, J. Ngo, M.T. Green, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2017**, *22*, p. 209-220, https://doi.org/10.1007/s00775-016-1430-3
[24] M. Guo, T. Corona, K. Ray, W. Nam, *ACS Cent. Sci.*, **2019**, *5*, p. 13-28, https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00698
[25] X. Huang, J.T. Groves, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2017**, *22*, p. 185-207, https://doi.org/10.1007/s00775-016-1414-3
[26] J. Silver, J. Hassen, *Chem. Biochem. Eng. Q.*,**2024**, *38*, p. 111-123, https://doi.org/10.15255/CABEQ.2023.2279
[27] R. Ricoux, E. Girgenti, H. Sauriat-Dorizon, D. Blanchard, J.-P. Mahy, *J. Protein Chem.*, **2002**, *21*, p. 473-477, https://doi.org/10.1023/A:1021351120772
[28] D. Ghosh, V.L. Pecoraro, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, *9*, p. 97-103, https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2005.02.005
[29] T. Heinisch, T. R. Ward, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2010**, *14*, p. 184-199, https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2009.11.026
[30] B.A. Gilston, T.V. O'Halloran, *Metals in Cells*, Wiley, **2013**.
[31] S. Tottey *et al.* , *Nature*, **2008**, *455*, p. 1138-42, https://doi.org/10.1038/nature07340
[32] C. Policar, N. Delsuc, H.C. Bertrand, *C.R. Chim.*, **2024**, *27*, p. 1-25, http://dx.doi.org/10.5802/crchim.295
[33] D. Ndiaye *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, p. 22212-20, https://doi.org/10.1021/jacs.2c10108
[34] M. Salmain, A. Vessieres, G. Jaouen, I.S. Butler, *Anal. Chem.*, **1991**, *63*, p. 2323-29, https://doi.org/10.1021/ac00020a023
[35] T.W. Failes, T.W. Hambley, *Dalton Trans.*, **2006**, p. 1895-1901, https://doi.org/10.1039/B512322D
[36] H. Haraguchi, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2004**, *19*, p. 5-14, https://doi.org/10.1039/B308213J
[37] R.J.P. Williams, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *216-217*, p. 583-595, https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00398-2
[38] L. Banci, I. Bertini, *Metallomics and the Cell*, Springer, **2013**, p. 1-13.
[39] L. de Viguerie, P. Walter, E. Laval, B. Mottin, V.A. Solé, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2010**, *49*, p. 6125-28, https://doi.org/10.1002/anie.201001116
[40] C. Policar, J. Bouvet, H.C. Bertrand, N. Delsuc, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2022**, *67*, 102109, https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.102109
[41] C. Policar, *Redox Active Therapeutics*, Humana Press, Springer Nature, **2016**, p. 125-164.
[42] P. Comba, M. Morgen, H. Wadepohl, *Inorg. Chem.*, **2013**, *52*, p. 6481-6501, https://doi.org/10.1021/ic4004214
[43] A.-F. Miller, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, p. 501-510, https://doi.org/10.1021/ar700237u
[44] S. Durot *et al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, *2005*, p. 3513-23, https://doi.org/10.1002/ejic.200400835
[45] M.G.B. Drew, C.J. Harding, V. McKee, G.G. Morgan, J. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, p. 1035-38, https://doi.org/10.1039/C39950001035
[46] H.A. Jahn, E. Teller, *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1937**, *161*, p. 220-235, http://doi.org/10.1098/rspa.1937.0142
[47] R.J. Deeth, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, *212*, p. 11-34, https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)00354-4
[48] F. Cisnetti *et al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, *2007*, p. 4472-4480, https://doi.org/10.1002/ejic.200601236
[49] S. Durot, F. Lambert, J.-P. Renault, C. Policar, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, *14*, p. 2789-93, https://doi.org/10.1002/ejic.200400834
[50] F.C. Friedel, D. Lieb, I. Ivanović-Burmazović, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, *109*, p. 26-32, https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.12.008
[51] H.Y.V. Ching *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, **2016**, *160*, p. 172-179, https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.01.025
[52] H. Irving, P. Williams, *Nature*, **1948**, *162*, p. 746-747, https://doi.org/10.1038/162746a0
[53] J.P. Lisher, D.P. Giedroc, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **2013**, *3*, 91, https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00091
[54] A. Changela *et al.*, *Science*, **2003**, *301*, p. 1383-87, https://doi.org/10.1126/science.1085950
[55] N.J. Robinson, A. Glasfeld, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2020**, *25*, p. 543-545, https://doi.org/10.1007/s00775-020-01790-3
[56] E. Mathieu *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2017**, *56*, p. 2545-55, https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02695
[57] Image proposée par Martin Warren, communication personnelle, **2024**.
[58] G. Schanne *et al.*, *Oxid. Med. Cell Longev.*, **2022**, 3858122, https://doi.org/10.1155/2022/3858122
[59] M. Zoumpoulaki *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202203066, https://doi.org/10.1002/anie.202203066
[60] A. Vincent *et al.*, *J. Inorg. Biochem.*, **2021**, *219*, 111431, https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111431
[61] D. Ndiaye *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 11958-63, https://doi.org/10.1002/anie.202003685
[62] K.J. Waldron, J.C. Rutherford, D. Ford, N.J. Robinson, *Nature*, **2009**, *460*, p. 823-830, https://doi.org/10.1038/nature08300
[63] D. Tsiapalis, D.I. Zeugolis, *Biomaterials*, **2021**, *275*, 120943, https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120943
[64] Y. Sugita *et al.*, *Simulation of biomolecules in cellular environments*, **2017**. www.youtube.com/watch?v=5JcFgj2gHx8 (consulté le 25/08/25).
[65] C. Liu, X. Li, C. Yin, F. Huo, *Dyes and Pigments*, **2025**, *240*, 112869, https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2025.112869
[66] G. Schanne, S. Demignot, C. Policar, N. Delsuc, *Coord. Chem. Rev.*, **2024**, *514*, 215906, https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.215906
[67] E. Alemany-Cosme *et al.*, *Antioxidants*, **2021**, *10*, 64, https://doi.org/10.3390/antiox10010064
[68] C. Lenoir *et al.*, *Life Sciences*, **2008**, *82*, p. 519-528, http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2007.12.007
[69] M. Zoumpoulaki *et al.*, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **2025**, e202422644, https://doi.org/10.1002/anie.202422644
[70] E. Mathieu *et al.*, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, p. 7885-88, https://doi.org/10.1039/D0CC03398G
[71] G. Schanne *et al.*, *Free Radic. Res.*, **2025**, *59*, p. 262-273, https://doi.org/10.1080/10715762.2025.2478121

Clotilde POLICAR*,
Professeure à l'ENS-PSL, Laboratoire Chimie physique et chimie du vivant (CPCV), Département de Chimie (UMR 8228), CNRS/ENS-PSL/Sorbonne Université.

*clotilde.policar@ens.psl.eu

Les métaux s'invitent au théâtre !



La Biennale du vivant* est un évènement initié en 2023 par le Muséum national d'histoire naturelle, l'École normale supérieure-PSL, l'École des Arts Décoratifs-PSL et le quotidien *Libération* pour célébrer toutes les formes du vivant. Au programme : conférences, tables rondes, projections, échanges, lectures, spectacles dans les lieux mythiques de l'ENS-PSL et de l'École des Arts Décoratifs.

Dans le cadre de la deuxième édition de la Biennale, Clotilde Policar se produira dans une pièce intitulée « **Les métaux et la vie** », en compagnie des comédiennes et metteuses en scène Coralie Emilion-Languille et Judith Policar, le **27 septembre à 18 h** au théâtre Nicole Loraux, 45 rue d'Ulm (Paris).

Les métaux ont mauvaise presse : on les accuse de beaucoup de maux. Ce sont pourtant des éléments indispensables à la vie : ils sont des éléments clés dans la plupart des processus fondamentaux du vivant. Ils sont aussi très étroitement liés à l'histoire de l'humanité. C'est ce que ce spectacle nous propose de découvrir, avec une chimiste spécialiste des cations métalliques en biologie et une comédienne-peintre, en images, en textes, en chansons et en peinture.

*www.biennaleduvivant.fr