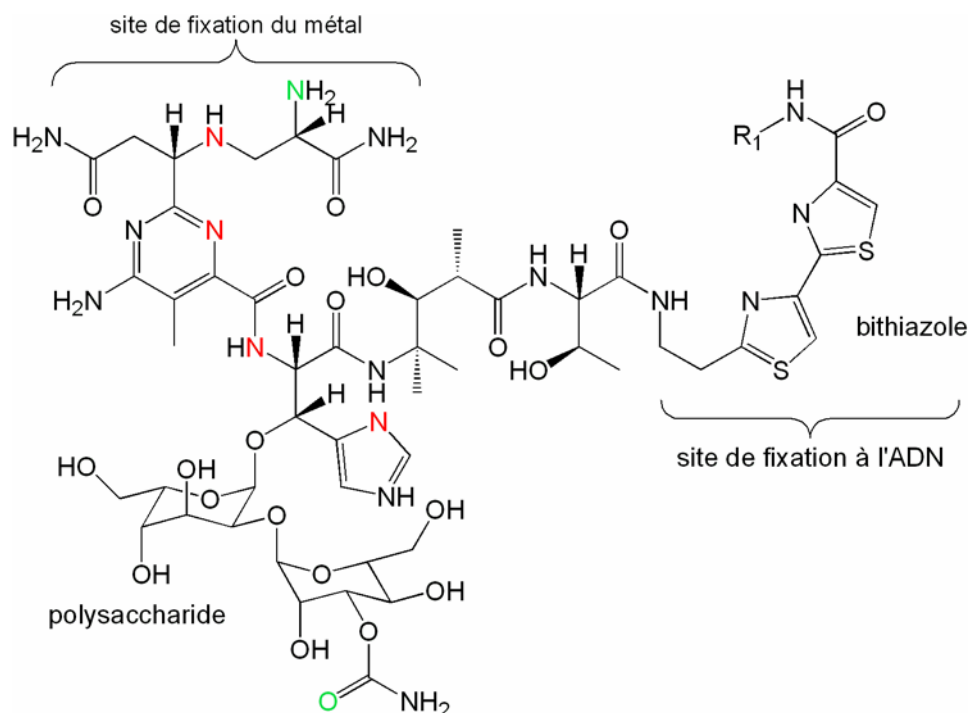


fois à partir de l'algue *Streptomyces verticillus* en 1966 par Umezawa et al.<sup>[16,17]</sup> Son activité antitumorale est attribuée à sa capacité de cliver des acides nucléiques en présence de cofacteurs essentiels : le métal, O<sub>2</sub> et un réducteur.<sup>[18-21]</sup> La structure de la BLM est présentée Figure I-3. La BLM possède 3 domaines : un site de fixation à l'ADN avec un résidu bithiazole qui s'intercale entre les bases de l'ADN ; une partie polysaccharide pour la perméabilité cellulaire et un site de fixation de l'ion métallique.



**Figure I-3.** Structure de la BLM.<sup>[21]</sup> Les quatre ligands équatoriaux sont en rouge, les deux ligands axiaux proposés sont en vert (R<sub>1</sub> = chaîne chargée positivement et ayant une affinité pour les phosphates de l'ADN).

Aucune structure cristallographique du site actif BLM-Fe(II) n'a été obtenue. Celle-ci est déduite d'études spectroscopiques par raman de résonance, RMN et spectroscopies optiques ainsi que par comparaison des données structurales de Cu<sup>II</sup>-(BLM) et (BLM)-Co<sup>III</sup>-(OOH).<sup>[14,18,22,23]</sup> La Figure I-4 présente la structure proposée pour le site actif de BLM-Fe(II).

Le mécanisme d'activation proposé pour l'activation du dioxygène (Figure I-5) est similaire à celui proposé pour le cytochrome P450<sub>cam</sub>. La fixation du dioxygène au complexe BLM-Fe(II) permet la formation d'une espèce Fe(III)-O-O°, caractérisée par RPE et Mössbauer.<sup>[24,25]</sup> La réduction et la protonation de cette espèce forment un complexe BLM-Fe(III)-OOH, appelé bléomycine activée. Cet intermédiaire a été caractérisé par différentes techniques spectroscopiques.<sup>[14]</sup> La bléomycine activée est la dernière espèce observée avant