

Anticorps catalytiques

Vrais outils ou leurres pour le chimiste ?

Rémy Ricoux, Hélène Sauriat-Dorizon, Élodie Girgenti et Jean-Pierre Mahy

Summary

Catalytic antibodies: real tools or lures for the chemist?

In the last 15 years, a new kind of biocatalysts named abzymes, based on monoclonal antibodies, have emerged and are able to catalyze a wide range of chemical reactions. A first generation of abzymes constructed from antibodies elicited against transition state analogs, have shown relatively modest efficiency which has led to investigate other strategies to produce abzymes such as bait and switch strategy, reactive immunization, association of antibodies with cofactors or production of anti-idiotypic antibodies. The mechanisms of action of most of the abzymes have now been elucidated thanks to the analysis by X-ray diffraction studies of their 3-D structure. Finally, abzymes appear as interesting synthetic tools for the chemists, especially for the catalysis of some stereoselective steps involved in the total synthesis of molecules of biological relevance.

Mots-clés

Biocatalyseurs, anticorps catalytiques, abzymes, analogues d'état de transition.

Key-words

Biocatalysts, catalytic antibodies, abzymes, transition state analogs.

Dans sa quête de nouvelles réactions permettant d'atteindre des molécules cibles plus ou moins complexes présentant un intérêt industriel en chimie fine ou pharmacologique, le chimiste est sans cesse à la recherche de nouveaux catalyseurs capables de réaliser un certain nombre de réactions clés, de manière la plus efficace et la plus sélective possible, dans des conditions douces de pression et de température. Ceci requiert de la part de l'entité choisie non seulement des propriétés catalytiques, mais également des propriétés de reconnaissance moléculaire pointues. Ces propriétés sont l'apanage des enzymes qui catalysent en milieu biologique un large éventail de réactions et assurent la transformation spécifique de leur substrat qui vient se positionner de manière extrêmement précise au site actif, grâce à un réseau d'interactions multiples avec les chaînes latérales des acides aminés qui les composent : liaisons hydrogène, de Van der Waals, interactions électrostatiques, hydrophobes. Conscient de ce fait, et ce depuis une bonne dizaine d'années, le chimiste n'hésite plus à utiliser des enzymes comme catalyseurs dans des réactions de synthèse organique (bioconversions) et de nombreux travaux sont maintenant tournés vers la recherche de nouvelles activités dans des milieux extrêmes (extrémophiles), ou vers la modulation ou la création de nouvelles activités par évolution dirigée à l'aide d'approches génétiques ou génomiques. Autant de thèmes qui seront développés par ailleurs dans les autres chapitres de ce numéro spécial.

En outre, à défaut d'utiliser les enzymes elles-mêmes, les chercheurs tentent d'élaborer des systèmes capables de reproduire au mieux leurs propriétés. Ainsi, des systèmes originaux, élaborés à partir d'anticorps, ont vu le jour ces quinze dernières années : les anticorps catalytiques ou abzymes (ab : antibody ; zyme : enzyme). Un bon nombre de revues ont déjà été dédiées à ces nouveaux biocatalyseurs [1-8] et le présent article ne prétend donc pas en être une de plus mais plutôt un article à l'adresse des chimistes

décrivant le concept des anticorps catalytiques, les diverses évolutions technologiques envisagées pour aller vers les meilleures performances possibles et ce que peuvent en espérer les chimistes.

Le concept des anticorps catalytiques ou abzymes

Les anticorps ou immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines d'environ 150 KDa sécrétées par des cellules du système immunitaire, les lymphocytes B matures, en réponse à une agression de l'organisme par un agent extérieur ou antigène : parasite, bactérie, virus, protéine... Ils fixent ces antigènes et forment des complexes immuns antigène-anticorps grâce à la reconnaissance spécifique d'une partie de l'antigène, ou épitope, par la partie variable N-terminale de l'anticorps ou paratope. Le processus de reconnaissance d'un antigène par un anticorps présente une forte analogie avec le phénomène de reconnaissance d'un substrat par une enzyme et s'effectue grâce au même type de réseau d'interactions multiples : interactions électrostatiques, hydrophobes, liaisons hydrogène, de Van der Waals, intervenant entre l'antigène et les chaînes latérales des acides aminés qui composent le site de liaison de l'anticorps. Cette analogie faisait donc des anticorps des outils de choix pour l'élaboration de nouveaux biocatalyseurs, à la condition de savoir résoudre ce problème clé : comment transformer un anticorps, capable de fixer une molécule dans son état le plus stable, l'antigène (ou haptène dans le cas de petites molécules), en un abzyme capable non seulement de fixer un haptène mais également de catalyser la transformation sélective du substrat correspondant ? La réponse à cette question est venue en trois temps. En effet, dès 1947, Linus Pauling énonça le principe de la catalyse enzymatique [9] dans lequel il suggérait que les enzymes accélèrent la vitesse des réactions en liant l'état de transition préférentiellement au

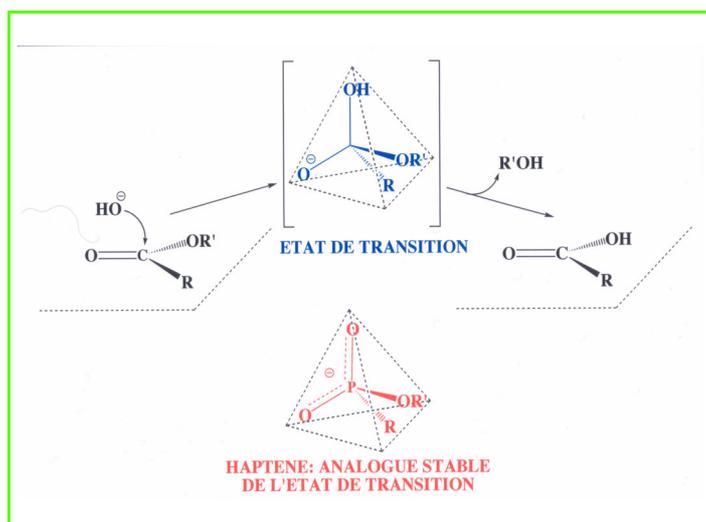


Figure 1 - Saponification d'un ester : conception d'un analogue stable de l'état de transition.

substrat dans son état fondamental, diminuant ainsi l'énergie d'activation de la réaction. S'inspirant de ce principe, Jenks suggéra alors en 1969 qu'en générant des anticorps dirigés contre un analogue stable de l'état de transition de la réaction qu'on souhaite catalyser, on pourrait obtenir des anticorps doués d'activité [10]. Il fallut encore attendre 17 ans pour que cette hypothèse soit démontrée indépendamment par deux groupes californiens, celui de Lerner [11] et de Schultz [12], qui obtinrent pour la première fois des anticorps capables d'accélérer l'hydrolyse des esters. Ils montrèrent ainsi que des anticorps dirigés contre des phosphonates, analogues stables de l'état de transition tétraédrique formé lors de l'hydrolyse des esters (figure 1), pouvaient catalyser cette réaction. Les cinétiques observées étaient de type michaëlien ; cependant, les facteurs d'accélération $k_{\text{cat}}/k_{\text{noncat}}$ restaient inférieurs à 10^3 .

Anticorps contre des analogues d'état de transition

La stratégie consistant à produire des anticorps contre des analogues d'état de transition a été de loin la plus employée dans les 15 années qui ont suivi ces premiers résultats et elle a permis l'obtention d'une première génération d'abzymes capables d'accélérer de nombreuses réactions [1-8]. Ces réactions peuvent être aussi bien monomoléculaires (réarrangement du chorismate en préphénate, réarrangement d'oxy-cope d'un hexadiène-1,5-disubstitué, ou isomérisation de stéroïdes) que bimoléculaires (hydrolyse d'esters, amides, carbonates). La plupart d'entre elles ont leur équivalent enzymatique et du point de vue du chimiste, notamment des adeptes des bioconversions, il est intéressant de noter que comme dans le cas des bioconversions où plus de 50 % des enzymes utilisées sont des estérases, une large majorité des abzymes obtenus à ce jour possèdent une activité hydrolytique. Cependant, il existe un certain nombre de réactions catalysées par les abzymes pour lesquelles une sélectivité différente de celle observée avec l'enzyme est obtenue, ou même, pour lesquelles il n'existe pas d'équivalent enzymatique. Un des exemples le plus frappant pour le

chimiste est sans conteste la réaction de Diels-Alder. En effet, alors qu'une seule enzyme capable de catalyser cette réaction a été découverte récemment, pas moins de quatre abzymes ont été décrits comme étant capables de réaliser cette réaction [1-7], le premier d'entre eux ayant été obtenu dès 1989 par l'équipe de Hilvert. A partir d'un haptène tricyclique, ils ont en effet produit un anticorps monoclonal 1E9 capable d'accélérer environ 100 fois la condensation du dioxyde de tétrachlorothiophène avec le N-éthylmaléimide pour conduire à un intermédiaire tricyclique qui se décompose en dioxyde de soufre et en dihydrophthalimide (figure 2A).

Globalement, cette première génération d'abzymes obtenus à partir d'analogues d'états de transition se comporte comme des enzymes, présente des cinétiques de saturation, une spécificité de substrat, une stéréosélectivité et des phénomènes d'inhibition compétitive. Cependant, les facteurs d'accélération $k_{\text{cat}}/k_{\text{noncat}}$ atteints restent faibles et varient entre 10^3 à 10^8 , ce qui est loin des valeurs des facteurs d'accélération des meilleures enzymes qui peuvent atteindre 10^{17} [6]. Dès lors, plusieurs stratégies associant la chimie, la biologie moléculaire, l'ingénierie des protéines et des techniques de criblage de plus en plus sophistiquées, ont été développées pour améliorer les performances des abzymes de première génération. Les paragraphes suivants ont pour but de présenter succinctement ces stratégies illustrées par un résultat particulièrement marquant pour chacune d'elles.

Stratégie du « bait and switch »

La stratégie du « bait and switch » a été développée pour la première fois par Shokat *et al.* en 1989 afin de générer au sein d'un anticorps des résidus de fonctionnalité voulue qui n'auraient pas forcément été induits par l'approche « analogue d'état de transition » [13]. Pour cela, il faut concevoir un haptène qui possède non seulement certaines caractéristiques structurales proches du substrat, de façon à assurer à ce dernier une reconnaissance suffisante par l'anticorps, mais également des fonctions portant une charge permanente susceptible d'induire dans l'anticorps une fonction de signe opposé ayant un rôle catalytique. Ainsi, l'utilisation d'un haptène portant un ammonium tertiaire α -t-elle permis d'induire dans le site d'anticorps un résidu glutamate dont la fonction carboxylate joue le rôle de base capable d'arracher un proton en α d'une cétone permettant l'élimination de HF [13] (figure 2B). Cette stratégie a permis un peu plus tard au groupe de Hilvert [1-8], grâce à l'élaboration d'un haptène portant une fonction amidinium, de générer des anticorps capables d'accélérer très efficacement la réaction d'ouverture d'un cycle benzisoxazole ($k_{\text{cat}}/k_{\text{noncat}} = 3.10^8$) (figure 2C). Cette même réaction a été catalysée par l'anticorps 4B2, généré contre un amidinium cyclique et, dans ce cas, une structure tridimensionnelle du complexe 4B2-haptène établie par diffraction des rayons X a montré la présence dans le site de l'anticorps 4B2 d'un glutamate face à la fonction amidinium [2] validant ainsi l'utilisation de la stratégie du « bait and switch ».

Immunsation réactive

Le terme d'immunsation réactive désigne la stratégie dans laquelle l'haptène utilisé vient réagir avec un résidu du site actif de l'anticorps et engager une liaison covalente avec lui.

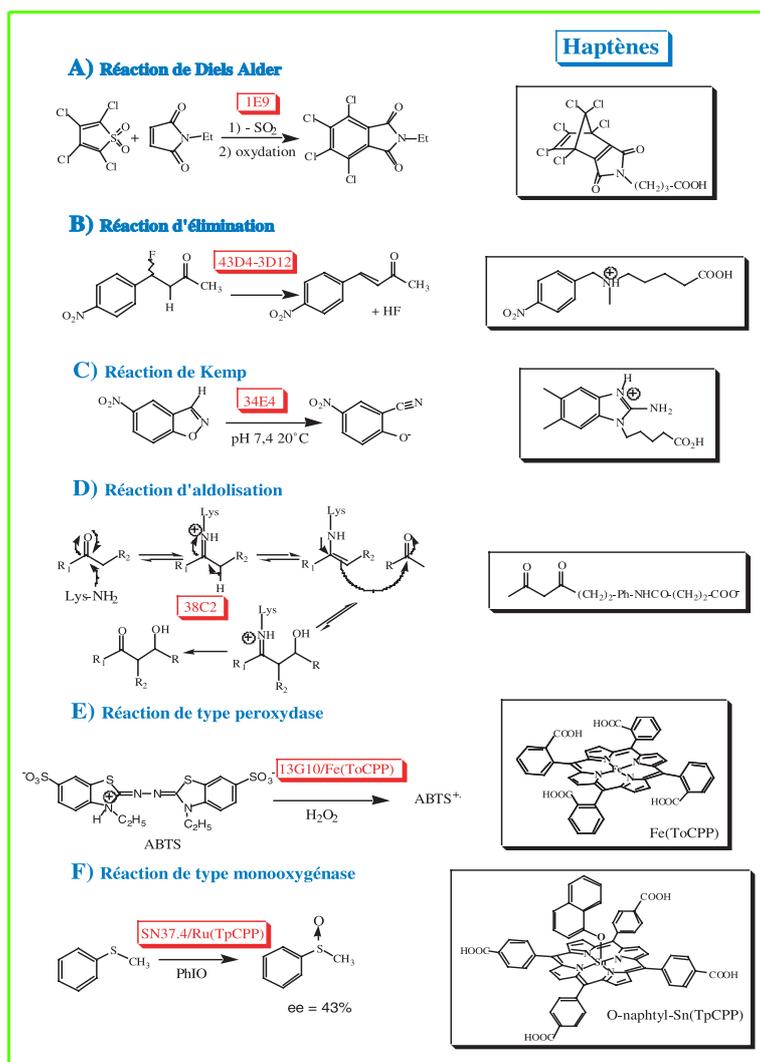


Figure 2 - Différentes réactions catalysées par des anticorps catalytiques et haptènes utilisés pour les générer [1-8].

L'avantage majeur de cette stratégie réside dans le fait que, de cette manière, ne sont sélectionnés naturellement que les clones qui sécrètent les anticorps possédant dans leur site de reconnaissance ce résidu correctement placé et capable de réagir avec l'haptène. Cette stratégie a en particulier été utilisée par l'équipe de Richard Lerner [14] pour obtenir des abzymes à activité aldolase. Ainsi, utilisant un haptène dicétonique, ils ont pu sélectionner les anticorps possédant une lysine suffisamment accessible dans leur site de liaison pour pouvoir former, après réaction avec l'haptène, un β -imino-cétone cyclique directement détectable en spectroscopie UV-visible ($\lambda_{\max} = 316 \text{ nm}$) (figure 2D). Les anticorps ainsi sélectionnés peuvent, comme les aldolases, former un iminium donneur qui pourra ensuite se condenser avec un aldéhyde accepteur. Deux des anticorps sélectionnés, 38C2 et 33F12, sont capables de catalyser aussi efficacement ($k_{\text{cat}}/k_{\text{noncat}} = 5.10^6$) que les aldolases naturelles des réactions d'aldolisation et de rétroaldolisation, mais sont capables d'accepter une gamme beaucoup plus large de substrats. Ces deux propriétés, ajoutées aux propriétés d'énantiosélectivité de ces abzymes, ont conduit à leur utilisation à l'échelle préparative en laboratoire et l'un des 2 abzymes (38C2) est le premier anticorps à avoir été commercialisé (Fluka-Aldrich).

Anticorps utilisant des cofacteurs

L'adjonction de cofacteurs à des anticorps est un moyen sûr pour leur conférer une activité catalytique dans la mesure où ce cofacteur est dépositaire de l'activité. En effet pour de nombreuses enzymes, l'interaction avec des cofacteurs tels que thiamines, flavines, phosphate de pyridoxal ou encore ions ou complexes métalliques est absolument essentielle pour la catalyse. Il s'agit donc là de construire un nouveau biocatalyseur à deux partenaires : le cofacteur responsable de l'acte catalytique et l'anticorps qui fixe le cofacteur, le substrat, et qui peut éventuellement participer à la catalyse grâce à l'un de ses amino-acides.

Suivant cette stratégie, des anticorps ont été associés à des cofacteurs inorganiques, cyanoborohydrure- (réductions sélectives) et periodate de sodium (oxydations sélectives) ou organiques, flavines, phosphate de pyridoxal [1-8]. Cependant, la cible de choix reste sans conteste la réalisation de systèmes modèles d'hémoprotéines telles que monoxygénases à cytochromes P450 et peroxydases, en associant anticorps et hème naturel ou synthétique, de manière à produire de nouveaux biocatalyseurs d'oxydations sélectives. A ce jour, 5 anticorps ont montré en présence de leur cofacteur Fe(III)-porphyrine une activité peroxydase intéressante et nous avons, pour notre part, généré 2 anticorps dirigés contre une $\alpha, \alpha, \alpha, \beta$ -tétra-*ortho*carboxyphénylporphyrine de fer(III) qui, en présence de ce cofacteur, présente une activité peroxydase caractérisée par une constante $k_{\text{cat}} = 560 \text{ min}^{-1}$ (figure 2E) supérieure à celle de la peroxydase de raifort elle-même [15]. La constante K_M pour le substrat H_2O_2 (10 mM), bien supérieure à celle observée dans le cas de l'enzyme ($5 \mu\text{M}$), rend cet anticorps beaucoup moins efficace que l'enzyme.

Finalement, le résultat le plus probant dans le domaine des anticorps à cofacteur hémique a été obtenu récemment par l'équipe de E. Keinan [16]. Utilisant comme haptène une tétraarylporphyrine d'étain portant un ligand axial α -naphthoxy pour mimer l'état de transition probable de la réaction d'oxydation des sulfures aromatiques par les cytochromes P450, ils ont obtenu un anticorps capable, en présence de porphyrine de ruthénium, de catalyser l'oxydation énantiosélective du thioanisole avec 43 % d'excès énantiomérique (figure 2F).

Anticorps anti-idiotypes

L'idiotype est constitué par l'ensemble des parties variables de l'anticorps, c'est-à-dire celles qui sont impliquées dans la reconnaissance de l'antigène. La stratégie des anti-idiotypes s'inspire du postulat émis par Niels Jerne [17] selon lequel pour chaque anticorps Ab1 généré contre un antigène Ag, il existe un anticorps complémentaire Ab2 dirigé contre l'idiotype du premier anticorps. Par conséquent, certains des anticorps anti-idiotypes Ab2 possèdent dans leur site de reconnaissance une partie mimant la structure de l'antigène, ils constituent ainsi une image interne de cet antigène. Il s'agit donc de générer dans un premier temps des anticorps Ab1 dirigés contre le site actif d'une enzyme déterminée (figure 3). A ce stade, le choix du meilleur anticorps Ab1 le plus complémentaire possible du site actif de l'enzyme est primordial, un des moyens les plus sûrs étant de choisir l'Ab1 qui est le meilleur inhibiteur compétitif de l'enzyme. Dans un deuxième temps, les anticorps Ab2 dirigés contre l'idiotype

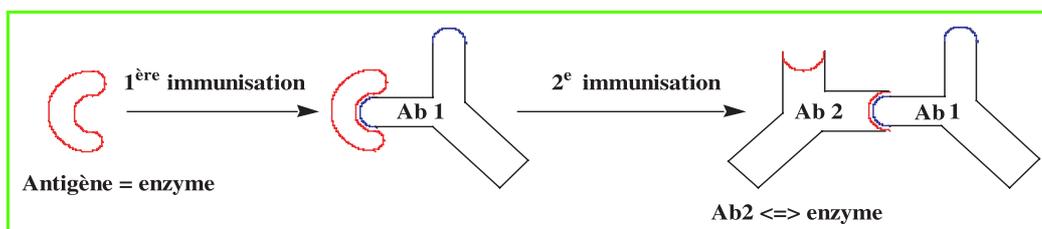


Figure 3 - Obtention d'abzymes par la méthode des anticorps anti-idiotypes.

d'Ab1 sont produits et parmi eux, ceux possédant en leur site de fixation une image interne du site actif de l'enzyme antigène sont potentiellement dotés d'une activité catalytique (figure 3).

L'exemple le plus marquant illustrant cette stratégie est venu de l'équipe de A. Friboulet et D. Thomas [18] qui ont produit des anticorps anti-idiotypes contre un anticorps monoclonal AE2 inhibiteur compétitif de l'acétylcholine estérase. L'un des anticorps sélectionnés (9A8) catalyse l'hydrolyse de l'acétylthiocholine avec un facteur d'accélération de $4,2 \cdot 10^6$. Ce paramètre remarquable, qui est seulement inférieur de 2 ordres de grandeur à celui de l'enzyme, fait de l'abzyme 9A8 l'abzyme le plus performant connu à l'heure actuelle.

Études structurales : les leurrex démystifiés

Un bon nombre de structures tridimensionnelles ont été résolues ces dernières années [1-3]. Ceci a permis d'élucider les mécanismes suivant lesquels les anticorps catalytiques fonctionnent. Ainsi, les anticorps catalysent bien les réactions où il faut contraindre une molécule à adopter une conformation particulière et réactive, grâce à des

interactions privilégiées avec les acides aminés du site de liaison. Par exemple, les abzymes à activité ferrocyclase (7G12) contraignent la mésoporphyrine IX à adopter une conformation distordue propice à l'insertion d'un ion Cu^{2+} au centre du macrocycle [1-3] grâce à une interaction avec la méthionine H100c qui contraint

un des noyaux pyrroles à sortir du plan de la porphyrine (figure 4A). Les anticorps peuvent également agir comme des pièges à entropie en stabilisant une conformation particulière d'un substrat propice à la formation de l'état de transition. C'est le cas des anticorps 1F7 catalysant la transformation du chorismate en préphénate [3] qui stabilisent, grâce à plusieurs liaisons hydrogène et à une liaison ionique entre une arginine (Arg H95) et un carboxylate du substrat, la conformation du chorismate qui donnera naissance à l'état de transition en forme de chaise de cette réaction (figure 4B). La catalyse de réactions bimoléculaires telles que la réaction de Diels-Alder peut également être réalisée efficacement et spécifiquement par des abzymes tels que 1E9 [1-3]. L'anticorps joue alors le rôle de « template » et maintient les deux partenaires, diène et diénophile, dans une position favorable à la formation de l'état de transition de conformation bateau de cette réaction (figure 4C).

D'autre part, conformément à ce qui était initialement recherché, certains anticorps peuvent stabiliser l'état de transition d'une réaction donnée. C'est le cas des anticorps catalysant l'hydrolyse des esters tels que CNJ206 [2-3] qui stabilisent, par un réseau de liaisons hydrogène impliquant le N-H de l'histidine H35 et les fonctions amides de la chaîne

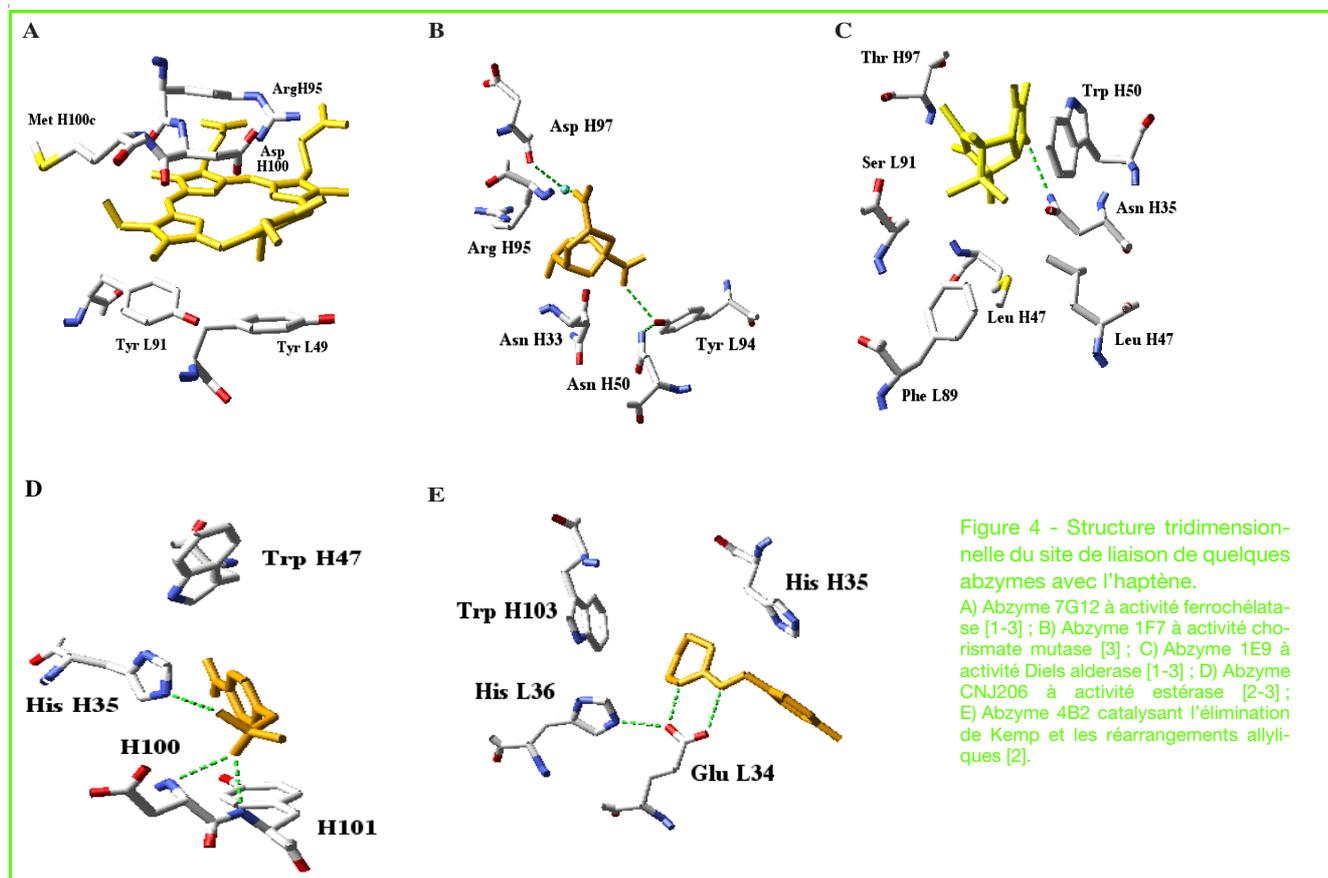


Figure 4 - Structure tridimensionnelle du site de liaison de quelques abzymes avec l'haptène. A) Abzyme 7G12 à activité ferrocyclase [1-3]; B) Abzyme 1F7 à activité chorismate mutase [3]; C) Abzyme 1E9 à activité Diels alderase [1-3]; D) Abzyme CNJ206 à activité estérase [2-3]; E) Abzyme 4B2 catalysant l'élimination de Kemp et les réarrangements allyliques [2].

principale, la charge négative développée sur l'intermédiaire tétraédrique de la réaction et forment, comme dans les estérases ou les peptidases, un vrai « trou à oxy-anion » (figure 4D). Enfin, l'analyse des structures tridimensionnelles connues à ce jour a révélé qu'aucun abzyme ne possédait plus d'un résidu catalytique dans son site actif. L'obtention d'un tel résidu peut cependant être réalisée efficacement grâce à la stratégie du « bait and switch ». Ainsi, l'utilisation d'un haptène portant une fonction amidinium a permis de générer dans le site de l'anticorps 4B2 un glutamate (figure 4E) [2].

Que peut espérer le chimiste des anticorps ?

Il serait exagéré de considérer les abzymes comme des leurres pour chimistes. Il faut simplement leur demander de faire ce qu'ils peuvent faire, et donc pas de rivaliser avec les enzymes qui, pour des réactions comparables, présentent des constantes de vitesse et des facteurs d'accélération bien supérieurs. Le réel espoir pour le chimiste demeure plutôt dans la catalyse de réactions pour lesquelles il n'existe pas ou peu d'enzymes équivalentes (nous avons déjà mentionné le cas de la réaction de Diels-Alder) ou dans l'induction de sélectivités originales pour certaines réactions d'intérêt synthétique, comme le démontrent deux exemples frappants parus récemment dans la littérature : l'utilisation d'un anticorps (14D9) pour catalyser la coupure énantiosélective d'un éther d'énol dans une étape clé de la synthèse totale de la phéromone (-)- α -multistriatine (14D9) ou la production par des réactions de résolution cinétique catalysées par l'abzyme 38C2 de (+)-syn- β -hydroxycétones intermédiaires dans la synthèse d'anticancéreux épothilone A et C [1]. A l'opposé, le manque de sélectivité de substrat de l'anticorps 38C2 lui confère un avantage par rapport aux aldolases dans la mesure où il peut catalyser une gamme beaucoup plus large de réactions de condensation aldolique [1]. Finalement, des applications thérapeutiques peuvent également être envisagées pour les abzymes. Ainsi, des résultats récents ont montré que 38C2 était capable d'activer « *in vivo* » par rétro-aldolisation/rétro-Michael une prodrogue

de l'anticancéreux étoposide, pour délivrer spécifiquement cette drogue dans des cellules tumorales de souris atteintes de neuroblastome [1].

Même si les stratégies utilisées jusqu'à maintenant n'ont pas permis d'obtenir des abzymes capables de rivaliser avec les enzymes, les études mécanistiques et structurales ont fourni un faisceau d'informations intéressantes sur la catalyse enzymatique et sur son évolution, informations plus difficiles à obtenir à partir d'enzymes naturelles optimisées par des techniques d'évolution dirigée. De telles techniques devraient maintenant être de plus en plus employées pour améliorer les performances des abzymes de première génération et en explorer les limites et le chimiste devra donc vraisemblablement s'en remettre au biochimiste pour qu'il lui fournisse des outils plus performants. Cependant, la créativité du chimiste pourra encore être mise à profit pour la conception d'haptènes plus élaborés, comme en témoigne l'apparition récente du premier anticorps produit contre un haptène zwitterionique afin de générer deux résidus catalytiques dans le site actif.

Références

- [1] Stevenson J.D., Thomas N.R., *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, p. 535.
- [2] Golinelli-Pimpaneau B., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2000**, *10*, p. 697.
- [3] Hilvert D., *Annu. Rev. Biochem.*, **2000**, *69*, p. 751.
- [4] Reymond J.-L., *Top. Curr. Chem.*, **1999**, *200*, p. 59.
- [5] Smithrud D.B., Benkovic S.J., *Curr. Opin. Biotechnol.*, **1997**, *8*, p. 459.
- [6] Thomas N.R., *Nat. Prod. Rep.*, **1996**, *13*, p. 479.
- [7] Kirby A.J., *Acta Chem. Scand.*, **1996**, *50*, p. 203.
- [8] Schultz P.G., Lerner R.A., *Science*, **1995**, *269*, p. 1835.
- [9] Pauling L., *Am. Sci.*, **1948**, *36*, p. 51.
- [10] Jencks W.P., *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, **1969**, p. 288.
- [11] Tramontano A., Janda K.D., Lerner R.A., *Proc. Natl. Acad. Sci., États-Unis*, **1986**, *83*, p. 6736.
- [12] Pollack S.J., Jacobs J.W., Schultz P.G., *Science*, **1986**, *234*, p. 1570.
- [13] Shokat K.M., Leumann C.J., Sugawara R., Schultz P.G., *Nature*, **1989**, *338*, p. 269.
- [14] Barbas C.F., Heine A., Zhong G., Hoffmann T., Gramatikova S., Bjornstedt R., List B., Anderson J., Stura E.A., Wilson I.A., Lerner R.A., *Science*, **1997**, *278*, p. 2085.
- [15] De Lauzon S., Desfosses B., Mansuy D., Mahy J.-P., *FEBS Lett.*, **1999**, *443*, p. 229.
- [16] Nimri S., Keinan E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 8978.
- [17] Jerne N.K., *Ann. Immunol.*, **1974**, *125C*, p. 373.
- [18] Izadar L., Friboulet A., Remy M.H., Roseto A., Thomas D., *Proc. Natl. Acad. Sci., États-Unis*, **1993**, *90*, p. 8876.



R. Ricoux

Rémy Ricoux est ingénieur d'études CNRS, **Hélène Sauriat-Dorizon** est ATER, **Élodie Girgenti** est doctorante et **Jean-Pierre Mahy** est professeur au Laboratoire Chimie bioorganique et bioinorganique de l'université de Paris-Sud*.



E. Girgenti



H. Sauriat-Dorizon

* Laboratoire de Chimie bioorganique et bioinorganique, FRE 2127 CNRS, Institut de Chimie Moléculaire d'Orsay, Université de Paris-Sud XI, 91405 Orsay Cedex.
Tél. : 01 69 15 74 21.
Fax : 01 69 15 72 81.
E-mail : jpmahy@icmo.u-psud.fr



J.-P. Mahy