

De l'arme chimique à l'agent thérapeutique : deux exemples

Andrée Marquet

Résumé L'origine des effets toxiques et létaux de deux classes importantes d'armes chimiques a été bien étudiée sur le plan biochimique. Ce sont ces mécanismes qui sont explicités dans cet article. Les gaz moutarde sont des agents alkylants ayant pour cible principale l'ADN, pour lesquels on ne dispose pas d'antidotes spécifiques. Les organophosphorés, le sarin par exemple, sont des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase. La compréhension de leur mode d'action a permis de développer divers antidotes efficaces. Il est montré également comment l'observation et la rationalisation de l'effet biologique de ces composés ont conduit à la conception d'agents thérapeutiques, respectivement en chimiothérapie anticancéreuse et pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés **Gaz moutarde, agents alkylants, chimiothérapie, organophosphorés, sarin, inhibiteurs d'acétylcholine estérase, Alzheimer.**

Abstract **From chemical weapons to therapeutic agents: two examples**
The biochemical origin of the toxicity and lethality of two classes of chemical weapons has been well studied. Their mechanisms of action are discussed in this article. The mustard gas are alkylating agents with DNA as main target. The organophosphorous compounds, sarin for instance, are inhibitors of acetylcholine esterase. In that case, the elucidation of their mode of action has allowed the development of efficient antidotes. The observation and the rationalisation of the biological effects of these two classes of chemicals have resulted in the use of some related molecules as therapeutic agents, respectively for cancer chemotherapy and Alzheimer disease treatment.

Keywords **Mustard gas, alkylating agents, chemotherapy, organophosphorous, sarin, acetylcholine esterase inhibitors, Alzheimer.**

Parmi les diverses familles d'armes chimiques, dont une sélection est présentée dans la *table A* (p.IX de ce dossier), nous avons choisi de nous intéresser à deux d'entre elles : les gaz moutarde et les organophosphorés. Nous les envisagerons successivement en détaillant leurs modes d'action et nous présenterons les moyens de défense qui ont été développés.

Nous montrerons ensuite que ces molécules sont capables du pire et du meilleur selon les modulations que l'on fait subir à leur structure et selon l'usage que l'on en fait : leur action sur la même cible peut en effet être létale (armes chimiques), ou présenter une toxicité sélective (pesticides), mais aussi conduire à un médicament. Il va sans dire, mais cela va encore mieux en le disant, que montrer le déroulement historique qui a conduit de l'arme chimique à l'agent thérapeutique ne constitue en aucun cas une justification de la recherche sur les armes chimiques. Il existe certes d'autres stratégies pour produire un nouveau médicament !

Les gaz moutarde : de l'ypérite à la chimiothérapie du cancer

Les gaz moutarde, agents alkylants

Historiquement, dans cette famille, c'est le gaz moutarde⁽¹⁾ ou ypérite (*table A* p. IX) qui fut d'abord utilisé par l'artillerie allemande en 1917 avec les ravages que l'on sait [1].

C'est un agent alkylant comme le laisse prévoir sa structure, selon un mécanisme explicité *figure 1*. De nombreux autres composés de cette famille ont été synthétisés, rassemblés sous le vocable « moutarde » (*table A* p. IX), parmi lesquels les « moutardes à l'azote », où l'atome de soufre est remplacé par un azote. Leur mécanisme d'action est identique.

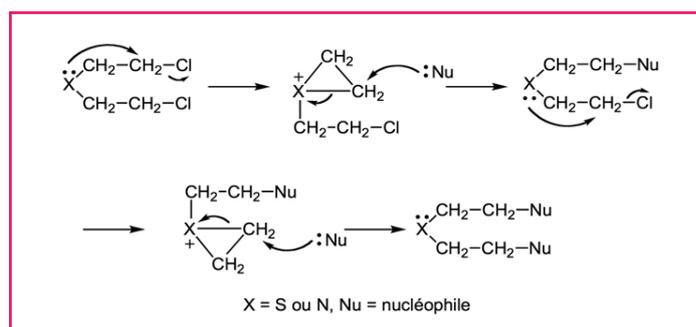


Figure 1 - Mécanisme de l'alkylation par les gaz moutarde (X = S : ypérite ; X = N : moutarde à l'azote).

La présence dans la même molécule d'un azote ou d'un soufre, bons nucléophiles, et d'un groupe partant, le chlore, permet une réaction intramoléculaire donnant une espèce chargée positivement, ammonium ou sulfonium, elle-même très électrophile. C'est l'espèce alkylante qui peut réagir avec les nombreux nucléophiles présents dans les molécules biologiques, en particulier les protéines et acides nucléiques.

À côté de nombreux effets immédiats (brûlures, inflammation des yeux, des voies respiratoires...), ces composés ont des effets à long terme, mutagènes et cytotoxiques. On a constaté que leur cible principale était la double hélice d'ADN (figure 2). Les mécanismes de réparation d'un ADN qui a subi certaines de ces transformations sont inopérants, ce qui induit ces effets à long terme (voir ci-après).

Il n'existe pas de protection efficace contre l'ypérite, qui peut pénétrer dans l'organisme en moins de cinq minutes via les voies respiratoires ou par contact avec la peau. On ne peut qu'empêcher le contact, grâce aux masques à gaz et aux vêtements étanches. Les soins après l'exposition sont peu spécifiques. Toutes sortes de préparations à base d'hypochlorite de calcium mélangé à un solide inerte (poudres, pommades...) ont été proposées. Un autre oxydant, la chloramine B, fait également partie des kits de décontamination [2]. À défaut, lavages au savon ou à grande eau sont recommandés, mais on ne fait que se débarrasser des toxiques rémanents : on ne régénère pas les molécules qui ont été alkylées.

La première chimiothérapie anticancéreuse

Les premières études reposent sur des observations faites pendant la Première Guerre mondiale [3]. Une forte diminution du nombre de globules blancs dans le sang des soldats intoxiqués par l'ypérite avait été observée [4], d'où l'idée de tester ce type de molécules pour combattre les lymphomes⁽²⁾. Les études se sont poursuivies, y compris pendant la Seconde Guerre mondiale. D'autres composés de la même famille furent étudiés, en particulier les moutardes à l'azote⁽³⁾, qui se sont avérées moins toxiques et cependant efficaces contre les lymphomes. Ces résultats tenus secrets pendant la guerre n'ont été publiés qu'en 1946. C'est en 1949 que le premier agent alkylant, la méchloréthamine (figure 3), a été mis sur le marché. Jusque là, on avait recours seulement à la chirurgie et à la radiothérapie.

Ce sont bien sûr ces recherches à visée thérapeutique qui ont suscité le plus de travaux de biochimie fondamentale [5].

De très nombreux agents alkylants appartenant à diverses familles chimiques (nitroso-urées, éthylène imines...) ont ensuite été découverts et employés. Bien que l'utilisation de cette famille thérapeutique soit en retrait par rapport à d'autres anticancéreux, ils restent de premier plan pour certaines indications, comme les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et le myélome multiple (MM). Ils sont aussi très utilisés dans les chimiothérapies intensives de conditionnement d'autogreffe ou d'allogreffe de LNH, de MM, ou bien encore de leucémies aiguës tant myéloïdes (LAM) que lymphoïdes. Ils sont également employés en association avec des antitumoraux plus récents. Le cyclophosphamide (figure 3) est un des agents alkylants les plus utilisés, mais cette classe de composés peut provoquer à long terme des pathologies hématologiques graves. De nouvelles molécules issues de substances naturelles sont en cours d'étude et pourraient constituer des pistes intéressantes. On trouvera une documentation très complète sur l'ensemble de la famille dans la référence [5].

Les organophosphorés : du sarin au traitement de la maladie d'Alzheimer

Les organophosphorés (table A p. IX) ont été développés dans les années 1930 par les chercheurs d'IG Farben qui cherchaient de nouveaux pesticides. Quand on a découvert

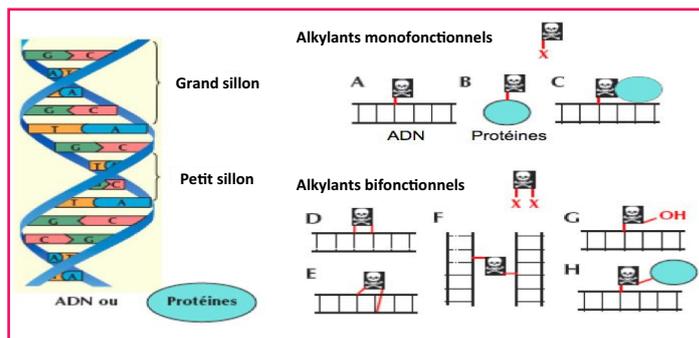


Figure 2 - Les produits d'alkylation par les agents mono- et bifonctionnels.

X (en rouge) : espèce réactive alkylante ; bulle bleue : protéines ; A, B, C, G : produits de monoalkylation ; D, E, F, H : produits de dialkylation. L'ADN est alkylé majoritairement dans le grand sillon. Adapté de [5].

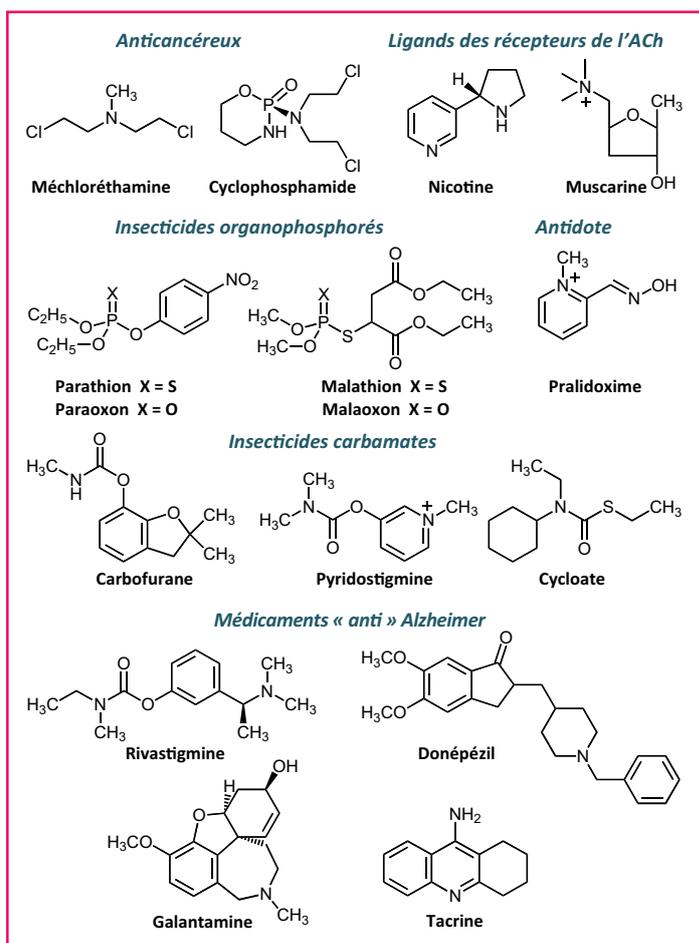


Figure 3 - Formules de composés cités dans le texte (ACh : acétylcholine).

qu'ils étaient très toxiques pour l'homme, il a été envisagé de les utiliser comme armes chimiques. Ce sont des neurotoxiques dont l'action peut être létale en l'absence de traitement rapide. Les premiers symptômes – nausées, vomissements, déficience respiratoire, convulsions – apparaissent très rapidement mais ils ont également des effets à long terme. Un groupe d'experts a récemment proposé que le syndrome de la guerre du Golfe observé chez les militaires américains était dû au contact avec le sarin et autres organophosphorés [6].

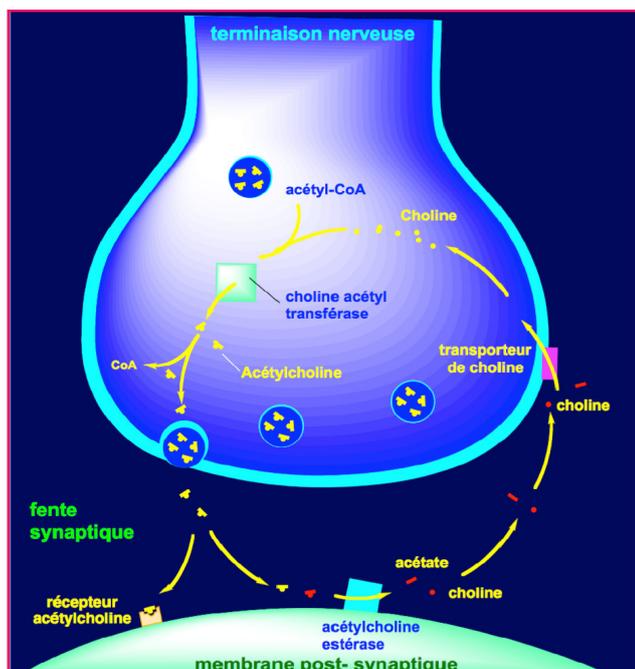


Figure 4 - Fonctionnement des neurones cholinergiques, DR.

Ils interfèrent avec la voie cholinergique de transmission de l'influx nerveux (figure 4).

Fonctionnement des neurones cholinergiques

Le neurotransmetteur qui intervient dans la transmission nerveuse impliquant les neurones cholinergiques est l'acétylcholine (ACh). Elle est synthétisée dans le corps cellulaire du neurone à partir de choline et d'acétyl-coenzyme A (CH₃-CO-SCoA), réaction catalysée par la choline acétyltransférase (figure 5). Elle est ensuite stockée dans des vésicules qui migrent vers la terminaison nerveuse. Au déclenchement d'un signal (entrée d'ions calcium provoquée par le déclenchement d'un potentiel d'action⁽⁴⁾), l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et va se lier à ses récepteurs, situés sur la membrane post-synaptique (corps cellulaire d'un autre neurone ou cellule musculaire) (figure 4).

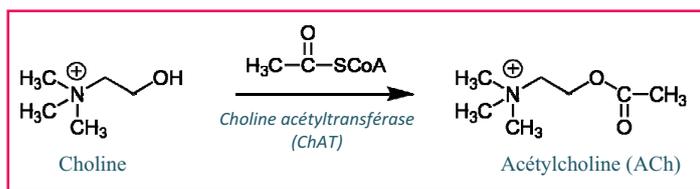


Figure 5 - Synthèse de l'acétylcholine.

Il existe deux familles de récepteurs de l'acétylcholine, nicotiques (N1 et N2) et muscariniques (M1 à M5), ainsi nommés du fait de l'affinité qu'ils possèdent pour deux molécules exogènes, respectivement la nicotine et la muscarine (figure 3).

Les récepteurs N1 sont abondants dans le cerveau, la moelle épinière et les ganglions, et les récepteurs N2 à la jonction neuromusculaire. Ils sont formés de cinq sous-unités. La fixation de l'ACh sur deux de ces sous-unités provoque l'ouverture d'un canal qui permet l'entrée d'ions sodium et la dépolarisation de la membrane post-synaptique qui génère un potentiel d'action.

Tant que l'acétylcholine reste fixée sur le récepteur ainsi excité, le canal reste ouvert. Pour que l'excitation cesse complètement, il faut que l'ACh soit « expulsée ».

Les récepteurs N2 sont présents principalement à la jonction neuromusculaire ; leur activation se traduit *in fine* par la libération d'ions calcium qui provoquent la contraction musculaire.

Les récepteurs muscariniques appartiennent à une autre grande famille, celle des récepteurs dits « à sept hélices transmembranaires » couplés aux protéines G, au fonctionnement trop complexe pour être évoqué ici [7].

Dans les deux familles, quelle que soit la nature des événements ultérieurs, l'activation par l'acétylcholine cesse lorsque le complexe ACh-récepteur se dissocie. C'est l'hydrolyse de l'acétylcholine, en choline et acétate, catalysée par l'acétylcholinestérase (AChE) qui le permet. La choline est ensuite recaptée par le neurone présynaptique, où elle sera à nouveau transformée en ACh grâce à la choline acétyltransférase (figure 4).

Acétylcholinestérase (AChE)

L'acétylcholinestérase est présente sur la membrane post-synaptique, à proximité des récepteurs de l'acétylcholine. Elle compte parmi les enzymes les plus efficaces, avec une vitesse de réaction voisine de la vitesse de diffusion des réactifs. Une molécule d'AChE hydrolyse 25 000 molécules d'ACh par seconde.

Elle appartient à la grande famille des sérines hydrolases, qui comprend également un très grand nombre de protéases, parmi lesquelles les enzymes de la digestion (trypsine, chymotrypsine...) ou celles de la coagulation sanguine (thrombine...). Le mécanisme d'action de ces enzymes a été très étudié. Elles contiennent toutes dans leur site actif une « triade catalytique » glutamate ou aspartate, histidine, sérine (ici Glu-327, His-440, Ser-200), triade qui rend la sérine particulièrement nucléophile (figure 6).

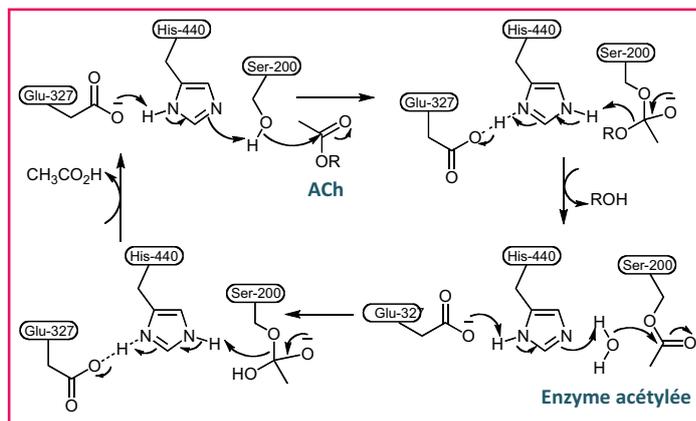


Figure 6 - Mécanisme de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase R = -CH₂-CH₂-N⁺(CH₃)₃ (adapté de [9]).

La réaction se déroule en deux étapes. Après fixation de l'acétylcholine dans le site actif, le carbonyle de l'ester est attaqué par cette sérine, selon le mécanisme classique de transestérification des esters organiques. La choline est libérée tandis que le groupe acétate reste lié à la sérine de l'enzyme. Dans une deuxième étape, cette acétylenzyme est hydrolysée, la nucléophilie de la molécule d'eau étant de la même manière augmentée par la triade catalytique. L'enzyme peut alors entamer un autre cycle catalytique.

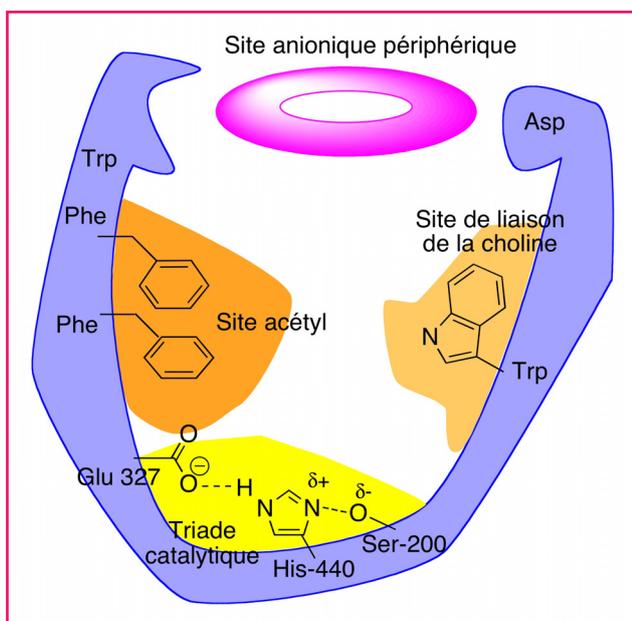


Figure 7 - Représentation schématique des sites de liaison de l'AChE (Trp : tryptophane ; Phe : phénylalanine) (d'après [9]).

La structure de l'AChE a été établie en 1991 [8] ; la figure 7 en donne une représentation schématique.

La triade catalytique se trouve au fond d'une gorge profonde. Dans les publications antérieures à la résolution de la structure, le site de liaison de la partie choline du substrat était décrit comme site « anionique » car on pensait (logiquement) que des charges négatives sur la protéine devaient être présentes pour lier l'ammonium quaternaire de la choline. La structure a révélé qu'il s'agissait en fait d'interactions hydrophobes, la gorge du site actif étant tapissée de noyaux aromatiques. Une autre caractéristique importante est la présence d'un site anionique périphérique qui peut interagir avec des inhibiteurs non compétitifs, en particulier ceux possédant un groupe chargé positivement.

Inhibition de l'AChE par les organophosphorés

En ce qui concerne l'inhibition de l'AChE et ses applications, on se référera avec profit à la revue de M.B. Colovic [9], où les propriétés de nombreuses molécules non mentionnées ici sont décrites.

Les organophosphorés ont un élément essentiel commun dans leur structure, la présence d'un groupe partant X lié à l'atome de phosphore. Ce groupe va être substitué sur le phosphore par la sérine de l'enzyme (AChE) pour donner un analogue phosphoré de l'acétylenzyme. Mais contrairement à cette dernière espèce, elle n'est pas hydrolysée, la liaison covalente O—P est stable dans ces conditions et l'enzyme est bloquée de manière irréversible (figure 8).

La figure 9, détail d'une structure par diffraction des rayons X de l'AChE [10], montre la triade catalytique avec la sérine phosphorylée.

Les antidotes

On a bien sûr cherché des antidotes aux organophosphorés, en anticipant les attaques par les neurotoxiques, et également pour combattre les intoxications par les pesticides.

Il faut cependant bien distinguer la décontamination, c'est-à-dire l'élimination des résidus de toxiques persistants

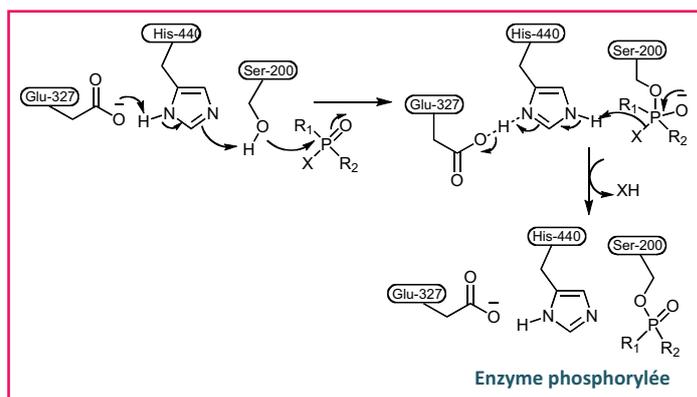


Figure 8 - Blocage du site actif de l'AChE par les organophosphorés (adapté de [9]).

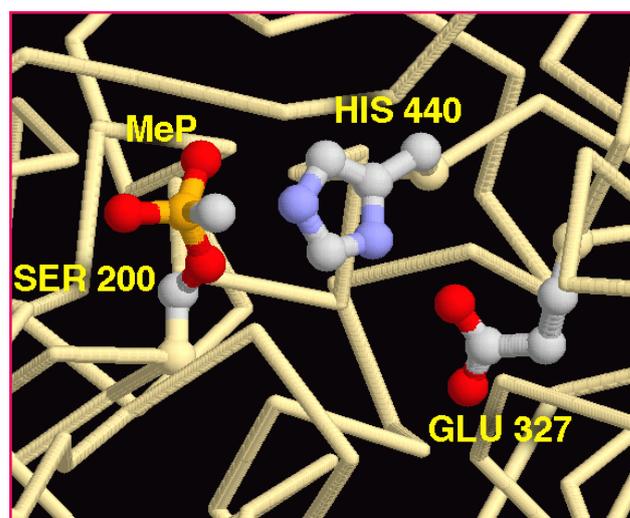


Figure 9 - La triade catalytique de l'AChE après réaction avec le sarin [10]. Code de couleur : C : gris ; N : bleu clair ; O : rouge ; P : orange. Il s'agit d'une enzyme « âgée »⁽⁶⁾.

après l'exposition, qui peut se faire par traitement alcalin [2], et les antidotes agissant au niveau des cibles à titre soit curatif, soit préventif.

Une première voie consiste à régénérer l'AChE qui a été bloquée. Le principe en est simple : l'eau, même activée par la triade catalytique, n'étant pas suffisamment nucléophile pour couper la liaison P-O, il faut employer un nucléophile plus puissant. La chimie organique nous enseigne que tel est le cas pour les oximes et les hydrazines⁽⁶⁾. Ce sont effectivement des oximes qui ont été étudiées, la pralidoxime (figure 3) étant la première d'entre elles. Là encore, des études de relation structure-activité ont été conduites et de nouvelles molécules plus performantes ont été mises sur le marché [9].

On peut aussi protéger l'enzyme de l'action des organophosphorés par des carbamates (voir ci-après).

Une autre approche consiste à utiliser des antagonistes⁽⁷⁾ de l'ACh au niveau des récepteurs, qui vont occuper ces récepteurs à la place de l'ACh, mais sans produire les mêmes effets. Même si l'AChE est inactivée, ce qui augmente la concentration d'ACh dans la synapse, il y a compétition entre l'ACh et l'antagoniste pour l'occupation du récepteur, d'où une diminution de son effet ; c'est le cas de l'atropine par exemple⁽⁸⁾.

On a aussi utilisé un cocktail de ces différents antidotes – atropine, pralidoxime – auxquels on peut adjoindre du diazépam pour prévenir les convulsions.

Utilisation comme insecticides

Comme nous venons de le voir, ce sont les recherches sur les insecticides organophosphorés qui ont déclenché leur développement comme armes chimiques, mais leur usage comme pesticides s'est développé également, surtout depuis les années 1970 après l'interdiction du DDT. Deux exemples, parathion et malathion, sont représentés dans la *figure 3*. Ils peuvent se dégrader naturellement dans l'environnement, beaucoup plus rapidement que les organochlorés, mais ils présentent cependant une sérieuse toxicité sur l'homme, à la fois aiguë et chronique (perte d'appétit, nausées, perte de mémoire, dépression, Parkinson...). Il faut noter que les dérivés soufrés (P=S) se transforment dans l'organisme en dérivés oxygénés (P=O), plus toxiques. Or cette transformation se fait très préférentiellement chez les animaux à sang froid, d'où une toxicité sélective pour les insectes par rapport aux animaux supérieurs. Les deux molécules restent cependant dangereuses et ont été interdites en France, respectivement en 2001 et 2008.

Autres types d'inhibiteurs de l'AChE

Les carbamates

Les carbamates sont des inhibiteurs irréversibles dans la mesure où ils bloquent le site actif de l'enzyme, par acylation de la sérine (*figure 10*), mais la durée de vie de l'enzyme carbamoylée est faible, une hydrolyse spontanée se produit en 30 à 40 minutes. C'est la raison pour laquelle on a pu les utiliser (la pyridostigmine par exemple) de manière prophylactique pour lutter contre les organophosphorés, puisqu'ils vont retarder le blocage vraiment irréversible par ces derniers.

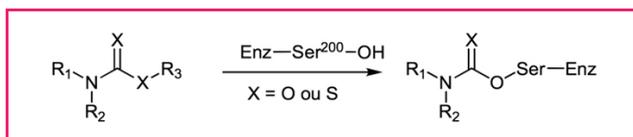


Figure 10 - Acylation de la sérine 200 par les carbamates.

Ils sont utilisés comme fongicides, insecticides et herbicides et présentent une toxicité moindre que celle des organophosphorés, malgré un certain nombre d'effets secondaires. Des exemples sont également donnés dans la *figure 3*. Ils sont aussi utilisés en médecine humaine (voir ci-après).

Les inhibiteurs réversibles

Les inhibiteurs réversibles sont de deux types :
 - *compétitifs*, s'ils se fixent dans le site actif, en empêchant la fixation du substrat ACh ;
 - *non compétitifs*, s'ils se fixent sur le site anionique périphérique (*figure 7*). Dans ce cas, ils n'occupent pas le site actif de l'enzyme, mais diminuent son efficacité, en modifiant la conformation de la protéine. Quelques exemples sont discutés ci-après.

Utilisation des inhibiteurs d'AChE à des fins thérapeutiques

Alors que les armes chimiques ou les pesticides les plus efficaces bloquent l'enzyme de manière irréversible, on s'oriente pour les besoins thérapeutiques vers les inhibiteurs réversibles, dont l'effet est plus facile à moduler.

Comme nous l'avons vu ci-dessus, l'ACh agit comme neurotransmetteur dans de nombreuses structures du système nerveux, en particulier celles qui interviennent dans la mémoire et dans différents processus cognitifs, ainsi qu'à la jonction neuromusculaire.

Un certain nombre de pathologies ont pour origine, au moins partielle, une trop faible concentration en ACh ; c'est le cas par exemple de la maladie d'Alzheimer, du glaucome ou des myasthénies [9].

Deux stratégies de lutte apparaissent à l'évidence : mettre à profit les inhibiteurs de l'AChE qui vont augmenter la concentration d'ACh dans la synapse, ou utiliser des agonistes de l'ACh au niveau de ses récepteurs⁽⁷⁾.

Le mécanisme du déclenchement et du développement de la maladie d'Alzheimer est complexe et les points de dysfonctionnement multiples. Le déficit en ACh figure parmi les causes vraisemblables les plus étudiées, à côté de la formation dans les neurones de plaques amyloïdes. L'inhibition de l'AChE est la voie la plus anciennement explorée, et la seule qui pour le moment ait conduit à des médicaments mis sur le marché. D'autres stratégies qui font l'objet de nouveaux développements sortent du cadre de cet article.

C'est ainsi que quatre molécules ont été ou sont utilisées comme traitements (*figure 3*) : (i) la tacrine, maintenant abandonnée à cause d'effets secondaires trop importants ; (ii) le donépézil, qui se lie au site anionique périphérique ; (iii) la galantamine, alcaloïde naturel, inhibiteur compétitif réversible – elle est de plus un modulateur allostérique du récepteur nicotinique – ; (iv) la rivastigmine, un carbamate inhibiteur irréversible bloquant le site estérasique, mais comme nous l'avons vu, seulement de manière transitoire. Ces inhibiteurs ne sont pas non plus exempts d'effets secondaires. Il faut aussi souligner qu'ils traitent les symptômes et non les causes, et que s'ils améliorent certaines capacités dans les atteintes faibles ou modérées, ils n'ont, selon [9], pas d'efficacité à long terme et ne ralentissent pas la progression de la maladie.

Ces molécules sont aussi étudiées dans le contexte d'autres maladies. C'est ainsi que la physostigmine est utilisée contre la myasthénie. Des organophosphorés (échothiophate, diisopropylphosphofluoridate) ont été également employés contre le glaucome.

Conclusion

Ce bref exposé, forcément lacunaire face à un problème aussi vaste, vise à donner quelques bases pour comprendre les mécanismes d'action de certaines armes chimiques. Il espère aussi montrer concrètement, sur quelques exemples, le déroulement historique des avancées scientifiques et les interactions entre des domaines *a priori* tout à fait étrangers l'un à l'autre. Ces exemples illustrent aussi le côté Janus de la chimie, capable du meilleur et du pire, les choix engageant la responsabilité des scientifiques et des politiques.

L'auteure remercie Armand Lattes et Josée Brienne-Jacques pour de fructueux échanges scientifiques.

Notes et références

- (1) Le *gaz moutarde* est ainsi nommé à cause de l'odeur du produit impur utilisé ; le produit pur est inodore.
 - (2) *Lymphome* : cancer du système lymphatique, prolifération cellulaire aux dépens des globules blancs, agents de la défense immunitaire.
 - (3) Bien que les armes chimiques discutées ici n'aient pas été utilisées délibérément pendant la Seconde Guerre mondiale, un événement considérable s'est produit en 1943 à Bari en Italie. Une flotte de guerre abritée dans le port de Bari a été victime d'une attaque aérienne allemande. Un des navires, transportant « incognito » des tonnes de bombes contenant des moutardes azotées, fut détruit et tous ses occupants tués. L'examen des survivants des navires voisins a confirmé les observations faites en 1919 par Krumbhaar [4], à savoir une diminution importante du nombre de globules blancs [3].
 - (4) *Potentiel d'action* : brève augmentation du potentiel de membrane provoqué par un flux d'ions à travers un canal ionique, qui inverse localement le potentiel de membrane (de -60 mV à +30 mV par exemple, pour une durée de l'ordre de la milliseconde) (Koolman J., Röhm K.-H., *Atlas de poche de biochimie*, Flammarion, 1999, p. 332).
 - (5) Avec le temps, on observe un vieillissement de l'enzyme phosphorylée : le résidu P(O)O_iPr du sarin est déalkylé, avec perte du groupe iPr, et transformé en P(O)O⁻.
 - (6) Ces molécules présentent « l'effet alpha » qui exprime la nucléophilicité accrue du nucléophile qui réagit quand il est adjacent à un autre atome porteur d'un doublet libre (Jencks W.P., Carriolo J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, p. 1778). À noter que le traitement par ce type d'antidotes doit être appliqué rapidement, car une fois l'enzyme « âgée », le phosphore n'est plus susceptible d'attaque nucléophile, même par les oximes.
 - (7) Un *agoniste* est une substance qui se fixe sur le récepteur en produisant le même effet que le ligand endogène. Un *antagoniste* est une substance qui bloque le récepteur et empêche la fixation du ligand endogène et donc supprime son effet.
 - (8) *L'atropine* a été pendant longtemps le seul produit utilisé. On distribuait aux militaires des syrettes d'atropine avec conseil de se piquer très vite à travers le pantalon en cas de besoin.
- [1] Fournier J., Il y a 100 ans : la guerre chimique, *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. IV.

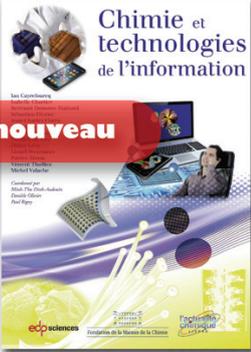
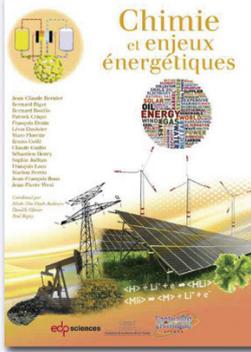
- [2] Lattes A., La destruction des toxiques de guerre, *L'Act. Chim.*, 2014, 391, p. XIX.
- [3] Hirsch J., An anniversary for cancer chemotherapy, *JAMA*, 2006, 296, p. 1518.
- [4] Krumbhaar E.B., Role of the blood and the bone marrow in certain form of gas poisoning, *JAMA*, 1919, 72, p. 39.
- [5] Fourquier P., Agents alkylants, *Bull. Cancer.*, 2011, 98, p. 1237.
- [6] Golomb B.A., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, 105(11), p. 4295 et (47), p. E94.
- [7] Brill A., Récepteurs couplés aux protéines G, *Médecine/sciences*, n° thématique, 2012, 28, n° 10.
- [8] Sussman J.L., Harel M., Frolow F., Oefner C., Goldman A., Tokar L., Silman I., Atomic structure of acetylcholinesterase from Torpedo californica: a prototypic acetylcholine-binding protein, *Science*, 1991, 253, p. 872.
- [9] Colovic M.B., Krstic D.Z., Lazarevic-Pasti T.D., Bondzic A.M., Vasic V.M., Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology, *Current Neuropharmacology*, 2013, 11, p. 315.
- [10] a) Millard C.B., Kryger G., Ordentlich A., Greenblatt H.M., Harel M., Raves M.L., Segall Y., Barak D., Shafferman A., Silman I., Sussman J.L., Crystal structures of aged phosphorylated acetylcholinesterase: nerve agent products at the atomic level, *Biochemistry*, 1999, 38, p. 7032 ; b) www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=54.



Andrée Marquet*
est professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie (UMR 7203 UPMC/CNRS/ENS).

* Courriel : andree.marquet@upmc.fr

Collection L'Actualité Chimique-Livres

 <p>Chimie et technologies de l'information</p> <p>Sept. 2014 - 234 p. - 25 €</p>	 <p>Chimie et transports Vers des transports décarbonés</p> <p>Janvier 2014 - 272 p. - 24 €</p>	 <p>Chimie et enjeux énergétiques</p> <p>Sept. 2013 - 274 p. - 24 €</p>	 <p>La chimie et la nature</p> <p>Octobre 2012 - 300 p. - 24 €</p>	 <p>La chimie et l'habitat</p> <p>Octobre 2011 - 292 p. - 24 €</p>
 <p>La chimie et le sport</p> <p>Janvier 2011 - 264 p. - 24 €</p>	 <p>La chimie et l'alimentation pour le bien-être de l'homme</p> <p>Octobre 2010 - 292 p. - 24 €</p>	 <p>La chimie et l'art Le génie au service de l'homme</p> <p>Juin 2010 - 244 p. - 24 €</p>	 <p>La chimie et la santé au service de l'homme</p> <p>Janvier 2010 - 182 p. - 19 €</p>	 <p>La chimie et la mer Ensemble au service de l'homme</p> <p>Août 2009 - 208 p. - 24 €</p>

Commandez-les sur edition-sciences.com