



CHIMIE NOUVELLE

LA REVUE DE CONTACT DE LA **SOCIÉTÉ ROYALE DE CHIMIE**

35^{ème} année - septembre 2017



CN 124

Les quatre premiers articles de ce numéro sont dédiés à la mémoire du Professeur István Markó, décédé inopinément le 31 juillet 2017, à l'âge de 61 ans

István Markó (1956-2017)

In Memoriam : Professeur István Markó
István E. Markó – un Souvenir
R. Crichton 1

Éloge funèbre du Prof. István E. Markó (1956-2017) : le point de vue de ses anciens étudiants
B. Augustyns, C. Eviolitte, B. Leroy et N. Maulide 3

A personal selection of Pr I.E. Markó's Contributions and Achievements in Organic Chemistry
R. Dumeunier 5

Towards the total synthesis of the potent fungicide amphidinol 3
P. Karier 13

Histoire de la Chimie

1937-2017 : 80 ans de biodiesel. Hommage à son inventeur Georges Chavanne
T. Randoux 19

Chronobiologie

Signalisation calcique et invasion bactérienne
G. Dupont et B. Wacquier 22

Rubrique de la SRC

Résumés de livres 29

Directeurs de rédaction

Bernard Mahieu
UCL, Ecole de Chimie
Place Pasteur, 1
Boîte L4.01.07
1348 Louvain-la-Neuve
bernard.mahieu@uclouvain.be

Benoît Champagne
UNamur,
Département de Chimie
Rue de Bruxelles, 61
5000 Namur
benoit.champagne@unamur.be

Comité de rédaction

Kristin Bartik, ULB
Gwilherm Evano, ULB
Philippe Dubois, UMONS
Sophie Laurent, UMONS
Bernard Joris, ULG
Raphaël Robiette, UCL
Damien Debecker, UCL
Johan Wouters, UNamur
André Colas, Dow Corning

Infographisme:

Emmanuel Bonaffini
emmanuel.bonaffini@brutele.be

Secrétariat

Violaine SIZAIRE
ULB
avenue Franklin Roosevelt 50, CP 160/07 1050 Bruxelles
Tel : +32 2 650 52 08 Fax : +32 2 650 51 84 - email : src@ulb.ac.be
Fortis : 210-0420804-70 Dexia : 088-0169820-65

Comité directeur

Conseil de gestion

Président	T. Randoux, Certech	Thierry.Randoux@certech.be
Vice-président	B. Champagne, UNamur	benoit.champagne@unamur.be
Présidente sortante	C. Buess, ULB	cbuess@ulb.ac.be
Secrétaire général	J.-C. Braekman, ULB	braekman@ulb.ac.be
Trésorier	P. Laurent, ULB	pl Laurent@ulb.ac.be
Délégué relations extérieures	P. Baekelmans, Solvay	paul.baekelmans@solvay.com
Délégué communication	A. Colas, Dow Corning	colas.andre@outlook.com

Divisions

Chimie Médicinale	L. Provins, UCB	laurent.provins@ucb.com
Jeunes Chimistes	A. Richard, ULB	Audrey.Richard@ulb.ac.be
Histoire et Enseignement de la Chimie	B. Van Tiggelen	vantiggelen@memosciences.be
Délégué Essenscia Wallonie	C. Moucheron, ULB	cmouche@ulb.ac.be
	B. Broze, Essenscia	bbroze@essenscia.be

Sections locales

Bruxelles	A. De Wit, ULB	adewit@ulb.ac.be
Louvain-la-Neuve	R. Robiette, UCL	raphael.robiette@uclouvain.be
Mons	S. Laurent, UMONS	sophie.laurent@umons.be
Liège	A. S. Duwez, ULG	asduwez@ulg.ac.be
Namur	S. Vincent, UNamur	stephane.vincent@unamur.be

Membres protecteurs de la SRC

ALLNEX
DOW CORNING
EXXONMOBIL CHEMICAL
ESSENSCIA
LHOIST
SOLVAY
TOTAL PETROCHEMICALS RESEARCH FELUY
UCB

Parution : trimestrielle

Avec le soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique. Les articles paraissant dans Chimie nouvelle sont repris dans CHEMICAL ABSTRACTS

Editeur responsable : Jean-Claude Braekman,
ULB, CP 160/07,
avenue Roosevelt 50, 1050 Bruxelles

Les articles sont publiés sous la responsabilité de leur(s) auteur(s).
Les annonces publicitaires sont établies sous la responsabilité des firmes.

« CHIMIE NOUVELLE » est un titre déposé

ISBN 0771-730X

Robert CRICHTON

e-mail: robert.crichton@uclouvain.be

In Memoriam : Professeur István Markó

István E. Markó – un Souvenir

Reproduction du discours prononcé
le 7 août en l'église de Grez
par le Professeur Robert Crichton
(avec l'aimable autorisation de son auteur)

Chère Patricia, Imre et Aurelia, chère Famille,
chers amis et amies,

Quelques réflexions et souvenirs d'István, un
très estimé collègue et un très cher ami.

Né à Pápa en Hongrie en 1956, ses parents sont
venus en Belgique alors qu'il n'avait que 4 mois
afin de fuir la répression soviétique. Ils s'instal-
lèrent à Jemelle et ensuite à Wavre, où il fit ses
études. István a dû subir mon enseignement de la
Biochimie pendant son parcours vers une Licence
en Sciences Chimiques en 1978 (la plus grande
distinction), avec un mémoire intitulé '*Novel
Approach towards Prostaglandin Synthesis*'.
István et Patricia, qui se sont connus par l'inter-
médiaire de son frère Joseph, se sont mariés en
1978. Ensuite sa thèse sous la direction du pro-
fesseur Léon Ghosez, sur la '*Semi-synthesis of
Tricyclic Penicillins*' fut défendue en 1983. Elle
fut suivie par deux années de Post-doc avec Léon
sur '*Intramolecular Ketenimine Cycloadditions.
A new Route towards Prostaglandins*'.

Par la suite, accompagné de Patricia et Imre,
il partit à l'University of Vermont pour passer
deux années de Post-Doc avec le Professeur
M.E. Kuehne. À la fin de ce séjour, ils déci-
dèrent d'envoyer son CV à quatre grandes uni-

versités américaines afin d'y passer une troi-
sième année. La réception du CV fut suivie d'un
coup de fil de Barry Sharpless (prix Nobel de
Chimie, 2001) afin d'inviter István à passer une
année Post-Doc au MIT avec lui sur la '*Catalytic
Asymmetric Osmylation of Olefins*'. István est
revenu avec sa famille en Europe en 1988 pour
occuper un poste de Lecturer dans le Chemistry
Department, Sheffield University.

L'appel du pays coïncida avec l'ouverture d'un
poste à l'UCL, ce qui ramena la famille en
Belgique en 1993. Depuis 1998 István occupait
le poste de Professeur Ordinaire et Directeur du
Laboratoire de Chimie Organique et Médicinale.
Il assura l'enseignement de la Chimie Organique,
Industrielle, Médicinale, la Chimie Organique
Appliquée, la Biosynthèse des Produits Naturels
et la Synthèse Totale des Produits Naturels à la
Faculté des Sciences et de Chimie Organique à
la Faculté de Bioengineering.

István a toujours été très actif dans la promotion
de la Chimie auprès des jeunes, en tant que pré-
curseur du "Printemps des Sciences". Imre me
racontait comment son père était venu dans sa
classe de l'école primaire faire des expériences,
culminant dans la réaction du sodium métal-
lique avec l'eau.

Après deux essais avec des petits morceaux dans un berlin d'eau colorée en violet, il a mis un plus grand morceau et voilà le plafond décoré avec une grande tache violette !!!

La section belge de la Royal Society of Chemistry, dont j'étais Chairman, avait fait appel à István et l'infatigable Fabio pour faire plusieurs 'lecture-démonstrations' pour les enfants des écoles de la région de Wavre et de Bruxelles. István et Fabio ont aussi fourni l'aide logistique et en matériel pour l'organisation des 'lecture-demonstrations' d'autres collègues britanniques qui ont découvert que l'Eurostar n'apprécie pas le transport de certains produits chimiques, ainsi que pour les European Advanced Courses sur '*Metals in Biological Systems*', que nous organisons à LLN depuis de nombreuses années.

Avant de passer à la contribution scientifique d'István, je dois vous faire un aveu !

Le 27 janvier 2011, la RSC (Belgium Section) a organisé son premier 'Café Chimique sur « Climate Change – a debate » avec comme conférenciers les Professeurs Jean-Pascal van Ypersele et István Markó à l'Autoworld Museum à Bruxelles. Quand j'ai annoncé le sujet à István, il s'est montré très intéressé et a proposé d'y participer. Dans les semaines qui précédaient la réunion, il s'est jeté avec son enthousiasme caractéristique sur la littérature, and the rest is history. Donc, je suis le responsable pour son intérêt qui est devenu une de ses grandes passions. Si, depuis, la presse s'acharne sur sa position controversée sur le sujet, je veux simplement dire que ici n'est ni l'endroit, ni le moment d'en parler. Il suffit de dire que ce qu'István souhaitait était de pouvoir avoir un débat, plutôt qu'une polémique.

Dès le début de sa carrière, István s'intéressait à la synthèse totale des produits naturels, par des chemins stéréo contrôlés, efficaces et surtout courts. Ainsi, il a développé des nouvelles méthodologies basées sur les liaisons multiples et les cyclisations, la catalyse asymétrique sans ou avec des métaux, des nouveaux réactifs organométalliques et les réactions de poly cyclisation

anionique. Il a prôné le développement des processus écologiques (green chemistry), et l'utilisation de l'électrochimie pour faire la synthèse organique. Et, peut-être marqué par les cours de biochimie qu'il a eus et nos discussions *bioco-*miques, il s'est aventuré dans la botano chimie – l'utilisation de l'esquisse stéréosélective des enzymes présents dans les extraits végétaux, On rappelle le dictum de Jeremy Knowles 'Enzyme catalysis, not different, just better'.

István s'était vu attribuer de nombreux prix et distinctions, était membre de l'Académie des Sciences Hongroise, a publié plus de 250 articles et a tissé des relations scientifiques à travers le monde entier.

Dans les dernières années il a entamé une très large collaboration avec des universités chinoises, et, typiquement István, s'est mis à apprendre le chinois (mandarin).

C'est ainsi que pendant une bonne dizaine d'années, j'ai pu connaître et apprécier les qualités d'István en tant que collègue. Ensemble, nous partagions les mêmes principes, et défendions la cause de l'étudiant dans les jurys de délibérations. On nous considérait comme les deux farfelus, ou encore pire, les deux emmerdeurs. A deux, ce genre de rôle est plus ou moins supportable. Mais quand j'ai pris ma retraite en 2006, István s'est trouvé seul, ce qui n'est guère rigolo. C'est à ce point que nous avons commencé à nous rencontrer, en général à l'heure de midi, pour discuter, comme à son habitude, de toutes sortes de sujets inimaginables. Maintenant, à la place d'un collègue, j'avais un ami. Quand je n'avais plus de bureau au sein du bâtiment Lavoisier, nous nous rencontrions très souvent dans mon nouveau bureau – à la Crêperie Bretonne !

C'est là que je t'ai vu pour la dernière fois il y a peu de temps. Tu vas me manquer, cher István, mais je tiens à te remercier pour tout ce que tu m'as apporté, y compris la réunion que tu as voulu m'organiser l'année passée.

Au revoir mon ami.

Benoît AUGUSTYNS, Christophe EVIOLITTE,
Bernard LEROY et Nuno MAULIDE

e-mail: Benoit.Augustyns@mil.be, ceviolitte@gmail.com,
bernard_leroy55@skynet.be, nuno.maulide@univie.ac.at

István Markó (1956-2017)

Éloge funèbre du Prof. István E. Markó (1956-2017) : le point de vue de ses anciens étudiants

Allocution prononcée par Nuno Maulide
le 7 août, en l'église de Grez



J'ai rencontré pour la première fois Mr. le Professeur Markó en arrivant au labo en 2002 en tant qu'étudiant Erasmus. Un an plus tard, lorsque j'ai eu la chance de faire ma thèse dans son groupe, il est devenu « Le Boss » ou « Chef ». Et quelques années plus tard, en 2008, après avoir quitté le labo et en démarrant mon propre groupe, il est devenu mon collègue István. Mais qui était-il donc ?

István Markó était, avant tout, une personne inoubliable. D'une bonne humeur contagieuse; un bon-vivant comme on ne les fait plus. La page Wikipédia pour le mot « charismatique » devrait avoir sa photo en guise d'illustration...

Mr. Le Professeur Markó enseignait la Chimie Organique comme aucun de nous ne la connaissait. C'est ainsi qu'une ceinture (soigneusement empruntée à une jolie étudiante) devenait un outil pour expliquer la différence entre un système de type Moebius ou Hückel. C'est ainsi qu'il prenait plaisir, à la vue de nos mines perplexes ou de nos questions naïves, à se lancer, sans préparation, dans des ex-cursus virtuoses, qui nous éloignaient du cours principal pendant des heures, mais jamais de l'essence même de la chimie organique. Et c'est ainsi qu'il menait régulièrement des sondages spontanés durant le cours pour savoir, à notre avis, quel hydrogène d'une molécule allait être déprotoné préférentiellement. Je ne pense pas avoir connu un Professeur plus clair et plus éloquent dans sa façon d'expliquer la Chimie. J'avoue sans honte que je copie plusieurs de ses méthodes dans mes cours...

Le Boss, lui, il était tout simplement impressionnant. Entre deux coups de fil, il trouvait en 10 secondes la solution au problème sur lequel, en tant que pauvre doctorant, on se cassait la tête depuis un mois. En séminaire de groupe, il rappelait que « cela a été décrit en 1978... par des Polonais... dans un *Tetrahedron Letters*, page 1960 et quelques ». En répétition FRIA, il commençait par nous faire pleurer durant la première séance en posant des tas de questions pour lesquelles notre seule réponse était « je ne sais pas »; et puis par nous insuffler de la confiance vers la quatrième ou cinquième séance en nous disant « et bien, je crois que tu es prêt ». Quand il présentait les différents sujets du labo, tout semblait si facile, presque magique ! Ainsi une molécule polycyclique contenant douze centres chiraux semblait tout à fait synthétisable par un stagiaire en trois mois sachant que le premier centre chiral induirait d'office la bonne énantiosélectivité pour les onze suivants. Je l'avoue maintenant, on y croyait ! Et quand, après quatre années de thèse, on avait réussi tant bien que mal à développer la synthèse d'une petite partie de cette molécule, le titre passait de « Synthèse totale de... » à « Vers la synthèse totale de... ». Mais pendant ces années, on avait tellement changé et appris, tant chimiquement qu'humainement !

Une mémoire formidable et une connaissance de la littérature scientifique hors pair. Une curiosité scientifique débordante et contagieuse qui ne connaissait pas de limites – Il est même allé jusqu'à utiliser des légumes pour servir à catalyser les réactions chimiques à haute énantiosélectivité ! Telle était l'ouverture d'esprit du Boss.

Et finalement, au-delà du grand scientifique et du patron de labo, il y avait István, un ami, un homme d'une générosité débordante, qui donnait sa chance à chacun et poussait toujours à donner le meilleur de soi-même. Avec lui, bonne humeur et la simplicité étaient la règle, et si parfois les discussions pouvaient être animées, elles étaient toujours constructives et basées sur le respect mutuel.

On pourrait encore disserter longtemps sur notre passé commun, mais il est maintenant temps de regarder vers l'avenir.

Son héritage, il est inutile de le chercher très loin. Il vit en premier lieu dans sa famille. Pour s'en convaincre il suffit de regarder ses deux enfants, Aurélia et Imre. La fierté qu'il avait lorsqu'il les évoquait, au détour d'une conversation, est plus qu'amplement justifiée. Ils ont grandi en s'inspirant des valeurs qu'István leur a transmises et, en ce sens, ils constituent sa plus belle réussite.

Une seconde partie de son héritage réside en nous, ses anciens étudiants. Nous qui avons tant appris au sein de sa seconde famille qui a été son labo. Nous lui devons de le remercier pour nous avoir guidés dans notre initiation scientifique mais également notre apprentissage des complexes relations humaines.

À nous de vivre en gardant en mémoire les valeurs qui lui étaient chères de liberté, de curiosité et de partage.

On ne vous oubliera jamais, Mr. Le Professeur Markó. Un grand merci pour tout, Boss. Au revoir, István.

Raphaël DUMEUNIER

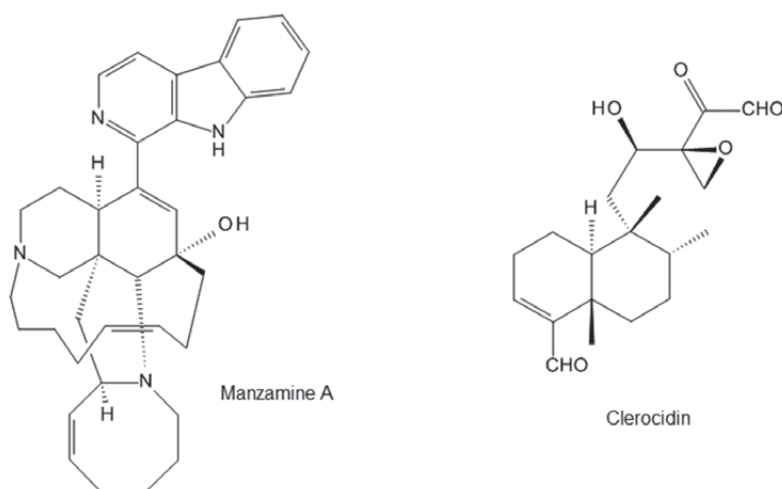
Rue de Fluh, 68220 Leymen, France,
e-mail: raphael.dumeunier@gmail.com

A personal selection of Pr I.E. Markó's Contributions and Achievements in Organic Chemistry

It is by no means an easy task to summarize the scientific achievements of Istvan E. Markó's group, but one thing is quite certain: that he would have been happy with this phrasing. Indeed, Markó did always put the group and its individuals into the light, whenever he was given the chance to. Even though it was clear to everyone where the brilliant ideas came from, he always made a point to highlight how great were the achievement of the students, as well as their own intellectual and, obviously, experimental contributions. It is also relatively safe to say that such contributions spanned over a huge breadth of organic chemistry, and that Markó's interests have always been extremely varied. In this paper, we will see indeed that Markó has never hesitated exploring any areas where his interest had been risen, regardless how subjectively "less conven-

tional" they may have seemed at first sight. Very high pressure reactions, pyrolysis, electrochemistry, the use of super-critical CO₂ as solvent or freshly cut pieces of vegetables as catalysts into reactions were indeed considered as important and received equal attention as the more classical (but obviously still very innovative) methodologies and total syntheses of the group.

As an independent group leader and lecturer based in Sheffield, UK, Markó's initial interests lied at once into the development of novel methodologies to be used in total syntheses. From his very first publications in 1990, one can immediately learn indeed about novel methods based on radical mediated oxidations, but also read about initial advances towards the total syntheses of Manzamine [1] and Clerocidin [2] (scheme 1).

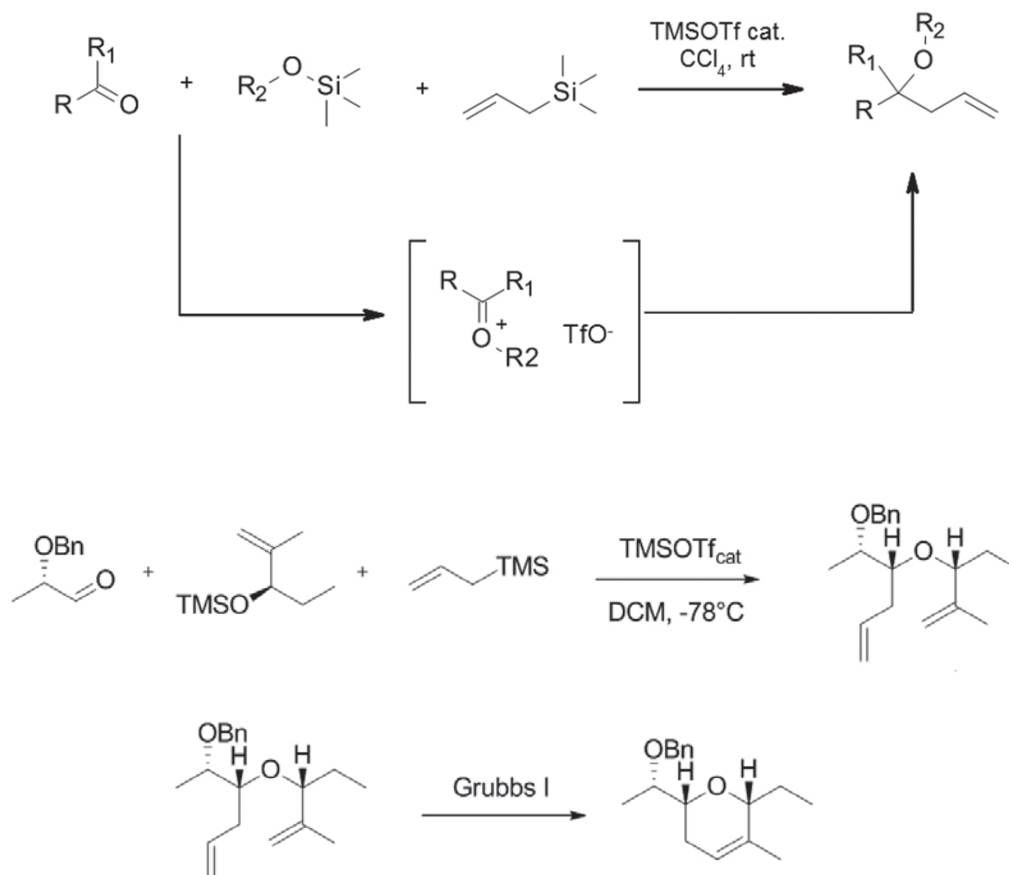


Scheme 1 – Very first targets of the Group, Manzamine A and Clerocidin

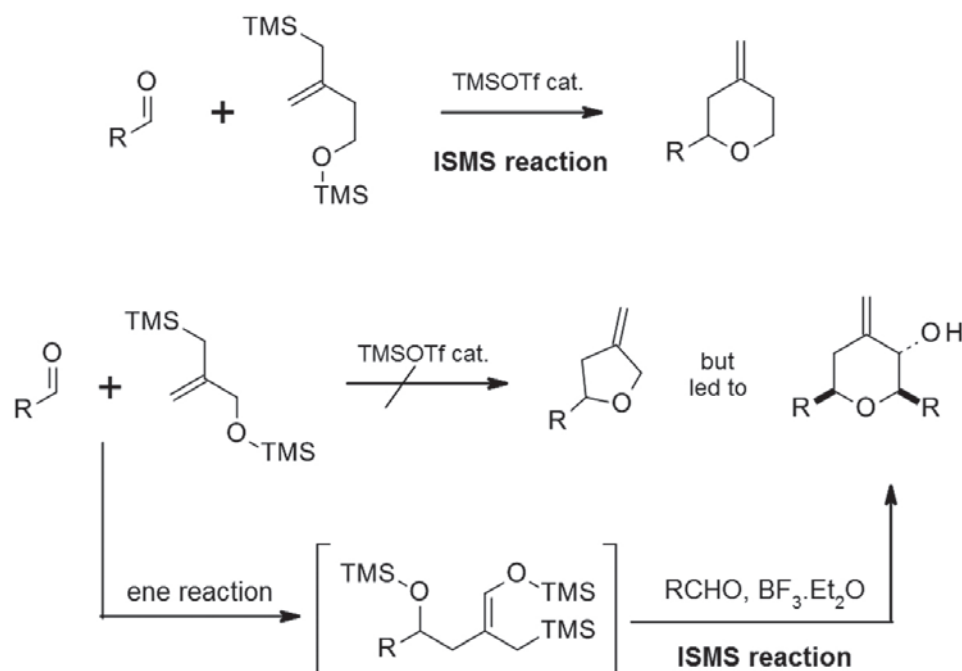
Clerocidin has potent antibiotic activities, essentially against gram-positive bacteria, and also some anticancer activities. If Markó's first foray into its synthesis was still undeniably influenced by his post-doctoral studies with B. Sharpless (epoxidations); the target remains nonetheless a quite complex molecule bearing many reactive functional groups (an α -keto-aldehyde, an epoxide, an α,β -unsaturated aldehyde). Manzamine A exhibits also many interesting biological activities, such as anti-inflammatories, anti-malarial, insecticidal, anti-bacterial and anti-tumor activities. It also has a more complicated architecture, displaying unique features; a complex target to start an academic career, one might say, but not a surprising one to those who knew Markó's admiration for the syntheses of alkaloids of R.B. Woodward. In Markó's own words [3] indeed, he acknowledged having been "fascinated by the elegancy, the concise-

ness and the apparent simplicity of the synthesis of Reserpine by R. B. Woodward", whom he called a "great master" and qualified his synthesis "simply magnificent". Markó would keep studying organic chemistry in a "classical" way, through total syntheses and the development of novel, useful and widely applicable transformations, but from the very start also, his complementary taste for less conventional approaches would already show up, for example by the use of triorganothallium reagents to convert acid chlorides into ketones in a single step, at room temperature [4, 5].

Shortly after those articles, Markó published the work of his very first PhD student, Dr Abdelaziz Mekhalfia, displaying a new transformation which would yet accompany many generations of students, namely, the silyl modified Sakurai (SMS) multicomponent reaction (scheme 2).



Scheme 2 - The SMS reaction, a catalytic, one-step, formation of homoallylic ethers from carbonyl derivatives, and its application in a fragment synthesis of (+)-Ambruticin [6].



Scheme 3 – The seminal ISMS [8], its failed application to the synthesis of *exo*-methylene-furans at the origin of the discovery of a tandem ene/ISMS [9].

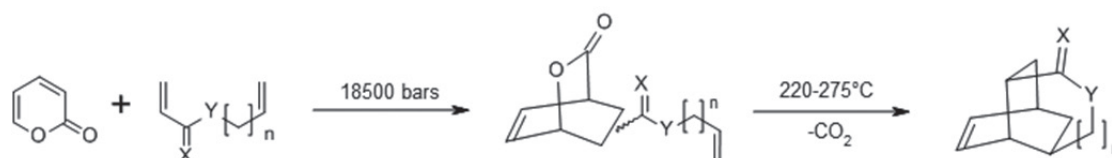
The SMS reaction rapidly evolved across the years, and its major variation remains today the ISMS Cyclisation (Intramolecular Silyl Modified/Mediated Sakurai Cyclisation), also called the IMSC (Intramolecular Sakurai Cyclisation) depicted in scheme 3. The ISMS itself was in turn at the origin of further unexpected findings. Indeed, trying to prepare *exo*-methylene-furans derivatives by ISMS led to the serendipitous discovery of a tandem “ene reaction/ISMS”, also utilized later on as a novel methodology in the group for various total syntheses (Polycavernoside A, Amphidinol, Pseudomoncic Acid, Milbemycin β 3 or Methyl Monate C, etc.) [7].

Once again, in the early nineties, while new methodologies were already being developed and applied to natural product syntheses, Markó would keep walking less trodden paths, like for

example by assessing very high pressure reactions affected by changes in the entropy of activation (scheme 4).

This research led part of the group into the field of Tandem Pericyclic Reactions (TPR), later used for the syntheses of gibberellic acid and the zizaenes [11], or into the study of radical-initiated rearrangements of bicyclo-[2,2,2]-lactones [12], followed by Pd-catalyzed rearrangements towards the oxa-triquinane core structure [13].

It would now fall well beyond the scope of this paper to review comprehensively the group achievements, as the research went on to cover quickly most major fields of organic chemistry (organo-metallic catalysis and organocatalysis, radical chemistry, cationic, radicals or pericyclic rearrangements, novel oxidations and reductions, polycyclisations, hydrosilylations,



Scheme 4 [10] - An ultra-high pressure Diels-Alder reaction followed by tandem decarboxylation / Intramolecular Diels-Alder reaction at high temperature.

electrochemistry, hydroaminations, development of new catalysts and ligands, heterocyclic chemistry, novel olefinations or deoxygenations, enzymatic catalysis using plant extracts, etc.).

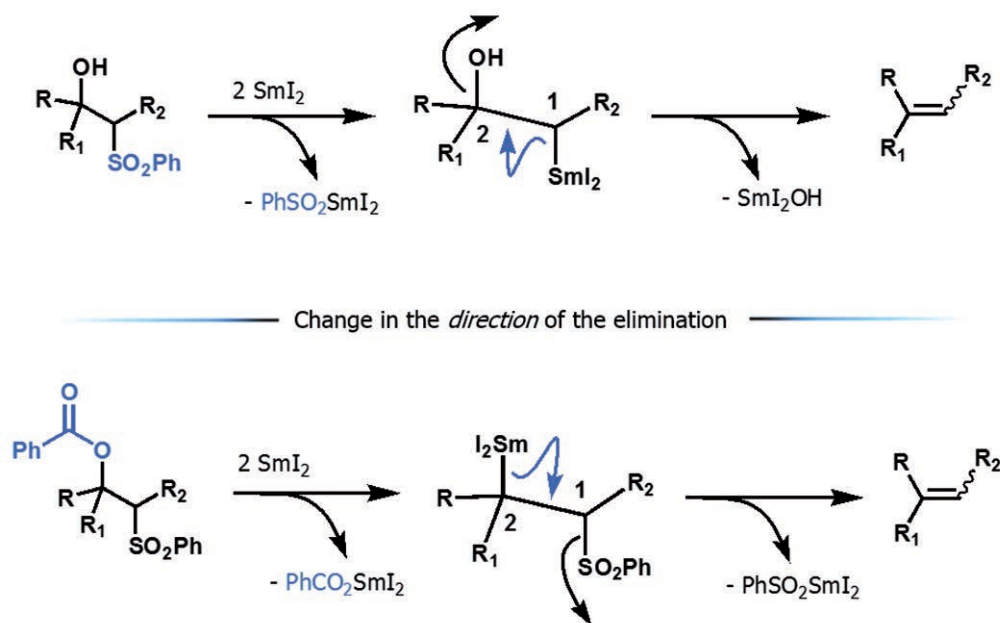
After having shown the initial steps of Markó's research, only a few of the important reactions he further discovered will be highlighted, as well as something close to his heart, namely the understanding of reaction mechanisms, and the gaining of mechanistic insights through carefully chosen, targeted investigations. We will also show how Markó could make use and create value out of chance findings, recognizing humbly while staying true in the telling, the key importance of serendipity in discovering new transformations.

Markó had a gift to notice "odd" experimental results and would propose immediately a correct hypothesis. For example, already in 1997, Markó noticed that an alcohol function present in a catalyst of a Baylis-Hillman reaction would increase the rate of the reaction [14]. Instead of accepting contemporary explanations [15], he hypothesized about the potential role of *any* alcohol, external to the catalyst, which would actually ease the rate determining step (RDS) by shuttling protons through Hydrogen-bonds, which RDS he then speculated to be the prototropy occurring in any Baylis-Hillman reaction.

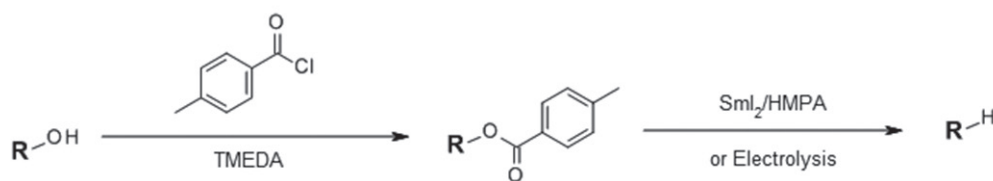
Both remarkable intuitions were actually to be confirmed close to 10 years later, the one on the Rate Determining Step by McQuade [16], and the one on the effect of alcohols on the rate of reaction, by Aggarwal [17].

This example shows Markó's huge power of intuition, backed up by a dedicated attention to experimental observations, and a humble behavior regarding serendipitous findings. But as telling as the Baylis-Hillman example may be, it would not give a fair representation on how Markó built on such experimental findings. Usually indeed, much more work would stem from those unexpected observations, numerous ideas would quickly branch out, as their fruits would be passed on many times, from the hands of a generation of students to another.

In that respect, one of the important breakthroughs made within the group was about the reductions of β -sulfoxy-benzoates by single electron reducing agents. If the expected products were obtained easily (the corresponding olefins, from the well-known Julia-Lythgoe olefination); by using SmI_2 /(HMPA) as reducing agent, Markó discovered that *the mechanism of the reaction may not have been the same* [18]. From the careful observations of different reduction rates between analogous β -hydroxy-



Scheme 5 – The different mechanisms hypothesis for the synthesis of alkenes by using SmI_2 /(HMPA)



Scheme 6 – The Markó–Lam deoxygenation

and β -benzoate-sulfones, it was surmised that if in the first case the sulfone was reduced (conventional mechanism), in the second case it might have been that the benzoate group was reduced instead (scheme 5).

This observation led to many different studies later in the group, from its verification and generalization [19], to many variations, like the replacement of sulfones by sulfoxides (the development of a new variant of the Julia olefination) [20] and many applications in total syntheses (Polycavernoside A, Jerangolid D (R)-(+)-goniothalamin) [21]. More practical also was the idea to avoid the use of sulfones/sulfoxides as leaving group and to simply deprotect esters [22], or to trap the intermediate radical [23] or even to “deoxygenate” alcohols by converting them to toluates and reducing them with SmI_2/HMPA [24]. Later on, reducing toluates by using electrolysis [25] finally led to the naming of this reaction, the “Markó–Lam deoxygenation” depicted in scheme 6.

This evolution of an observation to a named reaction gives a rather typical example on how, within the lab, an initial experimental observation would lead to mechanistic hypotheses, understanding and verification; then to various developments in the group, from novel methodologies to natural product syntheses.

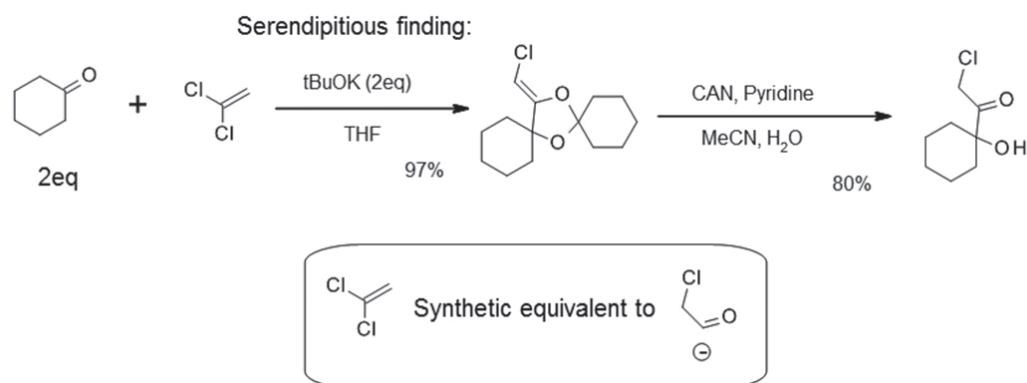
Other examples may be the serendipitous discovery (made once again while rationalizing odd experimental behaviors) that Et_2AlSPh reacts with aldehydes and regenerates them by simple hydrolysis [26]. This led to the development of a very useful method for the chemoselective reduction of ketones to alcohols in the presence of aldehydes [27]. A more recent case was the discovery that, while trying a Pd-catalyzed cou-

pling between a ketone and 1,1-dichloroethylene, the latter was actually deprotonated twice by tBuOK before going through uncatalyzed reactions (addition and cyclisation) with the carbonyl derivative. After careful structure elucidation, this finding led, after mechanistic studies (NMR experiments, kinetic measurements, scope evaluation) [28] and rationale hypotheses, to the development of new methodologies, some even patented in collaboration with an external company [29] for the synthesis of kinase inhibitors (scheme 7).

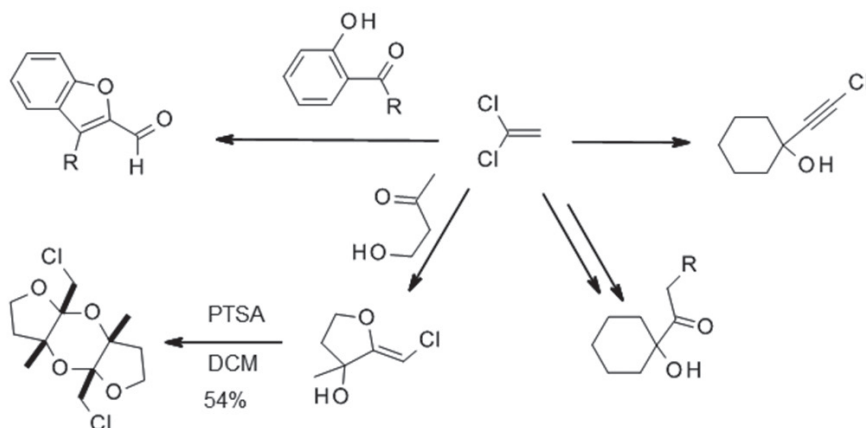
One could exemplify this over and over, but as a last example, nobody can describe this way of research better than Markó himself. Thankfully, we have indeed an enlightening, personal account of such development of a specific methodology, namely, the CAN deprotection of acetals under mild and neutral conditions, as an *account of chemical research* [30]. The fascinating “story of a synthetic venture” unfolds to the enthralled reader, from a humble start by a chance finding until the final acknowledgements to all the former co-workers who participated in the project, all carefully named throughout the story telling which Markó was so gifted at.

Before concluding, two major areas of research of the group cannot go without a special mention: first, the hydrosilylation [31], and second, the Cu catalyzed oxidation of alcohols to aldehydes and ketones [32]. The group contributions made to both methodologies were as important as to gain publication into *Science*; which is by itself a testimony to the talent of Markó.

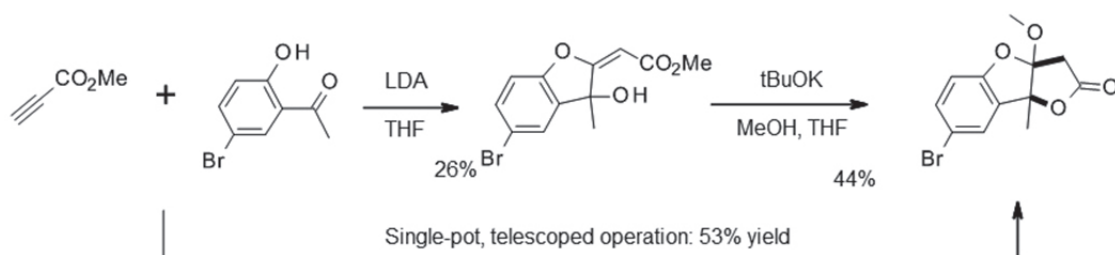
Moreover, as conclusion, more minor papers – undeniably, as compared to *Science* articles – do also deserve to be highlighted, as they are representative of a personality trait of Markó which



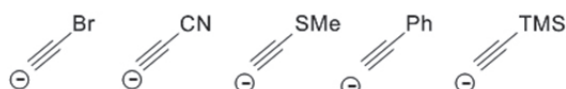
Many other derivatisations:



And generalization to other acetylenic derivatives:



Plus mechanistic studies, like NMR experiments, kinetic measurements, and assessing which other acetylenes would cyclise and which would not :

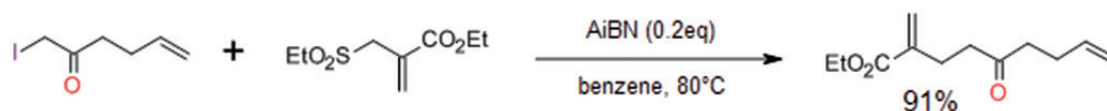


Scheme 7 – A typical use and development of a “chance” finding, made by careful experimental observations.

may not have appeared so far, but always did influence the way the research had been managed in the group. Anyone who ever met Markó would indeed have quickly noticed, the truly honest pleasure that he took when challenging the commonly accepted knowledge. Almost as a game, but always seriously, Markó would indeed initiate many discussions, sometimes engage into (lively) debates, but all for a reason; *in fine*, to bring more knowledge to the area under scrutiny. In chemistry, so many challenges were made, by Markó to his students and group members, that it became part of the group culture to create one's own knowledge by keeping some distance, if not always questioning, what was learned, before finally gaining confidence into one's own abilities. It would then raise the confidence of each members of the laboratory by the sharing of such soundly acquired knowledge. It also happened sometimes, that similar thought-provoking statements would show outside of the group and be published in the literature, like for example the questionable use of unaffordable triflate Lanthanides as simple sources of triflic acid (in some cases, the overlooked actual catalytic species) [33], or in other areas like radical chemistry, the statement that free-radicals located in the α -position of ketones are actually nucleophilic, and would not, as expected, behave as electrophilic species (Scheme 8) [34].

Reaching the end of this highlight paper on Markó's contributions and achievements, the difficulty mentioned in the very first sentence pales down faced to the impossible task to write the final words. So much more would be worth mentioning. Out of the two hundreds and

more publications of the group, obviously, but also out of an indeterminate amount of material left unpublished, unfortunately, stories now likely to stay forever untold. However, as much as Markó's contributions and achievements are, from a personal perspective, undeniably great, creative, innovative, when not plain bright, I may also take the liberty to end up with another personal note. As one of Pr Markó's former students, I would like to highlight one more major achievement he made: to give so many of us a chance, and to take us from naïve, ignorant chemists-to-be to, hopefully, educated scientists and researchers. He did so by teaching us so much, of course, but far more than that: by giving us the means and the taste, to never stop teaching ourselves.



No 5-*exo*-trig or 6-*endo*-trig cyclisation observed.

Scheme 8 – Demonstrating that a α -keto-radical would prefer to react intermolecularly with an electrophilic, electron deficient partner, rather than intramolecularly, with a more electron rich alkene, even though such radicals were believed to possess electrophilic properties.

Références

- [1] Chesney, Antony; Markó, Istvan E. *Synthetic Communications* (1990), 20(20), 3167-80.
- [2] Bailey, Mark; Markó, Istvan E.; Ollis, W. David; Rasmussen, Poul R. *Tetrahedron Letters* (1990), 31(31), 4509-12.
- [3] Markó, Istvan E. *Actualite Chimique* (2003), (4-5), 143-144.
- [4] Markó, Istvan E.; Southern, J. Mike *Journal of Organic Chemistry* (1990), 55(10), 3368-70.
- [5] **Personal note:** It would have been interesting to display a Mendeleev table on the desk of I.E. Markó and to ask him to color every atom squares he had worked with already with the group. A very high proportion would have been colored at once, and knowing his curiosity, I might say without risk that, apart (maybe) from the transient and the radioactive elements, it would have given him the impetus to color all the rest, given a few more years.
- [6] Markó, Istvan E.; Bayston, Daniel J. *Tetrahedron* (1994), 50(24), 7141-56 / Pospisil, Jiri; Kumamoto, Takuya; Markó, Istvan E. *Angewandte Chemie, International Edition* (2006), 45(20), 3357-3360.
- [7] van Innis, Livia; Plancher, Jean Marc; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2006), 8(26), 6111-6114 / Markó, Istvan E.; Bailey, Mark; Murphy, Fiona; Declercq, Jean-Paul; Tinant, Bernard; Feneau-Dupont, Jeanine; Krief, Alain; Dumont, Willy *Synlett* (1995), (1), 123-6.
- [8] Markó, Istvan E.; Mekhalifa, Abdelaziz; Bayston, Daniel J.; Adams, Harry *Journal of Organic Chemistry* (1992), 57(8), 2211-13.
- [9] Markó, Istvan E.; Bayston, Daniel J. *Tetrahedron Letters* (1993), 34(41), 6595-8.
- [10] Markó, Istvan E.; Seres, Peter; Swarbrick, Terry M.; Staton, Ian; Adams, Harry *Tetrahedron Letters* (1992), 33(38), 5649-52.
- [11] Markó, Istvan E.; Seres, Peter; Evans, Graham R.; Swarbrick, Terry M. *Tetrahedron Letters* (1993), 34(45), 7305-8.
- [12] Markó, Istvan E.; Warriner, Stuart L.; Augustyns, Benoit *Organic Letters* (2000), 2(20), 3123-3125.
- [13] Liao, Jyh-Hsiung; Maulide, Nuno; Augustyns, Benoit; Markó, Istvan E. *Organic & Biomolecular Chemistry* (2006), 4(8), 1464-1467.
- [14] Markó, Istvan E.; Giles, Paul R.; Hindley, Nigel J. *Tetrahedron* (1997), 53(3), 1015-1024.
- [15] Drewes, Siegfried E.; Freese, Susan D.; Emslie, Neville D.; Roos, Gregory H. P. *Synthetic Communications* (1988), 18(13), 1565-72.
- [16] Price, Kristin E.; Broadwater, Steven J.; Jung, Hyun M.; McQuade, D. Tyler *Organic Letters* (2005), 7(1), 147-150.
- [17] Aggarwal, Varinder K.; Fulford, Sarah Y.; Lloyd-Jones, Guy C. *Angewandte Chemie, International Edition* (2005), 44(11), 1706-1708.
- [18] Markó, Istvan E.; Murphy, Fiona; Dolan, Simon *Tetrahedron Letters* (1996), 37(12), 2089-92.
- [19] Markó, I. E.; Murphy, F.; Kumps, L.; Ates, A.; Touillaux, R.; Craig, D.; Carballeas, S.; Dolan, S. *Tetrahedron* (2001), 57(13), 2609-2619.
- [20] Pospisil, Jiri; Pospisil, Tomas; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2005), 7(12), 2373-2376.
- [21] Jourdain, Pierre; Philippart, Freddy; Dumeunier, Raphael; Markó, Istvan E. *Tetrahedron Letters* (2009), 50(26), 3366-3370. / Pospisil, Jiri; Markó, Istvan E. *Tetrahedron Letters* (2006), 47(33), 5933-5937 / Pospisil, Jiri; Markó, Istvan E. *Journal of the American Chemical Society* (2007), 129(12), 3516-3517.
- [22] Lam, Kevin; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2009), 11(13), 2752-2755.
- [23] Lam, Kevin; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2008), 10(13), 2773-2776.
- [24] Lam, Kevin; Markó, Istvan E. *Tetrahedron* (2009), 65(52), 10930-10940.
- [25] Lam, Kevin; Markó, Istvan E. *Chemical Communications* (2009), (1), 95-97 / Lam, Kevin; Markó, Istvan E. *Synlett* (2012), 23(8), 1235-1239.
- [26] Leclercq, Cedric; Markó, Istvan E. *Tetrahedron Letters* (2005), 46(42), 7229-7233.
- [27] Bastug, Gulluzar; Dierick, Steve; Lebreux, Frederic; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2012), 14(5), 1306-1309.
- [28] Schevenels, Florian; Markó, Istvan E. *Chemical Communications* (2011), 47(11), 3287-3289 / Schevenels, Florian; Markó, Istvan E. *Organic Letters* (2012), 14(5), 1298-1301. / Schevenels, Florian; Tinant, Bernard; Declercq, Jean-Paul; Markó, Istvan E. *Chemistry - A European Journal* (2013), 19(13), 4335-4343. / Markó, Istvan E.; Schevenels, Florian T. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (2013), 9, 1319-1325, No. 148.
- [29] Stensen, Wenche; Schevenels, Florian; Markó, Istvan E.; Svendsen, John Sigurd Mjoeen *PCT Int. Appl.* (2014), WO 2014198844 A1 20141218.
- [30] Maulide, Nuno; Vanherck, Jean-Christophe; Gautier, Arnaud; Markó, Istvan E. *Accounts of Chemical Research* (2007), 40(6), 381-392.
- [31] Markó, Istvan E.; Sterin, Sebastien; Buisine, Olivier; Mignani, Gerard; Branlard, Paul; Tinant, Bernard; Declercq, Jean-Paul *Science* (2002), 298(5591), 204-207.
- [32] Markó, Istvan E.; Giles, Paul R.; Tsukazaki, Masao; Brown, Stephen M.; Urch, Christopher J. *Science* (1996), 274(5295), 2044-2046.
- [33] Dumeunier, Raphael; Markó, Istvan E. *Tetrahedron Letters* (2004), 45(4), 825-829.
- [34] De Dobbeleer, Corinne; Pospisil, Jiri; De Vleeschouwer, Freija; De Proft, Frank; Markó, Istvan E. *Chemical Communications* (2009), (16), 2142-2144.

Pol KARIER*, István E. MARKO

Université catholique de Louvain, Faculté des Sciences,
IMCN Institute of Condensed Matter and Nanosciences,
Bâtiment Lavoisier - Place Louis Pasteur 1 - bte L4.01.02,
B-1348 Louvain-la-Neuve.

Towards the total synthesis of the potent fungicide amphidinol 3

Pol Karier a obtenu son doctorat en sciences le 14 décembre 2016.

En hommage au promoteur de sa thèse, le Professeur I. Markó, inopinément décédé le 31 juillet 2017, il lui dédie ce texte, résumé de sa thèse de doctorat.

Abstract

*Amphidinols are members of a family of marine toxins that are produced by the microplanktonic unicellular organisms *Amphidinium klebsii* and *Amphidinium carterae*. It is suggested that these molecules serve as chemical defence against other bottom-dwelling organisms, with which the algae competes for living territory and nutrition. Amphidinols exhibit a variety of biological properties, including antifungal, hemolytic, cytotoxic and ichthyotoxic actions. The third member of the family, amphidinol 3 **1** was discovered in 1996 and is, to date, the only amphidinol whose three dimensional structure is fully established (Figure 1). The synthesis of the C15-C30 domain, as well as the preparation of the C31-C40 trans-configured tetrapyrrole will be discussed throughout this work.*

Key words

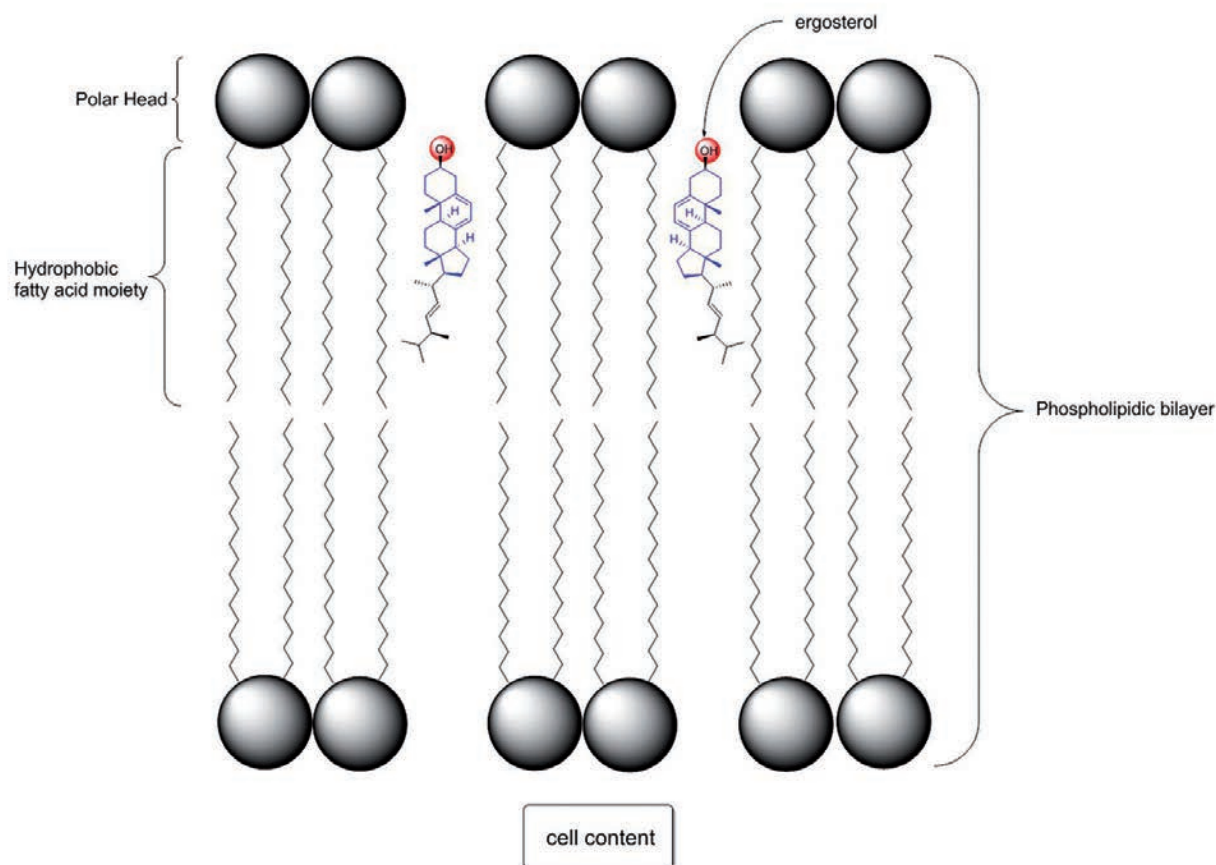
Fungicide, Amphidinol, Sterol, Dinoflagellate, Marine Toxins.

1. Introduction

The fluidity of cell membranes is strongly modulated by the presence of sterols in the phospho-

lipid bilayer [1]. The **alcohol residue** of the sterol interacts with the polar head of the phospholipids, whereas the **bulky sterane** unit prefers to lay embedded in the hydrophobic fatty-acid moiety (Scheme 1). Besides influencing the physico-chemical properties of biological membranes, sterols can be used by the cell as precursors for secondary messengers or as building blocks for fat-soluble vitamins. A plethora of antifungal agents that are in current medical use, including amphotericin B and filipin interact in some way or another with sterols or with sterol metabolism [2]. Toxicity problems arise when these drugs exhibit poor selectivity towards ergosterol, the main sterol component of fungi cell membranes, compared to cholesterol, the major zoosterol. Poor selectivity i.e. high cytotoxicity is still one of the major constraints regarding the clinical use of compounds exhibiting sterol-dependant antifungal mechanisms.

In the quest to conquer new antifungal compounds, the curiosity of the scientific community was attracted by the microalgal dinoflagellates *Amphidinium klebsii* and *Amphidinium carterae* in 1991 [3]. These marine protists produce around 20 known amphiphilic architectures exhibiting a variety of biological properties, including antifungal, antidiatom, hemolytic,



Scheme 1. Representation of a phospholipidic bilayer containing ergosterol. In red: the alcohol residue; in blue: the bulky sterane

cytotoxic and ichthyotoxic actions. These fearsome natural products were named amphidinols and amongst them, amphidinol 3 exhibits the strongest antifungal activities (Scheme 2) [4]. Amphidinol 3 is also the only member whose three dimensional structure is fully established.

In natural environment, it is suggested that amphidinols serve as chemical defence against other bottom-dwelling organisms with which the producing dinoflagellates compete for living

territory and nutrition. The bioactivities derive from the disturbance of the arrangement of the lipid bilayer of the targeted cells [5]. The membrane disrupting properties are dependant and potentiated by the presence of membrane sterols [6]. There is reason to assume that amphidinols bind to the sterol present in the biological membranes. These amphidinol-sterol complexes then further associate, forming transmembrane pores of 2-3 nm that lead to leakage of cell content and eventually to cell death (Scheme 2) [7].

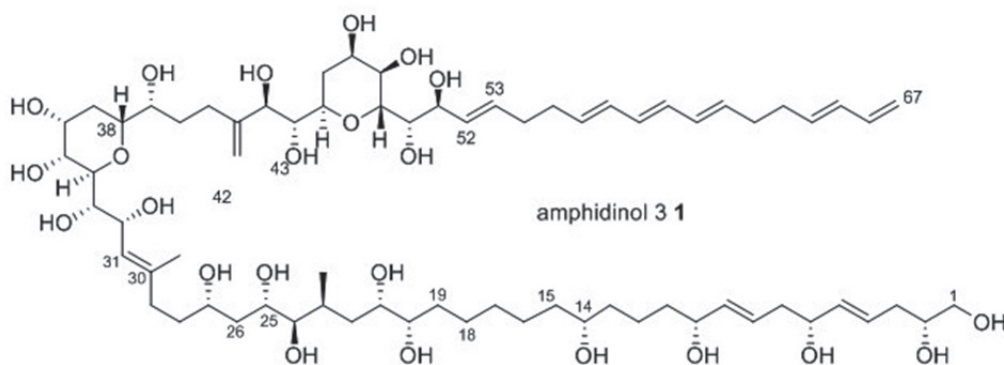
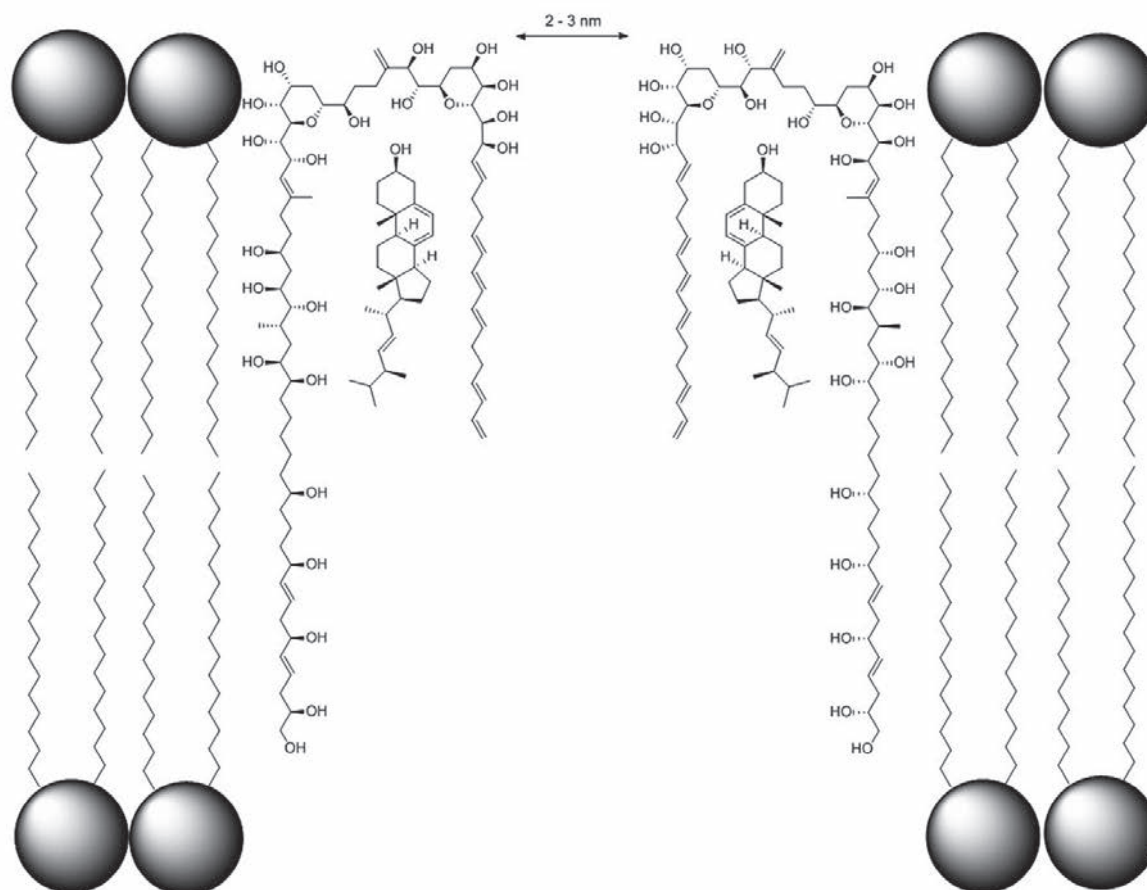


Figure 1. Three dimensional structure of amphidinol 3



Scheme 2. Sterol dependant pore formation mechanism of amphidinol 3

Due to the intriguing biological properties of amphidinol 3, combined to the challenging structure encompassing 25 chiral centres and 10 unsaturations, our group became interested in the chemical synthesis of this natural product [8]. In this communication we want to describe chiefly our efforts towards the total synthesis of amphidinol 3.

2. Retrosynthesis

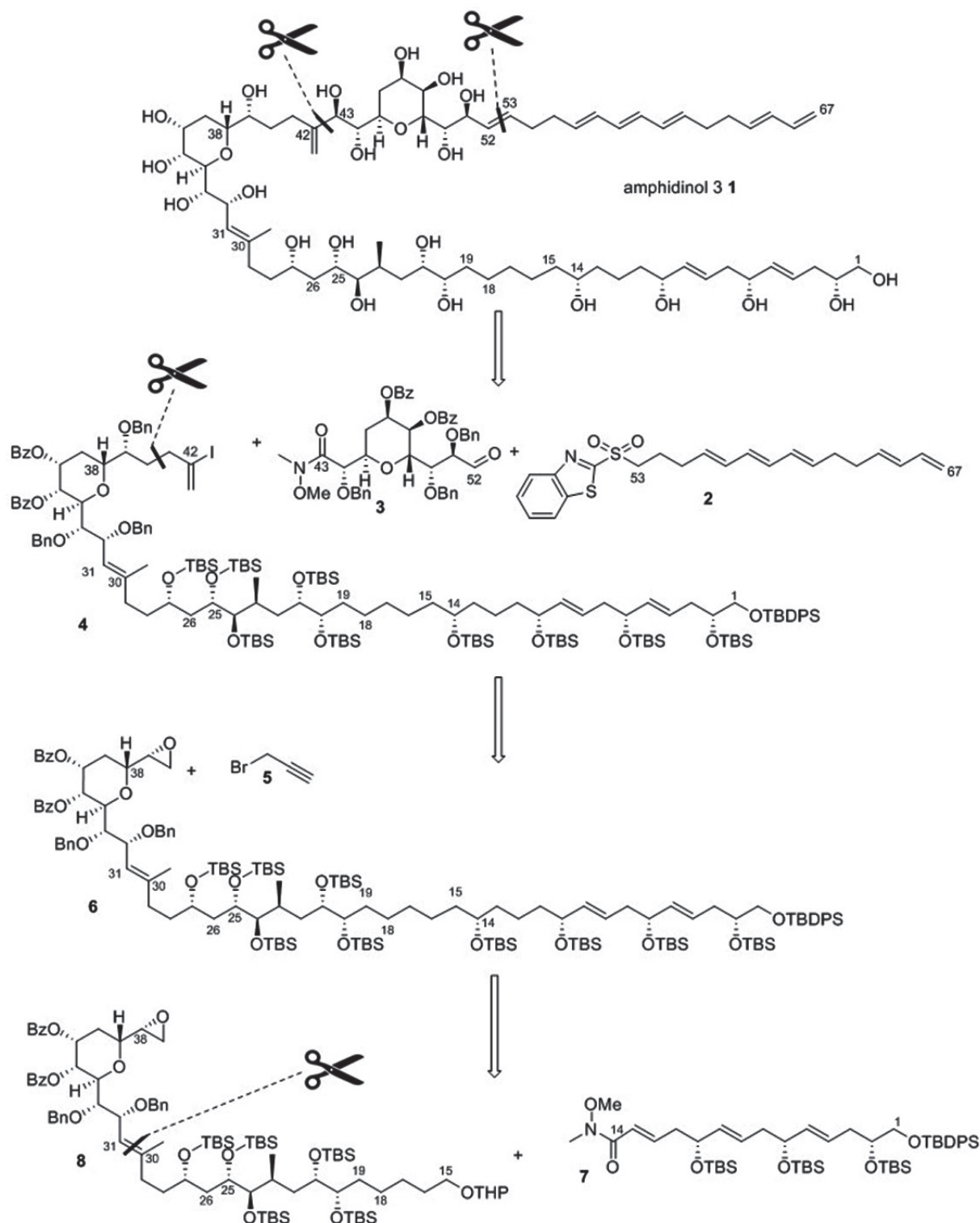
To ease the synthesis of this complex molecule, the natural product is dissected into smaller subunits. Scheme 3 highlights our initial disconnection strategy of amphidinol 3 **1**. Our retrosynthetic analysis leads to the polyene **2**, the tetrahydropyran **3** and the C1-C42 fragment **4**. The synthesis of **2** was already described in our laboratory previously [9]. The synthesis of tetrahydropyran **3** lies beyond the scope of this thesis; however, its preparation can rely on methodologies developed in our laboratory. Upon a few basic steps, epoxide **6** is a logical precursor of intermediate **4**.

We envisioned that subsector **6** could be derived from triene **7** whose synthesis was described previously [10], and from the complex fragment **8**. The strategy to establish the C14-C15 junction would be entirely based upon an approach known in literature [11], enhancing the chances for its success. The main goal of this thesis is to assemble the central fragment **8** of amphidinol 3.

3. Results

3.1. Synthesis of the C15-C30 substructure

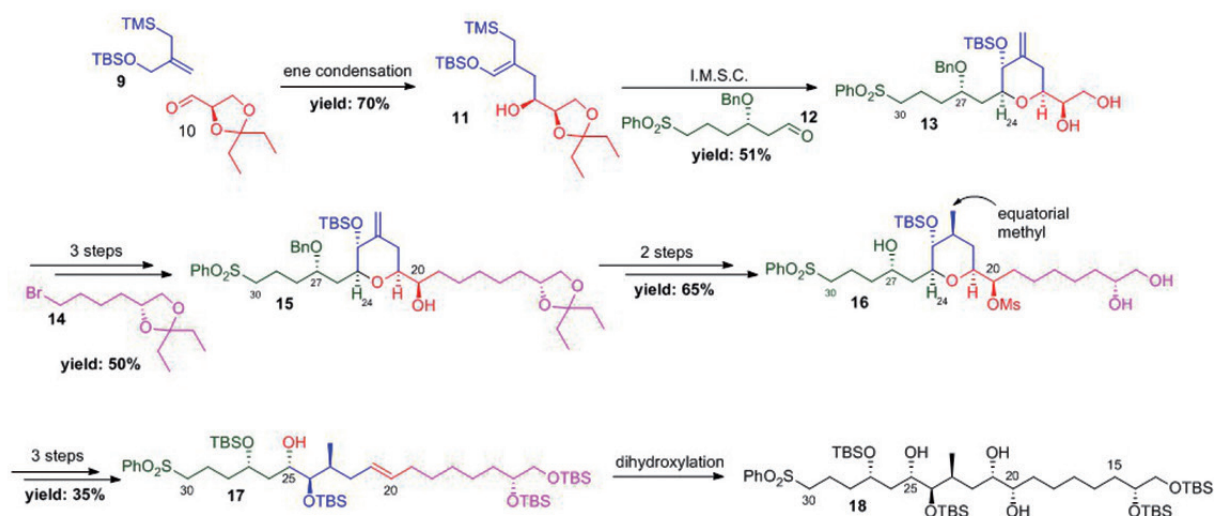
The synthesis of fragment **8** starts from the building blocks **9** and **10** that are submitted to a condensation developed previously in our laboratory (Scheme 4) [12]. The following *intramolecular Sakurai condensation* (I.M.S.C.) allows to unify fragment **11** with aldehyde **12** [13]. The eastern lateral chain **14** is then introduced. After 11 linear operations, the unsaturated compound **15** is isolated in 15% overall yield. Two



Scheme 3. Retrosynthetic analysis

further operations, including a heterogeneous hydrogenation deliver the saturated product **16**. To complete the sequence, the oxygenated centre in the position C20 is first transformed into a halogenated equivalent, setting thereby the

stage for the original reductive fragmentation that furnishes eventually the entire C15-C30 backbone of the natural product (compound **17**). A final dihydroxylation installs the remaining chiral centres in fragment **18**.



Scheme 4. Synthesis of the C15-C30 subunit

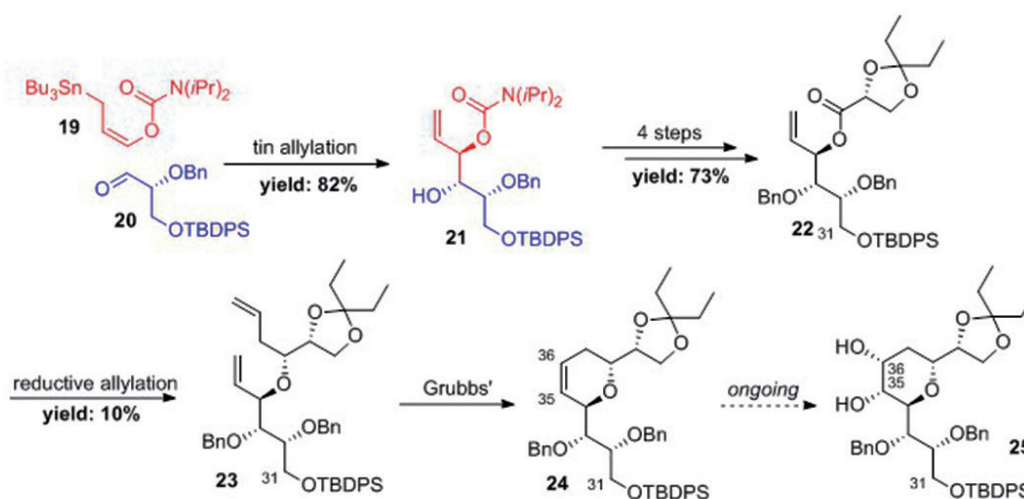
3.2. Synthesis of the C31-C40 substructure

With the C15-C30 fragment in hand, we investigated the synthesis of the C31-C40 tetrahydropyran **25** (Scheme 5) [14]. The synthesis of this subunit relies upon an in-house developed allylation implying allylstannane **19** and aldehyde **20**. A few decoration steps transform the intermediate **21** into the ester **22** that is further submitted to a reductive allylation protocol [15]. Diene **23** is further elaborated into dihydropyran **24**, lacking solely the diol functionality in the C35-C36

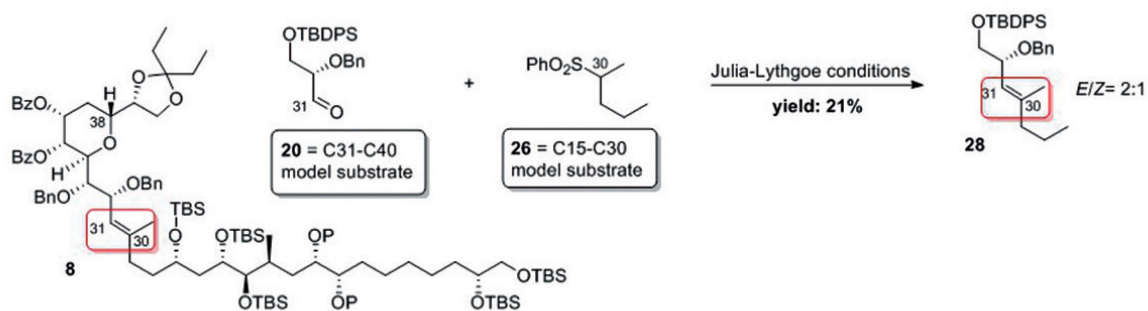
position. With the two fragments **18** and **24** in hand, we became interested in the generation of the C30-C31 double bond.

3.3. Connection of the C15-C30 and the C31-C40 substructures

The formation of the C30-C31 double bond with concomitant union of the subunits of type **18** and **24** was studied on the model substrates **20** and **26** (Scheme 6). The results show that this transformation is possible, but that further optimization is required.



Scheme 5. Synthesis of the C31-C40 dihydropyran



Scheme 6. C30-C31 double bond generation as planned on substrates 18 and 24 and on model substrates 20 and 26.

4. Conclusions

There is no doubt that nature is the most skillful and imaginative chemist in natural product synthesis, stitching together extremely beautiful molecular architectures. The scientific community has recognized the nature as a rich source of natural products that exhibit extremely powerful medicinal behaviors. In this work, marine dinoflagellates are used as role models for the development of new antifungal compounds. During this thesis, we showed that our approach is capable to deliver advanced and complex intermediates of the natural product. Most of the fragments of amphidinol 3 have been prepared by our group. However, no efforts could be centralized around the connection of these subunits to sew together the final natural product.

Références

- [1] E. J. Dufourc, *J. Chem. Biol.* **2008**, *1*, 63.
- [2] a) B. C. Wilcock, M. M. Endo, B. E. Uno, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8488. b) P. A. Orlandi, P. H. Fishman, *J. Cell. Biol.* **1998**, *141*, 905.
- [3] G. K. Paul, N. Matsumori, K. Konoki, M. Sasaki, M. Murata, K. Tachibana, in 'Harmful and Toxic Algal Blooms' **1996** Structure of amphidinol 3 and its cholesterol-dependent membrane perturbation: a strong antifungal metabolites produced by dinoflagellate, *Amphidinium klebsii*. In: T. Yasumoto, Y. Oshima, Y. Fukuyo, [eds.], 503. Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO, Sendai.
- [4] M. Murata, S. Matsuoka, N. Matsumori, G. K. Paul, K. Tachibana, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870.
- [5] G. K. Paul, N. Matsumori, K. Konoki, M. Murata, K. Tachibana, *J. Mar. Biotechnol.* **1997**, *5*, 124.
- [6] R. T. Swasono, R. Mouri, N. Morsy, N. Matsumori, T. Oishi, M. Murata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2215.
- [7] M. Murata, N. Matsumori, S. Matsuoka, T. Houdai, *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1667*, 91.
- [8] Review covering the work until the end of 2013: C. Bensoussan, N. Rival, G. Hanquet, F. Colobert, S. Reymond, J. Cossy, *J. Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 468.
- [9] a) J. Cossy, T. Tsuchiya, L. Ferrié, S. Reymond, T. Kreuzer, F. Colobert, P. Jourdain, I. E. Markó, *Synlett* **2007**, *14*, 2286. b) J. Cossy, T. Tsuchiya, L. Ferrié, S. Reymond, T. Kreuzer, F. Colobert, P. Jourdain, I. E. Markó, *Synlett* **2007**, *15*, 2351.
- [10] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1451.
- [11] J. Vicente, J. R. Huckins, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4757.
- [12] I. E. Markó, D. J. Bayston, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6595.
- [13] a) A. Mekhalfia, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4779. b) A. Mekhalfia, I. E. Markó, H. Adams, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4783.
- [14] C. G. Catrinescu, UCL PhD Thesis, **2014**.
- [15] D. J. Kopecky, S. D. Rychnovsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *65*, 191.

Thierry RANDOUX

Président de la Société Royale de Chimie,
Directeur Général de Certech
Certech, rue Jules Bordet, Zone Industrielle C, 7180 Seneffe,
Tel: +32 (0)64 52 02 11, Email: Thierry.Randoux@certech.be

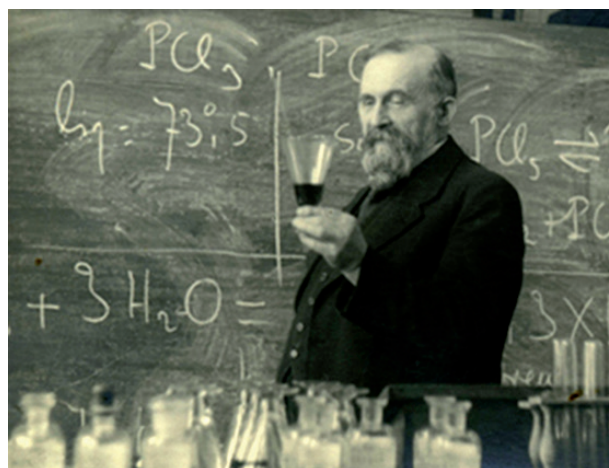
1937-2017 : 80 ans de biodiesel Hommage à son inventeur Georges Chavanne

C'est au cours de l'été 1937 que Georges Chavanne, professeur de chimie générale et organique à l'Université libre de Bruxelles, déposa un brevet sur un procédé de transestérification d'huiles végétales en vue de leur utilisation comme carburants dans les moteurs à explosion ou à combustion interne. Ces travaux constituent l'invention du biocarburant le plus répandu aujourd'hui : le biodiesel. Un an plus tard, une ligne de bus entre Bruxelles et Louvain utilisa ce carburant pendant un test de 20.000 km.



Georges Chavanne est né en 1875 aux Hôpitaux-Neufs, petite commune française du département du Doubs proche de la frontière suisse. Il étudia à l'École Normale de 1896 à 1899 et obtint l'agrégation en science physiques à la Sorbonne en 1900, à la suite de laquelle il entreprit une thèse en chimie organique sous la direction de L.J. Simon. Le sujet traité était l'étude de l'acide isopyromucique. Il présenta sa thèse en 1904 et obtint le titre de docteur en sciences physiques.

Vers la fin de l'année 1905, la chaire de chimie générale de l'Université libre de Bruxelles lui fut confiée. Il l'occupa près de 35 ans. Durant cette longue période il exerça une influence des plus fécondes sur l'enseignement de la chimie. Il se révéla également un animateur puissant dans le domaine de la recherche et devint un chef d'école aimé et respecté.



Sa belle carrière de chercheur lui a valu de nombreuses distinctions. L'Académie des Sciences de Paris lui décerna le prix Cahours et Jecker tandis que la Classe des Sciences de l'Académie Royale de Belgique le nomma membre associé. Chavanne fut également un membre de la Commission Administrative de l'Institut Solvay. Appelé à la présidence de la Société Chimique de Belgique en 1914, il fut maintenu dans ses fonctions jusqu'en 1921. Il y rendit des services exceptionnels en parvenant à consolider la situation de la Société quelque peu compromise par la guerre de 1914-1918.

En dehors de quelques autres travaux, l'œuvre scientifique de Chavanne se rattache essentiellement à trois domaines distincts : l'étude des hydrocarbures et des combustibles, celle de l'isomérisation éthylénique et l'oxydation spontanée des hydrocarbures.

Le 28 juillet 1937, il déposa une demande de brevet qui lui fut accordé le 31 août 1937 sur un « Procédé de transformation d'huiles végétales en vue de leur utilisation comme carburants ».

Les huiles végétales, que l'on a tenté d'utiliser à l'époque comme carburants lourds dans les régions tropicales qui les produisent, présentaient un certain nombre de désavantages tels que leur acidité, leur solidification aisée, leur haute viscosité et leur faible volatilité.

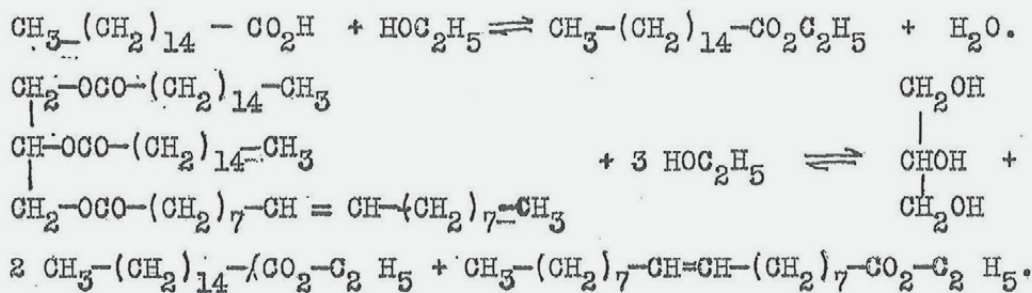
L'invention décrit un procédé de transformation (appelé aujourd'hui « transestérification ») des huiles végétales en présence d'éthanol (ou de méthanol) en esters éthyliques (ou méthyliques) correspondants et glycérol. Les esters ainsi obtenus présentent une acidité nulle, ne se solidifient pas aux températures les plus basses relevées aux altitudes modérées dans les régions

La transestérification est un procédé qui consiste à traiter un ester avec un alcool (différent de celui qui constitue l'ester de départ) afin d'obtenir un nouvel ester par échange des alcools (figure 1).



Equation de réaction de transestérification

La réaction de transestérification, catalysée par des acides ou par des bases, est une réaction d'équilibre. Cet équilibre est déplacé vers la droite, soit par l'utilisation d'un excès d'alcool 2, par l'élimination du milieu réactionnel de l'ester 3 et/ou de l'alcool 4 formés, ou par l'obtention d'un ester 3 plus stable.



La figure 2, extraite du brevet belge 422,877, illustre la transestérification de l'huile de palme par l'éthanol. La première équation est celle de l'estérification de l'acide palmitique par de l'alcool éthylique qui donne lieu à la formation de palmitate d'éthyle et d'eau tandis que la deuxième équation décrit la transestérification de l'oléodipalmitine (triglycéride) pour donner du glycérol, du palmitate d'éthyle et de l'oléate d'éthyle.

tropicales et ont une viscosité similaire à celle des carburants lourds de pétrole à leur température d'utilisation. Ils présentent également une volatilité notable, et sont capables de se transformer totalement en vapeur dans un intervalle de température étroit sans laisser de résidu appréciable.

Le carburant obtenu par ce procédé présente donc non seulement des avantages certains par rapport aux huiles végétales utilisées directement comme carburant, mais son emploi pourrait également présenter un intérêt par rapport aux carburants lourds de pétrole qui ont une composition complexe et ne distillent que dans un large intervalle de température.

Une première application pratique de l'utilisation de ce nouveau carburant fut réalisée en Belgique en 1938 et publiée dans le Bulletin Agricole du Congo Belge en 1942. A cette époque, le Congo était le premier producteur d'huile de palme, principalement utilisée par l'industrie du savon et des huiles naturelles en Europe. L'idée était d'évaluer la possibilité d'utiliser du biodiesel d'huile de palme localement au Congo (transport routier et naval, production d'électricité) mais également dans un climat plus froid comme celui de la Belgique. Le test consista à comparer les performances de deux bus identiques de la ligne Bruxelles-Louvain, l'un alimenté par le pétrodiesel conventionnel et l'autre avec du biodiesel d'huile de palme. Le test fut réalisé sur une distance de 20.000 km en septembre et octobre 1938. Les conclusions de l'essai s'avérèrent positives, avec même un avantage supplémentaire pour le biodiesel à l'exception de son comportement aux températures inférieures à 9°C. Ce dernier résultat démontra l'inadéquation du diesel à base d'huile de palme dans l'environnement nord européen.

La seconde guerre mondiale mit fin à ces recherches et dans la période de l'après-guerre, les combustibles fossiles à bas prix prirent le devant de la scène, repoussant les énergies renouvelables hors du marché.

Il fallut attendre quelques décennies pour que l'intérêt pour ce carburant alternatif renaisse, motivé non seulement par un souci d'approvisionnement en énergie mais également dans une optique de protection de l'environnement.

Georges Chavanne décéda à Bruxelles le 29 juillet 1941.

Qu'il soit reconnu ici l'importance de cette invention non relatée dans les biographies écrites à son sujet, invention d'actualité qui s'inscrit dans une logique de développement durable, d'économie circulaire et de bioéconomie.

Références

Chavanne G. Brevet belge 422, 877, 31 août 1937

Van Den Abeele M. Bulletin agricole du Congo belge, 1942, 33, 3-90

Wuyts H. Florilège des Sciences en Belgique, vol 1, 1968, 375-384, Académie Royale de Belgique Classe des Sciences

Duclaux J. Bulletin de la Société chimique de France, 1942, 11-12, 845-849

Geneviève DUPONT*, Benjamin WACQUIER

Unité de Chronobiologie Théorique,
Service de Chimie Physique et de Biologie Théorique,
Université Libre de Bruxelles (ULB), CP 231,
Boulevard du Triomphe, 1050 Bruxelles,

*Email : Genevieve.Dupont@ulb.ac.be

Signalisation calcique et invasion bactérienne

Résumé

Dans la plupart des cellules vivantes, l'ion Ca^{2+} est utilisé comme un signal : en réponse à une stimulation externe, sa concentration augmente, ce qui induit une ou plusieurs réponses physiologiques. Loin d'être monotone dans le temps et dans l'espace, cette augmentation de Ca^{2+} se fait le plus souvent sous la forme d'oscillations répétées, chaque pic correspondant à la propagation d'une onde de Ca^{2+} dans la cellule. Observations expérimentales et modélisation ont permis de comprendre le mécanisme responsable de cette organisation. L'importance physiologique de ces oscillations et ondes est particulièrement frappante dans certains cas d'invasions bactériennes, où les bactéries modifient l'organisation spatio-temporelle de la dynamique calcique de la cellule hôte. Cette usurpation permet aux pathogènes d'utiliser le signal Ca^{2+} généré par la cellule envahie à leur propre profit, pour favoriser par exemple leur propre prolifération et dissémination.

Keywords

Calcium signalling, spatio-temporal organization in cell biology, *Shigella*

Abstract

In most living cells, Ca^{2+} ion is used as a signal : in response to an external stimulation, its concentration increases, which induces one or several physiological responses. This Ca^{2+} increase is not monotonous in time and space,

but rather occurs in the form of repetitive oscillations, each peak corresponding to the propagation of a Ca^{2+} wave within the cell. Experimental observations and modelling allowed the understanding of the mechanism responsible for this organisation. The physiological importance of these oscillations and waves is striking in some cases of bacterial invasion, when bacteria modify the spatio-temporal organisation of Ca^{2+} dynamics in host cells. This usurpation allows pathogens to use Ca^{2+} signals generated by the invaded cells to their own profit, to promote their proliferation and dissemination.

1. Introduction

Le corps humain contient environ 1300 g de calcium, dont ~99% sont stockés dans les os, ~0.1% se trouvent dans le fluide extracellulaire et ~1% à l'intérieur des cellules. Ces 13 g de Ca^{2+} intracellulaire jouent un rôle vital, car cet ion est l'un des messagers intracellulaires les plus importants. Il contrôle en effet une multitude de fonctions physiologiques. Par exemple, il est indispensable au processus d'excitation-contraction dans les cellules musculaires, et d'excitation-sécrétion dans les synapses des neurones. Il contrôle l'exocytose et le transport de fluides dans les cellules exocrines, la reprise du cycle cellulaire à la fécondation dans les ovocytes, ainsi que la régulation génétique, la différenciation ou le mouvement dans tous les types

cellulaires. Certains pathogènes usurpent même la signalisation calcique des cellules-hôtes à leur propre profit, par exemple pour favoriser leur propre prolifération et dissémination.

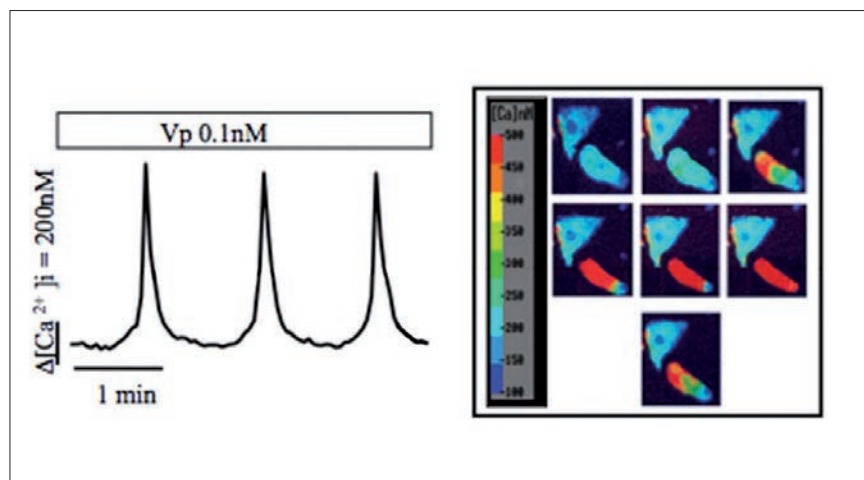
Afin d'utiliser le Ca^{2+} comme signal, les cellules maintiennent un gradient de concentration important entre le milieu extracellulaire ($\sim 1\text{mM}$) et le milieu intracellulaire ($\sim 0.1\mu\text{M}$). De même, des organites intracellulaires tels que le réticulum endoplasmique et les lysosomes ont une concentration élevée en Ca^{2+} . Dès lors, n'importe quelle ouverture d'un canal Ca^{2+} , qu'il soit localisé dans la membrane plasmique ou dans la membrane d'un organite, provoque une augmentation rapide de la concentration en Ca^{2+} dans le cytoplasme de la cellule ($[\text{Ca}^{2+}]_c$). Grâce à l'intensité élevée de ce gradient, l'ouverture ou la fermeture de quelques canaux calciques modifie considérablement et rapidement la $[\text{Ca}^{2+}]_c$. Mais cette flexibilité a un prix : le maintien de ce gradient nécessite une dépense constante d'énergie biochimique, sous la forme de l'hydrolyse d'ATP nécessaire à éliminer le Ca^{2+} du cytosol.

Le maintien d'une faible concentration en Ca^{2+} cytosolique est toutefois indispensable à la survie de la cellule. En effet, une concentration élevée et soutenue mènerait à la précipitation des phosphates, phénomène toxique pour la cellule. De plus, alors que des élévations temporaires de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ sont indispensables à la signalisation cellulaire, des concentrations élevées et prolongées participent à l'induction et l'exécution de l'apoptose, processus de mort programmée par lequel les cellules se détruisent elles-mêmes. A ce titre, le Ca^{2+} est souvent considéré comme un signal de « vie et mort » [1].

Dans la grande majorité des types cellulaires, la stimulation de la cellule par une hormone ou un neurotransmetteur induit donc des augmentations répétées et transitoires de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$, dont un exemple dans des cellules de foie est donné dans la Fig. 1 [2]. Ces *oscillations de calcium* activent une réponse physiologique dont l'intensité est généralement proportionnelle à leur fréquence. De plus, chaque pic est organisé dans l'espace, puisqu'il correspond à la propagation d'une *onde de calcium*, se propageant dans la cellule à une vitesse de l'ordre de quelques dizaines de microns par seconde (Fig. 1). Cette organisation spatio-temporelle correspond à une structure dissipative pouvant se produire dans un système ouvert, loin de l'équilibre thermodynamique et soumis à des lois d'évolution suffisamment non-linéaires telles que celles qui décrivent les processus biochimiques et de transport à l'intérieur d'une cellule [3,4].

Avant de s'intéresser plus longuement aux mécanismes moléculaires permettant cette signalisation calcique finement régulée, on peut se demander pourquoi l'évolution a sélectionné précisément l'ion Ca^{2+} pour remplir ce rôle. Bien qu'il n'y ait évidemment pas de réponse défini-

Figure 1 : Oscillations et ondes de Ca^{2+} cytosolique dans des hépatocytes stimulées par de la vasopressine (Vp). Le panneau de gauche montre l'évolution temporelle de la concentration en Ca^{2+} cytosolique moyennée sur l'ensemble de la cellule. Le panneau de droite permet de voir la propagation spatiale d'un pic. A cette concentration de Vp, le Ca^{2+} augmente uniquement dans la cellule du bas. L'intervalle de temps entre deux images successives est de 0.8s, sauf pour la dernière image qui correspond à la situation 20s après l'avant-dernière image. On voit que le phénomène de propagation d'onde est périodique et que le site d'initiation reste le même. Données de L. Combettes [12]



tive à cette question, on peut émettre quelques hypothèses [5]. Les cations les plus abondants dans les organismes vivants sont ceux présents dans l'eau de mer, à savoir le Na^+ , K^+ , Ca^{2+} et Mg^{2+} . Les cations monovalents sont moins bien adaptés comme signaux, car ils forment généralement des liaisons relativement peu stables avec les protéines. Dans cette optique, on comprend que le Na^+ et le K^+ soient utilisés par les neurones pour contrôler le potentiel membranaire, mais pas comme signaux chimiques en tant que tels. Reste donc la question des « avantages » du Ca^{2+} par rapport au Mg^{2+} . Une différence essentielle entre ces deux ions est leur rayon, plus important pour le Ca^{2+} . La structure électronique de ce dernier permet un nombre de coordination variable, ce qui n'est pas le cas pour le Mg^{2+} . Ces deux différences permettent au Ca^{2+} de fixer un plus grand nombre de substrats, et ce, de manière thermodynamiquement et cinétiquement plus favorable. Enfin, il est intéressant de mentionner que le Ca^{2+} a une forte affinité pour les groupements carboxylates, alors que le

Mg^{2+} a tendance à préférer les ligands azotés. Vu l'abondance de groupements carboxylates dans les cellules, cette différence pourrait également expliquer pourquoi l'évolution aurait favorisé l'utilisation du Ca^{2+} plutôt que du Mg^{2+} comme messenger biochimique [5].

2. Mécanisme responsable des oscillations et des ondes de Ca^{2+}

Dans les cellules électriquement non excitables, les oscillations de Ca^{2+} sont dues à un échange périodique de Ca^{2+} entre le cytosol et le réticulum endoplasmique (RE). Lorsque l'hormone stimulante se fixe sur son récepteur extracellulaire, elle active indirectement la synthèse d'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3), une molécule soluble qui va à son tour se fixer sur un autre récepteur localisé dans la membrane du RE. Ce récepteur est en même temps un canal calcique, qui s'ouvre suite à la liaison d' IP_3 (Fig. 2). Puisque la concentration en Ca^{2+}

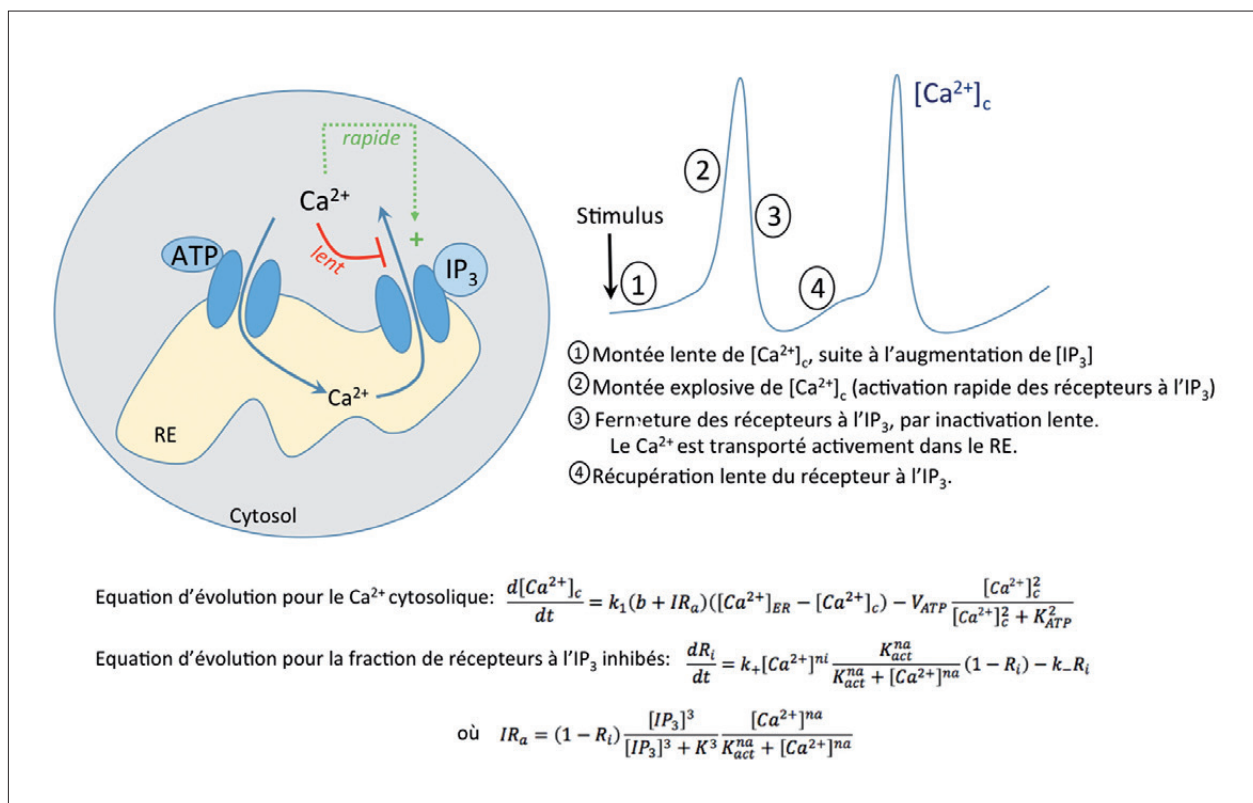


Figure 2 : Mécanisme moléculaire responsable des oscillations de Ca^{2+} . La rangée supérieure montre les phénomènes de transports et de régulations qui sont à la base des oscillations, ainsi que la séquence temporelle des différents processus. Le phénomène peut être décrit par des équations différentielles pour la concentration en Ca^{2+} cytosolique et la fraction de récepteurs à l' IP_3 /canaux calciques inhibés. L'intégration numérique de ces équations reproduit des oscillations telles que celles observées, pour des valeurs appropriées des paramètres cinétiques [6].

est bien plus élevée à l'intérieur de cet organe que dans le cytosol, la liaison d' IP_3 sur son récepteur induit une augmentation massive de Ca^{2+} dans le cytosol. De plus, l'activité de ce récepteur-canal est sensible à la concentration en Ca^{2+} dans le cytosol. De faibles concentrations l'activent, ce qui correspond à un processus autocatalytique permettant l'augmentation fulgurante de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ qui correspond à la phase ascendante du pic. Des concentrations élevées de $[\text{Ca}^{2+}]_c$, de l'ordre de $1 \mu\text{M}$, ont cependant un effet inhibiteur sur ce récepteur-canal, qui se referme relativement lentement. L'activité des pompes de Ca^{2+} consommant de l'ATP permet alors le retour vers l'état basal de $[\text{Ca}^{2+}]_c$. A ce stade, le récepteur à l' IP_3 n'est plus inhibé, il peut se rouvrir et le cycle recommence. Des oscillations sont donc maintenues tant que le niveau d' IP_3 dans la cellule est suffisant. Ce mécanisme simple est très largement répandu, même si des régulations supplémentaires modulent spécifiquement ces oscillations dans les différents types cellulaires.

Ces processus de transports de Ca^{2+} et leurs régulations peuvent être décrits par deux équations différentielles décrivant les évolutions de la $[\text{Ca}^{2+}]_c$ et de la fraction de récepteurs à l' IP_3 inactifs (R_i), c'est-à-dire qui ont été inhibés par des concentrations élevées en Ca^{2+} . Les différents termes qui apparaissent dans ces équations prennent en compte les caractéristiques cinétiques et les décrivent selon les lois classiques de la cinétique enzymatique. Dans la description mathématique, on tient également compte des différentes échelles de temps caractérisant le phénomène. Au niveau de la dynamique de régulation du récepteur à l' IP_3 par exemple, les activations par l' IP_3 et le Ca^{2+} sont beaucoup plus rapides que l'inhibition par le Ca^{2+} . Dès lors, on peut considérer que les processus d'activation se mettent « instantanément » à l'équilibre, et décrire uniquement l'évolution de l'inhibition. Cette hypothèse très répandue – hypothèse de quasi-stationnarité – permet de remplacer les équations différentielles pour les variables les plus rapides par des équations algébriques, ce qui réduit le nombre d'équations différentielles et simpli-

fie donc considérablement l'étude du système. Les solutions des deux équations différentielles de la Fig. 2 reproduisent non seulement les oscillations de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ telles qu'elles sont observées, mais également leurs principales caractéristiques. Par exemple, la fréquence des oscillations simulées augmente bien avec la concentration en IP_3 , comme on l'observe expérimentalement [6].

Cette description du phénomène n'inclut pas les aspects spatiaux et ne permet donc pas d'appréhender les ondes de calcium. Toutefois, sans rentrer dans les détails, on peut comprendre celles-ci sur base des mêmes régulations que celles qui donnent naissance aux oscillations. L'augmentation de la concentration en IP_3 se produit souvent localement dans la cellule, là où se trouvent la majorité des récepteurs extracellulaires à l'hormone. De plus, la distribution des récepteurs à l' IP_3 est également polarisée. A cause de ces deux facteurs, le Ca^{2+} augmente souvent en priorité en un point particulier de la cellule. Le Ca^{2+} libéré localement du RE va ensuite diffuser vers des régions voisines, et, en synergie avec l' IP_3 , induire la libération de Ca^{2+} depuis le RE localisé dans des régions voisines. Ainsi, de proche en proche, le Ca^{2+} va être libéré dans toute la cellule, par un mécanisme de propagation active (Dupont et al., 2016). Ce mécanisme est nécessaire. En effet, comme le Ca^{2+} se lie avec une forte affinité à de très nombreuses molécules présentes dans la cellule, son coefficient de diffusion dans le cytosol est petit (environ 20 fois plus petit que dans l'eau). Cette diffusivité réduite exclut un mécanisme de propagation passive. Du point de vue de la modélisation, pour tenir compte des aspects spatiaux, il faut remplacer les équations différentielles ordinaires par des équations différentielles partielles, puisque les concentrations varient avec le temps et l'espace. La diffusion peut, en première approximation, être décrite par un terme de Fick. La valeur du coefficient de diffusion du Ca^{2+} dans le cytoplasme est de l'ordre de quelques dizaines de microns² par seconde [7].

3. Signalisation calcique et infection par la bactérie *Shigella*

Shigella est une bactérie qui envahit les cellules intestinales et induit une réponse inflammatoire importante, responsable de la destruction massive de l'épithélium intestinal. La shigellose est la maladie diarrhéique la plus répandue et la plus mortelle. En manipulant les composants du cytosquelette, les effecteurs bactériens de *Shigella* activent la polymérisation de l'actine et induisent une ondulation membranaire, initiant une séquence de processus aboutissant à la dissémination bactérienne. Il apparaît de plus en plus clairement que la signalisation calcique joue également un rôle clef dans cette pathogénèse, en affectant non seulement la réorganisation du cytosquelette, mais aussi l'expression enzymatique et l'apoptose. D'autres bactéries sont également connues pour provoquer une augmentation spécifique de la $[Ca^{2+}]_c$ dans les cellules qu'elles envahissent. C'est le cas par exemple de *Listeria monocytogenes*, d'*Helicobacter pylori* ou de *Campylobacter jejuni* [8].

Dans tous les cas mentionnés, les augmentations de Ca^{2+} induites par la bactérie reposent sur le même mécanisme que celui décrit plus haut, impliquant la libération de Ca^{2+} depuis le RE. Dans le cas de *Shigella*, il est bien établi que la synthèse d' IP_3 est induite par l'injection de l'effecteur bactérien de type III [9]. Les augmentations de Ca^{2+} peuvent être observées dès les premières minutes qui suivent l'injection des effecteurs bactériens dans la cellule-cible. En collaboration avec Guy Tran Van Nhieu (Collège de France, Paris) et Laurent Combettes (Université de Paris-Sud, Orsay), nous étudions les différents types de réponses calciques induites par la bactérie [10,11]. En particulier, nous essayons de comprendre par quel mécanisme les augmentations calciques restent le plus souvent localisées au site d'invasion bactérienne, alors qu'aucune barrière « physique » n'empêche la diffusion du Ca^{2+} dans le reste du cytoplasme de la cellule envahie. Un ensemble de résultats expérimentaux indiquent que trois facteurs participent à cette localisation de la réponse calcique au site d'invasion: une synthèse accrue d' IP_3 , un changement des proprié-

tés de diffusion, dû à la réorganisation du cytosquelette et une accumulation des récepteurs à l' IP_3 . Toutefois, les importances respectives de ces trois facteurs sont difficiles, sinon impossibles, à évaluer expérimentalement. La modélisation permet de répondre à cette question en faisant varier ces trois facteurs un à un. En effet, chacun correspond à un paramètre du modèle, pour lequel une valeur différente peut être assignée dans le cytosol et au site d'invasion. Le taux de synthèse d' IP_3 correspond à la vitesse maximale de la phospholipase C, enzyme responsable de l'hydrolyse du phosphatidyl-inositol-4,5 diphosphate en IP_3 et diacyl-glycérol. L'estimation des coefficients de diffusion en cellules intactes est techniquement assez difficile. Celui de l' IP_3 a été évalué à environ $230 \mu m^2/s$ [7]. En utilisant la technique de FRAP, nos collaborateurs ont pu estimer que l'ATP diffuse ~1.6 fois moins vite au sein du site d'invasion que dans le reste du cytosol. Etant donné que l'ATP et l' IP_3 ont des poids moléculaires similaires, on peut estimer que les diminutions de diffusion d'ATP et d' IP_3 entre les deux régions de la cellule sont à peu près les mêmes. Il va de soi que la diffusion du calcium est également affectée, mais étant donné la faible diffusivité de cet ion dans la cellule, sa modification a peu d'impact. Enfin, la densité des récepteurs à l' IP_3 est directement incluse dans un paramètre du modèle représentant le flux maximal de Ca^{2+} à travers les récepteurs à l' IP_3 . Ce paramètre a été multiplié par trois au site d'invasion, en accord avec les observations. Comme illustré à la Fig. 3, la prise en compte de ces trois facteurs permet de reproduire le confinement (relatif) des réponses au site d'invasion. Les simulations indiquent également que la diffusion restreinte de l' IP_3 joue un rôle prépondérant dans la localisation des réponses calciques.

Une fois le modèle théorique établi, l'étude de son comportement permet à la fois de vérifier son accord avec des expériences effectuées dans différentes conditions et de faire des prédictions. Par exemple, le modèle a été validé par sa capacité à reproduire des observations faites sur des cellules infectées par une souche mutante de la bactérie. Chez ce mutant, l'appareil d'injec-

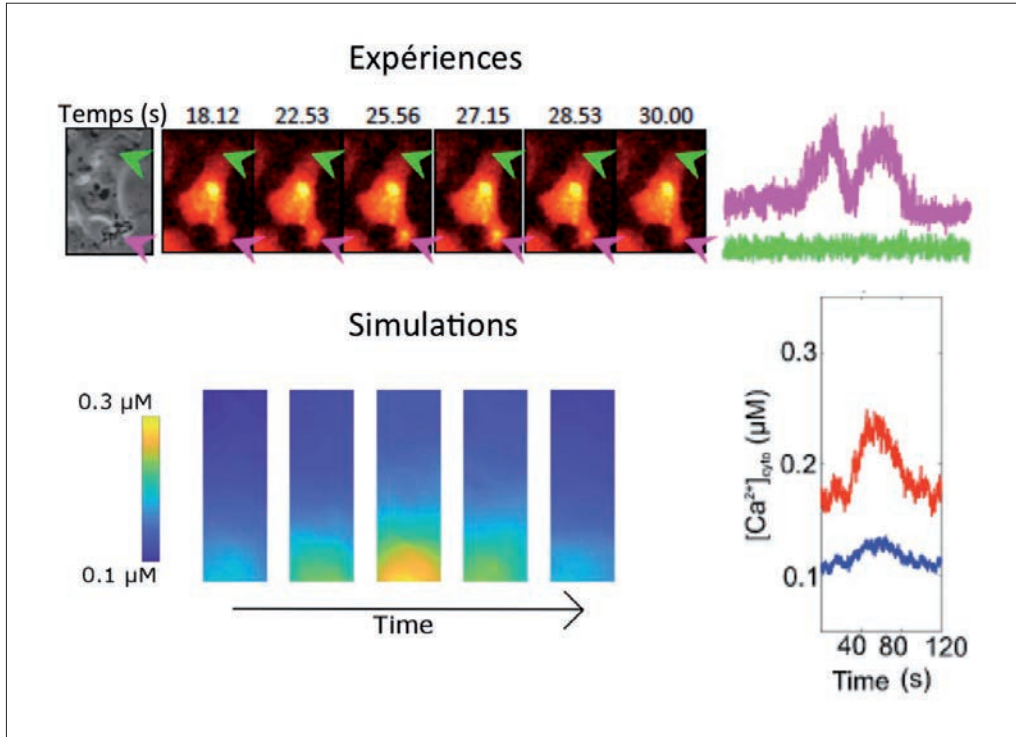


Figure 3 : Augmentations de Ca^{2+} localisées au site d'invasion lorsque *Shigella* envahit une cellule épithéliale. En haut, la concentration en Ca^{2+} augmente au site d'invasion (flèche rose) mais pas à l'autre extrémité de la cellule (flèche verte). En bas, simulations de la réponse calcique en tenant compte des spécificités observées du site d'invasion par rapport au reste de la cellule. Les panneaux de droite montrent l'évolution temporelle de la concentration en Ca^{2+} au site d'invasion (courbes rose et rouge) et à l'autre extrémité de la cellule (courbes verte et bleue), dans les expériences (haut) et dans les simulations (bas). Données expérimentales de G. Tran Van Nhieu et L. Combettes [10,11].

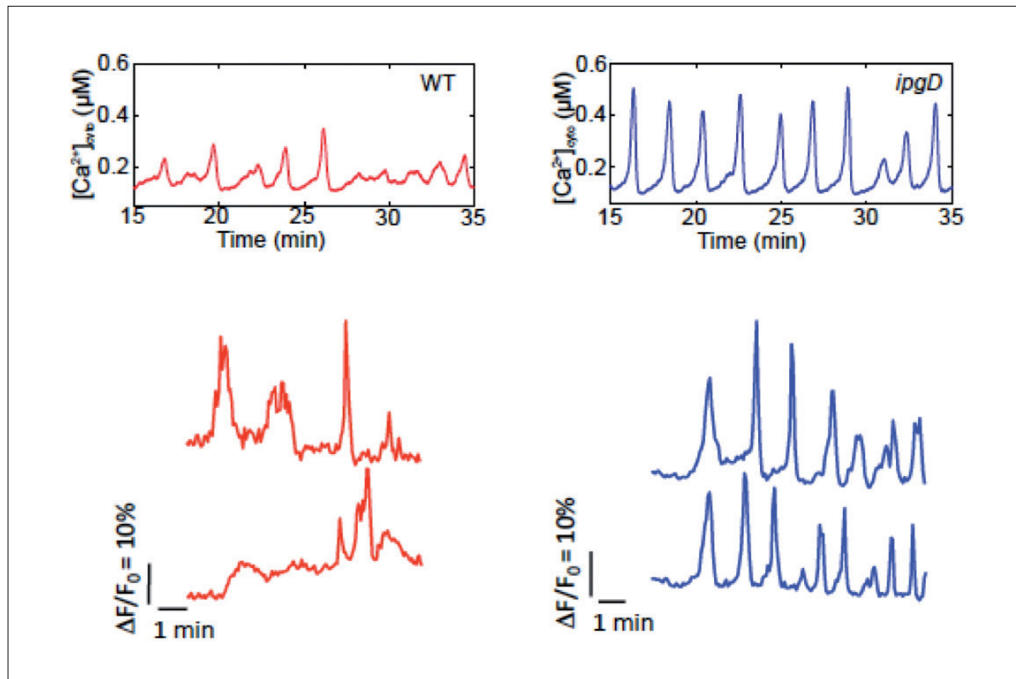


Figure 4 : Prédictions théoriques du caractère plus régulier de la dynamique calcique aux temps longs (15 min après l'invasion) lors de l'invasion d'une cellule par une bactérie mutante (IpgD^{-}) par rapport à une invasion par la bactérie de type sauvage. Les courbes rouges correspondent au type sauvage et les courbes bleues, au mutant. La rangée supérieure montre des résultats de simulations numériques et la rangée du bas des observations expérimentales. Pour ces dernières, on montre l'augmentation de fluorescence de l'indicateur calcique [11].

tion ne contient pas la phosphatase IpgD. Pour des raisons non encore totalement élucidées, ces bactéries induisent une réorganisation moindre du réseau d'actine (d'où une moins grande modification des propriétés de diffusion au site d'invasion), une synthèse accrue d'IP₃ et une plus grande accumulation de récepteurs à l'IP₃ au site d'invasion que le type sauvage. En tenant compte de ces différences entre les deux types de bactéries, le modèle reproduit l'observation que la souche mutante induit moins de réponses localisées que le type sauvage. Une proportion plus importante des réponses calciques induites par la bactérie se propage dans l'ensemble de la cellule infectée. De manière intéressante, le modèle suggère que lorsqu'on s'intéresse à l'évolution de la [Ca²⁺]_c à des temps ultérieurs (15 min après l'injection des effecteurs, au lieu des quelques premières minutes considérées précédemment) l'allure des oscillations de Ca²⁺ diffère drastiquement selon que ces dernières ont été induites par le type sauvage ou par la souche mutante. Comme montré dans le haut de la Fig. 4, le modèle prédit l'existence d'oscillations nettement plus prononcées dans le cas du mutant (courbe bleue) que pour le type sauvage (courbe rouge). Cette prédiction théorique a ensuite été validée expérimentalement (panneaux du bas de la Fig. 4), en mesurant les concentrations en Ca²⁺ induite par les deux types de bactéries dans une lignée de cellules épithéliales, à partir de 15 min après l'ajout des bactéries dans le milieu.

4. Conclusion

Grâce à un petit nombre de canaux calciques dont l'activité est très régulée, les cellules utilisent la concentration intracellulaire en Ca²⁺ comme un signal qui contrôle une pléthore de phénomènes physiologiques vitaux. Les variations de [Ca²⁺]_c prennent l'allure d'oscillations, dont le mécanisme repose sur un processus d'activation-inhibition d'un canal calcique par le Ca²⁺ lui-même. Vu le caractère hautement dynamique et non-linéaire de ce processus, la modélisation est un complément précieux aux approches expérimentales. En particulier,

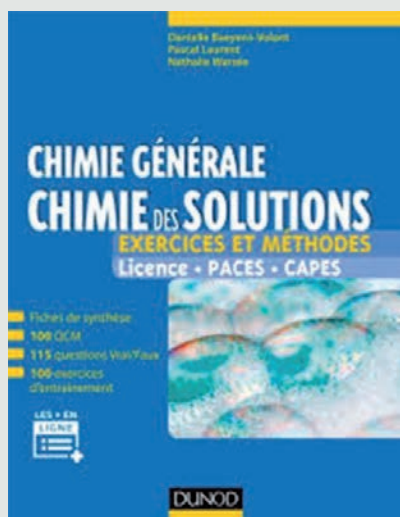
elle permet de clarifier la manière par laquelle la bactérie *Shigella* favorise son processus d'invasion en manipulant la dynamique calcique des cellules épithéliales qu'elle envahit. A long terme, on peut espérer que l'utilisation de drogues agissant au niveau des flux calciques pourrait permettre d'interférer avec cette manipulation et réduire la dissémination bactérienne.

Références

- [1] M. Berridge, M. Bootman, P. Lipp, *Nature* 1998, 395, 645.
- [2] L. Combettes, D. Tran, T. Tordjmann, M. Laurent, B. Berthon, M. Claret, *Biochem. J.* 1994, 304, 585.
- [3] A. Goldbeter, 'Biochemical Oscillations and Cellular Rhythms', Cambridge University Press, 1996.
- [4] G. Nicolis, I. Prigogine, 'Self-Organization in Nonequilibrium Systems', John Wiley & Sons, New York, 1977.
- [5] A. Ochiai, *J. Chem. Educat.* 1991, 68, 10.
- [6] G. Dupont, M. Falcke, V. Kirk, J. Sneyd, 'Models of Calcium Signalling', Springer, 2016.
- [7] N. Allbritton, T. Meyer, L. Stryer, *Science* 1992, 258, 1812.
- [8] G. Tran Van Nhieu, C. Clair, G. Gianfranco, P. Sansonetti, *Biology of the Cell* 2004, 96, 93.
- [9] G. Tran Van Nhieu, C. Clair, R. Bruzzone, M. Mesnil, P. Sansonetti, L. Combettes, *Nat. Cell Biol.* 2003, 5, 720.
- [10] G. Tran Van Nhieu, B. Kai Liu, J. Zhang, F. Pierre, S. Prigent, P. Sansonetti, C. Erneux, J. Kuk Kim, P. Suh, G. Dupont, L. Combettes, *Nat. Comm.* 2013, 4, 1567.
- [11] C. Sun, B. Wacquier, D. Aguilar, N. Carayol, K. Denis, S. Boucherie, C. Valencia-Gallardo, C. Simsek, C. Erneux, A. Lehman, J. Enninga, L. Arbibe, P. Sansonetti, G. Dupont, L. Combettes, G. Tran Van Nhieu, *EMBO J.* 2017 (in press)
- [12] Dupont G., Swillens S., Clair C., Tordjmann T., Combettes L. *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1498, 134.

Résumés de livres

Resumés de livres



Danielle BAEYENS-VOLANT, Pascal LAURENT, Nathalie WARZEE, *Chimie générale - Chimie des solutions : exercices et méthodes, Dunod.*

Cet ouvrage propose aux étudiants des premières années d'études supérieures une méthode progressive et efficace pour comprendre et appliquer les concepts fondamentaux de la chimie des solutions.

Après des rappels de cours clairs et concis, sous forme de fiches, chaque chapitre propose des exercices de difficulté croissante pour s'évaluer et s'entraîner : 100 QCM, 115 questions Vrai/Faux et 100 exercices de synthèse. Les corrigés détaillés mettent en évidence la méthodologie. Un schéma de synthèse à la fin de chaque chapitre relie les différentes notions abordées, et des ressources numériques complètent l'ouvrage.

Chapitres abordés : les solutions, les réactions d'oxydo-réduction, les réactions acido-basiques et les réactions de précipitation et de complexation.

Pour vous faire membre de la SRC et accéder gratuitement à la revue Chimie Nouvelle :

il vous suffit de verser au compte 210-0420804-70 la somme indiquée dans le tableau ci-dessous :

Membres résidant en Belgique et au Luxembourg

Membres effectifs : **50 euros**

- participation gratuite ou à prix réduit à toutes les activités de la SRC
- abonnement gratuit à la revue "Chimie Nouvelle"
- accès gratuit à la bibliothèque de la SRC.

Membres associés : **25 euros**

- réservé, avec les mêmes avantages que les membres effectifs, aux jeunes diplômés du deuxième cycle pendant deux ans, aux professeurs de l'enseignement secondaire et aux retraités.

Membres Juniors : Gratuit

- réservé aux étudiants de dernière année du 2^e cycle universitaire (2^e master), des Ecoles d'Ingénieurs industriels et des graduats en Chimie et Biochimie avec les mêmes avantages que les membres effectifs.

Demandeurs d'emploi : **15 euros**

- mêmes avantages que les membres effectifs + insertion gratuite dans Chimie Nouvelle d'une annonce de demande d'emploi.

Membres résidant à l'étranger

Membres effectifs : **60 euros**

Membres associés : **35 euros**