

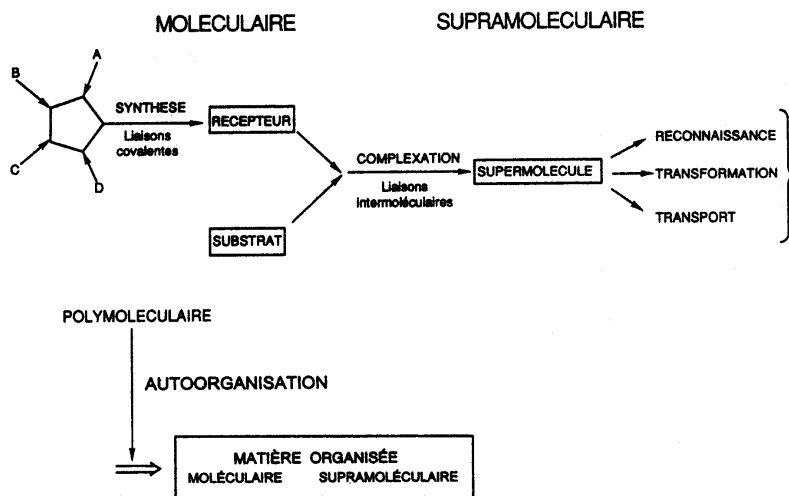
Chimie des interactions moléculaires

M. Jean-Marie LEHN, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de l'année 2004/2005 a porté sur la Chimie Supramoléculaire et l'Auto-organisation Supramoléculaire. L'enseignement a été effectué conjointement à l'Académie des Sciences et des Technologies de Thaïlande, au centre BioTec et à l'Université Mahidal de Bangkok (4 h 30), à l'Université de Toulouse (3 h), à l'École Normale Supérieure de Lyon (3 h) et à l'Université de Strasbourg (3 h).

Le cours a présenté les concepts de base et les développements récents de la chimie supramoléculaire. Une attention particulière a été accordée aux processus d'autoorganisation organiques et inorganiques. L'introduction récente des notions de sélection et d'adaptation a été présentée. Les perspectives ouvertes à l'interface avec la biologie ainsi que dans les nanosciences et nanotechnologies ont été discutées.

CHIMIE



SÉMINAIRES

À Paris :

— Pierre POTIER (Maison de la Chimie), 10 février 2005, *Quelques résultats récents obtenus dans le domaine du diabète*.

À Strasbourg :

— Sally BROOKER (Université d’Otago), *Bridging Transition Metal Ions with Designer Heterocyclic Ligands*, 6 septembre 2004.

— Équipe BASF (ISIS, Strasbourg), *Présentation du Groupe de Recherche à ISIS et Travaux en Cours*, 12 octobre 2004.

— Mario RUBEN (Institut für Nanotechnologie, Karlsruhe), *Molecular Single-Ion Magnets and Supramolecular Nanostructures*, 9 novembre 2004.

— Lila GIERASCH (University of Massachusetts, Amherst), *Recent Studies of the Folding and Aggregation of a Predominantly Beta-Sheet Protein In Vitro and In Vivo*, 12 novembre 2004.

— Anne PETITJEAN (California Institute of Technology), *Reading the Conformational Information of Natural Foldamers*, 7 décembre 2004.

— Dominique TEYSSIÉ (Université de Cergy-Pontoise), *Un Nouveau Concept d’Actionneur : Utilisation de Réseaux Interpénétrés et Polymères*, 1^{er} février 2005.

— Raymond WEISS (ISIS, Strasbourg), *États de Spin et Conformation du Macrocycle dans les Porphyrines de Fer (III) et les Cytochromes c*, 15 février 2005.

— Jeremy CHEESEMAN (McGill University, ISIS, Strasbourg), *Pseudo-Dynamic Combinatorial Chemistry*, 2 mars 2005.

— Jean CANDAU (CNRS-ISIS, Strasbourg), *Wormlike Micelles : An Example of Equilibrium Polymers*, 15 mars 2005.

— Jack HARROWFIELD (CNRS-ISIS, Strasbourg), *Quelques Conséquences de la Coordination. Cages, Cavités et Empilements. Structure et Réactivité*, 5 avril 2005.

— Manfred REETZ (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Mülheim an der Ruhr), *Directed Evolution as a Means to Create Enantioselective Enzymes*, 29 avril 2005.

— Rainer METTERNICH (Schering AG, Berlin), *Synthesis and Pharmacological Characterization of Novel Epothilone Derivatives*, 13 mai 2005.

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

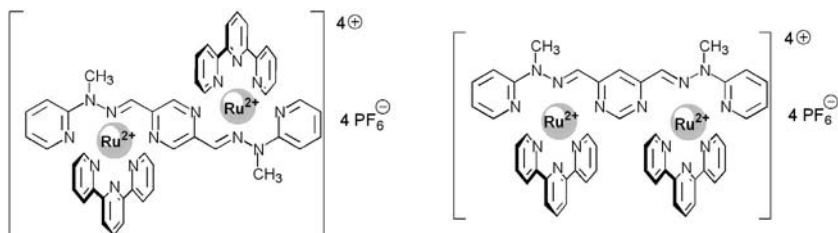
A) LABORATOIRE DE CHIMIE SUPRAMOLÉCULAIRE
(ISIS, Université Louis Pasteur, Strasbourg et UMR 7006 du CNRS)

I. — *Dispositifs fonctionnels moléculaires et supramoléculaires*1) *Dispositifs électroniques et magnétiques*

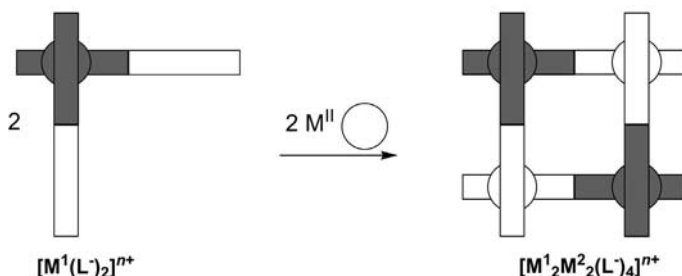
Des travaux portant en particulier sur l’électronique moléculaire ont été poursuivis dans l’antenne du laboratoire de Strasbourg à l’Institut de Nanotechnologie du Forschungszentrum de Karlsruhe (FZK) par Marcel MAYOR et Mario RUBEN.

Les assemblages métallo-supramoléculaires présentent un ensemble de propriétés électroniques, magnétiques et optiques suivant les ions métalliques mis en jeu.

Les structures de type « râtelier » possèdent une variété de propriétés structurales, optiques et électrochimiques. En particulier, les ligands contenant soit un groupe pyrazine, soit un groupe pyrimidine conduisent à des complexes métalliques alternés et non-alternés ayant respectivement une structure linéaire et courbe (1).

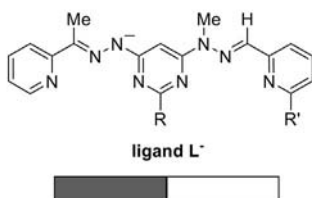


La synthèse contrôlée d'assemblages hétéro-métalliques de type grille [2 2] a été réalisée. Des systèmes à valence mixte et à état de spin mixte ont été obtenus. Ils fonctionnent comme réservoirs à électrons et présentent des états électrochimiques multiples (2).



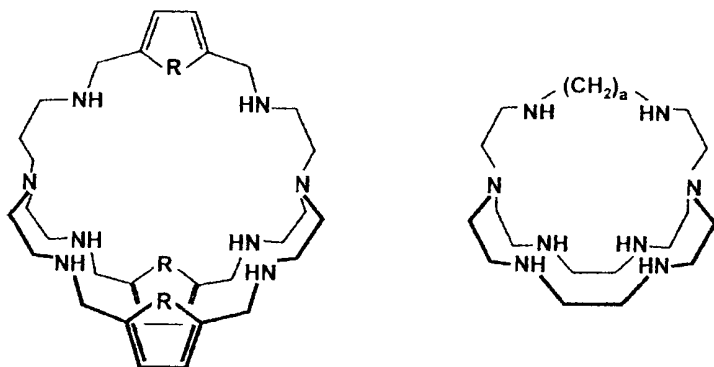
	M ^I	L ⁻	n
10	Co ^{III}	A	1
11	Co ^{III}	B	1
12	Fe ^{II} _{LS}	A	0
13	Fe ^{II} _{LS}	C	0

	M ^I	M ^{II}	L ⁻	n
1	Co ^{III}	Co ^{II}	A	6
2	Co ^{III}	Fe ^{II} _{LS}	A	6
3	Co ^{III}	Zn ^{II}	A	6
4	Co ^{III}	Co ^{II}	B	6
5	Co ^{III}	Fe ^{II} _{HS}	B	6
6	Co ^{III}	Zn ^{II}	B	6
7	Fe ^{II} _{LS}	Fe ^{II} _{LS}	A	4
8	Fe ^{II} _{LS}	Fe ^{II} _{SC}	C	4
9	Fe ^{II} _{LS}	Zn ^{II}	C	4



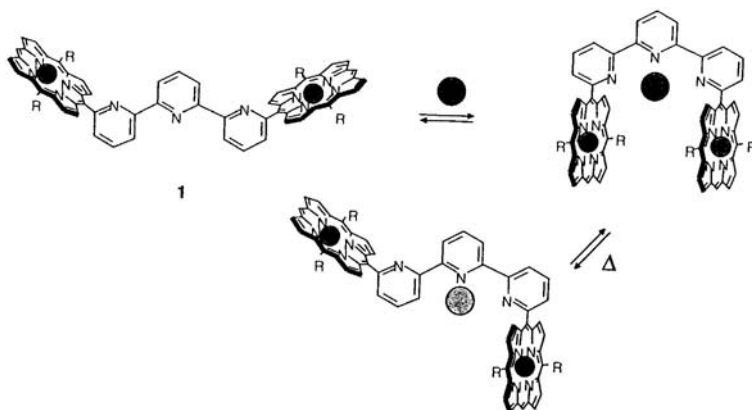
L'utilisation des grilles [2 2] Fe^{II} à transition de spin dans des dispositifs magnétiques est en cours d'exploration (L. UPPADINE, J. HARROWFIELD, en collaboration avec M. DRILLON et coll., IPCMS, Cronenbourg).

La mise au point de récepteurs d'anions permet d'envisager le développement de processus d'ionique moléculaire, basés sur la complexation sélective d'espèces anioniques. Les propriétés microcalorimétriques de cryptates d'anions ont été étudiées (3).



2) Dispositifs optiques

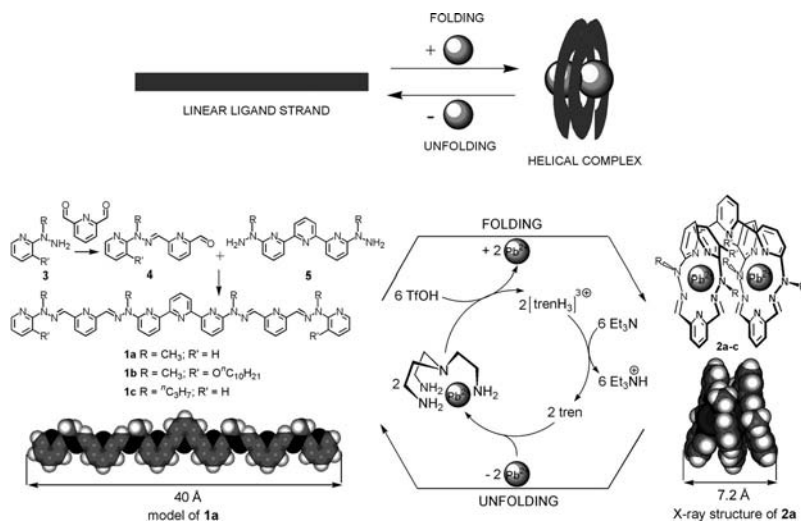
La commutation d'une unité terpyridine portant deux groupes porphyriniques entre une forme étendue et une forme compacte conduit à une modulation des propriétés photophysiques (transfert d'électron photoinduit) par complexation/dissociation d'ions métalliques (S. BALABAN, M. LINKE-SCHAETZEL, INT, FZK).



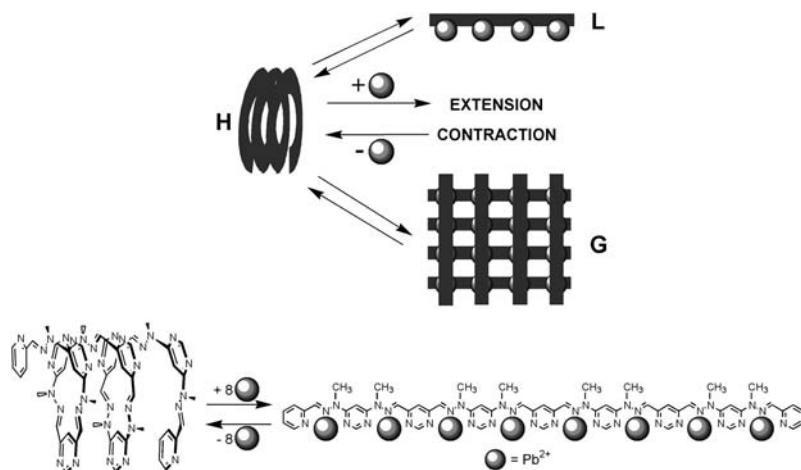
Une commutation régiosélective peut être réalisée à l'aide d'un ligand contenant deux sous-unités présentant une sélectivité de complexation envers soit un ion à coordination tétraédrique (Cu^{I}), soit un ion à coordination octaédrique (Zn^{II}). Le système représente un dispositif à états multiples multi-adressable (A. PETITJEAN).

3) Dispositifs dynamiques nanomécaniques

La complexation d'ions métalliques appropriés par des ligands linéaires, obtenus par condensation de type hydrazone, conduit à des complexes hélicoïdaux dans lesquels le ligand s'enroule autour de l'ion (des ions). Il en résulte des mouvements moléculaires nanomécaniques de contraction/extension de grande amplitude, qui peuvent être rendus réversibles par couplage à un complexant compétitif et à un processus de neutralisation acido-basique, qui fournit l'énergie nécessaire au processus (4).



Inversement, des ligands hélicoïdaux, construits par condensations hydrazone multiples, forment des complexes linéaires soit de type « râtelier », soit de type « grille ». L'interconversion peut à nouveau être rendue réversible par couplage à un autre ligand et à une séquence protonation/déprotonation (A.-M. STADLER).



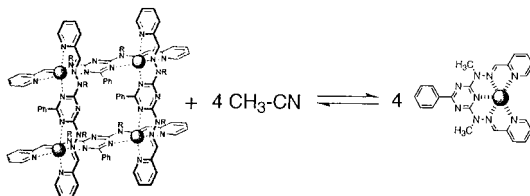
II. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

1) Hélicates

Une série homogène d'hélicates fournit un ensemble d'espèces de taille croissante. Des mesures de résonance magnétique nucléaire diffusionnelle sont menées afin d'en analyser les caractéristiques géométriques en solution (A. MARQUIS).

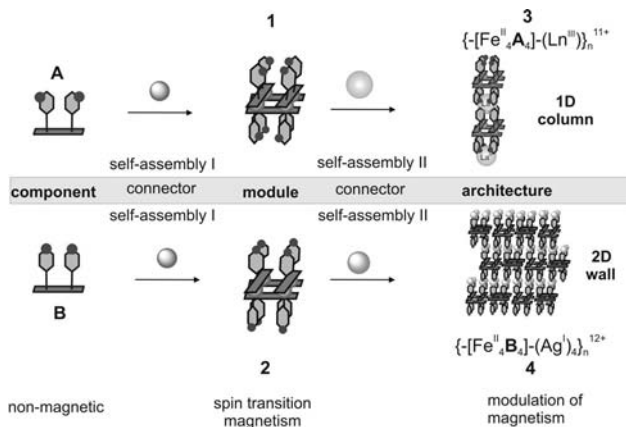
2) Superstructures en « grille » [2-2]

L'étude des grilles [2-2] tétramétalliques, contenant un groupe central de type triazine, a été poursuivie et une interconversion grille/pince a été obtenue en fonction du solvant, un exemple d'adaptation d'un système dynamique autoorganisé aux effets du milieu (J. RAMOS RAMIREZ).



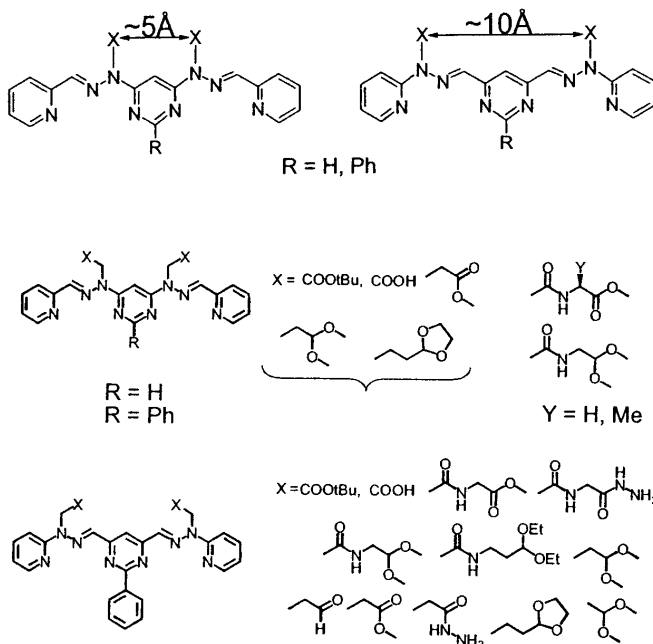
Des essais de dédoublement de sous-unités complexées sont en cours, dans le but d'obtenir des grilles chirales (J. RAMOS RAMIREZ).

Des ligands portant des sites de coordination disposés de manière appropriée, permettent de mettre en œuvre une autoorganisation hiérarchisée en deux étapes : formation initiale d'une grille [2-2] à l'aide d'un type d'ions, suivie de la génération d'une architecture 1D ou 2D par complexation avec d'autres ions métalliques servant de connecteurs entre les modules [2-2]. Cette séquence s'accompagne de l'apparition de propriétés magnétiques différentes à chaque niveau : ligands non-magnétiques/grilles magnétiques à transition de spin/modulation des propriétés magnétiques par le deuxième niveau d'assemblage (5). Un tel processus représente une étape de plus dans la mise en œuvre des phénomènes d'autoorganisation vers la génération hiérarchisée d'architectures supramoléculaires de complexité croissante, accompagnée de l'émergence de propriétés nouvelles à chaque niveau.



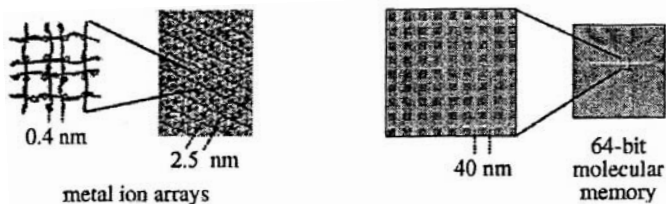
3) Grilles [2 2] fonctionnalisées

La synthèse de ligands portant diverses chaînes latérales a été réalisée dans le but de les utiliser pour l'assemblage de grilles [2 2] et de créer de ce fait des sites récepteurs, de différentes tailles, définis par quatre groupes fonctionnalisés. De tels systèmes pourraient présenter des propriétés de détecteurs de taille nanométrique pour des substrats, en particulier de nature biologique, se liant dans les poches réceptrices (P. TIELMANN, A. MARCHAL, X. CAO).



Les essais de synthèse de ligands susceptibles de conduire à la formation de grilles [2 2] à grande cavité centrale ont été poursuivis (P. TIELMANN).

Une revue exhaustive sur les architectures métallosupramoléculaires de type « grille » a été publiée. Elle met en particulier l'accent sur les propriétés structurales et fonctionnelles de tels assemblages dans l'optique de leur utilisation potentielle en nanotechnologie, par exemple pour le stockage d'information (6).



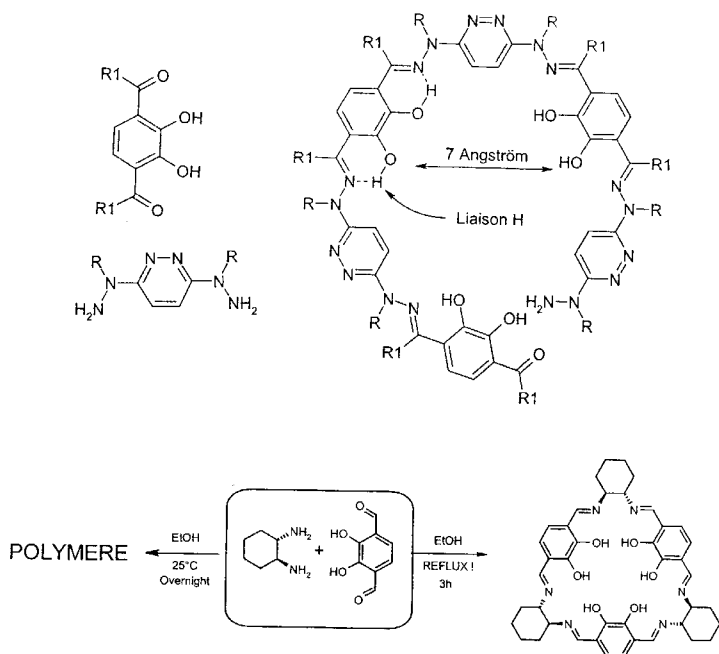
III. — Autoorganisation de systèmes organiques

1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

La synthèse de brins hétérocycliques à sites réactionnels externes a été poursuivie dans le but de produire des brins hélicoïdaux décorés par divers groupes fonctionnalisés (J.-L. SCHMITT).

La condensation d'unités hétérocycliques et de groupes hydroxylés a été explorée afin d'obtenir des macrocycles et des polymères possédant une décoration intérieure polyhydroxylée et capables de servir d'éléments pour des canaux ioniques (L. JERRY).

L'introduction d'unités optiquement actives conduit à des espèces macrocycliques ou polymériques chirales (L. JERRY).



2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

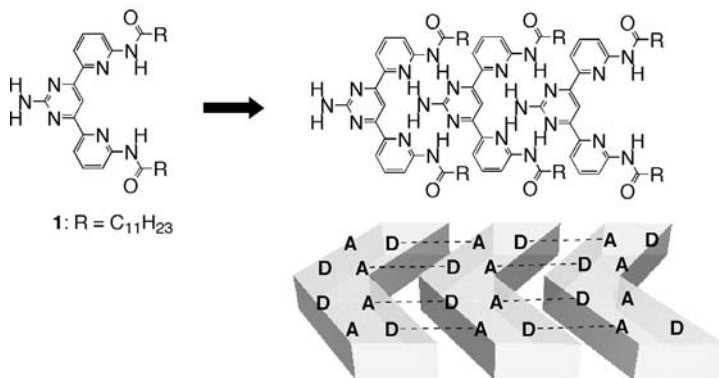
La structure moléculaire d'un brin oligoamide dans le cristal montre qu'il possède les conformations attendues (7).

3) Matériaux/Polymères supramoléculaires

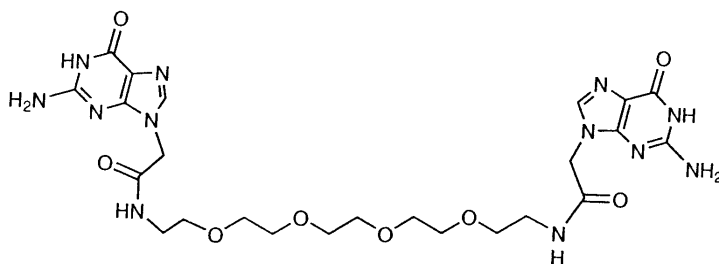
La synthèse de composants autocomplémentaires capables de s'autoassocier en une bande « velcro » a été poursuivie (J.-L. SCHMITT).

De même, une molécule de forme courbe en arc, possédant des sous-unités autocomplémentaires à sites de liaison hydrogène, donne lieu à une autoorganisation

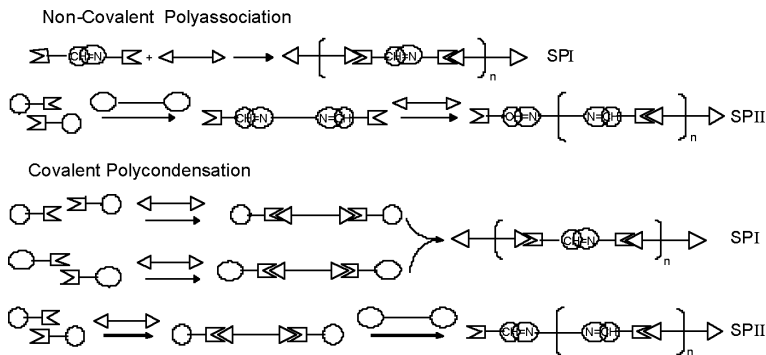
hiérarchisée en une bande supramoléculaire, suivie d'une formation d'agrégats en feuillet (8).



Un composé bis-guanine, s'associant en polymère dynamique supramoléculaire par formation de quadruplets G₄ en présence d'ions potassium, conduit à un gel. Une interconversion dynamique sol-gel a été réalisée par complexation et libération réversible des cations (A. GHOUSSOUB).



Une partie des travaux sur les doubles dynamères, polymères à double dynamique moléculaire/supramoléculaire, a été publiée (9).



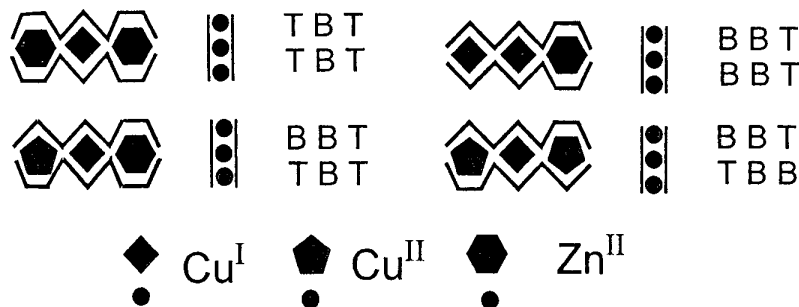
La structure des espèces formées par les polymères supramoléculaires obtenus précédemment a été étudiée par différentes mesures physiques, en particulier par diffraction des neutrons (S. CANDAU, E. KOLOMIETS).

Une présentation générale des polymères supramoléculaires a été faite (10).

IV. — Chimie Dynamique Constitutionnelle (CDC)

1) Autoorganisation par sélection

La formation de doubles hélices inorganiques, *helicates*, à partir de brins moléculaires contenant des séquences spécifiques de sous-unités complexantes (B : bipyridine ; T : terpyridine) s'effectue avec sélection des ions métalliques à différentes géométries de coordination (tétraédrique, Cu(I) ; octaédrique, Zn(II) ; trigonale-bipyramidale, Cu(II)). Elle conduit à l'ensemble des *helicates* correspondant à tous les assemblages corrects entre brins moléculaires et ions métalliques, sous le contrôle de l'information moléculaire mise en jeu et suivant une lecture correcte de cette information. Les séquences d'unités B, T représentent ainsi des *codons* déterminant l'évolution du système par autoorganisation avec sélection (J. HARROWFIELD, A. MARQUIS, en collaboration avec H. HERSCHBACH, Laboratoire de Spectrométrie de Masse, Cronenbourg).



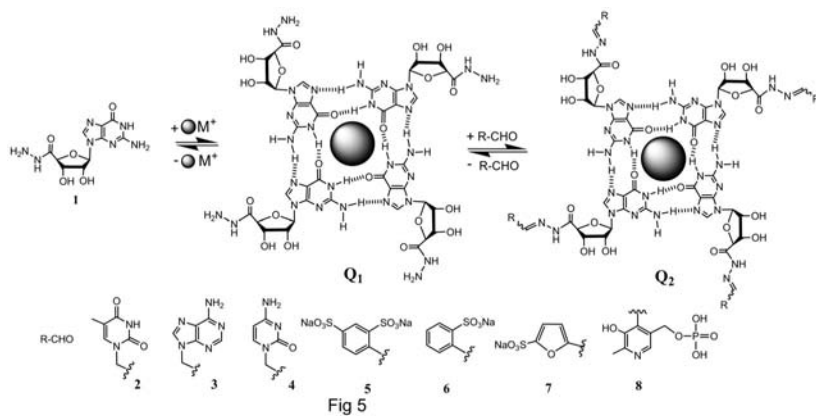
2) Évolution forcée en chimie dynamique constitutionnelle

L'autodétection du cation Zn(II) dans un système mettant en jeu des polyimino-fluorènes, repose sur l'évolution dynamique de la constitution de ces polymères sous la pression de la coordination des ions Zn(II) aux composants monomériques. Il s'agit d'un processus de dynamique constitutionnelle avec sélection *chimique* des composants (11).

La sélection et l'évolution d'un système à dynamique constitutionnelle peut aussi s'effectuer sous l'action d'un facteur *physique*. Trois types ont été étudiés.

— Un dérivé hydrazide de la guanosine forme un hydrogel fonctionnalisé par l'assemblage de quadruplets G₄ en présence d'ions métalliques. La condensation réversible de groupes portant une fonction aldéhyde sur les fonctions hydrazides se fait avec sélection de l'aldéhyde conduisant au gel le plus stable. Il s'agit d'un

processus d'autoorganisation dynamique constitutionnelle avec sélection forcée des composants sous l'effet de la formation d'une phase organisée, un hydrogel dynamique (12). Une étude du même système par dichroïsme circulaire est en cours (V. ETNICKA, S. NAMPALLY).



— La réorganisation constitutionnelle dynamique de molécules de cristaux liquides, sous l'effet d'un champ électrique, est à l'étude (N. GIUSEPPONE).

— Les réorganisations constitutionnelles sur une surface pourraient conduire à des phénomènes de mouillage dynamique sous l'action de facteurs hydrophiles/hydrophobes (J. CHEESEMAN).

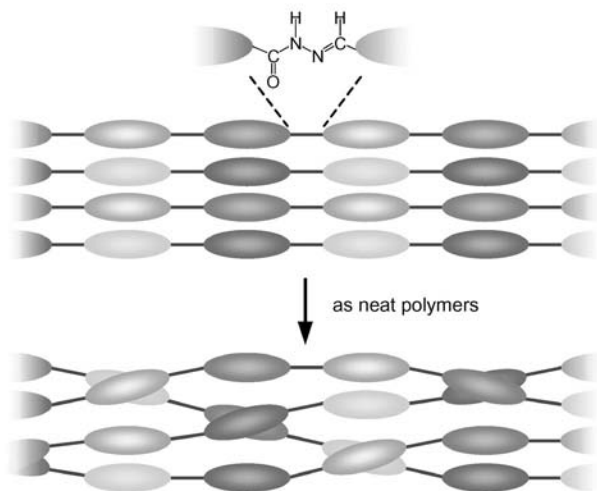
L'exploration de processus de coévolution sous l'effet des interactions entre les constituants du système a été poursuivie. Des interactions plus fortes entre les espèces mises en jeu pourraient permettre la détection du phénomène (D. LALIBERTE).

La possibilité de mettre en œuvre la CDC dans le but de produire des déplacements de composants moléculaires le long d'un substrat est à l'étude (J. CHEESEMAN).

3) Dynamères. Polymères covalents réversibles

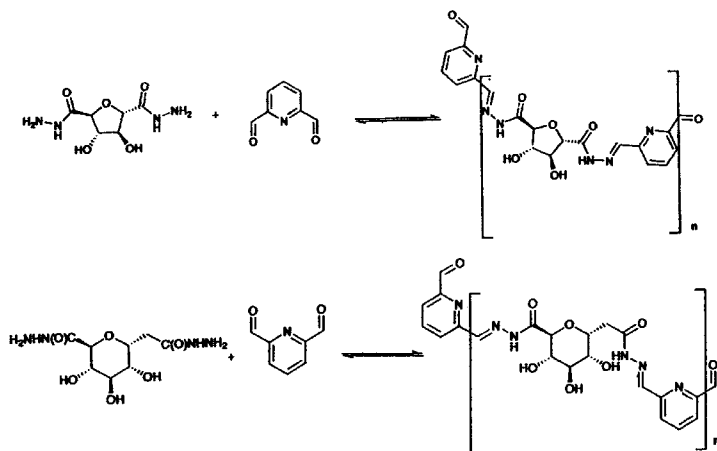
La notion de « dynamère » couvre l'ensemble des polymères dynamiques supra-moléculaires (voir ci-dessus) ou moléculaires/covalents.

L'exploration des polymères covalents réversibles de type polyacylhydrazone a été poursuivie en particulier dans le but de modifier leurs propriétés mécaniques, optiques, etc. (T. ONO). Ainsi, la mise en contact de deux films de polymères dynamiques conduit à la formation d'un film mixte par recombinaison entre les composants avec échange de liaison (13).



Les travaux portant sur la formation et la caractérisation de *biopolymères dynamiques* ont été poursuivis. Des analogues dynamiques d'acides nucléiques (DyNA) ont été obtenus (S. NAMPALLY).

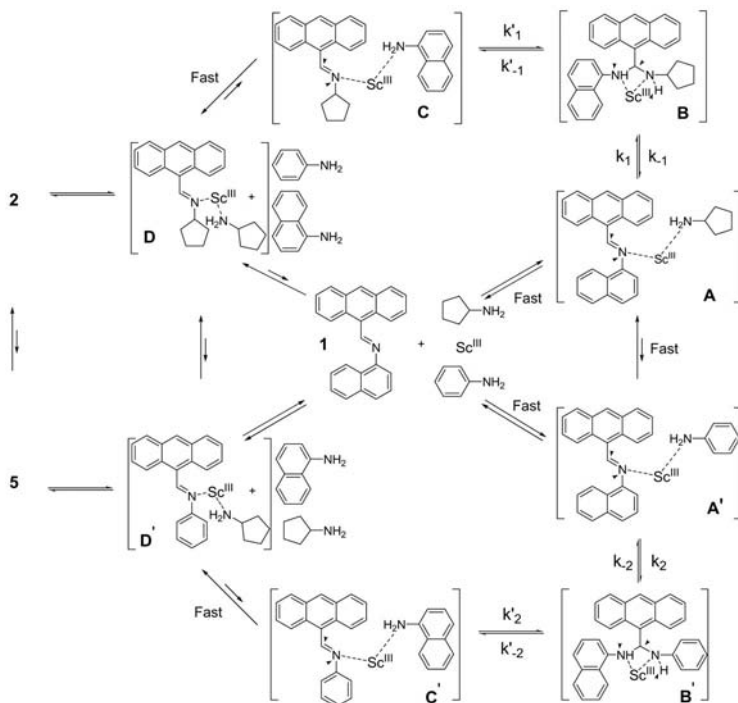
La formation de polysaccharoïdes dynamiques est à l'étude (Y. RUFF).



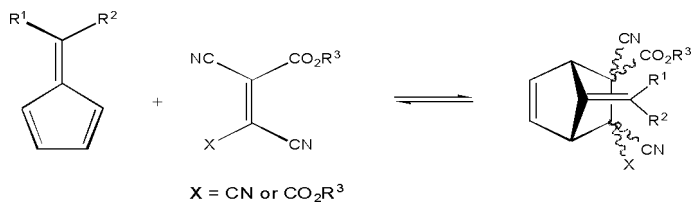
V. — Chimie Combinatoire Dynamique (CCD)

Une question d'importance majeure en CCD, le volet covalent réversible de la CDC, est la recherche de catalyseurs permettant de faciliter l'échange entre les divers composants des constituants d'une bibliothèque combinatoire dynamique. Le

scandium (III) s'est révélé être un tel catalyseur et une étude détaillée de réactions de transimination sous son action a été effectuée (14).



Une réaction de Diels-Alder réversible à température ordinaire a été découverte et ses propriétés dynamiques (pourcentage de formation, échange de composants) ont été étudiés (15).



La mise en œuvre de cette réaction dans des polymères réversibles et la modulation de propriétés optiques est en cours (Ph. REUTENAUER).

Les résultats obtenus sur l'activité de l'inositol-trispyrophosphate (ITPP) comme effecteur allostérique ont été publiés (16).

Un entretien sur « Les possibles naturels en chimie » a été publié. Il concerne en particulier la capacité de la chimie à créer des compositions de la matière n'existant pas dans la nature (17).

PUBLICATIONS

Professeur Jean-Marie LEHN

1. A.-M. STADLER, F. PUNTORIERO, S. CAMPAGNA, N. KYRITSAKAS, R. WELTER, J.-M. LEHN, *Synthesis, structural features, absorption spectra, redox behaviour and luminescence properties of ruthenium (II) rack-type dinuclear complexes with ditopic, hydrazone-based ligands* (Chem. Eur. J., 11, ??, 2005).
2. L.H. UPPADINE, J.-P. GISSELBRECHT, N. KYRITSAKAS, K. NÄTTINEN, K. RISSANEN, J.-M. LEHN, *Mixed-valence, mixed-spin state, and heterometallic [2 2] grid-type arrays based on heteroditopic hydrazone ligands: synthesis and electrochemical features* (Chem. Eur. J., 11, 2549-2565).
3. D. GRELL, E. GRELL, P. BUGNON, B. DIETRICH, J.-M. LEHN, *Molecular ionics of anion receptor molecules – A microcalorimetric study* (J. Therm. Anal. Cal., 77, 483-495, 2004).
4. A.-M. STADLER, N. KYRITSAKAS, J.-M. LEHN, *Reversible folding/unfolding of linear molecular strands into helical channel-like complexes upon proton-modulated binding and release of metal ions* (Chem. Commun., 2024-2025, 2004).
5. M. RUBEN, U. ZIENER, J.-M. LEHN, V. KSENOFONTOV, P. GÜTLICH, G.B.M. VAUGHAN, *Hierarchical self-assembly of supramolecular spintronic modules into 1D- and 2D-architectures with emergence of magnetic properties* (Chem. Eur. J., 11, 94-100, 2005).
6. M. RUBEN, J. ROJO, F.J. ROMERO-SALGUERO, L.H. UPPADINE, J.-M. LEHN, *Grid-type metal ion architectures: functional metallosupramolecular arrays* (Angew. Chem. Int. Ed., 43, 3644-3662, 2004).
7. S. OHBA, H. MIYAMOTO, A. FUJIOKA, T. IKEUCHI, J.-M. LEHN, *N,N'-Bis (6-tert-butoxycarbonylamino-2-pyridyl) terephthalamide dimethyl sulfoxide disolvate* (Acta Cryst., E61, Part 01,182-184, 2005).
8. M. IKEDA, T. NOBORI, M. SCHMUTZ, J.-M. LEHN, *Hierarchical self-assembly of a bow-shaped molecule bearing self-complementary hydrogen bonding sites into extended supramolecular assemblies* (Chem. Eur. J., 11, 662-668, 2005).
9. E. KOLOMIETS, J.-M. LEHN, *Double dynamers: molecular and supramolecular double dynamic polymers* (Chem. Commun., 1519-1521, 2005).
10. J.-M. LEHN, *Supramolecular polymer chemistry — Scope and perspectives*, Chapter 1, 3-27, edited by A. Ciferri in CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, 2005.
11. N. GIUSEPPONE, J.-M. LEHN, *Constitutional dynamic self-sensing in a zinc^{II}/polyiminofluorenes system* (J. Am. Chem. Soc., 126, 11448-11449, 2004).
12. N. SREENIVASACHARY, J.-M. LEHN, *Gelation-driven component selection in the generation of constitutional dynamic hydrogels based on guanine-quartet formation* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 5938-5943, 2005).

13. T. ONO, T. NOBORI, J.-M. LEHN, *Dynamic polymer blends — component recombination between neat dynamic covalent polymers at room temperature* (Chem. Commun., 1522-1524, 2005).
14. N. GIUSEPPON, J.-L. SCHMITT, E. SCHWARTZ, J.-M. LEHN, *Scandium (III) catalysis of transimination reactions. Independent and constitutionally coupled reversible processes* (J. Am. Chem. Soc., 127, 5528-5539, 2005).
15. P. BOUL, P. REUTENAUER, J.-M. LEHN, *Reversible Diels-Alder reactions for the generation of dynamic combinatorial libraries* (Organic Letters, 7, 15-18, 2005).
16. K.C. FYLAKTAKIDOU, J.-M. LEHN, R. GREFERATH, C. NICOLAU, *Inositol triphosphosphate : a new membrane permeant allosteric effector of haemoglobin* (Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 1605-1608, 2005).
17. J.-M. LEHN, *Entretien sur les possibles naturels en chimie* (Revue de Méta-physique et Morale, n° 3, 371-380, 2004).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

61 conférences sur divers thèmes, par exemple :

- IUPAC World Polymer Congress Macro 2004, Paris, 5 juillet 2004, *Dynamers : Dynamic Molecular and Supramolecular Polymers*.
- Escuela de Química Organometálica « Enrique Moles », Santander, 27 juillet 2004, *Self-Assembly of Metallosupramolecular Nanoarchitectures I* ; 28 juillet 2004, *Self-Assembly of Metallosupramolecular Nanoarchitectures II*.
- Nanoconference 2004, St. Gallen, 16 septembre 2004, *Self-Organization of Functional Supramolecular Devices*.
- Laird LECTURER, University of British Columbia, Vancouver, 19 octobre 2004, *Self-Organization and Constitutional Chemistry — Design and Selection*.
- University of California, Berkeley, 20 octobre 2004, *Self-Organization and Constitutional Dynamic Chemistry — Design and Selection*.
- European Materials Forum (EMF), ESA-Noordwijk (NL), 23 novembre 2004, *Supramolecular Materials for Advanced Technologies* (présentation enregistrement CD Rom).
- SERC Distinguished Visitor, A* STAR, Agency for Science, Technology and Research, Science and Engineering Research Council, Singapour :
- Biopolis, 11 janvier 2005, *Supramolecular Chemistry : From Concepts to Contributions to Biotechnology and Nanotechnology*.
- Institute of Materials Research and Engineering, 11 janvier 2005, *Dynamats : Dynamic Molecular and Supramolecular Materials*.

— Novartis Chemistry Lectureship, Bâle, 3 février 2005, *Constitutional Dynamic Chemistry*.

— The Hofmann Distinguished Lecture, Imperial College London, 3 mai 2005, *From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry*.

Des conférences ont été présentées par des membres du laboratoire : Dr. Jean CANDAU, DR Émérite CNRS ; Dr. Nicolas GIUSEPPONE, CR2 CNRS et Dr. Anne PETITJEAN, Maître de Conférences agrégé.

B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES
(UPR 285 du CNRS, codirigée par J.-M. LEHN)
COLLÈGE DE FRANCE

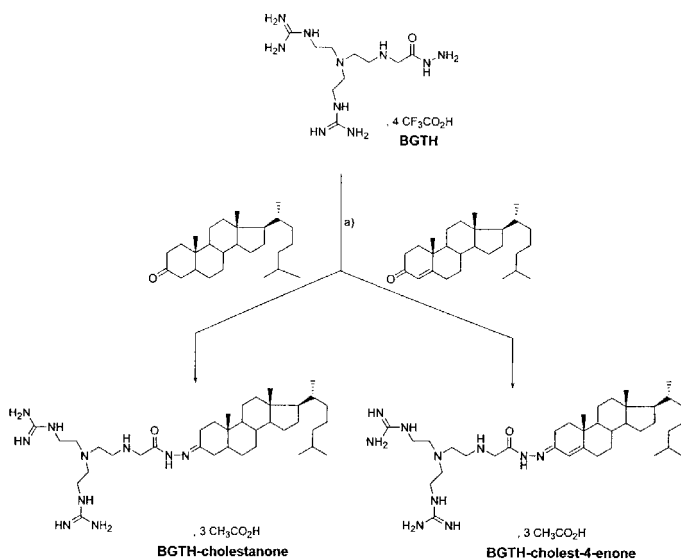
I. — Vecteurs polycationiques et transfert de gènes

1) Vecteurs dérivés d'antibiotiques aminoglycosides

L'étude de vecteurs de transfert de gènes dérivés de la Kanamycine A a été publiée (18).

2) Vecteurs acido-sensibles

Des vecteurs de transfert de gènes constitués par des lipides cationiques contenant une connection acido-sensible entre la partie cationique et le groupe lipophile pourraient subir, en milieu intracellulaire, une coupure facilitant la libération du gène à transférer. Une série de lipides cationiques résultant de la connection d'un groupe bis-guanidinium avec une cétone dérivée du cholestérol par une liaison acylhydrazone a été synthétisée et leur efficacité comme vecteurs de transfert de gènes a été évaluée (19).



Une revue sur la mise au point de lipides cationiques pour le transfert de gènes a été publiée (20).

3) Vecteurs polymériques cationiques dynamiques

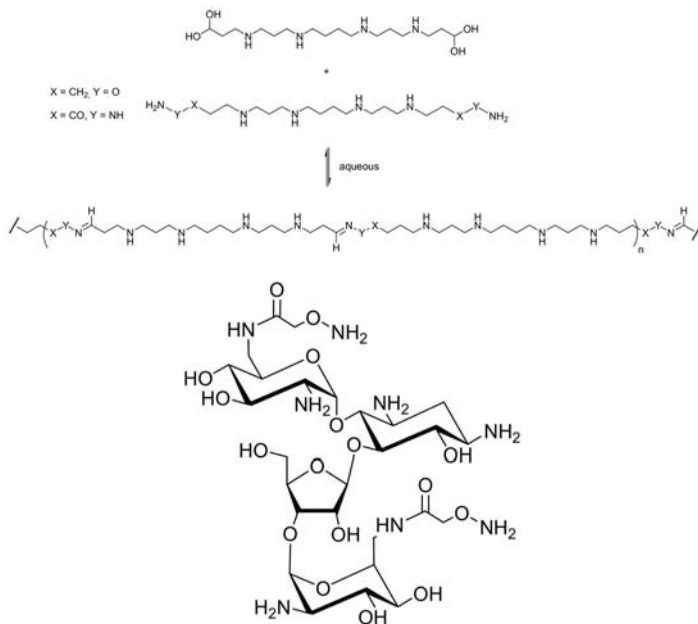
Comme extension de notre étude de vecteurs lipidiques cationiques hydrolysables pour le transfert de gènes, des polymères cationiques réversibles ayant une structure contrôlée et une haute densité de charges positives ont été préparés (B. MARTIN). La formation d'un ensemble de liaisons covalentes réversibles entre les unités monomériques conduit à la formation des polymères polycationiques dynamiques.

À cette fin, des monomères basés sur la spermine ont été synthétisés : d'une part des dialcoxyamines et dihydrazides, d'autre part un dialdéhyde (hydrate). La polycondensation de ces monomères forme des polymères représentant des analogues dynamiques de polymères cationiques commerciaux, connus pour être des vecteurs efficaces.

La spermine a une affinité forte pour l'ADN qui devrait conduire à la formation de chaînes polymériques plus longues, et ainsi assurer une bonne stabilité du complexe vecteur-ADN pendant le processus de transfert de gènes.

Suite à notre exploration des aminoglycosides comme structure de base pour des vecteurs synthétiques, la néomycine a été modifiée par introduction de deux motifs alkoxyamine, et ensuite polymérisée avec des dialdéhydes oxygénés (M. SAINLOS).

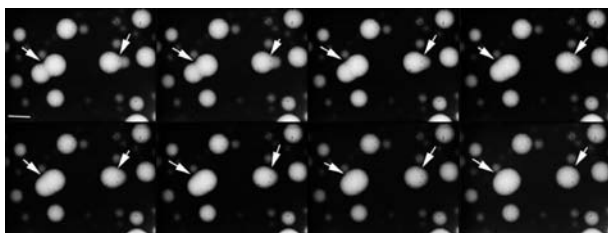
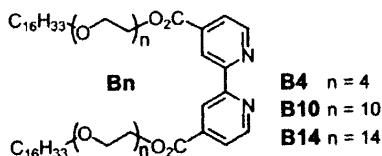
L'évaluation biologique d'une sélection de ces polymères originaux est en cours (P. LEHN, Université de Bretagne Occidentale, Brest ; B. PITARD, Faculté de Médecine, Nantes).



II. — Vésicules fonctionnalisées dynamiques

1) Vésicules à métallo-ligands

Les travaux sur la préparation de vésicules géantes contenant des ligands amphiphiles dans leur membrane et leurs propriétés fusogènes induites par la complexation d'ions métalliques, ont été publiés. La figure ci-dessous illustre des phénomènes de fusion après addition d'ions nickel (II) (21).

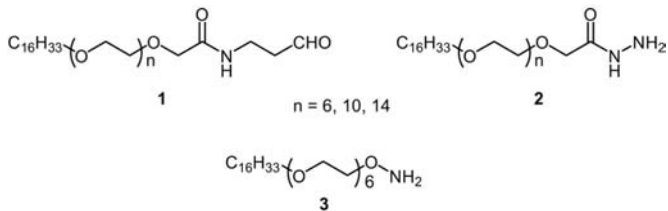


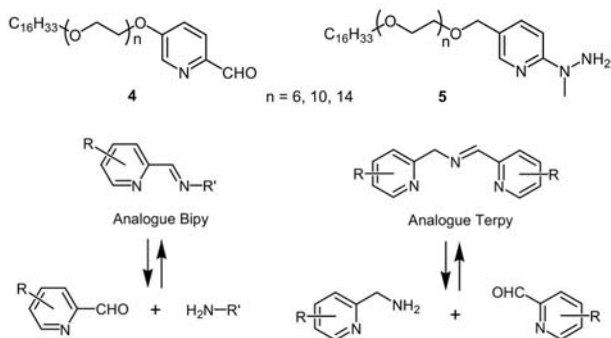
Des vésicules fonctionnalisées par des ligands β-dicétoe lipidiques effectuent un transport efficace d'ions europium (III) à travers la membrane. Le processus a été étudié en détail (22).

2) Lipides fonctionnels dynamiques

Le travail reposant sur la réaction réversible aldéhyde + imine \rightarrow imine à l'interface de vésicules lipidiques a été poursuivi. Les substrats **1**, **2** et **3** capables de s'insérer dans une membrane lipidique ont été préparés dans le but en particulier d'étudier l'influence de la longueur de l'espaceur hydrophobe polyéthylèneglycol (PEG) sur l'interaction des vésicules-aldéhyde et des vésicules-amine.

Cette même réaction, mettant en jeu des dérivés de la pyridine convenablement substitués, permet d'assembler *in situ* des analogues de groupes Bipyridine et Terpyridine. Les composés **4** et **5** contenant des espaceurs PEG de longueurs variables et répondant à ces critères ont été préparés. L'addition d'ions métalliques devraient complexer l'imine résultante et pourrait ainsi favoriser des interactions du type aggrégation-fusion entre membranes complémentaires (J. BRIENNE, M. DHAENENS).

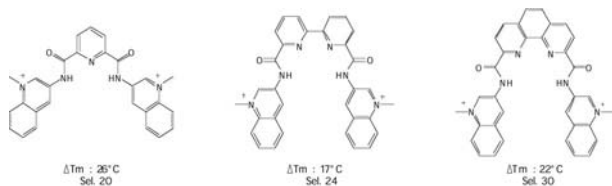




III. — Interactions et processus de reconnaissance biomoléculaires (Groupe Marie-Paule TEULADE-FICHO)

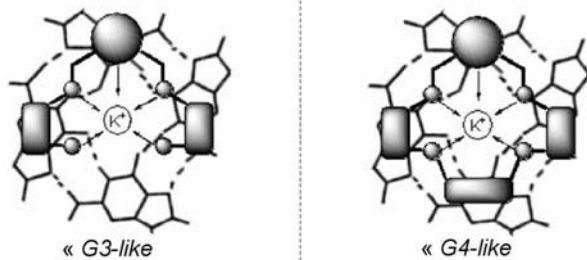
1) Les ligands d'ADN quadruplexe

En collaboration avec le groupe Sanofi-Aventis, une nouvelle série de ligands bisquinolinium possédant un cœur hétérocyclique dicarboxamide a été synthétisée. Une étude structure-activité a montré le rôle déterminant de la forme coudee de la molécule pour la fixation dans l'ADN G4.



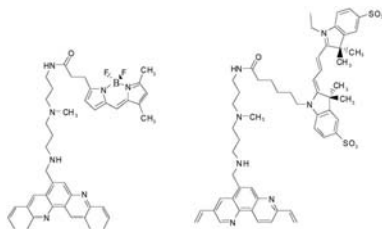
Structures des ligands, mesures d'affinité par dénaturation thermique (ΔT_m) et sélectivité G4/duplex

Ces composés possèdent une très bonne sélectivité duplexe/quadruplexe ($K_{G4/DS} \approx 20-30$) qui pourrait s'expliquer par leur mimétisme structural avec les quartets de guanines (« G3 like ») favorisant le stacking aromatique et/ou la chélation au cation central. La synthèse de systèmes tetramériques macrocycliques (« G4 like ») a été entreprise (D. MONCHAUD, E. DE LEMOS).



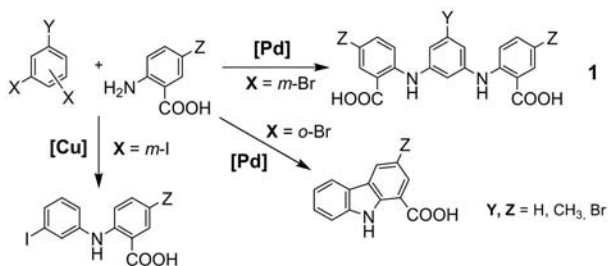
Représentation schématique des familles G3 like et G4 like

Des fluorophores (Bodipy, Cy 3) ont été greffés sur le motif quinacridine en position centrale et latérale. L'utilisation de ces composés pour détecter les formes quadruplexe en solution et sur gel est à l'étude (M. KAISER, C. JACQUELIN).

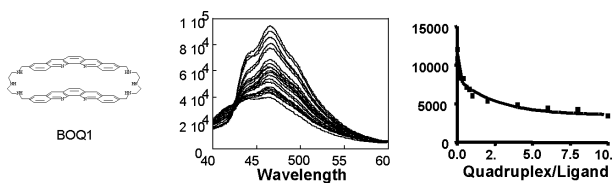


Conjugués quinacridine-fluorophores

La synthèse des quinacridines polysubstituées a été optimisée par l'utilisation d'une catalyse au Palladium ou d'une catalyse combinée Cu/Pd. Une synthèse one-pot de carbazoles fonctionnels a été réalisée (C. JACQUELIN, R. LARTIA) (23).



Les dimères macrocycliques de série BOQ induisent le repliement en conformation G4 de des séquences riches en guanine. Ils ont été utilisés comme sondes de structure pour mettre en évidence la formation de conformation G4 dans des séquences mitochondriales (24).



Titration fluorimétrique de BOQ1 par la séquence mitochondriale Mt2.

$$K_{ass} = 10^7 M$$

Le composé BOQ1 est flexible et peut adopter différentes conformations. Afin d'identifier la conformation « active » dans l'ADN G4, des modifications structurales visant à contraindre le macrocyle en conformation plane sont envisagées (D. MONCHAUD) (collaboration J.-L. MERGNY, MNHN, Paris ; P. MAILLET, Sanofi-Aventis, Paris).

2) Ligands de structures secondaires d'ARN

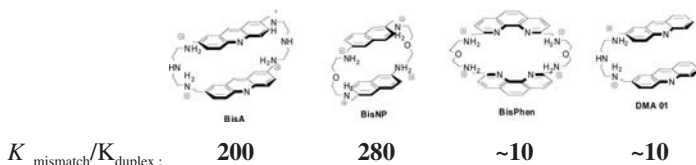
La synthèse de conjugués aminoglycoside-quinacridine de structure dimérique et monomérique a été mise au point. Une série de 10 dérivés a été obtenue.

La série a été testée sur le motif hairpin P6.1 de l'ARN de la télomérase, dont l'intégrité est nécessaire à l'assemblage de l'enzyme. Des expériences de dénaturation thermique et de gel retard (EMSA) ont mis en évidence la formation d'un complexe unique de stoechiométrie 1:1 avec le dimère TD1. L'analyse par footprinting enzymatique indique une insertion du ligand à la jonction boucle-tige qui suggère un mode d'interaction de type « threading-wrapping ».

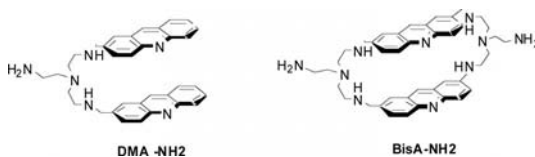
L'interaction est spécifique du dimère et de la boucle ARN : un duplexe contrôle n'est pas fixé et le monomère montre une faible affinité. La reconnaissance d'autres motifs structuraux de l'ARN de la télomérase sont en cours d'investigation (M. KAISER, collaboration S. BOMBARD, Université Paris V, Paris).

3) Interaction des cyclobisintercalants avec les sites d'ADN non appariés

Les travaux sur la reconnaissance des sites mismatches ont été poursuivis. Des analogues du composé prototype (Bisacridine, BisA) ont été synthétisés et leur capacité de fixation sur des séquences d'ADN contenant un mismatch TX a été évaluée par des mesures de dénaturation thermique UV-Vis et de spectroscopie ESI-MS qui ont mis en évidence la très bonne sélectivité du dérivé Bisnaphthalène. L'analogue Bisphenanthroline et le dimère acyclique (DMA) possèdent une sélectivité nettement amoindrie démontrant l'importance de la conformation et du squelette cyclique dans l'interaction (collaboration V. GABELICA, Laboratoire de Spectrométrie de Masse, Université de Liège).



En parallèle, des groupements amines ont été introduits sur le macrocyle bisacridine. La réactivité de la fonction amine devrait permettre de greffer des fonctions supplémentaires telles que fluorophores et groupements de cross-linking (C. HUET).



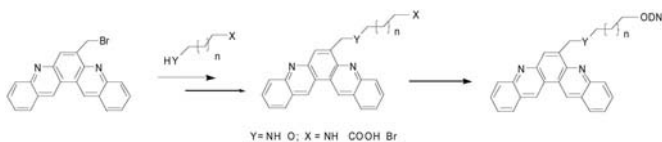
4) *Marquage covalent de l'ADN par des fluorophores et traçage optique* — Programme transnational CERC3

Le marquage covalent d'ADN plasmidique a été entrepris. Ce projet est basé sur une méthode enzymatique qui permet de greffer une fonction chimique en nombre contrôlé à un site précis (SMiling DNA, WEINHOLD *et al.*). Des fluorophores usuels (Bodipy et Texas red) ont été greffés sur deux plasmides pUC19 et EGFP possédant respectivement 4 sites et 19 sites de marquage. L'influence de la nature et du nombre de fluorophores sur la transfection et l'expression du plasmide est en cours d'étude. L'objectif est de trouver un compromis entre un faible degré de marquage perturbant peu la fonction de l'ADN et un signal suffisant pour la détection par microscopie confocale (F. SCHMIDT).

La synthèse de fluorophores susceptibles d'être excités par une absorption à deux photons et portant une chaîne fonctionnelle compatible avec le greffage enzymatique SMiling a été poursuivie. Le motif triphenylamine a été sélectionné soit pour être utilisé comme cœur de la molécule (octupole) soit comme donneur sur un système conjugué. Les propriétés optiques sont en cours d'évaluation (C. JACQUELIN ; collaborations E. WEINHOLD, Institut für Organische Chemie, Aachen et F. CHARRA, CEA ; F. RENAULT, H. SCHNEEWEISS, Institut de Biologie, Collège de France).

5) *Photooxydation de l'ADN — Transport de charges sur ADN immobilisé* — Programme CIDNA (STREP 6^e PCRD).

La synthèse de systèmes photooxydants dérivatisables pour un greffage en position terminale ou internucléotidique d'un oligonucléotide a été entreprise. Les états photexcités des quinacridines étant de bons oxydants des guanines de l'ADN, La série *para*-quinacridine a été développée en premier lieu. Également des dérivés diazapyrène préalablement étudiés au laboratoire ont été dérivatisés. Leurs propriétés redox sont en cours d'étude (R. LARTIA).

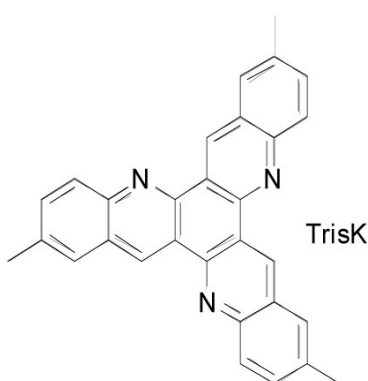


Au cours de ces travaux des optimisations substantielles de diverses étapes de synthèse des quinacridines ont été réalisées (R. LARTIA).

En vue de l'étude du transport de charge dans des oligonucléotides immobilisés sur des surfaces d'or, le greffage de nouvelles fonctions alternatives au groupe thiol est en cours d'étude (C. JACQUELIN, R. LARTIA).

6) *Autoassemblage de composés de symétrie C3 sur des surfaces de graphite*

Les résultats concernant l'autoassemblage de la molécule TrisK sur des surfaces de graphite ont été publiés (25).



Des systèmes analogues portant des chaînes alkyles augmentant la solubilité et favorisant l'autoassemblage sont en cours d'étude (H. BERTRAND, D. MONCHAUD ; collaboration D. FICHO, CEA/DRECAM, Saclay).

IV. — Groupe INRA de Gastronomie moléculaire (Groupe Hervé This)

En 2004-2005, le Groupe de Gastronomie moléculaire constitué autour de Hervé This (physico-chimiste INRA, attaché à la Direction scientifique Nutrition humaine et Sécurité des Aliments) a poursuivi ses activités dans trois directions principales.

1) Recherche scientifique

La discipline scientifique nommée Gastronomie moléculaire explore les transformations culinaires du point de vue moléculaire. Trois axes de recherche ont été suivis :

- pour la partie technique de la cuisine, modélisation des « définitions » données par les recettes et explorations des « précisions » (dictons, tours de main, pratiques, méthodes, trucs, astuces...);
- pour la partie artistique, analyse et construction d'un discours esthétique ;
- début d'un programme de recherche visant à comprendre les mécanismes (évolutifs) de la convivialité et de la fonction culinaire de base.

Les travaux suivants ont été effectués :

- Description microscopique des systèmes dispersés complexes : introduit en décembre 2002, le formalisme de description microscopique des systèmes dispersés complexes (formalisme CDS) a été développé et présenté au cours de nombreuses conférences et publications ; on poursuit la recherche de relations entre la description de la microstructure et des propriétés macroscopiques des systèmes (H. THIS).
- Comment naissent les précisions ? Il avait été supposé que les précisions naissent en nombre d'autant plus grand que les recettes sont peu « robustes ». Une définition quantitative de la « robustesse » a été proposée, et l'hypothèse a été testée. Elle conduit aujourd'hui à déterminer des « bases » de l'enseignement culinaire (H. THIS).

- Un nouveau formalisme a été introduit, pour la description d'arrangements non périodiques dans l'espace. On cherche aujourd'hui à fusionner ce formalisme avec le formalisme CDS (H. THIS).

- Identification des modifications chimiques et microstructurales de végétaux et de muscle de *Villares gallinae*, lors d'un traitement thermique en solvant aqueux. Recherche de la contribution des modifications structurales de la paroi pectocellulosique des végétaux et détermination des relations entre la contraction du tissu collagénique et les modifications structurales des tissus animaux. Analyse des solutions formées et des réactions chimiques, lors d'un traitement thermique (chimie en solvant eau), qui conduisent à la formation de molécules odorantes et sapides (A. CAZOR).

- En 1791, Lavoisier effectuait un travail resté ignoré sur la confection des bouillons de viande de bœuf. Les conclusions de cette étude ont été testées expérimentalement et l'on a cherché le mécanisme responsable des effets observés. On étudie aujourd'hui la cinétique d'hydrolyse thermique du collagène et les fragments formés (R. MÉRIC).

- Analyse des reprises de masse de tissus animaux préalablement traités thermiquement en milieux aqueux. Détermination des migrations d'espèces moléculaires (R. MÉRIC).

- Dans le cadre du programme européen Inicon du 5^e PCRD, les interactions moléculaires des triglycérides et des parois végétales et/ou agrégats cellulaires de *Solanum tuberosum* sont étudiées ; il a été effectué une modélisation physico-chimique des flux entrant et sortant, en fonction de la température. Ces modélisations seront utilisées dans le cadre d'une description générale des interactions végétaux/triglycérides (R. EDWARDS-STUART et A. MATIGNON, MST Tours).

- Étude de l'évolution des chlorophylles des gousses immatures de *Phaseolus vulgaris* L. au cours de leur traitement thermique (C. GRÉMILLET, J. MARTIN).

- Analyse comparée des systèmes pigmentaires de divers végétaux verts d'intérêt alimentaire et étude de leur évolution au cours des traitements culinaires et industriels (J. VALVERDE).

- Les mousses d'albumen : de nombreuses protéines de l'albumen d'œuf de poule ont des propriétés moussantes, qui ont été étudiées isolément. On cherche à tirer parti de ces études pour comprendre la constitution des mousses obtenues par battage des blancs d'œufs dans les conditions culinaires (S. VERRIER, CNAM).

- Étude des modifications microstructurales des aliments en cours de cuisson. Cas des cuissons à la vapeur, par induction, basse température, automatique (système Easycook, Sauter, ou ICR, De Dietrich). Analyse des états de surface (M. D'ESPEUILLES, ESCOM Cergy).

- Études des mécanismes de diffusion mis en œuvre lors de la marinade des tissus animaux (A. BOUYASSE, ENS Cachan).

- Identification des modifications chimiques et microstructurales de végétaux, lors d'un traitement thermique dans l'eau. Recherche de la contribution des modifications structurales de la paroi pectocellulosique des végétaux (C. LIÉNARD, Université de Rennes).
- Recherche pédagogique autour des *Ateliers expérimentaux du goût* ; mise au point de protocoles (C. DANIEL, Lycée de Rennes).
- Analyse de la dégradation thermique des caroténoïdes de racine de carotte (*Daucus carota* L.) et de gousses immatures de haricots verts (*Phaseolis vulgaris* L.) en solutions modèles ; rapports avec la cuisson de ces tissus végétaux (F. HENNION, IUT Lille).

2) Applications technologiques

La Gastronomie Moléculaire a des applications technologiques de plusieurs types.

D'une part, elle conduit à une rénovation des méthodes, outils, ustensiles, et ingrédients utilisés en cuisine. À ce titre, elle est au cœur du programme européen *Inicon* du 5^e PCRD, qui vise notamment la mise au point de prototypes nouveaux.

D'autre part, elle conduit à la mise au point de plats nouveaux, qui sont promus par Pierre Gagnaire (Restaurant Pierre Gagnaire, Paris).

Les travaux présentés dans ce cadre ont conduit à de nombreuses réalisations technologiques, par H. This (Menu des Brasseries Blanc, Paris ; Menu « Science et diabète », Maison de la Chimie ; Soirée de gala du Centenaire de la Société scientifique d'hygiène alimentaire ; Menu Jules Vernes du Crocodile, Strasbourg...) ou par les étudiants en séjour au laboratoire.

PUBLICATIONS

18. M. SAINLOS, M. HAUCHECORNE, N. OUDRHIRI, S. ZERTAL-ZIDANI, A. AISSAOUI, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, P. LEHN, *Kanamycin A-derived cationic lipids as vectors for gene transfection* (Chembiochem, 6, 1023-1033, 2005, sous presse).

19. A. AISSAOUI, B. MARTIN, E. KAN, N. OUDRHIRI, M. HAUCHECORNE, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, P. LEHN, *Novel cationic lipids incorporating an acid-sensitive acylhydrazone linker : Synthesis and transfection properties* (J. Med. Chem., 47, 5210-5223, 2004).

20. B. MARTIN, M. SAINLOS, A. AISSAOUI, N. OUDRHIRI, M. HAUCHECORNE, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, P. LEHN, *The design of cationic lipids for gene delivery* (Current Pharmaceutical Design, 11, 375-394, 2005).

21. A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER, M.-N. LALLOZ, M.-J. BRIENNE, F. ARTZNER, T. GULIK-KRZYWICKI, M.-A. GUEDEAU-BOUDEVILLE, J.-M. LEHN, *Fusogenic supra-molecular vesicle systems induced by metal ion binding to amphiphilic ligands* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101, 15279-15284, 2004).

22. V. MARCHI-ARTZNER, M.-J. BRIENNE, T. GULIK-KRZYWICKI, J.-C. DEDIEU, J.-M. LEHN, *Selective complexation and transport of europium ions at the interface of vesicles* (Chem. Eur. J., 10, 2342-2350, 2004).

23. C. JACQUELIN, N. SAETTEL, C. HOUNSOU, M.-P. TEULADE-FICHO, *Complementarity of Palladium and Copper catalyzed N-arylation towards an efficient access to polysubstituted dibenzophenanthrolines and carbazoles* (Tetrahedron Lett., 46, 2589-2592, 2005).

24. N. DIAS, J.-F. GOOSENS, L. LACROIX, J.-L. MERGNY, F. ROSU, E. DE PAUWN, P. COLSON, M.-P. TEULADE-FICHO, A. LANSIAUX, C. BAILLY, *G-quadruplexes formation in the mitochondrial genome* (Biochemistry 2005, sous presse).

25. N. SAETTEL, N. KATSONIS, S. MARCHENKO, M.-P. TEULADE-FICHO, D. FICHO, *Triaza-trinaphthylene, a three-fold symmetry planar conjugated system with two-dimensional self-assembly properties* (J. Mater. Chem. 2005, sous presse).

DISTINCTIONS — PRIX — NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a reçu un Doctorat Honoris Causa de l'Université Technique de Saint Petersburg et de l'Université Masaryk de Brno. Il a reçu la Médaille d'Or de la Fondation de la Maison de la Chimie à l'occasion du 70^e anniversaire de cette Fondation et la Médaille d'Or de l'Université Paul Sabatier de Toulouse. Il a été nommé Membre d'Honneur de l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles Lettres de Toulouse et Grand Officier de l'Ordre du Mérite Culturel de Roumanie.