

CHIMIE DES MATÉRIAUX HYBRIDES

Clément SANCHEZ

Membre de l'Institut (Académie des sciences),
professeur au Collège de France

Mots-clés : chimie, matériaux, hybride, biologie, médecine

La série de cours « Interfaces : science des matériaux, biologie, médecine III » est disponible, en audio et/ou en vidéo, sur le site internet du Collège de France (<http://www.college-de-france.fr/site/clement-sanchez/course-2015-2016.htm>) ainsi que le colloque qui lui est associé (<http://www.college-de-france.fr/site/clement-sanchez/symposium-2015-2016.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS – INTERFACES : CHIMIE DES MATÉRIAUX, BIOLOGIE, MÉDECINE (III)

Introduction

Cette année, nous avons consacré un ensemble de leçons, d'une part, à la description et l'analyse des connaissances actuelles sur les processus de biominéralisation et, d'autre part, à la présentation des avancées réalisées en science des matériaux *via* l'utilisation de virus pour la construction de matériaux hybrides fonctionnels. La biominéralisation est le processus biologique et physicochimique au cours duquel des êtres vivants ou des plantes synthétisent des tissus minéralisés. Ceux-ci peuvent prendre des formes très variées et présenter une grande diversité de structures et de compositions. Après une introduction sur les différents biominéraux rencontrés dans la nature, nous nous sommes focalisés sur l'étude des structures et des processus de formation de différents matériaux biologiques : des carbonates de calcium (coccolithophoridés, coquilles des gastéropodes et des bivalves, dents des échinodermes), des composites carbonate de calcium-oxyde de fer (mollusques brouteurs du type patelles et chitons), des oxydes de fer magnétiques (bactéries magnétotactiques). Certains micro-organismes se comportent comme de véritables

usines à nanoparticules. Nous avons également illustré ces systèmes en étudiant la synthèse de nanomatériaux très variés à base d'or, d'argent, de sélénium, de sulfure de zinc ou d'arsenic, d'oxydes de fer ou de cobalt. Ces composés sont produits par des algues, des levures, des champignons, des bactéries. La seconde partie de cet ensemble de cours nous a permis de faire le point sur l'utilisation de virus biomodifiés (virus de la mosaïque du tabac, virus à capsides icosaoédriques, etc.) comme gabarits permettant la croissance de nouveaux nanocomposites à base de métaux ou de semi-conducteurs et l'inclusion de ces hybrides dans des dispositifs électrochimiques ou en nanoélectronique. Le dernier cours a été consacré aux virus de type bactériophage M13 et à leurs biomodifications en vue de leur intégration dans des dispositifs très divers : batteries, capteurs, dépôts de cristaux liquides, etc. Ces études ouvrent un nouveau domaine de recherche à la frontière de la biologie, de la chimie et de la science des matériaux nommé « la virustonique ».

Cours 1 – Une introduction au monde des biominéraux

Au cours de cette leçon nous avons tout d'abord analysé et décrit les biominéraux rencontrés dans la nature. Ces biomatériaux correspondent principalement aux sources minérales très abondantes présentes sur Terre : des carbonates, phosphates oxalates et sulfates de calcium, de la silice et des silicates et des composés à base de fer. La biominéralisation est un phénomène biologique qui, chez un organisme vivant, permet le passage d'un état solubilisé d'éléments métalliques (ionique ou moléculaire) à l'état solide minéralisé. Au cours de ces processus, on retrouve systématiquement quatre composantes principales : la trame ou gabarit macromoléculaire organique extracellulaire, des cellules spécialisées, des petites molécules organiques, des enzymes... et les constituants minéraux. En prenant comme modèles les biominéraux à base de carbonate de calcium tels que les coccolites et la nacre, nous avons fait le point sur les connaissances actuelles et les mécanismes mis en jeu au cours de ces processus, qui présentent un certain nombre d'éléments communs :

- La cellule contrôle son environnement proche en créant un milieu physico-chimique spécifique dans lequel une matrice organique constituée de biomacromolécules est construite.
- Cette matrice organique sert de gabarit, un espace dans lequel la minéralisation va avoir lieu. Ce gabarit organique définit la structure, texture et forme de l'espace de minéralisation ainsi que ses fonctionnalités. Il est souvent constitué de compartiments ou d'espaces interfibrillaires construits *via* la formation d'assemblées de cristaux liquides lyotropes à base de chitine ou de collagène. Dans les stades intermédiaires, la formation de gels, de matrices poreuses ou globulaires est souvent observée.
- Cet espace est activé par introduction de biomolécules qui interagissent avec la matrice organique ou/et avec les précurseurs minéraux afin de nucléer les biominéraux (phosphoprotéines dans le cas de la dentine ; protéines riches en aspartate pour les coquillages de mollusque, protéoglycane sulfaté dans le cas de la coquille d'œuf, etc.).
- L'introduction des précurseurs minéraux sous la forme de cations, ou d'oligomères, a lieu par diffusion et transport *via* des vésicules, des sidérophores, des protéines ou enzymes complexantes, ou des biovalves.

• Le contrôle de la taille et de la forme des « cristallites » formées, qui peut être adressé par des gènes, a lieu par confinement ou/et par inhibition. Ce contrôle est très souvent cinétique et peut conduire dans un premier stade à la formation de phases minérales amorphes, et à des processus de nucléation croissance non conventionnels tels que ceux décrits sous le terme mésocristallisation (voir les leçons 5 et 6 de l'année 2013-2014¹).

Cours 2 – Mollusques brouteurs : « maison de craie et dents de fer »

Après avoir présenté le rôle majeur du fer et de ses oxydes dans la (bio)géochimie et l'environnement, et en particulier leur implication dans de nombreux processus biologiques, nous avons discuté brièvement des processus de formation des oxydes de fer dans les milieux naturels et au laboratoire. Ces processus dépendent principalement de phénomènes acido-basiques, d'oxydoréduction, photochimiques et de la médiation microbienne. Parmi les oxydes et oxyhydroxydes de fer, il existe une douzaine de types structuraux (magnétite, ferrihydrite, goethite, hématite, lépidocrocite, etc.) dont un grand nombre est impliqué dans les processus de biominéralisation. Dans une seconde partie, nous avons fait un bilan de ce qui est connu de ces processus dans le cadre des biominéraux formant les dents des mollusques brouteurs tels que les chitons et les patelles. Les chitons sont des mollusques marins qui utilisent des dents fortement minéralisées et ultradures pour se nourrir d'algues collées sur les roches. Pour remplir cette fonction, les dents de chiton doivent être dures et résistantes à l'usure. Des analyses microscopiques et spectroscopiques modernes combinées avec des simulations par éléments finis permettent de mieux comprendre le processus de biominéralisation, de tester les caractéristiques ultrastructurales et d'analyser les relations structure-propriétés mécaniques dans les dents entièrement minéralisées du chiton. Les propriétés mécaniques impressionnantes obtenues résultent d'une structure hybride chitine-minéral hiérarchiquement arrangée et constituée de tiges nanostructurées de magnétite fortement orientées, qui entourent un noyau mou de phosphore riche en phase organique. Durant la minéralisation, la coque extérieure rigide de la dentition radulaire du chiton *stelleri* subit quatre étapes distinctes de transformation structurale et de phase :

- 1) la formation d'une matrice organique cristalline d' α -chitine qui forme le cadre structural de la couche non minéralisée ;
- 2) la synthèse d'agrégats cristallins de ferrihydrite le long de ces fibres organiques ;
- 3) la transformation ultérieure en phase solide de la ferrihydrite en magnétite ;
- 4) la croissance progressive des cristaux de magnétite pour former des barres parallèles continues au sein des dents matures.

La matrice organique d' α -chitine sous-jacente semble avoir une influence sur la densité de l'agrégat cristallin de magnétite et sur le diamètre et la courbure des tiges résultantes. Ces éléments jouent probablement un rôle critique dans la détermination des propriétés mécaniques locales des dents radulaires matures. En comprenant les effets des architectures nanostructurées observées dans la dent du chiton, des matériaux résistant à l'abrasion peuvent être développés pour l'usinage, ainsi que des revêtements fonctionnels pour le matériel et les implants médicaux.

1. Résumé disponible dans l'*Annuaire du Collège de France 2013-2014*, <http://annuaire-cdf.revues.org/11897>.

Cours 3 – Nano-aimants naturels

Divers organismes possèdent un programme génétique qui permet la formation contrôlée d'un minéral. Ce cours a été consacré à une analyse de l'état des connaissances concernant les processus de biominéralisation impliqués dans les oxydes de fer contenus dans les bactéries magnétotactiques (BMT). Ces bactéries sont des organismes microaérobies, qui ont donc besoin d'un milieu pauvre en dioxygène pour subsister. Pour trouver un milieu favorable à leur croissance, elles ont développé une capacité appelée magnétoaérotaxie, c'est-à-dire qu'elles se servent des lignes de champ magnétique et des gradients d'oxygène pour se déplacer. La migration de ces bactéries le long des lignes de champ magnétique et des gradients d'oxygène leur permet de réduire un problème de recherche tridimensionnelle à un problème unidimensionnel et, de ce fait, contribue à la survie optimisée de ces micro-organismes. Ces BMT sont d'excellents modèles permettant l'identification des biomolécules essentielles impliquées dans le contrôle génétique des processus de biominéralisation. Ces bactéries magnétotactiques s'orientent dans le champ magnétique terrestre grâce aux magnétosomes qui sont des organelles spécialisées constituées d'une membrane enveloppant des cristaux ferrimagnétiques (des nano-aimants) de magnétite (Fe_3O_4) ou de gréigite (Fe_3S_4) nanométriques selon les souches. Le contrôle physico-chimique de la biominéralisation est réalisé par compartimentalisation dans des vésicules phospholipidiques constituant la membrane des magnétosomes qui provient de l'invagination de la membrane cytoplasmique. La membrane des magnétosomes est associée à un ensemble spécifique de protéines appartenant aux familles : tétratricopeptide p., CDF (transporteur facilitant la diffusion des cations), HtrA-like sérine protéase, Actin-like protéine, transporteurs génériques et d'autres protéines spécifiques aux BMT. L'analyse des phénotypes de bactéries magnétotactiques provenant de différentes souches montre une convergence sur 28 gènes communs spécifiquement impliqués dans la magnétotaxis. La plupart des gènes impliqués dans la formation des magnétosomes sont assemblés en opérons localisés dans un îlot génomique nommé MAI (Magnétosome Island) qui présente des caractéristiques structurales et compositionnelles communes à plusieurs BMT. Le « mini MAI » présente aussi des différences dans le contenu et l'organisation de ses gènes qui rendent compte de la diversité morphologique et des arrangements des nanocristaux magnétiques observés dans les différentes souches de BMT. Le rôle et les fonctions principales d'un certain nombre de ces gènes sont aujourd'hui bien connus. Par exemple, le MamGFDC régule la croissance des nanocristaux de magnétite, les MamK et MamJ contrôlent l'assemblage et le collage des chaînes de magnétosomes. Bien que des avancées majeures aient été réalisées dans l'identification des déterminants génétiques impliqués dans la synthèse et l'organisation des magnétosomes, et que dans certains cas la synthèse de ces organites peut être globalement décrite, de nombreux progrès restent à faire. En particulier, des expériences *in vitro* indiquent que les paramètres physico-chimiques dominant au sein de l'organelle magnétosomique au moment de la formation de la magnétite. Par exemple, la concentration en fer ainsi que la valeur de pH ont été évaluées indirectement sur la base de comparaisons entre les mécanismes de formation par synthèse chimique et biologique. Cependant, des mesures directes de la valeur du pH, du potentiel d'oxydoréduction et de la concentration en fer seraient nécessaires pour confirmer l'hypothèse selon laquelle la minéralisation et la biominéralisation suivent des voies similaires. D'un point de

vue biologique, bien que l'ensemble minimal de gènes nécessaires à la formation de la magnétite ait été identifié, l'ensemble minimal de gènes pour réguler la taille de la magnétite n'est pas encore parfaitement connu. Les gènes contrôlant le nombre de particules de magnétosomes n'ont pas été identifiés et les gènes responsables de la morphologie des magnétosomes restent complètement inconnus, en partie parce que les systèmes génétiques associés aux bactéries ayant des morphologies anisotropes ne sont pas encore établis. Cependant, cette tâche est entravée par le fait qu'un seul gène n'est certainement pas seul responsable d'une propriété donnée, ce sont probablement des complexes de protéines qui *in fine* réalisent le travail. De tels complexes sont bien sûr plus difficiles à identifier, en partie parce que certains gènes avec des fonctions redondantes sont cachés, ou peuvent être localisés en dehors des îlots génomiques de type MAI.

Cours 4 – Micro-organismes : des usines à nanoparticules ?

Les plantes et leurs extraits ainsi qu'une grande variété de micro-organismes : levures, champignons, microalgues, bactéries sont capables de générer des nanoparticules de compositions très différentes (oxyde, métaux, sulfures, etc.). Ces micro-usines savent efficacement piéger des sels métalliques et des composés moléculaires puis les transformer en solides par chimie douce pour produire des micro- et/ou nanoparticules variées (or, argent, calcite, CdS, magnétite, $Zn_3(PO_4)_2$) et souvent bien calibrées. Nous avons examiné les principales voies de biosynthèse et mécanismes de formation de ces nanomatériaux. Les acteurs principaux de la transformation précurseur-matériau dépendent de la nature du micro-organisme ou de la biomasse utilisées. Ces acteurs, dans le cas des plantes (feuilles, racines, tiges, fleurs, etc.), sont des métabolites secondaires (alcaloïdes, flavonoïdes, saponins, stéroïdes, tannins, etc.) qui jouent le rôle de réducteurs complexants. Dans le cas des algues, champignons, levures, ces acteurs sont respectivement : des polysaccharides porteurs de nombreux groupes hydroxyles réducteurs et stabilisants des nanoparticules, des enzymes (réductases) extra- ou intracellulaires qui initient le procédé de biominéralisation, des oxydoréductases liées à la membrane cellulaire et des quinones. Dans le cas des bactéries, la cellule réduit les ions métalliques *via* des enzymes spécifiques comme les réductases NADH- ou nitrate-dépendantes pour former des nanoparticules. Le choix du système bactérien permet de sélectionner des bactéries qui peuvent travailler à haute ou basse température. En utilisant ces propriétés, de petites entreprises se sont développées aux États-Unis. Elles produisent en plus grande quantité des nano-aimants et des poudres magnétiques. Ces usines utilisent principalement des bactéries contenant des métal-oxydoréductases qui permettent la production d'oxydes métalliques très variés tels que des ferrites de fer, cobalt, nickel, chrome, manganèse, zinc, des oxydes de terres rares (Nd, Gd, Er, Ho, Tb) et d'uranium, des métaux (or, argent, palladium, sélénium). Cette stratégie présente un certain nombre d'avantages : les produits sont formés en dehors de la cellule, ce qui permet une récolte plus aisée sans endommager les cellules et donc leur recyclage.

Les matériaux et systèmes développés à partir de ces stratégies sont très divers. Par exemple, les électrons produits par l'activité métabolique des bactéries peuvent être une source de production d'électricité, ce qui permet d'élaborer des biopiles à combustibles ou des matériaux d'électrodes à base de microbes. Les nanotubes de sulfure d'arsenic produits par *Shewanella* sp. présentent des propriétés électriques et

optiques intéressantes. La formation de biofilms à base de bactéries réductrices permet d'élaborer des revêtements pour l'anticorrosion des métaux. Des composites *Bacillus cereus*-nanoparticules d'or permettent de générer des biocapteurs d'humidité à détection électrique très efficaces, des micromoteurs hybrides peuvent être construits par fonctionnalisation de composants de tamis moléculaires suivi d'un couplage avec une bactérie du type *Escherichia coli*. Le déplacement de ces nanocomposites vivants bactérie-zéolithe peut être aisément visualisé par microscopie optique avec détection par fluorescence.

Cours 5 – Couplages virus-matériaux

Les virus peuvent être considérés comme des ensembles supramoléculaires à base de nucléoprotéines qui ont évolué en nanomachines biologiques capables de se reproduire au sein des cellules et de se propager dans les cellules et les organismes. Un virus doit pouvoir reconnaître des cellules spécifiques, entrer et naviguer à l'intérieur, et subir les réarrangements conformationnels requis pour la libération productive de son génome. Après la réplication de ses composants macromoléculaires dans la cellule hôte, le virion doit pouvoir s'auto-assembler, mûrir en une entité infectieuse stable, naviguer à nouveau et sortir de la cellule et résister aux agressions physiques et chimiques sévères dans l'environnement extracellulaire. En réponse à tant de pressions de sélection, le processus aveugle de l'évolution du virus a réussi à sélectionner un ensemble remarquable de caractéristiques et de nombreuses fonctions complexes en structures nucléoprotéiques relativement simples. L'avènement récent des nanotechnologies a conduit à une prise de conscience croissante de ces possibilités et a permis de proposer de nouvelles approches pour l'élaboration de matériaux hybrides. Les virus naturels et leurs capsides n'ont pas tous les nombreuses propriétés et fonctionnalités requises, ou tout du moins elles ne sont pas toujours optimisées pour les applications envisagées. Ainsi, de nombreuses particules virales sont modifiées chimiquement et/ou génétiquement pour permettre leur utilisation en biomédecine, en biotechnologie ou en nanotechnologie. Dans le cadre de cette leçon, nous nous sommes essentiellement attachés à décrire la synthèse de matériaux hybrides à base de VMT (virus de la mosaïque du tabac) ou de VMCD (virus de la marbrure chlorotique du dolique [« haricot à œil noir »]). Par exemple, l'extérieur et l'intérieur des VMT peuvent être utilisés pour la synthèse de matériaux inorganiques par dépôt électrolytique de métaux. La surface intérieure du VMT est chargée négativement dans des conditions physiologiques, alors que la surface extérieure présente une charge positive. L'extérieur du VMT peut être fonctionnalisé par des minéraux variés (sulfure de cadmium, sulfure de plomb, oxyde de fer, silice, platine, or). La nucléation différentielle étant entraînée électrostatiquement, en conséquence de la différence des charges de surface, l'argent et le cuivre peuvent être incorporés à l'intérieur des canaux centraux des VMT. L'encapsulation de composés inorganiques dans les particules VMCD est aussi un domaine de recherche actif. Par exemple, le piégeage d'ions lanthanide luminescents ou de colorants fluorescents et de principes actifs dans les VMCD ouvrent de nouvelles voies permettant l'élaboration de nanovecteurs. Les réactions de minéralisation au sein des VMCD peuvent aussi être entraînées par voie électrostatique. La cavité intérieure fortement chargée positivement fournit une interface pour la nucléation d'espèces minérales anioniques telles que les tungstates et vanadates. Le même principe peut être utilisé pour internaliser des oxydes de titane ou des nanoparticules de bleu de Prusse. En outre, la substitution de

tous les résidus basiques sur l'extrémité N-terminale de la protéine d'enveloppe avec de l'acide glutamique chargé négativement permet des interactions favorables avec des cations ferreux et ferriques dont la condensation conduit à la formation d'oxydes de fer magnétiques à l'intérieur de la capsid. La fonctionnalisation externe de la capsid avec des résidus porteurs de fonctions thiol permet la formation de composites à base de nanoparticules d'or. Ces stratégies de synthèse couplées ou non à d'autres procédés physiques (*Atomic Layer Deposition* [ALD], électrodépôt) ont déjà donné naissance à l'élaboration de dispositifs tels que des catalyseurs pour la réduction de l'eau oxygénée, des anodes nanocomposites présentant des capacités élevées (2 300 mAhg⁻¹ au lieu de 372 mAhg⁻¹ pour celle en graphite), des mémoires digitales pour la nanoélectronique, des nanofibres de VMT-polymère pour la réparation tissulaire neuronale.

Cours 6 – L'aube de la virustronique ?

Au cours du siècle dernier, les bactériophages ont été un objet d'étude très important pour la biologie. Les nombreuses études réalisées dans les années 1940-1960 ont permis l'éclosion de domaines importants tels que la génétique et la biologie moléculaire.

Pendant la dernière décennie, la fabrication de structures hybrides à base de phages a permis d'utiliser les propriétés biochimiques exceptionnelles des phages pour le développement de nouveaux matériaux. Associés à d'autres substances organiques ou minérales (oxydes métalliques, chalogénures, métaux, polymères, etc.), il est démontré que les phages, *via* les nombreuses possibilités de modification génétique de leur couronne protéique (voir les librairies de phages M13 modifiés par exemple), sont des éléments de construction particulièrement intéressants pour permettre la fabrication de nouveaux nanomatériaux isolants, conducteurs, semi-conducteurs, magnétiques, luminescents intégrables dans divers dispositifs fonctionnels, tels que les électrodes dans des batteries lithium-ion, des cellules photovoltaïques, des capteurs, des vecteurs thérapeutiques et des supports de culture cellulaire pour l'ingénierie tissulaire. Les recherches récentes essentiellement menées sur les phages M13 ont démontré la grande versatilité que présentent les phages combinés avec le génie génétique, en science des matériaux. La plupart des améliorations de la fonctionnalité des dispositifs se sont appuyées dans un premier temps sur des augmentations d'efficacité dues à la taille unitaire compacte des phages, la richesse des fonctionnalités accessibles, la sélectivité des capsides modifiées vis-à-vis de la nucléation des composantes minérales. L'assemblage contrôlé de blocs de construction en structures périodiques à longue portée, ordonnées, est un défi important dans de nombreux domaines de la science, y compris la physique, la chimie, la biologie, la science des matériaux et l'électrotechnique. Dans le cadre du développement de nanosystèmes fonctionnels, les approches ascendantes de fabrication de matériaux ont tenté d'intégrer des composantes très diverses, non seulement des tensioactifs mais aussi des protéines, des copolymères séquencés et des nanoparticules. Récemment, les propriétés uniques d'auto-assemblage de virus anisotropes du type M13 ont permis de développer des méthodes d'auto-texturation, et de créer ainsi des films auto-organisés originaux. Ces procédés qui permettent de contrôler à la fois les facteurs thermodynamiques et cinétiques au cours du processus de dépôt ont ouvert de nouvelles voies de recherche en science des matériaux grâce en particulier à la formation de films hybrides à structures hiérarchiques constitués de

phages organisés sous la forme de cristaux liquides. Ces films de phages ordonnés présentent des propriétés fonctionnelles supplémentaires, telles que la couleur structurale et le filtrage optique. Les couleurs structurales ou le filtrage optique à partir de films phagiques peuvent être utilisés pour la fabrication de capteurs optiques, qui combinent les propriétés structurales du phage avec des motifs de liaisons spécifiques associés à la riche structure protéique des phages. Cette méthode d'auto-texturation de phages hybrides peut contribuer non seulement à des applications *via* la synthèse de nouveaux nanomatériaux hybrides mais elle peut aussi permettre au niveau fondamental d'utiliser ces systèmes comme modèles pour l'étude des processus d'assemblage de biomacromolécules dans les systèmes *in vivo* dans des conditions complexes et dynamiques.

COLLOQUE ASSOCIÉ AU COURS – INTERFACES : CHIMIE DES MATÉRIAUX, BIOLOGIE, MÉDECINE

Ce colloque multidisciplinaire constitué de dix conférences-séminaires, qui s'est tenu le 18 février 2016, a permis de compléter les nombreux aspects du domaine présenté au cours de l'année scolaire : assemblages bio-inspirés, matériaux biomimétiques, processus de biominéralisation, hydrogels bioactifs et nouveaux matériaux ou vecteurs pour la nanomédecine.

Recherches bio-inspirées par les organismes marins

Pascal J. Lopez (ENS, Muséum national d'histoire naturelle de Paris)

Pour être efficaces, les approches biomimétiques vont d'abord :

- 1) identifier au sein des organismes vivants les matériaux, les structures et voies de synthèses qui présentent des propriétés remarquables ;
- 2) étudier et caractériser en profondeur les objets d'intérêts ;
- 3) développer des procédés et moyens, souvent simplifiés ou différents de ceux d'origines biologiques, afin d'obtenir des nouveaux matériaux, de nouvelles molécules voire de créer des applications nouvelles.

De par leur biodiversité, les organismes aquatiques font l'objet de recherches bio-inspirées, notamment dans le domaine des verres biologiques mais aussi dans celui des colles. Parmi ceux vivant dans la mer, nous avons décrit plus particulièrement les diatomées qui sont des microalgues capables de synthétiser des squelettes en silice aux structures tridimensionnelles particulièrement remarquables et aussi les polychètes qui sont des vers marins dont certains sont capables de former des tubes qui leur servent de maison.

Nanostructuration continue et réactive : des concepts et procédés nouveaux pour des avancées en médecine

Denis Spitzer (Institut franco-allemand de recherches de Saint-Louis)

Après une brève introduction portant sur les principaux besoins en matière d'augmentation des cinétiques de dissolution et de la biodisponibilité des médicaments du futur, la présentation s'est focalisée dans un premier temps sur la description du procédé de nanocristallisation *spray flash evaporation* (SFE) et sur sa polyvalence. Différents exemples de produits pharmaceutiques modèles, nanocristallisés à l'aide

du procédé SFE, ont ensuite été présentés, comme par exemple des produits purs mais aussi des mélanges sous forme de nanocristaux tels que des nanocristaux de type caféine/acide oxalique (rapport molaire 2/1) ou encore caféine/acide glutarique (1/1). La synthèse de nanodiamants par détonation de matériaux énergétiques nanostructurés, connue sous la dénomination de « synthèse réactive » a ensuite été exposée. La taille des nanodiamants obtenus a ainsi été réduite par l'utilisation de charges énergétiques nanostructurées *via* le procédé SFE. Enfin, après la description d'une mise à l'échelle du procédé SFE, les principaux défis concernant la compréhension des mécanismes du SFE ont été abordés. Ainsi, des outils de métrologie *operando*, comme la vélocimétrie Doppler laser étudiant la cinétique et les mécanismes du procédé et la caractérisation des produits élaborés par la spectrométrie nano-Raman couplée à de la microscopie à force atomique, ont été exposés.

Hybrid hydrogels as platform for cell growth and differentiation / (Hydrogels hybrides : des milieux pour la différenciation et la croissance cellulaires)

Luisa de Cola (Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires, université de Strasbourg)

L'exposé s'est concentré sur les développements récents d'hydrogels hybrides visant à réduire la réponse immunitaire afin d'être utilisés *in vivo*. Des résultats récents ont montré que les cellules souches mésenchymateuses (MSC) s'infiltrant dans l'implant ont des effets sur l'intégration de la matrice support en améliorant le processus de cicatrisation. Dans ce but, nous avons préparé une nouvelle famille d'hydrogels biocompatibles capable de libérer un facteur inducteur de migration MSC, le Factor-1 α (SDF-1 α), dérivé de cellules stromales chimio-attractives, pour le recrutement de cellules souches. Les hydrogels sont des nanocomposites constitués de polyamidoamines, réticulés par des nanoparticules de silice mésoporeuse. Ces dernières peuvent fonctionner comme des nanorécepteurs permettant, *via* leur mésoporosité, la libération contrôlée de petites molécules ou SDF-1 α , et le ciblage de cellules. Les hydrogels se sont révélés être un support structural optimal pour l'infiltration et la prolifération de MSC. En particulier, la chimiotaxie de MSC *in vitro* a été étudiée avec un système d'hydrogel double. L'implantation sous-cutanée d'hydrogel libérant du SDF-1 α chez la souris a entraîné une modulation de la réaction inflammatoire et fibrotique *in vivo*, ce qui suggère une amélioration de la réponse tissulaire vis-à-vis de l'implant. Encouragés par ces résultats, les hydrogels hybrides ont également été injectés dans l'estomac de porcs avec pour but final d'étudier la cinétique de gélicification *in vivo*. Les gels sont extrêmement élastiques et adhésifs à l'estomac. Ces résultats prometteurs permettent maintenant d'explorer l'utilisation de ces hydrogels dans des applications médicales.

Détourner des auto-assemblages biologiques pour synthétiser des matériaux à structures hiérarchiques ?

Franck Artzner (Institut de physique de Rennes)

La synthèse de matériaux à structures hiérarchiques, se fabriquant spontanément avec une précision à l'échelle atomique et sachant s'adapter au milieu, est une des spécificités des structures biologiques. Ces mécanismes naturels d'auto-assemblage peuvent être utilisés en chimie pour imaginer de nouvelles stratégies de synthèse : la

fabrication de matériaux organisés hiérarchiquement du nanomètre au centimètre peut ainsi être réalisée en couplant des gradients macroscopiques de concentration ou de pression avec des interactions intermoléculaires entre des composants inorganiques et des auto-assemblages biologiques. Dans le cadre de systèmes simplifiés formant des nanotubes, il est aussi possible de contrôler leur diamètre entre 9 et 35 nanomètres par mutation chimique, et, de le moduler entre 10 et 50 nm grâce à l'ajustement du pH⁵. Un de ces auto-assemblages biomimétiques est déjà utilisé pour la délivrance contrôlée de principes actifs dans de nombreux pays (autorisation de mise sur le marché [AMM], Food and Drug Administrations [FDA], etc.).

Chimie des acides nucléiques pour la nanomédecine

Philippe Barthélémy (Inserm, U 869, Bordeaux)

Les phénomènes d'auto-assemblage de molécules biologiques sont utilisés par la nature pour élaborer des architectures supramoléculaires complexes telles que les membranes cellulaires, les fibres de collagènes, la double hélice d'ADN, etc. De nombreux travaux ont montré que la chimie supramoléculaire donne la possibilité de mimer ces systèmes naturels à partir de « petites » molécules organiques. Ces assemblages biomimétiques sont construits grâce à de multiples interactions non covalentes de différentes natures, telles que les liaisons hydrogènes, les interactions électroniques, de van der Waals, etc. Dans ce cadre, notre laboratoire s'intéresse à des molécules amphiphiles bio-inspirées résultant de la combinaison des acides nucléiques avec les lipides. Ces molécules hybrides possèdent à la fois les capacités de reconnaissances moléculaires de l'ADN et les propriétés d'agrégations des lipides. Sur la base de ces propriétés supramoléculaires nous développons aujourd'hui des nanosystèmes pour des applications dans les domaines de la biodélivrance de médicaments et de la médecine régénérative. Au cours de cette conférence, de nouveaux dérivés d'acides nucléiques (nucléolipides, conjugués lipides-oligonucléotides), actuellement à l'étude dans notre laboratoire, ont été présentés.

Nanomédicaments pour l'administration ciblée d'acides nucléiques

Elias Fattal (Institut Galien Paris-Sud)

Cette intervention concerne la synthèse et l'étude *in vivo* et *in vitro* de nouveaux nanomédicaments. Le récepteur CD44 est un marqueur des cellules souches tumorales qui représentent une toute petite proportion des cellules cancéreuses résistant cependant à la chimiothérapie conventionnelle et participant à la formation de métastases. L'acide hyaluronique (AH) est un glycosaminoglycane, constituant principal de la matrice extracellulaire et le ligand naturel du récepteur CD44. Des lipoplexes contenant un conjugué HA-dioléoyl phosphatidyléthanolamine (HA-DOPE) ont été conçus pour la vectorisation d'ARN interférents (ARNi), molécules capables de bloquer des voies de signalisation impliquées dans les processus de tumorigénèse. Le ciblage du récepteur CD44 sur les cellules cancéreuses du poumon a été démontré et a permis d'inhiber significativement *in vitro* et *in vivo*, chez la souris, un gène rapporteur exprimant la luciférase. Le mécanisme d'internalisation des lipoplexes s'est avéré être médié par le récepteur CD44 et les cavéoles. Nous avons également associé un aptamère anti-CD44 à la surface des liposomes. Ces vecteurs ont également fait preuve d'un réel potentiel pour la

délivrance d'ARNi *in vitro* et *in vivo* à des cellules de cancer du sein surexprimant le récepteur CD44. Ces données valident la pertinence de ce récepteur comme cible pour la délivrance de médicaments macromoléculaires par des nanotechnologies.

Les solides poreux hybrides de type *Metal-Organic Frameworks* en biomédecine

Christian Serre (Institut Lavoisier, Versailles Saint-Quentin)

Les solides poreux hybrides cristallisés de type *Metal Organic Frameworks* (MOFs) ont été pour la première fois utilisés pour la libération contrôlée de médicaments il y a dix ans déjà. Cette classe de solides poreux présente la particularité d'être facilement modulable de par le choix très large de cations métalliques et de ligands organiques possibles, conduisant ainsi à des solides micro- ou mésoporeux à volume poreux et polarité variable (hydrophile ou hydrophobe). Les systèmes *a priori* biocompatibles (par ex. : carboxylates de fer) permettent d'encapsuler des quantités très importantes de principes actifs (médicaments, gaz biologiques, etc.) et de les libérer généralement de manière contrôlée en milieu physiologique. Une alternative possible consiste à utiliser un cation métallique ou un ligand bioactif, auquel cas l'activité biologique apparaît lorsque le solide se dégrade. Cette présentation consistera en une revue de l'état de l'art sur l'utilisation des MOFs en biomédecine, ainsi que de leurs propriétés de libération, leur toxicité, leur biodégradabilité. Les premiers résultats d'efficacité *in vivo* très positifs ouvrent de nouvelles perspectives en nanomédecine. En conclusion, nous avons présenté les principaux défis à relever dans ce domaine.

Mécanismes de formation de phosphate de calcium par des bactéries

Karim Benzerara (université Pierre-et-Marie-Curie)

Les bactéries peuvent induire la précipitation de diverses phases minérales dont les phosphates. Celles-ci sont parfois les composants de calcifications pathologiques, parfois contrôlent le cycle d'éléments chimiques dans l'environnement et peuvent ainsi être utilisées dans des procédés de bioremédiation. L'objectif de cet exposé a été de montrer quelques mécanismes impliqués dans la formation de phosphates de calcium par les bactéries à travers l'étude de milieux naturels et de cultures développées au laboratoire. Nous nous intéressons particulièrement à la capacité de certaines bactéries à accumuler le phosphore sous la forme de polyphosphates, d'une part, et à hydrolyser le phosphore organique en phosphore inorganique, d'autre part. Nous avons présenté les paramètres-clés contrôlant l'intensité de ces processus et analysé quelles sont les bactéries les plus actives dans la minéralisation de phosphates minéraux. En conclusion, nous avons également discuté l'apport potentiel des nouvelles approches de (méta)génomique et bioinformatique dans le cadre d'une meilleure exploration de ce sujet.

Nanoparticules et thérapies multiples : efficacité des traitements et devenir en environnement biologique

Claire Wilhem (université Paris-Diderot)

Combiner plusieurs thérapies dans un même traitement est désormais une stratégie qui est au cœur des nouveaux développements en médecine moderne. Nous avons

décrit comment des nanoparticules magnétiques peuvent se transformer en agents anticancéreux puissants grâce à des stratégies thérapeutiques combinées : stimulations magnéto-photo-thermales (oxydes de fer seuls ou nanohybrides magnéto-plasmoniques) ; encapsulation dans des microvésicules biologiques ou dans des liposomes photosensibles.

La cible de ces nanovecteurs thérapeutiques est le plus souvent la cellule cancéreuse. Pourtant, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique se fait généralement en solution. Nous avons montré que, dans l'environnement tumoral, les propriétés des nanoparticules peuvent être très fortement influencées par l'internalisation cellulaire, et qu'une mesure *in situ* devient nécessaire avant d'envisager l'application thérapeutique d'un nouveau nanomatériau.

Finalement, nous avons présenté un modèle tissulaire simple qui permet de suivre quantitativement les biotransformations des nanoparticules, et leurs impacts sur les traitements.

L'étude de biominéraux et biomatériaux par les outils de la chimie quantique

Frederik Tielens (université Pierre-et-Marie-Curie)

La caractérisation de biominéraux et biomatériaux dans leurs environnements complexes est la clé pour mieux comprendre les processus du développement de la vie. Les solides tels que l'hydroxyapatite de calcium, le carbonate de calcium, et les oxalates de calcium, mais également la silice, sont les composés principaux de l'os humain, des coquilles d'œufs, des mollusques, des microalgues phytoplanctoniques, ainsi que des calcifications pathologiques, ou des supports pour la vectorisation de médicaments. Nous avons effectué un ensemble d'études fondées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT périodique) afin de construire des modèles moléculaires permettant une meilleure caractérisation de ces biomatériaux et une meilleure compréhension de leurs mécanismes de formation. Des exemples très variés de modélisation des différentes interfaces hybrides sont présentés, tels que la morphologie des cristaux d'oxalates de calcium, la structure de l'hydroxyapatite osseux, et l'interaction de la silice, avec une série de molécules bio-organiques, telles que la glycine, l'acide benzoïque et l'ibuprofène.

ENSEIGNEMENTS DISPENSÉS DANS D'AUTRES INSTITUTIONS

Université de Strasbourg

Biomimétisme & Bio-inspiration: Sources of knowledge to create new materials, USIAS Lecture, ISIS, Strasbourg, mars 2016.

Hybrid Organic-Inorganic Materials : basic chemistry, processing, applications, université de Strasbourg, École doctorale des sciences chimiques, mars 2016.

Vers de nouveaux vecteurs thérapeutiques hybrides multifonctionnels, université de Strasbourg, École doctorale des sciences chimiques, mars 2016.

Université de Toulouse

Vers une chimie intégrative en science des matériaux, CIRIMAT, université de Toulouse, septembre 2016.

Hybrid Organic-Inorganic Materials: basic chemistry, processing, applications, université de Toulouse, septembre 2016.

Hybrid Nanocarriers for the Biomedical Domain, université de Toulouse, septembre 2016.

Approches bio-inspirées : mieux comprendre pour créer en science des matériaux, université de Toulouse, septembre 2016.

Universités en Inde

Biomimeticism and Bioinspiration: Sources of knowledge to create new materials, M.S. Ramaiah University of Applied Sciences, Bangalore, septembre 2016.

ETH Zurich

Designed construction of functional nanostructured materials, LAC lecture, ETH Zurich, avril 2016.

Integrative Materials Chemistry: Coupling Chemistry, Soft Matter and Processing, MAP lectures, ETH Zurich, avril 2016.

Hybrid Inorganic-Organic Multifunctional Carriers: A short review of the state of the art, IPW lecture, ETH Zurich, mai 2016.

RECHERCHE

L'équipe, intitulée « Matériaux hybrides et nanomatériaux », dirigée et animée par Clément Sanchez, est l'une des trois équipes du laboratoire de Chimie de la matière condensée de Paris (UMR UPMC / Collège de France / CNRS n° 7574). Les travaux de l'équipe se déroulent selon quatre « axes de recherches concertées » (ARC) principaux dont les activités concernent la synthèse de nanomatériaux inorganiques, les nanomatériaux pour l'énergie, l'élaboration de matériaux hybrides à composante polymère, l'étude des couplages chimie-procédés. La description exhaustive de toutes les activités de recherche et résultats de l'équipe et de ses quatre ARC n'étant pas le but de ce rapport, nous nous limiterons à décrire un seul fait marquant de la période juin 2015 – juin 2016 associé à l'ARC synthèse de nanomatériaux inorganiques.

Notre étude récente, publiée chez Wiley, présentant un mode de synthèse original de nanopérovskites et des caractérisations de grande qualité, nous a permis de mettre un « grain de sel » dans le monde des nanomatériaux et de l'électronique de spin. Comprendre le transport des électrons et de leur spin dans les nanomatériaux est primordial pour le développement de nouveaux capteurs et l'invention de dispositifs robustes de gestion de l'information et de maîtrise de l'énergie. Des matériaux définis à l'atome près et possédant un grand rapport surface/volume sont cependant des prérequis essentiels. Grâce à la synthèse de nanoparticules parfaitement cristallines validées par une microscopie de résolution subatomique, la mise en évidence de propriétés magnétiques et de spintronique novatrices est enfin possible. C'est cette approche novatrice qu'a rapporté avec succès un consortium de chercheurs, dans un travail multidisciplinaire entre chimistes et physiciens. Grâce à une méthode de synthèse originale de nanoparticules dans du sel fondu, ces équipes ont mis en évidence dans de nouveaux nanocristaux de pérovskites des phénomènes de transport de spins émergeant de la surface des matériaux. En effet, au sein de l'équipe « Matériaux hybrides et nanomatériaux », nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse, fondée sur l'utilisation de sels servant de solvants stables à haute température et de faible impact environnemental, permettant d'obtenir

des particules cristallines avec très peu de défauts. L'exemple du composé $\text{La}_{0.67}\text{Sr}_{0.33}\text{MnO}_3$ (LSMO), de grand intérêt en spintronique, montre que la technique fournit des « nanocubes » originaux, très bien cristallisés avec une grande surface exposée, donc idéaux pour les études de transport. En isolant quelques particules sur des électrodes nanostructurées, les chercheurs de l'IPCM Strasbourg ont réussi à mesurer le transport d'électrons dans les « nanocubes » et à mettre en évidence une très forte dépendance de la conductivité lors de l'application d'un champ magnétique (« magnétorésistance »). Les propriétés magnétiques montrent des nanoparticules biphasées, de cœur ferromagnétique et de coquille magnétiquement désordonnée. Grâce à leurs microscopes électroniques, qui comptent parmi les plus performants au monde et permettent d'observer et cartographier les atomes séparément dans les nanoparticules, les chercheurs de l'université Complutense de Madrid ont mis en évidence une couche à la surface des particules, de deux atomes d'épaisseurs, où la composition du matériau est très légèrement modifiée. Cette couche très fine influence les propriétés magnétiques sur une épaisseur deux à quatre fois plus grande, qui est à l'origine des variations impressionnantes de conductivité sous champ magnétique. Dans ce matériau à l'échelle nanométrique, nous montrons que le cœur magnétique n'intervient pas dans la magnétorésistance, qui est due à une transition métal-isolant de la phase magnétique de la coquille des particules à basses températures. Ces résultats, en fort contraste avec les modèles habituels de transport de spin dans le LSMO, donnent un nouvel éclairage sur les propriétés de ces matériaux de première importance pour l'électronique de spin, en particulier pour les études d'électronique de spin sur des systèmes hybrides.

En suggérant « combien la surface compte », ces travaux encouragent une reconsidération du grand nombre d'études préalables en spintronique, qui utilisent des films de qualité cristalline comparable. De façon plus générale, ces résultats démontrent l'intérêt d'une nouvelle voie de synthèse à bas coût et écologique pour fournir des nanomatériaux de qualité avec des propriétés uniques ouvrant ainsi de nouvelles pistes d'exploration du nanomonde.

THI N'GOC H.L., NOTEMGNOU MOUAFU D., ETRILLARD C., TORRES-PARDO A., DAYEN J.-F., RANO S., ROUSSE G., LABERTY-ROBERT C., GONZALES CALBET J., DRILLON M., SANCHEZ C., DOUDIN B. et PORTEHAULT D., « Surface-driven magnetotransport in perovskite nanocrystals », *Advanced Materials*, vol. 29, n° 9, 2017, DOI : 10.1002/adma.201604745.

PUBLICATIONS

GRANJA L.P., MARTÍNEZ E.D., TROIANI H.E., SANCHEZ C. et SOLER-ILLIA G.J.A.A., « Magnetic gold confined in ordered mesoporous titania thin films: A noble approach for magnetic devices », *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016.

PAROLA S., JULIÁN-LÓPEZ B., CARLOS L.D. et SANCHEZ C., « Optical properties of hybrid organic-inorganic materials and their applications », *Advanced Functional Materials*, vol. 26, n° 36, 2016, p. 6506-6544.

AMBARD C., DUÉE N., PEREIRA F., PORTEHAULT D., MÉTHIVIER C., PRADIER C.M. et SANCHEZ C., « Improvements in photostability and sensing properties of EuVO_4 nanoparticles by microwave-assisted sol-gel route for detection of H_2O_2 vapors », *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, vol. 79, n° 2, 2016, p. 381-388, DOI : 10.1007/s10971-016-4122-0.

BERTUSSI B., BENOIT F., VALLE K., BELLEVILLE P., MALLEJAC N., DIEUDONNE E. et SANCHEZ C., « Development of photonic crystals using sol-gel process for high power laser applications », *Optical Interference Coatings*, FB 6, 2016.

COMPOINT F., FALL D., PIOMBINI H., BELLEVILLE P., MONTOULLOUT Y. et SANCHEZ C., « Sol-gel-processed hybrid silica-PDMS layers for the optics of high-power laser flux systems », *Journal of Materials Science*, vol. 51, n° 11, 2016, p. 5031-5045.

DEPARDIEU M., DEMIR-CAKAN R., SANCHEZ C., BIROT M., DELEUZE H. et SANCHEZ C., « On the effect of gold nanoparticles loading within carbonaceous macro-mesocellular foams toward lithium-sulfur battery performances », *Solid State Sciences*, vol. 55, 2016, p. 112-120.

GONELL F., PORTEHAULT D., JULIÁN-LÓPEZ B., VALLÉ K., SANCHEZ C., CORMA A., « One step microwave-assisted synthesis of nanocrystalline WO₃-ZrO₂ acid catalysts », *Catalysis Science & Technology*, vol. 6, n° 23, 2016, p. 8257-8267.

MÁRQUEZ A.G., HIDALGO T., LANA H., CUNHA D., BLANCO-PRIETO M.J. et SANCHEZ C., « Biocompatible polymer-metal-organic framework composite patches for cutaneous administration of cosmetic molecules », *Journal of Materials Chemistry, B* 4, n° 43, 2016, p. 7031-7040.

KIM A., SANCHEZ C., PATRIARCHE G., ERSEN O., MOLDOVAN S., WISNET A. et SANCHEZ C., « Selective CO₂ methanation on Ru/TiO₂ catalysts: unravelling the decisive role of the TiO₂ support crystal structure », *Catalysis Science & Technology*, vol. 6, n° 22, 2016, p. 8117-8128.

RESSNIG D., MOLDOVAN S., ERSEN O., BEAUNIER P., PORTEHAULT D., SANCHEZ C. et CARENCO S., « An expeditious synthesis of early transition metal carbide nanoparticles on graphitic carbons », *Chemical Communications*, vol. 52, n° 61, 2016, p. 9546-9549.

FORTECAVE T., BOURBOUSSON M., CHANEAC C., WILHELM C., ESPINOSA A., FORTIN F., SANCHEZ C. et BOISSIÈRE C., « Multifunctional core-shell hybrid nano-composites made using Pickering emulsions: a new design for therapeutic vectors », *New Journal of Chemistry*, vol. 40, n° 5, 2016, p. 4436-4446.

GOUGET G., BEAUNIER P., PORTEHAULT D. et SANCHEZ C., « New route toward nanosized crystalline metal borides with tuneable stoichiometry and variable morphologies », *Faraday Discussions*, 2016.

DEPARDIEU M., VIAUD M., BUGUIN A., LIVAGE J., SANCHEZ C. et BACKOV R., « A multiscale study of bacterial proliferation modes within novel E. coli@ Si (HIPE) hybrid macrocellular living foams », *Journal of Materials Chemistry, B* 4, n° 13, 2016, p. 2290-2303.

CARENCO S., MOLDOVAN S., ROIBAN L., FLOREA I., PORTEHAULT D., VALLÉ K., SANCHEZ C. *et al.*, « Optical properties of The core contribution of transmission electron microscopy to functional nanomaterials engineering », *Nanoscale*, vol. 8, n° 3, 2016, p. 1260-1279.

