

Chimie des interactions moléculaires

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

Le cours de l'année 2001-2002 a porté sur « Processus d'autoassemblage supramoléculaire — Systèmes organiques ». Une partie de l'enseignement a été effectuée hors Paris à l'Université d'Amsterdam (5h), à l'Université de Dakar (3 h), à l'Université de Bourgogne à Dijon (5 h), à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg (3 h) et à l'University College, Dublin (3 h).

La génération et le contrôle de processus d'autoorganisation supramoléculaire reposent sur la mise en œuvre de systèmes programmés opérant sur la base de l'information structurale contenue dans les molécules constituantes et de la lecture de ces instructions suivant un algorithme défini par les interactions intermoléculaires mises en jeu. L'autoassemblage de systèmes organiques utilise en particulier des séquences de sites donneur ou accepteur de liaison hydrogène. Il devient ainsi possible d'induire la formation d'architectures supramoléculaires variées mono-, di- ou tridimensionnelles.

1) *Chiralité supramoléculaire*

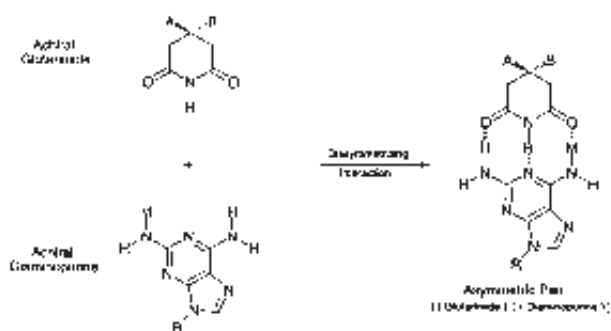
Un cas spécialement intéressant concerne la chiralité supramoléculaire, c'est-à-dire les propriétés chirales des objets supramoléculaires. La synthèse asymétrique supramoléculaire consiste dans la production d'espèces supramoléculaires chirales.

Celles-ci peuvent comprendre des énantiomères et des diastérisomères supramoléculaires. La création d'une asymétrie supramoléculaire peut résulter :

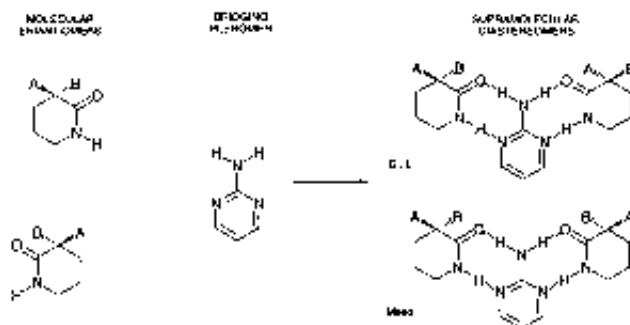
- de l'association de composants moléculaires dont l'un au moins est chiral ;
- de l'association de composants non-chiraux via une géométrie d'interaction dissymétrisante.

Le deuxième cas est spécifique à la chimie supramoléculaire et peut être illustré par la formation d'*énantiomères supramoléculaires* via l'association d'une glu-

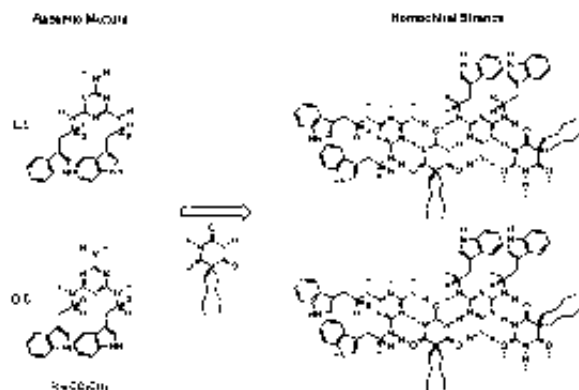
tarimide et d'une diaminopurine substituées mais non chirales, comme illustré ci-dessous.



On peut aussi induire la formation de *supermolécules diastéréomères*, par l'association de moléculaires chirales avec une espèce pontante pléromère.



La formation d'assemblages polymoléculaires de molécules chirales en mélange racémique peut conduire à un *dédoublement supramoléculaire* si les assemblages formés sont homochiraux, comme c'est le cas dans l'exemple suivant.



La pureté énantiomérique peut aussi déterminer le résultat de l'autoassemblage de molécules chirales, produisant en particulier des espèces différentes à partir d'un énantiomère pur (assemblage homochiral) et d'un mélange racémique (assemblage hétérochiral).

HIOMOCENTRAL \Rightarrow SUPRAMOLECULAIRE MACROCYCLE



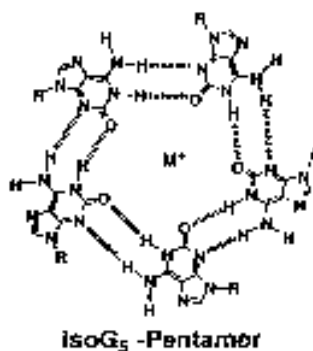
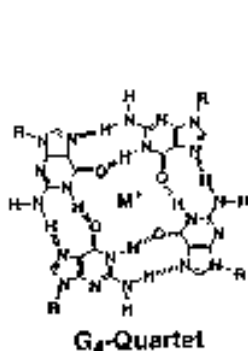
HÉTÉROCHIRAL \Rightarrow SUPRAMOLECULAIRE STRAND



2) Autoassemblage de structures supramoléculaires discrètes

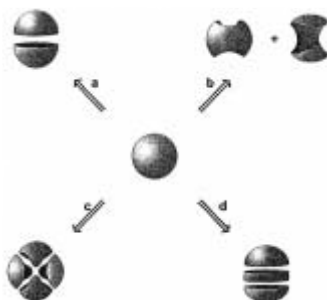
— Architectures bidimensionnelles — Macrocycles supramoléculaires

L'assemblage d'unités hétérocycliques planes possédant l'agencement adéquat de sites à liaison hydrogène conduit à la formation de superstructures macrocycliques. C'est le cas pour des unités synthétiques correctement instruites ainsi que pour des dérivés de la guanine. Ce dernier cas est spécialement intéressant. Ainsi des dérivés lipophiles de la guanosine et de l'isoguanosine forment en présence d'ions métalliques des assemblages cycliques contenant respectivement quatre et cinq unités. Les quadruplets G_4 ont une importance particulière du fait de leur rôle dans les télomères, les terminaisons des chromosomes riches en guanine et dont les modifications de longueur sont liées aux processus de division cellulaire.



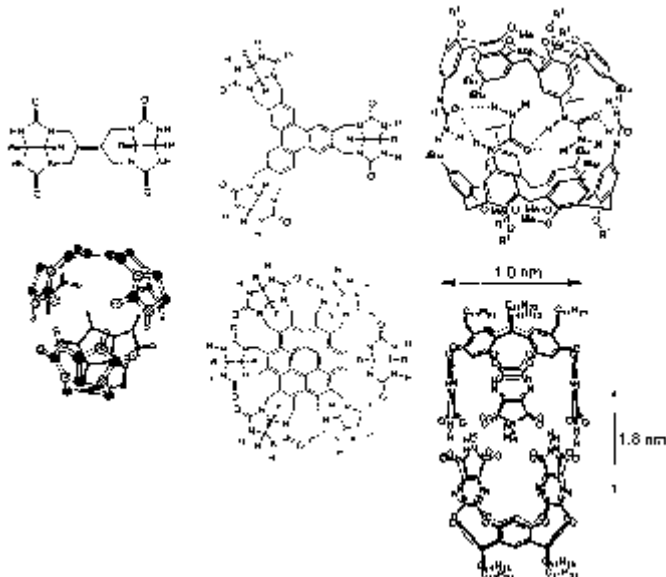
— Architectures tridimensionnelles — « Capsules »

De nombreuses structures moléculaires creuses tri-dimensionnelles ont été synthétisées comme récepteurs sélectifs de substrats complémentaires. La formation de structures creuses supramoléculaires par autoassemblage a été poursuivie par plusieurs groupes (en particulier ceux de De Mendoza, Rebek et Reinholdt).

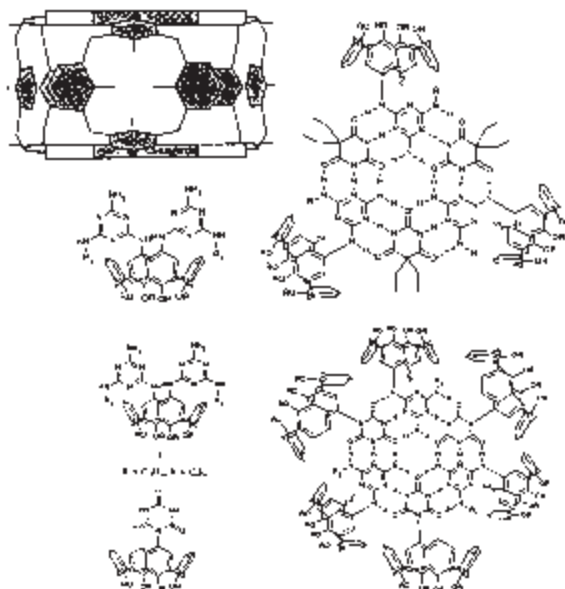


Un exemple biologique en est la formation de la coque d'un virus de la tomate, de superstructure sphéroïdale, à partir de 180 copies de la protéine constitutive.

Plusieurs types de *composants moléculaires autocomplémentaires*, portant des sites de liaisons hydrogène correctement disposés, ont été étudiés. Ils forment des capsules supramoléculaires creuses capables d'enfermer dans leur cavité interne plusieurs substrats de géométrie adéquate ; cette inclusion est généralement très sélective.



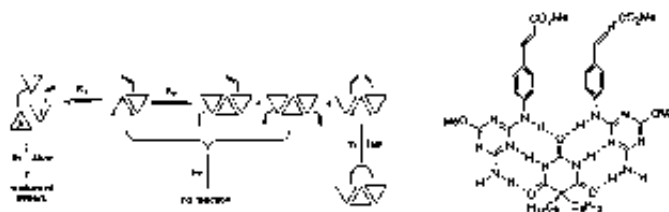
L'utilisation de groupes moléculaires de type Janus à deux faces de reconnaissance moléculaire a permis de réaliser l'autoassemblage de nanocapsules à partir de *composants hétérocomplémentaires*.



3) Réactivité en phase organisée

L'organisation de molécules réactives dans des ensembles supramoléculaires permet d'envisager la mise au point de réactions sélectives et éventuellement catalytiques.

Ainsi l'utilisation de groupes Janus hétérocomplémentaires permet de disposer des groupes fonctionnels en un arrangement prédéterminé et de les mettre en réaction, par exemple par un processus photochimique.



L'inclusion sélective de substrats dans une capsule autoassemblée permet d'envisager des propriétés nouvelles, comme par exemple la mise en réaction de deux molécules incluses simultanément, la capsule servant dans ce cas de *nanoréacteur chimique*.

La génération d'ensembles supramoléculaires organisés de molécules réactives ouvre de nouvelles perspectives à la mise au point de réactions efficaces et sélectives.

J.-M. L.

SÉMINAIRES

À Paris :

— Jean-Marie BASSET (Ecole Supérieure Chimie-Physique-Electronique de Lyon), *La catalyse hétérogène : une vision moléculaire* (17 janvier 2002)

— Thomas ZEMB (Service de Chimie Moléculaire C.E.A., Saclay), *Colloïdes catanioniques cristallisés ultrarigides* (1^{er} février 2002).

— Daniel SCHERMAN (CNRS UMR 7001 — CNRS-ENSCP/AVENTIS), *Vecteurs chimiques et physiques d'ADN pour la thérapie génique* (14 février 2002).

À Strasbourg :

— Frank RIDDELL (Université de St Andrews), *Some Applications of NMR In Chemistry* (20 juillet 2001).

— Pierre LUTZ (Institut Charles Sadron, Strasbourg), *Poly(ethylene oxide) and Related Structures : Well Suited Species for Supramolecular Assembling ?* (9 octobre 2001).

— Jonathan R. NITSCHKE (University of California, Berkeley, ISIS, ULP Strasbourg), *Zirconocene-Coupling Routes to Functionalized Macrocycles* (17 décembre 2001).

— Konstantina FYLAKTAKIDOU (The Scripps Research Institute, La Jolla, ISIS, ULP Strasbourg), *Total Synthesis of Everninomicin 13*, 384-1 (15 janvier 2002).

— Lindsay UPPADINE (Oxford University, ISIS, ULP Strasbourg), *Ruthenium (II) and Rhenium (I) Bipyridine Receptors for the Recognition of Anions and Ion Pairs* (5 février 2002).

— Ibon ODRIOZOLA (Universidad del Pais Vasco, ISIS, ULP Strasbourg), *Camphor-Based Methyl and Ethyl Ketones in Asymmetric Aldol, Mannich and Michael-Type Additions* (12 février 2002).

— Nicolas GIUSEPPONE (The Scripps Research Institute, ISIS, ULP Strasbourg), *Vers une synthèse totale des diazonamides A et B* (19 février 2002).

— Bart JAN RAVOO (University College Dublin), *Supramolecular Assembly of Cyclodextrins in Water* (25 février 2002).

— Paolo SAMORI (Humboldt University Berlin), *Exploring Properties of Single Molecules and of Supramolecular Architectures by Scanning Probe Microscopies* (18 mars 2002).

— Giovanna GHIRLANDA (University of Pennsylvania, Philadelphia) *Design of symmetric proteins : Towards structure and function* (19 mars 2002).

— Hisakazu MIYAMOTO (Ehime University, Matsuyama, ISIS, ULP Strasbourg), *1. Photoreactions of Amides in the Solid State ; 2. Synthesis of Pyridine-Naphthyridine Oligoamides* (27 mars 2002).

— Thomas SURREY (EMBL, Heidelberg), *Self-Organization of Microtubules and Molecular Motors* (18 avril 2002).

— Maxwell J. CROSSLEY (The University of Sydney), *Complementary and Self-Recognition of Metallo-Bis-Porphyrins : Towards an « Artificial Genetic Code »* (28 mai 2002).

— Tadahito NOBORI (Mitsui Chemicals, Inc., ISIS, ULP Strasbourg), *Development of Novel Non-Metallic Catalysts in Industrial Applications* (3 juin 2002).

RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE

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

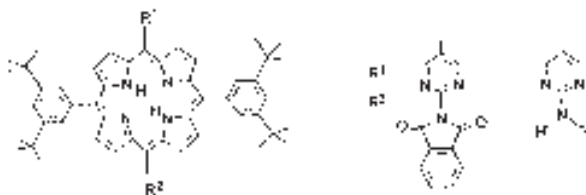
I. — Dispositifs moléculaires et supramoléculaires

1) Dispositifs électroniques

Les travaux sur ce sujet sont effectués dans l'antenne du laboratoire de Strasbourg à l'Institut de Nanotechnologie (INT), FZK, à Karlsruhe par Marcel MAYOR et Mario RUBEN. Ils portent sur l'électronique moléculaire et supramoléculaire et concernent notamment l'étude des propriétés physiques de molécules conjuguées.

2) Dispositifs optiques

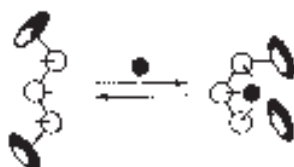
Le greffage de groupes de reconnaissance sur des porphyrines permet de les organiser en une architecture déterminée présentant des propriétés optiques particulières (S. BALABAN, M. LINKE-SCHAETZEL, INT, FZK, en collaboration avec R. GODARD, MPI, Mülheim).



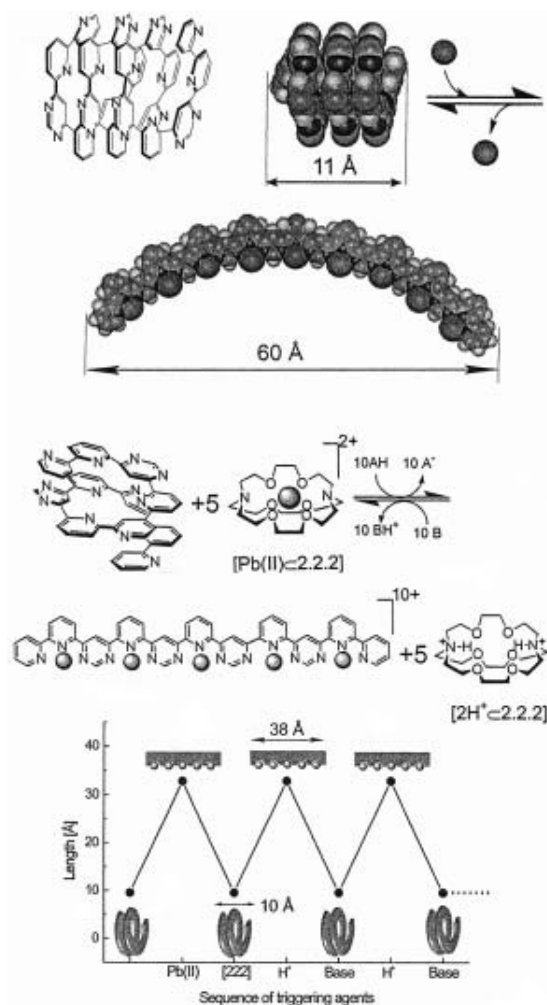
3) Dispositifs dynamiques

Les dispositifs dynamiques sont des systèmes effectuant des changements réversibles de forme induits par des effecteurs externes. Ils représentent des processus mécaniques donnant lieu à des mouvements moléculaires par commutation entre plusieurs formes.

Ainsi, trois états différents peuvent en principe être obtenus à partir de molécules contenant des sites de complexation d'ions métalliques, suivant l'occupation de ces sites. Des résultats dans ce sens ont été obtenus à l'aide de molécules oligohétérocycliques (A. PETITJEAN).



Un processus mécanique moléculaire très intéressant a pu être réalisé à l'aide des molécules polyhétérocycliques enroulées en hélice obtenues précédemment. Il met en œuvre un mouvement réversible d'extension/contraction fondé sur la commutation entre la forme hélicoïdale et la forme en extension résultant de la fixation d'ions métalliques sur les sites de coordination. On produit ainsi un mouvement de très grande amplitude entre deux formes ayant respectivement 11 Å

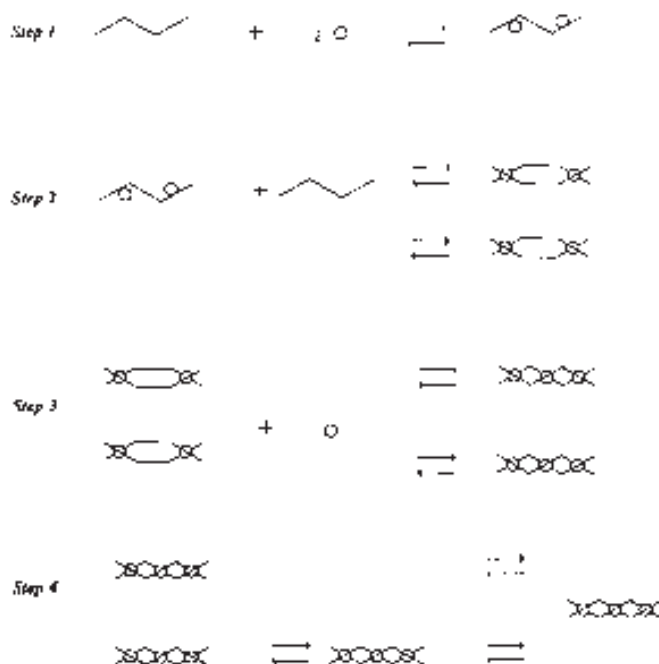


et 60 Å de longueur, la commutation étant assurée par la libération et la complexation réversibles d'ions plomb(II) résultant de la dissociation et la formation de cryptates de plomb, induites par des cycles de protonation. C'est en quelque sorte la neutralisation acide/base qui fournit l'énergie nécessaire à ces mouvements (1).

II. — Autoorganisation de systèmes inorganiques

1) Hélicates

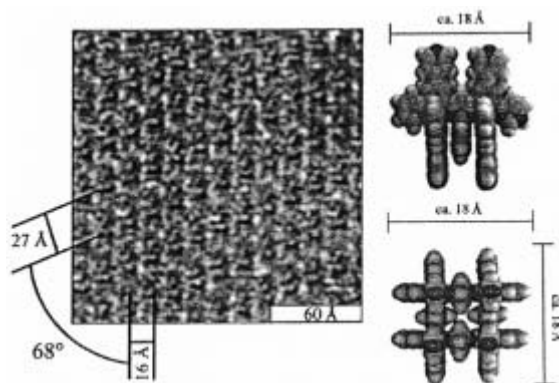
L'étude détaillée des propriétés cinétiques et thermodynamiques de la formation d'un hélicate trinuécléaire du cuivre (I) permet d'analyser le mécanisme d'auto-assemblage et de proposer un processus en quatre étapes, représentées schématiquement ci-après, pour l'édification progressive de la structure en double hélice (2).



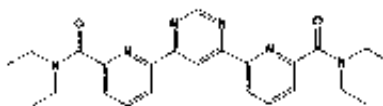
2) Superstructures en « grille » [2 × 2]

Les travaux sur la formation et les propriétés de grilles tétranucléaires [2 × 2] ont été poursuivis dans plusieurs directions :

— caractérisation du ligand et des grilles [2 × 2] de Zn(II) et de Co(II) par microscopie à effet tunnel (STM) (3) ;



— synthèse de ligands à pont « hydrazone » et formation de grilles $[2 \times 2]$, G. BLASEN, J. NITSCHKE, M. RUBEN) ;



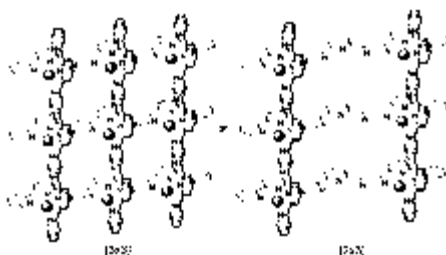
— synthèse et propriétés complexantes de ligands modifiés (P. BAXTER, V. PATRONIAK, L. UPPADINE) ;

— propriétés optiques et magnétiques des grilles Fe^{II}_4 ; effet de la déprotonation des ligands « hydrazone » (J. NITSCHKE, M. RUBEN, L. UPPADINE) ;

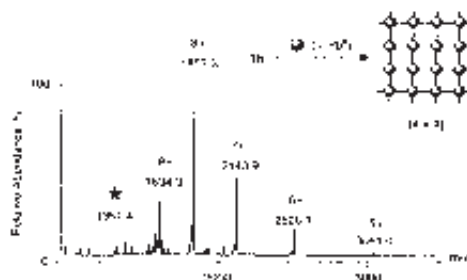
— un système combinatoire dynamique de formation réversible de ligands à deux sites de complexation, de nature soit bidentate soit tridentate, est en cours d'exploration dans le but de mettre au point un processus d'autoassemblage et d'autoélection du ligand optimal pour un ion métallique de géométrie de coordination donnée (J. NITSCHKE).

3) Superstructures à haute nucléarité

Après de multiples essais, les conditions d'autoassemblage de grilles $[2 \times 3]$ et $[3 \times 3]$ contenant respectivement 6 et 9 ions de métaux de transition ont pu être mises au point. Les complexes obtenus ont été caractérisés par diverses méthodes physiques (E. BREUNING, en collaboration avec E. WEGELIUS et K. RISSANEN, Université de Jyväskylä).



Une étude détaillée de grilles multinucléaires $[2 \times 2]$, $[2 \times 3]$ et $[4 \times 4]$ a été effectuée par spectrométrie de masse « electrospray », ESMS (4).

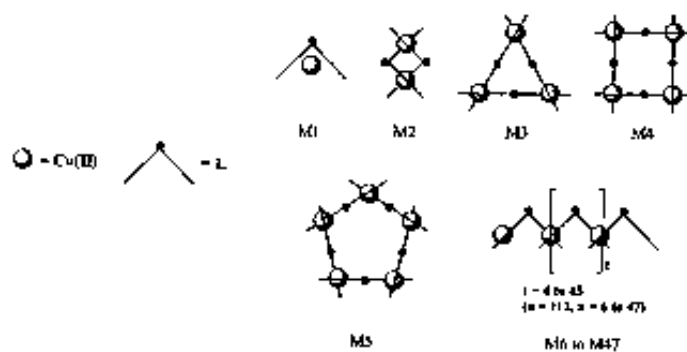


La complexation progressive de ligands oligoterpyridine a permis de mettre en évidence la formation d'une succession d'architectures métallo-supramoléculaires, comprenant en particulier des espèces en double hélice, en grille et en râtelier. Les modifications géométriques correspondantes entre le ligand libre hélicoïdal et les complexes font de ces systèmes des dispositifs dynamiques mécaniques (voir ci-dessus ; M. BARBOIU).

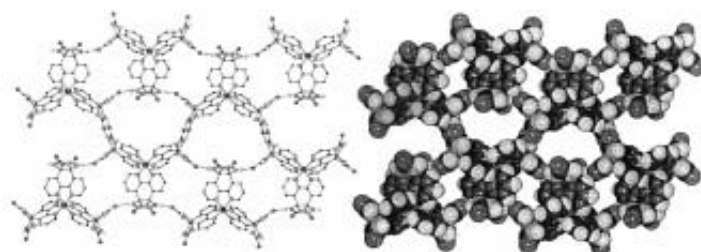
Ces études sont poursuivies à l'aide de ligands incorporant des ponts « hydrazone » beaucoup plus faciles à synthétiser et susceptibles de présenter une double dynamique à la fois de constitution et de mouvement ; les résultats déjà obtenus établissent la validité de cette approche (M. STADLER).

Des assemblées polymétalliques de deux types ont été étudiées :

— des polymères de coordination de haut poids moléculaire (atteignant des masses de 32 900 Da) entre un ligand à deux sites de complexation et des ions Cu(II) ont été caractérisés par ESMS (5) ;



— des réseaux cristallins à pores nanométriques sont formés à partir d'un complexe du fer (II) avec un ligand bipyridine portant des sites formant un ensemble étendu de liaisons hydrogène (6).



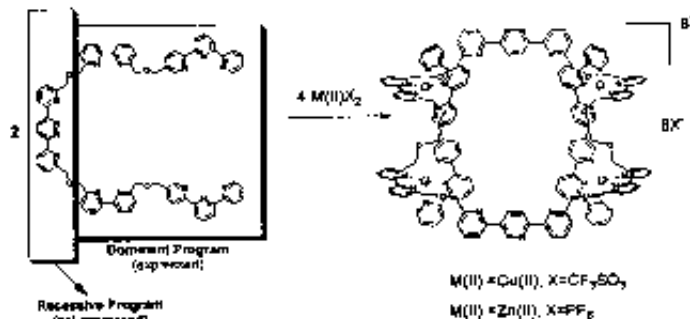
Des ligands linéaires et cycliques contenant des jonctions à liaisons triples sont à l'étude (P. BAXTER).

4) Autoassemblage à sous-programmes multiples

La mise en œuvre de deux sous-programmes dans des processus d'autoassemblage métallo-supramoléculaires a été poursuivie dans deux directions :

— la génération d'hélicates doubles différents à partir d'un même ligand à trois sites et d'ensemble d'ions différents (A. MARQUIS) ;

— le comportement dominant/récessif dans l'expression de l'information moléculaire d'un ligand à deux sous-unités, conduisant à des architectures coordinativement insaturées (7).



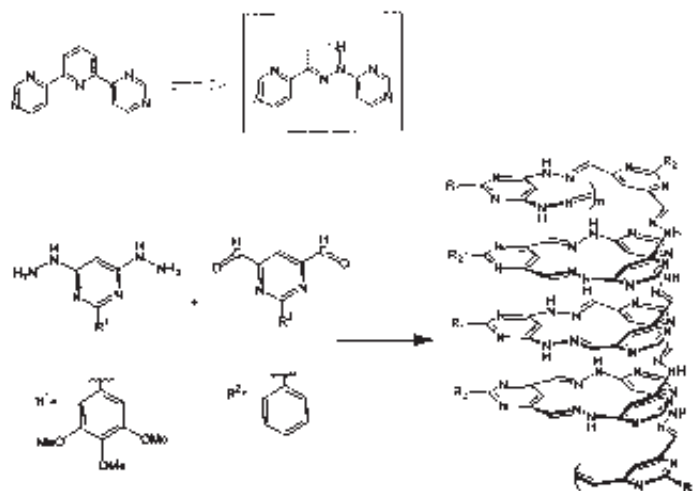
Une revue sur l'autoassemblage programmé d'architectures métallo-supramoléculaires a été publiée (8).

III. — Autoorganisation de systèmes organiques

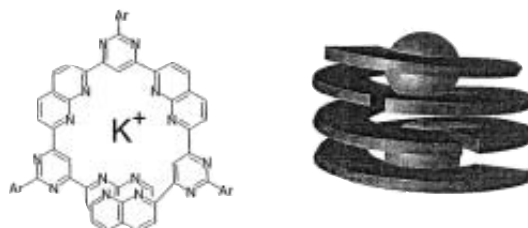
1) Autoorganisation de chaînes polyhétérocycliques

Des polymères hélicoïdaux de haut poids moléculaire ont été obtenus par polycondensation d'un monomère pyrimidine (bis-hydrazine) avec un monomère pyrimidine dialdéhyde, conduisant à la formation de groupes « hydrazone » isomorphes de cycles « pyridine ». La chaîne à séquences répétitives (pyrimidine-hydrazone) s'autoorganise en polymère hélicoïdal. Ces résultats donnent un accès très facile

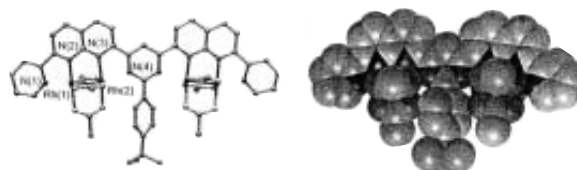
à tout un ensemble de dérivés fonctionnalisés très intéressants s'appuyant sur un motif hélicoïdal (J.-L. SCHMITT).



Les chaînes à séquences (naphthyridine-pyrimidine) obtenues précédemment forment des structures hélicoïdales capables de complexer des cations métalliques et de s'associer ensuite en assemblées polymoléculaires (9).



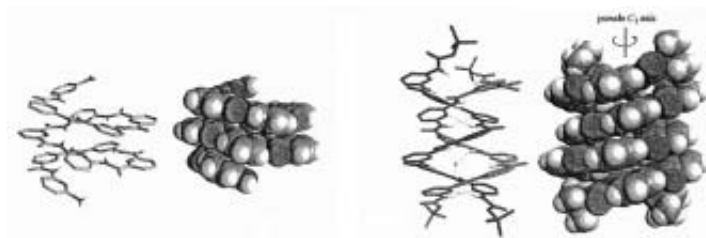
Ces mêmes ligands forment des complexes incorporant deux (10) ou plusieurs groupements dirhodium ou diruthénium (A. PETITJEAN).



2) Autoorganisation de brins moléculaires polyamides hétérocycliques

Tout comme le motif (pyridine-pyrimidine), le groupe pyridine-dicarboxamide est un « codon d'hélicité », mettant en œuvre des liaisons hydrogène pour induire l'autoorganisation de chaînes oligopyridine-dicarboxamides en une architecture hélicoïdale. Suivant la nature des groupes portés par la chaîne et les conditions,

on observe la formation soit d'hélices simples (11) ou d'hélices doubles (12) particulièrement intéressantes, et dont l'existence dépend d'un équilibre fin entre interactions au sein d'un même brin et entre deux brins différents.



L'introduction de groupes diaminonaphtyridine dans ces chaînes s'est révélée particulièrement difficile du fait du manque de réactivité de ces fonctions amine (H. MIYAMOTO).

Le remplacement des groupes pyridines par des groupes pyrimidines doit conduire à un retournement des fonctions carboxamides et à la formation d'une conformation hélicoïdale ayant les groupes carbonyles dirigés vers l'intérieur. De telles espèces pourraient fonctionner comme éléments de canaux ioniques (I. ODRIOZOLA).

3) Matériaux dynamiques moléculaires et supramoléculaires

a) Polymères supramoléculaires

L'étude détaillée de la nature et des propriétés de polymères supramoléculaires résultant de la polyassociation d'un monomère bis-cyanurate et d'un monomère bis-dicarboxamido-pyridine a été publié (13).

La synthèse de monomères du même type mais contenant une liaison covalente réversible, entre les deux groupes de reconnaissance moléculaire, a été entreprise. Ces composés devraient permettre la mise au point de systèmes polymériques à « double dynamique », moléculaire d'une part au sein des monomères, supramoléculaire d'autre part par association des groupes complémentaires (E. KOLOMIETS).

La synthèse de dérivés des unités Janus complémentaires cyanuriques et triaminotriazine, portant des chaînes latérales flexibles, a été entreprise dans le but d'obtenir des rubans polymériques supramoléculaires (T. NOBORI).

b) Dynamères : Polymères covalents réversibles

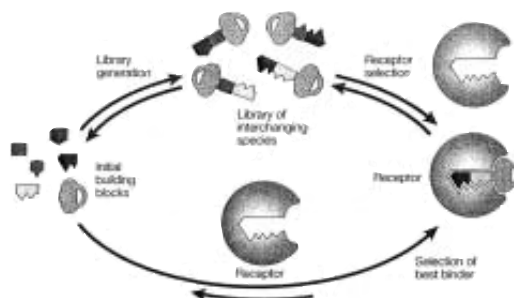
La polycondensation de monomères par des réactions conduisant à des liaisons covalentes réversibles doit fournir des polymères susceptibles d'être dépolymérisés et repolymérisés à volonté, avec ou non incorporation de nouveaux monomères. Tout comme les polymères supramoléculaires, ces polymères covalents réversibles sont donc des matériaux dynamiques et combinatoires, que l'on peut nommer « dynamères » de type moléculaire. Ce concept a été mis en œuvre dans

la génération de polymères polyimines et polyhydrazones incorporant différents monomères. La nature dynamique et combinatoire a été démontrée par l'incorporation et la décorporation de monomères différents de ceux formant la chaîne initiale (W. SKENE).

La synthèse d'unités fluorényles et bisphénol-A susceptibles d'être introduites dans des dynamères a été entreprise (N. GIUSEPPONE ; T. NOBORI).

IV. — Chimie combinatoire dynamique

Les principes et les applications de la chimie combinatoire dynamique (CCD) et des bibliothèques combinatoires virtuelles ont été présentés dans des articles de revue (14, 15) concernant en particulier la découverte de nouveaux composés biologiquement actifs et de médicaments (15).



Les travaux dans ce domaine se sont développés suivant plusieurs directions :

- la génération et la mise en œuvre d'une bibliothèque combinatoire dynamique (BCD) pour la découverte d'inhibiteur d'une protéine kinase, une classe d'enzyme spécialement importante du fait de leur rôle biologique très vaste (T. BUNYAPAIBOONSRI, O. RAMSTRÖM, en collaboration avec J. HAIECH et H. RAMSTRÖM) ; la possibilité d'une extension possible à diverses kinases est envisagée (M. DI MARZO) ;

- la mise au point d'une BCD dirigée vers les galectines (O. RAMSTRÖM, en collaboration avec le laboratoire H.-J. GABIUS, Université de Munich) ;

- l'extension de l'ensemble de composants d'une BCD d'acides aminés et d'autres groupements d'intérêt biologique, en particulier en vue de l'exploration des possibilités d'inhibition des interactions protéine-protéine (S. LOHMANN) ;

- la poursuite de la synthèse des dérivés de nucléosides nécessaires à la formation d'acides nucléiques dynamiques (D. HICKMAN) ;

- la synthèse de supports peptidiques pour la décoration dynamique par fixation latérale de résidus dérivés des nucléosides et des acides aminés (S. NAMPALLY) ;

- la continuation de la mise au point d'une BCD à deux niveaux mettant en jeu deux différents types de réactions réversibles (T. BUNYAPAIBOONSRI)

— l'application des principes de la CCD aux matériaux s'est développée dans le cadre des travaux sur les polymères supramoléculaires et des dynamères décrits ci-dessus.

— l'étude des effecteurs de la régulation de la fixation d'oxygène par l'hémoglobine a permis d'identifier et de caractériser des composés actifs *in vitro* et *in vivo* (K. FYLAKTAKIDOU).

V.— *Chimie dynamique constitutionnelle*

La chimie combinatoire dynamique (CCD) peut être considérée comme une expression particulière, de type combinatoire, d'un domaine plus général la chimie dynamique constitutionnelle (CDC). Celle-ci concerne l'ensemble des édifices (fonctionnels) moléculaires et supramoléculaires capables de se construire et de se déconstruire de manière réversible dans des conditions déterminées et, de ce fait, susceptibles d'incorporer, d'expulser ou d'échanger des composants. Les architectures supramoléculaires sont dynamiques par nature, de par la nature non-covalente des interactions entre leurs composants, alors que les édifices moléculaires deviennent dynamiques s'ils contiennent des liaisons covalentes réversibles.

Cette plasticité conduit à la génération de diversité moléculaire et supramoléculaire, laquelle permet la mise en œuvre d'une sélection des composants sous la pression de facteurs internes (liés aux propriétés de l'édifice) ou de facteurs externes physiques (température, pression, etc.) ou chimiques (substances présentes dans l'environnement). Il en résulte la possibilité pour ces systèmes chimiques de s'adapter, et éventuellement d'évoluer, si les caractères acquis sont conservés et transmis.

La prise en compte et la mise en œuvre de processus de sélection, en plus de ceux de programmation intentionnelle, dans l'autoorganisation des systèmes chimiques, implique un profond changement de regard sur la nature de l'objet chimique qui de statique devient dynamique, et introduit une vision darwinienne en chimie. Ces concepts ont été présentés dans le cadre d'une réflexion sur les perspectives de la chimie supramoléculaire vers l'autoorganisation et la matière complexe (16, 17).

Des articles généraux ont été publiés sur la chimie supramoléculaire (18, 19) et ses rapports avec l'autoorganisation (20), ainsi que sur les relations entre chimie et littérature dans le cadre de l'œuvre de Primo LÉVI (21).

PUBLICATIONS

1. M. BARBOIU, J.-M. LEHN, *Dynamic chemical devices : Modulation of contraction/extension molecular motion by coupled-ion binding/pH change-induced structural switching* (Proc. Nat. Acad. Sci., 99, 5201-5206, 2002).

2. N. FATIN-ROUGE, S. BLANC, A. PFEIL, A. RIGALT, A.-M. ALBRECHT-GARY, J.-M. LEHN, *Self-Assembly of Tricuprous Double Helicates : Thermodynamics, Kinetics, and Mechanism* (Helv. Chim. Acta, 84, 1694-1711, 2001).
3. U. ZIENER, J.-M. LEHN, A. MOURAN, M. MÖLLER, *Supramolecular Assemblies of a Bis(terpyridine) Ligand and of its [2 × 2] Grid-type Zn^{II} and Co^{II} Complexes on Highly Ordered Pyrolytic Graphite* (Chem. Eur. J., 8, 951-957, 2002).
4. H. NIERENGARTEN, E. LEIZE, E. BREUNING, A. GARCIA, F. ROMERO-SALGUERO, J. ROJO, J.-M. LEHN, A. VAN DORSSELAER, *Characterization of multimetallic grid-type complexes by electrospray mass spectrometry* (J. Mass. Spectrom., 37, 56-62, 2001).
5. H. NIERENGARTEN, J. ROJO, E. LEIZE, J.-M. LEHN, A. VAN DORSSELAER, *High Molecular Weight CuII Coordination Polymers and Their Characterisation by Electrospray Mass Spectrometry (ESMS)* (Eur. J. Inorg. Chem., 573-579, 2002).
6. D. G. KURTH, K. M. FROMM, J.-M. LEHN, *Hydrogen-Bonding and Metal-Ion-Mediated Self-Assembly of a Nanoporous Crystal Lattice* (Eur. J. Inorg. Chem., 1523-1526, 2001).
7. D. P. FUNERIU, K. RISANEN, J.-M. LEHN, *Dominant/recessive behavior in the expression of molecular information : Self-assembly of inorganic macrocyclic architectures containing coordinatively unsaturated ligands* (Proc. Nat. Acad. Sci., 98, 10546-10551, 2001).
8. V. G. MACHADO, P. N. W. BAXTER, J.-M. LEHN, *Self-Assembly in Self-Organized Inorganic Systems : A View of Programmed Metallosupramolecular Architectures* (J. Braz. Chem. Soc., 12, 431-462, 2001).
9. A. PETITJEAN, L. A. CUCCIA, J.-M. LEHN, H. NIERENGARTEN, M. SCHMUTZ *Cation-Promoted Hierarchical Formation of Supramolecular Assemblies of Self-Organized Helical Molecular Components* (Angew. Chem. Intern. Ed., 41, 1195-1198, 2002).
10. A. PETITJEAN, J.-M. LEHN, R. G. KHOURY, A. DE CIAN, N. KYRITSAKAS, *Synthesis, Characterization and Properties of a Crescent-Shaped Tetranuclear Bis-Dirhodium Complex* (C. R. Acad. Sci. Chimie, 5, 337-340, 2002).
11. V. BERL, I. HUC, R. G. KHOURY, J.-M. LEHN, *Helical Molecular programming : Folding of Oligopyridine-dicarboxamides into Molecular Single Helices* (Chem. Eur. J., 7, 2798-2809, 2001).
12. V. BERL, I. HUC, R. G. KHOURY, J.-M. LEHN, *Helical Molecular Programming : Supramolecular Double Helices by Dimerization of Helical Oligopyridine-dicarboxamide Strands* (Chem. Eur. J., 7, 2810-2820, 2001).
13. V. BERL, M. SCHMUTZ, M. J. KRISCHE, R. G. KHOURY, J.-M. LEHN, *Supramolecular Polymers Generated from Heterocomplementary Monomers Linked through Multiple Hydrogen-Bonding Arrays-Formation, Characterization, and Properties* (Chem. Eur. J., 7, 1227-1244, 2000).

14. J.-M. LEHN, *Dynamic Combinatorial Chemistry and Virtual Combinatorial Libraries* in « *Essays in Contemporary Chemistry, From Molecular Structure towards Biology* », G. Quinkert, M. V. Kisakürek (Eds.) (Verlag Helvetica Chimica Acta, 307-326, 2002).
15. O. RAMSTRÖM, J.-M. LEHN, *Drug Discovery by Dynamic Combinatorial Libraries* (Nature Reviews, 1, 26-36, 2002).
16. J.-M. LEHN, *Towards Self-Organization and Complex Matter*, (Science, 295, 2400-2403, 2002).
17. J.-M. LEHN, *Toward complex matter : Supramolecular chemistry and self-organization* (Proc. Nat. Acad. Sci., 99, 4563-4768, 2002).
18. B. DIETRICH, J.-M. LEHN, *La chimie supramoléculaire* in « La Chimie Nouvelle » (La Jaune et la Rouge, 26-29, février 2002).
19. J.-M. LEHN, *Supramolecular Chemistry* in the McGraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology, 9th Ed., 2002).
20. H. THIS, J.-M. LEHN, *Chimie supramoléculaire et auto-organisation* (Pour la Science, N° 290, 80-85, 2001).
21. J.-M. LEHN, in *Primo Levi, le double lien*, Ramsay, (p. 296-325, 2002).

BREVET

J.-M. LEHN, W. SKENE, *Dynamers : Polymeric Materials Exhibiting Reversible Component Exchange*, dépôt provisoire le 28 juin 2002.

THÈSE

Thèse de doctorat de l'Université Louis Pasteur

— Esther BREUNING, *Auto-assemblage séquentiel d'architectures inorganiques en grille*, (21 septembre 2001).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— International Conference on Materials for Advanced Technologies (ICMAT 2001), Singapour, 2 juillet 2001 (vidéoconférence), *Towards Programmed Supramolecular Materials* ; 3 juillet 2001 (vidéoconférence) Public Lecture : *From Matter to Life : Chemistry ? !*

— IUPAC 2001 World Chemistry Congress, Brisbane, 6 juillet 2001 (téléconférence), *Towards Programmed Supramolecular Materials*.

— EMBO Workshop on Signal Transduction-Mediated Regulation of Nuclear Transport, Strasbourg, 13 août 2001, *Bioorganic Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— Slovenian Academy of Sciences and Arts, Ljubljana, 29 août 2001, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— Adriatico Research Conference on Interaction and Assembly of Biomolecules, Trieste, 31 août 2001, *Supramolecular Engineering through Programmed Self-Organization*.

— Polymers in the Third Millennium, Université de Montpellier, 3 septembre 2001, *Supramolecular Polymer Chemistry*.

— XXVIII^e Forum des Jeunes Chercheurs, Strasbourg, 6 septembre 2001, *La Chimie Supramoléculaire — Quelques Contributions aux Sciences de la Vie*.

— European Conference on Molecular Electronics, Rolduc, 15 septembre 2001, *Functional Supramolecular Devices by Self-Organization*.

— Van't Hoff Centennial Symposium, Amsterdam, 1^{er} octobre 2001, *From Molecular to Supramolecular Chemistry*.

— Seoul Science High School, 15 octobre 2001, *From Matter to Life : Chemistry ? !*

— Seoul National University, 16 octobre 2001, *Perspectives in Supramolecular Chemistry : Towards Programmed Chemical Systems* ; 17 octobre 2001 : Seo Nam Lecture : *From Matter to Life : Chemistry ? ! From Molecular to Supramolecular Chemistry*.

— Peking University, Beijing, 18 octobre 2001, *From Matter to Life : Chemistry ? !*

— Tsinghua University, Beijing, 19 octobre 2001, 1) *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Towards Self-Organization* ; 2) *Programmed Supramolecular Systems — At the Interface with Life Sciences and Materials Sciences*.

— Xiangshan Science Conference on Functional Supramolecular Systems, Beijing, 19 octobre 2001, *Towards Programmed and Adaptive Supramolecular Systems*.

— University of Wuhan, 26 octobre 2001, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.

— Zhejiang University, Hangzhou, 27 octobre 2001, *Supramolecular Chemistry : Scopes and Perspectives*.

— International Workshop on Functional Supramolecular System, Zhejiang University, Hangzhou, 28 octobre 2001, *From Supramolecular Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

- Shanghai Jiaotong University, 30 octobre 2001, *From Matter to Life : Chemistry ? !*
- Shanghai Jiao Tong University, 31 octobre 2001, *From Matter to Life : Chemistry ? ! ; From Molecular Recognition Towards Self-Organization.*
- Symposium on Structure Forming Processes in Supramolecular Chemistry, Kinetics and Thermodynamics, Centre Scientifique de l'Académie Polonaise des Sciences, Paris, 9 novembre 2001, *Supramolecular Structure Formation by Self-Organization.*
- SAFIN 2001, Self-Assembled Fibrillar Networks, Autrans, 25 novembre 2001, *Structural Coding of Molecular and Supramolecular Self-Organization.*
- Nobel Jubilee Symposium, Frontiers of Molecular Sciences, Friiberghs Manor, Örsundsbro, 4-6 décembre 2001, *Steps towards Complex Matter : Information, Self-Organization and Adaptation in Molecular and Supramolecular Systems.*
- Kungl Tekniska Högskolan, Stockholm, 7 décembre 2001, *Self-Organization of Functional Supramolecular Nanodevices.*
- Colloque Nanobiotechnologies, « Applications et Perspectives », Maison de la Chimie, Paris, 20 décembre 2001, *Génération de Nanostructures par Autoorganisation.*
- Ecole Nationale de Chimie, Physique, Biologie, Paris, 20 décembre 2001, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !.*
- 5th International Symposium on Polymer Therapeutics, From Laboratory to Clinical Practice, Cardiff University, 4 janvier 2002, *From Self-Organisation towards Dynamic Combinatorial Supramolecular Materials.*
- Knud Lind Larsen Symposium on Target Molecules — Design, Optimisation and Production, Copenhagen, 26 janvier 2002, *Self-Optimizing Target Molecules : From Supramolecular Self-Organisation to Dynamic Combinatorial Chemistry.*
- 37th Winter Seminar on Biophysical Chemistry, Molecular Biology and Cybernetics of Cell Functions, Klosters, 29 janvier 2002, *From Supramolecular Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry.*
- International Symposium, IOCD Working Group on Plant Chemistry : Chemistry and Pharmacology of Plants used in African Traditional Medicine, Bamako, 6-8 mars 2002, *Allocution d'ouverture.*
- Université Cheikh Anta Diop, Dakar, 9 mars 2002, *De la Matière à la Vie : La Chimie ? !*
- First Institut Pasteur Colloquium on Biological Sciences in the 21st Century, From the Operon, mRNA and Allostery to Integrative Biology, Institut Pasteur, Paris, 20 mars 2002, *Molecular Recognition and Self-Organization.*
- Spring Meeting 2002, Perspectives in Supramolecular Chemistry, Université de Genève, 21 mars 2002, *Supramolecular Self-Organization — Design and Selection.*

— 2nd Bristol Synthesis Meeting 2002, Royal Society of Chemistry, Bristol, 25 mars 2002, *From Supramolecular Self-Organisation to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— Iberdrola Lecture, Universidad de Valladolid, 15 avril 2002, *Self-Organization of Functional Supramolecular Materials and Nanostructures*.

— 25^e Anniversaire de la Fondation de la Fédération Patronale de l'Industrie Chimique Espagnole (FEIQUE), Madrid, 16 avril 2002, *Chemistry : From Matter to Life*.

— The English-Speaking Union Strasbourg, 18 avril 2002, *Matter to Life : Chemistry ? !*

— CIS bio International Symposium, Interactions Between Biomolecules : From Chemistry to Biological Targets, Nîmes, 26 avril 2002, *Bioorganic Supramolecular Chemistry : Some Contributions to Life Sciences*.

— Chemistry Department, University College Cork, 17 mai 2002, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition towards Self-Organization*.

— National University of Ireland, Galway, 20 mai 2002, *Supramolecular Chemistry from Molecular Recognition to Self-Organisation*.

— Inaugural Visiting Professor Lectures, Centre for Synthesis and Chemical Biology, University College Dublin, 21 mai 2002, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*.

— Fifth International Symposium on Functional p-Electron Systems, Ulm, 1^{er} juin 2002, *Self-Organization of Functional Architectures from Heteroaromatic Components*.

— Premières rencontres strasbourgeoises de Chimie des Métaux de Transition, Strasbourg, 7 juin 2002, *Autoorganisation de nanostructures fonctionnelles métallo-supramoléculaires*.

— 12th Brdička Lecture, J. Heyrovsky Institute of Physical Chemistry, Prague, 17 juin 2002, *Self-Organization of Supramolecular Nanodevices*.

— European Materials Research Society Spring Meeting, Strasbourg, 19 juin 2002, *Functional Supramolecular Materials*.

— Chemistry at Crossroads, Philipps-University of Marburg, 19 juin 2002, *Supramolecular Materials Science*.

— International NRW Graduate School of Chemistry, Universität Münster, 20 juin 2002, *Supramolecular Chemistry : From Molecular Recognition Toward Self-Organization*.

— Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz, 21 juin 2002, *Von Materie zum Leben : Chemie ? !*

— Congrès « Bio & Business 2002 », Heidelberg, 27 juin 2002, *Supramolekulare Chemie : Beiträge zur Biotechnologie*.

— 52nd Meeting of Nobel Prize Winners in Linday, 2 juillet 2002, *Self-Organization of Functional Supramolecular Systems*.

— Gordon Research Conference on Combinatorial Chemistry, Queen's College Oxford, 8 juillet 2002, *From Supramolecular Self-Organization to Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— International Congress on Membranes and Membrane Processes, Toulouse, 12 juillet 2002, *Membranes and Supramolecular Chemistry*.

Docteur Olof RAMSTRÖM

— 1st Symposium of the European Society for Combinatorial Sciences (Eurocombi-1), Budapest, Hongrie, 1-5 juillet 2001, *Dynamic Combinatorial Chemistry*.

— Pathology, Cell Biology, and Morphometry (BiopathII), Bruxelles, Belgique, 5-7 octobre 2001, *Searching for optimal ligands from dynamic combinatorial libraries*.

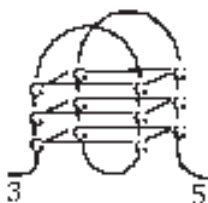
B) LABORATOIRE DE CHIMIE DES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES
(UPR 285 du CNRS, codirigée par J.-M. LEHN et J.-P. VIGNERON)
COLLÈGE DE FRANCE

I. — *Récepteurs moléculaires — Reconnaissance moléculaire*

1) *Interaction de dérivés hétéroaromatiques avec les acides nucléiques*

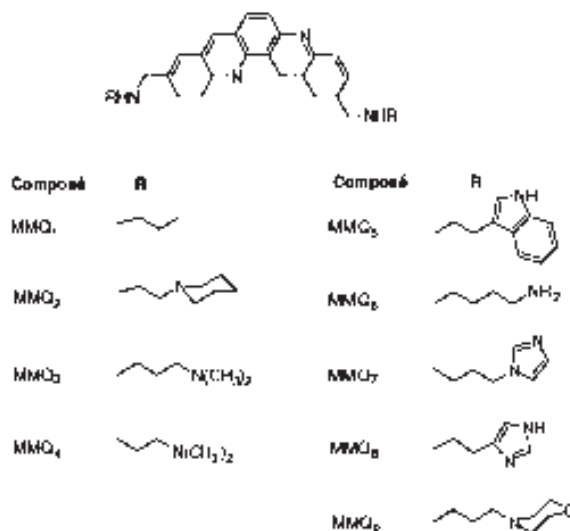
a) Reconnaissance de conformations d'ADN en quadruplexe

L'inhibition de la télomérase représente à l'heure actuelle un enjeu thérapeutique majeur en cancérologie. Il est établi que la structuration des extrémités simple brin des chromosomes (télomère) en une conformation quadruplexe provoque une inactivation de l'enzyme incapable de se fixer sur son site Adn. La recherche de petites molécules susceptibles de perturber la structure des télomères, et en particulier d'induire la formation de quadruplexes, est donc un axe privilégié vers la découverte de nouveaux principes actifs anticancéreux.



Structure en G-quadruplexe des extrémités télomériques

Les *meta*quinacridines disubstituées (**MMQ**) stabilisent fortement la conformation quadruple de l'oligonucléotide F21T dont la séquence [3'-A(GGGTTA)₃GGG-5'] mime les répétitions télomériques humaines. L'effet de stabilisation mesuré par dénaturation thermique témoigne d'une forte affinité des composés pour la structure G4 (+10°C ≤ Δ*T*_m ≤ +12°C), les **MMQ** figurent actuellement parmi les meilleurs ligands d'ADN quadruple. Des mesures de titration fluorimétriques ont montré la formation de complexes de stoechiométrie 2/1 (2 ligands pour un quadruple) de très grande stabilité ($K_{\text{assoc}} = 10^7 \text{ M}^{-1}$). Une dizaine d'analogues *meta*quinacridines ont été synthétisés et la plupart s'avèrent des inhibiteurs très efficaces de la télomérase (300nM ≥ CI₅₀ ≥ 29nM).

Analogues **MMQ** synthétisés

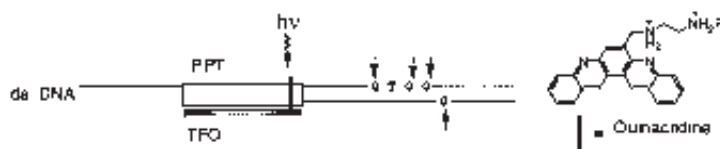
Par ailleurs une excellente corrélation a été établie entre l'activité stabilisatrice (Δ*T*_m) des **MMQ** et l'effet d'inhibition de la télomérase (CI₅₀), un résultat qui conforte la validité de la stratégie d'inhibition via la formation du quadruple. Les quinacridines sont considérées à l'heure actuelle comme des composés « leader » (22, 23) et ces travaux ont conduit à la prise d'un brevet (voir ci-dessous). Des modifications structurales portant sur la nature et le nombre des substituants de l'unité aromatique sont en cours afin d'optimiser leur activité (M.-P. TEULADE-FICHO, C. HOUNSO).

Le macrocycle cyclobisintercalant Bisacridine dont l'affinité pour les conformations d'ADN en boucle a été précédemment démontrée, est apparu comme un ligand sélectif de conformation G4. Bien que son activité anti-télomérase soit plus modeste que celle des **MMQ** elle reste significative (CI₅₀ = 0.75 μM). Ce composé se fixe également sur la structure quadruple formé par le brin C complémentaire (motif i) et empêche la renaturation en duplex de l'ADN télomérique (24).

Actuellement, d'autres méthodes d'investigations telles que SPR (plasmons de surface/ technique Biacore) et dialyse sont mises en œuvre pour étudier la sélectivité de ces composés vis-à-vis de différentes conformation d'ADN en collaboration avec J.-L. MERGNY, MNHN, Paris et C. BAILLY, Centre O. Lambret, Lille.

b) Photooxydation du génome de HIV par la série paraquinacridine

Les *paraquinacridines* monosubstituées **MPQ** possèdent deux propriétés remarquables : elles induisent des coupures de l'ADN par photooxydation et elles se fixent sélectivement sur les triplexes (voir travaux antérieurs). La combinaison de ces propriétés permet d'endommager sélectivement un site d'ADN. Cette activité a été démontrée sur une séquence issue de l'ADN proviral du virus HIV qui contient un site polypurine (PPT) et formant une triple hélice par hybridation d'un troisième brin de 16 nucléotides (TFO).



Cible ADN triple hélice et sites de coupures après irradiation de **MPQ**

Lorsque la cible ADN est irradiée en présence du composé **MPQ**₄ (R= piperidiny), les dommages provoqués présentent les caractéristiques suivantes :

- la coupure s'effectue uniquement lorsque le triplex est formé. Cette activité dite « triplex-spécifique » est en corrélation avec les effets stabilisants mesurés par dénaturation thermique ;
- le dommage est observé exclusivement sur les guanines situées à 18-20 Å de la zone triplex ;
- la coupure du squelette phosphodiester est directe et le rendement très élevé (40-60 %).

De nombreuses expériences complémentaires suggèrent l'existence d'un mécanisme de transfert d'électrons à distance entre l'état excité de la quinacridine et les guanines oxydées (25). Des études du mécanisme chimique de coupure sont également en projet.

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

Les macrocycles cyclobisintercalants ont une sélectivité de fixation pour les sites non appariés de l'ADN. Cette propriété est actuellement à l'étude sur des systèmes possédant des sites de mésappariements (mutation ponctuelles) et reconnus par des enzymes de la famille des N-méthyltransférases (M.-P. TEULADE-FICHOU, A. DAVID, en collaboration avec Pr. E. WEINHOLD, MPI, Aachen, Allemagne).

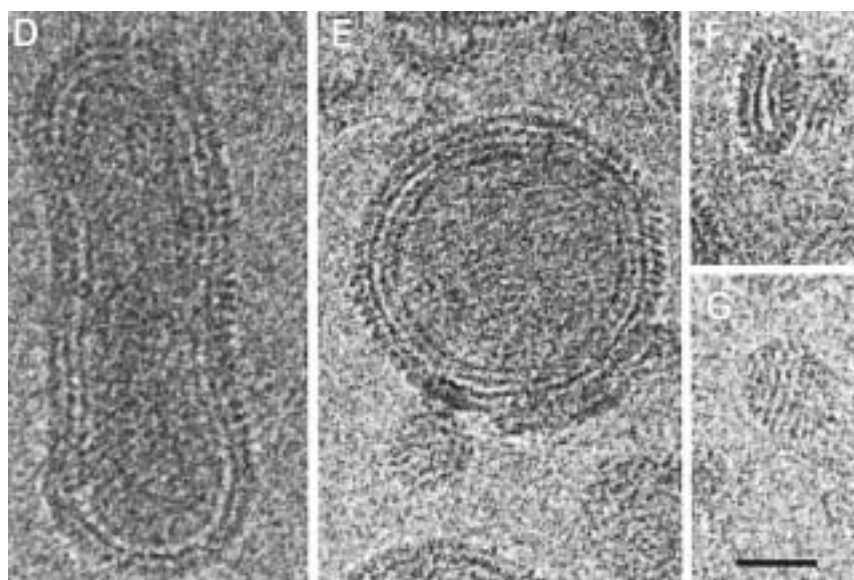
2) Réactivité et Catalyse supramoléculaires

En vue de leur emploi en catalyse supramoléculaire, l'examen du pouvoir réducteur du dérivé dihydro des composés monométhyle et diméthyle dihydro-acridinium macrocycliques, décrits précédemment, a été poursuivi. Parallèlement, une méthode de synthèse plus performante est à l'étude (M. DHAENENS, J.-P. VIGNERON).

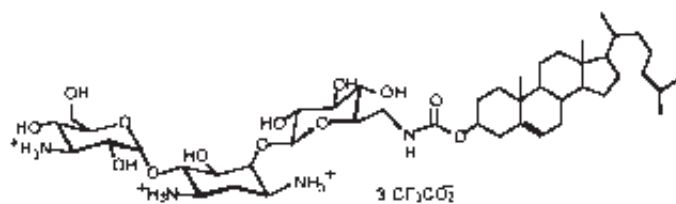
II. — Récepteurs polycationiques et transfert de gènes

Dans le but d'améliorer les performances du réactif BGTC, agent de transfection efficace décrit les années précédentes, nous avons terminé la mise au point de la synthèse de molécules acido-sensibles réunissant un dérivé stéroïde hydrophobe à une sous-unité polycationique hydrophile par une jonction de type hydrazone. L'hydrolyse intracellulaire de cette liaison, conduisant à une séparation du groupe cationique et du groupe lipophile, devrait faciliter la libération du plasmide. Ces produits sont actuellement préparés en quantité suffisante de façon à pouvoir étudier leur capacité à transfecter les cellules de mammifères (E. KAN, B. MARTIN, J.-P. VIGNERON).

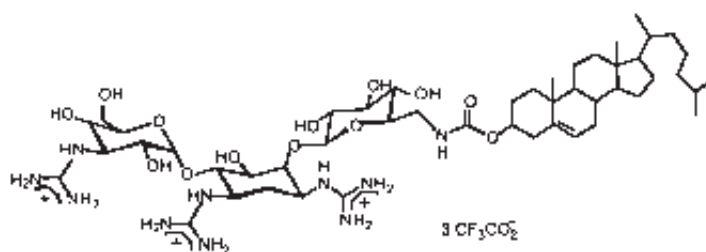
La transfection des voies respiratoires chez la souris *in vivo*, à l'aide de complexes BGTC/DOPE stabilisés, a été réalisée en collaboration avec le groupe de P. LEHN (Hôpital Robert Debré, Paris) et une équipe d'Aventis Pharma. Les propriétés colloïdales et les caractéristiques structurales des lipoplexes BGTC/DOPE/ADN stabilisés à l'aide de conjugués PEG munis d'une ancre hydrophobe ont été étudiées (26).



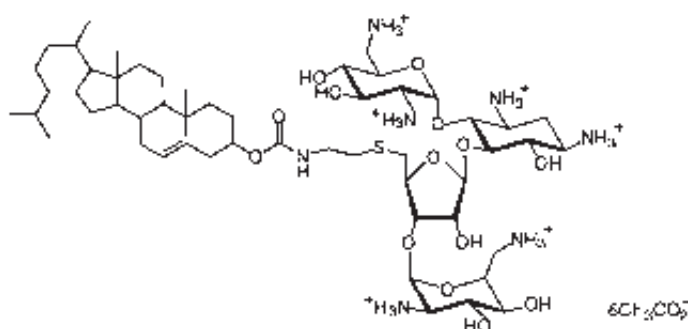
Nous avons aussi exploité la structure favorable de certains antibiotiques pour préparer, par une voie de synthèse mettant en jeu une série de réactions sélectives de protection et déprotection, une nouvelle famille de dérivés d'aminoglycosides :



KanaChol



TGKC



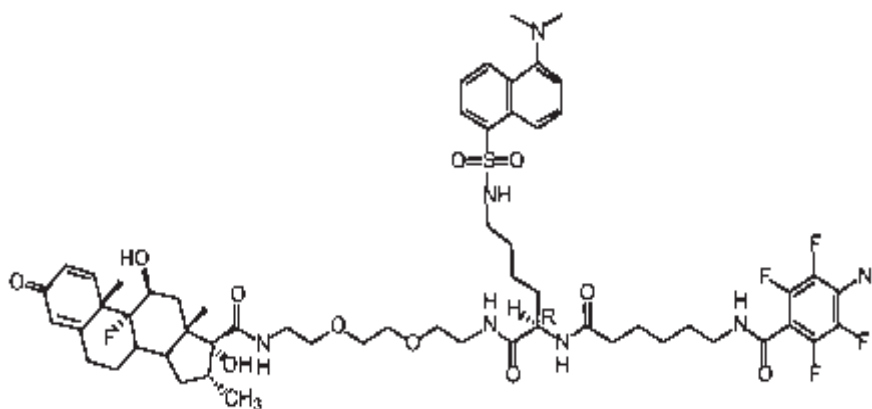
NeoChol

Il s'avère que les trois composés, KanaChol, TGKC et NeoChol, sont d'excellents agents transfectants, capables de transporter de larges fragments d'ADN dans le noyau d'une grande variété de lignées cellulaires de mammifères *in vitro*. Les lipoplexes obtenus à partir de KanaChol permettent aussi de transporter efficacement des gènes rapporteurs dans les cellules des voies respiratoires de la souris *in vivo*. L'évaluation biologique de ces composés est en cours, en collaboration avec

le groupe de P. LEHN (Hôpital Robert Debré, Paris), (M. SAINLOS, J.-P. VIGNERON). Une partie des résultats biologiques a été publiée (27).

Dans une stratégie visant à utiliser le récepteur glucocorticoïde pour faciliter le trafic intracellulaire des lipoplexes vers le noyau, nous avons préparé une molécule combinant trois sous-unités destinées :

- à son accrochage sur l'ADN grâce au groupe azoture,
- à la reconnaissance du récepteur glucocorticoïde par l'entité dexaméthasone,
- au suivi du trafic intracellulaire grâce au groupe dansyl fluorescent. Les possibilités offertes par cette molécule sont actuellement examinées (R. MÉRIC, M. SAINLOS, J.-P. VIGNERON).



Une revue faisant le point sur l'utilisation des lipides cationiques pour le transfert de gènes, utilisant les dérivés guanidinium-cholestérol comme exemple, a été publiée (28).

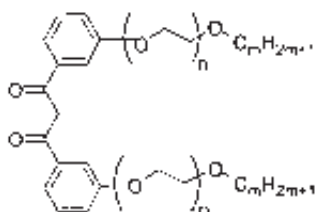
III. — Autoorganisation d'assemblées polymoléculaires

1) Reconnaissance moléculaire d'ions métalliques à l'interface d'une vésicule lipidique

L'interaction métal-ligand pourrait servir à connecter de façon contrôlée des vésicules fonctionnalisées par des ligands amphiphiles. Des dérivés d'une part de la β -dicétone et d'autre part de la terpyridine (terpy) ou de la bipyridine (bipy) ont été synthétisés à cette fin.

a) Ligands β -dicétone C_nE_mD

La synthèse des molécules amphiphiles β -dicétone (C_nE_mD avec $m = 16$, $n = 4$ ou 6 ; $m = 8$, $n = 4$) suivantes a été réalisée (J. BRIENNE).

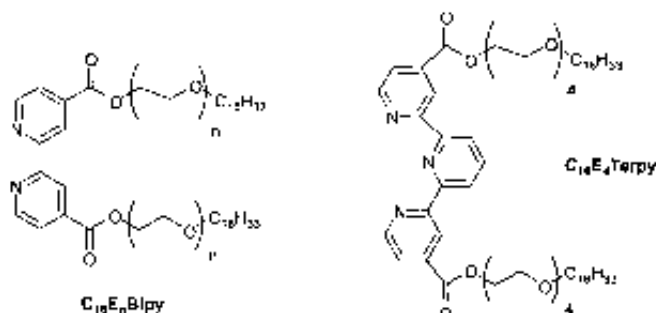


Le confinement de ces ligands dans la membrane influence la réaction de complexation suivant la stœchiométrie du complexe. En solution organique seul le complexe $\text{Eu}(\text{C}_{16}\text{E}_4\text{D})_2$ est fluorescent par transfert d'énergie du ligand vers le métal. A l'interface d'une membrane, la formation de ce complexe (1:2) au sein d'une seule membrane (*intra* membranaire) a été mise en évidence par fluorimétrie. La constante d'association est proportionnelle à la concentration surfacique en ligands $\text{C}_{16}\text{E}_4\text{D}$. A forte dilution du ligand dans la membrane, on observe une agrégation des vésicules en présence de $\text{Tb}(\text{III})$ par diffusion de la lumière et par microscopie électronique. Ceci suggère que la complexation entre deux ligands incorporés dans deux vésicules distinctes (*inter* vésiculaire) est possible.

La présence des ligands $\text{C}_{16}\text{E}_4\text{D}$ induit le passage des ions $\text{Eu}(\text{III})$ et $\text{Tb}(\text{III})$ à travers la membrane. L'encapsulation d'un ligand compétiteur, le dipicolinate (DPA), à l'intérieur des vésicules permet de suivre le passage des ions à l'intérieur de la vésicule par formation des complexes fluorescents $\text{Eu}(\text{DPA})_3$ ou $\text{Tb}(\text{DPA})_3$. Deux types de mécanisme sont envisageables pour ce transport : par flip-flop des ligands ou par ouverture de pores. La cinétique rapide et la faible influence de la fluidité de la membrane sont en faveur d'une ouverture de pores lors de la complexation des ligands (V. MARCHI-ARTZNER).

b) Les ligands amphiphiles Bipy et Terpy

L'étude des amphiphiles dérivés de bipy ($\text{C}_{16}\text{E}_4\text{bipy}$) et terpy ($\text{C}_{16}\text{E}_4\text{terpy}$) (en collaboration avec M.-N. LALLOZ et A. PETITJEAN, Laboratoire de Chimie Supramoléculaire, Strasbourg) a été poursuivie (A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER).

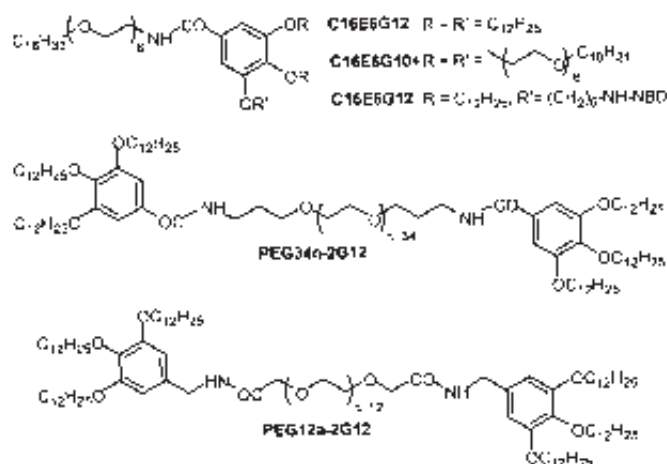


L'addition d'ions métalliques tels que le Ni(II), Cu(II) ou Fe(II) induit la formation de complexes *intra* membranaires colorés dont on peut suivre la cinétique de formation par spectroscopie UV. La complexation s'effectue en deux étapes : i) une rapide correspondant à la complexation des ligands du feuillet externe, ii) une lente correspondant à la complexation des ligands du feuillet interne. L'étape limitante cinétiquement est la fixation de l'ion sur le premier ligand. Par ailleurs, la fluidité de la membrane est nécessaire au passage des ions au travers de la membrane et la cinétique est beaucoup plus lente que dans le cas de ligands β -dicétones. Les résultats sont en accord avec un mécanisme de transport des ions par flip-flop des ligands libres ou complexés.

Aucune complexation *inter* vésiculaire n'a été observée quelque soit la concentration surfacique en ligand. Afin de favoriser une interaction entre ligands appartenant à deux vésicules distinctes, la synthèse d'amphiphiles $C_{16}E_n$ Bipy avec $n = 10$ ou 14 a été réalisée et leur étude physico-chimique est en cours (A. RICHARD, V. MARCHI-ARTZNER).

2) Reconnaissance moléculaire entre membranes complémentaires

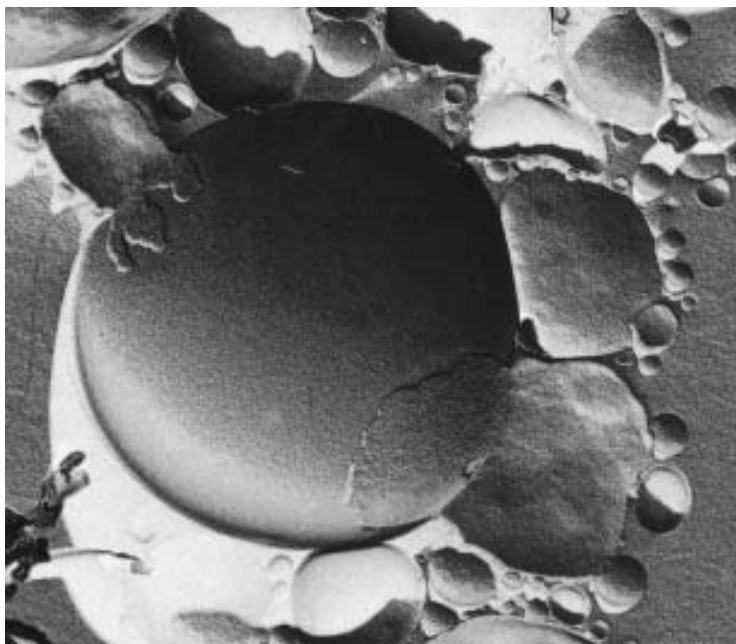
Des molécules amphiphiles mono et bicéphales susceptibles de ponter deux membranes vésiculaires en contact ont été synthétisées (J. BRIENNE).



L'étude porte d'une part sur leur éventuelle aptitude à renforcer l'adhésion, voire induire l'ouverture d'un pore de fusion entre deux membranes accolées, et d'autre part leurs propriétés d'auto-organisation dans l'eau (L. COFFEY-DAWE, V. MARCHI-ARTZNER).

L'addition de l'un des dérivés mono ou bicéphales induit une augmentation du temps de contact entre vésicules de charge opposées comme le montre indirectement le test par transfert d'énergie de fluorescence utilisant des sondes fluorescentes lipidiques. En particulier le C16E6G10+ provoque l'agrégation des

vésicules de charges opposées et renforce l'adhésion des vésicules TAP et BAR. La microscopie électronique par cryofracture (en collaboration avec T. GULIK et J.-C. DEDIEU) montre une interdigitation entre bicouches lipidiques dans les zones d'adhésion.



Les propriétés thermotropes et lyotropes ont été étudiées par calorimétrie, diffraction des rayons X (en collaboration avec F. ARTZNER), par diffusion de lumière (en collaboration avec H. HERVET, Collège de France) et microscopie électronique. Les dérivés C16E6G10+ et PEG12a-2G12 présentent des phases non-lamellaires de type hexagonal ou cubique, susceptibles de renforcer l'adhésion entre vésicules, dont l'étude complète est en cours. Le PEG34n-2G12 pur forme des vésicules de très petites tailles monolamellaires et relativement monodisperses par dialyse. Il peut aussi former par gonflement sous champ électrique des vésicules géantes (en collaboration avec M.-A. GUEDEAU BOUDEVILLE, Collège de France).

Le travail concernant les colloïdes d'or fonctionnalisés par des polymères hydro-solubles a été publié (29).

IV.— *Groupe de gastronomie moléculaire (Groupe Hervé This)*

En 2001-2002, 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 le développement et la promotion de la Gastronomie Moléculaire.

Le travail de recherche s'articule autour de trois axes principaux : (1) recensement et test expérimental des dictons, tours de main et pratiques culinaires ; (2) modélisation physico-chimique des recettes classiques ; (3) rénovation des techniques culinaires. Le cœur du travail est l'étude physico-chimique des transformations culinaires : souvent les phénomènes explorés imposent une étude des interactions moléculaires et des associations supramoléculaires.

1) *Les mousses d'albumen* : de nombreuses protéines de l'albumen ont des propriétés moussantes, parce qu'elles se répartissent aux interfaces eau-air, qu'elles stabilisent. On cherche à tirer parti des études des protéines isolées pour analyser le battage des blancs d'œufs en neige, et déterminer les paramètres importants de la formation de mousse. On veut notamment comprendre et modéliser : les interactions des divers constituants de l'albumen sur la moussabilité de celui-ci et sur la stabilité des mousses formées et les effets de divers facteurs physicochimiques sur les mousses. (S. VERRIER).

2) *Les textures craquantes* : pour explorer la texture craquante, on a cherché à décrire la possibilité de propagation de fissures par la théorie de percolation appliquée à un système à deux composés eau/saccharose. Quand on fait varier la concentration en eau, on observe une transition mou/cassant, que l'on caractérise par les lois de variation de la viscosité, dans le premier domaine, et de variation du module d'Young dans le second (R. HAUMONT).

3) Les premières études des *sauces de type velouté* (suspensions de granules d'amidon gélatinisés dans une solution aqueuse d'amylose/émulsion) ont montré que la majorité des triglycérides introduits sont présents sous forme de gouttelettes émulsionnées (*Pour la Science*, avril 2002, page 6). Toutefois le chauffage prolongé de ces systèmes fait apparaître des modifications organoleptiques et structurales que l'on veut comprendre. On voudrait également déterminer les interactions triglycérides-amylose (V. PAJOT).

4) Le *goût du jaune d'œuf* cuit diffère de celui du jaune d'œuf cru. Des analyses par GC-MS ont révélé les composés volatils du jaune d'œuf cru et cuit, mais on ignore l'origine de ces modifications. On veut estimer les contributions aux modifications des évaporations, réactions, et rétentions par associations moléculaires (M. MAESANI).

5) Les émulsions piégées dans les gels : en 2001, on a commencé l'étude d'émulsions piégées dans des gels de types physiques et chimique. On poursuit la caractérisation de ces systèmes dans le dessein de déterminer les causes de stabilité de ces systèmes moléculaires complexes (H. THIS).

6) Depuis avril 2002, le Groupe de Gastronomie moléculaire participe au projet européen *INNICON*, qui vise la mise au point de systèmes culinaires rénovés, fondés sur la modélisation des recettes classiques (S. VERRIER et H. THIS).

7) Etudes expérimentales nécessaires à l'organisation des Séminaires de Gastronomie moléculaire (Centre Jean Ferrandi de la Chambre de commerce de

Paris). Le Séminaire de gastronomie moléculaire se tient tous les troisièmes jeudis du mois à l'École supérieure de cuisine française. La préparation de ces séminaires impose des expériences sur les thèmes des séminaires.

La Gastronomie moléculaire est enseignée dans plusieurs universités et Grandes Ecoles : Institut national agronomique Paris-Grignon (Module bio-industrie), Université François Rabelais de Tours (DESS Le goût), Université Paris Sud (Magistère de physico-chimie moléculaire) IUP Restauration de la Faculté de Pharmacie de Châtenay Malabry, Université de Clermont-Ferrand (DU « Formulation des produits industriels » et DESS Nutrition et santé de l'Université d'Auvergne), ENS Cachan, Université d'Angers (DESS « Conception de produits formulés à partir de systèmes dispersés ») ; Université Paris VI, etc.

Elle donne également lieu à des formations professionnalisantes dans les institutions culinaires (Centre Jean Ferrandi) ou dans des milieux pédagogiques.

Les recherches effectuées au laboratoire ont conduit à deux innovations pédagogiques :

D'une part, depuis septembre 2001, les « Ateliers expérimentaux du goût », les « Explorations expérimentales du goût » et les « Dictons et plats patrimoniaux » introduisent l'enseignement des sciences dans l'Éducation nationale (premier et second degrés). Ces projets ont nécessité de nombreuses formations pédagogiques.

D'autre part, les Séminaires de gastronomie moléculaire ont conduit à un projet du Ministère de l'Éducation nationale nommé « Journées de réflexion sur l'enseignement des techniques culinaires », à l'attention des professeurs des établissements d'enseignement culinaire.

Tous ces projets ont conduit à la signature d'une Convention de partenariat entre l'INRA et le Ministère de l'Éducation nationale.

Conférences. — H. THIS a présidé ou animé plusieurs *Réunions scientifiques* : Troisième Journée française de Gastronomie moléculaire, Faculté de pharmacie de Châtenay Malabry ; Réunion de l'Association des ingénieurs de l'Agro ; etc. Il a effectué 23 *Présentations grand public* (Palais de la Découverte, Semaine de la science, Semaine du goût, Université d'Orsay, etc.), une quinzaine de *Séminaires scientifiques* (École de chimie de Paris ; ESCF, Paris ; Journées de la recherche Danone ; Société française de physique, Orsay ; Institut des colloïdes, Max Planck Institute, Golm ; Deutsche Gesellschaft für Chemie, Regensburg ; etc.) et 11 *Présentations* dans des établissements scolaires.

Il a également participé comme *Conférencier invité* à une vingtaine de réunions scientifiques : Life Science Lab, Deutsche Krebsforschung Zentrum ; Journées tunisiennes sur les tensioactifs et leurs usages, Institut national agronomique de Tunisie ; Séance de rentrée du Conseil de l'éducation permanente de l'Université Libre de Bruxelles ; Journée de l'Institut de chimie de Rennes ; Réunion du Réseau franco-allemand « Complex Systems in 2,5 D » ; École de chimie-physique-électronique de Lyon ; Semaine de l'Institut allemand de Nutrition, Berlin ;

Deuxièmes Entretiens de la technologie durable de l'UNESCO, Paris ; Journée scientifique de la Faculté des sciences de Nancy et de l'École nationale supérieure de chimie de Toulouse ; Laboratoire d'anthropologie de l'Université de Rennes 1 ; Troisième Journée française de gastronomie moléculaire, Faculté de pharmacie de Châtenay Malabry, etc.

Publications. — A côté d'articles dans des revues grand public (18) ou professionnelles (22), de Comptes rendus de séminaires et de rapports (15), H. THIS a créé et animé une émission quotidienne de télévision (Côté cuisine, côté labo, France 5), et il a publié :

— *Surfactants in the kitchen : recent advances in Molecular Gastronomy*, in Actes des Journées Tunisiennes sur les tensioactifs et leurs usages (JTTU 2001), édité par la Société de promotion de la chimie industrielle et l'Institut national agronomique de Tunisie, septembre 2001.

— H. THIS, *Molecular gastronomy*, Angew. Chem. Int. Ed., 41, 83-88, 2002.

— H. THIS, *Casseroles et éprouvettes* ; éditions Pour la Science/Belin, Paris.

— H. THIS, *Traité élémentaire de cuisine*, éditions Belin, Paris).

— des chapitres dans plusieurs ouvrages grand public (*Chocolats et friandises*, éditions Dormonval, Luzern ; *Allergique et gourmand*, Fondation pour la prévention des allergies ; *Larousse des desserts*, éditions Larousse, Paris).

PUBLICATIONS

22. L. GUITTAT, J.-F. RIOU, M.-P. TEULADE-FICHO, P. ALBERTI, P. MAILLIET, J.-L. MERGNY, *Inhibiteurs de télomérase et conséquences pour la thérapeutique anti-cancéreuse*. (Médecine/Sciences, 17, 1076-1081, 2001).

23. J.-L. MERGNY, J.-F. RIOU, P. MAILLIET, M.-P. TEULADE-FICHO, C. HELENE, E. GILSON, *Natural and pharmacological regulation of telomerase activity*, (Nucleic Acids. Res. 30, 839-865, 2002).

24. P. ALBERTI, J. REN, M.-P. TEULADE-FICHO, L. GUITTAT, J.-F. RIOU, J.-B. CHAIRES, C. HELENE, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, J.-L. MERGNY, *Interaction of an acridine dimer with DNA quadruplex structures* (J. Biomol. Struct. Dyn., 19, 505-513, 2001).

25. M.-P. TEULADE-FICHO, D. PERRIN, A. BOUTORINE, D. POLVERARI, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN, T. GARESTIER, C. HELENE, *Direct photocleavage of HIV-DNA by quinacridine derivatives triggered by triplex formation*. (J. Am. Chem. Soc., 123, 9283-9292, 2001).

26. B. PITARD, N. OUDRHIRI, O. LAMBERT, E. VIVIEN, C. MASSON, B. WETZER, M. HAUCHECORNE, D. SCHERMAN, J.-L. RIGAUD, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN et P. LEHN, *Sterically stabilized BGTC-based lipoplexes : structural features and gene transfection into the mouse airway in vivo* (J. Gene Med., 3, 478-487, 2001).

27. A. AISSAOUI, N. OUDRHIRI, L. PETIT, M. HAUCHECORNE, E. KAN, M. SAINLOS, S. JULIAN, J. NAVARRO, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN et P. LEHN, *Progress in gene delivery by cationic lipids : guanidinium-cholesterol-based systems as an example* (Curr. Drug Targets, 3, 1-16, 2002).

28. P. BELMONT, A. AISSAOUI, M. HAUCHECORNE, N. OUDRHIRI, L. PETIT, J.-P. VIGNERON, J.-M. LEHN et P. LEHN, *Aminoglycoside-derived cationic lipids as efficient vectors for gene transfection in vitro and in vivo* (J. Gene Med., 4, 517-526, 2002).

29. C. MANGENEY, F. FERRAGE, I. AUJARD, V. MARCHI-ARTZNER, L. JULLIEN, O. OUARI, E. DJOUHAR RÉKAÏ, A. LASCHEWSKY, I. VIKHOLM, J.-W. SADOWSKI, *Synthesis and properties of water-soluble gold Colloids Covalently derivatized with neutral polymer monolayers* (J. Am. Chem. Soc., 124, 5811-5821, 2002).

CONFÉRENCES PRÉSENTÉES SUR INVITATION

Professeur Jean-Marie LEHN

— Les conférences présentées (voir ci-dessus) ont porté à la fois sur les travaux réalisés au Collège de France et à l'Université Louis Pasteur.

Docteur Valérie MARCHI-ARTZNER, CR2 CNRS

— French-German project GDR-FA, Biophysik Department, Technische University Munich, Garching, 26 juin 2001, en collaboration avec A. RICHARD, *Complexation of Lanthanides and Transition metal Ions to Vesicles decorated with selective Ligands*.

— French-German project GDR-FA, Université de Montpellier, 12 octobre 2001, *Permeability and Fusion of Vesicles under Shearing*.

— French-German project GDR-FA, Collège de France, Paris, 30 avril 2002, *Selective amphiphilic ligands for transition metal ions and lanthanides in vesicle membrane*.

Docteur Marie-Paule TEULADE-FICHO, CR2 CNRS

— Laboratoire de Biophysique du Museum National d'Histoire Naturelle, Paris, 23 octobre 2001, *Photocoupage et transfert de charge sur l'ADN triplexe*.

— Centre de Biophysique, CNRS, Orléans, 16 novembre 2001, *Les amino-quinacridines : Fixation sélective sur les ADN multibrins et propriétés de photocoupage*.

— Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, Faculté de Médecine, Paris V, Paris, 30 novembre 2001, *Les amino-quinacridines : Fixation sélective sur les ADN multibrins et propriétés de photocoupage*.

AFFECTATIONS ET ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES
DES CHERCHEURS AYANT QUITTÉ LES LABORATOIRES EN 2001-2002

1. Mihai BARBOIU, chercheur au CNRS, IEM-UMR 5635, Montpellier.
2. Esther BREUNING, chercheur, Société COVION, Niedernhausen, Allemagne.
3. Carolina GODOY-ALCANTAR, professeur-assistant, Université de Mexico, Mexique.
4. Erwan KAN, chercheur, University College, Dublin.
5. Hisakazu MIYAMOTO, chercheur, Université Ehime, Japon.
6. Violetta PATRONIAK, enseignant-chercheur, Université de Poznan, Pologne.
7. Olof RAMSTRÖM, enseignant-chercheur, Royal Institute of Technology, Stockholm, Suède.

DISTINCTIONS - PRIX - NOMINATIONS

Jean-Marie LEHN a été nommé membre d'honneur de l'Institut de Chimie de Singapour, de l'Académie Internationale d'Humanisme, de la Société Chimique du Japon et de la Société de Recherche Chimique d'Inde. Il a reçu la Croix d'Honneur Autrichienne pour la Science et l'Art, Première Classe.

Hervé THIS a été fait Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.