

## La chimie supramoléculaire : quelques apports et perspectives au service de la santé

Jean-Marie LEHN\*

Je suis content d'avoir l'occasion ce soir de vous parler de chimie. Je m'étais demandé initialement pourquoi on m'avait invité à venir ici, mais après tout, en chirurgie dentaire, et en odontologie en général, on utilise bien un certain nombre de produits chimiques !

La chimie que nous avons développée s'appelle **chimie supramoléculaire**. Je voudrais vous dire de quoi il s'agit et aussi vous donner une idée de quelques apports, qui pour l'instant sont limités, à des problèmes de santé.

Les chimistes ont commencé par apprendre à fabriquer des molécules, un peu comme on construit des maisons, en utilisant des atomes pour former les molécules. Considérons deux molécules que j'ai choisies pour leur importance historique.

D'une part l'urée, toute petite molécule se trouvant dans les organismes vivants, dans l'urine bien sûr, et qui a été synthétisée en 1828 par Friedrich Wöhler. C'est une molécule toute simple mais qui à l'époque était très importante. C'était la première synthèse d'un composé contenu dans un organisme vivant, réalisée à partir de substances non organiques, minérales, ce qui détruisait le dogme de la force vitale et indiquait qu'il n'y avait pas de différence autre que de complexité entre la matière inanimée et la matière animée, qu'il y a une continuité entre les deux.

Par ailleurs la molécule de vitamine B 12, molécule qui se trouve aussi dans notre organisme, est, comme vous pouvez l'imaginer même si vous n'êtes pas chimiste, beaucoup plus complexe que la molécule d'urée.

Ce que je veux montrer par ces deux exemples, c'est qu'en environ 150 ans, les chimistes ont appris à fabriquer des molécules extrêmement compliquées. En quelque sorte, la science de la chimie moléculaire est devenue adulte. Les procédés pour synthétiser ce genre d'objet très complexe ont été mis au point. Évidemment cela ne veut pas dire que la chimie moléculaire est terminée, loin de là, mais elle est adulte.

\* Professeur au Collège de France. Prix Nobel de chimie.

La question s'est posée il y a une trentaine d'années : qu'y aurait-il par delà la chimie moléculaire ? Que voyez-vous ici ? Deux cellules dites tueuses accrochées à une cellule tumorale. Ces cellules tueuses sont chargées de reconnaître la cellule tumorale et de la détruire. On peut se demander comment elles font pour reconnaître cette cellule tumorale, pour ne pas la confondre avec d'autres cellules saines. Il doit donc se passer quelque chose entre ces deux gros objets, les cellules, qui dise aux unes ce qu'est l'autre. Or cette chose ne peut se passer qu'entre les molécules constituant la surface membranaire des cellules tueuses et celle de la cellule tumorale. Ces molécules se trouvant dans les membranes interagissent, se sentent en quelque sorte, se touchent, et c'est cette interaction entre les molécules qui renseigne les cellules tueuses sur l'identité de la cellule tumorale.

Il y a donc une chimie qui se passe non pas au sein de la molécule mais entre les molécules. J'appelle cela souvent aussi une sociologie moléculaire. Il ne s'agit plus de se dire quel est l'individu moléculaire mais comment se comporte la société moléculaire. Que se passe-t-il quand ces molécules se rencontrent ? Que se disent-elles, si je puis m'exprimer ainsi ? Comment vont-elles interagir ? Que va-t-il se produire ? Le phénomène de base est le phénomène dit de reconnaissance moléculaire, qui, tout comme les cellules tueuses reconnaissent la cellule tumorale, passe par l'intermédiaire des interactions entre les molécules qui constituent leur membrane. La chimie supramoléculaire est justement la chimie qui va s'occuper non plus de la façon dont on construit les molécules à partir de leurs briques, les atomes, mais de la façon dont les molécules vont interagir entre elles quand elles sont ensemble, qu'elles se rencontrent et qu'elles essayent d'avoir une action l'une sur l'autre.

Se sont alors développées au cours des trente ans un ensemble d'études, de recherches portant sur ce domaine des assemblées de molécules. Je n'ai pas le temps d'en parler en détail, mais à l'aide de la synthèse moléculaire, dont je vous ai dit qu'elle avait atteint un âge adulte et était devenue très puissante, on peut essayer de fabriquer des molécules dites réceptrices, artificielles, taillées sur mesure pour en reconnaître une autre. En d'autres termes on veut d'abord essayer de poser les bases de la reconnaissance moléculaire en essayant graduellement de comprendre sa complexité. Si ce récepteur est fabriqué de façon adéquate, il pourra effectuer une reconnaissance sur un certain substrat, de sorte que les fonctions de base sont la reconnaissance entre les objets, et d'autres fonctions qui ont trait à des transformations chimiques, la catalyse, à des phénomènes de transport dont je dirai un mot un peu plus tard.

Quelques mots de la reconnaissance moléculaire. Une image, un peu simplifiée maintenant mais très forte, qui a été donnée de cette reconnaissance dès 1894 par Emil Fischer était de dire que, pour qu'elles se reconnaissent – il n'employait pas ces termes mais c'est de cette manière-là qu'on s'exprime maintenant – deux molécules doivent s'ajuster comme clé et serrure. La bonne clé peut rentrer dans la serrure et

l'ouvrir : c'est l'image géométrique de la reconnaissance moléculaire, qui bien sûr s'est beaucoup compliquée depuis.

Voici un exemple très schématique. Si ceci est la serrure, le récepteur, voilà trois clés dont vous disposez, et il est bien clair que c'est la clé rouge qui rentre, et qui forme donc cet édifice supramoléculaire qui n'est pas simplement une molécule mais qui est une combinaison de deux molécules liées l'une à l'autre par des interactions de reconnaissance.

Je voudrais vous donner juste un exemple de cette reconnaissance. En science, on essaye d'abord de simplifier le problème pour en comprendre les bases, et ensuite de reconstruire la complexité. Je vous présenterai d'abord le problème le plus simple, puis deux illustrations de problèmes nettement plus complexes.

Comme objet géométrique simple à reconnaître, la boule est la chose la plus simple dans l'espace à trois dimensions. Une sphère se définit par son diamètre. Ici il y a cinq boules, les ions alcalins, dont deux se trouvent en grandes quantités dans notre organisme, le sodium et le potassium. L'une des questions importantes est de savoir comment les molécules de notre organisme arrivent à distinguer cet ion sodium (2 angströms de diamètre) de l'ion potassium (2,6 angströms de diamètre). Notamment la propagation de l'influx nerveux dépend de la reconnaissance entre ces deux objets puisque c'est le changement de concentration de ces ions à travers les membranes nerveuses qui crée l'influx nerveux. Appliquons le principe clé-serrure. Si la clé est sphérique, il faut construire une serrure sphérique, donc un objet moléculaire contenant une cavité sphérique, que nous avons appelé un *cryptant* – il définit une crypte, une cavité. L'ion y pénètre et forme un *cryptate*. En fonction de la taille de l'objet que l'on veut y loger – petite boule à boule beaucoup plus grosse, du lithium au cæsium – on va construire une cavité, une molécule-cage adaptée.

Voici ce qu'on appelle des modèles moléculaires, de ces objets qui sont des représentations correctes mais évidemment très amplifiées en taille, qui correspondent à ces possibilités de tailler sur mesure des serrures pour les clés en question. La clé est sphérique. Voilà la sphère. La cavité que possède cette molécule cryptante est ici, et là se trouve l'ion potassium qui a le meilleur ajustement. Si vous diminuez la longueur d'un de ces ponts qui lient les deux extrémités, la cavité diminue en taille et c'est le sodium qui lui correspond le mieux. Si vous en diminuez deux, la cavité diminue encore et c'est le lithium. Donc vous pouvez adapter votre serrure à la clé que vous voulez y loger et vous effectuez de cette façon une reconnaissance moléculaire. Si vous mélangez toutes les boules que je vous ai montrées auparavant, ces molécules vont sélectivement, ou disons préférentiellement, en lier une et pas les autres.

Je pourrais vous donner beaucoup d'autres exemples. En voici deux plus compliqués.

Cette molécule réceptrice synthétique contient à l'intérieur de l'acétylcholine, un transmetteur nerveux, substance qui sert à transmettre l'influx nerveux entre la terminaison d'un nerf et la tête du neurone suivant. C'est une cavité moléculaire qui est à peu près adaptée à la complexation de l'acétylcholine.

Un autre exemple a trait à la reconnaissance, nettement plus complexe, mais je voulais juste le signaler afin de vous montrer quelles portes on peut ouvrir puisque c'est un peu le but de cet exposé. Voici un acide nucléique appelé acide nucléique de transfert, qui, à l'aide de cette molécule beaucoup plus petite, peut être attaqué sélectivement à certains endroits. Les flèches grasses indiquent les points par lesquels on peut faire réagir cette molécule avec cet acide nucléique. Ce que je veux faire remarquer, c'est que toutes ces interactions se font là où l'acide nucléique n'est pas une double hélice mais un simple brin formant des boucles. C'est un phénomène nettement plus complexe que la reconnaissance toute simple d'ions alcalins. On peut donc par exemple mettre au point des substances qui sont capables, dans une molécule biologique compliquée, de reconnaître certaines caractéristiques structurales.

Une autre application intéressante et qui vous montre comment on peut être amené à travailler dans des domaines très différents de ce qu'on avait prévu initialement, est illustrée ici. La molécule représentée est une molécule-cage que nous avons fabriquée pour des raisons physico-chimiques d'étude de fluorescence, d'émission de lumière, etc., mais qui nous a menés à autre chose. La propriété de cette molécule est la suivante : cette peau extérieure ici absorbe la lumière ultraviolette, transmet l'énergie ainsi absorbée sur un ion qui se trouve à l'intérieur, ion dit europium qui a la propriété d'avoir une fluorescence rouge. En d'autres termes la combinaison de cette molécule organique extérieure avec l'ion europium interne revient à une petite ampoule rouge que vous pourriez maintenant accrocher sur des supports biologiques et en quelque sorte les marquer pour les apercevoir. Étant donné que cet objet fluoresce rouge, si vous l'accrochez sur un porteur biologique, ce porteur va être marqué et observable par sa fluorescence.

À l'aide de cette molécule que nous avons fabriquée comme je l'ai dit pour des raisons entièrement physico-chimiques, nous avons ensuite essayé de voir à quoi elle pouvait être utile et, en collaboration avec une compagnie française, Cis-bio International, a été mise au point par Gérard Mathis une méthode de diagnostic médical qui utilise la propriété qu'a ce cryptate d'europium, lorsqu'il est accroché à un anticorps monoclonal capable de reconnaître un épitope d'un certain antigène, de transférer son énergie d'excitation sur une autre substance qui se trouve ici, et qui, si elle est accrochée au même antigène, permet de mettre en évidence ce transfert d'énergie. Je ne peux pas entrer dans les détails mais en bref, si la personne en question est malade, cet antigène est présent, les deux anticorps s'accrochent et le phénomène de transfert d'énergie peut se faire. Si la personne n'est pas malade, l'antigène est absent et ce transfert n'a pas lieu. C'est donc une méthode de diagnostic très simple. Le signal recueilli dans le premier cas est celui-ci, avec une

durée de vie très longue. Le signal dans le deuxième cas est très court et l'on peut très facilement le distinguer par ce qu'on appelle la fluorescence retardée entre le long et le court. Le résultat a été un appareil de diagnostic, construit en utilisant ces produits et qui est maintenant utilisé dans un certain nombre d'hôpitaux, fondé sur les anticorps monoclonaux marqués par ces cryptates d'euporium que je viens de vous montrer.

Je voudrais juste vous donner un autre exemple qui a trait à quelque chose d'important aussi, la reconnaissance de gènes, donc de séquences d'acides nucléiques. Vous pouvez effectuer le même transfert d'énergie entre un bout et l'autre d'une double hélice d'acide nucléique. L'un des brins étant marqué par le cryptate, l'autre brin par cet autre accepteur qui reçoit l'énergie, si l'une des séquences est présente, si l'autre est marquée, elle s'y accroche, la double hélice se forme et le transfert d'énergie a lieu. Donc il y a moyen de l'utiliser pour analyser des séquences génétiques, des séquences de nucléotides, et donc de faire de l'analyse du génome.

Une question intéressante concerne les phénomènes de transport. Je vous avais dit que les phénomènes de transport sont l'une des caractéristiques fondamentales de cette chimie supramoléculaire et je voudrais vous en donner un exemple. Le transport est une façon de faire passer une substance à travers une membrane qui normalement est imperméable à cette substance. Toutes nos cellules sont régulées de cette façon, comme vous le savez, et notre individualité par rapport à l'environnement est régulée par le transport à travers les membranes des cellules. Beaucoup d'études chimiques de processus de transport ont été faites, mais je voudrais passer à une application qui, elle aussi, n'était pas du tout prévue initialement, et qui est également un phénomène de transport. Cette application a trait à l'utilisation de substances chimiques pour faire rentrer des gènes dans des cellules, donc faire du transfert de gènes. Un transfert de gène est un phénomène extrêmement complexe, dont le début consiste à essayer de faire rentrer dans une cellule un gène, donc un bout d'acide nucléique, de sorte qu'il puisse s'exprimer en passant dans le noyau, etc. Pour ce faire plusieurs techniques existent. L'une, puissante, utilise ce que la nature a développé de mieux pour faire du transfert de gène, c'est-à-dire les virus. Il n'y a pas que des avantages à utiliser des virus et bien que ce soient des méthodes très intéressantes, il y a eu récemment quelques cas où cela a été mal utilisé et qui ont montré qu'il pouvait y avoir des problèmes. L'autre approche est une approche entièrement chimique qui consiste à fabriquer des molécules complémentaires de l'acide nucléique, donc chargées positivement, et capables de se dissoudre dans les membranes lipidiques. Ces molécules vont habiller l'acide nucléique qu'on veut transférer, et cet habillage va permettre à l'acide nucléique de passer la membrane. À l'intérieur de la cellule il est déshabillé, relargué et, par un processus très complexe qui est loin d'être compris, il finit par s'exprimer.

Avec des substances chimiques relativement simples, très simples par rapport aux virus, il est possible de faire ce transfert de gènes. On commence en général par tester

l'activité du composé qu'on a synthétisé en utilisant des gènes modèles qui par exemple permettent de colorer les cellules en bleu ou de leur faire émettre de la lumière. Sur les deux clichés que vous allez voir, dans l'un des cas, à l'aide de substances entièrement synthétiques et de gènes d'une enzyme qui permet de colorer les cellules en bleu (la galactosidase), on peut révéler si la transfection a lieu ou pas. Dans ce premier cas il s'agit de cellules de polype du nez, donc des cellules primaires, et tout ce qui est bleu, ce sont des cellules transfectées. Ces études ont été financées en partie par l'Association de lutte contre la mucoviscidose et c'est mon frère, Pierre Lehn, qui fait les expériences biologiques. L'étape suivante est d'essayer de faire cela dans un animal donc d'instiller le produit par exemple dans la trachée d'une souris ou d'un rat et de voir si l'épithélium est transfecté. Comme vous pouvez le voir, il l'est, donc avec des substances très simples.

Finalement je voudrais voir un peu plus dans l'avenir et mentionner les travaux actuellement en cours dans un domaine frontière de cette chimie supramoléculaire. La plupart des agencements des systèmes biologiques sont auto-organisés. Ils s'organisent spontanément à partir des molécules qui les composent. C'est en quelque sorte comme si vous mélangiez un ensemble de molécules : chacune est informée de ce qu'elle doit faire, comment elle doit se positionner par rapport aux autres, et spontanément elle le fait. C'est ce phénomène d'auto-organisation qui règle l'édification de beaucoup de systèmes biologiques. Je voudrais juste l'illustrer par un cas. La particule du virus de la mosaïque du tabac est une espèce de tour hélicoïdale formée de 2 257 briques qui sont des peptides. Ces briques se reconnaissent, c'est-à-dire qu'elles s'accrochent les unes aux autres par contact de surface, s'édifient spontanément en une tour hélicoïdale entourant le génome du virus qui est au centre. Ceci étant un phénomène d'auto-organisation, il n'y a rien d'autre à faire que de mélanger les objets et spontanément ils s'assemblent et produisent l'architecture finale.

Cela me fait penser à une chose très importante sur laquelle je n'ai pas beaucoup insisté, mais qui constitue le vrai fil conducteur de la chimie supramoléculaire, c'est que les molécules sont des objets informés. Ce ne sont pas simplement des structures, des objets qui ont une forme. La forme porte une information et l'information est contenue dans la structure moléculaire. L'algorithme de lecture de l'information est la façon dont l'interaction se fait, et le programme ensuite se déroule pour générer l'objet final. En quelque sorte c'est comme une programmation moléculaire dont les informations sont stockées dans les briques. L'interaction entre les objets effectue la lecture du programme. Enfin un signal stop indique que le processus est terminé.

Je me contenterai d'un seul exemple. La double hélice d'acide nucléique est une structure auto-assemblée. On peut fabriquer des doubles hélices artificielles. Je n'entre pas dans les détails et vous montre juste une image. Nous avons obtenu une double hélice artificielle à partir de deux brins moléculaires complexant des ions

métalliques et qui s'enroulent l'un autour de l'autre tout comme dans les acides nucléiques. Les deux brins forment la fameuse double hélice.

L'avenir est en cette première étape de comprendre l'auto-organisation, de fabriquer des systèmes qui sont capables, par une programmation moléculaire, d'édifier des architectures de plus en plus compliquées, et dans un stade ultérieur de s'auto-reproduire.

Je voudrais terminer par une comparaison puisque j'ai essayé de présenter quelques principes de cette chimie supramoléculaire ayant en particulier rapport à des domaines plus biologiques

Si nous comparons la biologie et la chimie à l'aide de deux paramètres, l'un la complexité, l'autre ce qu'on pourrait appeler l'étendue ou la diversité du domaine, il est clair que la biologie représente le monde moléculaire le plus complexe que l'on puisse imaginer actuellement. Il est cependant, du point de vue de sa diversité, relativement limité. Je ne dis pas qu'il est limité en nombre de molécules différentes qui peuvent exister mais ces molécules appartiennent à des classes : il y a les acides nucléiques, les protéines, les sucres, les peptides, les lipides. La chimie par contre n'a aucune limitation de diversité. Tout ce que permettent les lois physiques d'interaction entre les atomes et entre les molécules est possible. Il y a donc une infinité de possibilités de générer des objets moléculaires tous différents. Sa complexité par contre est encore limitée. Le monde biologique est le monde moléculaire le plus complexe. Le monde chimique a comme but d'essayer d'accroître de plus en plus la complexité, de mettre au point des systèmes moléculaires de plus en plus complexes. Il est clair que l'inspiration, l'illustration et la confiance, les chimistes les trouvent en biologie. L'inspiration : ces systèmes existent devant nos yeux. L'illustration : on voit ce qui est possible. La confiance : puisque cela existe, c'est donc possible. Par un jeu de mots qui n'est pas qu'un jeu de mots, on peut dire : si nous n'existions pas, nous ne pourrions pas nous imaginer tellement nous sommes complexes, mais nous existons donc c'est possible et nous sommes en fin de compte un résultat du monde moléculaire.

Les chimistes vont s'efforcer de construire progressivement cette complexité, d'étudier la matière complexe, de passer vers une complexité de plus en plus élevée et d'essayer donc de créer tous ces mondes non encore créés dans l'univers de tous les mondes possibles.