

## Quand les polymères deviennent « intelligents »

Depuis quelques années des polymères dit « à empreintes moléculaires » sont à l'étude pour la conception d'outils de criblage ou de diagnostic dans les domaines pharmaceutique et médical ou d'extraction éco-responsables et de vectorisation en cosmétique.

La reconnaissance moléculaire, c'est à dire la communication entre les molécules, est à l'origine d'un grand nombre de phénomènes qui constituent une partie essentielle de la vie telle que nous la connaissons. Alors que les molécules organiques simples basent leur existence sur des liaisons covalentes fortes, la plupart des interactions naturelles nécessaires à la vie sont normalement obtenues par des liaisons faibles, conduisant à des systèmes dynamiques, souples qui ont des capacités d'organisation rapide entre les différentes unités.

### Copier la nature

Inspirés par les merveilleux exemples de reconnaissance moléculaire fournis par la nature, les chimistes ont consacré des efforts importants à tenter d'imiter les propriétés des systèmes naturels et à les utiliser dans différents domaines tels que la conception de capteurs artificiels pour la détection ou la quantification de composés faiblement concentrés, de la synthèse hautement spécifique de molécules et le développement de médicaments.

La chimie organique traditionnelle, étudie principalement la formation et la coupure des liaisons covalentes, la force de ce qui est responsable de la cohésion des molécules.

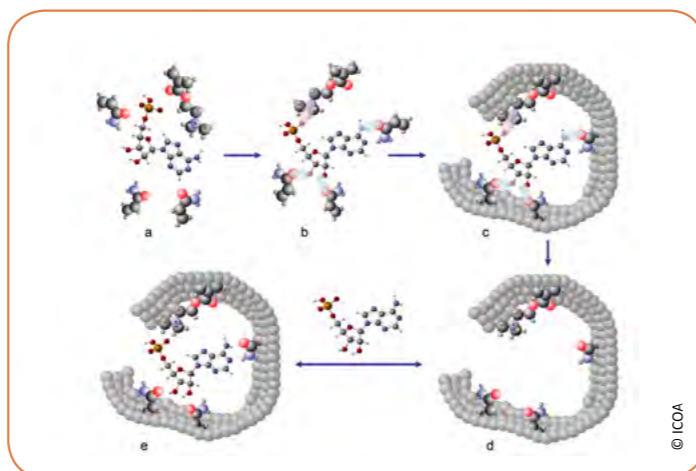
Dans la nature, ce sont principalement des liaisons faibles telles que les liaisons hydrogène, les paires d'ions, ou les interactions hydrophobes, favorables à la génération d'associations entre molécules conduisant à des systèmes dynamiques flexibles et réversibles, qui interviennent entre les espèces moléculaires. Ces forces sont faibles lorsqu'on les considère individuellement. Cependant, ces interactions combinées un grand nombre de fois permettent une cohésion similaire à des liaisons covalentes. Pour cette raison, certaines fonctions chimiques, dont la stabilité dépend du pH ou de la température, peuvent être envisagées dans ce type de d'association synthétique.

### Mouler une molécule dans un polymère

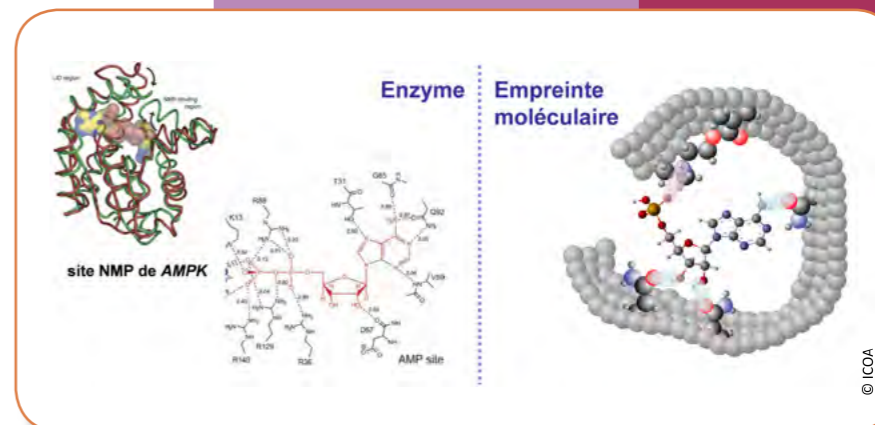
La possibilité de concevoir et de synthétiser un matériau récepteur a conduit à la synthèse d'une large gamme de structures telles que des cages moléculaires ou des couronnes spécifiques. Cependant, le temps et les dépenses liées à la synthèse de ces récepteurs artificiels, ainsi que l'effort de synthèse requis, sont souvent prohibitifs, conduisant les chercheurs à étudier des solutions alternatives à leur besoin de reconnaissance moléculaire sélective.

Une telle alternative est la préparation de polymères à empreintes moléculaires, capables de combiner les avantages des

**Principe de l'impression moléculaire polymère.**  
Le mélange de monomères et de la molécule modèle (a) s'auto-organise pour former un complexe de pré-polymérisation (b). Le polymère obtenu après polymérisation (c) est lavé afin d'obtenir une cavité spécifique libre (d) capable de reconnaître sélectivement la molécule imprimée ou un composé proche (e).



Les interactions mises en jeu dans l'empreinte moléculaire sont choisies pour être identiques à celles identifiées entre le site actif de l'enzyme et son substrat.



polymères synthétiques, comme le faible coût, la durabilité et la robustesse, avec les propriétés de reconnaissance des récepteurs naturels. Ceci explique la croissance exponentielle du nombre de travaux dans le domaine de l'empreinte moléculaire dans les 20 dernières années.

### « une meilleure stabilité chimique et physique »

Ainsi l'équipe « Nucléosides modifiés : synthèse dirigée, vectorisation, bioanalyse » de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA – UMR 6005 CNRS/Université d'Orléans) a développé un axe de recherche spécialisé dans l'impression moléculaire polymère de petites molécules polaires d'intérêt biologique. L'empreinte moléculaire polymère exploite le principe simple, mais élégant, d'utiliser des éléments de la molécule cible pour créer son propre site de reconnaissance. Ceci est réalisé en permettant à une molécule modèle, par exemple un composé d'intérêt cosmétique, pharmaceutique ou biologique, de former des associations moléculaires en solution avec un ou plusieurs composés polymérisables (appelés monomères fonctionnels) qui ont la possibilité d'interagir avec ce modèle d'une ou plusieurs manières, par exemple par des liaisons hydrogène ou des interactions ioniques. Ensuite, une matrice polymère hautement réticulée c'est-à-dire très rigide, est formée autour des complexes monomère fonctionnel / molécule modèle en ajoutant un excès de monomère réticulant possédant au moins deux fonctions polymérisables. Un tel arrangement fige dans l'espace les interactions spécifiques avec tout composé possédant une taille, une forme et des fonctionnalités satisfaisantes créant une cavité

de reconnaissance spécifique. Ainsi, les matériaux à empreinte moléculaire possédant des sites de reconnaissance avec une affinité comparable à celle des récepteurs naturels et une meilleure stabilité chimique et physique que leurs homologues naturels sont facilement accessibles.

### Des applications pharmaceutiques et diagnostiques

Les molécules imprimées par empreinte moléculaire sont très diverses ; elles vont de petites molécules telles que les substances médicamenteuses, les acides aminés, les hormones stéroïdes, ou les ions métalliques à de grosses molécules telles que des peptides ou des protéines. Cependant, certaines limitations existent dans la nature des molécules modèles telles que leur solubilité et leur taille.

L'ICOA a développé une empreinte moléculaire de l'adénosine monophosphate (AMP). L'impression moléculaire de l'AMP est particulièrement intéressante car l'empreinte de l'AMP mime le site actif de l'AMP-Kinase, une enzyme clé dans l'activation des antirétroviraux, étape nécessaire à l'efficacité de ces médicaments utilisés pour le traitement de l'hépatite B ou du SIDA. Cette molécule très polaire est particulièrement difficile à mouler, les méthodes classiques de polymérisation ne permettant ni de former des interactions spécifiques ni de solubiliser la molécule. Le laboratoire a développé une empreinte utilisant plusieurs types de liaisons faibles disposées de manières simi-

laires à celles mises en jeu au sein du site actif de l'enzyme. Ainsi le polymère synthétisé sélectionne les composés ayant une affinité pour celle-ci. Cette empreinte permet de tester les nouvelles molécules synthétisées au sein de l'ICOA afin de connaître leur affinité pour l'enzyme. Ce premier criblage permet de ne faire expérimenter aux biologistes que les molécules pouvant prétendre à une activité *in vivo*.

Une perspective importante de ce projet est la conception de micro-capteurs autonomes capables de quantifier des nucléosides marqueurs potentiels du cancer dans les urines. Un tel projet a débuté depuis le début de l'année 2011 en collaboration avec le laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système de Bordeaux (IMS – UMR 5218), le CEA de Saclay et l'Hôpital Paul Brousse à Villejuif. Ce projet doit permettre à court terme d'identifier les marqueurs les plus pertinents et de les doser dans l'urine afin de suivre de façon non invasive les patients atteints de cancers colorectaux. A plus long terme, il sera possible d'envisager l'utilisation de ce type de dispositif portatif et peu coûteux pour un dépistage de masse et précoce des cancers.

Raphaël DELÉPÉE < ICOA  
Raphael.Delepee@univ-orleans.fr

Luigi A. AGROFOGLIO < ICOA  
Luigi.Agrofoglio@univ-orleans.fr

<http://www.univ-orleans.fr/icoa/>