

Systemes moléculaires organisés (SMO)

École d'été de Cargèse*, 22 août-3 septembre 1994

Le domaine des systèmes moléculaires organisés (SMO) recouvre les structures résultant d'interactions faibles entre molécules ou parties de molécules. Les forces faibles donnent leur forme et leurs propriétés à des objets aussi différents qu'une bulle de savon, une colle ou une molécule d'enzyme. Concepts et problèmes communs rapprochent les physiciens de la matière molle, les chimistes des surfactants, des polymères et des assemblages supra-moléculaires, les biologistes des macromolécules ou des membranes. Les systèmes expérimentaux, le vocabulaire, les habitudes de pensée les séparent. La vitalité de cette communauté en formation s'est manifestée lors de plusieurs réunions récentes, et notamment lors de la série de tables rondes interdisciplinaire qui ont préparé le colloque de prospective sur les SMO de Bordeaux. Pour stimulantes qu'elles aient été, ces rencontres avaient le défaut d'être brèves et de rassembler surtout des responsables d'équipes. L'objectif principal de la présente école d'été était de mettre en contact de jeunes chercheurs déjà formés à leur discipline - chimistes, physiciens et biologistes - et de leur donner les moyens d'échanger problèmes, concepts et collaborations au travers des barrières interdisciplinaires.

Principaux thèmes débattus

C'est la volonté de familiariser l'ensemble des participants avec des modes de raisonnement qui pouvaient leur être étrangers qui a déterminé le choix des thèmes abordés.

C'est d'abord la présentation des différents niveaux de description des systèmes moléculaire qui a été envisagée. En effet, alors que les physiciens décrivent souvent des systèmes idéalisés présentant peu d'interactions spécifiques (nature chimique des objets globalement décrite, absence de notion de stéréochimie...), les chimistes et les biologistes s'attachent le plus souvent à la description moléculaire de leurs systèmes. Il a donc semblé essentiel de présenter des approches distinctes de la description des grosses molécules :

- une approche "physique molle" où l'on cherche à faire apparaître des lois universelles de comportement indépendantes de la structure détail de chaque système ;
- une approche "dynamique moléculaire" dans laquelle le système est décrit comme un ensemble d'atomes en interaction ;
- des approches intermédiaires dans lesquelles le système est décomposé en sous-éléments dont on essaie d'analyser les interactions.

Il s'est ensuite agi de clarifier les notions de forces et d'interaction moléculaires, tant du point de vue de leur(s) origine(s) que de leurs manifestations.

Finalement, afin de faciliter l'assimilation rapide de concepts étrangers, il a semblé pertinent de choisir et de conserver, au cours de cette école, un système complexe susceptible d'illustrer l'ensemble des raisonnements présentés. Les protéines, par leur taille, leur structure, leur importance biologique ont semblé fournir le meilleur compromis auprès des trois commu-

nautés de la biologie, de la physique et de la chimie.

L'école a été structurée autour de trois cours principaux (3 x 8 heures) :

- le cours de Pierre-Gilles de Gennes, intitulé : "polymères et polyélectrolytes", a illustré les raisonnements employés par les physiciens de la matière molle pour rendre compte des comportements conformationnels, statiques et dynamiques, des macromolécules ;
- le cours de Jacob Israelachvili, intitulé : "Forces intermoléculaires", a passé en revue l'ensemble des forces impliquées dans des processus d'interactions moléculaires ;
- le cours de Cyrus Chothia, intitulé : "Structure et organisation des protéines" a présenté la structure des protéines, depuis la structure primaire jusqu'aux structures quaternaires, envisagée dans un contexte à la fois structural, fonctionnel et évolutif.

Ces trois enseignements de base ont été complétés par les cours suivants :

- "Dynamique de l'association des surfactants" (Raoul Zana ; 2 heures). Ce cours a permis de dégager les règles régissant les cinétiques d'échanges de surfactants dans les micelles et dans les vésicules.
- "Systèmes moléculaires organisés non biologiques : l'exemple des structures bidimensionnelles" (Helmut Ringsdorf ; 2 heures). Ce cours a présenté de très beaux exemples de chimie des systèmes auto-assemblables, et illustré certains des apports que les chimistes de synthèse sont susceptibles d'apporter à la compréhension des systèmes biologiques.
- "Solutions concentrées de macromolécules : structure et interactions" (Annette Tardieu ; 2 heures). Au travers de l'exemple des protéines du cristallin, ce cours a illustré la diversité des propriétés physico-chimiques des mélanges protéiques en solution concentrée et leur importance physiologique.

* Extrait de la Lettre des sciences chimiques du CNRS, février-mars-avril 1995.

– “Une protéine dans son environnement : repliement, stabilité et dynamique” (Joseph Zaccari ; 2 heures) et “Le repliement des protéines *in vitro* et *in vivo* (Jeannine Yon-Kahn ; 2 heures). Ces deux cours ont dégagé les principales caractéristiques du repliement des protéines, tant d’un point de vue macroscopique (stabilité, grandeurs thermodynamiques), que du point de vue structural (description microscopique des phénomènes) ; le cours de J. Yon-Kahn a, par ailleurs, introduit la notion très importante en biologie de repliement facilité.

– “Performances actuelles de la modélisation des macromolécules biologique” (Richard Lavery ; 4 heures) et “Simulation numérique des protéines : établir un pont entre théorie et expérience” (Jeremy Smith ; 2 heures). Ces cours faisaient le point des performances des simulations numériques dans les descriptions, statique et dynamique, des molécules d’intérêt biologique (acides nucléiques, protéines). Les problèmes d’échelles (temporelle et spatiale), qui sont critiques dans ce domaine, ont été abordés avec particulièrement d’attention.

– “Cytosquelette et moteurs moléculaires” (James et Anna Spudich ; 6 heures). A travers l’étude du système actine-myosine, ce cours a illustré la fécondité d’une approche interdisciplinaire dans l’étude d’un processus cellulaire.

– “Ingénierie des assemblages polypeptidiques” (William De Grado ; 2 heures). Ce cours a montré comment les chimistes utilisent les observations effectuées sur des protéines et les nouvelles possibilités de synthèse afin de créer des peptides artificiels présentant des propriétés prédéfinies (géométrie, fixation de ligands, transport d’ions...).

– “Structure et dynamique des bicouches lipidiques et des membranes biologiques” (Philippe Devaux ; 2 heures). Ce cours a présenté l’organisation et les propriétés dynamiques des bicouches lipidiques ainsi que le comportement macroscopique des assemblages de phospholipides.

– “Protéines membranaires” (Jean-Luc Popot ; 2 heures). Ce cours a montré quelles étaient les spécificités des protéines membranaires, tant du point de vue structural que du point de

vue des méthodes de prévision conformationnelle.

– “Acides nucléiques : structure et dynamique lors de l’interaction avec les protéines” (Henri Buc ; 2 heures). Ce cours, construit dans une perspective pluridisciplinaire, a mis en évidence la richesse des comportements de l’ADN et éclairé quelques axes de recherche prometteurs à l’interface physique/chimie/biologie.

– “Utilisation des systèmes moléculaires organisés en galénique” (Francis Puisieux ; 2 heures). Ce cours a fait le point de différentes approches utilisées actuellement en galénique. Il a porté en particulier sur les liposomes stériquement stabilisés par des chaînes polymériques dont la conception repose sur des concepts qui ont été énoncés par les physiciens de la matière molle.

Ce programme a été complété par trois conférences d’histoire et de philosophie des sciences. 1) Perspective historique de l’effet hydrophobe, Charles Tanford ; 2) et 3) Origines de la science grecque : l’énergie et l’organisation de la matière selon les philosophes grecs, Jean Bollack), par une conférence d’intérêt général (Big bang et observations expérimentales, Hubert Reeves, par deux tables rondes 1) Hydrophobicité ; 2) Bourse d’échange de concepts et d’objets entre chimistes, physiciens et biologistes, et par deux séances de présentation brèves de leurs travaux données par les participants.

Résultats originaux et axes de recherches dégagés

Le principe d’une école interdisciplinaire à vocation pluridisciplinaire a constitué une première originalité dès la conception de cette école d’été. Le déroulement de l’école a démontré le bien fondé de cette initiative, tant au travers d’exemples extraits des cours (les moteurs moléculaires, l’ADN), qu’à l’écoute des discussions entre participants, enseignants ou enseignés. De l’avis unanime des participants¹, l’objectif de la sensibilisation à des concepts et de modes de pensées interdisciplinaires a été rempli et a permis de cerner les limites d’une approche strictement physique, chimique ou biologique.

La deuxième originalité de cette école d’été concernait la tranche d’âge du public visé. Étant donné la vigueur de la recherche française menée sur les systèmes moléculaires organisés, il s’agissait de toucher une population susceptible très rapidement de concrétiser l’objectif de transdisciplinarité. Les étudiants en fin de thèse, les stagiaires post-doctoraux et les jeunes chercheurs, parce qu’ils sont les moins “différenciés”, les plus “disponibles”, ont constitué la cible privilégiée, reflétée par la moyenne d’âge des participants (34 ans).

La troisième enjeu de cette école d’été consistait à évaluer la réalité des systèmes moléculaires organisés en tant que thème moteur et fédérateur d’initiatives émanant de chacune des disciplines concernées par l’école. De ce point de vue, l’école a montré qu’il existait de nombreux thèmes d’interface (structure et dynamique des fibres (ADN, actine, polysaccharides, polymères non biologiques), l’ingénierie des systèmes supramoléculaires (systèmes auto-assemblables, ingénierie des protéines et des acides nucléiques, peptides synthétiques, ARN et anticorps catalytiques, “drug delivery”), les comparaisons modélisation/expérience, la structure de l’eau et le concept d’hydrophobicité, l’application de nouvelles techniques physiques à des objets biologiques (pincettes optiques, sondes à champ proche...), ainsi qu’une communauté motivée par des collaborations transdisciplinaires.

Conclusions

En dépit de certaines imperfections, cette école d’été semble avoir largement rempli les objectifs principaux qui lui avaient été fixés, si l’on en juge par les réponses des participants aux divers questionnaires. Les commentaires favorables exprimés par un grand nombre des enseignants viennent encore renforcer cette impression.

En ce qui concerne le futur, une réflexion portant sur la nature d’actions de suivi permettant d’affermir et de développer l’élan initié lors du colloque de Bordeaux et poursuivi lors de cette école, a été entamée. La plus grosse demande des participants a

porté sur l'organisation d'écoles thématiques, plus focalisées, que ce soit sur des thèmes précis ou sur des techniques d'études, et laissant plus de temps aux tables rondes et aux discussions informelles. Les débats ont montré un renouvellement d'intérêt pour les groupes de recherche (GDR) interdisciplinaires. Quant à l'organisation de conférences ultérieures, le format de style Gordon Conferences semble avoir fait l'unanimité, devançant de loin l'organisation de conférences internationales de plus grande ampleur. En ce qui concerne le soutien susceptible d'être accordé à la thématique systèmes moléculaires organisés, l'attribution de bourses et de contrats spécifiques SMO a été (bien entendu)

plébiscitée, tandis que la mise en place de DEA et surtout de thèses transdisciplinaires codirigés ont suscité beaucoup d'intérêt. Par ailleurs, la volonté de maintenir le contact entre les différents acteurs de ce champ scientifique semble manifeste, qu'elle s'exprime au travers d'un bulletin ou au travers d'un courrier électronique.

Il s'agit maintenant d'attendre quelques mois pour voir si cette école d'été va déboucher sur la mise en place de collaborations fructueuses, porteuses d'innovations, dans un champ de recherche où la communauté française est particulièrement performante. Il est encourageant, de ce point de vue, de constater que la quasi-totalité des participants qui se sont pronon-

cés à ce sujet (31/32) se sont déclarés satisfaits des contacts interdisciplinaires établis.

Ludovic Julien
ENS, Paris

Note

1 - Cette école d'été a fait l'objet d'une évaluation à la demande du CNRS. Un questionnaire d'attente, précisant les aspirations des participants, avait été envoyé avant le début des cours et a été confronté à un nouveau questionnaire rempli par chaque participant à la fin de l'école d'été. Les résultats de l'enquête sont disponibles sur demande au service Communication du département des Sciences chimiques (Tél. : (1) 44.96.41.11. Fax : (1) 44.96.50.10).

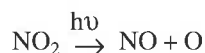
Le Prix Nobel 1995 couronne la chimie vitale de la stratosphère

Contrairement à ce qui se produit d'ordinaire, au moins dans les domaines scientifiques, le comité Nobel a distingué cette année trois chimistes dont les travaux ont rapidement et fortement impressionné l'opinion mondiale, et ont en conséquence eu d'importantes répercussions techniques et économiques. Ces travaux ont, en effet, porté sur la formation et les altérations de la couche d'ozone.

Toutefois, c'est bien avant le Protocole de Montréal de 1987, que les trois prix Nobel de chimie 1995, Paul Crutzen, Franck Sherwood Rowland et Mario Molina furent amenés à s'intéresser aux réactions photocatalytiques susceptibles d'intervenir dans la haute atmosphère.

C'est en effet dans les années 1970 que Paul Crutzen, professeur d'origine néerlandaise à l'Institut Max Planck de Mayence (Allemagne), montra que les

oxydes d'azote peuvent, en présence d'oxygène, provoquer la formation d'ozone : ce dernier résulte de la dissociation photolytique du dioxyde d'azote sous l'action du rayonnement UV ($\lambda > 290$ nm) qui parvient au niveau du sol :

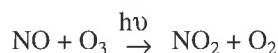


et de la recombinaison de l'oxygène atomique avec la molécule O_2 :



sans doute en présence de molécules M agissant comme catalyseur.

Mais les oxydes d'azote produits au niveau du sol (micro-organismes de la terre, gaz d'échappement, décharges électriques) peuvent également provoquer la destruction des molécules d'ozone, suivant également une réaction photochimique :



Les réactions antagonistes conduisent finalement à un équilibre dynamique qui provoque la formation d'une

première couche d'ozone dans la troposphère : nous respirons cet ozone et il peut en résulter divers troubles. L'ozone troposphérique est donc plutôt nuisible.

Mais P. Crutzen montra plus tard, en collaboration avec H. Johnston, et dans le cadre notamment des études engagées sur les risques associés aux vols supersoniques (tels que ceux de Concorde), générateurs d'oxydes d'azote en haute altitude, que ceux-ci peuvent provoquer une destruction de la deuxième couche d'ozone, très utile celle-là, la couche d'ozone stratosphérique.

En outre, P. Crutzen a contribué à l'étude théorique des effets possibles d'une guerre nucléaire sur notre atmosphère pouvant conduire au scénario de l'"hiver nucléaire".

Les recherches poursuivies, également à partir des années 1970, par F.S. Rowland et M. Molina, ont porté sur un autre facteur de destruction de la couche d'ozone stratosphérique, les chlorofluorocarbones (CFC).