

# Les polymères codés

## Une nouvelle propriété de la matière synthétique

Jean-François Lutz

**Résumé** Les polymères codés sont des macromolécules permettant de stocker de l'information à l'échelle moléculaire grâce à des séquences contrôlées de monomères. Cette nouvelle classe de macromolécules synthétiques est inspirée par l'ADN et sa capacité à stocker de grandes quantités d'information génétique. Mais dans ces polymères, l'alphabet moléculaire utilisé pour coder les séquences n'est pas nécessairement biologique. Par exemple, des séquences binaires peuvent être créées en utilisant deux monomères définis arbitrairement comme bit-0 et bit-1. Des procédés de synthèse multi-étapes accélérés sont utilisés pour écrire cette information, qui peut par la suite être lue à l'aide de techniques de séquençage. L'information moléculaire peut également être effacée dans certains cas. Ces polymères codés ouvrent de nouvelles perspectives technologiques, notamment dans les domaines du stockage de données à long terme, des communications sécurisées et des technologies anti-contrefaçons.

**Mots-clés** Chimie des polymères, codage moléculaire, séquences, séquençage, stockage de données.

**Abstract** **Information-containing macromolecules: a new property of synthetic matter**

Information-containing macromolecules are polymers that contain a message encoded by a defined sequence of monomers. Similarly to DNA in Nature, these polymers allow information storage at the molecular level. Different types of monomer-based alphabets can be used to code the sequences in such polymers. For instance, digital information can be implemented using two monomers defined as 0-bit and 1-bit. Accelerated iterative chemistry on solid supports is typically used to write information in the polymer chains. The coded sequences message can be afterwards read using a sequencing technique, and also erased in some cases. This new class of synthetic macromolecules opens up unprecedented technological options in the fields of long-term data storage, secure communications and anti-counterfeit technologies.

**Keywords** **Polymer chemistry, information-containing macromolecules, sequence-controlled polymers, sequencing, data storage.**

Les polymères synthétiques ont envahi notre vie quotidienne depuis la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Ce succès phénoménal est dû aux innombrables propriétés et avantages des matières plastiques. Par exemple, les propriétés mécaniques, rhéologiques, thermiques, optiques, électriques et auto-organisatrices des polymères ont été largement exploitées dans un grand nombre de produits industriels. Ces grandes propriétés sont connues depuis bien des années et l'on pourrait croire, à tort, que la science des polymères est une discipline figée. Pourtant, des propriétés majeures des macromolécules restent encore inexploitées. Par exemple, le fait que les polymères permettent de stocker de l'information à l'échelle moléculaire est une option qui a été largement sous-exploitée jusqu'ici dans le domaine des matériaux synthétiques [1]. Cette propriété est pourtant bien connue des biologistes puisque l'ADN permet de stocker l'information génétique dans tous les organismes vivants [2]. Dans ce polymère naturel, l'information est inscrite à l'échelle moléculaire par une séquence contrôlée de monomères, en l'occurrence les nucléotides A, T, G et C (*figure 1a*). À cet égard, l'ADN n'a pourtant rien d'unique. En effet, si certaines propriétés de l'ADN comme l'autoréplication sont loin d'avoir été recréées sur des macromolécules synthétiques, la formation de séquences codées de monomères est concevable sur des chaînes non naturelles (*figure 1b*).

La raison principale pour laquelle les polymères synthétiques codés n'ont pas été étudiés jusqu'à très récemment est que le contrôle des séquences de monomères n'est pas aussi facile à obtenir en chimie de synthèse qu'en biologie [3]. Les polymères synthétiques sont essentiellement préparés par deux grands procédés qui sont les polymérisations en chaîne et les polycondensations. Si ces méthodes sont très pratiques pour obtenir de gros tonnages de polymères, elles ne permettent qu'un contrôle très sommaire sur les séquences de monomères. Le plus souvent, les séquences formées dans ces procédés sont aléatoires, même si des copolymères un peu plus élaborés tels que des copolymères à blocs, alternés ou périodiques peuvent être obtenus dans certains cas [4]. Cependant, cette situation a considérablement évolué au cours de ces cinq dernières années. En effet, la synthèse de polymères à séquences contrôlées est devenue un domaine de recherche très populaire [3]. Par exemple, des solutions efficaces ont été proposées pour contrôler les séquences de monomères dans des polymérisations en chaîne [5-7]. Toutefois, ces approches restent insuffisantes pour préparer des polymères contenant de l'information codée car elles génèrent des structures qui ne sont pas parfaitement isomoléculaires [8]. Pour obtenir des copolymères plus finement contrôlés, de nouveaux procédés de synthèse doivent être développés. Ces méthodes peuvent être complètement nouvelles mais

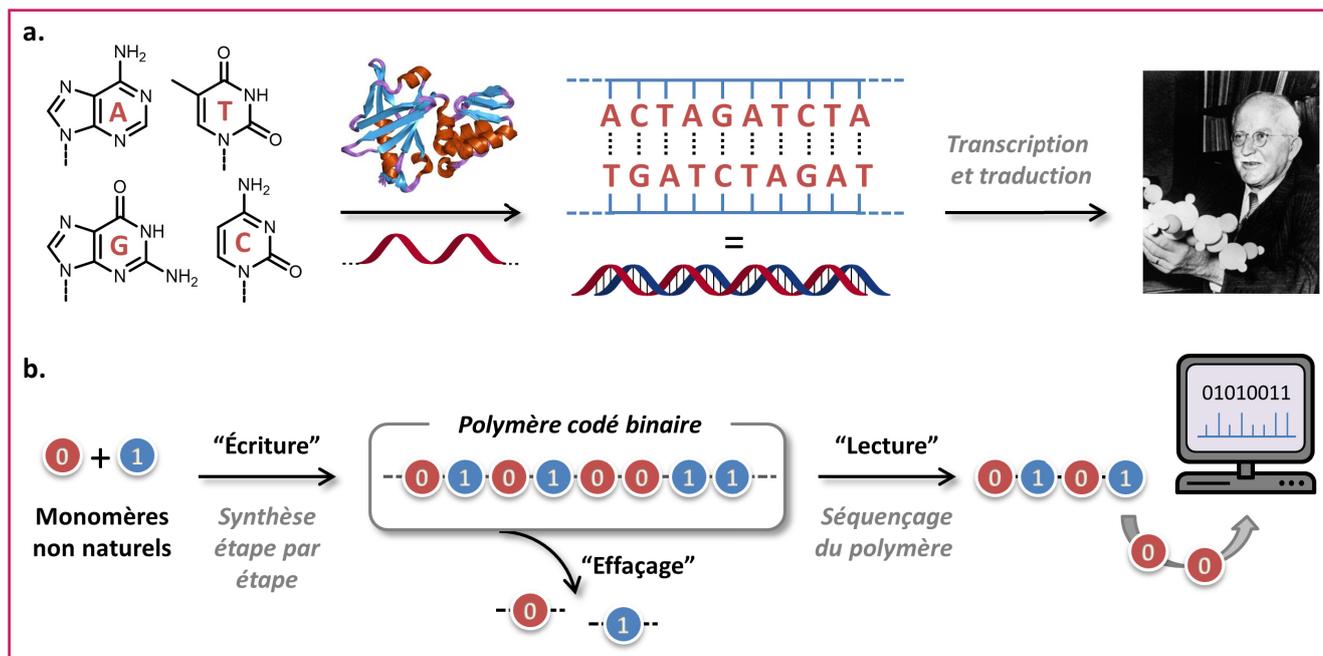


Figure 1 - Exemples de polymères contenant de l'information. L'ADN stocke l'information génétique à l'aide de séquences contrôlées de monomères A, T, G et C. Cette information peut être ensuite transcrite et traduite en protéines et constitue la base de toute matière vivante (Hermann Staudinger par exemple). (b) À l'instar de l'ADN, les polymères synthétiques peuvent aussi contenir de l'information (binaire par exemple) codée à l'échelle moléculaire par des séquences ordonnées de monomères.

peuvent aussi être importées d'autres disciplines comme la biologie moléculaire, la biochimie, la chimie supramoléculaire ou la chimie organique. Par exemple, des polymères non naturels isomoléculaires peuvent être synthétisés par ingénierie génétique, par polymérisation sur une matrice d'ADN [9], à l'aide de machines moléculaires catalytiques [10], ou par synthèse en phase solide [11].

Ces nouvelles voies de synthèse permettent désormais d'envisager des polymères synthétiques contenant de l'information [1]. Il est toutefois important de spécifier que la notion d'« information moléculaire » peut être interprétée de différentes façons. Pour beaucoup, cette notion est liée à la chimie des protéines, et dans ce cas, le contrôle des séquences de monomères est perçu comme une stratégie permettant de contrôler le repliement macromoléculaire [12]. En d'autres termes, le message moléculaire de la structure primaire « code » une structure secondaire, voire une structure plus complexe. Le domaine des foldamères est un bon exemple de ce type de stratégie, où de courtes séquences non naturelles sont transcrites en des structures fonctionnelles très élaborées [13-14]. La nouvelle famille des polymères codés est davantage inspirée par l'ADN et sa capacité à stocker des données que par les protéines [2]. Dans ces macromolécules, les unités monomères sont utilisées comme un langage pour « écrire » un message à l'échelle moléculaire. Ce message peut être de différentes natures, par exemple numérique (langage binaire), génétique (langage quaternaire), chiffré ou textuel. Un message binaire peut ainsi être écrit sur un polymère non naturel en utilisant deux monomères définis arbitrairement comme bit-0 et bit-1 (figure 1b). Quel que soit le type d'alphabet moléculaire utilisé, ces polymères permettent de stocker l'information à l'échelle moléculaire. Il est également possible de « lire » cette information à l'aide de techniques de séquençage, empruntées à la génomique ou à la protéomique [15]. Ainsi, les polymères codés ne sont pas conçus pour élaborer des structures moléculaires fonctionnelles mais comme des supports d'information. Parmi les

applications possibles de ces polymères, on peut évoquer le stockage de données à long terme, les communications sécurisées et les codes-barres moléculaires anti-contrefaçons [1]. Certaines de ces nouvelles applications ont déjà été étudiées avec de l'ADN artificiel [2]. Par exemple, il a été montré récemment qu'il est possible de stocker jusqu'à un mégaoctet d'information sur des chaînes d'ADN [16-17]. Il a aussi été proposé que l'ADN encapsulé dans des matrices de silice pourrait permettre de stocker des données pour des millions d'années [18]. Toutefois, l'ADN n'est peut-être pas une macromolécule idéale pour toutes ces nouvelles applications qui sont plus proches de la science des matériaux que de la biologie. Il semble donc raisonnable de penser que des polymères synthétiques, plus faciles à préparer, plus pratiques et moins coûteux pourraient être une alternative intéressante à l'ADN pour ces nouvelles applications. Dans ce contexte, notre équipe de recherche à l'Institut Charles Sadron a développé au cours de ces deux dernières années un certain nombre de polymères codés non naturels et démontré que ces nouvelles structures présentaient un grand nombre d'avantages par rapport aux biopolymères. Ces récentes découvertes ainsi que leurs implications technologiques sont décrites dans la suite de cet article.

## Écriture : synthèse des polymères codés

Un polymère codé contient par définition un message moléculaire qui peut être lu par une technique de séquençage ou interprété par un autre biais, par exemple par association spécifique ou par reconnaissance moléculaire [1]. Dans tous les cas de figure, cela implique que le message écrit sur le polymère doit être « lisible » et donc que la séquence de monomères soit parfaitement contrôlée. En d'autres termes, ces polymères doivent être isomoléculaires, et de ce fait, la plupart des techniques classiques de polymérisation ne peuvent pas être utilisées pour les préparer. Même des méthodes très performantes comme la polymérisation anionique vivante

ou la polymérisation radicalaire contrôlée ne sont pas suffisantes pour fabriquer ces polymères car elles génèrent des défauts de composition [8]. Parmi les méthodes connues pour préparer des polymères isomoléculaires, la synthèse en phase solide est probablement l'approche la plus efficace. Cette technique a été à l'origine développée par Merrifield pour la synthèse peptidique et permet de créer des oligomères à séquences contrôlées en attachant les monomères un par un sur un support solide [19]. Toutefois, cette méthode est principalement utilisée pour la synthèse d'oligomères car les réactions de couplage sont longues et nécessitent des groupes protecteurs.

Au cours de ces dernières années, il a été montré que la chimie en phase solide peut être considérablement simplifiée [11]. En effet, si la synthèse des peptides requiert des conditions expérimentales bien précises imposées par la structure fonctionnelle de ces biopolymères, la synthèse de polymères non naturels est bien plus flexible et peut faire appel à des chimies beaucoup plus diversifiées. Par exemple, notre équipe a montré que des polymères codés peuvent être aisément synthétisés sans avoir recours à des chimies de protection et de déprotection. Pour ce faire, des processus chimiosélectifs sont employés [11]. Nous utilisons par exemple une stratégie nommée « AB + CD » dans laquelle deux monomères AB et CD portant des fonctions chimiques A, B, C et D sont attachés successivement l'un à l'autre. Dans ce procédé, la fonction A réagit uniquement avec la fonction C et la fonction B uniquement avec D. Par exemple, un monomère contenant un acide carboxylique (A) et un alcyne (B) et un

monomère contenant une amine primaire (C) et un azoture (D) permettent de synthétiser facilement des poly(triazoles amide)s isomoléculaires (figure 2a) [20]. De plus, un codage binaire peut être implémenté sur le polymère en utilisant deux monomères AB différents, l'un portant un méthyle (1) et l'autre pas (0) [21]. En d'autres termes, la séquence codée peut être créée en utilisant trois monomères : deux monomères codants de type AB (0 et 1) et un espaceur moléculaire de type CD. Il est important de spécifier que les groupes latéraux méthyle ou proton utilisés ici pour le codage n'ont rien de commun avec les codes moléculaires de la biologie comme les nucléobases ou les acides aminés. Le système binaire CH<sub>3</sub>/H est un code simple qui facilite la synthèse mais reste viable pour un séquençage efficace (cf. paragraphe suivant). Toutefois, la synthèse des poly(triazole amide)s reste pour l'instant limitée à de courtes séquences car les deux réactions de couplages utilisées dans ce processus – la chimie de cycloaddition de Huisgen (étape (i) sur la figure 2a) et le couplage acide carboxylique-amine primaire (étape (ii) sur la figure 2a) – requièrent des temps de réaction relativement longs. Dans ce contexte, nous avons étudié plus récemment des chimies permettant d'accélérer ces processus de synthèse chimiosélectifs. Par exemple, l'utilisation successive d'un couplage amine-anhydride (étape (i) sur la figure 2b) et d'un couplage radicalaire (étape (ii) sur la figure 2b) permet de préparer facilement des poly(alcoxyamine amide)s isomoléculaires. Ces synthèses sont assez rapides et les macromolécules codées qui en résultent sont extrêmement intéressantes d'un point de vue applicatif (cf. paragraphes suivants).

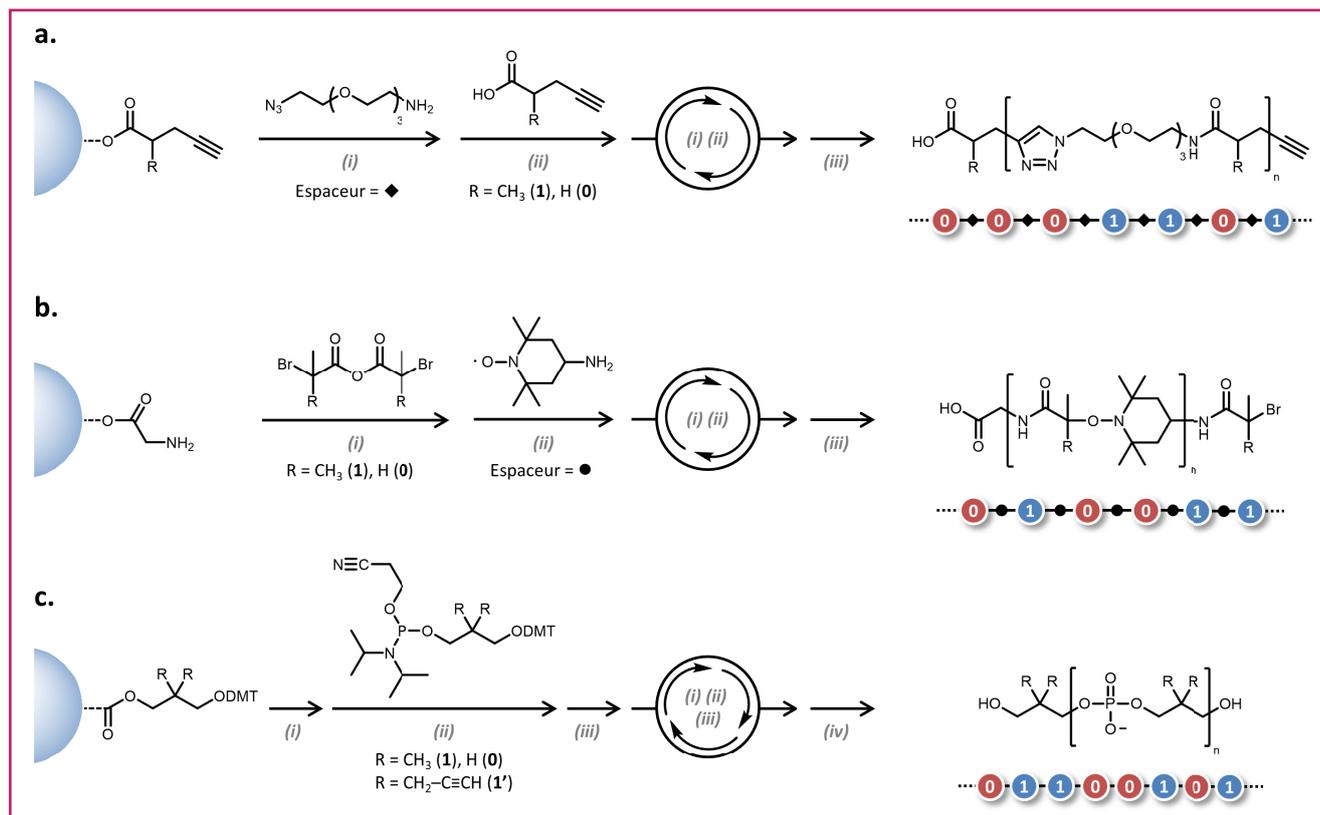


Figure 2 - Différentes voies de synthèse étudiées dans notre laboratoire pour la synthèse de polymères isomoléculaires codés. Les demi-sphères bleues représentent des supports solides. (a) Synthèse de poly(triazole amide)s codés obtenus par des cycles chimiosélectifs faisant intervenir (i) une cycloaddition alcyne-azoture de Huisgen et (ii) un couplage amine-acide carboxylique [20-22]. L'étape (iii) est le clivage. (b) Synthèse de poly(alcoxyamine amide)s codés obtenus par des cycles chimiosélectifs faisant intervenir (i) un couplage amine-anhydride et (ii) un couplage radicalaire [23-24]. Le polymère est détaché du support par une réaction de clivage (iii). (c) Synthèse de polyphosphodiester codés par couplage phosphoramidite [25-26]. Cette chimie implique des cycles de (i) déprotection, (ii) couplage, (iii) oxydation. Après la synthèse, les polymères sont détachés du support par une réaction de clivage (iv).

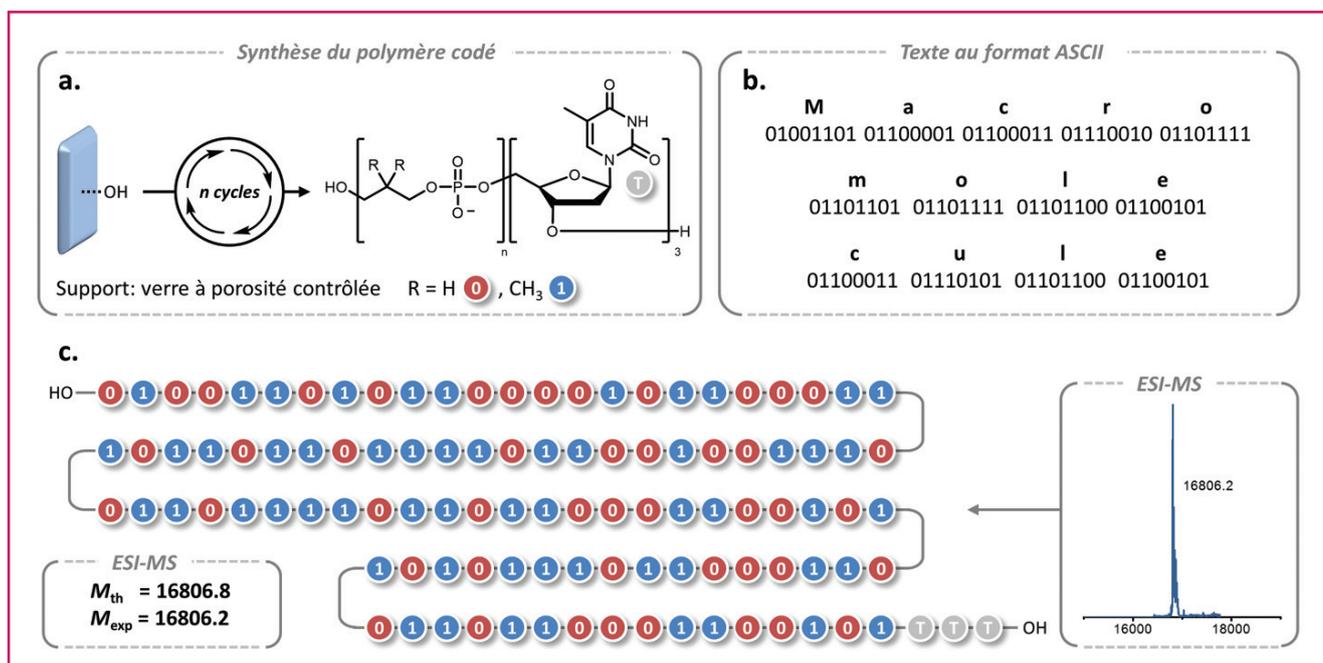


Figure 3 - Synthèse de longues chaînes codées contenant un message binaire interprétable [26]. (a) Ces polymères sont synthétisés par une chimie de type phosphoramidite (cf. figure 2c) sur un support en verre poreux (symbolisé par la surface bleue). La séquence a été préparée avec un synthétiseur d'ADN et est initiée par trois nucléotides de thymine. (b) Le message codé sur le polymère est de type ASCII étendu. Huit monomères consécutifs (1 octet) désignent un caractère. Le polymère contient 13 octets qui codent le mot « Macromolecule » en anglais. (c) Caractérisation de la séquence codée par spectrométrie de masse ESI. Le spectre montré sur la droite est un pic déconvolué obtenu par Laurence Charles à l'Université d'Aix-Marseille.

De plus, il n'est pas forcément nécessaire de synthétiser les polymères monomère par monomère dans une approche « AB + CD ». Ces processus peuvent être simplifiés, par exemple à l'aide de stratégies convergentes [22, 24]. En effet, il est possible d'utiliser des bibliothèques d'oligomères (dyades ou triades) pour former de longues séquences codées. Dans ce type d'approches, les polymères sont formés par couplages successifs d'oligomères sur un support solide [22, 24].

Les temps de synthèse des polymères codés peuvent également être réduits à l'aide de réactions de couplage très efficaces, empruntées à la biochimie. Par exemple, le couplage phosphoramidite, utilisé en général pour la synthèse d'oligonucléotides, permet d'obtenir de hauts rendements en des temps très courts [27]. Ce procédé n'est pas chimiosélectif et fait appel à des cycles de trois étapes déprotection/couplage/oxydation (étapes (i), (ii) et (iii) sur la figure 2c). Toutefois, cette chimie a été si optimisée pour la synthèse d'ADN que chaque cycle peut être effectué en quelques minutes. Nous avons montré très récemment que les couplages phosphoramidites sont très pratiques pour synthétiser des polymères codés non naturels [25]. Dans ce cas, il est important de préciser que les monomères utilisés n'ont rien en commun au niveau structurel avec les nucléotides d'ADN. Ces polymères codés peuvent être synthétisés manuellement sur des résines de polystyrène réticulé [25] ou de manière automatisée sur un support de verre poreux [26]. Dans ce dernier cas, de longues chaînes codées peuvent être obtenues en quelques heures. Dans l'exemple montré sur la figure 3, un polymère codé isomoléculaire contenant 107 unités monomères (104 unités codées et trois nucléotides de thymine) a été préparé. La structure primaire de ce polymère contient un message écrit en ASCII étendu, à savoir que huit unités monomères (soit 1 octet moléculaire) représentent un caractère. En l'occurrence, le mot « Macromolecule » en anglais est inscrit sur la chaîne codée. Cette macromolécule est le premier

exemple de polymère non naturel contenant un message textuel stocké à l'échelle moléculaire.

## Lecture : séquençage des polymères codés

Différentes techniques analytiques peuvent être utilisées pour lire l'information inscrite sur des polymères codés. Ici encore, le domaine des polymères synthétiques peut s'inspirer de la biologie moderne, et en particulier de la génomique et de la protéomique [15]. En effet, les outils analytiques utilisés pour caractériser les séquences de copolymères classiques, tels que des copolymères statistiques ou alternés, ne sont pas suffisants pour déchiffrer intégralement des séquences codées. Il est donc nécessaire de développer de vraies méthodes de séquençage pouvant s'appliquer aux polymères codés non naturels. Différentes approches semblent viables ; par exemple des séquençages par dégradation macromoléculaire, par analyse dans des nanopores biologiques ou synthétiques, par microscopie à effet tunnel ou par spectrométrie de masse tandem (MS/MS) peuvent être envisagés. Cette dernière méthode s'est avérée, pour l'instant, la plus efficace pour lire des séquences binaires codées. En étroite collaboration avec l'équipe de Laurence Charles de l'Université d'Aix-Marseille, nous avons étudié les séquençages des poly(triazole amide)s et des poly(alcoxyamine amide)s [23, 28-29]. Cette dernière classe de macromolécules s'est révélée particulièrement prometteuse. En effet, les poly(alcoxyamine amide)s sont très faciles à lire par spectrométrie de masse tandem (figure 4). Ceci est dû au fait que les liaisons alkoxyamines fragiles se fragmentent préférentiellement en MS/MS. Il est ainsi aisé de corréler ces fragments à une structure primaire codée. Le séquençage se fait d'ores et déjà en quelques minutes mais il est même envisageable de réduire les temps de mesure à l'aide de programmes

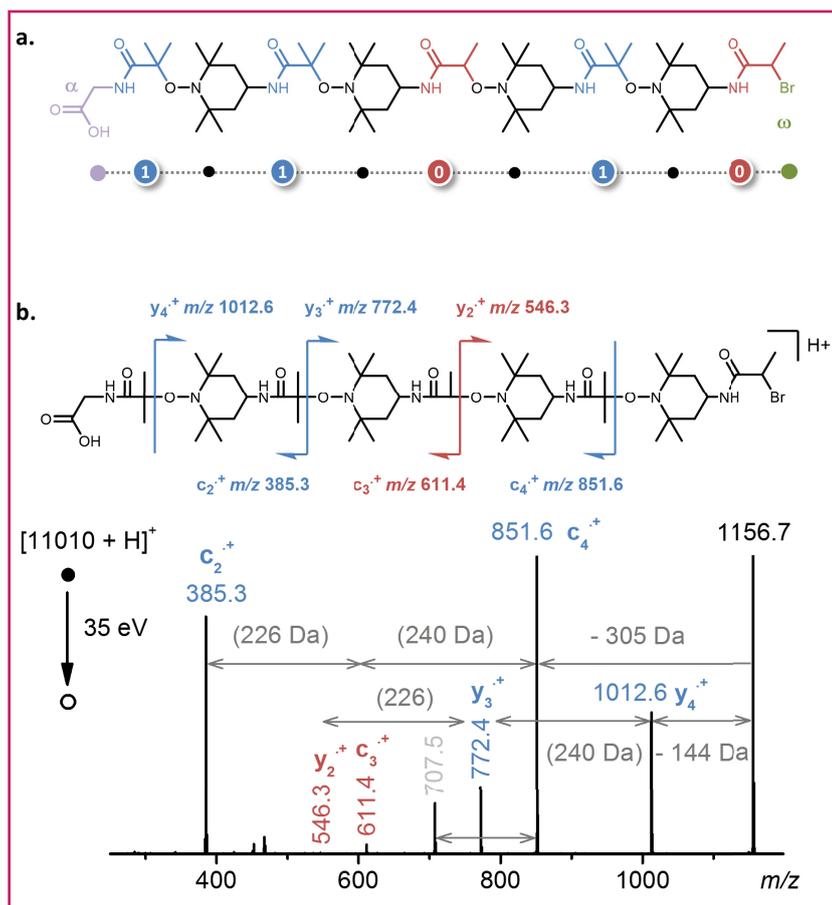


Figure 4 - Séquençage d'un polymère binaire par spectrométrie de masse tandem [23]. (a) Structure développée du polymère codé possédant des bouts de chaînes  $\alpha$ - et  $\omega$ -définis. Ce polymère est un poly(alcoxyamine amide) (cf. figure 2b) qui contient la séquence binaire 11010. (b) Spectre de masse MS/MS obtenu pour ce polymère. L'analyse des fragments permet de lire facilement la séquence. Cette mesure a été effectuée par Laurence Charles à l'Université d'Aix-Marseille.

informatiques permettant un traitement automatisé des spectres de fragmentation. Dans l'absolu, le séquençage MS/MS des poly(alcoxyamine amide)s est probablement plus facile que celui de l'ADN ou des protéines [23]. Cela est dû au fait que la structure moléculaire de ces polymères peut être adaptée pour faciliter la lecture (par exemple en changeant la nature des liaisons alcoxyamines). Cela n'est bien sûr pas possible avec des macromolécules naturelles puisque leurs structures moléculaires sont imposées par l'évolution et la biologie. En ce sens, les polymères codés synthétiques sont probablement bien plus prometteurs que les biopolymères pour des applications dans les domaines du stockage de données ou de l'étiquetage moléculaire (cf. paragraphe suivant).

## Propriétés et applications

Les polymères codés ouvrent un tout nouveau champ d'applications pour les polymères synthétiques. Parmi les applications envisageables, le stockage moléculaire de données est, bien sûr, une possibilité évidente. Toutefois, il est important de préciser que ce type de polymères est bien loin de conduire à la création d'un « disque dur en plastique » comme cela a parfois été évoqué dans la presse. Il semble en effet très difficile d'envisager des mémoires vives fonctionnant avec de tels polymères, sachant que leurs modes d'écriture

et de lecture sont loin d'être compatibles avec les exigences de l'informatique moderne. Par contre, les polymères codés sont très prometteurs pour stocker de l'information sur de très longues échelles de temps. En effet, il est désormais bien établi qu'un certain nombre de matières plastiques se dégradent très lentement, même lorsqu'elles sont abandonnées dans le sol ou les océans où les conditions physiques, chimiques, bactériologiques et mécaniques sont pourtant propices à la dégradation. Mais ce qui est un grave problème pour notre environnement pourrait être un grand avantage dans un autre contexte technologique. Ainsi, des polymères codés peu dégradables pourraient permettre de stocker des messages importants (par exemple des banques de données génétiques) pour des milliers d'années, ce qui est clairement inenvisageable sur des supports de stockage classiques. Il semble même possible de stocker des données pour des millions d'années en encapsulant ces polymères dans des matrices inorganiques [18]. Il est très important de préciser que ce type d'application ne requiert pas de très longues chaînes macromoléculaires. Il a déjà été montré dans le cas du stockage sur ADN [16-17] que de grandes quantités d'information peuvent être stockées à l'aide de bibliothèques de chaînes relativement courtes, par exemple contenant autour de 100 à 150 unités monomères codées. Dans ce cas, chaque chaîne contient un fragment du message codé et une courte séquence de type « code-barres » permettant de localiser le polymère dans la bibliothèque. Si ce type d'application est concevable avec l'ADN comme avec les polymères codés synthétiques, ces derniers présentent un certain nombre d'avantages comme une lecture facilitée (cf. paragraphe précédent), des temps de stockage plus longs, mais aussi la possibilité de créer de nouvelles propriétés, telles que l'effacement sur demande [23], qui sont moins facilement atteignables avec des biopolymères.

Outre le stockage de données à long terme, les polymères codés pourraient être utilisés dans un grand nombre d'autres applications, par exemple pour développer des codes-barres moléculaires anti-contrefaçons [1]. Ces étiquettes moléculaires pourraient être mélangées en toute petite quantité ou attachées de manière covalente à des produits industriels à haute valeur ajoutée, comme des produits de luxe, des composants électroniques ou des médicaments coûteux. Il serait ainsi possible de distinguer aisément par séquençage, ou même à l'aide de méthodes de reconnaissance moléculaire plus directes, ces produits industriels de leurs contrefaçons. Pour aller encore plus loin, il est tout à fait possible d'envisager de passer de simples séquences codées à des séquences cryptées. En effet, des algorithmes cryptographiques pourraient être utilisés pour rendre les séquences de monomères difficilement compréhensibles sans une clé de chiffrement. Ces polymères cryptés pourraient être intéressants pour des applications anti-contrefaçons mais aussi dans le domaine des transmissions sécurisées.

## Conclusion et perspectives

Les polymères codés annoncent probablement une nouvelle ère dans la science des polymères. En effet, ce nouveau

type de macromolécules crée un pont entre les domaines trop longtemps séparés des « plastiques » synthétiques et des biopolymères. Toutefois, ces polymères n'ont pas plus pour vocation de remplacer les gros tonnages de polymères de commodité que de se substituer aux polymères biologiques. En effet, ils ouvrent de tous nouveaux horizons applicatifs et technologiques, par exemple dans les domaines du stockage de données et de l'étiquetage moléculaire. Comme cela a été montré dans cet article, la structure primaire de ces polymères peut être écrite intentionnellement, lue et même effacée. En outre, leur synthèse et leur lecture sont de plus en plus aisées et il est raisonnable de penser que ces aspects seront encore améliorés à l'avenir. À cet égard, il est important de rappeler que ce domaine de recherche n'a que deux ans. Les performances des polymères codés sont souvent comparées à celles de l'ADN artificiel mais la recherche qui a été consacrée à ces deux domaines est incomparable. À ce titre, les progrès très significatifs qui ont été réalisés au cours de ces deux dernières années pour le développement des polymères synthétiques codés semblent indiquer que ce sujet est en pleine expansion. Ainsi, les copolymères du XXI<sup>e</sup> siècle ne seront peut-être plus seulement des séquences aléatoires mais aussi des structures codées de haute précision.

## Références

- [1] Lutz J.-F., Coding macromolecules: inputting information in polymers using monomer-based alphabets, *Macromolecules*, **2015**, *48*, p. 4759.
- [2] Colquhoun H., Lutz J.-F., Information-containing macromolecules, *Nat. Chem.*, **2014**, *6*, p. 455.
- [3] Lutz J.-F., Ouchi M., Liu D.R., Sawamoto M., Sequence-controlled polymers, *Science*, **2013**, *341*, p. 1238149.
- [4] Lutz J.-F., Sequence-controlled polymerizations: the next Holy Grail in polymer science?, *Polym. Chem.*, **2010**, *1*, p. 55.
- [5] Pfeifer S., Lutz J.-F., A facile procedure for controlling monomer sequence distribution in radical chain polymerizations, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, p. 9542.
- [6] Satoh K., Matsuda M., Nagai K., Kamigaito M., AAB-sequence living radical chain copolymerization of naturally occurring limonene with maleimide: an end-to-end sequence-regulated copolymer, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, p. 10003.
- [7] Hibi Y., Ouchi M., Sawamoto M., Sequence-regulated radical polymerization with a metal-templated monomer: repetitive ABA sequence by double cyclopolymerization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 7434.
- [8] Lutz J.-F., Writing on polymer chains, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, p. 2696.
- [9] Niu J., Hili R., Liu D.R., Enzyme-free translation of DNA into sequence-defined synthetic polymers structurally unrelated to nucleic acids, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, p. 282.
- [10] Lewandowski B. *et al.*, Sequence-specific peptide synthesis by an artificial small-molecule machine, *Science*, **2013**, *339*, p. 189.
- [11] Trinh T.T., Laure C., Lutz J.-F., Synthesis of monodisperse sequence-defined polymers using protecting-group-free iterative strategies, *Macromol. Chem. Phys.*, **2015**, *216*, p. 1498.
- [12] Anfinsen C.B., Principles that govern the folding of protein chains, *Science*, **1973**, *181*, p. 223.
- [13] Chandramouli N. *et al.*, Iterative design of a helically folded aromatic oligoamide sequence for the selective encapsulation of fructose, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, p. 334.
- [14] Collie G.W. *et al.*, Shaping quaternary assemblies of water-soluble non-peptide helical foldamers by sequence manipulation, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, p. 871.
- [15] Mutlu H., Lutz J.-F., Reading polymers: Sequencing of natural and synthetic macromolecules, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 13010.
- [16] Church G.M., Gao Y., Kosuri S., Next-generation digital information storage in DNA, *Science*, **2012**, *337*, p. 1628.
- [17] Goldman N. *et al.*, Towards practical, high-capacity, low-maintenance information storage in synthesized DNA, *Nature*, **2013**, *494*, p. 77.
- [18] Grass R.N., Heckel R., Puddu M., Paunescu D., Stark W.J., Robust chemical preservation of digital information on DNA in silica with error-correcting codes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 2552.
- [19] Merrifield R.B., Solid phase synthesis (Nobel lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1985**, *24*, p. 799.
- [20] Pfeifer S., Zarafshani Z., Badi N., Lutz J.-F., Liquid-phase synthesis of block copolymers containing sequence-ordered segments, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 9195.
- [21] Trinh T.T., Oswald L., Chan-Seng D., Lutz J.-F., Synthesis of molecularly encoded oligomers using a chemoselective "AB + CD" iterative approach, *Macromol. Rapid Commun.*, **2014**, *35*, p. 141.
- [22] Trinh T.T., Oswald L., Chan-Seng D., Charles L., Lutz J.-F., Preparation of information-containing macromolecules by ligation of dyad-encoded oligomers, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, p. 11961.
- [23] Roy R.K. *et al.*, Design and synthesis of digitally encoded polymers that can be decoded and erased, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, p. 7237.
- [24] Roy R.K., Laure C., Fischer-Krauser D., Charles L., Lutz J.-F., Convergent synthesis of digitally-encoded poly(alcoxyamine amide)s, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 15677.
- [25] Al Ouahabi A., Charles L., Lutz J.-F., Synthesis of non-natural sequence-encoded polymers using phosphoramidite chemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 5629.
- [26] Al Ouahabi A., Kotera M., Charles L., Lutz J.-F., Synthesis of monodisperse sequence-coded polymers with chain lengths above DP100, *ACS Macro Lett.*, **2015**, *4*, p. 1077.
- [27] Beaucage S.L., Caruthers M.H., Deoxyribose phosphoramidites: a new class of key intermediates for deoxypolynucleotide synthesis, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, p. 1859.
- [28] Charles L., Laure C., Lutz J.-F., Roy R.K., MS/MS sequencing of digitally encoded poly(alcoxyamine amide)s, *Macromolecules*, **2015**, *48*, p. 4319.
- [29] Charles L., Laure C., Lutz J.-F., Roy R.K., Tandem mass spectrometry sequencing in the negative ion mode to read binary information encoded in sequence-defined poly(alcoxyamine amide)s, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2016**, *30*, p. 22.



### Jean-François Lutz

est directeur de recherche au CNRS et directeur adjoint de l'Institut Charles Sadron\*.

\* Precision Macromolecular Chemistry, Institut Charles Sadron, UPR 22 CNRS, BP 84047, 23 rue du Loess, F-67034 Strasbourg Cedex 2.  
Courriel : jflutz@unistra.fr

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Le site CultureSciences-Chimie est conçu pour assurer une formation scientifique de haut niveau, accessible à tout utilisateur, en particulier aux enseignants.

Ce site constitue un centre de ressources pour enseigner la chimie, en lien direct avec l'avancement des connaissances au sein des laboratoires de recherche.

**Alors vite à vos souris !**