

Reconnaissance dynamique d'acides nucléiques par des systèmes multivalents auto-assemblés

Résumé La délivrance de gènes requiert l'utilisation de vecteurs cationiques permettant une reconnaissance et une complexation forte, un transport efficace au travers des différentes barrières biologiques et un relargage actif de l'acide nucléique transporté. Ces systèmes ambivalents doivent donc être capables à la fois de complexer les acides nucléiques pour les transporter et de les libérer une fois délivrés dans la cellule. Étant donné le rôle central de la multivalence dans la reconnaissance d'acides nucléiques, une approche d'auto-assemblage dynamique a été développée dans le but de pouvoir contrôler l'expression de cette multivalence et donc la complexation d'acides nucléiques. Trois stratégies ont été mises en œuvre : l'auto-assemblage de clusters peptidiques par chimie covalente dynamique, la formation de clusters métallo-organiques par chimie de coordination et la formation de polymères dynamiques covalents.

Mots-clés **Auto-assemblage, multivalence, chimie covalente dynamique, chimie de coordination, polymère dynamique covalent, délivrance de gène.**

Abstract **Dynamic recognition of nucleic acids by self-assembled multivalent systems**

Gene delivery requires using cationic vectors which enable the strong recognition and complexation, the effective transport through biological barriers, and the effective delivery of the nucleic acid cargo. These vectors are therefore ambivalent since they should be able to complex nucleic acids as well as to release them once in the cells. Given the major role of multivalency in the recognition of nucleic acids, an approach based on dynamic self-assembly has been developed in order to control the expression of multivalency and thereby the complexation of nucleic acids. Three methodologies are described here: the self-assembly of peptide clusters by dynamic covalent chemistry, the formation of metallo-organic clusters by coordination chemistry, and the formation of dynamic covalent polymers.

Keywords **Self-assembly, multivalency, dynamic covalent chemistry, coordination chemistry, dynamic covalent polymer, gene delivery.**

Multivalence et reconnaissance de biomolécules

La reconnaissance de biomacromolécules telles que les protéines et les acides nucléiques (ADN, ARN) nécessite l'établissement de multiples liaisons non covalentes afin d'induire la formation d'un complexe supramoléculaire avec la cible. Les interactions non covalentes, telles que les liaisons hydrogène et électrostatique, sont malheureusement relativement faibles et sont fortement défavorisées dans les milieux aqueux biologiques qui ont un effet dissociant. Le recours à la multivalence permet de contrecarrer cette limitation, par la présentation simultanée de multiples groupements de reconnaissance, permettant ainsi d'améliorer l'affinité globale pour la cible, selon l'expression « *Plus on est nombreux, mieux c'est* » (figure 1). Ce phénomène de reconnaissance multivalente peut se produire suivant différents mécanismes : par simple effet statistique dû à une concentration locale élevée en ligand qui favorise la recapture, par interaction avec plusieurs sites de liaison (identiques ou différents) sur la même cible – on parlera alors d'effet chélate –, ou par interaction avec des agrégats organisés de cible mono-site – on parlera alors d'effet cluster [1].

Outre l'avantage que la multivalence peut conférer en termes d'affinité, il est également intéressant de noter l'impact sur la sélectivité de reconnaissance. En effet, une reconnaissance « multipoints » permet souvent une meilleure distinction entre différentes surfaces de biomolécules [2].

Le phénomène de multivalence est présent dans de nombreux systèmes biologiques [3], en particulier ceux qui



Figure 1 - Illustration du principe de multivalence où de multiples lutins arrivent à contraindre et immobiliser un géant (adapté d'une illustration de J. & P. Coats inspirée des *Voyages de Gulliver* de Jonathan Swift).

impliquent d'interagir avec des surfaces fortement exposées au milieu environnant. C'est par exemple le cas des virus qui établissent de multiples interactions avec la surface des cellules afin de les reconnaître, d'y adhérer, puis d'y pénétrer. Par son approche synthétique, le chimiste peut alors concevoir des systèmes artificiels qui miment ces processus de reconnaissance multivalents [4]. Il y a cependant deux défis essentiels à relever. L'accès à des constructions nanométriques multivalentes nécessite des réactions extrêmement efficaces

Multivalence par auto-assemblage

La chimie supramoléculaire a pour objet l'étude de systèmes qui s'assemblent spontanément par l'association de plusieurs molécules *via* des interactions non covalentes [5]. Comme le montre ce numéro thématique, les progrès réalisés en chimie supramoléculaire rendent possible la conception rationnelle de molécules et de processus d'association non covalents permettant la formation programmée d'auto-assemblages supramoléculaires. Cette approche a pour avantage de faciliter grandement l'accès à des structures complexes, ce qui peut également être exploité pour aller du composé monovalent à l'édifice multivalent [6]. Les exemples d'assemblages supramoléculaires multivalents sont cependant restés assez limités et principalement confinés à des systèmes organo-solubles [7], limitant ainsi les applications biologiques [8]. L'incorporation de cette approche d'auto-assemblage supramoléculaire à la chimie moléculaire s'est fait relativement récemment grâce à la chimie covalente dynamique [9] qui emploie des réactions covalentes réversibles, pouvant opérer en milieu aqueux, et permettant donc de générer sous contrôle thermodynamique des auto-assemblages hydrosolubles et stables dans un milieu biologique.

Étant constitué *via* des liens – covalents ou supramoléculaires – réversibles, les systèmes auto-assemblés présentent une dynamique constitutionnelle [10], ce qui signifie que leur composition est une variable qui peut être affectée par les conditions environnementales de pH, solvant, etc., mais également par l'emploi d'effecteur physico-chimique (lumière, champ électrique) ou encore la présence d'une (bio)molécule cible. L'adaptation constitutionnelle de ces ensembles reflète une réaction à un stimulus qui peut être exploitée pour identifier des composés biologiquement actifs : on parle alors de chimie combinatoire dynamique [2]. À l'inverse, le contrôle de l'organisation constitutionnelle de ces systèmes dynamiques devrait permettre de moduler leur activité biologique, ce qui peut être tout particulièrement intéressant pour concevoir des transporteurs « intelligents ».

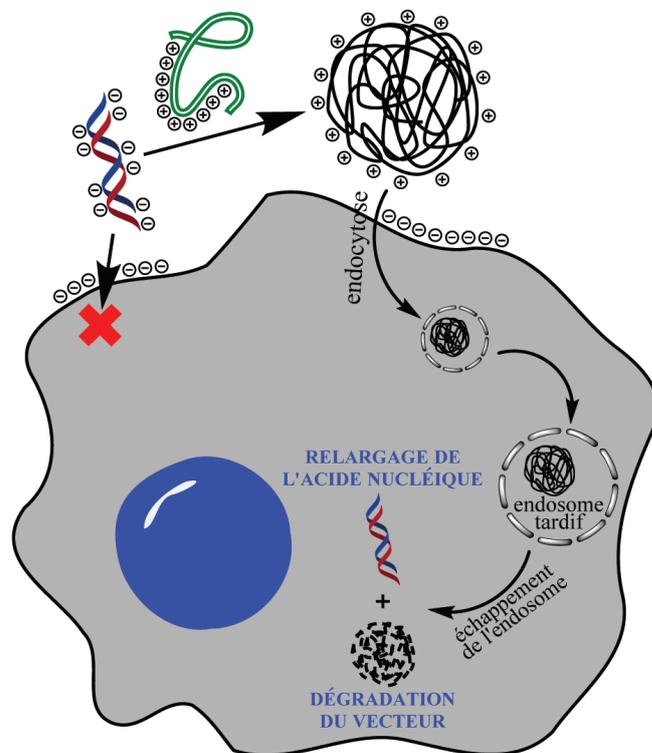


Figure 2 - Principe général de la vectorisation d'acides nucléiques par un vecteur artificiel cationique au sein d'une cellule.

pathologique (stratégie antisense [12] ou ARN interférent [13]) et l'introduction du système CRISPR-Cas9 peut servir à corriger un gène [14]. Toutes ces applications nécessitent cependant l'emploi de vecteurs afin de transporter ces acides nucléiques à l'intérieur des cellules (figure 2). Les acides nucléiques sont en effet des biomolécules anioniques qui ne passent pas spontanément la membrane cellulaire phospholipidique et qui sont rapidement dégradés par les nucléases ayant pour fonction de contrecarrer toute invasion de matériel génétique viral. Les vecteurs synthétiques ont donc pour objectif de former un complexe neutre voire cationique – facilitant ainsi la pénétration cellulaire – et de protéger l'acide nucléique vis-à-vis de la dégradation enzymatique jusqu'à ce que celui-ci atteigne sa destination finale. Étant donné la nature multichargée des acides nucléiques, la multivalence joue un rôle central dans la reconnaissance d'acides nucléiques. C'est ainsi que de nombreuses macromolécules cationiques (dendrimères [15], polymères [16]) ont été développées pour ce type d'application. Certains polymères (ex : polyéthylèneimine) et d'autres agents de transfection (liposome cationique, ex : lipofectamine) sont aujourd'hui communément utilisés en laboratoire.

Cependant, malgré leur forte capacité à interagir avec les acides nucléiques et à conduire à la formation de polyplexes (complexes polymère-acide nucléique) stables, ces systèmes ne sont toujours pas autorisés en clinique car ils restent moins efficaces que les vecteurs viraux et présentent des toxicités notables liées à l'accumulation de ces macromolécules [17]. L'enjeu actuel pour les chimistes consiste à concevoir des systèmes « intelligents » qui relarguent efficacement l'acide nucléique transporté, de manière contrôlée dans le temps et dans l'espace, et se décomposent en fragments moins toxiques et plus facilement éliminables [18]. L'application d'une approche inspirée par la chimie supramoléculaire représente un formidable levier pour générer des vecteurs auto-assemblés, adaptables et dynamiques.

car il faut en réaliser plusieurs en même temps pour obtenir un système multivalent. Les développements récents dans les techniques de bioconjugaison⁽¹⁾ et de « ligation click »⁽²⁾ facilitent énormément l'accès à ces objets qui peuvent ainsi être produits et isolés avec de bons rendements. Le second défi touche à la conception de la nanoconstruction multivalente. Il a en effet été démontré que différents paramètres tels que la géométrie du système, le nombre de ligands présentés et leur densité sont autant de variables qui impactent l'interaction avec la biomolécule cible. Le problème étant qu'il est assez rare de pouvoir prédire un « design » optimal, ceci rend nécessaire de pouvoir synthétiser une série de composés et d'établir des relations structure-activité. Une approche d'auto-assemblage générant des structures dynamiques s'adaptant à la cible représente ainsi un levier intéressant pour faciliter l'identification de tels systèmes multivalents de reconnaissance (voir encadré).

Transporteurs intelligents d'acides nucléiques

Parmi les différentes cibles biologiques, nous nous sommes particulièrement intéressés aux acides nucléiques (ADN, ARN) qui sont de plus en plus utilisés comme agents thérapeutiques. L'introduction d'ADN plasmidique dans le noyau cellulaire peut servir à insérer un gène manquant (applications en thérapie génique ou biotechnologies) [11], l'introduction d'ADN ou de siARN dans le cytosol peut supprimer l'expression d'une protéine impliquée dans un processus

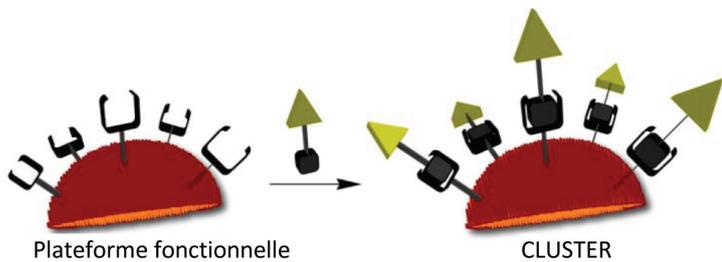


Figure 3 - Principe de la formation de cluster monodisperse multivalent par ligation de multiples éléments de reconnaissance sur une plateforme fonctionnalisée (adapté de [24]).

Au début de nos travaux, nous sommes partis du constat qu'un processus de vectorisation nécessite de réaliser deux actions parfaitement contradictoires avec le même vecteur. Ce dernier doit en effet être capable d'interagir fortement avec sa cible pour former un complexe stable, mais il doit également pouvoir libérer l'acide nucléique transporté. Ainsi notre motivation a été de développer une approche d'auto-assemblage dynamique pour contrôler l'expression de la multivalence de vecteurs synthétiques d'acides nucléiques.

Recours à une plateforme fonctionnalisée

Une approche très courante pour accéder à des systèmes multivalents consiste à partir d'une plateforme réactive qui va être multi-fonctionnalisée par chimie « click » [19] afin de positionner les groupements de reconnaissance [20]. On forme alors un « cluster » monodisperse (figure 3).

La conception de la plateforme est ici à considérer avec une grande attention puisque c'est elle qui va fixer le nombre, la position et la densité de ligands qui vont être présentés pour interagir avec la biomolécule cible. Dans nos travaux, nous avons tout particulièrement exploité une plateforme

peptidique, appelée RAFT (« regioselectively addressable functionalized templates »), mise au point par Mutter et Dumy [21]. Celle-ci est constituée d'un décapeptide cyclique qui oriente quatre résidus lysine – ces derniers pouvant être facilement fonctionnalisés sur l'amine en position ϵ – sur une même face de la plateforme (figure 4). L'intérêt de cette plateforme réside dans sa pré-organisation, dans son hydrosolubilité et dans sa facilité de fonctionnalisation qui permettent d'accéder relativement facilement à des nanoconstructions multivalentes par l'utilisation de la chimie « click ». De nombreux travaux réalisés par le groupe de Dumy attestent de son potentiel pour la reconnaissance de biomolécules d'intérêt et la vectorisation [20, 22]. Étant donné notre objectif de pouvoir générer des systèmes multivalents auto-assemblés et dynamiques, nous avons eu recours à la chimie covalente dynamique. La ligation acylhydrazone a été employée car elle est chimiosélective – permettant ainsi de travailler en présence de biomolécules – et elle se forme dans des conditions assez douces (température ambiante, pH légèrement acide, voire pH neutre avec l'emploi de catalyseurs nucléophiles). Nous avons pu démontrer la multifonctionnalisation dynamique par réaction d'hydrazides avec ces plateformes peptidiques tétraaldéhyde [23]. L'utilisation de plusieurs hydrazides en compétition permet de générer des bibliothèques combinatoires dynamiques alors que l'ajout d'oxyamine déplace les équilibres vers la formation du cluster oxime – les oximes étant thermodynamiquement plus stables que les hydrazones. L'étude des interactions avec l'ADN par électrophorèse et calorimétrie isothermale a permis d'identifier un fort effet de multivalence. Nous avons ainsi constaté que les composés cationiques monovalents (arginine hydrazide) ne sont pas seuls capables de complexer l'ADN. En revanche, dès lors qu'ils sont assemblés sur la plateforme peptidique décorée par

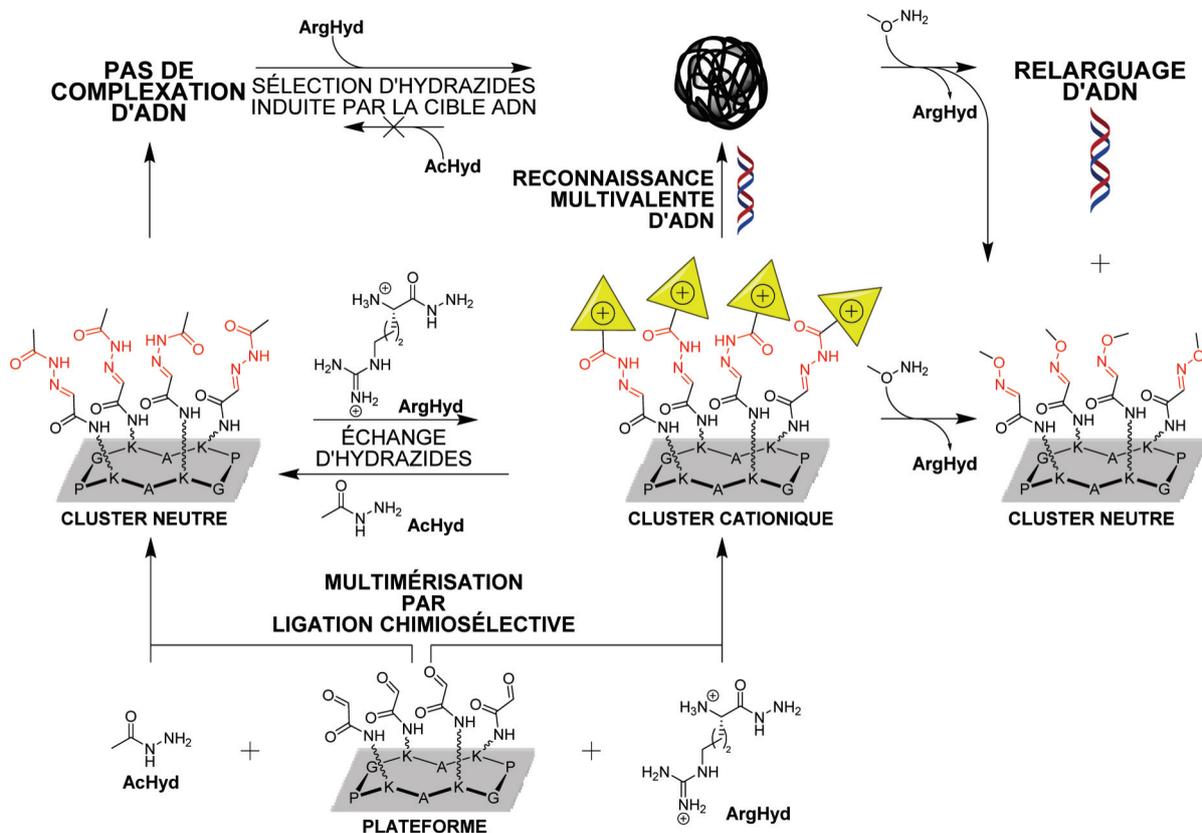


Figure 4 - Formation dynamique de clusters auto-assemblés sur une plateforme peptidique par formation réversible d'acyl-hydrazones et relargage d'ADN déclenché par échange dirigé hydrazone-oxime (adapté de [23b]).

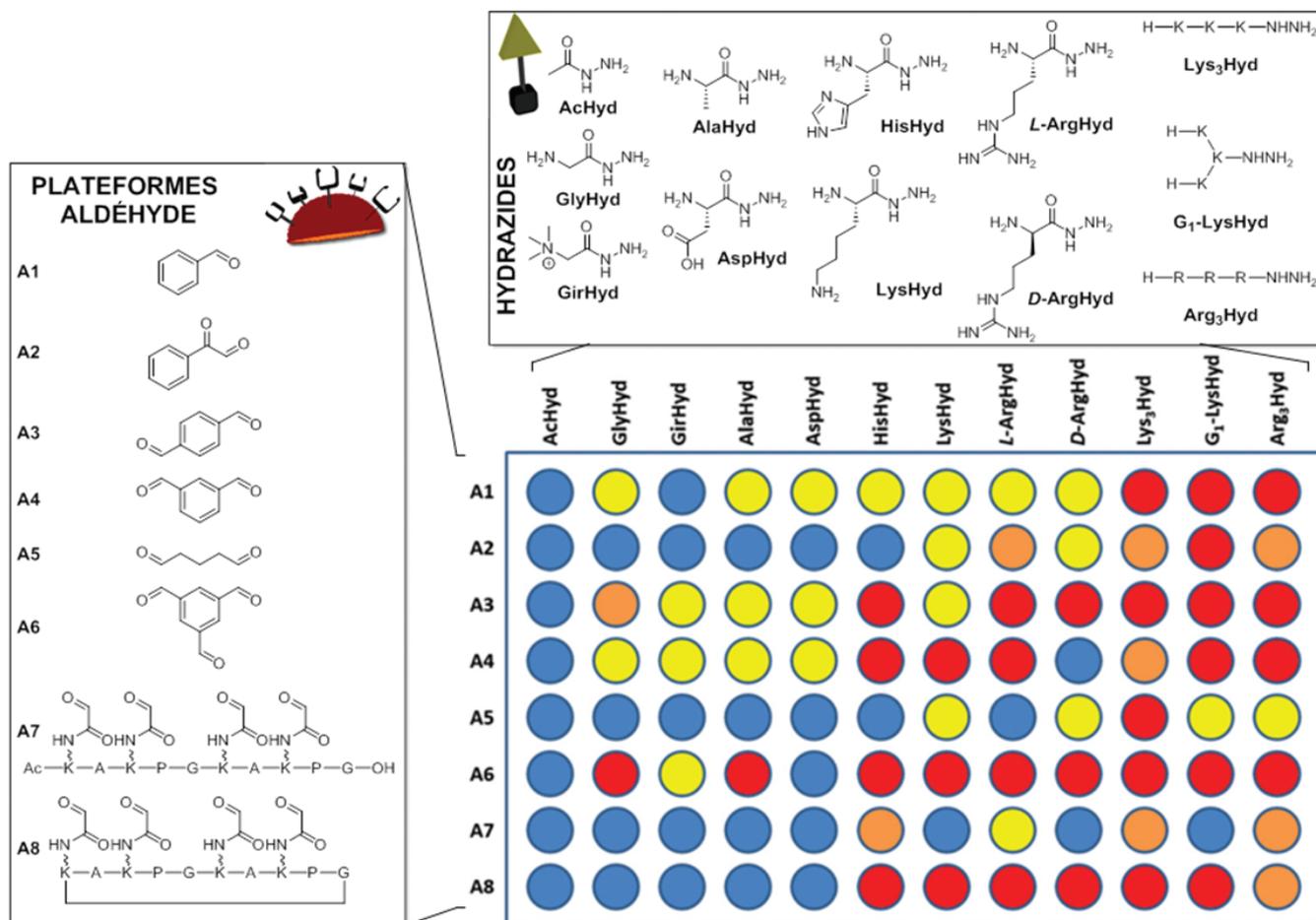


Figure 5 - Criblage de fragments « plateforme aldéhyde » et « hydrazides » sur une plaque 96 puits pour identifier des clusters multivalents auto-assemblés complexant l'ADN, cette propriété étant mise en évidence par spectroscopie de fluorescence. Cercles bleus : pas de complexation ; cercles jaunes : complexation faible ; cercles orange : complexation modérée ; cercles rouges : complexation forte (adapté de [25]).

quatre fonctions aldéhyde, un cluster tétravalent est obtenu qui est quant à lui capable de complexer fortement l'ADN, soulignant donc un fort effet de multivalence (figure 4). La pré-organisation de la plateforme a apparemment un rôle important puisqu'une plateforme acyclique équivalente conduit à des clusters bien moins actifs.

Bien que d'autres exemples aient récemment rapporté de tels effets de multivalence avec des clusters cationiques [24], l'originalité de notre approche réside dans le fait que le processus d'auto-assemblage peut être réalisé en milieu aqueux, et même en présence de la cible ADN. Nous avons ainsi démontré que les bibliothèques combinatoires dynamiques formées par mélange de plusieurs hydrazides sont capables de s'adapter en présence de la cible ADN et d'amplifier la formation du cluster cationique le plus apte à interagir avec l'ADN par sélection d'un hydrazide au sein de la bibliothèque (figure 4). Il n'est donc plus nécessaire de synthétiser et de tester une série de systèmes multivalents, c'est la cible elle-même qui guide ce travail de sélection.

Dans un second temps, nous avons forcé un échange de ligand en rajoutant une oxyamine à un complexe cluster cationique-ADN et nous avons pu observer que l'échange des hydrazones par les oximes avait pour effet de transformer le cluster cationique en cluster neutre inactif avec libération de l'hydrazide monovalent inactif, ce qui a eu pour conséquence de déclencher la décomplexation de l'ADN (figure 4) [23b].

Enfin, nous avons exploité la versatilité de cette approche par auto-assemblage de clusters multivalents pour réaliser un criblage de fragments. Nous avons sélectionné plusieurs

plateformes aldéhyde – variant en structure et valence – ainsi que plusieurs partenaires hydrazide – variant en structure, charge et valence – et conduit le criblage dans un format de plaque 96 puits avec une détection de l'interaction avec l'ADN par spectroscopie de fluorescence (figure 5).

Cette méthodologie nous a permis de mieux comprendre les aspects structuraux qui favorisent la complexation de l'ADN, de faire quelques observations curieuses sur le rôle de la chiralité par exemple, et également de sélectionner les meilleurs candidats pour les tests biologiques. Ces derniers nous ont permis d'identifier une première génération de composés qui complexe efficacement des siARN et qui est capable de les vectoriser au sein de cellules vivantes [25].

Auto-assemblages multivalents guidés par la chimie de coordination

La chimie de coordination a été intensément utilisée pour générer des auto-assemblages métallo-organiques. Dans ce cas, la géométrie des ligands organiques ainsi que la géométrie de coordination des cations métalliques déterminent le type de structure formé. De plus, les interactions de coordination pouvant être réversibles, les complexes métallo-organiques formés peuvent être dynamiques et s'adapter à la présence d'une cible biologique, comme démontré par le groupe de Mendoza avec des lectines [26]. Les structures de type grille consistent en l'assemblage de quatre ligands bidentés autour de quatre cations métalliques à géométrie de coordination octaédrique (figure 6) [27]. Ces structures hautement

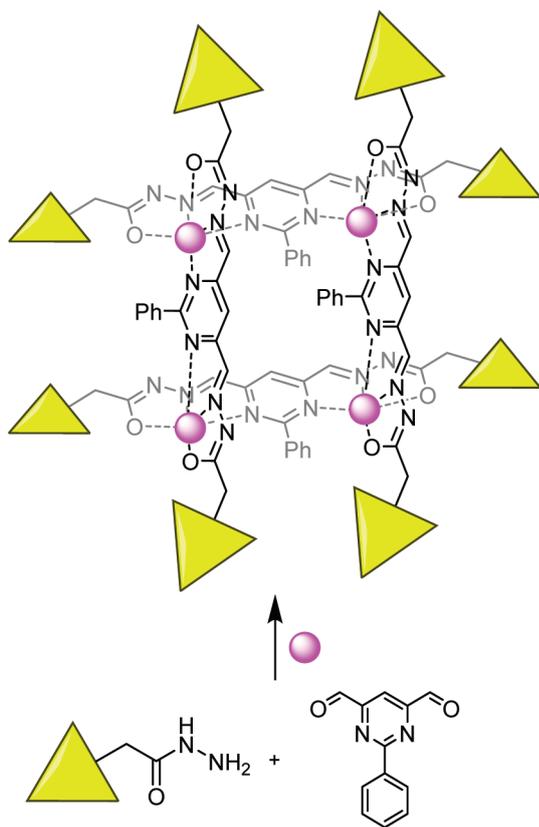


Figure 6 - Formation de cluster métal-organique multivalent de type grille induit par un double auto-assemblage impliquant chimie covalente dynamique et chimie de coordination. Les sphères roses représentent le cation métallique à coordination octaédrique (ex. Zn(II)), les triangles jaunes représentent les éléments de reconnaissance et d'interaction avec la cible biologique (glycosides pour la reconnaissance de lectines, cations organiques de type ammoniums quaternaires pour la complexation d'ADN).

organisées sont particulièrement intéressantes dans le contexte de la multivalence. En effet, en partant de ligands bifonctionnalisés, il est possible de produire par auto-assemblage une nanoconstruction de valence huit. Il est même possible de partir des fragments monovalents aldéhyde et hydrazide afin de générer, en un seul pot et en milieu aqueux, la nanostructure grille par un double auto-assemblage impliquant chimie covalente dynamique et chimie de coordination (figure 6). Ceci a récemment été démontré par le groupe de Lehn qui a préparé des ligands glycosylés afin de générer des glycoclusters pour la reconnaissance de lectines [28].

Poursuivant notre objectif de conception de systèmes synthétiques permettant une reconnaissance dynamique et contrôlée d'acides nucléiques *via* une modulation de la multivalence, nous avons très récemment conçu, en collaboration avec les groupes de Stefankiewicz (Poznań, Pologne) et Lehn (Strasbourg), des ligands cationiques pouvant être organisés en structure grille par ce double processus de chimie covalente dynamique et de coordination métallique [29]. Nous avons ensuite constaté que le fragment monovalent ainsi que le ligand bivalent n'étaient pas capables de complexer efficacement de l'ADN, au contraire de la grille octavalente qui a révélé de très bons résultats par électrophorèse. Enfin, nous avons établi que l'utilisation d'un fort chélateur d'ions métalliques permet de dissocier la grille et donc de libérer l'ADN par suppression de la multivalence.

En résumé, la réversibilité de ce processus d'auto-assemblage par coordination métallique nous a permis d'induire la complexation d'ADN, par l'organisation métal-induite de composés indépendamment inactifs qui forment une

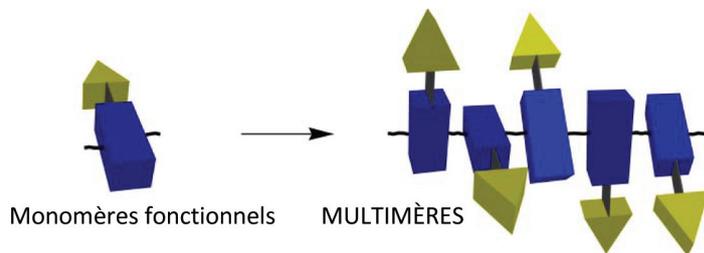


Figure 7 - Principe de l'auto-assemblage polymère, présentant de multiples éléments de reconnaissance, à partir de monomères fonctionnels (adapté de [24]).

nanostructure multivalente active, et de déclencher la décomplexation d'ADN par la présence d'un chélateur d'ions métalliques.

Auto-assemblages multivalents de type polymère

Bien que la chimie supramoléculaire ait pris naissance avec la reconnaissance de petites molécules, ce domaine s'est étendu à la chimie des macromolécules depuis le début des années 1990. Les polymères supramoléculaires présentent des caractéristiques originales – telles que l'auto-réparation – qui sont la conséquence directe de leur dynamique d'auto-assemblage [30]. Ainsi un polymère supramoléculaire peut croître, périr ou se reformer en fonction des conditions appliquées, mimant ce qui se passe pour certains biopolymères du vivant (ex : microtubules, filaments d'actine). Là encore, l'utilisation de la chimie covalente dynamique a permis de combler le vide apparent entre les systèmes dynamiques non covalents et les systèmes statiques covalents. Les polymères dynamiques covalents peuvent être définis comme des macromolécules combinant la robustesse des polymères conventionnels avec la dynamique et l'adaptabilité des polymères supramoléculaires. Ces systèmes multimériques dynamiques peuvent être intéressants en vue de contrôler la reconnaissance multivalente d'acides nucléiques par la modulation de leur auto-assemblage (figure 7).

Pour les raisons de chimiosélectivité et de sensibilité au pH, nous nous sommes intéressés aux polymères dynamiques covalents dont la chaîne principale est formée par auto-assemblage covalent *via* des réactions de formation d'acyl-hydrazones. En suivant un rationnel simpliste, nous avons conçu et synthétisé des monomères cationiques (ex. guanidiniums), pour favoriser l'interaction avec les acides nucléiques, et des monomères complémentaires contenant des unités éthylène glycol pouvant contribuer à la biocompatibilité du système (figure 8) [31]. Là encore, nous avons pu constater le rôle important de la multivalence puisque la complexation n'a été détectée que dans l'auto-assemblage final, c'est-à-dire le polymère dynamique covalent qui contient une alternance de multiples unités cationiques et éthylène glycol. La caractéristique intéressante de ces systèmes est leur dégradation qui est modulée par le pH. En effet les acyl-hydrazones sont connus pour être stables à pH neutre mais hydrolysables à pH acide. Dans notre cas, nous avons effectivement pu démontrer que ces polymères dynamiques covalents sont stables en milieu aqueux à pH neutre alors qu'ils se dégradent plus rapidement à un pH acide (pH 5,0) qui correspond au pH des endosomes tardifs (pH 5,0-5,5) dans lesquels se retrouvent souvent les polyplexes suite à leur internalisation par endocytose. Une approche complémentaire développée par les groupes de Matile et de Aida consiste en l'auto-assemblage de polymères par formation de ponts disulfures afin de générer

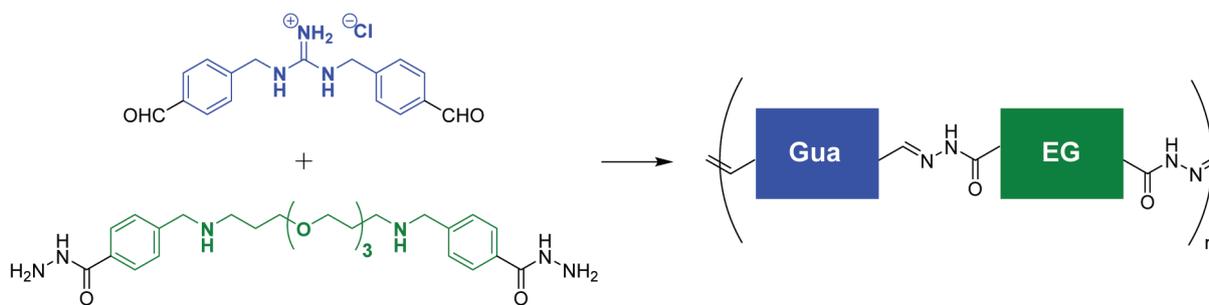


Figure 8 - Exemple de notre première génération de polymère dynamique covalent conçu pour la reconnaissance d'acides nucléiques (Gua : guanidinium ; EG : éthylène glycol).

des vecteurs sensibles au potentiel redox [32]. Ainsi une dégradation du vecteur, contrôlée par le pH ou le potentiel redox, pourrait servir à déclencher la libération de l'acide nucléique transporté (figure 2). Plus récemment, nous avons orienté nos travaux vers la conception de biopolymères dynamiques covalents, constitués d'acides aminés fonctionnalisés, afin d'améliorer la biocompatibilité et la multifonctionnalité de ces systèmes.

Vers des vecteurs adaptables à délivrance contrôlée

Nous avons décrit ici trois différentes stratégies d'auto-assemblage pour accéder à des nanostructures dont la multivalence auto-exprimée permet la reconnaissance et la vectorisation d'acides nucléiques. La chimie covalente dynamique réalisée sur une plateforme peptidique a permis de générer des clusters monodisperses pré-organisés, le couplage avec la chimie de coordination a donné accès à des structures multivalentes hybrides organique-inorganique, et enfin l'auto-assemblage de macromolécules par chimie covalente dynamique est une voie ouverte vers les biopolymères réceptifs aux conditions environnementales et autres paramètres physico-chimiques appliqués. Ces systèmes auto-assemblés présentent une dynamique constitutionnelle qui leur permet de s'adapter à la cible à vectoriser.

À l'inverse, il est également possible d'imposer, par échange dirigé de ligand, un changement constitutionnel qui permet de contrôler l'expression de la multivalence et *in fine* la complexation d'ADN. De tels systèmes peuvent ainsi ouvrir la voie à des vecteurs « intelligents » s'adaptant spontanément à la cible et capables de libérer l'acide nucléique transporté de manière contrôlée.

L'auteur remercie le CNRS, l'ANR (ANR-11-PDOC-002-02), le LabEx CheMISyst (ANR-10-LABX-05-01), le ministère des Affaires étrangères et l'Ambassade de France en Pologne (programme Hubert Curien Polonium 35134RH) pour leurs soutiens financiers, ainsi que tous les co-auteurs de ces travaux (collègues, collaborateurs et étudiants) pour leur contribution, et adresse ses remerciements tout particuliers aux Professeurs Jean-Marie Lehn et Pascal Dumy.

(1) *Bioconjugaison* : couplage de composés dont au moins un est une biomolécule.

(2) *Ligation click* : ensemble de réactions permettant de coupler rapidement et efficacement divers composés, dans des conditions douces en impliquant des procédés simples et inoffensifs (Source : réf. [19]).

[1] Kiessling L.L., Gestwicki J.E., Strong L.E., Synthetic multivalent ligands as probes of signal transduction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 2348.

[2] Ulrich S., Dumy P., Probing secondary interactions in biomolecular recognition by dynamic combinatorial chemistry, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, p. 5810.

[3] Mammen M., Choi S.K., Whitesides G.M., Polyvalent interactions in biological systems: implications for design and use of multivalent ligands and inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, p. 2755.

[4] Fasting C. *et al.*, Multivalency as a chemical organization and action principle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 10472.

[5] Steed J.W., Atwood J.L., *Supramolecular Chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons, **2009**; Lehn J.-M., *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, **1995**.

[6] Barnard A., Smith D. K., Self-assembled multivalency: dynamic ligand arrays for high-affinity binding, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 6572.

[7] Badjic J.D., Nelson A., Cantrill S.J., Turnbull W.B., Stoddart J.F., Multivalency and cooperativity in supramolecular chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, p. 723; Mulder A., Huskens J., Reinhoudt D.N., Multivalency in supramolecular chemistry and nanofabrication, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, p. 3409.

[8] Petkau-Milroy K., Brunsveld L., Supramolecular chemical biology: bioactive synthetic self-assemblies, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, p. 219; Uhlenheuer D.A., Petkau K., Brunsveld L., Combining supramolecular chemistry with biology, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, p. 2817; Oshovsky G.V., Reinhoudt D.N., Verboom W., Supramolecular chemistry in water, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 2366.

[9] Rowan S.J., Cantrill S.J., Cousins G.R.L., Sanders J.K.M., Stoddart J.F., Dynamic covalent chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, p. 898.

[10] Lehn J.-M., Perspectives in chemistry-aspects of adaptive chemistry and materials, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 3276.

[11] Luo D., Saltzman W.M., Synthetic DNA delivery systems, *Nat. Biotechnol.*, **2000**, *18*, p. 33.

[12] Bennett C.F., Swayze E.E., RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, *50*, p. 259; Uhlmann E., Peyman A., Antisense oligonucleotides: a new therapeutic principle, *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, p. 543.

[13] Gaynor J.W., Campbell B.J., Cosstick R., RNA interference: a chemist's perspective, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, p. 4169.

[14] Barrangou R., Doudna J.A., Applications of CRISPR technologies in research and beyond, *Nature Biotech.*, **2016**, *34*, p. 933; pour un exemple récent de vecteur synthétique pour l'édition de gènes, voir Lostalé-Seijo I., Louzao I., Juanes M., Montenegro J., Peptide/Cas9 nanostructures for ribonucleoprotein cell membrane transport and gene editing, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, p. 7923.

[15] Kwok A. *et al.*, Efficient transfection of siRNA by peptide dendrimer-lipid conjugates, *ChemBioChem*, **2016**, *17*, p. 2223; Liu X.X. *et al.*, Adaptive amphiphilic dendrimer-based nanoassemblies as robust and versatile siRNA delivery systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 11822; Liu C. *et al.*, Arginine-terminated generation 4 PAMAM dendrimer as an effective nanovector for functional siRNA delivery in vitro and in vivo, *Bioconjugate Chem.*, **2014**, *25*, p. 521; Kwok A. *et al.*, Peptide dendrimer/lipid hybrid systems are efficient DNA transfection reagents: structure-activity relationships highlight the role of charge distribution across dendrimer generations, *ACS Nano*, **2013**, *7*, p. 4668; Liu X.X. *et al.*, Dendrimers as non-viral vectors for siRNA delivery, *New J. Chem.*, **2012**, *36*, p. 256; Zhou J.H. *et al.*, PAMAM dendrimers for efficient siRNA delivery and potent gene silencing, *Chem. Commun.*, **2006**, p. 2362.

[16] Samal S.K. *et al.*, Cationic polymers and their therapeutic potential, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 7147; Boussif O. *et al.*, A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, p. 7297.

[17] Lächelt U., Wagner E., Nucleic acid therapeutics using polyplexes: a journey of 50 years (and beyond), *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 11043; Ginn S.L. *et al.*, Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 an update, *J. Gene Med.*, **2013**, *15*, p. 65.

[18] Wolff J.A., Rozema D.B., Breaking the bonds: non-viral vectors become chemically dynamic, *Mol. Ther.*, **2008**, *16*, p. 8; Wagner E., Polymers for siRNA delivery: inspired by viruses to be targeted, dynamic, and precise, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, p. 1005.

[19] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, p. 2004.

[20] Boturyn D. *et al.*, RAFT nano-constructs: surfing to biological applications, *J. Peptide Sci.*, **2008**, *14*, p. 224; Garanger E. *et al.*, Chemoselectively addressable template: a valuable tool for the engineering of molecular conjugates, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, p. 2402.

[21] Dumy P. *et al.*, Solution structure of regioselectively addressable functionalized templates: an NMR and restrained molecular dynamics investigation, *Biopolymers*, **1996**, *39*, p. 297; Peluso S. *et al.*, Crystal structure of a synthetic cyclodecapeptide for template-assembled synthetic protein design, *ChemBioChem*, **2001**, *2*, p. 432; Dumy P. *et al.*, A convenient synthesis of cyclic-peptides as regioselectively addressable functionalized templates (RAFT), *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, p. 1255.

[22] Ulrich S., Boturn D., Marra A., Renaudet O., Dumy P., Oxime ligation: a chemoselective click-type reaction for accessing multifunctional biomolecular constructs, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 34.

[23] a) Bartolami E., Ulrich S., Dumy P., Auto-assemblage dynamique de clusters cationiques pour la complexation et la vectorisation d'acides nucléiques, *L'Act. Chim.*, **2017**, *417*, p. 40; b) Bartolami E., Bessin Y., Gervais V., Dumy P., Ulrich S., Dynamic expression of DNA complexation with self-assembled biomolecular clusters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 10183.

[24] Bartolami E., Bouillon C., Dumy P., Ulrich S., Bioactive clusters promoting cell penetration and nucleic acid complexation for drug and gene delivery applications: from designed to self-assembled and responsive systems, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 4257.

[25] Bartolami E., Bessin Y., Bettache N., Gary-Bobo M., Garcia M., Dumy P., Ulrich S., Multivalent DNA recognition by self-assembled clusters: deciphering structural effects by fragments screening and evaluation as siRNA vectors, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, p. 9427.

[26] Reeh P., de Mendoza J., Dynamic multivalency for carbohydrate-protein recognition through dynamic combinatorial libraries based on Fe-II-bipyridine complexes, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 5259.

[27] Hardy J.G., Metallosupramolecular grid complexes: towards nanostructured materials with high-tech applications, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, p. 7881; Ruben M., Rojo J., Romero-Salguero F.J., Uppadine L.H., Lehn J.-M., Grid-type metal ion architectures: functional metallosupramolecular arrays, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, p. 3644.

[28] Chmielewski M.J., Buhler E., Candau J., Lehn J.-M., Multivalency by self-assembly: binding of concanavalin A to metallosupramolecular architectures decorated with multiple carbohydrate groups, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 6960.

[29] Drożdż W., Bessin Y., Gervais V., Cao X.-Y., Lehn J.-M., Stefankiewicz A.R., Ulrich S., Switching multivalent DNA complexation using metal-controlled cationic supramolecular self-assemblies, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, p. 1518; Drożdż W., Walczak A., Bessin Y., Gervais V.,

Cao X.-Y., Lehn J.-M., Ulrich S., Stefankiewicz A.R., Multivalent metallosupramolecular assemblies as effective DNA binding agents, *Chem. Eur. J.*, **2018**, sous presse (doi: 10.1002/chem.201801552).

[30] Aida T., Meijer E.W., Stupp S.I., Functional supramolecular polymers, *Science*, **2012**, *335*, p. 813.

[31] Bouillon C., Paolantoni D., Rote J.C., Bessin Y., Peterson L.W., Dumy P., Ulrich S., Degradable hybrid materials based on cationic acylhydrazone dynamic covalent polymers promote DNA complexation through multivalent interactions, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 14705.

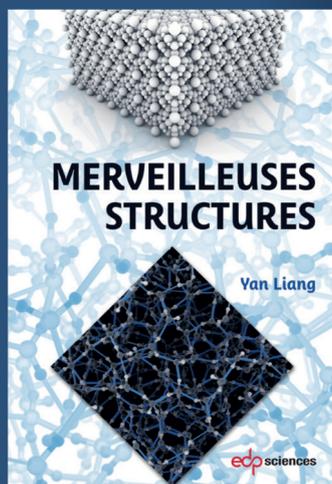
[32] Zong L.L., Bartolami E., Abegg D., Adibekian A., Sakai N., Matile S., Epidithiodiketopiperazines: strain-promoted thiol-mediated cellular uptake at the highest tension, *ACS Central Science*, **2017**, *3*, p. 449; Abegg D., Gasparini G., Hoch D.G., Shuster A., Bartolami E., Matile S., Adibekian A., Strained cyclic disulfides enable cellular uptake by reacting with the transferrin receptor, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 231; Hashim P.K., Okuro K., Sasaki S., Hoashi Y., Aida T., Reductively cleavable nanocaplets for siRNA delivery by template-assisted oxidative polymerization, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 15608; Bang E.K., Lista M., Sforzini G., Sakai N., Matile S., Poly(disulfides), *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, p. 1752; Bauhuber S., Hozsa C., Breunig M., Gopferich A., Delivery of nucleic acids via disulfide-based carrier systems, *Adv. Mater.*, **2009**, *21*, p. 3286.

Sébastien ULRICH,

est chargé de recherche au CNRS à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), UMR 5247, CNRS/Université de Montpellier/ENSCM.

Il a notamment été nommé Membre distingué junior de la Société Chimique de France en 2014.

* Sebastien.Ulrich@enscm.fr



Merveilleuses structures

Yan Liang

Ce livre commence avec la fabuleuse histoire en chimie qui nous a amenés à découvrir le monde invisible des molécules, de la création de son langage propre en symbole chimique jusqu'au dernier microscope de pointe en passant par la mécanique quantique. Il se termine par une magnifique galerie de représentations 3D de molécules et autres structures illustrant au mieux toute la beauté de cette science merveilleuse.

Les illustrations 3D et animations présentées dans cet ouvrage sont issues du site Internet *BeautifulChemistry.net* lancé en 2014 et qui compte à ce jour plus de 400 000 visiteurs à travers le monde.

Novembre 2017 / ISBN : 978-2-7598-2135-8 / 136 pages couleur / 19 €

En vente sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences