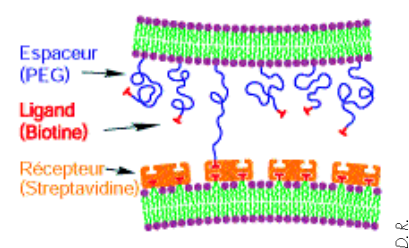


LE RÉCEPTEUR, LE LIGAND ET SA CHAÎNE POLYMÈRE

Peut-on contrôler l'adhésion cellulaire ?

L'adhésion cellulaire joue un rôle déterminant dans la prolifération, la différenciation et le déplacement des organismes multicellulaires. Elle est aussi un élément clé pour le développement de transporteurs ciblés de médicaments, ces petites poches lipidiques qui devraient amener l'élément actif à l'endroit exact où il doit agir. Encore faut-il pouvoir contrôler avec précision les interactions entre des couples ligands-récepteurs (connecteurs bio-moléculaires responsables de l'adhésion). Un pas important dans cette direction vient d'être franchi grâce aux travaux conjoints de plusieurs équipes¹ dont le Laboratoire de dynamique des fluides complexes² (LDFC).



Représentation schématique d'un couple ligand-récepteur.

En découvrant que des liposomes enrobés par des polymères n'étaient plus reconnus par le système immunitaire, ALZA, une entreprise américaine, a inventé le concept de *liposome furtif*, déjà commercialisé pour transporter un médicament anti-cancer. Les *liposomes furtifs* pourraient à l'avenir devenir intelligents : en attachant des ligands spécifiques à la surface extérieure du liposome, les scientifiques espèrent pouvoir cibler le type de cellule ou de tissu où le transporteur doit livrer sa charge.

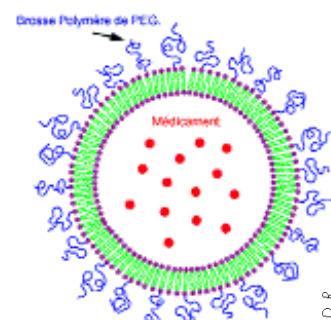
Bénéficiant du savoir faire d'ALZA dans la synthèse de connecteurs bio-macromoléculaires et d'une précieuse expertise dans la mesure de forces entre deux surfaces, les scientifiques ont pu étudier la connexion adhésive d'un couple ligand-récepteur en présence d'un espaceur polymère. Les résultats expérimentaux mettent non seulement en évidence une portée adhésive très supérieure à la portée attendue, mais ils montrent aussi qu'il est possible de faire varier cette portée de façon très fine, et ceci dans une grande gamme de distances.

La maîtrise des phénomènes de bio-reconnaissance et de bio-adhésion dépend de façon cruciale de notre capacité à comprendre la relation entre la structure moléculaire des couples ligands-récepteurs (voir encadré) et la portée de leur interaction, ainsi que de la possibilité de connaître le temps nécessaire pour qu'une connexion s'établisse.

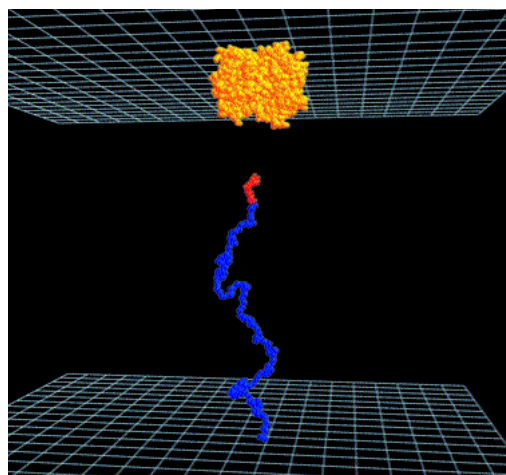
L'auto-association dans l'eau de molécules amphiphiles (« aimant » à la fois l'huile et l'eau) conduit sous certaines conditions à la formation de structures sphériques, les liposomes. Les lipides, une classe d'amphiphiles d'origine naturelle, forment la peau de ces structures. Depuis longtemps, les liposomes apparaissaient comme des transporteurs potentiels de médicaments. Mais c'était sans compter sur le système immunitaire qui détruit ces transporteurs au niveau du foie et de la rate.

¹ En collaboration avec les universités de Santa Barbara, de Davis et de Boston (États-Unis) et ALZA, entreprise leader en synthèse de transporteurs « furtifs » de médicaments.

² CNRS-Université Strasbourg 1.



Représentation schématique d'un *liposome furtif*.



DES COUPLES LIGANDS-RÉCEPTEURS

Les couples ligands-récepteurs sont des molécules complémentaires possédant une grande affinité. Lorsque ces molécules sont attachées à deux surfaces différentes (typiquement deux parois cellulaires), elles induisent une adhésion entre les deux parois. L'introduction d'un espaceur entre la paroi et les ligands facilite l'établissement de la connexion. Dans cette étude, le couple ligand-récepteur est la biotine (en rouge) streptavidine (en jaune) et l'espaceur est un polymère de polyéthylène glycol (PEG, en bleu).

Ces résultats ont pu être compris grâce aux travaux théoriques d'une équipe du Laboratoire de dynamique des fluides complexes (LDfC) (voir encadré) qui expliquent aussi bien les valeurs élevées de la portée adhésive que la variation de cette portée avec la taille de l'espaceur polymère. La combinaison des résultats théoriques et expérimentaux ouvre des perspectives nouvelles pour le contrôle quantitatif des phénomènes de bio-reconnaissance et de bio-adhésion en général, et plus particulièrement pour la conception (« design ») de liposomes ciblés.

Référence bibliographique :

• Impact of Polymer Tether Length on Multiple Ligand-Receptor Bond Formation. C. Jeppesen, J. Y. Wong, T. L. Kuhl, J. N. Israelachvili, N. Mullah, S. Zalipsky and C. M. Marques. *Science* (2001). Vol. 293, pp. 465-468.

QUAND LES MOLÉCULES TRICOTENT...

Les polymères sont des chaînes formées par la répétition exacte du maillon de base, le monomère. Ces chaînes ont en général une grande flexibilité, dans un solvant leur forme moyenne est celle d'une pelote dont la taille est très inférieure à la longueur de la molécule étirée. Un ligand porté par un espaceur polymère est donc le plus souvent à une distance de la paroi de l'ordre de la taille de la pelote. Mais l'agitation moléculaire amène parfois les molécules à s'étirer de façon significative par rapport à leur forme la plus probable. Ces conformations très étirées sont très rares, il faut en conséquence attendre un temps très long pour qu'elles se réalisent. Pour un polymère de 44 monomères, l'agitation moléculaire change de façon significative sa forme tous les 10 milliardièmes de seconde, mais seule une configuration sur cent millions adopte une extension de l'ordre de 75 % de l'étirement complet. Ainsi, il faut en moyenne une seconde pour qu'un pontage adhésif se produise dans ces conditions.

Contact chercheur :
Carlos M. MARQUES,
Laboratoire de dynamique
des fluides complexes (LDfC),
CNRS-Université Strasbourg 1,
tél. : 03 90 24 07 42
mél : marques@
ldfc.u-strasbg.fr

Contact département
des Sciences chimiques
du CNRS :
Laurence MORDENTI,
tél. : 01 44 96 41 09
mél : laurence.mordenti@
cnrs-dir.fr