



ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES
INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES

LES SIGNATURES DES ÉTATS MÉSCOPHIQUES DE LA MATIÈRE

Gilbert Belaubre
Eric Chenin
Gilles Cohen-Tannoudgi
Ernesto Di Mauro
Abdel Kenoufi
Victor Mastrangelo
Pierre Nabet
Jean Schmets
Jean-Pierre Treuil



ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES

LES SIGNATURES DES ÉTATS MÉSCOPHIQUES DE LA MATIÈRE

Bruno CANARD (Laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques-unité mixte CNRS/Aix-Marseille Université) ;
Mathieu COPPEY (Imagerie et contrôle de l'organisation cellulaire (LOCCO) UMR168 – Laboratoire Physico-Chimie Institut CURIE) ;
Jean-François DUFRECHE (Laboratoire Modélisation Mésoscopique et Chimie Théorique (LMCT) Institut de Chimie Séparative
de Marcoule ICSM UMR 5257 /CEA / CNRS / Université de Montpellier / ENSCM) ; Daniel ESTÈVE (membre de l'Académie des Sciences,
Service de Physique de l'État Condensé CEA-Saclay, Groupe Quantique Ordinateur quantique) ; Gwendal FÈVE (Sorbonne Université,
Laboratoire de Physique Pierre AIGRAIN de l'ENS-Ulm) ; Olivier HAMANT (Laboratoire de Reproduction et développement des plantes
École Normale Supérieure de Lyon) ; Abdel KENOUI (AEIS-Paris) ; Jean-Baptiste MASSON Institut Pasteur / CNRS UMR 3571 /
Institut Prairie Département de biologie informatique et Département des neurosciences) ; Christophe MORA (Université Paris Diderot
Laboratoire de Physique Pierre AIGRAIN de l'ENS-Ulm) ; Sandrine SAGAN (Laboratoire des BioMolécules LBM UMR 7203 ENS-Ulm -
Laboratoire des BioMolécules) ; Clément SANCHEZ (membre de l'Académie des Sciences, Chaire de « Chimie des Matériaux Hybrides »,
Collège de France, Chimie de la Matière Condensée de Paris, UMR 7574-UPMC/CNRS/Collège de France) ;
Terence STRICK (Équipe Nanomanipulation de biomolécules Institut Jacques Monod Université Paris Diderot et Institut de Biologie
de l'ENS-IBENS) ; Jean-Pierre TREUIL (AEIS-Paris).

L'objet de ce quatrième livre de la collection de l'AEIS est de présenter des résultats issus d'un champ de recherche très actif où des propriétés particulières intrinsèques apparaissent dans le domaine mésoscopique en physique, chimie et biologie. Le domaine mésoscopique est une échelle spatiale intermédiaire entre l'échelle dite microscopique et celle dite macroscopique de la matière. Dans ce domaine mésoscopique des propriétés spécifiques de la matière émergent. Ces propriétés conduisent à des applications fort importantes dans des domaines aussi différents que la physique des isolants et des supraconducteurs, celle sous-jacente à l'informatique quantique, les procédés de chimie séparative, la chimie à l'oeuvre dans l'élaboration de matériaux micro-poreux, la biophysique de l'ADN, les mécanismes cellulaires, la dynamique des composants synaptiques et leurs méthodes d'observation, la mécanique des microstructures végétales. Ces domaines ont pour caractère commun d'être relativement nouveaux et en pleine expansion, de se situer tous, dans le champ élargi de leurs disciplines, à des échelles intermédiaires non accessibles auparavant, mais où les mécanismes à l'oeuvre sont complexes, difficiles à analyser, et jouent un rôle majeur. Cette présentation interdisciplinaire du monde mésoscopique en physique, chimie et biologie montre l'extraordinaire richesse des propriétés de la matière inerte et de la matière vivante qui se révèle aux différentes échelles de la mésoscopie ainsi que le potentiel d'applications très important et varié qui va de la compréhension des mécanismes du vivant aux applications médicales, instrumentales et industrielles les plus avancées. Elle permet aussi une vision holistique du comportement de la matière inerte et de la matière vivante dans des dimensions spatiales particulières.

ISBN : 978-2-7598-3488-4





LES SIGNATURES DES ÉTATS MÉSOSCOPIQUES DE LA MATIÈRE

Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences

ISBN (papier) : 978-2-7598-3488-4

ISBN (ebook) : 978-2-7598-3489-1

Cet ouvrage est publié en Open Access sous licence creative commons CC-BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/.0/fr/>) permettant l'utilisation non commerciale, la distribution, la reproduction du texte, sur n'importe quel support, à condition de citer la source.

© AEIS, 2023

Table des matières

La collection de l'AEIS	4
Introduction générale	5

PREMIÈRE PARTIE

Expériences et modèles mésoscopiques en physique et en chimie

Présentation	21
Chapitre 1 : Expériences d'optique électronique dans les conducteurs quantiques... ..	25
Chapitre 2 : Les circuits mésoscopiques supraconducteurs quantiques.....	45
Chapitre 3 : Topologie et physique quantique mésoscopique.....	57
Chapitre 4 : Modélisation multi-échelle pour la chimie à l'échelle mésoscopique : l'exemple de la chimie séparative.....	79
Chapitre 5 : S'inspirer de la nature pour construire des matériaux poreux multi-échelle.....	101

SECONDE PARTIE

Quels niveaux mésoscopiques en biologie ?

Présentation	125
Chapitre 6 : Single molecule detection, or « there is more room at the bottom ».....	129
Chapitre 7 : Organisation spatiale et temporelle à l'échelle mésoscopique d'une protéine de signalisation cellulaire.....	149
Chapitre 8 : Signatures statistiques des interactions biologiques dans les environnements cellulaires hétérogènes.....	167
Chapitre 9 : Énigmes posées par la mémoire et l'apprentissage.....	189
Chapitre 10 : Progrès récents dans le transport de molécules au travers des membranes cellulaires.....	193
Chapitre 11 : Covid 19, recherche et traitements antiviraux : où en est-on ?.....	213
Chapitre 12 : Des systèmes et matériaux (ré)actifs chez les plantes.....	227
Épilogue	243
Remerciements	251
Présentation de l'Académie Européenne Interdisciplinaire des sciences	253



LA COLLECTION DE L'AEIS

Les travaux de l'**Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences** portent depuis plus de dix ans sur les questions majeures auxquelles est confrontée la recherche à la croisée de plusieurs disciplines. Et la présente collection a pour but de faire le point sur ces questions.

Nos ouvrages sont issus de séminaires mensuels et de congrès bisannuels pluridisciplinaires auxquels sont associés de nombreux chercheurs extérieurs. Notre ambition est de faciliter les échanges entre programmes de recherche spécialisés. Elle est aussi d'informer un public plus large sur les avancées récentes.

Pour chacun des ouvrages et en concertation avec les auteurs, un comité de lecture a pour tâche de coordonner l'ensemble des contributions conformément aux objectifs poursuivis, et d'en faire ressortir les lignes de force.

Les ouvrages de l'Académie recourent à deux formes de publications : le livre papier avec diffusion dans les bibliothèques des universités et des centres de recherche et en librairie, et la version électronique en ligne dans la section e-Books du site de l'éditeur *EDP-Sciences*.

Le premier ouvrage de la collection : « *Formation des systèmes stellaires et planétaires-Conditions d'apparition de la vie* » est disponible en téléchargement gratuit au format PDF à l'adresse suivante :

<https://www.edp-open.org/books/edp-open-books/312-formation-des-systemes-stellaires-et-planetaires>

Le deuxième ouvrage : « *Ondes, Matière et Univers* » est disponible en téléchargement gratuit au format PDF à l'adresse suivante :

<https://www.edp-open.org/books/edp-open-books/372-ondes-matiere-et-univers>

Le troisième ouvrage : « *Les signatures neurologiques de la conscience* » est disponible en téléchargement gratuit au format PDF à l'adresse suivante :

<https://laboutique.edpsciences.fr/produit/1184/9782759826124/Les%20signatures%20neurobiologiques%20de%20la%20conscience>



Introduction générale

L'objet de ce livre est de présenter des résultats issus d'un champ de recherche où des propriétés particulières intrinsèques apparaissent dans le domaine mésoscopique en physique, chimie et biologie. Le domaine mésoscopique est une échelle spatiale intermédiaire entre l'échelle dite microscopique et celle dite macroscopique de la matière. Dans ce domaine mésoscopique des propriétés spécifiques de la matière émergent. Ces propriétés conduisent à des applications fort importantes dont certaines sont détaillées dans cet ouvrage. Mais, sachant que les notions mêmes de microscopie et de macroscopie diffèrent selon les disciplines concernées (physique, chimie, biologie), il convient de définir précisément ce que l'on entend par « échelles et états¹ mésoscopiques » dans ces disciplines².

La physique mésoscopique est une partie de la physique de la matière condensée qui étudie les systèmes ayant des dimensions intermédiaires entre celles de la physique quantique et celles de la physique classique. L'échelle des distances en cause s'étend des dimensions de l'atome jusqu'au micromètre. C'est un domaine dans lequel s'estompent progressivement les propriétés quantiques de la matière par un mécanisme dit de décohérence. La

¹Un état, à certaines échelles, est l'ensemble des grandeurs, ou variables utilisées pour décrire/modéliser le comportement des objets, processus, phénomènes observés à ces échelles. Ainsi, comme bien connu, l'état macroscopique d'un gaz est décrit par des variables d'état : température, pression..., l'état microscopique par l'ensembles des données de vitesses, positions des particules, les états mésoscopiques par certaines caractéristiques de distribution statistique. Ces notions d'états mésoscopiques sont développées et discutées dans l'Épilogue

² Mentionnons pour mémoire qu'il existe d'autres définitions lorsque l'on étudie en thermodynamique statistique les propriétés des gaz raréfiés, de même en météorologie et en océanographie avec des phénomènes naturels qui se produisent à une échelle locale (quelques kilomètres) et ceux à l'échelle d'un continent ou synoptique.

décohérence a pu être observée au cours d'une expérience réalisée dans les années 1990 à l'École Normale Supérieure (ENS) avec un appareil de « mesure mésoscopique ». En d'autres termes, en faisant varier progressivement la taille de « l'aiguille » de cet appareil depuis le monde microscopique vers le monde macroscopique, on a pu observer de façon contrôlée le franchissement de la frontière floue qui sépare le monde quantique du monde classique. C'est un domaine qui permet d'entrevoir des applications d'intérêt majeur telles que celle d'un ordinateur quantique dont Daniel Estève est l'un des protagonistes.

En chimie, l'échelle mésoscopique est intermédiaire entre les échelles atomique et moléculaire et l'échelle micronique, là où débute le monde macroscopique sensible au toucher. Pour fixer les idées, l'échelle mésoscopique se situe entre 1 nanomètre (nm) et quelques dizaines de nanomètres. La chimie mésoscopique recouvre à la fois la synthèse et l'étude des modes de construction d'objets chimiques ayant des tailles dans cette échelle intermédiaire, l'assemblage bidimensionnel ou tridimensionnel d'objets bien définis situés dans cette gamme de tailles et l'étude des propriétés physiques des matériaux résultants. Ainsi des matériaux poreux dont la disponibilité s'est révélée essentielle pour de multiples usages. Une des propriétés communes à tous est qu'ils ont une structure caractérisable par une ou plusieurs échelles significatives s'exprimant en termes de longueur, de surface ou de volume. Ainsi est-on amené à considérer très souvent une échelle nanoscopique ou moléculaire, associée à la taille des constituants ou des formes élémentaires, une échelle mésoscopique (de l'ordre de 1 à 50 nm) correspondant aux assemblages intermédiaires, et une échelle macroscopique associée à la taille des objets finaux mobilisés dans les usages de ces matériaux.

La chimie séparative fait couramment appel à des méthodes, comme l'extraction liquide-liquide, mettant en jeu des phénomènes qui se manifestent à l'échelle mésoscopique, autour de quelques nanomètres. À cette échelle intermédiaire, les interactions à longue distance, les effets géométriques ou le rôle de l'entropie de configuration sont particulièrement importants. Cela rend nécessaire une modélisation particulière, intermédiaire entre les modèles moléculaires où atomes et molécules sont décrits précisément, et les modèles macroscopiques, représentant le phénomène dans son ensemble.

En Biologie humaine, l'exploration d'une nouvelle dimension entre le nanomètre et le micromètre conduit à repenser radicalement la compréhension que l'on avait de nombreux phénomènes biologiques. Il est maintenant possible d'observer en temps réel à l'échelle mésoscopique (entre 10 et 500 nm) les phénomènes moléculaires ayant lieu dans les cellules vivantes au sein de processus biologiques complexes. Il s'agit selon Antoine Triller

³ M. Brune et al., "Observing the progressive decoherence of the 'meter' in a quantum measurement", *Phys. Rev. Lett.* 77 (1996) 4887.

de l'Institut de Biologie de l'ENS, d'une véritable « *Biologie Mésoscopique* » où sont révélées de nouvelles propriétés des systèmes vivants, propres à cette échelle.

Un des grands enjeux de la biophysique actuelle est la description et la compréhension des états de la matière à l'échelle mésoscopique. Du point de vue fondamental, cette échelle est celle de la transition entre le chaos, caractérisé par le mouvement aléatoire des molécules soumises à l'agitation thermique, et l'ordre des premières structures biologiques qui assurent des fonctions déterministes et reproductibles. Au plan expérimental, cette échelle est longtemps restée inaccessible à l'observation, la microscopie optique étant intrinsèquement limitée à une résolution de l'ordre de 200 nanomètres.

Dans les recherches relatives à l'organisation des machines moléculaires du vivant, l'ADN a une longueur de persistance de 50 nanomètres : elle est constituée d'une chaîne de brins individuellement quasi rigides ayant cette longueur. Le nucléosome (complexe de protéines) va forcer chacun de ces brins à se courber sur des distances de 5 nanomètres, leur transférant donc une très forte énergie mécanique de courbure.

Les virus émergents à ARN – dont les dimensions des virions ou particules de virus se situent dans le domaine mésoscopique – tel que celui désigné par l'acronyme SRAS-CoV-2 (pour coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère ; en anglais SARS-CoV-2) responsable de la maladie Covid-19, mobilisent fortement les acteurs de la recherche comme l'Institut Pasteur et l'INSERM, mais aussi des laboratoires du CNRS dans un cadre pluridisciplinaire allant de la biologie structurale au calcul de haute performance.

La biologie du développement s'intéresse notamment aux changements de forme chez les organismes vivants, dont les plantes. Cet aspect est essentiellement géométrique, mais implique à la fois des régulateurs biochimiques (comme les gènes et les hormones) et des facteurs mécaniques (rigidité des tissus, contraintes physiques). Des développements récents en imagerie et en modélisation permettent aujourd'hui d'intégrer ces différents composants pour mieux comprendre les mécanismes contrôlant la morphogenèse des êtres vivants.

En biologie végétale, on montre que les contraintes mécaniques externes façonnent le développement des végétaux. Mais celui-ci dépend également de signaux mécaniques internes, comme le montrent de récentes découvertes. Des données accumulées depuis plusieurs décennies montrent le rôle majeur des processus biochimiques et génétiques dans le contrôle du développement des organismes vivants. Changer de forme, c'est changer de structure, et par définition, la structure implique les lois de la mécanique. Par conséquent,

⁴ La rigidité de l'ADN, ou plus généralement de chaînes moléculaires, se mesure par la « longueur de persistance », la longueur maximale d'un brin de la chaîne pouvant être considéré comme rigide.

pour établir un lien de causalité entre gène et forme, il faut aussi comprendre comment les gènes et autres facteurs biochimiques modifient la composante mécanique associée aux cellules, tissus et organes.

La première partie est dédiée aux propriétés de la matière inerte pour différents états mésoscopiques

La capacité de fabriquer des objets de taille intermédiaire entre l'échelle microscopique et l'échelle macroscopique a ouvert un nouveau champ expérimental, celui des systèmes mésoscopiques atteignant le régime quantique. Dans ce régime intermédiaire, la cohérence quantique peut apparaître dans des systèmes comportant suffisamment de particules pour que les concepts de température ou de moyenne statistique gardent leur sens. Pour un circuit mésoscopique quantiquement cohérent, les notions de résistance et de conductance doivent être repensées mais aussi celles d'inductance, de capacité... C'est toute l'électronique qu'il faut reconstruire en prenant en compte les lois de la mécanique quantique. Le transport électronique quantique étudie des phénomènes quantiques qui se produisent dans des conducteurs mésoscopiques, et dont la taille est plus petite que la longueur de cohérence de phase – échelle sur laquelle la phase de la fonction d'onde électronique est conservée. Il s'agit alors de transport électronique cohérent. Lorsque le libre parcours moyen électronique est plus grand que la taille de l'échantillon, la propagation électronique est non seulement cohérente mais également balistique. La nature ondulatoire de la propagation des électrons présente alors de fortes analogies avec la propagation des photons dans le vide. Cette analogie n'est que partielle car les statistiques sont différentes : statistique de Bose-Einstein pour les photons et statistique de Fermi-Dirac pour les électrons, ceux-ci possédant une charge et une masse contrairement aux photons. De plus intervient l'interaction coulombienne entre électrons, absente en optique.

La compréhension du régime de Hall quantique entier peut se faire dans le cadre d'une description du fluide électronique négligeant les interactions entre électrons, alors que pour l'effet Hall quantique fractionnaire il faut prendre en compte l'interaction forte entre électrons. Le régime de Hall quantique fractionnaire est ainsi caractérisé par un état fondamental très fortement corrélé dont les excitations élémentaires ne sont pas des électrons mais des quasiparticules de charge fractionnaire et de statistique quantique fractionnaire. On appelle anyons ces quasiparticules dont la statistique est intermédiaire entre celle des fermions et celle des bosons. Tous ces développements complexes sont fort bien expliqués par Gwendal Fève.

Des travaux fondateurs ont introduit en 2005 une nouvelle classe de matériaux, dits « topologiques » isolants dans leur masse mais conducteurs à leur surface. Ces surfaces métalliques ont des propriétés uniques qui les rendent particulièrement intéressantes pour développer une nouvelle électronique fondée sur le spin de l'électron. En outre, elles pourraient constituer des éléments de base de l'informatique quantique. Ces matériaux sont ainsi à l'origine de dispositifs originaux en électronique et en photonique.

David Thouless, Duncan Haldane et Michael Kosterlitz, prix Nobel de physique 2016, ont démontré l'importance des concepts topologiques pour décrire les propriétés magnétiques et électroniques de la matière condensée. L'effet Hall quantique entier fut découvert par Klaus von Klitzing en 1980. Il permit notamment une détermination de la constante fondamentale de structure fine avec une précision inégalée⁵. Cependant, la physique de l'époque ne parvenait pas à expliquer cette version quantique de l'effet Hall. C'est en 1982 que David Thouless, l'un des trois lauréats du prix Nobel de physique, proposa une explication théorique en s'appuyant sur des concepts et outils provenant de la topologie. De plus, ces concepts ont fourni une nouvelle interprétation de l'effet Hall quantique fractionnaire, mis en évidence par Horst Störmer, Daniel Tsui et Robert B. Laughlin, prix Nobel de Physique 1998.

L'utilisation de concepts issus de la topologie a permis d'avoir une bonne compréhension de l'effet Hall quantique de l'état solide et conduit actuellement à des développements importants. La matière topologique se caractérise par des propriétés qui subsistent lorsqu'on lui ajoute, par exemple, du désordre, ou lorsqu'on modifie légèrement les paramètres du système. Elle peut ainsi présenter, par exemple, une conductance quantifiée en fonction du champ magnétique appliqué, comme dans l'effet Hall quantique.

La topologie est une branche des mathématiques modernes qui s'intéresse aux déformations et propriétés globales de formes géométriques. Certains objets familiers, tels les nœuds et les formes des surfaces ont été étudiés et classés par la topologie. Cette dernière permet donc de décrire les objets dans leur globalité, et de montrer que ceux-ci restent équivalents malgré des transformations continues. En topologie « géométrique », cette équivalence est caractérisée par un nombre de trous, que l'on appelle *invariant topologique* ou encore *genre* g .

Il est cependant essentiel de relier les propriétés locales aux propriétés globales. Or il existe en topologie un théorème fort important qui relie la propriété globale d'un objet à ses propriétés locales : c'est le théorème de *Gauss-Bonnet*. D'après ce théorème, l'intégrale de la courbure sur toute la surface, et pour toute forme de l'objet en question, est fixée par le genre. Si on change arbitrairement la courbure d'une sphère par exemple en ajoutant des courbures particulières ou en augmentant la surface totale en l'étirant, la valeur de cette intégrale, pilotée par le genre, reste la même. Dans un solide cristallin sans défaut, par exemple, la périodicité de celui-ci impacte les propriétés de la fonction d'onde, et donc de l'état d'un électron qui est ainsi défini sur un tore dans l'espace des phases (espace des vecteurs d'ondes). Une faible déformation continue de ce tore et donc des paramètres du

⁵ Ce qui a permis des avancées significatives en Métrologie

système ne modifie pas son genre, le solide conserve alors certaines de ses propriétés. On définit, dans ce contexte, une quantité appelée phase géométrique ou phase de Berry. C'est la mesure de la variation de la phase, lors de la variation cyclique et adiabatique de certains paramètres du solide, le long de la trajectoire du système qui s'enroule sur un tore de l'espace des phases pour ensuite revenir à son état initial. Si l'état d'un électron est représenté par son vecteur d'onde, l'ensemble des électrons constituent un fluide quantique topologique. Ils ont un mouvement collectif dont la topologie impose une variation de la conductance par paliers. La conductance de l'effet Hall quantique est ainsi un nombre topologique qui ne peut prendre que des valeurs entières. Les entiers qui apparaissent dans l'effet Hall quantique sont des exemples de nombres topologiques quantiques.

Il existe un autre phénomène, très similaire, mais qui exhibe des nombres fractionnaires : c'est l'effet Hall quantique fractionnaire. Sa modélisation doit prendre en compte – comme cela a été déjà mentionné – l'interaction forte entre électrons. On utilise pour cela le théorème de Gauss-Bonnet sous sa forme généralisée où, dans sa formulation, le premier membre se présente sous la forme d'une intégrale dans laquelle est prise en compte la variation de la phase géométrique ou phase de Berry. Le résultat est un nombre C appelé nombre de Chern (invariant topologique). Ce nombre est associé à des états de bord dont la topologie reste dans la même classe sur une certaine plage de variation du champ magnétique. Un système a donc tendance à se protéger d'un environnement n'appartenant pas à la même classe d'équivalence topologique. Les canaux ou états de bord sont ainsi protégés par la topologie qui les rend donc insensibles à toute déformation des bandes d'énergie. Ce sont ces canaux qui vont conduire le courant. Le système se comporte finalement comme un métal en surface et comme un isolant en volume. De nouveaux systèmes mettant en œuvre des isolants topologiquement protégés et des supraconducteurs seraient susceptibles de générer un nouveau type de qubits – les briques de base de l'informatique quantique.

Si à présent on s'intéresse aux principes quantiques du point de vue de l'information traitable par une machine miniaturisée à l'extrême, où chaque bit d'information doit être exprimé avec la plus petite énergie possible, ces principes quantiques apparaissent bien plus naturels et bien plus économes que ceux de la physique classique. En effet, les physiciens avec les informaticiens et les mathématiciens, ont réalisé que les « bits quantiques » ou qubits, sont plus puissants collectivement que les traditionnels « bits classiques » sur lesquels sont basés les ordinateurs actuels. « Ces « bits quantiques » permettent par exemple une accélération exponentielle de certains calculs, comme la factorisation des nombres entiers, nécessaire au décryptage des informations confidentielles présentement échangées sur le réseau Internet et qui sont cryptées à l'aide d'un système tel que RSA. Ils permettent aussi de coder l'information de manière à ce qu'aucune copie ne soit théoriquement possible ». L'ordinateur quantique est la machine – encore hypothétique – qui serait capable de traiter ces bits quantiques, mais elle n'existe à

ce jour qu'en pièces détachées. Les circuits intégrés sont eux basés sur des matériaux supraconducteurs. Il y a cependant une grande différence entre la situation où un courant circule dans un circuit sans dissipation et celle où on amène le courant à circuler dans les deux sens à la fois, ainsi que le réclame la superposition d'états cohérents que doit pouvoir exhiber le bit quantique.

C'est la démonstration d'une telle superposition d'état faisant intervenir un nombre macroscopique d'atomes du circuit, que Michel Devoret, Daniel Estève et Christian Urbina ont réussi à établir dans les années 2000 au CEA-Saclay.

Ce bit quantique est un atome artificiel qui a l'avantage de pouvoir traiter de façon quantique l'information qui se propage sur un simple fil électrique de raccordement, comme dans les circuits intégrés ordinaires. En fait l'information quantique est très fragile. Elle se corrompt rapidement si elle se couple à des degrés de liberté mal contrôlés. C'est le phénomène de décohérence. Il faut donc être capable de réaliser un très bon interrupteur, capable à la fois d'isoler le bit quantique pendant sa fonction mémoire, et de le coupler efficacement au dispositif de lecture et aux bits quantiques quand son état doit être révélé.

Ainsi les ordinateurs basés sur ces principes sont sujets à des erreurs, des pertes d'information, qui faussent le calcul final. Tant que celles-ci ne seront pas réglées, il ne sera pas possible d'envisager une utilisation fonctionnelle de ces machines et d'atteindre vraiment la suprématie quantique. Il faut mentionner par ailleurs que les circuits mésoscopiques quantiques ont donné naissance à un certain nombre de capteurs ultrasensibles.

La chimie séparative permet d'une façon générale, avant et après toute synthèse, de caractériser et connaître les réactifs et les produits formés. Cette dernière tâche est celle de la chimie analytique dont le but est de déterminer la nature des espèces présentes et leur concentration.

L'une des méthodes de séparation les plus utilisées est l'extraction par solvant ou extraction liquide-liquide (ELL) mettant en jeu des phénomènes présents à l'échelle mésoscopique, autour de quelques nanomètres. La modélisation des échelles mésoscopiques est d'un intérêt tout particulier pour la chimie moderne.

On peut élaborer de telles descriptions par une analyse multi-échelle. Il s'agit de réaliser une description thermodynamique dont les variables décrivant le système sont plus précises car elles peuvent par exemple modéliser les mouvements des solutés, les effets de courbures des interfaces, ou la présence d'espèces temporaires de toutes les tailles. Il est possible de représenter ces phases organiques solubilisant les ions métalliques par simulation moléculaire. Les effets à longue distance (forces de Van der Waals, électrostatiques...) plus faibles doivent alors être pris en compte car ils modifient le procédé, et donc l'extraction

des éléments. La modélisation des échelles intermédiaires, mésoscopiques, est ainsi fondamentale pour prédire et comprendre le procédé.

Le monde mésoscopique a un rôle à jouer dans la chimie douce dans la mesure où les énergies (libres) mises en jeu sont faibles. Ce domaine de la chimie douce – où chaque édifice est construit de façon réversible – est un domaine en plein développement car la réversibilité rend le processus économe en produits chimiques ; cela est particulièrement vrai dans l'élaboration de matériaux bio-inspirés.

La nature a été la source d'inspiration pour certaines innovations technologiques. De nombreux travaux portent sur la recherche de procédés de fabrication de matériaux poreux avec pour base la compréhension de la genèse de matériaux du même type existant dans la nature indépendamment de toute intervention humaine. Il existe de nombreux exemples de tels matériaux dans la nature, notamment parmi ceux qui constituent les charpentes ou les carapaces de certains êtres vivants. Les coccolithes, en particulier, sortes de capsules d'une dizaine de micromètres protégeant temporairement certaines espèces de microalgues

Le champ d'investigation de Clément Sanchez est celui de la chimie des matériaux hybrides, des solides issus de la mixité entre des composantes minérales et organiques ou biologiques. Une mixité qui débute à une toute petite échelle (la molécule) et se répercute jusqu'à l'objet (le matériau utile à l'humain). L'idée de mélange intime permettant de générer un composé, un matériau nouveau, une espèce nouvelle, en mariant la beauté, la robustesse, la hiérarchie structurale et fonctionnelle, l'intelligence adaptative des matériaux du monde organique ou biologique et ceux du monde minéral, tout cet ensemble conduit à la notion d'hybridation.

L'un des grands défis actuels concerne l'élaboration raisonnée de matériaux hybrides bio-inspirés présentant des structures hiérarchiques, dans lesquelles des fonctionnalités différentes et variées sont positionnées avec précision aux différentes échelles.

La chimie des matériaux hybrides impacte positivement des domaines extraordinairement variés allant de celui des hautes technologies (micro-optique, et microélectronique), à celui de l'énergie.

La deuxième partie de cet ouvrage est consacrée à certaines propriétés mésoscopiques de la matière vivante

En employant des méthodes de la microscopie à haute résolution, Terence Strick et son équipe sont aujourd'hui capables d'observer et *manipuler physiquement* des molécules individuelles d'ADN.

Ces approches permettent littéralement d'étirer des molécules individuelles d'ADN afin de tester leur intégrité mécanique. Ces chercheurs ont développé une nouvelle molécule artificielle d'ADN qui peut ainsi être étirée afin de déterminer si elle a été réparée. Ces

travaux représentent la première caractérisation quantitative du fonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN. L'approche expérimentale de l'organisation mésoscopique de la matière de Terence Strick et de son équipe consiste à contraindre des molécules, à les attacher pour les fixer, pour qu'elles ne diffusent pas, pour qu'on sache où elles sont.

Des travaux publiés dans les années 2000 montrent que les lois d'énergie des objets biologiques concernés convergent et se recoupent dans une même zone, une zone de confluence des énergies où les tailles s'expriment en nanomètres et sont précisément celles des macromolécules biologiques. Ces objets biologiques se situent à une échelle de taille leur permettant des échanges d'énergie multiformes - quantique, électrostatique, mécanique, thermique -, et habitent ainsi dans une phase transitoire de fluctuations.

Se référant à ces travaux, l'équipe de T. Strick essaie de mettre en œuvre au niveau de la modélisation une approche de mécanique statistique du vivant et d'atteindre une compréhension des règles d'organisation de la matière ne faisant pas nécessairement appel aux détails de chaque interaction. Cette approche générale est appliquée aux objets de recherche de cette équipe, savoir comment s'organisent les machines moléculaires du vivant ? A quel degré et comment leurs propriétés *mécaniques* sont-elles mobilisées ? Comment s'assemblent-elles et se désassemblent-elles ? Comment garantissent-elles de bons résultats ? Tolèrent-elles des variations dans le nombre des sous-unités qui les constituent ? Et comment les réponses à ces questions illustrent-elles des propriétés uniques de la matière organique moléculaire ?

En biologie cellulaire, la signalisation cellulaire consiste en des cascades de réactions biochimiques qui permettent à la cellule de se réguler, de sentir son environnement et d'agir en conséquence. En utilisant des techniques de molécule unique pour la microscopie de super-résolution et des techniques d'optogénétique, Matthieu Coppey et son équipe ont pu montrer que la protéine Rac⁶ forme des agrégats nanoscopiques de composition hétérogène. La distribution asymétrique de ces agrégats en gradients subcellulaires contrôle les processus cellulaires tels que la migration. Le concept qui émerge de ces résultats est que les objets supramoléculaires en biologie s'organisent et interagissent collectivement. L'idée d'interaction stéréospécifique, ou plus communément appelée « clef-serrure », doit être étendue selon cette équipe à une nouvelle physique qui intègre les effets collectifs reposant sur des interactions multivalentes de basse affinité.

⁶ La petite GTPase Rac1 contrôle des processus cellulaires essentiels, au nombre desquels la migration, la phagocytose, le cycle et l'apoptose. La dérégulation de l'activité de Rac1 est impliquée dans des pathologies humaines graves comme certains déficits immunitaires, cancers et maladies mentales. Rac1 est aussi la cible de nombreux facteurs de virulence bactériens

En biologie quantitative la construction de trajectoires de biomolécules uniques à partir de processus stochastiques de type markovien permet de sonder les propriétés physiques de leurs environnements cellulaires. Cependant la variété des dynamiques biomoléculaires et des environnements cellulaires pose un immense défi à cause des quantités considérables de données nécessaires à une analyse robuste fiable et reproductible des résultats. Jean-Baptiste Masson *et alii* proposent une approche pluridisciplinaire fournissant un cadre efficace, fiable et reproductible pour sonder et comprendre la dynamique des biomolécules. Cette approche est entre autres appliquée à la dynamique des récepteurs de la glycine dans les synapses.

En s'abstrayant des effets moyens de populations entières de molécules, l'observation des molécules uniques permet de sonder les mécanismes spatiaux et temporels dans les cellules ainsi que l'ensemble des interactions faibles qui permettent d'organiser la dynamique cellulaire. Cependant, chaque trajectoire individuelle est à la fois sujette au bruit thermique, à l'hétérogénéité de l'environnement cellulaire, aux diverses interactions locales avec d'autres molécules non détectées et enfin aux bruits de mesures. Jean-Baptiste Masson *et alii* décrivent deux approches permettant d'extraire des informations fiables des expériences de molécules uniques. La première est fondée sur la cartographie des propriétés physiques de l'environnement de la molécule unique. La seconde procède par inférence à partir de simulations pour déterminer la nature et les propriétés des marches aléatoires individuelles. La combinaison des deux approches ouvre la voie à des analyses statistiques systématisées des expériences de molécules uniques afin d'en extraire la causalité des interactions permettant la signalisation cellulaire. Ces approches ouvrent la possibilité d'une évaluation automatisée de molécules pharmacologiquement actives à partir d'expériences de molécules uniques.

Dans le domaine de la biologie du cerveau, selon Antoine Triller, deux principes fondamentaux sont particulièrement importants parmi d'autres pour assurer le bon fonctionnement du système nerveux. Le premier est celui de la spécificité de la connectivité neuronale : tout n'est pas connecté avec n'importe quoi. Le second est celui de la discontinuité de la connectivité entre cellules nerveuses ou neurones. Les neurones avec de très longs prolongements leur permettant de se connecter spécifiquement, communiquent entre eux par des jonctions spécialisées à leurs zones de contacts que l'on appelle des synapses.

Les synapses servent ainsi à la transmission de l'information entre les neurones, on pense aussi qu'elles sont les sites de l'apprentissage et de la mémoire. Vincent Hakim s'intéresse au problème de la persistance de la mémoire et aux mécanismes de l'apprentissage alors que tous les composants moléculaires ont une vie courte. On sait que les mémoires se déforment, se simplifient au cours du temps, mais elles persistent. Pour fixer les idées, on

se rappelle assez nettement des souvenirs de sa jeunesse. Avec l'âge, il semble difficile de garder le souvenir de choses récentes. Dans le cerveau, se superposent évidemment les fluctuations spontanées des composants que nous venons de décrire et celles dues aux apprentissages qui ont lieu à chaque seconde d'une vie. Comment interagissent donc d'une part ces processus spontanés qui maintiennent – en l'absence d'autres processus – une force synaptique moyenne constante pendant quelques mois au plus, tout en la faisant varier fortement à l'échelle de l'heure, et d'autre part les processus d'apprentissage et de mémorisation qui, *a priori*, font varier ces forces synaptiques moyennes ? Le mystère de la mémoire demeure à ce stade, et des hypothèses doivent être recherchées. Nous sommes continûment soumis à un flux d'expériences, laissant des traces qui vont se superposer partiellement dans notre cerveau et y rester présentes sur des durées variables, allant de quelques heures à plusieurs années.

Dans cette problématique, différents travaux cherchent, en élaborant des « modèles de mémoire » à élucider en particulier ce qu'on pourrait appeler la mémoire courante, celle des événements survenant dans le flot quotidien ordinaire de la vie ; tels par exemple la rencontre de telle personne, l'écoute de telle nouvelle ; événements que la personne concernée peut oublier ou oubliera au bout de quelques heures ou quelques jours sans conséquence notoire pour elle-même. En excluant dans un premier temps les « événements exceptionnels » dont le souvenir relève peut-être de mécanismes différents ou d'un niveau de complexité supérieure.

En biochimie, il est crucial de considérer de façon continue au cours de l'évolution des êtres vivants, le rôle initial prépondérant, puis la nécessité critique, de la compartimentation qui permet de séparer selon des paramètres physico-chimiques, deux milieux aqueux de composition ionique et moléculaire différente.

Les organismes vivants maintiennent en eux un équilibre stable en molécules et en ions, dans l'environnement changeant dans lequel ils vivent, un processus connu sous le nom d'homéostasie. Au niveau des cellules, la membrane plasmique joue un rôle majeur dans ce processus. Cette couche hydrophobe empêche en effet la diffusion passive de grosses molécules hydrophiles entre les milieux extracellulaire et intracellulaire. Les organismes vivants ont évolué avec des protéines de transport très sophistiquées pour maîtriser les échanges à travers cette barrière. Depuis le début des années 1990, les peptides pénétrant dans les cellules suscitent un intérêt majeur car ils sont capables de traverser la membrane cellulaire par une voie de translocation non conventionnelle, et ainsi transporter des molécules étrangères dans les cellules. Compte tenu des connaissances actuelles, il est peu envisageable qu'on puisse prochainement comprendre et maîtriser ce processus, du fait que chaque peptide vecteur utilise de façon concomitante diverses voies d'entrée et que la balance entre ces voies est dirigée par la nature moléculaire (la séquence peptidique, la structure chimique de la molécule transportée) du conjugué et sa capacité à interagir avec

certaines composants de la membrane cellulaire. Au-delà des applications potentielles de ces peptides vecteurs en chimie thérapeutique, la problématique concernant la compréhension de ce processus de translocation est par essence interdisciplinaire – plaide Sandrine Sagan et fait appel à des sous-disciplines aussi variées que la synthèse organique, la chimie analytique, la physico-chimie, la biochimie et la biologie cellulaire.

Dans l'avant dernier chapitre Bruno Canard analyse la notion de médicament, en particulier les mécanismes d'action, la possibilité de prévenir ou de guérir une maladie, et la possibilité d'anticiper, notamment la préparation de médicaments, pour lutter contre les prochains virus. Le cas sur lequel ce texte est focalisé est essentiellement celui du coronavirus. Ses mécanismes d'action et la progression de la pandémie causée sont examinés et décrits. Les coronavirus sont connus depuis les années 1950 mais des résultats significatifs n'ont été obtenus que depuis les années 1990 avec l'avènement de la biologie moléculaire. Une des premières équipes du CNRS engagées dans ces recherches a été celle de Bruno Canard, qui étudie la famille des coronavirus depuis 2003. En 2004, cette équipe a présenté la première structure tridimensionnelle originale d'une protéine du virus responsable du SRAS. C'était une enzyme. Il se trouve que ce type d'enzymes – les protéases virales – sont des cibles intéressantes pour la conception de médicaments. Ce virus offre un exemple de maladie émergente et les réponses qui ont été adoptées pour la combattre fournissent, à côté des actions qui se sont avérées efficaces, des exemples de ce qu'il ne faut pas faire avec les erreurs qui ont été commises. Les méthodes d'évaluation suivies par les structures médicales sur les médicaments déjà disponibles, en particulier les antiviraux, sont analysées. L'avantage des médicaments comparés aux vaccins est qu'un seul principe actif suffit souvent pour couvrir l'ensemble d'une famille de virus. Ainsi, l'équipe de Bruno Canard étudie des mécanismes de base pouvant conduire à la mise au point de nouveaux médicaments. Le danger réel et présent que représentent les futures pandémies souligne la nécessité indispensable de la recherche fondamentale.

Olivier Hamant et son équipe ont montré comment les contraintes mécaniques interagissent avec la régulation génétique pour contrôler la forme et la taille des organismes. Comme tous les êtres vivants, les plantes sont capables de percevoir et de répondre aux forces physiques. Elles sont constamment soumises au vent, à la pluie, au poids de la neige sur les branches... autant de sources de contraintes mécaniques externes. Elles répondent à ces forces en se rigidifiant. Celles situées dans des lieux ventés, comme les plantes d'altitude, ont un port nain, mais peuvent acquérir une taille plus grande dans des habitats plus protégés. Inversement, des plantes placées dans un milieu clos et sans aucun vent ont grandi « trop » vite en raison de la faible rigidification de leurs tiges, et parfois elles se sont affaissées. Ces exemples montrent que les contraintes mécaniques externes façonnent le développement des végétaux. Mais celui-ci dépend également de signaux mécaniques

internes, comme le montrent de récentes découvertes. Des données accumulées depuis plusieurs décennies montrent le rôle majeur des processus biochimiques et génétiques dans le contrôle du développement des organismes vivants. Changer de forme, c'est changer de structure, et par définition, la structure implique les lois de la mécanique. Par conséquent, pour établir un lien de causalité entre gène et forme, il faut aussi comprendre comment les gènes et autres facteurs biochimiques modifient la composante mécanique associée aux cellules, tissus et organes. Chez les plantes, les cellules sont entourées d'une paroi rigide qui empêche les changements de forme par migrations des cellules, comme c'est le cas dans le développement des organismes animaux. Par ailleurs, la paroi végétale résiste à la pression de turgescence (pression hydrostatique d'origine osmotique) de la cellule. Cette pression est de l'ordre du MPa, soit 10 fois la pression atmosphérique, ou encore la pression exercée par une hauteur de cent mètres d'eau !!

Chez les plantes, les changements de forme se font donc principalement par croissance, la pression de turgescence en étant le « moteur » et la paroi, le « frein » ». Comment la plante peut-elle gérer cette pression et les tensions qui en résultent ? En fait, tous les organismes vivants doivent résister aux contraintes mécaniques. Si une cellule, un tissu, un organe ne résiste pas à ses contraintes mécaniques, il se détériore et *in fine* il meurt. Donc pour maintenir le système vivant, il faut une résistance mécanique, et réciproquement, les mécanismes du vivant permettent la résistance mécanique. On trouve ce type de boucle de rétroaction un peu partout chez les êtres vivants. Notamment, une cellule végétale doit percevoir les tensions dans sa paroi pour pouvoir résister, en la renforçant mécaniquement. C'est un peu différent chez les cellules animales qui n'ont pas de paroi rigide, mais le principe est le même : le cytosquelette se réorganise pour résister aux tensions perçues au niveau de la membrane plasmique.

Ce survol rapide du monde mésoscopique en physique, chimie et biologie nous montre l'extraordinaire richesse des propriétés de la matière inerte et de la matière vivante, qui se révèle aux différentes échelles de la mésoscopie, ainsi que le potentiel d'application très important et varié qui va de la compréhension des mécanismes du vivant aux applications médicales, instrumentales et industrielles les plus avancées. Il est clair qu'en parallèle des études et recherches qui sont menées sur les propriétés microscopiques et macroscopiques de la matière vivante et de la matière inerte, il convient aussi d'examiner leurs propriétés aux différentes échelles mésoscopiques afin d'en appréhender toutes leurs potentialités. Citons deux exemples, parmi les plus emblématiques, l'un est relatif au transport électronique dans les isolants topologiques, et l'autre à l'emploi de méthodes quantitatives à haute résolution pour élucider les mécanismes fondamentaux de processus moléculaires telles que la transcription, la réplication et la réparation de l'ADN ainsi que les interactions entre ces différents processus. Cela implique la mise en œuvre de techniques de nano-

manipulation de molécules individuelles (pincettes magnétiques et optiques) qui permettent une analyse structurale et cinétique extrêmement fine de réactions biochimiques *in vitro*.

En résumé, cette présentation interdisciplinaire de la mésoscopie permet d'avoir une vision holistique du comportement de la matière inerte et de la matière vivante dans des dimensions spatiales particulières. Et pour terminer, rappelons un passage de la conférence que Richard Feynman, prix Nobel de physique 1965, a donnée en 1959 lors du congrès annuel de l'American Physical Society intitulée "*There's Plenty of Room at the Bottom*" et qui prend, dans ce cadre interdisciplinaire, tout son sens : "*This field is not quite the same as the others in that it will not tell us much of fundamental physics (in the sense of, "What are the strange particles?") but it is more like solid-state physics in the sense that it might tell us much of great interest about the strange phenomena that occur in complex situations... What I want to talk about is the problem of manipulating and controlling things on a small scale*".

Le comité de lecture de l'AEIS

⁷ « Ce domaine n'est pas tout à fait le même que les autres en ce sens qu'il ne nous apprendra pas grand-chose sur la physique fondamentale (dans le sens de « Quelles sont les particules étranges ? »), mais il s'agit plutôt de quelque chose ressemblant à la physique de l'état solide dans le sens où il pourrait nous dire beaucoup de choses d'un grand intérêt sur les phénomènes étranges qui se produisent dans des situations complexes. Ce dont je veux parler, c'est du problème de la manipulation et du contrôle des choses à petite échelle ».

Première partie

Expériences et modèles mésoscopiques
en physique et en chimie



Première partie : Expérimentations et modèles mésoscopiques en physique et en chimie

On se propose dans cette Partie de l'ouvrage d'explorer quelques exemples des potentialités des Sciences Physiques aux échelles mésoscopiques au travers de quelques développements récents et prometteurs, notamment en Physique de la Matière Condensée, précisément en Spintronique et en Opto-Électronique, ainsi qu'en Chimie Physique Séparative et en Chimie des Matériaux Multi-échelles.

Les avancées théoriques de la Physique Quantique et de la Physique Statistique, ont permis durant la seconde moitié du XX^{ème} siècle de voir naître et se développer très rapidement la Physique du Solide et ses applications industrielles. Parmi les plus importantes : l'électronique des semi-conducteurs, ainsi que celle des supra-conducteurs. La première est à la base de bon nombre de technologies dont on ne saurait se passer de nos jours : l'informatique, les télécommunications, la robotique, et beaucoup d'autres, tant civiles que militaires. La seconde, même si elle est déjà employée dans quelques systèmes très pointus tels que les tores de confinement pour les plasmas et le contrôle de la fusion thermonucléaire, ou des solénoïdes supra-conducteurs pour l'Imagerie par Résonance Magnétique par exemple, nécessite encore d'être mieux optimisée et rendue plus facilement accessible à l'ingénierie et aux applications industrielles.

Les enjeux des recherches actuelles sont liés à la compréhension et à la maîtrise de phénomènes physiques susceptibles de créer de nouveaux matériaux et dispositifs permettant d'atteindre des gains significatifs dans la création, le transport et le stockage de signaux, supports physiques d'informations en quantités de plus en plus importantes. L'échelle mésoscopique est ainsi la résolution spatio-temporelle où ces avancées doivent être et sont rendues possibles.

Dans le premier chapitre, Gwendal Fève montre qu'en utilisant l'Effet Hall Quantique Entier, on peut créer des interféromètres électroniques, c'est-à-dire des collisionneurs d'électrons, permettant ainsi de développer une véritable optique électronique. De plus, des

dispositifs utilisant la version fractionnaire de l'Effet Hall Quantique, permettent d'observer et de créer des collisions d'anyons, qui sont des quasi-particules fermioniques à charge fractionnaire.

Daniel Estève démontre dans le deuxième chapitre l'intérêt des circuits mésoscopiques en général, et l'utilité des circuits supra-conducteurs pour l'informatique quantique en particulier. Après avoir discuté de différents types de qubits intéressants tels ceux à résonateurs micro-ondes, à protections topologiques, ou à niveaux de spins électronucléaires, il aborde une quatrième catégorie dont la robustesse par rapport aux précédentes est d'un avantage certain : les qubits de spins RPE ultra-sensibles (Résonance Paramagnétique Électronique), capables de détecter des photons de fluorescence.

Le chapitre suivant, dont le titre est "Topologie et Physique Quantique Mésoscopique", est basé sur la conférence de Christophe Mora. Il apporte un éclairage théorique aux deux précédents : il expose en effet l'élégante intrusion en Physique Théorique d'une discipline mathématique extrêmement puissante et féconde, la Topologie, et ce, au travers du Théorème de Gauss-Bonnet ainsi que des Phases dites de Berry (ou géométriques). Les Effets Aharonov-Bohm (1959) en Physique Quantique et les Oscillations du Pendule de Foucault (1851) en Physique Classique sont des exemples des dites phases. L'application de ces outils mathématiques en Physique du Solide, ainsi qu'une ingénierie exploitant les Effets Hall Quantiques (entiers ou fractionnaires), dévoilent des propriétés surprenantes et très utiles de nouveaux types d'isolants et de supraconducteurs, qualifiés de topologiquement protégés. Ces derniers permettraient le développement d'une nouvelle informatique où les unités d'information seraient construites à partir de quasiparticules quantiques, les Fermions de Majorana, non-encore observés mais dont la physique est celle des anyons et est déjà bien comprise.

La prise de conscience progressive par les sociétés humaines des limitations quantitatives des ressources de matière et d'énergie disponibles, ont abouti au concept de Développement Durable (ou plutôt Soutenable). La Chimie Physique contemporaine, comme beaucoup d'autres disciplines par ailleurs, est mise à contribution pour tenter d'utiliser, voire de réutiliser les matériaux existants et de les intégrer dans une économie circulaire, ainsi que d'en développer de nouveaux qui seraient optimaux, en partant du principe que Dame Nature est la plus économe d'un point de vue énergétique et la plus intelligente dans l'élaboration des fonctionnalités. C'est là, la principale motivation de l'étude et du développement de matériaux dits bio-inspirés.

Ainsi, dans le quatrième chapitre, dévolu à la Chimie Physique dite Séparative, Jean-François Dufrêche expose les motivations et la problématique de la modélisation et de l'analyse multi-échelle en Chimie Séparative, notamment Liquide-Liquide. Il montre la nécessité d'une modélisation mésoscopique, intermédiaire entre les échelles microscopiques (moléculaires) et macroscopiques (thermodynamiques). Limitée pour l'instant aux descriptions des propriétés à l'équilibre, l'approche mésoscopique consiste

entre autres à tenir compte des courbures aux interfaces entre les liquides afin de déterminer formellement les fonctions d'état d'énergie libre et d'en déduire les caractéristiques géométriques optimales.

Dans le cinquième et dernier chapitre de cette Partie, Clément Sanchez décrit quelques exemples de matériaux multi-échelles (entre 2 et 50 nanomètres) inspirés d'exemples naturels (biologiques) et montre comment l'élaboration ascendante, à la base de la Chimie dite Douce, permet de (re-)construire des matériaux à partir des constituants à l'échelle nanoscopique ou moléculaire, via l'échelle mésoscopique, celle des assemblages intermédiaires, et ce jusqu'à l'échelle macroscopique, celle de l'objet final et de son usage. C. Sanchez montre ensuite comment des matériaux poreux, comme les zéolithes par exemples, peuvent être utilisés pour stocker des produits et substances dans le cadre d'une économie circulaire à venir. Il montre comment le contrôle de l'échelle mésoscopique est primordial pour que des matériaux bio-inspirés puissent exhiber des propriétés pertinentes et utiles. Enfin, il propose une réflexion sur les critères définissant un matériau idéal, qui devrait pouvoir, entre autres, être capable de s'auto-diagnostiquer, de s'auto-répliquer, de s'auto-réparer, voire de s'auto-endommager et/ou de s'auto-détruire si nécessaire, et ce, afin d'améliorer certaines de ses fonctionnalités.

Le comité de lecture de l'AEIS

Gwendal Fève

Laboratoire de Physique Pierre AIGRAIN de l'ENS Ulm

Abstract

The quantic Hall effect allows to build electronic interferometers with properties similar to those of optical interferometers. In this chapter, we discuss experiments in electronic optics within the geometry of the collider. This geometry with numerous applications allows either to probe electronic coherence, to picture electronic wave functions, or to reveal the fractional statistics of the exotic excited states of the fractional quantic Hall effect: anyons.

1. Introduction

Le transport électronique quantique vise à révéler et à étudier les manifestations de la mécanique quantique dans des conducteurs mésoscopiques, dont la taille est plus petite que la longueur de cohérence de phase, échelle sur laquelle la phase de la fonction d'onde électronique est préservée. On parle alors de transport électronique cohérent. Ces effets peuvent être exacerbés dans des échantillons pour lesquels la propagation électronique est non seulement cohérente mais également balistique, lorsque le libre parcours moyen électronique est plus grand que la taille de l'échantillon. En pratique, ces conditions sont remplies dans des échantillons très faiblement désordonnés et à très basse température (de l'ordre de quelques dizaines de milliKelvins) et dont les dimensions sont de l'ordre de quelques microns. La nature ondulatoire de la propagation électronique présente alors de fortes analogies avec la propagation des photons dans le vide [1]. En utilisant l'analogie électronique des séparateurs de faisceaux et des fibres optiques, on peut alors réaliser des interféromètres électroniques [2] permettant de caractériser les propriétés de cohérence de sources électroniques. Ces expériences d'optique électronique constituent un outil puissant pour améliorer la compréhension de la propagation des électrons dans les conducteurs quantiques. Ces interféromètres, combinés au développement récent d'émetteurs

d'électrons uniques [3,4,5], permettent également de préparer, manipuler et de caractériser des états quantiques électroniques élémentaires, correspondant à une ou quelques excitations du fluide électronique. Ces expériences d'optique électronique vont également au-delà de la simple transposition des concepts de l'optique en électronique car plusieurs différences majeures apparaissent entre les électrons et les photons. Tout d'abord les statistiques quantiques sont différentes : les électrons sont des fermions alors que les photons sont des bosons. Une autre différence majeure provient de l'interaction Coulombienne entre électrons qui est absente dans les expériences d'optique. La prise en compte des effets d'interaction fait de l'optique électronique un problème complexe à plusieurs corps [6]. Deux régimes peuvent être étudiés. Un régime dans lequel les interactions entre électrons sont faibles et introduisent des petites modifications par rapport au régime sans interactions. Un régime d'interactions très fortes permettant l'émergence de nouvelles particules élémentaires, résultant du mouvement collectif du fluide électronique. Les dispositifs d'optique électronique permettent alors d'étudier, dans la matière condensée, les propriétés fondamentales de nouvelles excitations élémentaires qui n'existent pas dans la matière diluée ou dans le vide. Cet article se limitera à la mise en œuvre de telles expériences dans des gaz d'électrons bidimensionnels à l'interface d'hétérostructures GaAs/AlGaAs. Ces échantillons fournissent la haute mobilité nécessaire pour atteindre le régime balistique et, en appliquant un champ magnétique élevé perpendiculaire à l'échantillon, permettent d'atteindre l'effet Hall quantique [7,8] dans lequel la propagation électronique est guidée le long de canaux unidimensionnels chiraux au bord de l'échantillon qui jouent un rôle analogue aux fibres des expériences d'optique.

1.1 Gaz bidimensionnel d'électrons et effet Hall quantique

Le premier ingrédient pour mettre en œuvre une expérience d'optique quantique avec des électrons est un conducteur permettant la propagation balistique et cohérente des ondes électroniques. La croissance d'hétérostructures de semiconducteurs (GaAs/AlGaAs dans tous les exemples discutés ici) par épitaxie par jet moléculaire permet d'obtenir des structures cristallines avec un degré de pureté extrême. Le dopage de l'hétérostructure permet la formation d'un gaz d'électrons d'ultra haute mobilité à l'interface entre GaAs et AlGaAs. La mobilité peut atteindre, à très basse température, environ $10 - 30 \times 10^6 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [9,10], pour une densité surfacique d'électrons de l'ordre de quelques 10^{11} électrons par cm^2 , soit un libre parcours moyen électronique de plusieurs dizaines de microns, beaucoup plus grand que la taille typique d'un échantillon mésoscopique. De même, la longueur de cohérence de phase peut être de l'ordre de $10\text{-}20 \mu\text{m}$ [11], permettant d'atteindre le régime balistique et cohérent du transport électronique. Le deuxième ingrédient, nécessaire par exemple à la réalisation d'un interféromètre électronique avec un contraste élevé, est la possibilité de guider les trajectoires électroniques le long de canaux unidimensionnels. Le régime de transport unidimensionnel peut être atteint dans le régime d'effet Hall quantique,

obtenu par l'application d'un champ magnétique fort (quelques Teslas) perpendiculaire au gaz d'électrons.

Dans le régime d'effet Hall quantique, les électrons au cœur de l'échantillon ont un mouvement périodique (de pulsation $\omega_c = eB/m^*$, où m^* est la masse effective électronique) le long des orbites cyclotrons (voir Figure 1.a). Les électrons étant piégés le long de ces orbites, ils ne participent pas au transport et le conducteur est isolant en son cœur. La situation est différente au bord de l'échantillon où les électrons sont aussi soumis à un champ électrique permettant le confinement des charges à l'intérieur de l'hétérostructure. Les électrons suivent alors un mouvement cycloïde chirale au bord de l'échantillon résultant de l'action combinée du champ électrique et du champ magnétique. On a donc un transport chirale d'électrons le long des bords de l'échantillon. Cette description classique du transport électronique peut être remplacée par une description quantique plus rigoureuse (voir Figure 1.b). Le mouvement cyclotron périodique au cœur de l'échantillon se traduit par des niveaux d'énergie cinétique quantifiés appelés niveaux de Landau et séparés par le gap cyclotron $\hbar\omega_c$. Le cœur de l'échantillon est alors isolant. Au bord de l'échantillon, l'énergie potentielle de confinement s'ajoute à l'énergie cinétique, entraînant une courbure des niveaux de Landau. Ils coupent alors l'énergie de Fermi ϵ_F en un nombre de points égal au nombre de niveaux de Landau occupés (appelé facteur de remplissage ν), donnant naissance à ν canaux métalliques unidimensionnels appelés canaux de bord (points rouges sur la Figure 1.b et lignes rouges sur la Figure 1.c). Le mouvement des électrons dans un niveau de Landau se fait à énergie constante, c'est-à-dire en suivant les lignes équipotentielles en suivant les bords de l'échantillon.

Le nombre de canaux de bord peut être modifié en changeant le nombre de niveaux de Landau occupés ν . ν est directement relié au champ magnétique appliqué et à la densité surfacique de charge n_s , $\nu = n_s h / eB$. Pour une densité surfacique typique, $n_s = 2 \times 10^{11} \text{cm}^{-2}$, on atteint l'occupation d'un unique niveau de Landau pour un champ magnétique $B \approx 8 \text{T}$ que l'on peut générer en laboratoire. En variant le champ magnétique, le régime de Hall quantique est obtenu lorsque l'énergie de Fermi se situe entre deux niveaux de Landau, c'est-à-dire pour des valeurs entières de ν (c'est sous cette condition que le cœur de l'échantillon est isolant). Le caractère isolant se traduit alors par une suppression de la résistance longitudinale de l'échantillon (voir Figure 1.d) On a alors un transport balistique parfait le long des bords avec une conductance quantifiée, $G = \nu e^2/h$ (e^2/h étant la conductance quantifiée d'un conducteur unidimensionnel parfait) (voir Figure 1.d). Les canaux de bord se comportent alors comme des rails quantiques parfaits, permettant de guider les trajectoires électroniques le long des bords. C'est un ingrédient essentiel pour réaliser des interféromètres électroniques.

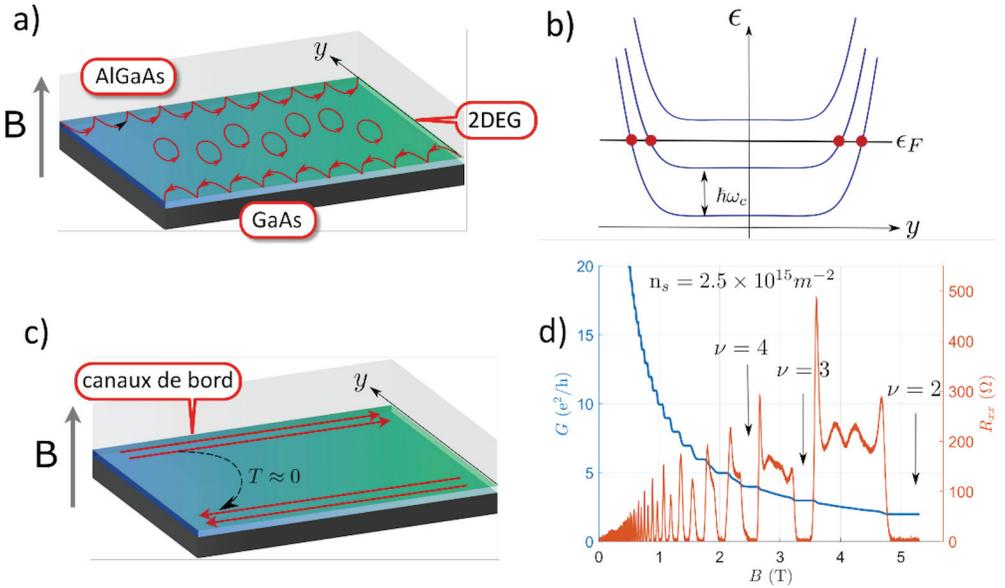


Figure 1. a) Schéma d'un gaz bidimensionnel d'électrons (2DEG) à l'interface entre GaAs et AlGaAs. Sous l'action d'un fort champ magnétique perpendiculaire, les électrons au centre de l'échantillon sont piégés le long des orbites cyclotron. Au bord de l'échantillon, les électrons suivent un mouvement cycloïde chirale. **b)** Niveaux d'énergie du gaz d'électron en fonction de la position dans l'échantillon. La description quantique du mouvement cyclotron se traduit par des niveaux d'énergie quantifiés appelés niveaux de Landau. Le cœur de l'échantillon est alors isolant. Le potentiel de confinement entraîne une déformation des niveaux d'énergie le long des bords. On retrouve sur les bords des états disponibles à l'énergie de Fermi ϵ_F . Ces états métalliques (représentés par les points rouges) sont appelés canaux de bord **c)** Représentation quantique du gaz d'électrons en régime d'effet Hall quantique : les canaux de bord sont représentés en rouge, le centre de l'échantillon est isolant, entraînant une suppression de la probabilité de rétrodiffusion T entre bords opposés. **d)** Mesure de la conductance (en bleu) et de la résistance longitudinale (en rouge) d'un échantillon de Hall quantique en fonction du champ magnétique. On observe bien la suppression de la résistance longitudinale et la valeur quantifiée de la conductance pour ν entier.

1.2 Contact ponctuel quantique

Un dernier outil, indispensable à la réalisation d'un interféromètre, est le séparateur de faisceaux ou lame semi-réfléchissante. En régime d'effet Hall quantique, la rétrodiffusion des ondes électroniques est supprimée (et la transmission est parfaite). Toutefois, la rétrodiffusion peut être induite localement de manière contrôlée en utilisant un contact ponctuel quantique (CPQ) [12,13] qui consiste en une paire d'électrodes métalliques déposée à la surface de l'échantillon avec une distance typique entre les électrodes de quelques centaines de nanomètres, voir figure 2.a). L'application d'une tension négative V_g

sur les électrodes (aussi appelée tension de grille) entraîne la formation d'une constriction dans le gaz d'électrons en raison de la répulsion électrostatique. Cette constriction donne lieu à une barrière de potentiel, dont la forme peut être déterminée à partir de la géométrie des électrodes [14].

À fort champ magnétique, la propagation des électrons se fait le long des canaux de bord qui suivent les lignes équipotentielles. La variation de la tension de grilles vers les tensions négatives permet d'augmenter progressivement la barrière de potentiel créée au niveau du CPQ, réfléchissant un par un les canaux de bord (voir l'exemple donné en figure 2 pour le cas $\nu = 2$). La conductance à travers l'échantillon varie alors par paliers quantifiés de valeur e^2/h pour chaque canal de bord réfléchi. Entre deux plateaux de conductance quantifiés, deux canaux contrapropageants sont proches l'un de l'autre, permettant une rétrodiffusion avec une probabilité T réglable par la tension de grille. En particulier, en réglant la conductance exactement entre deux plateaux, la probabilité de transmission est égale à la probabilité de rétrodiffusion ($T = 0.5$), ce qui correspond au cas de la lame semi-réfléchissante électronique. Le contact ponctuel quantique agit donc comme un séparateur de faisceau électronique réglable, en analogie avec les séparateurs de faisceaux utilisés dans les montages optiques.

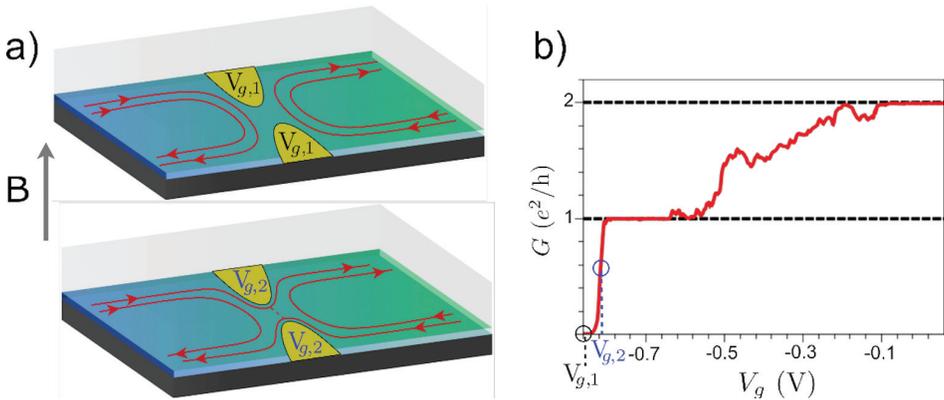


Figure 2. a) Schéma de fonctionnement du CPQ dans le cas $\nu = 2$. En haut, la tension de grille $V_g = V_{g,1}$ est très négative de sorte que les deux canaux de bord sont réfléchis. La conductance à travers le CPQ est alors nulle. En bas, pour une tension moins négative, le canal de bord externe est partiellement réfléchi (tandis que le canal interne l'est complètement). La tension appliquée $V_g = V_{g,2}$ permet de régler finement la probabilité de rétrodiffusion T . **b)** Conductance à travers le CPQ en fonction de la tension V_g . On voit les deux valeurs quantifiées de la conductance $G = e^2/h$ et $G = 2e^2/h$ correspondant à la transmission parfaite du canal de bord externe (pour $V_g \approx -0.7$ V) et à la transmission parfaite des deux canaux de bord (pour $V_g \approx 0$ V)

En combinant plusieurs CQP utilisés comme lame semi-réfléchissantes, des interféromètres électroniques analogues des interféromètres Fabry-Perot [15] ou Mach-Zehnder [2,11] ont été réalisés, permettant d'étudier les propriétés de cohérence des sources électroniques. La différence de phase entre les deux bras de l'interféromètre peut être modifiée en utilisant une grille électrostatique permettant de modifier les trajectoires électroniques ou encore en variant le champ magnétique, modifiant ainsi le flux magnétique dans l'interféromètre et la phase Aharonov-Bohm associée. Ces expériences fournissent une démonstration spectaculaire de la cohérence de phase des ondes électroniques dans un conducteur quantique puisque la modulation du courant au travers de l'interféromètre peut être proche de 100 %. Cet article va discuter un autre type d'interféromètre appelé interféromètre à deux particules dans lequel les effets d'interférences ne se manifestent pas dans une modulation du courant électrique mais dans une variation des fluctuations du courant. Ces interféromètres, qui ont la géométrie d'un collisionneur permettent de sonder les propriétés de cohérence des ondes électroniques, mais également de sonder les effets de statistique quantique et la tendance à l'exclusion ou au regroupement des particules entrant en collision. Cette dernière propriété est particulièrement utile pour sonder les propriétés spécifiques des anyons, excitations élémentaires dans le régime de Hall quantique fractionnaire.

2. Collisionneur électronique en régime d'effet Hall quantique entier

Cette section est consacrée à l'étude de collisionneurs dans le régime d'effet Hall quantique entier, c'est-à-dire un régime dans lequel les excitations élémentaires sont des électrons interagissant de manière relativement faible entre eux. C'est le régime dans lequel les analogies avec l'optique sont très efficaces pour interpréter les expériences de collisions. En particulier, nous allons voir à travers les exemples décrits par la suite comment les interférences à deux électrons dans la géométrie du collisionneur permettent de mesurer des recouvrements entre états quantiques électroniques et comment la mesure de ces recouvrements peut être exploitée dans des protocoles de tomographie permettant l'imagerie de la fonction d'onde d'électrons se propageant dans le conducteur.

2.1 Interférence à deux particules dans un collisionneur

Lors de l'étude des corrélations entre deux sources à l'aide de deux détecteurs, l'effet Hanbury-Brown & Twiss [16] résulte des interférences entre les deux trajectoires conduisant à la détection d'une particule par le détecteur 3 et une particule par le détecteur 4 (voir Figure 3.a). Le premier processus correspond à l'émission d'une particule par la source 1 détectée en 3 et par la source 2 détectée en 4. Le deuxième processus est obtenu en échangeant les deux particules : la particule émise en 1 est détectée en 4 et la particule

émise en 2 est détectée en 3. Si les particules sont indiscernables, les deux processus conduisent au même résultat et leurs amplitudes de probabilité doivent être ajoutées, donnant lieu à des effets d'interférences impliquant les deux particules. Contrairement aux interférences à une particule, ces interférences ne se manifestent pas dans le courant moyen mesuré par chaque détecteur mais dans les fluctuations ou corrélations des courants. On s'intéressera ici aux corrélations croisées des fluctuations de courant dans chaque détecteur. Elles sont définies par :

$$S_{34} = 2 \int d\tau \langle \Delta I_3(0) \Delta I_4(\tau) \rangle \quad (1)$$

où $\Delta I_3(t)$ est la fluctuation du courant mesuré en 3 à l'instant t . La manière la plus répandue pour observer ces effets d'interférences à deux particules est d'adopter la géométrie du collisionneur, représentée en Figure 3.b. Les deux sources sont placées aux deux entrées d'un séparateur de faisceaux et les deux détecteurs aux deux sorties. La géométrie du collisionneur sonde directement la statistique quantique des particules qui influe sur leur tendance à s'exclure mutuellement (comme les fermions) ou, au contraire, à se regrouper (comme les bosons).

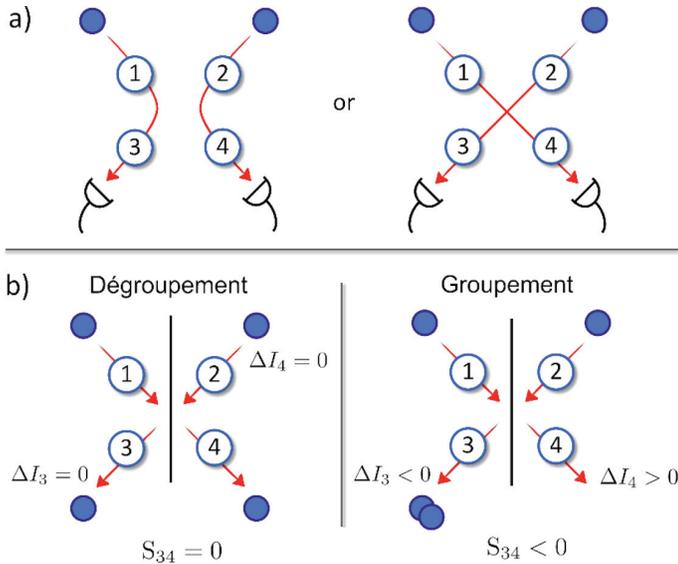


Figure 3. a) Interférences à deux particules : deux chemins distincts conduisent à la détection simultanée d'une particule en 3 et une particule en 4. Ces deux chemins diffèrent par l'échange des deux particules émises par la source 1 et la source 2. **b)** Géométrie du collisionneur. Deux particules entrent en collision sur une lame séparatrice. Le schéma de gauche correspond à l'exclusion des deux particules (dégrouement) qui sortent dans deux bras distincts. On a alors $S_{34} = 0$. Le schéma de droite correspond au groupement des particules dans un même bras de sortie (sortie 3). On a alors $S_{34} < 0$.

En effet, comme illustré en Figure 3.b les propriétés d'exclusion conduisent systématiquement à la sortie des deux particules dans deux bras distincts du séparateur de faisceaux. Cela se traduit par l'absence de fluctuations des courants, $\Delta I_3(t) = \Delta I_4(t) = 0$ et $S_{34} = 0$. Au contraire, le regroupement des deux particules dans un même bras de sortie conduit à des fluctuations de courant positives dans un bras et négatives dans l'autre, de sorte que $S_{34} < 0$.

Dans ce qui suit, nous allons étudier deux situations différentes. La première est la réalisation de l'analogie électronique [17,18,19] de l'expérience Hong-Ou-Mandel (HOM) en optique [20]. Chaque entrée est connectée à un émetteur d'électrons uniques déclenché. Deux électrons uniques entrent en collision de manière synchronisée sur le séparateur de faisceaux. Les interférences à deux particules se manifestent alors par un dégroupement des électrons en sortie du séparateur qui est relié au recouvrement entre états électroniques quantiques. Dans la deuxième situation, en utilisant un état de référence dans une entrée, un état électronique inconnu émis dans l'autre bras d'entrée du séparateur peut être reconstruit et imagé en mesurant son recouvrement avec l'état de référence.

2.2 Expérience de Hong-Ou-Mandel électronique

Le principe d'une expérience HOM est décrit sur la Figure 4.a. Deux sources déclenchent l'émission d'une particule unique (photon en optique, électron en électronique) dans chacun des bras d'entrée de la lame semi-réfléchissante. Le délai entre l'émission des deux particules peut être contrôlé finement de manière à synchroniser l'arrivée des particules de manière simultanée sur le séparateur. On mesure alors les corrélations entre les fluctuations d'intensité sur les deux détecteurs en 3 et 4 en fonction du délai τ entre les arrivées des deux particules. La figure 4.b présente l'échantillon utilisé pour réaliser l'expérience en électronique. Deux îlots de gaz bidimensionnel de dimension submicronique, appelés boîtes quantiques (source 1 et source 2 sur la figure 4.b), sont utilisés comme émetteurs d'électron unique [3,21]. En raison de la petite dimension des îlots, le nombre d'électrons qu'ils contiennent est quantifié. Pour modifier le nombre de charges dans chaque îlot il est nécessaire de varier la tension V_{exc} appliquée à la grille recouvrant chaque îlot. Cette variation est réalisée de manière dynamique par un échelon de tension, de manière à imposer un temps d'émission de chaque électron bien défini. Le temps caractéristique d'émission des électrons τ_e est fixé par le couplage de chaque îlot au reste du gaz d'électron ($30 \text{ ps} \leq \tau_e \leq 250 \text{ ps}$). Ce couplage est contrôlé par la tension appliquée aux deux CPQ ($V_{g,1}$ et $V_{g,2}$), définissant la transmission des ondes électroniques dans chacun des îlots. Enfin un troisième CPQ, de tension V_{cpq} est utilisé comme le séparateur de faisceaux dans l'expérience de collision.

Comme dans l'expérience HOM, le dégroupement des électrons en sortie du séparateur fournit une mesure directe du recouvrement des deux fonctions d'onde mono-électroniques, c'est-à-dire de leur degré d'indiscernabilité.

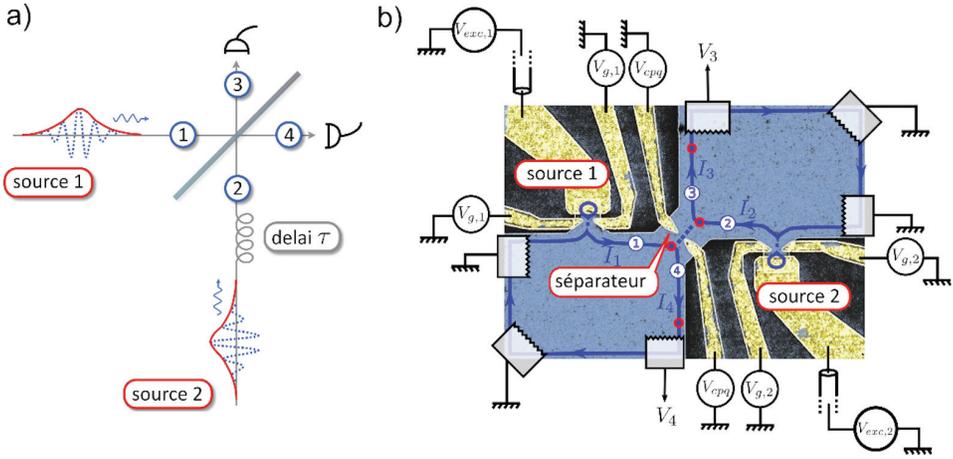


Figure 4. a) Schéma de l'expérience HOM. Deux sources synchronisées, et de délai réglable, émettent une particule en entrée d'une lame semi-réfléchissante. b) Image au microscope électronique à balayage (MEB) de l'échantillon de l'expérience HOM électronique. Deux boîtes quantiques sont utilisées comme source d'électrons déclenchées par un échelon de tension $V_{exc}(t)$. La tension V_g appliquée aux CPQ à l'entrée des boîtes quantiques permet de régler le temps d'émission des électrons τ_e . Un troisième CPQ, de transmission contrôlée par la tension V_{cpq} , est utilisé comme la lame semi-réfléchissante du collisionneur. On mesure les corrélations entre les fluctuations des courants en sortie du collisionneur I_3 et I_4 , S_{34} .

En effet, pour deux sources générant périodiquement (avec une fréquence f) un électron unique décrit par les fonctions d'onde $\varphi_1(x)$ et $\varphi_2(x)$, on a [19,22] :

$$S_{34} = -4T(1-T)e^2f[1 - |\langle\varphi_1|\varphi_2\rangle|^2] \quad (2)$$

Pour des électrons parfaitement discernables, $\langle\varphi_1|\varphi_2\rangle = 0$, on retrouve le partitionnement aléatoire classique de deux électrons donnés par $S_{class} = -T(1-T)2eI_{in}$ [23], où I_{in} est le courant incident sur le séparateur : $I_{in} = 2ef$ correspondant à un électron émis par chaque source à une fréquence f . Pour des électrons parfaitement indiscernables, $\langle\varphi_1|\varphi_2\rangle = 1$, le bruit de partition classique est complètement supprimé par l'effet d'interférences à deux particules. En raison de leur caractère fermionique, les deux électrons sortent systématiquement dans deux bras de sortie distincts du séparateur de sorte que les fluctuations de courant dans chaque bras de sortie sont supprimées : $\Delta I_3(t) = \Delta I_4(t) = 0$. En définissant Δq comme les fluctuations S_{34} normalisées par le bruit de partition classique S_{class} , on obtient : $\Delta q = 1 - |\langle\varphi_1|\varphi_2\rangle|^2$ (3)

On peut donner une expression analytique de la valeur Δq en fonction du décalage temporel τ entre les deux sources [22] en supposant que l'émission d'un électron par la boîte quantique, déclenchée par une tension échelon d'amplitude, génère la fonction d'onde

électronique $\varphi_i(x) \propto e^{ikx} e^{-(x-x_0)/(2v\tau_e)}$, où v est la vitesse des électrons, $\hbar vk$ leur énergie, $v\tau_e$ la taille du paquet d'onde et $x_0 = vt_0$ est relié au temps de déclenchement t_0 de l'émission de l'électron. On obtient alors

$$\Delta q(\tau) = 1 - e^{-|\tau|/\tau_e} \quad (4)$$

On attend bien une suppression du bruit pour une parfaite synchronisation des deux sources ($\tau = 0$). Le bruit retrouve sa valeur classique, $\Delta q = 1$ lorsque le recouvrement entre électrons est supprimé, c'est-à-dire pour un décalage temporel τ beaucoup plus grand que la largeur temporelle des paquets d'onde donnée par τ_e .

Il est intéressant de comparer le résultat fermionique de l'Eq. (3) avec le cas bosonique. Le signe $-$, qui résulte de la statistique fermionique des électrons est alors remplacé par un signe $+$, en raison du caractère bosonique des photons. La collision de deux bosons indiscernables entraîne donc, par effet de groupement en sortie du séparateur des fluctuations de courant plus importantes (ou des corrélations croisées plus négatives), $\Delta q_b = 2$, par opposition au dégroupement fermionique, $\Delta q_f = 0$.

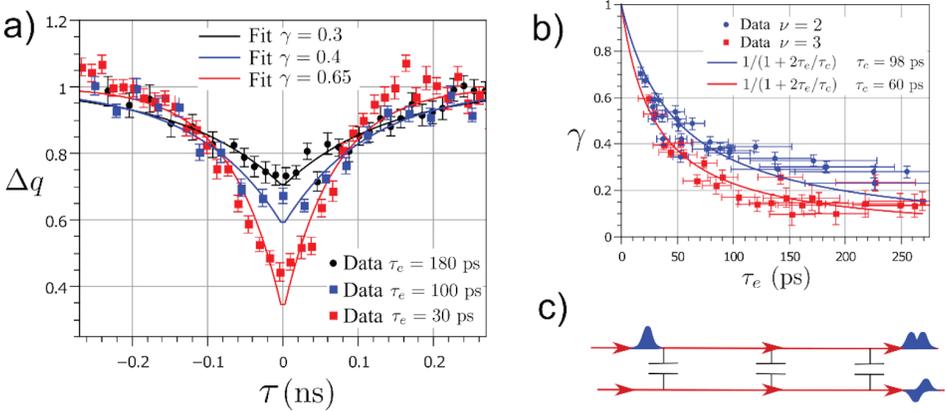


Figure 5. a) Corrélations de courant normalisées Δq en fonction du décalage temporel entre les sources τ pour trois valeurs de la largeur temporelle des paquets d'onde τ_e . Les lignes pleines correspondent aux ajustements par l'Eq. (5). b) Évolution du contraste γ avec la largeur des paquets d'onde τ_e . Les lignes pleines correspondent aux ajustements par l'Eq. (6). c) Schéma des interactions entre canaux (cas $\nu = 2$). L'interaction Coulombienne entre canaux est représentée par une capacité. Un électron est émis dans le canal externe, l'interaction Coulombienne conduit à la fractionalisation de la charge en deux paquets à la sortie de la zone d'interaction [24].

La figure 5.a présente les résultats de l'expérience HOM électronique [19,25]. La mesure de Δq est effectuée en fonction du délai temporel entre l'émission des deux sources qui permet de contrôler le recouvrement entre paquets d'ondes $\langle \varphi_1 | \varphi_2 \rangle$. La fréquence de répétition de l'émission est $f=0.9$ GHz. On observe bien une suppression des fluctuations

en $\tau = 0$, en raison de l'effet d'interférences à deux particules. On observe également que le bruit retrouve sa valeur classique pour les grands décalages temporels. Toutefois, le bruit n'est pas entièrement supprimé pour $\tau = 0$, ce qui indique que les électrons émis par les deux sources ne sont pas complètement indiscernables. En augmentant la taille des paquets d'onde τ_e , on observe que la largeur du creux des fluctuations de courant augmente comme prédit par l'Eq. (4), mais on observe également que l'effet d'interférences est de plus en plus ténu. Ceci peut être pris en compte en introduisant un contraste γ défini par :

$$\Delta q(\tau) = 1 - \gamma e^{-|\tau|/\tau_e} \quad (5)$$

On observe alors une réduction du contraste γ qui passe de 0.65 pour les plus courts paquets d'onde à 0.3 pour une largeur de paquet d'onde de près de 200 ps. La figure 5.b présente les mesures systématiques de γ en fonction de τ_e pour deux facteurs de remplissage, $\nu = 2$ et $\nu = 3$. On voit de manière systématique une décroissance de γ avec τ_e , qui est plus rapide pour $\nu = 3$ comparé à $\nu = 2$. Cette réduction du contraste est reliée à la décohérence électronique se produisant le long de la propagation électronique en raison de l'interaction de Coulomb. Les effets d'interaction sont d'autant plus importants que le nombre de canaux de bord est important (facteur de remplissage ν plus grand). Ces effets sont schématisés sur la Figure 5.c dans le cas $\nu = 2$. Un électron émis dans un canal de bord va interagir avec les électrons présents dans l'autre canal. L'autre canal de bord joue alors le rôle d'un environnement qui va extraire de l'information sur l'état électronique émis par la source. Cette trace laissée par chaque électron dans l'environnement diminue leur indiscernabilité et par conséquent le contraste dans l'expérience HOM.

Une compréhension quantitative de ces effets est possible [25,26,27] mais on peut se limiter ici à une discussion qualitative. En raison des effets de décohérence, l'état électronique généré par chaque source peut être décrit par une matrice densité : $\rho(x, x') = \varphi(x)\varphi^*(x')e^{-|x-x'|/(v\tau_c)}$. Le facteur de décohérence $e^{-|x-x'|/(v\tau_c)}$ laisse inchangé les éléments diagonaux de la matrice densité (en particulier il ne modifie pas le courant électrique) mais il limite la longueur de cohérence du paquet d'onde électronique à $v\tau_c$ (et le temps de cohérence à τ_c). Dans la limite $\tau_c \gg \tau_e$, le temps de cohérence est beaucoup plus long que le paquet d'onde et on retrouve un état pur. En revanche dans la limite $\tau_c \ll \tau_e$, seules les composantes du paquet d'onde séparées par un temps inférieur à τ_c peuvent interférer et on tend vers le résultat classique, $\Delta q = 1$. Dans ce cas plus général dans lequel les sources ne génèrent pas des états purs, le recouvrement entre états peut être calculé comme le recouvrement des matrices densité :

$$\Delta q(\tau) = 1 - Tr[\rho_1\rho_2] = 1 - \frac{1}{1+2\tau_e/\tau_c} e^{-|\tau|/\tau_e} \quad (6)$$

On voit que l'Eq. (6), prenant en compte les effets de décohérence, donne un résultat similaire à l'Eq. (5), avec un contraste donné par $\gamma^{-1} = 1 + 2\tau_e/\tau_c$. On peut constater sur la Figure 5.b que cette évolution du contraste avec τ_e reproduit parfaitement les données

expérimentales dont on peut extraire $\tau_c = 98$ ps à $\nu = 2$ et $\tau_c = 60$ ps à $\nu = 3$. Le temps de cohérence plus court pour $\nu = 3$ comparé à $\nu = 2$ peut alors se comprendre par le plus grand nombre de canaux interagissant entre eux.

2.3 Tomographie de fonctions d'onde électroniques

On a vu dans la section précédente que les collisionneurs électroniques permettent de mettre en évidence les effets d'interférences à deux particules et de mesurer ainsi quantitativement le recouvrement entre les deux fonctions d'onde générées aux deux entrées du collisionneur.

On peut mettre à profit cette mesure de recouvrement pour imager une fonction d'onde inconnue φ émise dans l'entrée 1 par son recouvrement avec une base de fonctions d'ondes de référence φ_{ref} [28,29,30]. Il s'agit ici d'une présentation simplifiée du protocole de tomographie électronique suggéré dans [28] car, en général, l'état généré en entrée 1 ainsi que les états de référence dans l'entrée 2 sont des états à N corps, correspondant à plusieurs excitations du fluide électronique et non pas à la génération d'un unique électron (pour une discussion plus rigoureuse voir [30,31]).

Le principe de l'expérience de tomographie ainsi qu'une image MEB de l'échantillon utilisé sont présentés sur la Figure 6.a. La tension d'excitation $V_s(t)$ appliquée à une grille permet de générer périodiquement (avec une fréquence f) un pulse de courant de forme Lorentzienne [32,33,5] contenant une charge élémentaire (charge e) dans l'entrée 1. Une famille d'états de référence est générée par la tension $V_{p_n}(t)$ dans l'entrée 2. Suivant le protocole décrit dans [28], il s'agit d'une famille de courants sinusoïdaux de fréquence croissante $f_n = nf$. La mesure des recouvrements de l'état inconnu en entrée 1 avec l'ensemble des états générés dans l'entrée 2 permet d'imager les fonctions d'onde φ_i générées en 1 ainsi que leur probabilité d'émission p_i [30,31]. Les états générés par la source dans l'entrée 1 sont représentés schématiquement sur la Figure 6.b. Le courant $I_1(t)$ est donné par la génération périodique de pulses Lorentziens de charge e . Bien que chaque pulse contienne une seule charge élémentaire, chaque pulse correspond en général à la génération de plusieurs excitations de type électron au-dessus de l'énergie de Fermi, avec les fonctions d'onde $\varphi_i^{(e)}$, et d'excitations de type trou au-dessous de l'énergie de Fermi, avec les fonctions d'onde $\varphi_i^{(h)}$.

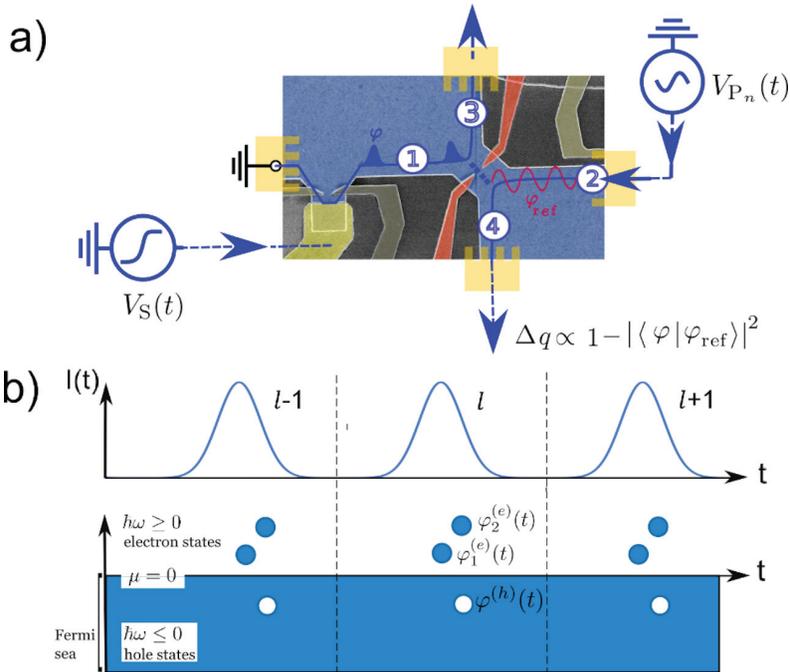


Figure 6. a) Image MEB de l'échantillon et schéma de principe de l'expérience de tomographie. Un pulse de courant contenant une charge élémentaire est généré par la tension $V_S(t)$ à l'entrée 1 du CPQ. Une famille d'états de référence est générée à l'entrée 2 par la tension $V_{P_n}(t)$ générant un courant sinusoïdal de fréquence nf . La mesure des corrélations de courant en sortie du CPQ permet de mesurer le recouvrement de la fonction d'onde en 1 avec les états de référence générés en 2. **b)** Schéma des excitations générées dans l'entrée 1 du CPQ. En toute généralité, chaque pulse de courant génère plusieurs excitations de type électron (occupation d'états au-dessus de l'énergie de Fermi ϵ_F) et de type trou (états vides au-dessous de l'énergie de Fermi). On note $\varphi_i^{(e)}$ les fonctions d'onde des états de type électron et $\varphi_i^{(h)}$ les fonctions d'onde des états de type trou.

Le protocole de tomographie permet d'extraire les fonctions d'onde de toutes les excitations générées dans l'entrée 1. Le choix d'un pulse Lorentzien contenant une charge élémentaire permet [32,33,5], dans la limite des très basses températures ($k_B T_{el} \ll hf$), de ne générer qu'une seule excitation de type électron au-dessus de la mer de Fermi avec une fonction d'onde $\varphi_L(t) = \sqrt{\tau_e/\pi}/(t + i\tau_e)$, où τ_e est la largeur à mi-hauteur du pulse Lorentzien. Le résultat du protocole de tomographie dans le cas $f = 4$ GHz et $T_{el} = 50$ mK et une largeur de pulse $\tau_e = 40$ ps est présenté sur la Figure 7. Comme attendu pour un pulse Lorentzien, aucune excitation de type trou n'est générée. En revanche, contrairement aux prédictions dans le cas $T_{el} = 0$, deux états de type électron (et non un) sont générés avec les probabilités $p_1 = 0.83$ et $p_2 = 0.18$.

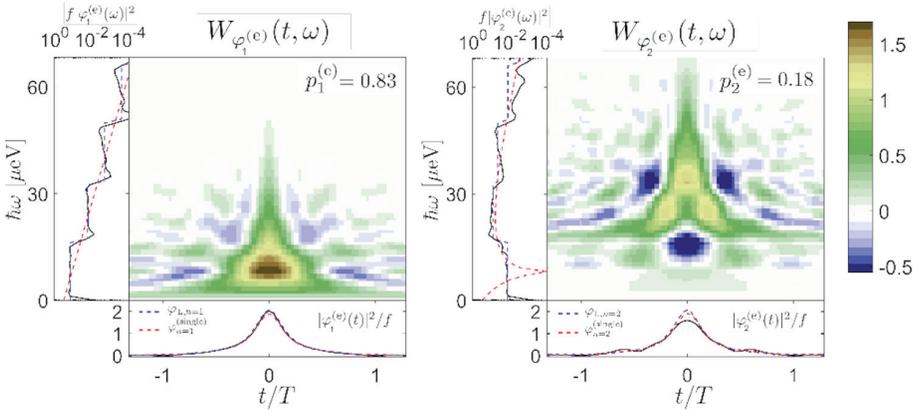


Figure 7. Résultat du protocole de tomographie. Un mélange statistique de deux états de type électron est généré avec des probabilités $p_1 = 0.83$ et $p_2 = 0.18$. Chaque graphique code en niveaux de couleurs la représentation de Wigner de la fonction d'onde $W_{\varphi_i^{(e)}}(t, \omega)$ en fonction du temps t (axe horizontal) et de l'énergie ω (axe vertical). Les courbes sous l'axe temporel et à gauche de l'axe des énergies représentent les modules carré de la fonction d'onde $|\varphi(t)|^2/f$ et $|\varphi(\omega)|^2/f$.

Les fonctions d'onde correspondantes sont tracées sur la Figure 7 dans la représentation de Wigner [34,35] définie par :

$$W_{\varphi_i^{(e)}}(t, \omega) = \int d\tau \varphi_i^{(e)}\left(t + \frac{\tau}{2}\right) \varphi_i^{(e)*}\left(t - \frac{\tau}{2}\right) e^{i\omega\tau} \quad (6)$$

Cette représentation offre un double avantage. Tout d'abord, elle ne prend que des valeurs réelles, contrairement à la fonction d'onde $\varphi_i^{(e)}(t)$. Elle permet également de capturer simultanément la dépendance temporelle de la fonction d'onde (suivant l'axe horizontal) et la dépendance en énergie (ou plus précisément en pulsation ω qui correspond à l'énergie divisée par \hbar) sur l'axe vertical. En particulier, la probabilité de présence $|\varphi_i^{(e)}|^2$ peut être obtenue, en fonction du temps (ou de l'énergie) par intégration de la fonction de Wigner $W_{\varphi_i^{(e)}}(t, \omega)$ par rapport à l'énergie (ou au temps), voir Figure 7. La fonction d'onde $\varphi_1^{(e)}(t)$ émise avec la plus haute probabilité correspond exactement à la fonction d'onde Lorentzienne $\varphi_L(t)$ attendue (recouvrement de 0.98). Comme représenté sur la Figure 7, la fonction d'onde $\varphi_2^{(e)}(t)$ a également une enveloppe temporelle Lorentzienne mais une distribution d'énergie différente de la fonction d'onde $\varphi_1^{(e)}$. Comme imposé par le principe d'exclusion de Pauli, l'état $\varphi_2^{(e)}$ est émis à une plus haute énergie que l'état $\varphi_1^{(e)}$. L'émission d'un mélange statistique de deux états au lieu de l'émission d'une seule fonction d'onde avec une probabilité 1 s'explique ici par le rôle des fluctuations thermiques

contrôlées par le ratio $k_B T_{el}/(hf)$ (ici $k_B T_{el}/(hf) \approx 0.25$). En effet les fluctuations thermiques entraînent une incertitude dans l'état généré par la source avec la possibilité d'émettre aléatoirement un état à plus haute énergie au lieu de l'état $\varphi_L(t)$ souhaité.

3. Collisionneur d'anyons en régime d'effet Hall quantique fractionnaire

La section 2 de cet article s'est intéressée aux expériences d'origine électronique dans un régime dans lequel les interactions Coulombiennes sont relativement faibles. En particulier, on a pu voir que, dans ce régime, les analogies avec l'optique sont pertinentes pour comprendre les résultats des expériences, même si leur compréhension quantitative nécessite de prendre en compte les interactions. Les effets de décohérence, par exemple, peuvent se comprendre quantitativement comme une réduction du contraste des interférences reliée à l'interaction de Coulomb. On va s'intéresser dans cette section à un régime d'interactions très fortes, de sorte que l'état fondamental présente des corrélations très importantes entre électrons. La première conséquence de ces très fortes interactions est que les excitations élémentaires de l'état fondamental ne sont plus des électrons mais des quasiparticules de charge fractionnaire $e^* = e/3$ et de statistique quantique fractionnaire, caractérisée par une phase d'échange entre particules $\theta = \pi/3$. Ces quasiparticules sont appelées anyons car leurs propriétés d'échange sont intermédiaires entre les fermions et les bosons [37,38,39]. Leur existence a été prédite dans les années 80 [40,41] et leur charge fractionnaire a été mesurée dans les années 90 [42,43]. Toutefois, la mise en évidence de leurs propriétés d'échange intermédiaires entre fermions et bosons n'a pu être réalisée que récemment dans deux expériences distinctes [44,45]. Nous allons discuter ici les résultats de la première expérience [44] permettant de mettre en évidence la statistique fractionnaire des anyons dans la géométrie du collisionneur [46] discutée dans cet article.

3.1 Effet Hall quantique fractionnaire et charge fractionnaire

Le régime d'effet Hall quantique fractionnaire correspond à l'observation d'un caractère isolant du cœur de l'échantillon (comme dans l'effet Hall entier) mais pour une valeur fractionnaire du facteur de remplissage [47]. Nous allons principalement discuter ici la séquence dite de Laughlin [48] obtenue pour un remplissage $\nu = 1/m$ (avec m un entier impair). Le régime de Hall quantique fractionnaire se traduit alors par une suppression de la rétrodiffusion (voir Figure 8.a) et une quantification de la conductance $G = 1/m \times e^2/h$. Contrairement au régime de Hall quantique entier, qui s'explique dans une description du fluide électronique négligeant les interactions entre électrons, l'effet Hall quantique fractionnaire repose complètement sur l'interaction forte entre électrons. Pour les facteurs de remplissage $\nu < 1$, on peut comprendre que l'on est effectivement dans un

et $\nu = 3$) avec le cas fractionnaire ($\nu = 1/3$). La figure présente à la fois les mesures d'autocorrélation des fluctuations de courant sur une voie de sortie, S_{33} et S_{44} , et les mesures des corrélations croisées, S_{34} . Dans la configuration de cette expérience (partitionnement d'un courant non bruyant I_0) les autocorrélations et les corrélations croisées diffèrent seulement par leur signe : $S_{33} = S_{44} = S_{class} = -S_{34}$. On a tracé sur la figure 8.b les fluctuations de courant normalisées par le facteur $2eT(1 - T)$. La pente de l'évolution du bruit en fonction du courant incident fournit alors directement la charge des excitations en unité de la charge de l'électron. On peut alors constater que le régime entier correspond bien à la transmission d'électrons au CPQ, tandis que le régime fractionnaire au remplissage $\nu = 1/3$ correspond à la transmission de charges $e^* = e/3$. Si la mesure de la charge fractionnaire démontre l'existence des anyons, elle ne permet pas de mettre en évidence leur statistique quantique fractionnaire, intermédiaire entre les fermions et les bosons. Comme décrit dans la section suivante, la géométrie du collisionneur à anyons permet de mettre en évidence leurs propriétés de groupement et de démontrer ainsi leur statistique fractionnaire.

3.2 Le collisionneur d'anyons

L'échantillon collisionneur est représenté sur la Figure 9.a. Deux sources de tension, connectées aux contacts 1 et 2, génèrent un courant électrique continu se propageant le long des bords de l'échantillon. Comme illustré sur la Figure 8.b, le partitionnement d'un courant continu sur un CPQ peut être décrit par le transfert aléatoire d'anyons de charge $e^* = e/3$ dans le régime fractionnaire ($\nu = 1/3$) et par le transfert d'électrons (charge e) dans le régime entier. On peut donc, en changeant la valeur du champ magnétique contrôlant le facteur de remplissage, étudier et comparer le comportement des anyons et des électrons dans une expérience de collision. Deux CPQ, CPQ1 et CPQ2 (voir Figure 9.a) sont utilisés comme les émetteurs aléatoires d'anyons (ou d'électrons selon le régime) par le partitionnement des courants continus I_1^0 et I_2^0 . Les anyons (ou électrons) émis se propagent alors vers un troisième CPQ, cCPQ utilisé comme lame séparatrice dans l'expérience de collision. On règle le collisionneur dans un mode de fonctionnement équilibré, pour lequel les courants incidents vers cCPQ sont identiques, $I_1 = I_2$. Le résultat des collisions ne dépend alors que du courant total incident, $I_+ = I_1 + I_2$. Comme discuté dans la section 2 de cet article, la mesure des corrélations des fluctuations de courant en sortie du collisionneur, S_{34} , fournit des informations sur les propriétés d'exclusion ou de regroupement des particules entrant en collision. Dans le cas des électrons, on attend une exclusion complète, deux fermions sortant toujours dans deux bras distincts du séparateur. On a alors une suppression des corrélations croisées, $S_{34} = 0$ (voir Figure 3.b). Les anyons obéissant à une statistique intermédiaire entre les fermions et les bosons, on s'attend également à des propriétés de groupement intermédiaires [50]. En particulier, pour $\nu = 1/3$, trois anyons peuvent se regrouper pour constituer un électron. On s'attend donc à observer le groupement d'anyons par petits paquets, se traduisant par des corrélations

négatives : $S_{34} < 0$. De manière générale, on s'attend à des corrélations proportionnelles au courant total incident I_+ , à la charge des particules e^* , et à la probabilité de transmission de la lame séparatrice (facteur $T(1 - T)$). On définit alors le facteur de Fano P par :

$$S_{34} = P \times 2e^*T(1 - T)I_+ \quad (7)$$

La mesure de la pente de l'évolution de S_{34} en fonction de I_+ permet alors la détermination de P qui porte l'information sur la statistique des particules. Comme discuté plus haut, pour les électrons (fermions, phase d'échange $\theta = \pi$), on attend $P = 0$. Pour les anyons (phase d'échange $\theta = \pi/3$), on attend $P < 0$. Pour prédire la valeur exacte de P , il est nécessaire de faire une description quantique complète de la collision d'anyons, comme effectuée dans [46]. On peut alors relier explicitement la valeur de P à la statistique quantique des particules et prédire $P = -2$ pour $\theta = \pi/3$.

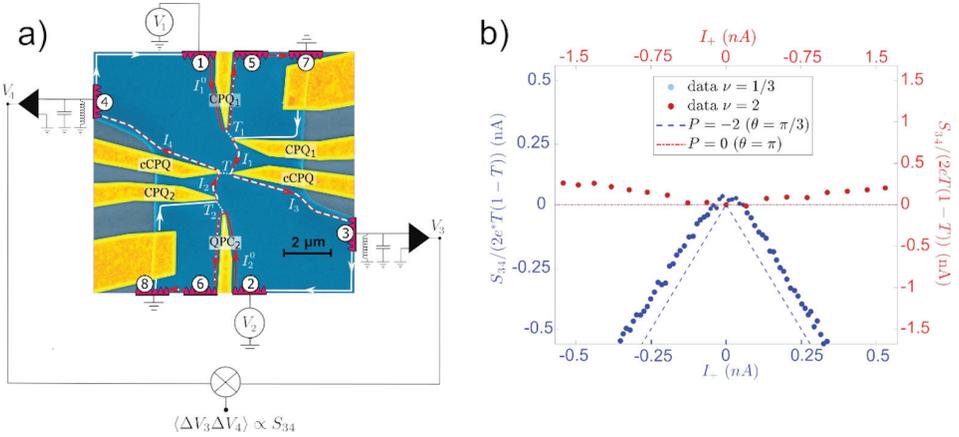


Figure 9. a) Image au microscope électronique de l'échantillon collisionneur d'anyons. Un courant électrique continu est généré aux contacts 1 et 2. Deux CPQ (CPQ1 et CPQ2) sont utilisés comme émetteurs aléatoires d'anyons qui se propagent vers le troisième CPQ (cCPQ) utilisé comme lame séparatrice dans la collision. On mesure les corrélations croisées des fluctuations des courants électriques en sortie de la lame séparatrice en fonction du courant total d'anyons généré, $I_+ = I_1 + I_2$. **b)** Corrélations croisées S_{34} normalisées par le facteur $2e^*T(1 - T)$ (avec $e^* = e/3$ dans le régime fractionnaire et $e^* = e$ dans le régime entier) en fonction du courant I_+ . Dans le régime entier, on observe des corrélations légèrement positives et proches de 0, $P \approx 0$, caractéristiques de l'exclusion des fermions. Dans le régime fractionnaire, on observe des corrélations très négatives ($P \approx -2$) qui traduisent le regroupement d'anyons formant des paquets de charge dans une sortie de la lame séparatrice.

Les résultats de l'expérience sont représentés sur la Figure 9.b. Les points rouges correspondent au cas entier $\nu = 2$. On voit que les corrélations sont légèrement positives

et restent proches de 0. Cela correspond bien au comportement d'exclusion attendu pour des fermions. Les points bleus représentent le cas des anyons ($\nu = 1/3$). Au contraire des électrons, on observe des corrélations très négatives, qui traduisent la formation de paquets de charge en sortie de la lame séparatrice. La comparaison quantitative de la valeur de la pente avec la valeur théorique ($P = -2$) confirme bien les propriétés d'échange attendues pour des anyons au remplissage $\nu = 1/3$, soit une phase d'échange $\theta = \pi/3$. Ces mesures permettent de démontrer la statistique fractionnaire des anyons, elles sont complémentaires des mesures récentes réalisées dans des interféromètres à une particule de type Fabry-Perot [45].

Remerciements

Je remercie toutes les personnes ayant participé aux expériences présentées dans cet article. Pour le LPENS, il s'agit de Bernard Plaçais, Jean-Marc Berroir, Erwann Bocquillon, Vincent Freulon, Arthur Marguerite, Rémi Bisognin et Hugo Bartolomei. Ces expériences ne peuvent être réalisées sans des échantillons de très grande qualité qui sont fabriqués au C2N par Ulf Gennser, Antonella Cavanna et Yong Jin. Enfin, je remercie tous les théoriciens ayant participé à l'interprétation de ces expériences : Pascal Degiovanni, Clément Cabard, Benjamin Roussel, Dario Ferraro, Thierry Martin, Jérôme Rech, Thibaut Jonckheere, Benoit Grémaud et Claire Wahl.

Références

- [1] E. Bocquillon *et al.*, *Annalen der Physik* **526**, 1-30 (2014).
- [2] Y. Ji, Y. Chung, D. Sprinzak, M. Heiblum, D. Mahalu, and H. Shtrikman, *Nature* **422**, 415 (2003).
- [3] G. Fève, A. Mahé, J. M. Berroir, T. Kontos, B. Plaçais, D. C. Glatli, A. Cavanna, B. Etienne, and Y. Jin *Science* **316**, 1169 (2007).
- [4] C. Leicht, P. Mirovsky, B. Kaestner, F. Hohls, V. Kashcheyevs, E. V. Kurganova, U. Zeitler, T. Weimann, K. Pierz, H. W. Schumacher, *Semicond. Sci. Technol.* **26**, 055010 (2011).
- [5] J. Dubois, T. Jullien, F. Portier, P. Roche, A. Cavanna, Y. Jin, W. Wegscheider, P. Roulleau, and D. C. Glatli *Nature* **502**, 659 (2013).
- [6] C. Grenier, R. Hervé, G. Fève, P. Degiovanni, *Modern Physics Letters B* **25**, 1053 (2011).
- [7] K. v. Klitzing, G. Dorda, and M. Pepper, *Phys. Rev. Lett.* **45**, 494 (1980).
- [8] D. Yoshioka, *The quantum Hall effect* (Vol. 133). Springer Science & Business Media (2002).
- [9] C. Rössler, S. Baer, E. de Wiljes, P. L. Arelt, T. Ihn, K. Ensslin, C. Reichl, W. Wegscheider, *New Journal of Physics* **13**, 113006 (2011).
- [10] A. Hatke, M. Zudov, L. Pfeiffer, and K. West *Physical Review B* **85**, 241305 (2012).
- [11] P. Roulleau, F. Portier, P. Roche, A. Cavanna, G. Faini, U. Gennser, and D. Mailly *Physical Review Letters* **100**, 126802 (2008).
- [12] B.J. Van Wees *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **60**, 848 (1988);
- [13] D. A. Wharam *et al.*, *J. Phys. C* **21**, L209 (1988)
- [14] M. Büttiker *Physical Review B* **41**, 7906–7909 (1990).

- [15] D. T. McClure, W. Chang, C. M. Marcus, L. N. Pfeiffer, and K. W. West, *Phys. Rev. Lett.* **108**, 256804, (2012).
- [16] R. Hanbury-Brown and R. Twiss *Nature* **178**, 1046–1048 (1956).
- [17] Liu R. C., Odom B., Yamamoto Y., Tarucha S., *Nature* **391**, 263 (1997).
- [18] Ol'khovskaya S., Splettstoesser J., Moskalets M., Büttiker M. *Phys. Rev. Lett.* **101**, 166802 (2008).
- [19] E. Bocquillon, V. Freulon, J. M. Berroir, P. Degiovanni, B. Plaçais, A. Cavanna, Y. Jin, and G. Fève *Science* **339**, 1054–1057 (2013).
- [20] C. K. Hong, Z.Y. Ou, and L. Mandel *Physical Review Letters* **59**, 2044–2046 (1987).
- [21] F. D. Parmentier *et al.*, *Phys. Rev. B* **85**, 165438 (2012).
- [22] T. Jonckheere, J. Rech, C. Wahl, T. Martin, *Phys. Rev. B* **86**, 125425 (2012).
- [23] T. Martin and R. Landauer *Physical Review B* **45**, 1742–1755 (1992).
- [24] V. Freulon *et al.*, *Nature communications* **6**, 6854 (2015).
- [25] A. Marguerite *et al.*, *Physical Review B*, **94**, 115311 (2016).
- [26] C. Wahl, J. Rech, T. Jonckheere, and T. Martin, *Phys. Rev. Lett.* **112**, 046802, (2014).
- [27] D. Ferraro, B. Roussel, C. Cabart, E. Thibierge, G. Feve, C. Grenier, and P. Degiovanni, *Phys. Rev. Lett.* **113**, 166403, (2014).
- [28] C. Grenier, R. Hervé, E. Bocquillon, F. D. Parmentier, B. Plaçais, J. M. Berroir, G. Fève, and P. Degiovanni *New Journal of Physics* **13**, 093007 (2011).
- [29] T. Jullien *et al.*, *Nature* **514**, 603 (2014).
- [30] R. Bisognin, A. Marguerite, B. Roussel, *et al.*, *Nature Communication* **10**, 3379 (2019).
- [31] B. Roussel, C. Cabart, G. Fève, P. Degiovanni, *PRX Quantum* **2**, 020314 (2021).
- [32] L. Levitov, H.W. Lee, and G. Lesovik *Journal of Mathematical Physics* **37**, 4845 (1996).
- [33] D. Ivanov, H. Lee, and L. Levitov *Physical Review B* **56**, 6839–6850 (1997).
- [34] E. Wigner, *Phys. Rev.* **40**, 749 (1932).
- [35] D. Ferraro *et al.*, *Physical Review B* **88**, 205303 (2013).
- [37] J. Leinaas and J. Myrheim, *Nuovo Cimento Soc. Ital. Fis.B.* **37**, 1, (1977).
- [38] F. Wilczek, *Phys. Rev. Lett.* **48**, 1144, (1982).
- [39] F. Wilczek, *Phys. Rev. Lett.* **49**, 957, (1982).
- [40] B. Halperin, *Phys. Rev. Lett.* **52**, 1583, (1984).
- [41] D. Arovas, J. Schrieffer, and F. Wilczek, *Phys. Rev. Lett.* **53**, 722, (1984).
- [42] R. de Picciotto, M. Reznikov, M. Heiblum, V. Umansky, G. Bunin, and D. Mahalu, *Nature*. **389**, 162, (1997).
- [43] L. Saminadayar, D. Glatli, Y. Jin, and B. Etienne, *Phys. Rev. Lett.* **79**, 2526, (1997).
- [44] H. Bartolomei, M. Kumar, R. Bisognin, A. Marguerite, J.-M. Berroir, E. Bocquillon, B. Plaçais, A. Cavanna, Q. Dong, U. Gennser, Y. Jin, and G. Fève, *Science* **368**, 173, (2020).
- [45] J. Nakamura, S. Liang, G. C. Gardner, and M. J. Manfra, *Nature Physics*. **16**, 931, (2020).
- [46] B. Rosenow, I. P. Levkivskyi, and B. I. Halperin, *Phys. Rev. Lett.* **116**, 156802, (2016).
- [47] D. Tsui, H. Stormer, and A. Gossard, *Phys. Rev. Lett.* **48**, 1559, (1982).
- [48] R. B. Laughlin, *Phys. Rev. Lett.* **50**, 1395, (1983).
- [49] C. Kane and M. Fisher, *Phys. Rev. Lett.* **72**, 724, (1994).
- [50] F.D.M. Haldane, *Phys. Rev. Lett.* **67**, 937 (1991).

2

Les circuits mésoscopiques supraconducteurs quantiques

Daniel Estève

Membre de l'Académie des Sciences

Service de Physique de l'État Condensé CEA-Saclay

Groupe Quantronique Ordinateur quantique

Abstract

Quantum Mechanics has allowed to quantitatively explain most properties of matter at all scales. Although the quantic formalism doesn't distinguish between degrees of freedom, objects at our scale behave in a classic manner and are never in quantic states superpositions as is common in the microscopic world of atoms. The capacity to manufacture objects of intermediary size between the microscopic and macroscopic scales has opened a new experimental field: that of mesoscopic systems reaching a quantic behavior. Mesoscopic supraconductor circuits were the first systems to achieve that. This chapter introduces these circuits and discusses their application for processing quantic information.

1. Vers une seconde révolution quantique ?

1.1 Un formalisme quantique au formidable pouvoir explicatif

L'établissement du formalisme quantique [1] par une poignée de jeunes physiciens durant le premier tiers du vingtième siècle a utilisé des concepts nouveaux pour décrire les systèmes physiques. La formulation couramment enseignée et utilisée est celle de l'école de Copenhague menée par Niels Bohr. Tout système physique a des états accessibles correspondant aux valeurs possibles pour ses degrés de liberté. Une particule sans degrés de liberté internes a ainsi trois degrés de liberté de position, qui peuvent prendre des valeurs dans les limites imposées par le contenant dans lequel elle est placée. Une petite boucle de courant supraconductrice a un seul degré de liberté, le courant qui la parcourt, équivalent au flux qui la traverse. Un axiome majeur est que toute superposition d'états physiques possibles est encore un état physique possible. L'état d'un système quantique se décrit

alors comme une superposition avec des coefficients complexes arbitraires de tous ses états de base possibles (on ne compte pas deux fois un état), c'est l'espace de Hilbert des états. L'évolution dans l'espace de Hilbert est dictée par un opérateur d'évolution déterminé par toutes les interactions au sein du système et entre le système et son environnement, soit le potentiel de confinement dans le cas d'une simple particule dans une boîte, et essentiellement le potentiel Coulombien pour les électrons et les noyaux. Quand on effectue une mesure de l'état d'un système quantique, son état est projeté sur le sous-espace correspondant à la valeur trouvée. Les physiciens ont progressivement réussi à déterminer les états quantiques des électrons dans les atomes, à résoudre la question de l'interaction entre les atomes et la lumière à l'origine d'un des points de blocage de la physique classique, puis à expliquer les propriétés des électrons dans la matière condensée, et quasiment toutes les propriétés des matériaux.

1.2 La question de la transition microscopique-macroscopique

Le formalisme de la mécanique quantique traite tous les degrés de liberté des systèmes physique de la même façon. Pourtant, notre expérience quotidienne nous prouve que les objets que nous manipulons à notre échelle ne se comportent pas de façon quantique. Le passage du comportement quantique à un comportement classique quand on passe du monde microscopique au monde macroscopique est assez bien compris, même si des mystères persistent, comme le montre l'intérêt persistant sur le paradoxe du chat de Schrödinger. Mais d'abord, les effets quantiques doivent-ils toujours disparaître quand on considère des systèmes macroscopiques, comme ceux indiqués sur la Figure 1 ? Alain Aspect et son équipe prouvèrent [2] au début des années 1980 que deux particules préparées dans un état interne dit intriqué ne correspondant pas à un produit d'états quantiques de chacune, puis séparées, gardent les corrélations quantiques prédites par la mécanique quantique quand on les mesure, même s'il ne peut pas y avoir de transmission d'information entre les deux appareils de mesure. La mécanique quantique n'est donc pas incomplète dans le sens où Einstein, Podolsky et Rosen l'avaient suggéré en présentant leur fameux paradoxe.

Pour autant, démontrer le caractère quantique d'un système non microscopique n'est en général pas facile. Considérons pour commencer le cas a priori simple d'un oscillateur mécanique de masse m et de pulsation ω . L'atteinte du régime très quantique demande de refroidir l'oscillateur à une température assez basse $k_B T \ll \hbar\omega$. Ce régime a été récemment atteint, par exemple dans le travail [3], mais est-il possible d'aller plus loin et de préparer des superpositions cohérentes d'états d'oscillation discernables au niveau macroscopique ? Cela n'a pas encore été réalisé, mais des recherches dans ce sens sont en cours pour y parvenir sur plusieurs systèmes.

La difficulté est bien sûr de préparer ces superpositions, mais aussi de les maintenir. L'interaction d'un système avec son environnement étant en effet équivalente à des

mesures dont on ne lirait simplement pas le résultat, tout photon se réfléchissant sur l'oscillateur emporte une information sur sa position, ce qui en réduit la fonction d'onde.

La situation est plus favorable pour les systèmes électriques qu'on arrive plus facilement à découpler de leur environnement.

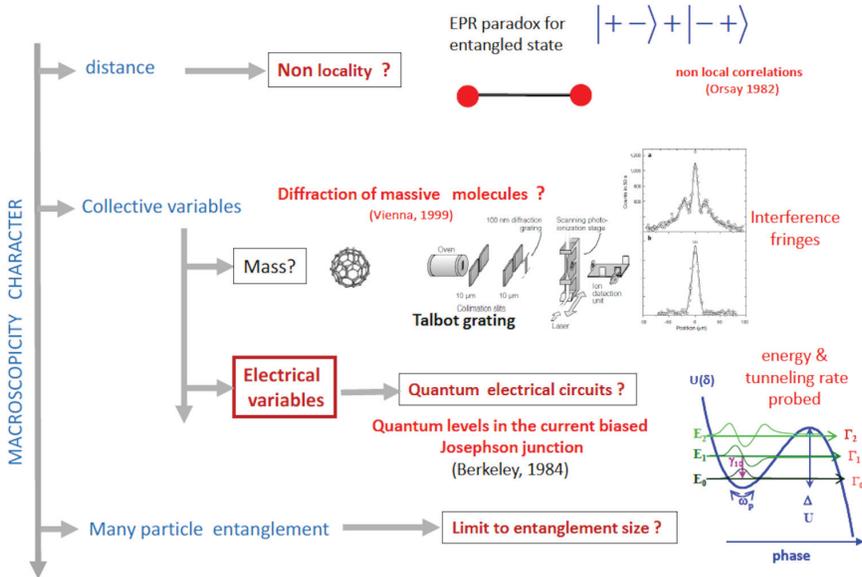


Figure 1. Des systèmes quantiques avec des caractéristiques macroscopiques. De haut en bas. La permanence des corrélations quantiques entre deux particules préparées dans un état intriqué de leurs variables internes a été testée en 1982 par A. Aspect et son équipe [2]. La présence de franges d'interférence dans la figure de diffraction de molécules C60 chargées d'éléments lourds a été testée à Vienne en 1999, et des interférences avec des réseaux de Talbot [4] ont maintenant été observées jusqu'à 104 μm . La spectroscopie des états quantiques d'une jonction Josephson polarisée en courant a été réalisée à Berkeley en 1984 [5]. La nature quantique de systèmes intriqués n'a pas encore été testée pour une grande taille d'intrication

Le régime quantique a été atteint une première fois dans les années 1980 pour des jonctions tunnel entre des électrodes supraconductrices, les fameuses jonctions Josephson. Tous les électrons du circuit étant appariés à basse température, ce composant électronique qui implique un nombre macroscopique d'électrons se comporte alors comme un système à un seul degré de liberté, la différence de phase supraconductrice entre les deux électrodes, conjuguée du nombre de paires de Cooper passées par la jonction. Le comportement quantique du circuit formé par une jonction Josephson polarisée en courant a été démontré au cours des années 1980 [6]. La spectroscopie des niveaux quantiques de ce système simple [5] a été trouvée en accord quantitatif avec les prédictions théoriques. Les premiers circuits supraconducteurs quantiques qui ont permis de reproduire toutes les manipulations

faites depuis longtemps sur les atomes sont apparus au début des années 2000 [7]. Les principales étapes de leur évolution sont décrites sur la Figure 2.

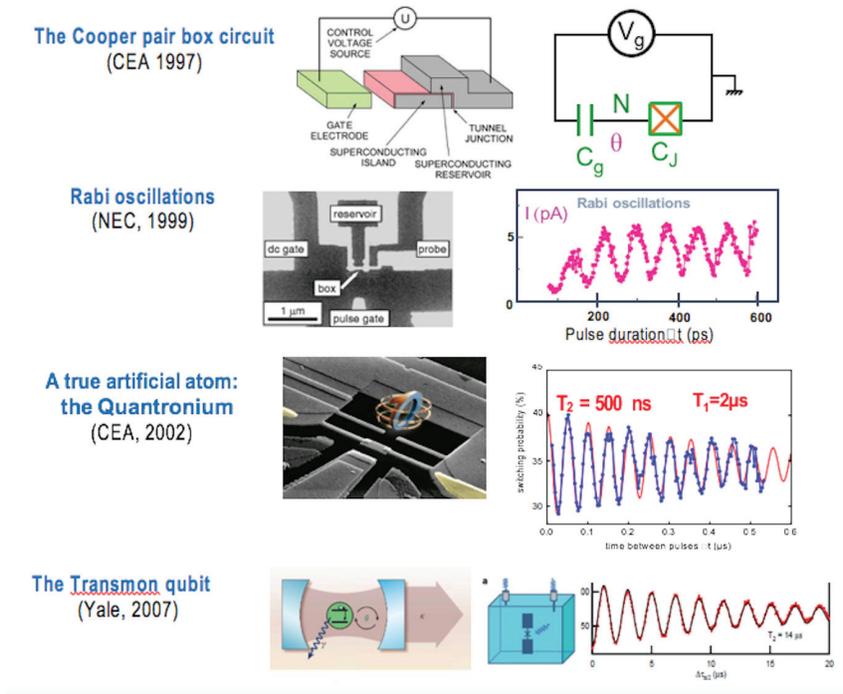


Figure 2. Les principales évolutions du circuit de la boîte à paires de Cooper. De haut en bas. La boîte à paires consiste en une île supraconductrice connectée par une jonction Josephson à un réservoir supraconducteur, et couplée capacitivement à une source de tension. Ce circuit comporte un seul degré de liberté, la phase supraconductrice de l'île θ conjuguée du nombre de paires de Cooper N en excès dans l'île. On démontre au CEA que l'état quantique fondamental de ce circuit est une superposition de deux états de charge N différant par une paire de Cooper. L'observation d'oscillations de Rabi [8] dans ce circuit à NEC en 1999 montra pour la première fois la superposition cohérente de deux états de quantiques d'un circuit électrique. La version Quantronium démontrée au CEA en 2002 [7] disposait d'une lecture quasi en un coup de l'état quantique, et était en partie protégée du bruit de charge. Sa bien meilleure cohérence quantique permet de reproduire toutes les manipulations quantiques courantes. La version Transmon [9] démontrée à Yale en 2007 consiste en une boîte à paires de Cooper en régime de phase couplée à une cavité résonnante dont la transmission fournit une mesure fidèle de son état quantique. Le Transmon est très protégé du bruit de charge, et a une cohérence quantique encore bien meilleure, avec un temps de cohérence de plusieurs centaines de microsecondes atteint au début des années 2020.

2. Des machines quantiques : pour quoi faire ?

Si la mécanique quantique peut s'appliquer à des systèmes complexes, que leur permettrait-elle ? Richard Feynman avait montré la voie en 1982 en faisant remarquer que la simulation avec un ordinateur classique d'un système constitué d'un petit nombre de systèmes quantiques en interaction est une tâche très ardue rapidement hors de portée des ordinateurs avec une architecture séquentielle de Von Neumann. Pour preuve, la machine la plus puissante à ce jour est juste capable de simuler la dynamique quantique d'une cinquantaine de systèmes à deux niveaux couplés, soit un système quantique encore très petit. Ceci explique que des systèmes plus complexes comme des noyaux, des molécules ou des supraconducteurs à haute température critique restent encore inaccessibles à la simulation directe.

L'intuition de Feynman se concrétisa quelques années plus tard dans la direction un peu différente des ordinateurs manipulant des bits quantiques avec la découverte que les classes de complexité des problèmes numériques ne sont pas les mêmes pour des machines avec un hardware classique ou un hardware quantique, mais surtout qu'il existe des algorithmes quantiques capables d'effectuer des tâches de calcul très difficiles considérablement plus efficacement que les machines classiques.

Plus précisément, il existe certains problèmes très durs pour les machines classiques, pour lesquels on dispose d'algorithmes quantiques demandant un nombre de pas croissant exponentiellement moins vite avec la taille du problème posé que les meilleurs algorithmes classiques connus. Le problème de la factorisation des grands nombres, à la base de la sécurité des méthodes de chiffrement actuelles, est l'un d'eux. Ces résultats stimulèrent la recherche sur les bits quantiques avec des atomes, des ions, des photons, et bien sûr des circuits supraconducteurs.

2.1 Des processeurs supraconducteurs rudimentaires aux machines NISQ

Les premiers processeurs quantiques supraconducteurs sont apparus au début des années 2010. Le processeur à deux qubits [10] ayant permis d'exécuter en 2012 l'algorithme quantique de recherche de Grover est montré sur la Figure 3. Des processeurs à un nombre très supérieur de qubits ont été réalisés et mis en œuvre, les mille qubits devant être dépassés en 2023, à IBM au moins. Ces processeurs ont permis de mettre en œuvre des algorithmes plus avancés, mais aucun n'a démontré un avantage quantique sur un véritable problème de calcul par rapport à une machine conventionnelle. La raison est que la décohérence est encore trop grande pour maintenir une évolution cohérente durant un temps assez long pour effectuer un calcul intéressant. Pour cela, il faudrait disposer d'une centaine de qubits logiques parfaits durant tout le temps du calcul. Avec des qubits imparfaits, il est toutefois possible de réaliser une architecture tolérante aux fautes [11], mais au prix d'une augmentation considérable du nombre de qubits physiques. La copie

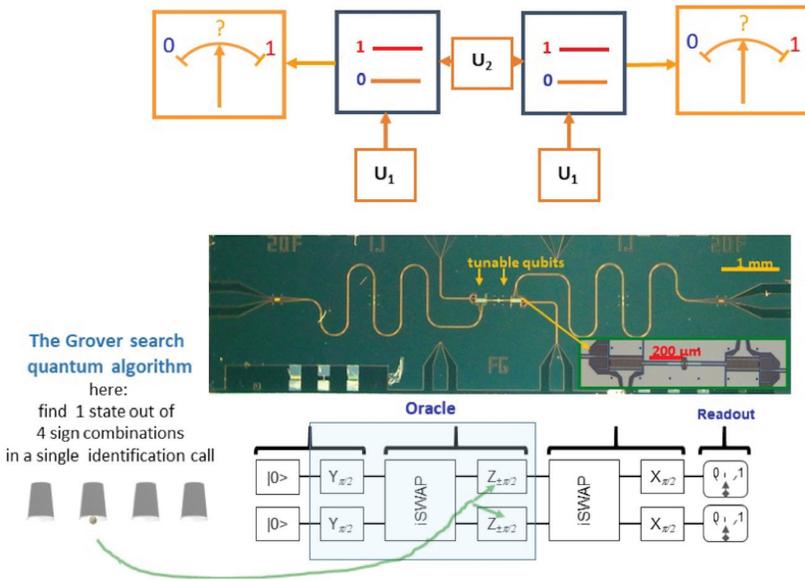


Figure 3. Un processeur quantique élémentaire [10]. De haut en bas. Schéma de principe d'un processeur quantique à deux qubits. Photographie au microscope électronique à balayage d'un processeur à deux qubits formé de deux transmons couplés capacitivement. (voir agrandissement). Les résonateurs visibles des deux côtés mesurent les qubits. L'algorithme permet de retrouver la combinaison de signes choisie dans l'opérateur d'oracle. Les opérateurs X ou Y sont des rotations des qubits autour de leurs axes X et Y. L'opérateur ISWAP échange les états des qubits. La lecture identifie l'opérateur choisi en une seule instance de l'algorithme. Dans l'expérience réalisée, la fidélité moyenne était de 60%, nettement supérieure aux 25% de chance de succès d'un algorithme classique.

des états quantiques étant une opération interdite (le fameux « no-cloning theorem »), la correction d'erreur basée sur la redondance de l'information n'est pas utilisable. Il faut donc détecter les erreurs, les identifier et les corriger ou en tenir compte ensuite. Les architectures tolérantes aux fautes sont des réseaux bidimensionnels alternant qubits de calcul et qubits de correction. Les codes de correction s'amorcent dès que le taux d'erreur par porte est inférieur à 1%, mais ils exigent un très grand nombre de qubits physiques par qubit logique. La montée en échelle demande ainsi un facteur multiplicatif très élevé, de 10^3 à 10^5 , en étant déjà plutôt optimiste. Cette stratégie n'est tenable qu'en disposant de qubits très intégrables, tels les transistors actuels dans les circuits intégrés, dont on ne dispose pas encore. Les leaders des processeurs supraconducteurs, Google et IBM, la poursuivent cependant, tout en espérant que leurs machines sans correction d'erreur quantique appelées NISQ (acronyme de Noisy *Intermediate Scale Quantum*) pourraient atteindre l'avantage quantique au moins sur quelques problèmes.

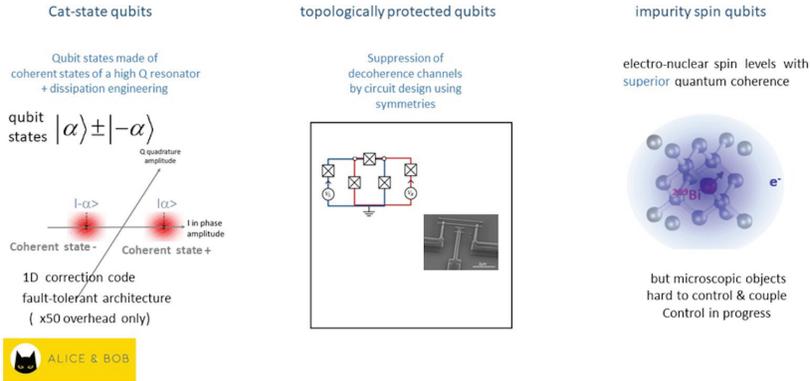


Figure 4. Stratégies pour obtenir des qubits robustes à la décohérence. Les exemples présentés sont décrits dans le texte principal. De gauche à droite. Les qubits de chat dans des résonateurs micro-ondes [12], les qubits à protection topologique, les qubits à base de niveaux de spin électronucléaires [13].

3. La voie des qubits robustes

Pour éviter une montée en échelle aussi prohibitive en ressources, il existe des stratégies alternatives. Il s'agit d'obtenir des qubits peut-être plus compliqués que les transmons, mais pour lesquels la correction d'erreur sera moins exigeante. Trois des approches déjà lancées dans ce sens sont décrites sur la Figure 4. Les états des qubits de chat [14] sont des superpositions d'états cohérents d'un résonateur micro-ondes. En imposant un couplage à l'environnement dominé par des échanges de paires de photons, la décohérence par émission de photons individuels peut être supprimée. Une correction d'erreur par un code unidimensionnel, avec un facteur multiplicatif de montée en échelle de quelques dizaines seulement, est alors en principe possible [12]. Cette stratégie est développée par l'INRIA, le CNRS à l'ENS et la start-up AliceBob. Les qubits à protection topologique ([15] et références à l'intérieur), au centre sur la Figure 4, s'efforcent d'exploiter la symétrie d'un circuit pour supprimer la décohérence par design, et plusieurs propositions ont été faites dans ce sens.

Enfin, on peut penser plutôt à utiliser des systèmes quantiques très peu couplés à leur environnement dont la très grande cohérence quantique rendrait la correction d'erreur plus simple ou moins nécessaire. Tous ces systèmes sont en général microscopiques, et difficiles à contrôler et coupler. Divers types de spins combinant spins électroniques et spins nucléaires ont été notamment étudiés [13] dans ce but. Les impuretés de bismuth implantées dans du silicium (à droite sur la Figure 4) en fournissent un exemple.

3.1 Vers des qubits de spin

Cette section porte sur la voie des qubits de spin. Avant d'utiliser des niveaux électronucléaires de spin comme qubits, il faut savoir les détecter et les contrôler. Une première étape dans ce sens a été réalisée en exploitant des méthodes de mesure mises au point sur les qubits supraconducteurs. Des signaux de résonance paramagnétique électronique ainsi obtenus [16] sur un petit nombre de spins électroniques d'impuretés de bismuth implantées dans du silicium sont montrés sur la Figure 5.

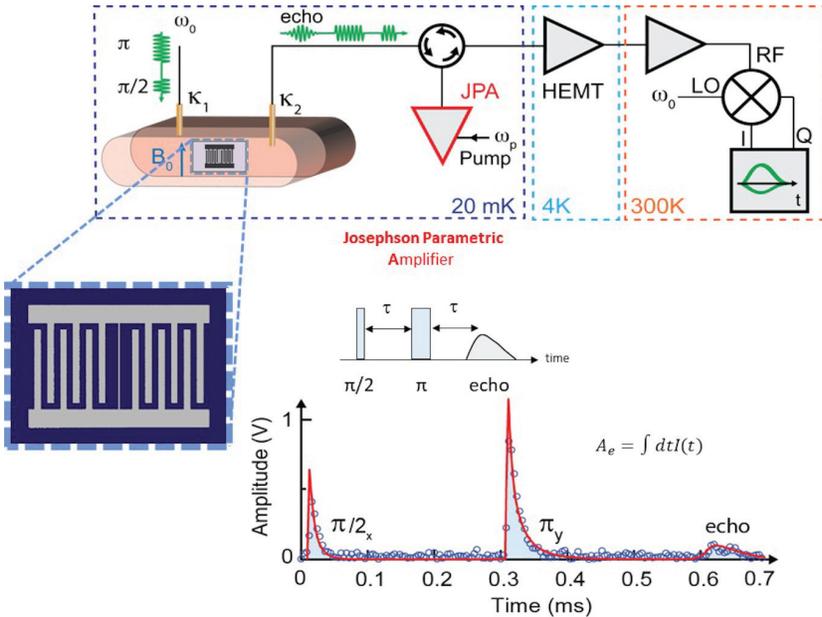


Figure 5. Résonance Paramagnétique Électronique (RPE) ultra-sensible. Un résonateur supraconducteur avec une inductance formée par un nanofil est fabriqué à la surface d'un substrat de silicium très isolant dans lequel des impuretés de bismuth ont été implantées. Les spins des impuretés au voisinage de l'inductance se couplent assez fortement au résonateur pour que l'émission de photons micro-ondes devienne leur mode dominant de relaxation (régime Purcell). Le résonateur placé dans une cavité en cuivre est couplé à une antenne d'entrée et une antenne de sortie. Le signal de sortie est amplifié par un amplificateur paramétrique Josephson suivi d'un amplificateur cryogénique à transistors HEMT. Le signal est ensuite démodulé pour extraire les quadratures du signal. Les résultats montrés correspondent à une expérience d'échos de spins. La sensibilité atteinte par ces mesures est de 10 spins par racine de Hz.

Les spins électroniques sont couplés magnétiquement à l'inductance formée par un nanofil d'un nanorésonateur, et le signal est mesuré avec un amplificateur paramétrique Josephson (acronyme anglais JPA) à la limite de sensibilité imposée par la mécanique quantique. Le couplage est assez fort pour que le canal dominant de relaxation soit l'émission de photons

micro-ondes dans le circuit. La sensibilité ainsi atteinte en Résonance Paramagnétique Electronique est de $10 \text{ spins} / \sqrt{\text{Hz}}$. Le bruit dans cette expérience provient du bruit de point zéro des modes dans la bande passante de détection de la détection homodyne. Cette sensibilité, qui améliore l'état de l'art précédent de plus de quatre ordres de grandeur, pourrait donner accès à l'étude par RPE d'objets biologiques uniques cryogénisés, comme des protéines ou des cellules, un domaine encore inexploré.

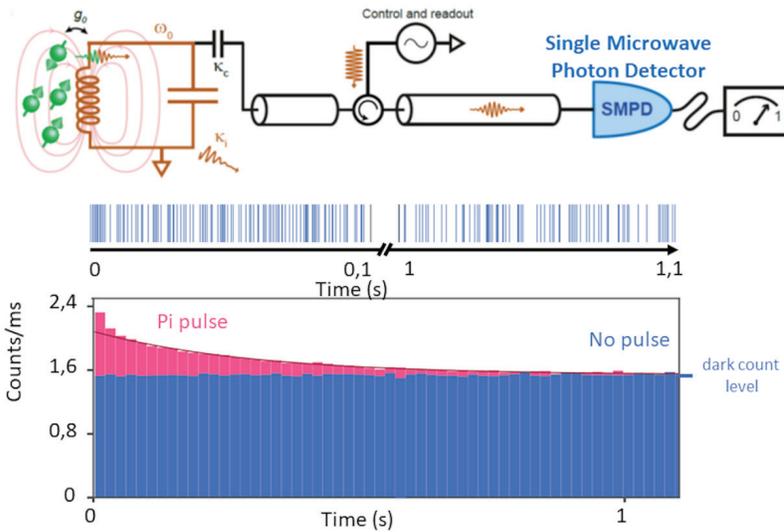


Figure 6. Détection des photons de fluorescence de spins individuels. Des spins de bismuth couplés en régime Purcell à un nanorésonateur émettent des photons de fluorescence qu'un détecteur de photon micro-onde individuel (Single Microwave Photon Detector) va détecter. Plus précisément, chaque photon peut induire avec une bonne efficacité l'excitation d'un bit quantique supraconducteur dont la mesure par la méthode standard fournit un « clic » signifiant la fluorescence d'un seul spin. En l'absence d'excitation des spins, le bruit d'obscurité est de l'ordre de l'événement par milliseconde dans l'expérience montrée ici. Après excitation des spins par une impulsion π , un excès de « clics » provenant de la relaxation des spins est observé. La décroissance de cet excès donne le temps de relaxation Purcell des spins.

3.2 Un nouvel outil pour le contrôle du spin unique

Même si les techniques de RPE devraient permettre la détection du spin unique, une autre stratégie plus sensible décrite sur la Figure 6 est possible [17]. Cette stratégie n'est plus basée sur la mesure du champ électromagnétique induit par les spins dans le résonateur, mais sur la détection directe des photons de fluorescence émis par les spins dans le

résonateur et ensuite transmis dans le circuit extérieur. Ces photons sont mélangés avec un signal de pompe pour induire l'excitation d'un bit quantique supraconducteur préparé dans son état fondamental et mesuré de façon continue. L'observation du passage du qubit dans l'état excité signe alors un événement de relaxation provenant de spins individuels. La sensibilité de cette méthode est meilleure que la détection homodyne car le bruit de point zéro des modes du résonateur, qui ne correspond pas à de l'énergie disponible, ne peut pas exciter le bit quantique qui produit les « clics ». Le bruit d'obscurité de ce nouveau détecteur est seulement limité par l'excitation résiduelle du qubit, qui peut être très basse si le qubit est bien protégé du bruit extérieur. Un bruit d'obscurité de l'ordre de 100 clics / s a été déjà atteint, ce qui met à portée la détection d'un spin unique fortement couplé à un résonateur. Cette étape marquerait le début de la route de l'utilisation de niveaux électro-nucléaires de spin pour faire des bits quantiques.

4. Conclusion : des circuits quantiques mésoscopiques au potentiel encore mal connu

Il est maintenant bien établi expérimentalement que des circuits électriques mésoscopiques assez complexes peuvent atteindre le régime quantique. Comme prévu théoriquement, aucune frontière nette entre un monde microscopique quantique et un monde macroscopique classique n'a été trouvée, mais la décohérence due au couplage des circuits à leur environnement limite fortement la cohérence quantique des états quantiques préparés. Pour des tâches de calcul quantique, des processeurs manipulant un petit nombre de bits quantiques, jusqu'à quelques dizaines à ce jour, ont été réalisés, mais le grand niveau d'intrication nécessaire à la démonstration d'un réel avantage quantique n'a pas encore été atteint. Le passage de ce verrou demande d'implémenter la correction d'erreur au niveau quantique. Des recherches se poursuivent activement dans plusieurs directions pour y parvenir. Il faut mentionner par ailleurs que les circuits mésoscopiques quantiques ont donné naissance à un grand nombre de capteurs ultra-sensibles, dont la détection des spins électroniques présentée dans cet article. Savoir si les résultats obtenus à ce jour sont les prémisses d'une véritable ingénierie quantique électrique reste donc une question ouverte, mais toujours aussi passionnante.

Cet article présente de nombreux résultats obtenus par les membres du groupe Quantronique du SPEC au CEA-Saclay. Je remercie vivement tous les membres du groupe qui ont contribué à y développer au cours des années la thématique des circuits quantiques, doctorants, postdoctorants, techniciens, visiteurs et chercheurs, avec une attention particulière pour Michel Devoret et Christian Urbina avec qui j'ai lancé cette aventure. J'ai noué avec beaucoup de membres de véritables relations d'amitié, et cela compte pour faire de la bonne recherche ensemble. Nous avons bénéficié pour nos recherches du soutien ferme du CEA et de nombreuses institutions de financement de la recherche, au niveau local, à l'université d'Orsay puis à l'UPSAY avec ses labex, au niveau régional avec le

soutien d'un Domaine d'Intérêt Majeur pour le Quantique, au niveau national avec l'ANR, au niveau européen grâce à divers programmes tout au long des programmes-cadres, et même parfois aux US. Enfin, il faut souligner le soutien d'un industriel, Atos, qui a lancé une véritable activité dans le domaine du Quantique et co-financé une chaire ANR. Pour l'avenir, le Plan Quantique National va soutenir la création au SPEC d'un centre de fabrication de circuits quantiques supraconducteurs ouvert à toute la communauté de la recherche. Je suis sûr qu'il s'y fera de belles découvertes. Enfin, je remercie l'AEIS, notamment en la personne de Victor Mastrangelo, pour son intérêt dans la physique qui a motivé les recherches de l'équipe Quantronique, et que j'ai eu grand plaisir à venir présenter. Plus personnellement, je tiens à remercier le soutien essentiel, et même vital, de mon épouse Dominique.

Références

- [1] C. Cohen-Tannoudji, J. Diu B., and Laloë F., *Mécanique Quantique* (Hermann, 1973).
- [2] G. Roger, A. Aspect, J. Dalibard, "Experimental test of bell inequalities using time-varying analyzers," *Phys. Rev. Lett.* **49**, 1804 (1982).
- [3] U. Delic et al., "Levitated cavity optomechanics in high vacuum," *Quantum Science and Technology* **5**, 025006 (2020).
- [4] S. Eibenberger et al., "Matter-wave interference of particles selected from a molecular library with masses exceeding 10000 amu," *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 14696 (2013).
- [5] Michel H. Devoret John M. Martinis and John Clarke, "Experimental tests for the quantum behavior of a macroscopic degree of freedom: The phase difference across a josephson junction," *Phys. Rev. B* **35**, 462 (1987).
- [6] J. Clarke et al., "Quantum-mechanics of a macroscopic variable - the phase difference of a josephson junction," *Science* **239**, 992 (1988).
- [7] D. Vion et al., "Manipulating the quantum state of an electrical circuit," *Science* **296**, 886(2002).
- [8] Y. Pashkin Y. Y. Nakamura and J. C. Tsai, "Coherent control of macroscopic quantum states in a single-cooper-pair box," *Nature* **398**, 786-788, 1999.
- [9] Jens Koch et al., "Charge-insensitive qubit design derived from the cooper pair box," *Phys. Rev. A* **76**, 042319 (2007).
- [10] A. Dewes et al., "Quantum speeding-up of computation demonstrated in a superconducting two-qubit processor," *Phys. Rev. B* **85**, 140503(R) (2012).
- [11] Austin G. Fowler et al., "Surface codes: Towards practical large-scale quantum computation," *Phys. Rev. A* **86** (2012).
- [12] J. Guillaud and M. Mirrahimi, "Repetition cat qubits for fault-tolerant quantum computation," *Phys. Rev. X* **9**, 041053 (2019).

- [13] C.E. Bradley et al., “A ten-qubit solid-state spin register with quantum memory up to one minute,” *Phys. Rev. X* **9**, 031045 (2019).
- [14] R. Lescanne et al., “Exponential suppression of bit-flips in a qubit encoded in an oscillator,” *Nature Physics* **16**, 509 (2020).
- [15] B. Douçot and L. B. Ioffe, “Physical implementation of protected qubits,” *Rep. Prog. Phys.* **75** (2012).
- [16] V. Ranjan et al., “Electron spin resonance spectroscopy with femtoliter detection volume,” *Appl. Phys. Lett.* **116**, 184002 (2020).
- [17] Emanuele Albertinale et al., “Detecting spins by their fluorescence with a microwave photoncounter,” *Nature* **600**, 7889 (2021).

3

Topologie et Physique Quantique Mésoscopique

Christophe Mora

Université Paris Diderot-CNRS
Laboratoire Matériaux et Phénomènes Physiques

Abdel O. Kenoufi et Jean-Pierre Treuil

Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences

Abstract

This chapter shows how some mathematical results from Algebraic and Differential Topology can explain interesting electronic transport phenomena occurring in solid state mesoscopic physics. They allow to create new and promising types of materials which can be good candidates for building quantum computer architectures. After a general introduction, some elements of Topology are first reminded, particularly the well-known Gauss-Bonnet Theorem. The third section presents Geometrical Phases, the so-called Berry Phases, as well as two examples of topological effects in classical and quantum physics: respectively the Aharonov-Bohm Effect (1959) and the Foucault's Pendulum Oscillations (1851). In the fourth section, Topological Insulators are presented and related to their Chern number and curvature. The Classical and Quantum Hall Effects are presented in the fifth section, linked with topology elements developed before. The last section gives some perspectives on applications to the observation of Majorana Fermions and to topologically protected superconductors. The chapter is completed with annexes about Geometrical Phases.

1. Introduction

Présentons tout d'abord quelques éléments de topologie utilisés en physique mésoscopique, laquelle a connu ces dernières décennies de très grandes avancées.

La physique mésoscopique est définie comme le domaine de la physique expérimentale et théorique de la matière condensée qui étudie les systèmes ayant des dimensions intermédiaires entre celles de la physique microscopique (quantique) et de la physique macroscopique (classique). L'échelle des distances en question s'étend des dimensions de l'atome, c'est-à-dire du nanomètre, jusqu'au micromètre. A ces échelles, on ne doit pas considérer les électrons comme étant uniquement des particules chargées, mais aussi comme des fonctions d'ondes via la dualité onde-particule. Les espaces de fonctions d'ondes peuvent posséder des topologies non-triviales. On va donc introduire, pour commencer, quelques éléments de topologie de base, afin d'explicitier ensuite les topologies des espaces de fonctions d'ondes qui nous intéressent et faire le lien avec des résultats de mesures physiques dans des matériaux. Les travaux des trois physiciens David J. Thouless, F. Duncan M. Haldane, et J. Michael Kosterlitz dans le domaine de la topologie en matière condensée ont été récompensés par un Prix Nobel de Physique en 2016.

2. Topologie

Jusqu'en 1847, date à laquelle Johann Benedict Listing, un élève de Gauss, introduisit le terme de topologie dans *Vorstudien zur Topologie*, on dénommait cette discipline *Analysis Situs*, c'est-à-dire l'étude du lieu, ce dernier étant compris au sens d'un espace.

Elle se compose de plusieurs branches :

- La topologie générale permet de traiter les notions de limite, de continuité, et de voisinage à partir d'une axiomatique utilisant une généralisation des définitions d'ensembles ouverts et fermés [2, 8, 16].
- La topologie algébrique consiste à associer à différents espaces des invariants de manière à pouvoir les classer [13]. Ces invariants pouvant être numériques - le plus souvent des nombres entiers -, mais aussi des structures algébriques telles que des groupes, comme par exemple les groupes d'homotopie, le groupe fondamental [13].
- La topologie différentielle étudie les propriétés topologiques des variétés différentielles [2].
- La topologie géométrique est l'étude des variétés et des applications entre elles, en particulier les plongements d'une variété dans une autre. La topologie en basses dimensions concerne les variétés de dimension inférieure ou égale à quatre [2].

2.1. Déformations continues d'objets

On s'intéresse ici à l'utilisation combinée des topologies algébriques et géométriques. Cela nous permet ainsi d'étudier les propriétés d'objets géométriques préservées par déformation continue sans arrachage ni recollement, comme par exemple un ruban circulaire que l'on peut tendre et transformer en ellipse sans le rompre.

Pour classifier les surfaces déformables continûment en d'autres, on va essayer de définir des quantités algébriques et/ou numériques. Algébrique au sens d'une structure algébrique. Ainsi, on peut définir par exemple la notion de simple ou de multiple connexité à l'aide de la relation d'homotopie dans un espace et du groupe fondamental de ce dernier. Comme on va le voir, il est aussi possible de calculer des quantités numériques, le plus souvent des entiers, comme par exemple le nombre de Chern, qui permettent de placer dans la même classe des objets déformables l'un en l'autre.

Prenons à titre d'exemple un ruban ordinaire, coupons-le, et recollons les deux extrémités après avoir retourné l'une des deux pour obtenir le fameux ruban dit de Möbius [2]. Il n'est plus possible, sans déchirer le ruban, de revenir à la configuration initiale. Un humain ou plutôt une fourmi se déplaçant à la surface de ce ruban devrait faire deux tours pour revenir à son point de départ. Alors que pour un ruban usuel, un tour suffirait. On le constate bien grâce aux couleurs jaunes et rouges sur le ruban de gauche et celui de droite sur la figure 1. Ainsi le ruban de Möbius a une topologie différente de celle d'un ruban ordinaire et on peut donc distinguer ces deux rubans à l'aide du nombre d'enroulements, lequel est un nombre entier. On a donc là un exemple simple de classification à l'aide d'une quantité caractérisant la topologie propre à un objet géométrique. On constate au passage que ce nombre d'enroulements est nécessairement un entier.



Figure 1 : Ruban de Moebius : au bout d'un tour, la barre jaune se déplaçant sur le ruban prend la place de la barre rouge ; il faut faire deux tours pour que la barre revienne à la même position

2.2 Théorème de Gauss-Bonnet

Ce théorème établit un lien entre une propriété locale [7], la courbure K sur la surface S fermée compacte, et le genre g , un indice global entier au travers de la relation :

$$\int_S K \cdot dS = 4\pi(1 - g)$$

La quantité dS correspond à un angle solide exprimé en stéradians dans le cas où S est plongée dans R^3 . La courbure K étant une quantité réelle locale, elle peut être positive, négative, voire nulle, respectivement pour les géométries elliptiques, hyperboliques et paraboliques (euclidiennes).

Le genre g permet de déterminer la connexité d'un objet, autrement dit, le nombre de trous. La sphère « ordinaire », i.e. la sphère S^2 dans R^3 n'a pas de trous et c'est pour cela que son genre vaut 0. Tout comme indiqué sur la figure (2) : pour une baguette, $g = 0$; un donut ayant un trou (on dit qu'il est "non-simplement connexe") a donc un genre valant 1 ; alors qu'une lunette a deux trous et a donc un genre égal à 2 ; et le bretzel avec trois trous a donc

un genre valant 3. Ainsi, deux objets de même genre appartiennent nécessairement à la même classe topologique et on peut passer de l'un à l'autre grâce à une déformation continue.

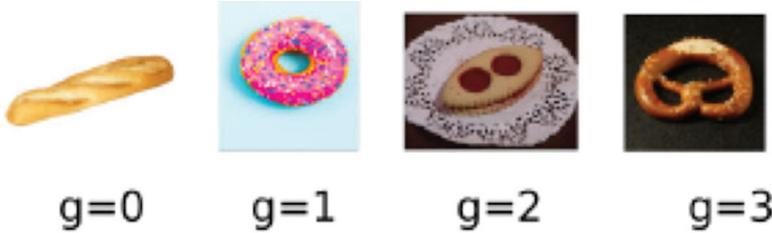


Figure 2 : Genres topologiques de différentes surfaces fermées compactes de R^3 . Les images de « boulangerie topologique », (Bretzels, Bagels, Donuts, ...) ont beaucoup été utilisées, notamment lors des présentations grand public des travaux des physiciens Thouless, Haldane et Kosterlitz, lors de l'attribution de leur prix Nobel en 2016.

3. Phases géométriques

3.1 Dualité Onde-Corpuscule

Tout comme la lumière qui est à la fois une onde électromagnétique et un ensemble de particules appelées photons, les électrons exhibent aussi cette dualité onde-particule au travers de la relation de De Broglie (Prix Nobel de Physique 1929) :

$$\lambda = \frac{h}{p}$$

où λ et p sont respectivement la longueur d'onde et l'impulsion de l'électron, h étant la constante de Planck [9]. Ainsi l'onde-particule associée à l'électron, qui est massique et chargé, est décrite par une fonction d'onde de période spatiale, sa longueur d'onde λ vérifiant l'équation de Schrödinger (1926) [26]. La physique mésoscopique relève d'un régime où les effets de cette fonction d'onde sont visibles et déterminants pour la compréhension des phénomènes électroniques.

3.2 Phases géométriques ou de Berry

Rappelons que grâce à la notation complexe exponentielle, on peut aisément définir la phase Φ d'une onde quelconque $\Psi(r, t) = |\Psi(r, t)|e^{iArg(\Psi(r, t))}$ comme étant simplement son argument : $\Phi(r, t) = Arg(\Psi(r, t))$.

Soit un système descriptible par une fonction périodique Ψ d'amplitude et de période connues, en équilibre avec son environnement, lequel est défini par un ensemble fini de paramètres $\{\alpha_i\}$ dont les valeurs sont contraintes à rester sur une surface d'équation $f(\alpha_i) = 0$ de courbure non nulle. Lorsque l'on fait varier adiabatiquement [20] l'environnement pendant plusieurs périodes, lors du retour à l'état initial, la phase est modifiée par l'addition d'une quantité nommée phase de Berry ou phase géométrique [4]. On peut montrer que cette phase géométrique est uniquement fonction de l'aire de la boucle sur la surface contraignant l'évolution des paramètres $f(\alpha_i) = 0$

3.3 Exemples de Phases de Berry

Le lecteur consultera les annexes pour plus de détails sur les exemples décrits ci-dessous de phases géométriques en physique classique et quantique.

III.3.1 Un exemple classique, le Pendule de Foucault

On peut exhiber un exemple de phase géométrique en mécanique classique au travers de l'expérience du pendule de Foucault [11]. Cette expérience, réalisée pour la première fois en 1851, a permis de prouver la rotation de la Terre [11]. Le système expérimental est caractérisé par l'amplitude d'oscillation, la période et l'angle entre le plan d'oscillation et un plan de référence lié au laboratoire. Après une rotation terrestre, c'est-à-dire après 24 heures, le pendule est revenu dans la même position par rapport à un référentiel fixe, mais dans le référentiel du laboratoire, l'angle n'a pas la même valeur que celle qu'il avait 24 heures auparavant. On constate un décalage proportionnel à l'aire de la surface délimitée par le trajet du laboratoire sur une sphère fixe enveloppant la surface terrestre.

A priori, il n'est pas complètement évident de comprendre pourquoi ce décalage peut être interprété comme un décalage de phase et donc comme une phase géométrique. Mais l'explication détaillée fait ressortir une analogie très forte avec bon nombre d'expériences faites en physique quantique, mettant en œuvre des mesures de spin de particules sur un axe de symétrie et montrant le décalage lorsqu'on fait tourner progressivement cet axe pour revenir à sa direction initiale.

L'une des démonstrations de la valeur du décalage repose sur l'écriture des équations du mouvement du pendule dans le référentiel du laboratoire en y incluant l'accélération de Coriolis, induite par la rotation de la Terre. D'autres démonstrations évitent l'appel explicite à l'accélération de Coriolis, en intégrant directement le caractère non inertiel de ce référentiel (cf. Annexe, Pendule de Foucault, transport parallèle et dérivée covariante). Ces démonstrations aboutissent à la même expression du mouvement, qui sous certaines conditions d'approximation vérifiées dans la pratique des expériences de Foucault, s'écrit :

$$z(t) = z_0 e^{-i\Omega \sin(\lambda t)} \cos \omega t$$

où Ω est la vitesse angulaire de la rotation terrestre, ω celle du pendule (sa pulsation) et $z(t)$ le nombre complexe représentant à l'instant t la position du pendule à la verticale de son extrémité, dans le plan horizontal du laboratoire. On reconnaît bien dans cette expression la forme d'une onde, de pulsation ω , avec un décalage de phase (ici compté positivement dans le sens horaire) augmentant lentement avec le temps : à l'équateur la latitude valant $\lambda = 0$, ce décalage ne se produit pas, le plan d'oscillation du pendule reste alors fixe dans le laboratoire ; au pôle nord, au bout de 24 heures ($\lambda = \pi/2$), le décalage Ωt est de 2π , le pendule aura fait un tour complet. Et sur une latitude intermédiaire, il aura parcouru un décalage de $2\pi \sin \lambda$; le "reste à parcourir" pour revenir à la même position dans le laboratoire, vaut $2\pi(1 - \sin \lambda)$ qui est bien proportionnel à la surface de la calotte sphérique délimitée sur la surface terrestre de rayon R_{Terre} par le parallèle du laboratoire et qui vaut $R_{Terre}^2 2\pi(1 - \sin \lambda)$.

III.3.2 Exemple Quantique, l'effet Aharonov-Bohm (1959)

L'expérience de Y. Aharonov et D. Bohm réalisée en 1959 est un exemple de l'apparition de phases dites de Berry dans le cas quantique [1]. On essaie de reproduire l'expérience des fentes de Young avec des électrons afin d'obtenir sur l'écran de détection une figure d'interférences, caractéristique d'une nature ondulatoire des particules. On ajoute par contre derrière les fentes un solénoïde dont le diamètre des spires est suffisamment petit par rapport à sa longueur, créant ainsi un champ d'induction magnétique confiné dans le solénoïde et nul à l'extérieur. Puisque le solénoïde est impénétrable pour les électrons, le domaine n'est pas simplement connexe. Grâce aux notions de topologie algébrique, en l'occurrence de revêtement universel et d'indices topologiques, appliquées au formalisme des intégrales de chemin, on montre que les indices topologiques des deux composantes connexes du milieu entrent en compte dans le calcul du propagateur. Des facteurs de phase relatifs, nommément des phases de Berry, apparaissent alors dans les fonctions d'onde des électrons passant par des fentes différentes, facteurs introduisant entre elles une différence de phase valant $\delta\varphi = \frac{ec}{\hbar} \Phi$ où Φ est le flux du champ d'induction magnétique dans le solénoïde (cf. Annexe). Ces facteurs de phase ont pour effet de déplacer les maxima de la figure d'interférence.

Interférence entre deux chemins pour des électrons

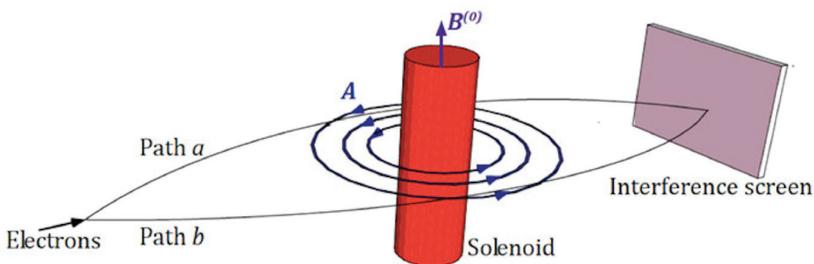


Figure 3 : Expérience d'Aharonov-Bohm : les figures d'interférence sont déplacées.

4 Isolants topologiques

Contrairement à un métal, un isolant est un solide cristallin qui ne conduit pas le courant électrique lorsqu'on applique une différence de potentiel à ses bornes. Pour bien comprendre pourquoi ces deux types de cristaux, qui par définition sont des arrangements périodiques d'atomes invariants par translations spatiales, ont des propriétés de conductivité électrique différentes, il faut faire appel à la mécanique quantique et à l'étude des spectres d'énergie des atomes arrangés périodiquement dans l'espace [3].

4.1. Description des électrons dans un solide

Considérons donc un solide, pour l'étude de ses propriétés de conduction électrique, comme la superposition d'un assemblage périodique (aux "impuretés" près, un réseau cristallin) de noyaux atomiques et du gaz d'électrons formant avec ces noyaux un ensemble globalement électriquement neutre ; la théorie sera donc celle des fonctions d'onde de ce gaz d'électrons en présence d'un potentiel périodique déterminé par les noyaux atomiques présents sur le réseau cristallin, et par un "champ moyen" approximant l'effet des interactions mutuelles entre électrons. Ces fonctions d'onde vont être ainsi dépendantes, d'une part de la nature des noyaux atomiques présents, et d'autre part, de l'arrangement de ces noyaux sur le réseau. Il en sera de même des paramètres de ces fonctions d'onde, quantités de mouvement \vec{p} (ou impulsions [21]) proportionnelles aux vecteurs d'onde \vec{k} par la relation $\vec{p} = \hbar\vec{k}$. La périodicité du réseau (et corrélativement celle du potentiel) fait que, si on le translate par un vecteur \vec{R} reliant deux noyaux, il reste identique à lui-même ; on s'attend aussi à ce que la fonction donnant la probabilité de trouver un électron, ou la densité électronique, sur une position donnée aura aussi la même structure périodique : $\rho(\vec{r} + \vec{R}) = \rho(\vec{r})$. Toutefois, pour éliminer les effets de bords, le modèle impose que soient réunis au sein d'une structure complètement périodique les bords opposés de l'espace occupé. Dans ces conditions, la recherche des solutions stationnaires de l'équation de Schrödinger aboutit à une famille de fonctions d'onde vérifiant (première formule de Bloch) :

$$\Psi_{\vec{k}}(\vec{r} + \vec{R}) = e^{i\vec{k}\cdot\vec{R}}\Psi_{\vec{k}}(\vec{r})$$

Les probabilités sur les positions \vec{r} et $\vec{r} + \vec{R}$ sont bien les mêmes, mais apparaît un facteur de phase fonction de la translation effectuée. Il existe une autre manière d'exprimer la même fonction d'onde, en utilisant la seconde formule de Bloch :

$$\Psi_{\vec{k}}(\vec{r}) = e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}}u_{\vec{k}}(\vec{r}) \text{ avec } u_{\vec{k}}(\vec{r} + \vec{R}) = u_{\vec{k}}(\vec{r})$$

La fonction d'onde apparaît alors comme une onde plane, d'amplitude modulée par un

facteur périodique $u_{\vec{k}}(\vec{r})$.

Qu'en est-il de la plage de variation de ces vecteurs \vec{k} . Théoriquement, ils prennent des valeurs discrètes, par exemple, dans le cas unidimensionnel, des valeurs $k = n \frac{2\pi}{Na}$, où n est un entier, a la taille de la cellule élémentaire du réseau, et N le nombre total de ces cellules. Mais lorsque le nombre de cellules est très grand, la longueur $L = Na$ de ce réseau unidimensionnel est très grande devant a ; on peut alors considérer l'ensemble des valeurs possibles comme continu, et il en sera de même pour un réseau de dimension quelconque.

On montre toutefois qu'il est inutile de se préoccuper de tout cet ensemble infini de valeurs continues [22], car la périodicité du réseau fait que les propriétés des fonctions d'onde restent invariantes lorsqu'on passe du vecteur \vec{k} au vecteur $\vec{k} + \vec{K}$ où \vec{K} est un vecteur séparant des noeuds du *réseau réciproque*. Aussi bien peut-on se limiter à une zone continue mais limitée de valeurs des vecteurs \vec{k} , appelée dans la littérature zone de Brillouin, ou première zone de Brillouin ou encore tore de Brillouin lorsqu'on en identifie les bords. Par exemple, dans un réseau unidimensionnel, la première zone de Brillouin rassemble les valeurs de \vec{k} comprises entre $-\frac{\pi}{a}$ et $\frac{\pi}{a}$ et le tore de Brillouin est un cercle de circonférence $\frac{2\pi}{a}$.

4.2. Bandes d'énergie dans les solides

En raison à nouveau de la périodicité spatiale du réseau cristallin, les interférences entre les différentes fonctions d'onde peuvent être soit constructives, soit destructives. Une importante conséquence est que les énergies possibles pour une même impulsion $\vec{p} = \hbar\vec{k}$ ou plus simplement pour un même vecteur d'onde \vec{k} forment un spectre discret et fini de valeurs $\{E_1(\vec{k}), E_2(\vec{k}), \dots\}$. L'ensemble des valeurs $E_n(\vec{k})$ pour un même n sur toutes les valeurs de \vec{k} sur le tore de Brillouin constituent ce qu'on appelle une bande d'énergie, n est l'indice de bande [23]. La répartition de ces bandes d'énergie diffère selon la nature du cristal. Pour certains, les bandes successives $E_1(\vec{k}), E_2(\vec{k}) \dots$ peuvent se chevaucher ou se toucher comme par exemple dans le cas des métaux. Pour d'autres cristaux, elles sont séparées par un écart en énergie, qu'on appelle un gap (un fossé, un interstice en anglais). Le remplissage de ces bandes se fait selon le *Principe aufbau*, conséquence directe du Principe d'Exclusion de Pauli, lequel impose que deux fermions (donc deux électrons) ne peuvent être dans le même état quantique. Les niveaux d'énergie sont occupés par les électrons un-à-un en commençant en bas de l'échelle énergétique (figure (4)). En raison des deux degrés de liberté de spin de chaque électron, on ne peut placer que deux électrons au plus sur chaque niveau d'énergie mono-électronique. Le dernier niveau occupé est

appelé Niveau de Fermi ou Potentiel Chimique.

Cette construction des bandes d'énergie n'est pas sans rappeler ce qui se passe lorsque deux atomes d'un même élément chimique se réunissent pour former une molécule. On sait que les niveaux d'énergie des orbitales électroniques de l'atome unique sont quantifiées, mais lors de l'assemblage, moléculaire, ces niveaux se dédoublent en formant autant de paires de niveaux énergétiquement proches, comme l'illustre schématiquement la figure (4) dans sa partie gauche. Et l'on conçoit que la complexification de tels assemblages moléculaires puisse aboutir à un spectre de bandes d'énergie. Toutefois cette analogie ne doit pas être poussée trop loin, car les nœuds d'un réseau cristallin ne sont pas chimiquement liés. La structure générale en bandes d'énergie émerge bien simplement ici de la formule de l'hamiltonien mono-électronique dans un potentiel périodique relativement faible, et tout va dépendre de la structure de ce potentiel.

Des ondes électroniques naissent dans les solides cristallins

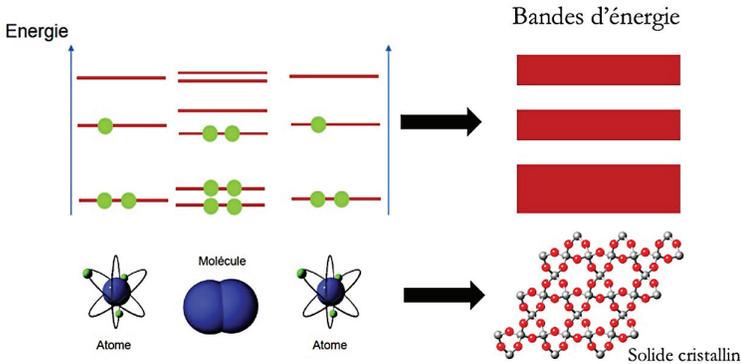


Figure 4 : Remplissage des Niveaux d'Énergie

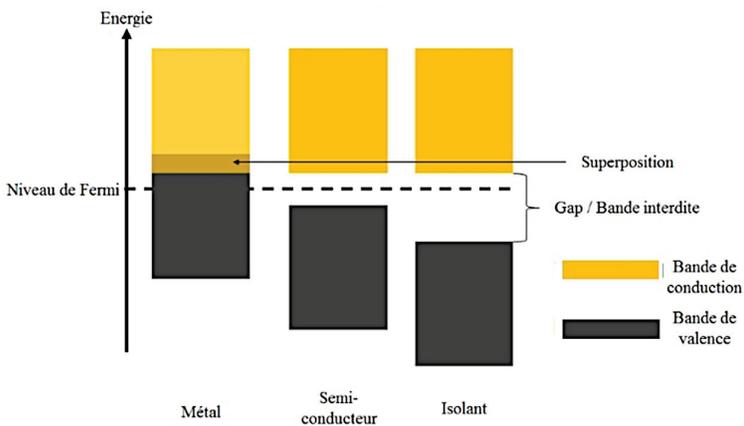


Figure 5 : Spectre énergétique des différents types de cristaux

4.3. Courbures et nombres de Chern des isolants

On peut étudier le comportement des électrons dans un solide d'un point de vue topologique. Pour aborder ce point de vue, rappelons qu'un niveau d'énergie élémentaire $E_n(\vec{k})$ de la bande n est celui d'une fonction d'onde particulière, notée ici $\Psi_{n,\vec{k}}(\vec{r})$. Cette fonction d'onde est un vecteur propre de l'Hamiltonien, le vecteur lié à la valeur propre $E_n(\vec{k})$. L'expression d'une telle fonction prend la forme (seconde formule de Bloch) :

$$\Psi_{n,\vec{k}}(\vec{r}) = u_{n,\vec{k}}(\vec{r})e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}}$$

avec n indice de bande, $\vec{k} \in BZ$ (appartenant à la zone de Brillouin) et $u_{n,\vec{k}}(\vec{r})$ fonction spatialement périodique.

Dans cet espace de fonctions d'ondes d'une même bande d'énergie, pour chaque $\vec{k} \in BZ$ est alors définie une courbure, la *courbure de Berry*, notée $\Omega_{\vec{n},\vec{k}}$. Le formalisme mathématique sous-jacent est celui de la théorie des fibrés. Une généralisation du théorème de Gauss Bonnet montre alors que l'intégrale ¹ :

$$\frac{1}{2\pi} \int_{BZ} \Omega_{\vec{n},\vec{k}} d^2\vec{k}$$

est un nombre entier $\in Z$ et peut donc être positif, nul ou négatif. Il caractérise topologiquement la bande d'énergie d'indice n et est appelé *nombre de Chern*.

Une valeur du nombre de Chern va ainsi être attribuée à chaque bande d'énergie. Ces nombres vont permettre de classifier de manière robuste les différents solides d'un point de vue topologique. Les nombres de Chern étant entiers et ne pouvant ainsi pas varier continûment, leur valeur est insensible aux faibles déformations du solide et robuste aux perturbations.

Un point crucial dans la détermination du nombre de Chern pour une bande est que celle-ci n'est possible que si cette bande est isolée des autres, c'est-à-dire qu'il existe des gaps d'énergie vers les bandes supérieure et inférieure. Un croisement entre deux bandes consécutives, conduisant à une fermeture du gap, donne un point singulier où le nombre de Chern n'est plus défini. Le nombre de Chern est à nouveau défini lorsque le gap se rouvre

¹ Les zones de Brillouin sont des régions de l'espace des fonctions d'ondes (espace de Hilbert). Mais, lorsqu'on considère uniquement leurs vecteurs d'onde, elles se ramènent à des régions d'une sphère, lieu des positions des extrémités des vecteurs \vec{k} attachés à une même origine.

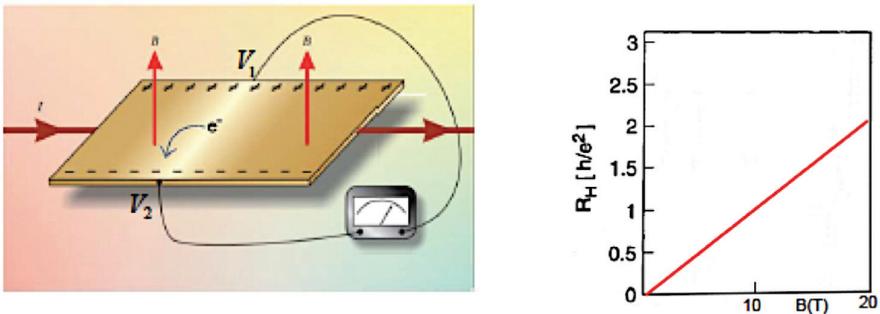
mais sa valeur pour chacune des deux bandes peut être différente de ce qu'elle était avant fermeture.

5 Effet Hall Classique et Quantique

Avant de sonder plus en détail les conséquences physiques des bandes d'énergie dont le nombre de Chern est non-nul, nous allons faire un détour par la physique de l'effet Hall quantique. Ce système, bien qu'isolant à l'intérieur, transporte le courant grâce à l'apparition de canaux de conduction unidimensionnels se développant sur ses bords. Nous verrons par la suite que de tels canaux sont aussi une caractéristique des isolants de Chern dans les solides. Mais revenons tout d'abord sur le pendant classique de l'effet Hall.

5.1. Effet Hall Classique

L'effet Hall classique a été mis en évidence en 1879 par Edwin Herbert Hall, qui a montré qu'un courant électrique traversant un matériau bidimensionnel soumis à un champ magnétique crée entre les deux bords de ce matériau une tension perpendiculaire au courant (Figure 6).



$$R_H = \frac{V_1 - V_2}{I} \sim B$$

Figure 6 : Expérience de mise en évidence de l'effet Hall classique

Sous l'effet de la force de Lorentz, des électrons dévient et s'accumulent sur un bord, alors qu'ils se raréfient sur le bord opposé (Figure (6)), et induisent un champ électrique transversal compensatoire. La résolution des équations du mouvement des électrons dans l'état stationnaire qui s'instaure donne la valeur de la tension transversale $V_1 - V_2$ en fonction du champ magnétique B et de l'intensité du courant I . Le rapport $R_H = \frac{V_1 - V_2}{I}$

entre cette tension transversale et l'intensité longitudinale est une résistance appelée *Résistance de Hall*, croissant linéairement avec le champ magnétique. On définit de même

$$\text{la conductance de Hall } \sigma_H = \frac{1}{R_H} = \frac{I}{V_1 - V_2}$$

5.2. Effet Hall Quantique et nombre de Chern

L'effet Hall quantique (entier) a été mis en évidence en 1980 par le physicien allemand Klaus Von Klitzing. Il a permis de nombreux développements dans les technologies des semi-conducteurs et aussi dans la détermination de manière plus précise de la constante de Von Klitzing et à travers elle [24] de la constante de structure fine $\alpha = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\hbar c}$. Il s'agit d'un système bidimensionnel d'électrons se déplaçant à l'interface plane entre deux matériaux à basse température et soumis à un fort champ magnétique orthogonal à ce plan. On constate expérimentalement que la conductance de Hall σ_H (ou la résistance de Hall) prend des valeurs quantifiées :

$$\sigma_H = \frac{I}{V} = \frac{1}{R_H} = n \frac{1}{R_K}, n \in \mathbb{Z}$$

où $R_K = \frac{h}{e^2} \cong 25812,807\Omega$ est la constante de von Klitzing. Autrement écrit,

$$R_H = \frac{R_K}{n}$$

Cette quantification se traduit par l'apparition de plateaux sur le graphe de la fonction reliant R_H à B (cf. Figure 7, partie gauche).

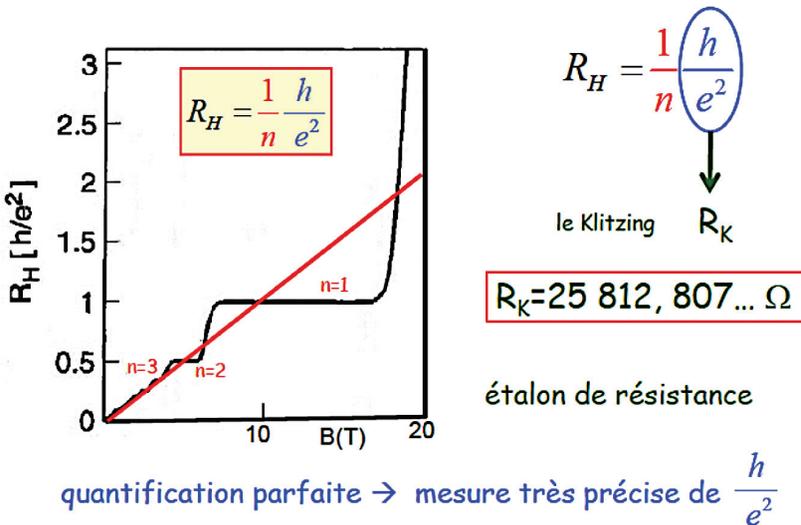
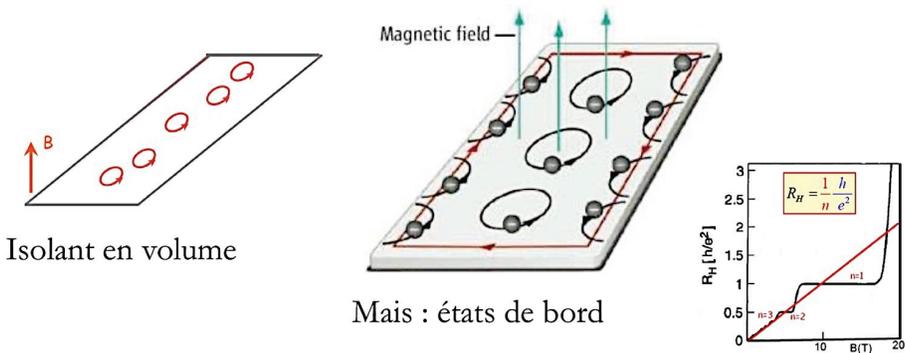


Figure 7 : L'effet Hall Quantique (courbe noire) comparée à l'effet classique (droite rouge) [28]

Même si la densité électronique varie légèrement, la quantification perdure et montre la robustesse du phénomène. Ceci fait apparaître des bandes d'énergies discrètes pour les électrons de cette surface. Les bandes d'énergies remplies et celles vides étant séparées par des gaps, à la manière des isolants. Il existe un autre phénomène, très similaire, mais exhibant des nombres fractionnaires ($1/3, 2/5, 3/7, 2/3, 3/5, 1/5, 2/9, 3/13, 5/2, 12/5, \dots$). C'est l'effet Hall quantique fractionnaire. Sa modélisation nécessite la prise en compte des interactions électrons-électrons et est donc plus délicate.

Le gaz d'électrons bidimensionnel sous champ magnétique ne présente pas à proprement parler de structure cristalline périodique. Il développe toutefois des bandes d'énergie séparées par des gaps, appelées niveaux de Landau, et se comporte comme un isolant lorsque sa dernière bande d'énergie est entièrement remplie. Ces bandes de niveaux de Landau sont topologiques car caractérisées par un nombre de Chern non-nul ainsi que l'ont démontré David J. Thouless (co-lauréat du Prix Nobel de Physique 2016) et ses collaborateurs de l'Université de Washington à Seattle en 1982. L'ordre topologique provient d'une propriété d'enroulement de la phase des fonctions d'ondes électroniques dans les niveaux de Landau conduisant à un nombre de Chern non-trivial. Les orbites magnétiques font par ailleurs apparaître des canaux de conduction électroniques sur les bords de l'échantillon. Ces canaux conduisent le courant de façon quantifiée, expliquant ainsi les plateaux de résistance de l'effet Hall quantique discutés précédemment (figure 8).



Le nombre de Chern $\frac{1}{2\pi} \int_S \mathcal{F} dS = n \in \mathbb{Z}$ fixe le nombre de canaux électroniques sur les bords

$$\sigma_H = n \frac{e^2}{h} \rightarrow R_H = \frac{1}{n} \frac{h}{e^2}$$

Figure 8 : Représentation pour un isolant, de ses états en volume (à gauche), de ses états de bord (au centre) et de la quantification de la résistance de Hall (à droite). Ainsi pour le palier supérieur du graphe $R_H(B) - n = 1$, le nombre de Chern vaut 1, un seul canal électronique sur le bord. [28]

La quantification provient du caractère unidimensionnel du transport des électrons conjugué au principe de Pauli fixant une distance quantifiée entre électrons le long de ce canal. Comme on va le détailler un peu plus loin, il y a un lien puissant entre la topologie non-triviale des fonctions d'onde au cœur de l'isolant, associée à un nombre de Chern non nul, et l'existence des canaux de bords.

Revenons maintenant aux solides cristallins dont les bandes sont topologiquement non-triviales. Là aussi, des canaux de conduction induits par la topologie émergent lorsque la somme des nombres de Chern des différentes bandes électroniques occupées est différente de zéro. Ces propriétés ont conduit à la conception de nouveaux matériaux, les isolants *topologiques*, isolants en volume mais conducteurs sur leurs bords, à la manière de l'effet Hall quantique d'un gaz bidimensionnel d'électrons.

5.3. Topologie, Effets de Bord et Quantification du transport

L'apparition de canaux de bord conduisant à la quantification de la résistance de Hall est intimement liée à la topologie de l'isolant, que ce soit dans l'effet Hall quantique ou dans un isolant topologique. C'est le principe de correspondance entre le volume et sa frontière (ou 'bulk-boundary correspondence' en anglais) qui indique qu'une topologie non-triviale au cœur d'un isolant conduit forcément à l'apparition d'états de bord d'énergie arbitrairement faible conduisant l'électricité. On peut le comprendre intuitivement en pensant à deux isolants topologiquement distincts que l'on met en contact l'un avec l'autre, comme représenté figure 9.

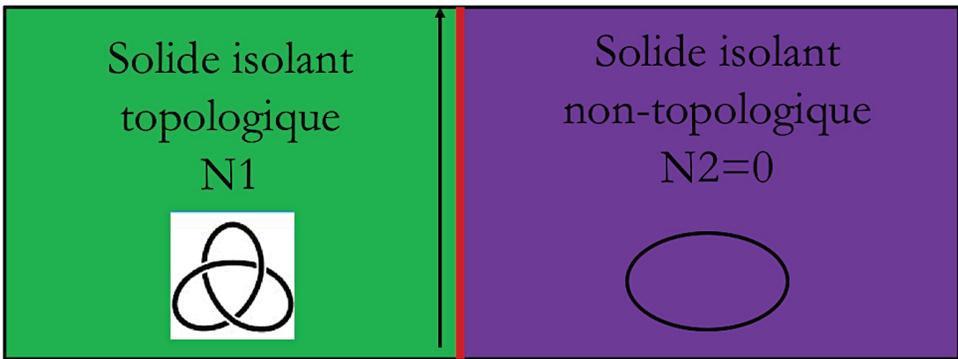


FIGURE 9 : Nécessité d'une zone tampon à l'interface car les nombres de Chern des deux solides sont différents ; existence de canaux de conduction des électrons à l'interface.

Les fonctions d'onde de part et d'autre de l'interface ayant des topologies incompatibles, c'est-à-dire des nombres de Chern différents, on ne peut passer d'un solide à l'autre qu'en fermant localement le gap permettant ainsi un changement abrupt des nombres de Chern. La frontière entre les deux isolants abrite ainsi des états électroniques sans gap qui forment un canal de conduction se développant le long de la surface. Si l'isolant est bidimensionnel,

les canaux de bord sont naturellement unidimensionnels. Leur existence est protégée topologiquement, c'est-à-dire qu'ils sont nécessaires pour faire le tampon entre les deux zones topologiquement distinctes. Une déformation continue de la frontière entre les deux isolants change la zone de propagation de ces canaux mais ne peut pas les faire disparaître. De façon plus précise, on montre mathématiquement que le nombre des états de bord est exactement donné par la différence entre les nombres de Chern des deux isolants. Par ailleurs, comme le vide est topologiquement trivial, on en déduit qu'un isolant topologique isolé (dans le vide) présente toujours des états de bord à sa surface.

Il existe aussi des formes de topologie dans les solides qui vont au-delà des isolants de Chern. Ainsi, à partir du milieu des années 2000 [15], on a mis en évidence des isolants dit topologiques, dont l'invariant est distinct du nombre de Chern, et qui ne brisent pas l'invariance par renversement du temps. La symétrie par renversement du temps est présente soit lorsqu'aucun champ magnétique extérieur n'est appliqué, soit lorsque le système ne développe pas d'instabilité magnétique. Dans ce cas, on peut montrer mathématiquement que tous les nombres de Chern sont nuls. Toutefois, une nouvelle topologie peut alors émerger où les deux directions de spin portent des nombres de Chern opposés. Les états de bord qui en résultent sont hélicoïdaux, c'est-à-dire qu'ils apparaissent par paires et la direction de transport dans les canaux de bord s'inverse avec le spin des électrons. On mesure ainsi un effet Hall quantique de spin où la charge globale transportée au bord est nulle tandis que le spin présente une résistance de Hall quantifiée.

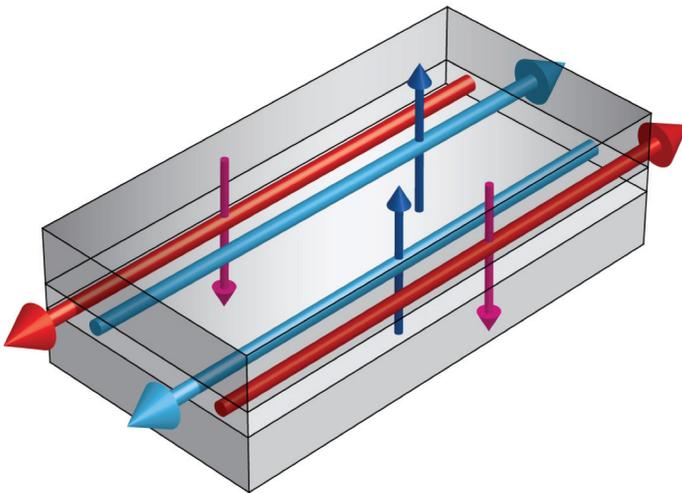


Figure 10 : États de bord avec chiralités spin-dépendantes. Les flèches horizontales indiquent la chiralité, c'est-à-dire la direction de propagation des spins. Les flèches verticales indiquent les spins des électrons.

De même que pour les matériaux bidimensionnels, on retrouve dans certains matériaux tridimensionnels un comportement isolant en volume et métallique en surface. La figure (15) montre bien que le TlBiTe_2 est isolant à l'intérieur et que des états apparaissent en surface.

6 Perspectives

Afin de consolider le modèle du neutrino, le physicien italien Ettore Majorana (1906-1938) prédit en 1937 l'existence d'une particule [19] portant son nom, le fermion, qui est sa propre antiparticule. Les fermions de Majorana n'ont pas encore été observés de manière directe à ce jour [18].

Ces derniers n'ont ni spins, ni charges. La nullité de la charge étant nécessaire pour que le fermion de Majorana soit sa propre antiparticule [6]. De plus, ils n'interagissent que très faiblement avec leur environnement, ce qui en fait des candidats prometteurs pour être utilisés afin de créer des qu-bits, des unités d'informations quantiques. En effet, ils ne changeraient d'état que si on le leur commandait, sachant qu'ils ne devraient pas être perturbés par leur environnement (réduction du bruit quantique).

Une première mise en évidence indirecte a été faite en 2008 par C. Kane et L. Fu [12] en mettant en contact un supraconducteur et un isolant topologique, créant ainsi des fermions de Majorana en volume dans la zone de contact entre les deux matériaux. Cette découverte indirecte a motivé et encouragé de nombreuses recherches dans le domaine.

6.1. Fermions de Majorana en tant que quasi-particules

Les supraconducteurs spatialement inhomogènes sont caractérisés par une taille finie et/ou par la présence de défauts. En plus d'états délocalisés dont l'énergie est supérieure au gap, des états localisés au voisinage des bords et/ou des défauts peuvent apparaître dans la bande interdite. Tout comme les quasi-particules délocalisées des supraconducteurs, ces états localisés obéissent à la symétrie électron-trou : ils apparaissent à deux énergies opposées $\pm E$ et E . Cette symétrie autorise alors l'existence d'un unique état d'énergie nulle, qui correspond à une superposition quantique à pondération égale d'électron et de trou. Mais les états d'énergie nulle et délocalisés n'existent pas dans les supraconducteurs standards où il existe un gap même en présence d'inhomogénéité spatiale. Il est par contre possible d'exhiber ces états dans les supraconducteurs topologiques.

6.2 Supraconducteurs topologiquement protégés

Pour préciser ce qui a été écrit plus haut, un matériau topologique est par définition un matériau qui possède, en volume, un gap autour du niveau de Fermi pour les états

délocalisés, et des états "topologiquement protégés" au niveau de Fermi, lesquels sont localisés en surface. Ainsi, cette "protection topologique" des états de surface leur assure une quasi-insensibilité à des perturbations spatiales induisant par exemple un refermement du gap. On retrouve de telles propriétés soit dans certains isolants, semi-conducteurs dont les états de surface sont métalliques, soit dans les supraconducteurs où les états de surface sont associés à des quasi-particules de Majorana.

6.3 Modèle de Kitaev

Après Read et Green qui proposèrent en 2000 un premier modèle simple de supraconducteur topologique [25], Kitaev proposa un autre modèle permettant de comprendre l'apparition d'un état de surface et son lien avec les quasi-particules de Majorana [17]. Il modélise une chaîne unidimensionnelle de fermions sans degrés de liberté interne pouvant se déplacer entre les sites, dans un potentiel attractif entre plus proches voisins (figure (11)). Kitaev a montré que deux quasi-particules de Majorana sur des sites voisins peuvent se recombiner pour former un état fermionique ordinaire d'énergie finie. Il reste alors une quasi-particule de Majorana non-appariée sur chacun des sites aux deux extrémités de la chaîne. Ces deux quasi-particules de Majorana aux extrémités de la chaîne, forment l'état d'énergie nulle décrit précédemment.

Tant que la chaîne reste suffisamment longue, autrement dit, tant que les deux quasi-particules de Majorana sont suffisamment éloignées, l'énergie reste piégée au niveau de Fermi. Ce qui explique la "protection topologique". On peut alors coder un état fermionique ordinaire d'énergie nulle de manière non locale par deux quasi-particules de Majorana. On dispose ainsi d'un état fermionique "fractionné" en deux. L'état d'énergie nulle peut être vide ou occupé, ce qui implique que l'état fondamental d'un supraconducteur topologique exhibe une dégénérescence de parité du nombre d'électrons, et ceci, particulièrement dans un supraconducteur isolé électriquement. Alors que dans un supraconducteur conventionnel, le condensat de paires de Cooper n'accueille qu'un nombre pair d'électrons, l'ajout d'un électron nécessite une énergie au moins égale au gap, ce qui fixe la parité du nombre total d'électrons. Par contre, dans un supraconducteur topologique, l'ajout d'un électron ne requiert que de changer l'occupation de l'état d'énergie nulle, rendant ainsi arbitraire la parité du nombre d'électrons dans l'état fondamental.

6.4 Calcul quantique topologiquement protégé

Une paire de quasi-particules de Majorana est donc un état fermionique ordinaire non local à énergie nulle. Une telle paire de quasi-particules de Majorana forme donc un système à deux états dégénérés qui peut réaliser un qubit : les états vides et occupés représentant respectivement les booléens 0 et 1 [14].

Une chaîne supraconductrice unidimensionnelle de qubits bénéficierait de la protection topologique associée à la non-localité intrinsèque des objets qui la constituent, ce qui serait un avantage certain par rapport à d'autres approches et tentatives de création et de

manipulations de qubits. Contrairement aux prédictions de Majorana, ses quasi-particules ne sont pas des fermions. Ce ne sont pas non plus des bosons, mais des anions non-abéliens, un type bien connu de quasi-particule dans un solide [14].

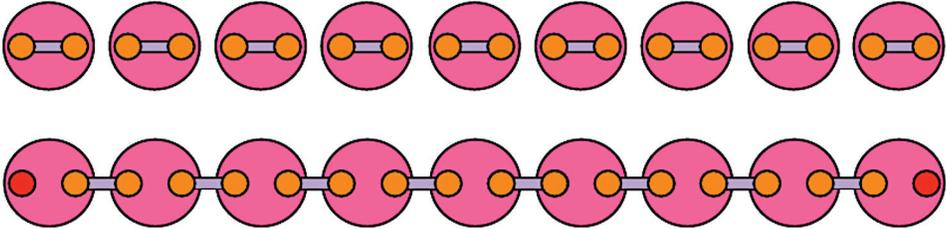


Figure 11 : Modèle de Kitaev[18]. Chaque électron est localisé sur un site d'une chaîne et peut être considéré comme la superposition de deux "demi-électrons". Dans les supraconducteurs usuels (la chaîne en-haut), les deux demi-électrons d'un même site restent fortement liés. Par contre, dans un supraconducteur topologique (la chaîne en-bas), la liaison est réalisée entre deux "demi-électrons" de sites voisins. Il reste alors deux demi-électrons libres (ronds rouges) à chaque extrémité de la chaîne : ce sont des quasi-particules de Majorana[17, 18].

6.5 Perspectives et développements

Même si les premières avancées théoriques datent du début de notre siècle, de nombreuses tentatives de réalisations concrètes d'architectures de qubits basées sur l'utilisation des propriétés topologiques des jonctions isolants/supraconducteurs et des fermions de Majorana ont foisonné depuis 2012. Portée depuis les années 1980 par les avancées technologiques dans les domaines des micro- et nano-technologies pour des applications en supraconductivité mésoscopique, la recherche sur les matériaux topologiques bénéficie aussi de l'engouement pour l'informatique quantique, ainsi que de ses perspectives industrielles et économiques dans les pays développés. A l'instar de nombreux laboratoires publics, de nombreuses entreprises privées ont décidé d'investir dans la recherche fondamentale sur les matériaux topologiques et dans la mise en évidence directe des quasi-particules de Majorana. On retrouve ainsi un grand nom tel que Microsoft au travers des laboratoires StationQ à Delft (Pays-bas), Copenhague (Danemark) et à Santa-Barbara (Etats-Unis), alors que Google et IBM ont investi dans une approche différente, basée sur les architectures de circuits quantiques supraconducteurs. Ces différentes recherches ont permis d'alimenter et de créer des interactions entre différents domaines de la physique et de la topologie. Ce qui a été couronné par le Prix Nobel de Physique 2016 attribué à Haldane, Kosterlitz et Thouless.

Références

- [1] Y. Aharonov and D. Bohm. Significance of electromagnetic potentials in quantum theory. *Physical Review*, 115 (3) :485–491, 1959.
- [2] M. A. Armstrong. *Basic Topology*. Springer, 1983.
- [3] N.W. Ashcroft and N. D. Mermin. *Solid State Physics*. Holt, Rinehart and Winston, New York, 1976.
- [4] M. Berry. The geometric phase. *Scientific American*, 259,6 :46–55, 1988.
- [5] M. Buffat.
<https://perso.univ-lyon1.fr/marc.buffat/cours/intropythonhtml/pendulefoucault.html>.
- [6] L. Simard et C. Marquet. Le neutrino est-il identique à son antiparticule ? *Reflète de la physique*, 24 :11, 2011.
- [7] H. Cartan. *Cours de calcul différentiel*. Hermann, Paris, 1967.
- [8] G. Choquet. *Cours de Topologie*. Masson, 1972.
- [9] L. de Broglie. *Recherches sur la théorie des Quanta*. Annales de la Fondation Louis de Broglie, 1924.
- [10] R. Feynman and A. Hibbs. *Quantum Mechanics and Path Integrals*. McGraw-Hill, 1965.
- [11] L. Foucault. Démonstration physique du mouvement de rotation de la terre au moyen du pendule. *C.R.A.S.*, pages 32, (1) : 135–138, 1851.
- [12] L. Fu and C.L. Kane. Superconducting proximity effect and majorana fermions at the surface of a topological insulator. *Phys. Rev. Lett.*, 100 :096407, 2008.
- [13] C. Godbillon. *Éléments de Topologie algébrique*. Hermann, Paris, 1998.
- [14] D.A. Ivanov. Non-abelian statistics of half-quantum vortices in p-wave superconductors. *Phys. Rev. Lett.*, 86 :268, 2001.
- [15] C. Kane and E. Mele. Finite size effects on helical edge states in a quantum spin-hall system. *Phys. Rev. Lett.*, 95 :226801, 2005.
- [16] J. L. Kelley. *General Topology*. Springer, 1991.
- [17] A.Yu. Kitaev. Unpaired majorana fermions in quantum wire. *Phys. Usp.*, 44 :131, 2001.
- [18] P. Simon M. Houzet, J. Meyer. Le spectre de Majorana. *Reflète de la Physique*, 61 :4–10, 2019.
- [19] E. Majorana. Teoria simmetrica dell'elettrone e del positrone. *Nuovo Cimento*, 14 :171, 1937.
- [20] C'est-à-dire de manière quasi-statique.
- [21] On dénommera aussi impulsion le vecteur \vec{k} .
- [22] $a \in \mathbb{R}^d$ où d est le nombre de dimensions du réseau.
- [23] La représentation de la variation de $E_n(\vec{k})$ en fonction de \vec{k} est appelée la structure de bande.
- [24] Il est rare que l'on puisse atteindre de telles précisions (10^{-10} par exemple) sur la valeur de constantes du monde atomique, à partir de mesures sur des objets somme toute macroscopiques. Cela est dû, en l'occurrence, à ce que ces mesures sont déduites de propriétés topologiques, ici des nombres entiers, peu sensibles à l'existence d'un certain désordre dans les objets étudiés.
- [25] N. Read and D. Green. Paired states of fermions in two dimensions with breaking of parity and time-reversal symmetries, and the fractional quantum hall effect. *Phys. Rev. B*, 61 :10267, 2000.
- [26] E. Schrödinger. Der stetige bergang von der mikro-zur makromechanik. *Naturwissenschaften*, pages 14, 664–666, 1926.
- [27] L.S. Schulmann. *Techniques and Applications of Path Integration*. JohnWiley & Sons, New York, 1981.
- [28] Les figures 7 et 8 sont adaptées de la conférence de Gilles Montambeaux, *Topologie et matière condensée* conférence donnée aux journées X-ENS-UPS, le 9 mai 2017

Annexes

Lors de l'évolution d'un système au cours d'un cycle, il arrive qu'il ne revienne pas à son état initial à la fin dudit cycle. Le pendule de Foucault en est un exemple relevant de la physique classique. En mécanique quantique, il existe un phénomène analogue qui induit un déphasage dans la fonction d'onde après un cycle adiabatique. Ce déphasage, objet d'un travail précurseur de Michael Berry en 1984, s'appelle la phase de Berry [4]. Celui-ci a ainsi exhibé des analogies remarquables entre la physique classique du pendule de Foucault et la physique d'une particule quantique chargée en présence d'un champ magnétique. Il a montré qu'une quantité topologique, la phase de Berry en l'occurrence, permettait de mieux comprendre des phénomènes aussi surprenants que certains comportements des électrons dans les nanomatériaux. La phase de Berry affecte aussi la dynamique des électrons en réponse à des champs électromagnétiques externes. Même en l'absence de tels champs externes, la phase de Berry affecte aussi la réponse statique des électrons à une impureté, produisant des fronts d'onde de dislocations dans la densité électronique.

Pendule de Foucault

Rappelons les observations : après une rotation de la Terre sur elle-même, ce qu'on dénomme un jour sidéral (un peu moins de 24 heures), le point du laboratoire où est fixé le pendule est revenu au même lieu. Mais le pendule n'oscille plus dans la même direction. L'angle qui caractérise ce changement de direction dépend de la latitude géographique λ du laboratoire où est fixé le pendule. Foucault a montré que le vecteur horizontal $\vec{v}(t)$ caractérisant le plan d'oscillation tourne d'une quantité $\delta\varphi$ égale à l'angle solide décrit par la verticale au niveau du pendule, c'est-à-dire $\delta\varphi = 2\pi(1 - \sin\lambda)$ [10].

En vertu du principe d'inertie, on pourrait s'attendre à ce que le plan d'oscillation du pendule reste parallèle à lui-même dans un référentiel lié aux étoiles. C'est d'ailleurs ce qui se produirait au pôle. Mais à d'autres latitudes, en raison de l'attraction terrestre, ce plan est contraint à rester vertical et tourne donc nécessairement dans le référentiel fixe.

Plusieurs démonstrations peuvent être avancées - comme dit plus avant - pour la formule donnant l'angle du changement de direction ; l'une est purement géométrique, en faisant appel à la notion de transport parallèle le long d'une trajectoire fermée tracée sur une surface courbe, ici une sphère enveloppant la Terre. On considère donc le vecteur horizontal $\vec{v}(t)$ définissant à chaque instant avec la verticale le plan d'oscillation du pendule. Si le pendule se déplaçait dans un plan fixe par rapport aux étoiles, le principe d'inertie imposerait que $\vec{v}(t)$ reste parallèle à lui-même, ce qui se traduirait par l'annulation de sa dérivée. Dans le cas d'une surface quelconque, c'est, tout le long de la trajectoire, l'annulation de la dérivée covariante - notion indépendante du référentiel, qu'il soit inertiel ou non inertiel, qui assure ici la définition du transport parallèle. De l'expression de cette dérivée covariante (dans le référentiel du laboratoire) se déduit mathématiquement la formule de l'angle du changement de direction [10].

Expérience d'Aharanov-Bohm

Dans cette expérience réalisée pour la première fois en 1959 [1], on peut donner un sens physique aux phases de Berry. Prenons deux chemins C_1 et C_2 passant par des fentes différentes et interférant au point \mathbf{x} comme indiqué sur la figure (12). La fonction d'onde résultant de l'interférence s'écrira donc sous la forme :

$$\psi(\mathbf{x}) = \psi_1^{(0)}(\mathbf{x}) e^{\frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \int_{C_1} \mathbf{A}(\mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r}} + \psi_2^{(0)}(\mathbf{x}) e^{\frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \int_{C_2} \mathbf{A}(\mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r}},$$

où \mathbf{A} est le potentiel-vecteur associé au champ d'induction \mathbf{B}

En posant $C = C_1 \cup \overline{C_2}$ et Σ le domaine surfacique encerclé par C , soit $\partial\Sigma = C$, le phénomène d'interférence va donc dépendre du flux magnétique au travers de la quantité :

$$\begin{aligned} a_C &= e^{\frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \oint_C \mathbf{A}(\mathbf{r}) \cdot d\mathbf{r}} & - \\ &= e^{\frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \int_{\Sigma} \mathbf{B}(\mathbf{r}) \cdot d\mathbf{S}} \\ &= e^{\frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \Phi} \end{aligned}$$

avec $\mathbf{B} = \nabla \wedge \mathbf{A}$ puisque $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$

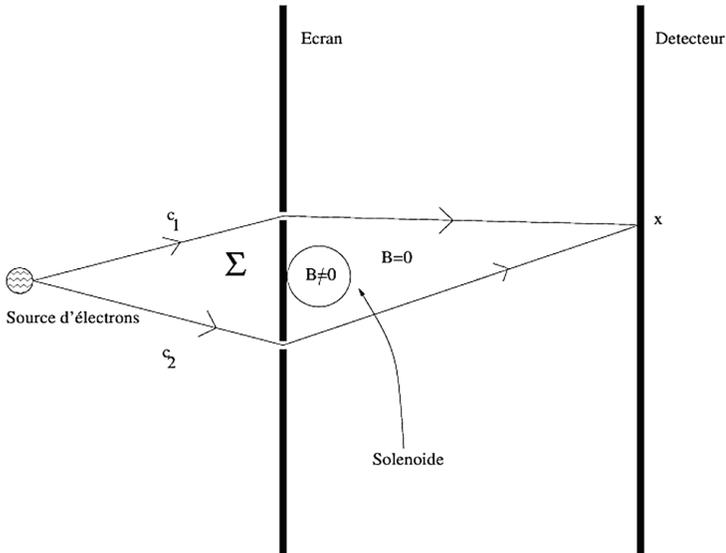


Figure 12 : Expérience d'Aharanov-Bohm (1959)

La phase de Berry $\delta\varphi = \frac{i}{\hbar} \frac{e}{c} \Phi$ est de nature topologique [11, 25] car dépendante de la connexité du domaine. En effet, ce dernier n'est pas simplement connexe, car la présence du solénoïde le rend doublement connexe. Son groupe fondamental d'homotopie n'étant pas trivial, les coefficients a_C ne sont pas nuls [25].

4

Modélisation multiéchelle pour la chimie à l'échelle mésoscopique : l'exemple de la chimie séparative

**Jean-François Dufêche,
Magali Duvail, Bertrand Siboulet, Marin Vatin**

Laboratoire Modélisation Mésoscopique et Chimie Théorique (LMCT)
Institut de Chimie Séparative de Marcoule (ICSM)
UMR 5257 CEA/CNRS/Université de Montpellier/ENSCM

Abstract

Separative chemistry commonly uses methods, such as liquid-liquid extraction, that involve phenomena present at the mesoscopic scale, around a few nanometers. At this intermediate scale, long-range interactions, geometrical effects or the role of configuration entropy are particularly important. This makes it necessary to use a special kind of modelling, intermediate between molecular models, where atoms and molecules are described precisely, and macroscopic models, representing the phenomenon as a whole. We present here how, in a general way, such descriptions can be elaborated by a multi-scale analysis. We show that it is a question of creating a thermodynamic description whose variables describing the system are more precise than those generally considered, since they can, for example, model the movements of solutes, the effects of curvatures of interfaces, or the presence of temporary species of all sizes. The validity of such an approach is guaranteed, at least in principle, for equilibrium properties, but it remains dependent on an assumption of time scale decomposition if it is to be used to determine process kinetics.

1. Introduction : qu'est-ce que la chimie séparative ?

1.1 Séparer les molécules, séparer les éléments

D'une façon générale, la chimie adore séparer, ne serait-ce que parce qu'avant et après toute synthèse, il faut caractériser et connaître les réactifs et les produits formés. Cette tâche est celle de la chimie analytique dont le but est de déterminer la nature des espèces présentes et leur concentration. De nombreuses méthodes ont ainsi été proposées. Généralement, une étape importante est l'étape de séparation, qui permet de simplifier la solution à étudier en séparant ses composants. Cela peut être par exemple réalisé par les diverses méthodes chromatographiques. La séparation est aussi rendue nécessaire parce que les synthèses chimiques utilisent couramment des réactifs les plus purs possibles, ce qui impose d'avoir préalablement bien séparé la ressource utilisée. Enfin, dans un monde de plus en plus préoccupé par la gestion des ressources naturelles, le recyclage devient de plus en plus souhaitable, mais celui-ci n'est possible que si on est capable de séparer jusqu'à un certain degré les espèces chimiques présentes dans les déchets.

Ce travail de séparation a lieu, quand il est réalisé au niveau le plus poussé possible, sur les éléments chimiques eux-mêmes. L'utilisation des éléments chimiques présents dans la Nature a en effet fortement augmenté dans l'histoire de l'humanité [1]. Pendant l'antiquité et le moyen-âge, une vingtaine d'éléments seulement était réellement utilisés : les éléments légers de la vie (éléments CHON) ainsi que quelques autres éléments le plus souvent métalliques ou semi-métalliques, comme l'or, l'argent, le fer, le cuivre, l'étain, le silicium, ou l'arsenic. Ce catalogue des ressources chimiques s'est lentement élargi à l'époque moderne puis à l'époque contemporaine grâce au développement de la chimie. Désormais la quasi-totalité des 90 éléments du tableau périodique que l'on peut extraire en quantité pondérable ont trouvé au moins une application. Ce phénomène s'est accéléré ces dernières années avec les nouvelles technologies, très dépendantes d'éléments métalliques peu utilisés jusque-là. Ceux-ci, comme les terres rares, sont généralement présents à des concentrations très faibles dans les minerais. Ils ne sont pas vraiment rares mais leur présence est très diffuse, ce qui rend nécessaire de les concentrer pour pouvoir les exploiter et cela ne peut se faire que par une chimie séparative complexe et coûteuse. L'obtention de ces éléments stratégiques pour les nouvelles technologies est principalement faite dans des pays qui, comme la Chine, sont très accommodants avec les règles environnementales, ce qui rend *de facto* la concurrence délicate pour les autres pays. Dans ce contexte, les pays européens développent principalement des filières de recyclage. Les déchets sont ainsi vus comme des mines industrielles où l'on peut récupérer et réutiliser les divers éléments, pour développer une économie circulaire économe en ressources naturelles. Cette approche est favorisée par le fait que les éléments d'intérêt sont généralement présents dans les déchets à une concentration plus importante que dans le minerai naturel.

1.2 Méthodes pour séparer les éléments : exemple de l'extraction liquide-liquide

La séparation des éléments à partir de mines naturelles ou industrielles se fait en plusieurs étapes. Dans la quasi-totalité des cas, les éléments sont séparés en solution sous forme ionique. Cet état est en effet particulièrement pratique pour la séparation : l'état liquide à température ambiante permet de réaliser le processus avec une faible quantité d'espace et de réactif. En outre, comme l'indique l'étymologie, les ions se déplacent assez facilement (le mot ion vient du participe présent du verbe grec *ienai* qui veut dire aller, un ion est ainsi « celui qui bouge » ou plus simplement un « migrant » chimique). Ils peuvent ainsi être séparés grâce à leur différence de mobilité ou d'affinité dans le milieu dans lequel on les place.

Les étapes de séparation sont généralement les suivantes. Un minerai naturel est tout d'abord broyé et les minéraux présents sont séparés au mieux. Pour cette étape minéralogique, on peut utiliser plusieurs méthodes comme la flottation, qui sépare les minéraux en les adsorbant de façon sélective sur des molécules interfaciales stabilisées dans une mousse. Ensuite vient l'étape de lixiviation, qui consiste à dissoudre les éléments métalliques sous forme ionique en solution, par exemple grâce à un acide fort. Enfin vient l'étape de séparation des éléments proprement dite.

L'une des méthodes de séparation très utilisée est l'extraction par solvant ou extraction liquide-liquide (ELL) dont le principe est représenté sur la figure 1. Celle-ci consiste à mettre en contact la phase aqueuse où sont présents les différents éléments sous forme ionique avec une phase organique dans laquelle sont présentes des molécules particulières, appelées molécules extractantes ou extractants qui peuvent s'associer avec certains ions métalliques et donc les solubiliser. D'une façon générale et idéalisée, certains métaux restent en phase aqueuse tandis que d'autres passent en phase organique. Après agitation et décantation, on sépare les espèces dans les deux phases. En réalisant ce processus plusieurs fois avec les différents éléments on peut ainsi les séparer. Le corps pur métallique est alors obtenu à partir de sa forme ionique, par exemple par électrolyse.

En pratique, la mise en œuvre de l'ELL est un peu plus délicate à réaliser. Très souvent les ions se répartissent entre les deux phases (phase organique - dite la « phase solvant » - et phase aqueuse) suivant leur affinité, mais la séparation des éléments entre les deux phases n'est pas totale. On peut ainsi définir pour chaque élément i un coefficient de distribution D_i défini comme le rapport de concentration de l'élément entre les deux phases

$$D_i = \frac{c_i^{\text{org}}}{c_i^{\text{aq}}}.$$

Cette grandeur n'est jamais rigoureusement nulle (ou très petite) pour une partie des ions et extrêmement grande pour les autres. Elle est souvent autour de quelques unités pour les éléments extraits. La raison est que l'on veut ensuite désextraire les métaux en phase organique en les remettant en phase aqueuse, par exemple pour reformer le métal (et

recycler l'extractant). La solution organique ne doit donc pas avoir une affinité trop forte avec le métal pour rendre cette extraction réversible : l'élément est en effet désétrait par une mise en contact de la phase organique avec une phase aqueuse *diluée*.

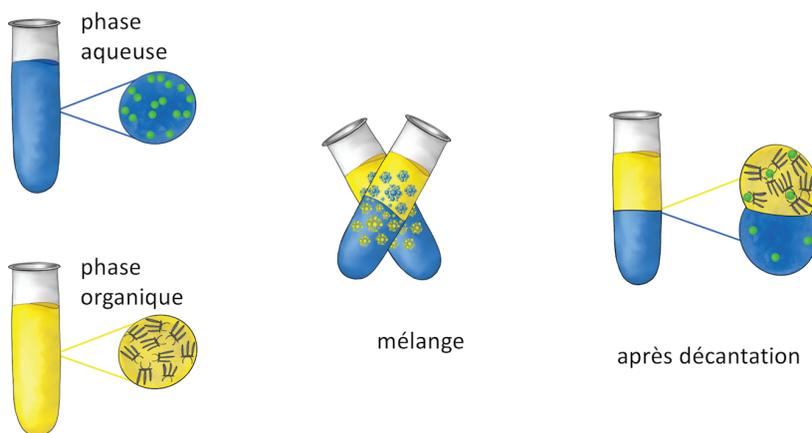


Figure 1. Principe de l'extraction liquide-liquide. Les molécules extractantes sont représentées en noir. Les ions métalliques à séparer, initialement en phase aqueuse, sont représentés en vert. Après mélange et décantation ces ions se répartissent entre les deux phases, avec une distribution différente suivant leur nature.

En pratique, le génie chimique optimise le procédé en réalisant des cycles successifs variés d'extraction/désétraction dans différentes conditions pour faire une cascade de séparations qui forment des solutions de plus en plus pures. Cela permet de récupérer à l'issue du procédé les éléments d'intérêt tout en limitant au mieux les déchets et les quantités de réactif utilisées.

1.3 Là où l'échelle mésoscopique entre en jeu

Il est possible de représenter ces phases organiques solubilisant les ions métalliques par simulation moléculaire. Un exemple de représentation est donné sur la Figure 2. On remarque la présence de structures à l'échelle nanométrique. La solution n'est pas homogène. Les ions sont solubilisés dans des parties particulières qui correspondent à des régions constituées des parties polaires des extractants, des ions et des molécules d'eau. Ces dernières se regroupent entre elles et créent ces domaines nanométriques. Leur taille et leur forme dépendent des concentrations. On peut mesurer cette structure par des

méthodes comme la diffusion de rayonnement (rayonnement X ou neutrons), sensibles à cette échelle nanométrique.

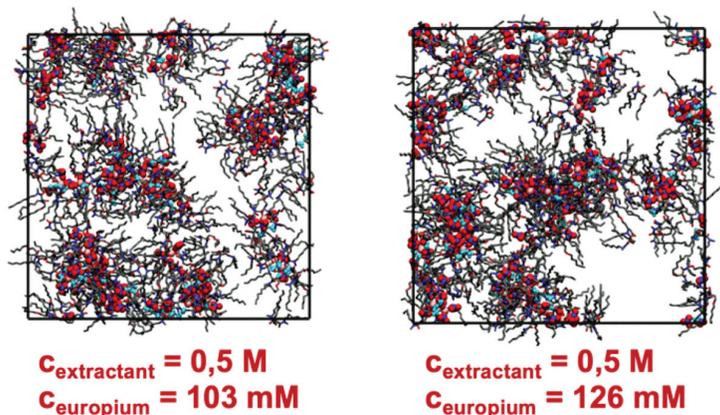


Figure 2. Simulation par dynamique moléculaire de solutions organiques solubilisant les lanthanides pour deux concentrations. L'extractant est le DMDOHEMA, le solvant (diluante) est l'heptane, les ions sont le nitrate et l'euporium (lanthanide). Pour la lisibilité, les molécules d'heptane ne sont pas représentées [2].

Pour comprendre le procédé, il convient de modéliser ces phénomènes de structuration de la phase organique à l'échelle mésoscopique, car ceux-ci contrôlent la séparation. En effet, les coefficients de distributions D_i étant assez proches de 1, les enthalpies libres molaires partielles correspondantes que l'on peut définir par $\Delta_r G_i^0 = -RT \ln D_i$ sont petites, égales à quelques $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Par conséquent même si la complexation et la solvation mises en jeu sont des phénomènes très forts associés à des énergies très grandes (par exemple autour de la centaine de $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) le bilan final entre les deux phases est bien plus faible. Les affinités pour chacune des deux phases se compensent presque exactement. Les effets à longue distance (forces de Van der Waals, électrostatiques, effets entropiques, etc.) plus faibles doivent alors être pris en compte car ils modifient le procédé, et donc l'extraction des éléments. La modélisation des échelles intermédiaires, mésoscopiques est ainsi fondamentale pour prédire et comprendre le procédé.

En chimie, d'une façon générale, le monde mésoscopique a un rôle à jouer dans la chimie douce dans la mesure où les énergies (libres) mises en jeu sont faibles, autour du $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ou de $k_b T$ si on raisonne par particule et pas par mole). Pour une réaction de combustion très énergétique, la modélisation des liaisons covalentes à courte distance entre atomes est suffisante pour obtenir une description quantitative. En revanche, dans le domaine de la chimie contrôlée par les interactions faibles, il faut aller plus loin dans la description des échelles. Ceci est d'autant plus important que ce domaine de la chimie douce, proche de la

matière molle en physique, où chaque édifice est construit de façon réversible, est un domaine en plein développement, ne serait-ce que parce que la réversibilité rend le processus économe en produits chimiques. La modélisation des échelles mésoscopiques est donc d'un intérêt tout particulier pour la chimie moderne. Elle est aussi, pour les mêmes raisons, fondamentale pour la biologie qui assemble de nombreuses structures sur des grandes échelles.

Nous présentons ici ses principes fondamentaux à partir de quelques exemples d'intérêt pour la chimie séparative.

2. Une nouvelle façon de décrire la matière : exemple de l'équilibre mécanique

2.1 La vision traditionnelle thermodynamique : l'équilibre des pressions

Chacun sait que lorsque l'on met deux fluides en contact, à l'équilibre les pressions sont égales. Ce fait très bien vérifié expérimentalement traduit l'équilibre mécanique des pressions. Dans une vision thermodynamique, on peut retrouver ce résultat très simplement à partir du 2nd principe de la thermodynamique en écrivant que l'énergie libre est minimale à l'équilibre pour un système à température constante. On peut plus précisément écrire que l'énergie libre totale F est la somme des énergies libres des deux fluides 1 et 2, soit $F = F_1 + F_2$. La température étant constante, on a ainsi $dF = dF_1 + dF_2 = -P_1 dV_1 - P_2 dV_2 = -(P_1 - P_2)dV_1$ puisque $dV_2 = -dV_1$. F étant minimale à l'équilibre, $\frac{dF}{dV} = -(P_1 - P_2) = 0$ si bien que les deux pressions sont égales :

$$P_1 = P_2$$

Ce résultat est tout à fait valable à l'échelle macroscopique, si les conditions précédentes sont respectées. En revanche, il ne tient plus pour des échelles plus petites, car il faut prendre en compte la forme de l'interface.

2.2 Pourquoi les lois macroscopiques comme l'égalité des pressions ne sont plus nécessairement vraies à l'échelle mésoscopique – la relation de Laplace

Dès le xix^e siècle, Laplace et Young avaient remarqué que l'égalité des pressions n'étaient pas absolument vraie parce qu'aux forces de pressions s'ajoute une force capillaire traduisant le fait que l'interface a une certaine rigidité. L'effet mécanique de cette sorte de peau à l'interface est à prendre en compte et modifie l'équilibre des pressions. On traduit ce phénomène par une grandeur, la tension superficielle, que l'on peut noter γ (ou σ). Elle

est reliée à la dérivée de l'énergie libre par rapport à l'aire A de l'interface (à température constante) :

$$\gamma = \frac{dF}{dA}$$

Cette définition implique qu'expérimentalement il faut, pour décrire les phénomènes à petite échelle, prendre en compte la surface de séparation A . Pour un grand système, ce n'est pas le cas car les molécules à l'interface sont en nombre négligeable. Par exemple pour une sphère, le nombre de molécules à l'interface est proportionnel à sa surface $4\pi R^2$ alors que le nombre total de molécules dans la sphère est proportionnel à son volume $\frac{4}{3}\pi R^3$ si bien que la proportion de molécules interfaciales est proportionnelle à $\frac{1}{R}$. Elle tend donc vers 0 pour les grands systèmes où $R \rightarrow +\infty$. Le rôle de l'interface γ est donc négligeable. Il en est tout autre pour les petits systèmes, comme ceux étudiés à l'échelle mésoscopique : le rayon étant plus petit, ce n'est plus nécessairement vrai et l'aire de l'interface A , et donc la tension superficielle γ , sont à prendre en compte.

Cette nécessité de considérer les phénomènes dus à la surface induit des conséquences importantes. Tout d'abord, la goutte d'un fluide inclus dans un autre a nécessairement une forme sphérique. Si on modifie la surface, on a en effet d'après la définition de γ

$$dF = \gamma dA$$

Comme on peut toujours augmenter la surface de séparation en augmentant la rugosité de l'interface, cela implique d'abord que $\gamma > 0$. En effet dans le cas contraire, on peut facilement diminuer F en créant de la surface de séparation. Tant que l'on en crée, l'énergie libre diminue si bien qu'à la fin les deux liquides vont finir par se mélanger. La tension superficielle est ainsi une grandeur toujours positive, car si ce n'est pas le cas, les deux fluides sont en fait miscibles. Si $\gamma > 0$, pour diminuer F il faut diminuer la surface de séparation A . La goutte prend *in fine* la forme correspondant mathématiquement à la surface la plus petite entourant un volume donné : la sphère.

La surface étant sphérique on peut minimiser l'énergie libre en regardant ses variations lorsque le rayon R varie. Comme $V_1 = -V_2 = \frac{4}{3}\pi R^3$ et $A = 4\pi R^2$:

$$dF = -P_1 dV_1 - P_2 dV_2 + \gamma dA = -(P_1 - P_2)4\pi R^2 dR + \gamma 8\pi R dR$$

À l'équilibre où F est minimale, $\frac{dF}{dR} = 0$. On obtient alors la relation de Laplace :

$$P_1 = P_2 + \frac{2\gamma}{R}$$

La pression est donc plus grande dans la goutte qu'à l'extérieur. L'égalité des pressions est violée. Ces phénomènes ne se manifestent réellement qu'à l'échelle mésoscopique. Pour

un mélange eau/huile, typiquement $\gamma = 20 \cdot 10^{-3} \text{ N.m}^{-1}$ si bien que la différence de pression $\frac{2\gamma}{R}$ n'atteint 1 bar que pour $R \approx 400 \text{ nm}$. C'est à l'échelle nanométrique seulement que les effets deviennent importants. À l'échelle macroscopique, ceux-ci ne font qu'assurer aux gouttes une forme sphérique, celle-ci ne l'étant d'ailleurs souvent qu'approximativement en raison des effets de la gravitation (négligeables à l'échelle microscopique).

Ces effets dus à l'aire de l'interface ont de nombreuses conséquences en chimie. Par exemple, lors de la lixiviation, la dissolution d'un matériau peut être accélérée grâce à la sonochimie : on soumet le système à des ondes ultrasonores qui provoquent un phénomène de cavitation dans la solution, à la surface du matériau. Des bulles de gaz apparaissent alors. Comme elles sont instables, elles finissent par imploser. À la fin de ce processus, $R \rightarrow 0$. D'après la loi de Laplace, la pression devient alors extrêmement forte, ce qui facilite mécaniquement la dissolution du matériau.

2.3 Le rôle de la courbure dans l'équilibre mécanique

Pour de nombreux systèmes diphasiques plus complexes, comme ceux décrits dans la chimie séparative, la prise en compte des volumes et de l'aire A n'est pas suffisante pour caractériser le système. L'énergie libre que l'on doit considérer pour prédire ces phénomènes interfaciaux ne dépend pas en effet seulement de ces variables. D'autres grandeurs sont à prendre en compte. Ce phénomène est dû à la présence de molécules tensio-actives (surfactants) qui modifient la tension superficielle en s'adsorbant à l'interface. Leur effet est double. Tout d'abord elles diminuent γ et ensuite, par leur forme propre, comme représenté sur la figure 3, elles imposent à l'interface une certaine concavité.

Ces molécules comportent en effet généralement une tête polaire tournée vers la partie aqueuse et une ou plusieurs queues apolaires constituées de chaînes carbonées tournées vers la partie huile (partie organique). Pour les molécules avec une seule chaîne carbonée, la concavité est généralement tournée vers la phase huile. C'est par exemple le cas des molécules de savon qui peuvent ainsi solubiliser dans l'eau de longues molécules organiques en formant des micelles. Pour les molécules avec deux chaînes carbonées, la courbure la plus stable correspond souvent à une interface plate. C'est par exemple le cas des phospholipides qui peuvent former en s'associant une bicouche lipidique, élément de base de la paroi des cellules biologiques. Pour les molécules avec trois chaînes carbonées enfin, la courbure la plus stable est typiquement tournée vers la partie aqueuse. C'est le cas des molécules extractantes utilisées pour l'extraction liquide-liquide.

Plusieurs paramètres peuvent être proposés pour modéliser ces effets. Une méthode due à Helfrich [3] considère non seulement l'aire de l'interface mais aussi sa courbure (locale).

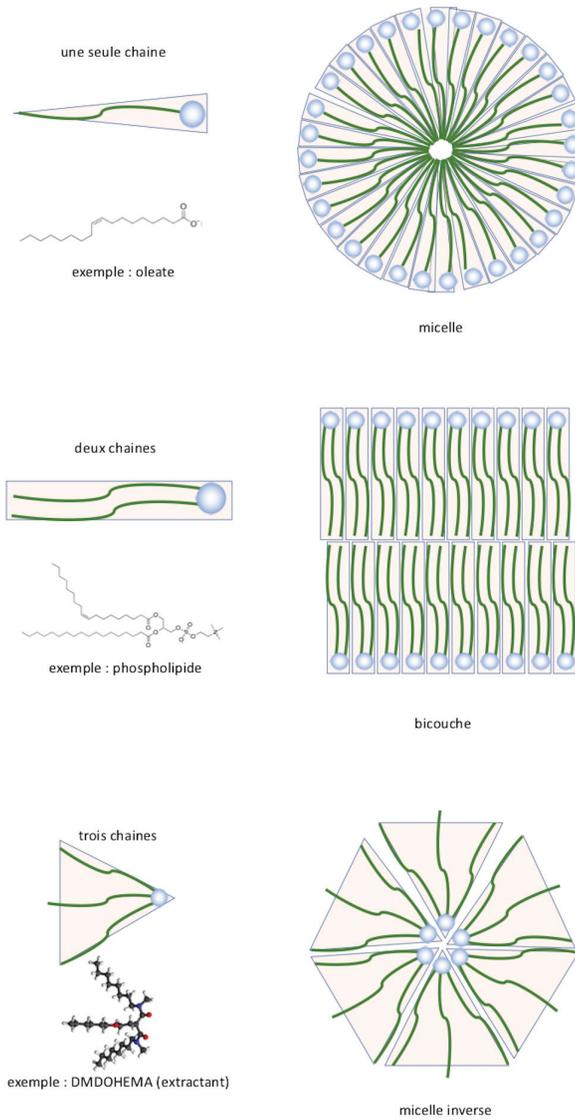


Figure 3. Représentation de diverses molécules tensioactives et exemples de structures avec des concavités différentes qu'elles peuvent former.

Par exemple pour une interface sphérique, la courbure est constante et elle est égale à $\frac{1}{R}$. On peut alors écrire la contribution à l'énergie libre de la forme :

$$F^{\text{Helfrich}} = 2\kappa A \left(\frac{1}{R} - \frac{1}{R^0} \right)^2$$

Dans cette expression, R^0 représente la courbure spontanée de l'interface pour laquelle l'énergie libre de courbure est minimale et κ traduit la rigidité de ce phénomène. On peut justifier cette écriture grâce à des simulations moléculaires [4]. Il s'agit fondamentalement d'un développement autour d'une déformation stable correspondant à la courbure spontanée $1/R^0$. En minimisant l'énergie libre totale on obtient comme précédemment l'équilibre des pressions

$$P_1 = P_2 + 2 \frac{\gamma + \frac{\kappa}{R_0^2}}{R} - \frac{2\kappa}{R_0 R^2}$$

Les tensio-actifs ont pour effet de donner une tension superficielle effective plus grande si $R \rightarrow +\infty$. En revanche, ils diminuent la surpression de Laplace pour les petits rayons $R < R_0$. Au niveau mésoscopique les équilibres deviennent complexes. Les effets ne sont pas nécessairement monotones. Si la courbure spontanée est dans le sens inverse de celle de la goutte, celle-ci peut ne pas être stable. On forme alors un système frustré [5]. Des phénomènes d'encapsulation peuvent alors apparaître, avec par exemple des gouttes d'eau entourées d'une couronne d'huile elle-même entourée d'eau.

Tous ces phénomènes de courbures sont fondamentaux pour comprendre la chimie de systèmes comprenant des surfactants. Cela peut par exemple expliquer pourquoi des micelles constituées d'un nombre à peu près fixe de molécules apparaissent spontanément à partir d'une certaine concentration : leur taille correspond grosso modo à la courbure spontanée associée aux molécules et elles sont donc favorisées. Ces phénomènes peuvent aussi être décrits d'une autre façon, non pas à partir des rayons de courbure de l'interface mais à partir d'un autre paramètre caractérisant les molécules tensioactives. Ce paramètre noté p est appelé le paramètre d'empilement [6].

2.4 La modélisation mésoscopique est un problème de choix de variables

On comprend ainsi que pour caractériser un système mésoscopique comme ceux rencontrés en chimie séparative, le point critique réside dans le *choix des variables* macroscopiques (ou mésoscopiques !) utilisées pour décrire le système. Comme on vient de le voir dans notre exemple très simple de l'équilibre mécanique entre deux fluides, la relation entre pression externe et interne dépend de celui-ci. Le système est d'autant mieux décrit que ces variables sont précises (ou nombreuses). À la limite où l'on prend tout en considération, on a un modèle purement moléculaire (que l'on peut étudier par simulation) trop complexe pour être résolu d'une façon générale. Pour simplifier on sélectionne certaines variables pertinentes reliées à la physico-chimie du système, comme dans l'exemple précédent l'aire

de l'interface, sa courbure, ou un paramètre d'empilement. Si elles sont judicieusement choisies, ces variables peuvent alors mener à un modèle suffisamment simple pour qu'il puisse être résolu mais suffisamment complexe pour qu'il soit applicable jusqu'aux tailles nanométriques de la chimie séparative.

Dans les descriptions classiques traditionnelles qui sont macroscopiques, le choix de ces variables ne pose pas de problème. Il s'agit des variables thermodynamiques habituelles : énergie, volume, quantités de matière ou leurs variables conjuguées (température, pression et potentiel chimique). Dans les descriptions mésoscopiques, le choix est beaucoup plus délicat. Plusieurs choix sont possibles et chaque choix mène à des modèles mésoscopiques différents dont la pertinence dépend du lien avec l'expérience et de sa simplicité. Nous reviendrons sur ce choix des variables pertinentes dans les parties suivantes.

3. À quoi sert la modélisation mésoscopique ?

3.1 À répondre à de nouvelles questions

Imaginons un milieu diphasique constitué de deux liquides, comme on en a dans l'extraction par solvant. L'équilibre et la cinétique du processus dépend non seulement des compositions des différentes phases, mais aussi de la forme de celle-ci. Il faut donc, pour décrire ces systèmes, utiliser des paramètres reliés à la forme des interfaces. C'est ce que l'on a vu avec les gouttes : elles sont sphériques (en absence de gravité) pour minimiser leur surface de contact. D'une façon générale, on peut se poser la question de savoir quelle est la forme d'un système constitué de deux phases à l'équilibre. La thermodynamique classique ne permet pas de le faire. Elle indique que les températures et les pressions des deux phases sont égales. Elle donne aussi les compositions des deux liquides en équilibre, mais elle ne caractérise pas la géométrie du système.

Pour le faire, il faut en effet ajouter des paramètres, comme on vient de le voir. La modélisation mésoscopique permet ainsi de se poser de nouvelles questions. Prenons par exemple le cas d'une boîte cubique avec des conditions aux limites périodique [7]. Ce cas est extrêmement courant dans les simulations moléculaires, car il permet de simuler des systèmes sans effet de bord. Quelle est alors la forme des deux phases dans ce cas ?

Comme représenté sur la Figure 4, les simulations donnent différentes structures géométriques suivant la fraction de volume occupé par chacune des phases. D'où viennent ces changements de géométrie et ces transitions de « forme de phase » quand on change les proportions des deux liquides ?

Si on s'en tient à une description basée sur l'aire de l'interface, la réponse est facile : la géométrie est telle que cette aire soit minimale dans les conditions données. On peut alors retrouver par le calcul les différentes géométries observées : sphères pour les très faibles

fractions volumiques, cylindres pour les systèmes moins dissymétrique et parallélépipédique rectangle quand le volume des deux phases est similaire. En dehors de l'intérêt pour la simulation, ce genre de modèle permet de comprendre la géométrie des microémulsions qui peuvent aussi montrer de telles structures observables par diffusion de rayonnement.

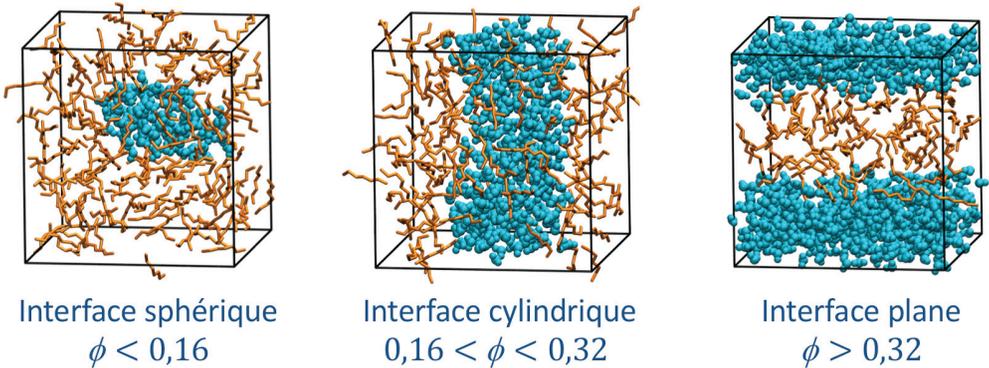


Figure 4. Structures géométriques de deux phases liquides en équilibre dans une milieu cubique avec des conditions aux limites périodiques en fonction de la fraction volumique en eau ϕ . Système eau/heptane pour les représentations. Pour des systèmes où l'huile prédomine ($\phi > 0,5$), les structures géométriques et les domaines sont les mêmes mais eau et huiles sont inversées.

3.2 À comprendre les phénomènes : les calculs d'énergie libre

Prenons l'exemple de deux ions en solution aqueuse. Pour fixer les idées on peut considérer la solution la plus simple : celle de chlorure de sodium. Des ions Na et Cl sont ainsi dissouts. On peut observer dans ces systèmes, si la concentration est suffisamment importante, par exemple par spectroscopie diélectrique, la formation d'une nouvelle espèce, des paires d'ions comprenant un cation et un anion à proximité l'un de l'autre et évoluant ensemble [8]. Quelle est leur origine ?

Pour expliquer la formation de cette nouvelle espèce chimique, on peut par exemple calculer l'énergie libre de la solution en fonction de la distance entre deux ions. D'après la thermodynamique statistique, cette grandeur correspond à l'énergie d'interaction entre les ions *moyennée sur les configurations du solvant (ici l'eau)*. C'est donc un potentiel qui exprime la force moyenne entre les ions lorsqu'ils se déplacent. Il est représenté sur la Figure 5 pour le chlorure de sodium.

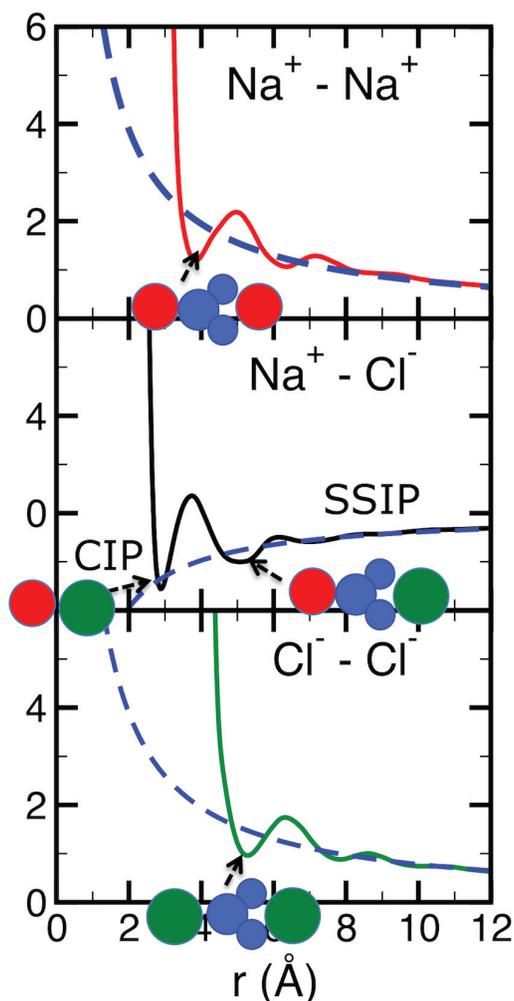


Figure 5. Potentiels de force moyenne entre les ions Na/Na (haut), Na/Cl (milieu), et Cl/Cl (bas) dans l'eau à 25°C calculés par simulation moléculaire [9]. L'unité est $k_B T$. La courbe en pointillé correspond à la loi de Coulomb. Les disques rouges et verts correspondent respectivement aux ions Na et Cl.

Comme représenté sur la figure, les interactions entre cations de même nature sont logiquement répulsives et correspondent assez bien à la loi de Coulomb (on considère ici la constante diélectrique du solvant $\epsilon_r = 78,3$ qui diminue cette interaction en raison de l'écrantage des molécules d'eau). Il y a bien quelques oscillations traduisant des petits domaines où cette répulsion devient très localement attractive, mais les énergies mises en jeu sont inférieures à $k_B T$, donc l'agitation thermique domine facilement ces effets. La

situation est différente pour l'interaction entre Na et Cl. La force est globalement attractive. Là aussi, le potentiel correspond assez bien à celui donné par la loi de Coulomb mais on note pour une distance autour de 3 Å un minimum stable puisque la barrière à franchir pour le quitter est autour de $4k_B T$. Cela correspond à la présence d'une paire d'ion au contact (Contact Ion pair – CIP) stable pour le couple Na/Cl. Les autres minima correspondant à des ions séparés par une molécule de solvant (SSIP) sont aussi repérables, mais les énergies mises en jeu étant inférieures à $k_B T$, elles ne sont pas stables.

Il est ainsi possible, grâce à la simulation, de proposer un modèle mésoscopique où seuls les ions interviennent, puisque l'on a déjà moyenné sur le solvant. Dans ce modèle, les variables sont les positions des ions. Cela permet de comprendre précisément comment se forment ces paires. Voilà l'intérêt de ces modèles mésoscopiques : ils décrivent le système grâce aux variables pertinentes qui nous intéressent. Grâce au calcul on peut alors en déduire l'expression de l'énergie libre en fonction de celles-ci et comprendre l'évolution et l'état d'équilibre du système. La grandeur qui fait le lien entre les deux modèles, atomique et mésoscopique, est ici ce potentiel de force moyenne que l'on a calculé par la simulation.

Cette façon d'utiliser la modélisation moléculaire est en fait extrêmement courante. Après avoir décrit le système, on calcule ces potentiels de forces moyennes qui ne sont finalement que l'expression de l'énergie libre en fonction des variables mésoscopiques que l'on a choisies. On peut ensuite comprendre les phénomènes mis en jeu et leur importance relative. Cette stratégie revient à utiliser le 2nd principe de la thermodynamique avec des variables thermodynamiques mésoscopiques particulières. Elle est universelle en modélisation moléculaire. Elle est par exemple particulièrement utilisée en biologie pour étudier les assemblages des molécules du vivant. La grande majorité des applications de la simulation atomique et moléculaire (peut-être 90 %) consiste à appliquer cette stratégie sur des systèmes variés.

3.3 À calculer des grandeurs thermodynamiques : la modélisation multiéchelle

Revenons à l'exemple de nos deux ions Na et Cl en solution aqueuse. McMillan et Mayer [10] ont montré qu'une fois ce potentiel de force moyenne calculé, l'on pouvait grâce à ce dernier en déduire l'ensemble de propriétés thermodynamiques d'équilibre de ces ions en solution. L'idée est la suivante : calculer une grandeur thermodynamique macroscopique, comme une constante d'équilibre ou un coefficient d'activité pour la chimie, c'est fondamentalement calculer des valeurs moyennes en moyennant sur toutes les trajectoires microscopiques des différents atomes du systèmes. La procédure de McMillan-Mayer propose de le faire en deux étapes : dans la première on moyenne sur le mouvement des molécules du solvant, ce qui permet d'obtenir le potentiel de force moyenne. Dans la seconde étape, on moyenne sur le mouvement des solutés (ici les ions) en utilisant ces grandeurs précédemment calculées. En principe ce calcul est exact pour les propriétés

d'équilibre, puisque cela revient simplement à calculer des moyennes. En pratique ce n'est pas tout à fait le cas, par exemple parce que le potentiel de force moyenne est en fait très compliqué. Il est à N corps – c'est à dire qu'il dépend de la position de tous les ions et pas seulement de deux. Mais si le système n'est pas extrêmement concentré, on peut se contenter des interactions à deux corps représentées sur la Figure 5.

Cette stratégie où l'on prend successivement en compte les différents constituants à leur échelle respective est celle de la modélisation multiéchelle : on part du modèle le plus précis possible, microscopique, et, par étape, on moyenne sur les différentes composantes (en faisant des approximations) pour avoir une vision complète à toute les échelles du système. Il n'y a pas qu'une seule voie pour faire cela car le choix des variables mésoscopiques n'est pas forcément unique.

Cette procédure correspond en fait historiquement à de nombreuses approches phénoménologiques. Par exemple pour les électrolytes, on peut assimiler le potentiel de force moyenne à une loi de Coulomb (surtout si les ions sont dilués). Si ensuite on fait quelques approximations bien contrôlées, on se retrouve avec une théorie des solutions analytique (explicite). Cela correspond à la théorie que Debye et Hückel ont développée il y a 100 ans à partir de travaux antérieurs de Gouy et Chapman. Si ce n'est pas une vraie approche multi-échelle, car le potentiel de force moyenne n'est pas calculé mais postulé à partir de l'analyse du système, la théorie de Debye-Hückel reste toujours la pierre angulaire de toute théorie des électrolytes en solution, en raison de son utilité pratique, par exemple pour configurer les dispositifs expérimentaux. Les théories plus modernes ne sont que des améliorations de celle de Debye-Hückel. Cette façon de faire où l'on postule le modèle mésoscopique au lieu de le calculer est très courante. Les méthodes de modélisation modernes ont ainsi pu valider ou compléter de nombreux travaux antérieurs en justifiant le modèle mésoscopique rigoureusement, ou en l'améliorant.

L'approche multi-échelle - au cours de laquelle lors d'une première étape on calcule le modèle mésoscopique par un moyennage rigoureux des grandeurs microscopiques – présente ainsi comme avantage de pouvoir justifier ou invalider certaines approches phénoménologiques. Elle peut aussi fournir également des paramètres et éventuellement pointer ce qu'il faut ajouter comme variable pour arriver à une description valide à plus grande échelle. Son intérêt pour la chimie peut se comprendre par exemple dans la spéciation. Comment définir une espèce chimique ? Les espèces chimiques ne sont pas une donnée de la Nature ; elles n'existent que dans la tête du chimiste qui veut la comprendre. C'est un concept utile pour interpréter par des modèles chimiques ce qui se passe dans la matière, mais dans le cas général il n'y a pas de critère universel pour définir une espèce chimique. Ce fait avait été pointé par Onsager [11] qui disait qu'il n'y avait pas de bon ou de mauvais critère pour définir une espèce chimique. Par exemple pour la paire Na/Cl précédente, on sait que la distance correspondante entre les deux ions est autour de 3 Å, mais jusqu'à quelle distance a-t-on une paire ? Le potentiel de force moyenne permet de comprendre que c'est probablement autour de 4 Å, mais quelle est la valeur exacte : 3,9

Å ? 4,0 Å ? 4,1 Å ? A chaque choix de définition des espèces chimiques correspond en fait un modèle chimique différent, avec par exemple des constantes d'équilibre et des coefficients d'activité différents. Comment déterminer le bon modèle ?

En fait, Onsager, et plus généralement la thermodynamique statistique [12] nous dit que cette question n'a pas de sens. *Tous les critères peuvent être en principe utilisés.* Dans un calcul exact, il n'y a pas de problème : les quantités des différentes espèces diffèrent puisqu'elles ne sont pas définies de la même façon, mais les propriétés macroscopiques sont bien les mêmes : l'énergie libre macroscopique est par exemple bien indépendante du modèle car les différences se compensent exactement. Des configurations prises en compte par la constante d'équilibre pour un certain modèle peuvent être, pour un autre modèle, prises en compte par les coefficients d'activité, et *in fine* les observables prédites sont les mêmes.

Cela ne veut pas dire néanmoins que tous les critères se valent, car il s'agit ici d'un résultat de principe qui est vrai lorsque les calculs sont faits exactement, ce qui n'est jamais le cas. Un bon choix de modèle chimique correspond en fait à un choix astucieux : c'est celui qui mène au modèle macroscopique le plus simple possible. Par exemple, pour les équilibres chimiques, c'est celui qui va donner les coefficients d'activité les plus proches de 1 possibles. La modélisation multi-échelle a donc pour intérêt de permettre de déterminer le meilleur choix pour décrire simplement un système.

4. Le problème délicat des propriétés dynamiques

4.1 À la recherche des modes lents

Ce qui a été écrit précédemment était vrai pour l'étude des propriétés d'équilibre. Que se passe-t-il maintenant si on cherche à décrire de façon mésoscopique l'évolution d'un système ? C'est beaucoup plus délicat. Il n'est en effet pas possible, de façon générale, de séparer les moyennes en différentes étapes, puisque tout évolue. Reprenons l'exemple de la solution d'électrolyte où l'on moyenne d'abord sur l'eau et ensuite sur les ions. Peut-on appliquer une telle démarche qui sépare le mouvement des ions de celui du solvant pour étudier le transport des ions ? Est-il justifié de décrire le mouvement des solutés indépendamment de celui du solvant ?

Cela peut l'être si le solvant est par exemple beaucoup plus rapide que les ions. Dans ce cas, les ions ne ressentent pas distinctement les interactions avec l'eau qui sont très rapides mais seulement un effet moyen. Leur évolution est alors découplée de celle des molécules d'eau. Cette condition de découplage entre les échelles de temps des solutés (qui sont lents) et du solvant (qui est rapide) correspond à l'approximation brownienne. Si les molécules de soluté sont beaucoup plus lourdes que les molécules de solvant, on montre en effet [13]

qu'elles sont beaucoup plus lentes. Leur évolution est donc découplée de celle du solvant et elle peut être décrite par une équation où seuls les solutés apparaissent. C'est généralement l'équation de Langevin qui est utilisée. Différentes versions de celle-ci existent suivant que l'on considère ou pas la relaxation des vitesses (dans ce cas on parle souvent de l'équation de Smoluchowski qui revient à une loi de diffusion), mais globalement, si le mouvement des variables mésoscopiques est lent par rapport aux autres variables, les modèles mésoscopiques ont un sens pour la dynamique. Pour les ions Na et Cl leur masse n'est pas très supérieure à celle de l'eau. Néanmoins, à cause de la solvatation qui lie fortement une couronne de molécule de solvant autour d'eux, leur masse effective est en fait plus grande. En outre, pour les solutions diluées, leurs mouvements réciproques se font à grandes distances, donc forcément sur des échelles de temps supérieures à celle des molécules du solvant. L'approximation brownienne peut donc être retenue, au moins pour les solutions diluées ou pour les ions lourds ou très solvatés.

D'une façon générale, on peut retenir que la modélisation mésoscopique a un sens pour la dynamique si les grandeurs retenues sont lentes par rapport aux variables microscopiques. C'est la condition pour que les modèles mésoscopiques soient valables pour la dynamique. Étudier la dynamique au niveau macro ou mésoscopique commence toujours par la recherche de modes lents [14]. L'intérêt de telles approches vient du fait qu'elles éliminent les variables rapides en ne considérant que leur effet moyen. On peut alors parler d'élimination adiabatique.

4.2 Dans quel cas peut-on proposer une modélisation mésoscopique pour la dynamique : les modèles hydrodynamiques

Existe-t-il une stratégie universelle pour dégager des modes lents ? On a vu que l'approximation brownienne suffisait si elle était valide. Une autre approximation permet aussi de simplifier la description aux échelles mésoscopiques. Ce sont toutes les descriptions basées sur les lois d'évolution macroscopique : lois de Fourier (pour la diffusion de la chaleur), loi de Fick (pour la diffusion), loi de Navier-Stokes (pour la convection), toutes ces lois très utilisées qui correspondent en fait à une description moyennée sur des distances grandes par rapport aux fluctuations moléculaires. On peut montrer que ces lois deviennent exactes dans la limite des grands systèmes car les variables qu'elles décrivent deviennent en effet lentes sur les grandes échelles comme on peut s'en convaincre par le raisonnement suivant.

Considérons par exemple la loi de diffusion qui correspond à l'évolution de la concentration d'un soluté $c(\mathbf{r})$ en un point \mathbf{r} de l'espace. On peut définir cette grandeur à l'échelle microscopique par la relation

$$c(\mathbf{r}, t) = \sum_n \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_n)$$

où $\delta(\mathbf{r})$ est la fonction de Dirac (distribution) et $\mathbf{r}_n = \mathbf{r}_n(t)$ est la position de la particule n à l'instant t . Faisons la transformation de Fourier de cette grandeur :

$$\tilde{c}(\mathbf{k}, t) = \iiint c(\mathbf{r}, t) e^{-i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d\mathbf{r} = \sum_n e^{-i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}_n}$$

Pour $\mathbf{k} = \mathbf{0}$, $\tilde{c}(\mathbf{k}, t)$ est constant puisqu'il est égal au nombre de particules n . Pour $\mathbf{k} \neq \mathbf{0}$, cela n'est plus vrai, mais on peut comprendre que $\tilde{c}(\mathbf{k}, t)$ reste lent tant que \mathbf{k} n'est pas trop grand. On peut s'en convaincre en constatant que sa dérivée temporelle $\frac{d\tilde{c}(\mathbf{k}, t)}{dt} = -\sum_n i\mathbf{k}\cdot\mathbf{v}_n e^{-i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}_n}$ est proportionnelle à \mathbf{k} . Donc $\tilde{c}(\mathbf{k}, t)$ devient bien un mode lent pour les petites valeurs de la variable de Fourier \mathbf{k} . Mais $\mathbf{k} \rightarrow \mathbf{0}$ revient dans l'espace direct à regarder les grandes distances $\Delta\mathbf{r} \rightarrow +\infty$.

On comprend ainsi que si on s'intéresse seulement aux grandes distances devant les grandeurs moléculaires, la concentration $c(\mathbf{r}, t)$ devient un mode lent, beaucoup plus lent que les mouvements moléculaires. On peut donc traiter son évolution indépendamment des détails des mouvements moléculaires en ne considérant qu'un effet moyen. C'est en ce sens que la loi de diffusion (loi de Fick) est vraie : comme les particules se conservent, à grande distance (devant les dimensions des atomes), la concentration est un mode lent et on peut ainsi lui donner une équation d'évolution indépendante du chaos moléculaire.

On comprend également que ce que nous venons de faire pour les nombres de particules, peut se faire pour toute grandeur extensive qui se conserve. L'énergie étant conservée (les forces entre atomes sont conservatives), l'évolution de l'énergie à grande distance est aussi un mode lent. Cela explique la validité de la loi de Fourier. La quantité de mouvement étant également conservée, l'évolution de la vitesse d'ensemble est aussi un mode lent. Cela permet alors de comprendre la validité de la loi de Navier-Stokes. Toute grandeur qui se conserve peut être traitée par un modèle similaire, hydrodynamique, dans la limite des grandes distances

4.3 Le cas particulier de la chimie

La chimie a ceci de particulier que les réactions chimiques peuvent avoir lieu à des échelles de temps extrêmement variées. Pour fixer les idées, la figure 6 représente le temps de résidence des molécules d'eau liées autour de quelques cations métalliques. Ce qui frappe ici est la très grande variation des échelles mises en jeu. Les molécules d'eau semblent d'autant plus liées que la charge du cation est grande, mais les temps de résidence varient très fortement. Les réactions chimiques peuvent avoir lieu de l'échelle de la nanoseconde jusqu'à des temps supérieurs à l'âge de l'univers, et tous les temps intermédiaires sont possibles.

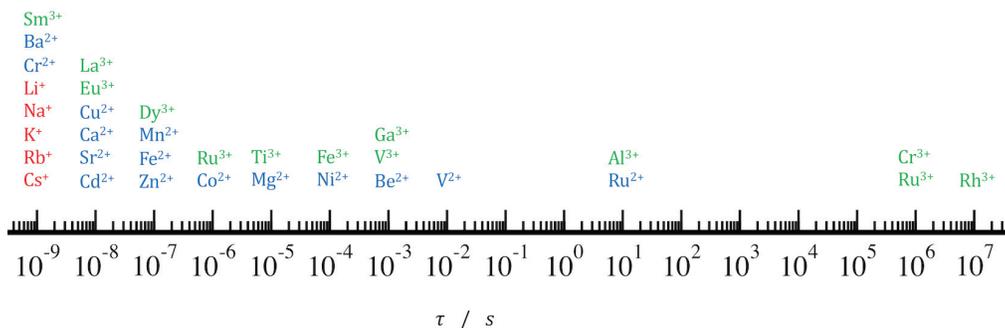


Figure 6. Temps de résidence de l'eau autour de quelques cations métalliques (d'après la référence 15)

Une telle situation rend nécessaire une analyse mésoscopique à plusieurs échelles. Pour l'extraction liquide-liquide, le travail est délicat car le chemin réactionnel menant à la formation des espèces dissoutes représentées sur la figure 2 n'est pas connu. Il s'agit d'un processus complexe de désolvation/resolvation mettant en jeu de nombreuses espèces à l'interface. Il est difficile de dégager des modes lents et les travaux se contentent pour l'instant d'analyser des simulations moléculaires. L'un des défis des prochaines années consistera à déterminer quelles sont les bonnes variables pour comprendre ces réactions ayant un chemin réactionnel complexe. Ce travail est d'autant plus important qu'il ne s'arrête évidemment pas à la chimie séparative mais il concerne aussi au plus haut point l'étude des processus biologiques dont l'efficacité surprenante pour former des assemblages complexes a de nombreuses fois été relevée.

5. Conclusion

La modélisation multiéchelle pour la chimie à l'échelle mésoscopique est donc d'un intérêt tout particulier puisqu'elle permet de fournir une image aussi complète que possible des processus mis en jeu, à partir d'une base moléculaire. Deux aspects importants sont néanmoins à préciser et permettent de comprendre l'enjeu et les limites de ces approches.

Tout d'abord, il y a un bruit inhérent aux modèles qui ne décrivent pas précisément certains phénomènes et qui ne prennent en compte qu'un effet moyen. Ce bruit fait qu'en pratique, les lois macroscopiques sont des lois stochastiques avec une partie nécessairement aléatoire. On peut constater par exemple que les gouttes sphériques obtenues par dynamique moléculaire n'ont cette géométrie qu'en moyenne. Ceci est d'autant plus vrai pour les petits systèmes où le bruit est plus important. Une différence importante de la chimie à l'échelle mésoscopique avec la chimie à l'échelle macroscopique est ce rôle du bruit. Les approches thermodynamiques ne donnent qu'une vision moyenne qui n'est pas nécessairement très pertinente pour les petits systèmes. Les lois d'évolution comportent

souvent une partie aléatoire simulant ce bruit. Ainsi l'équation de Langevin contient un terme de bruit blanc représentant les chocs aléatoires avec les molécules de solvant et qui finit par donner le phénomène de diffusion des solutés (loi de Fick). Les relations hydrodynamiques macroscopiques elles-mêmes comme les lois de Fick, Fourier ou Navier Stokes, sont écrites le plus souvent de façon déterministe, sans terme de bruit, mais ceci est une approximation. En effet, un terme supplémentaire de bruit doit en fait être pris en compte [16] et il est en fait fondamental pour comprendre la thermodynamique statistique. Cela permet par exemple de lever le paradoxe de l'irréversibilité. Comment comprendre pourquoi les lois macroscopiques sont irréversibles alors que les lois microscopiques d'où elles sont issues sont réversibles ? Où est passée l'irréversibilité ? L'irréversibilité est en fait partie avec ce terme de bruit. Les vraies équations macroscopiques comprennent ce terme supplémentaire de bruit et elles sont en vérité réversibles par renversement du temps. C'est parce que l'on néglige le bruit que l'irréversibilité apparaît. On néglige généralement ce terme de bruit car (1) il est nul en moyenne, (2) extrêmement faible pour les systèmes macroscopiques (mais pas nécessairement pour ceux à l'échelle mésoscopique) et (3) il est en pratique impossible à calculer. Mais c'est lui qui permet de lever le paradoxe de l'irréversibilité...

Le second point important consiste en la nécessité de développer *maintenant* des modèles multiéchelles alors que l'informatique progresse rapidement, ce qui rend possible de simuler à l'échelle moléculaire des systèmes de plus en plus grands. On demande parfois si au lieu de traiter de façon approximative ces systèmes complexes, les modélisateurs ne devraient pas plutôt attendre les progrès de l'informatiques pour en réaliser des modélisations plus rigoureuses et plus précises. Il y a plusieurs façons de répondre à cette question faussement naïve. La réponse principale est que malgré leurs intenses développement, les progrès des ordinateurs ne pourront jamais traiter de façon moléculaire des systèmes de grande taille s'approchant d'une échelle macroscopique. Leurs progrès ont été certes très rapides en termes de calculs, la loi de Moore faisant que pratiquement leur puissance a doublé tous les deux ans pendant 60 ans. Mais ceux-ci sont beaucoup plus lents pour la modélisation. Si on veut par exemple étudier par simulation moléculaire un système 10 fois plus grand, au mieux de façon très optimiste les algorithmes sont proportionnels au nombre de particules. Il faut donc simuler un système avec $10^3 = 1000$ fois plus de particules. Mais les particules évoluant principalement par diffusion, pour qu'elles puissent parcourir un chemin équivalent il faut $10^2 = 100$ fois plus de temps, puisque le temps caractéristique de diffusion est proportionnel au carré de la distance. Cela nécessite donc une puissance de calcul au minimum 10^5 fois plus grande. Avec un doublement de puissance tous les 2 ans, il faut environ une vingtaine d'année pour gagner un facteur 10. Depuis les débuts de l'informatique, on est ainsi passé de systèmes de quelques atomes à des systèmes au plus à peine micrométriques (et sur des durées courtes). Le progrès en ordres de grandeurs est réel mais il n'est pas proportionnel avec le progrès de la puissance de calcul. Un autre aspect important est que les ordinateurs sont en train d'atteindre les

limites physiques de la matière. Comme l'avait dit par une intuition fulgurante le prix Nobel R. Feynman dès 1959 « il y a plein de place en bas », mais plus de 60 ans plus tard il semblerait que les miniaturisations des transistors commencent à atteindre leur limite. En outre, le principe de Landauer nous fait comprendre qu'éteindre un bit consomme de toute façon une énergie au moins égale à $k_B T$. Si on n'a pas encore atteint cette limite, au rythme actuel, on le fera dans quelques décennies. Tout progrès sera alors rendu impossible en raison de la limitation des ressources énergétiques. La modélisation va donc très probablement connaître une nouvelle époque où l'évolution des moyens de calcul sera moins déterminant. Dans ce contexte, les phénomènes à l'échelle mésoscopique devront toujours nécessiter des traitements particuliers. En modélisation aussi, il y a plein de places, mais c'est pour les idées nouvelles !

Remerciements

Les auteurs remercient les nombreux chercheurs de l'ICSM, pour leurs réflexions pertinentes et enthousiasmantes sur ces problèmes complexes, et en particulier Th. Zemb et S. Pellet-Rostaing. Ils remercient aussi pour les mêmes raisons Ph. Guilbaud, K. Bohinc et M. Spadina. Les travaux sur l'extraction des lanthanides ont reçu le soutien du Conseil européen de la recherche (ERC) dans le cadre du septième programme-cadre de l'Union européenne (FP/2007-2013) / convention de subvention ERC n° 320915 "REE-CYCLE", ainsi que celui de l'Agence Nationale de la Recherche française ANR (projet ANR-18-CE29-0010).

Références

- [1] *The History and Use of Our Earth's Chemical Elements A Reference Guide, Second Edition*, Robert E. Krebs, Greenwood Press, Westport, Connecticut & London (2006)
- [2] M. Vatin, M. Duvail, Ph. Guilbaud, J.-F. Dufrêche *J. Phys. Chem. B* **125**, 3409 (2021)
- [3] *Statistical Thermodynamics of Surfaces, Interfaces and Membranes*. Samuel Safran, CRC Press (Boca Raton) (2003)
- [4] S. Stemplinger, M. Duvail, J.-F. Dufrêche *J. Mol. Liq.* **348**, 118035 (2022)
- [5] M. Duvail, J.-F. Dufrêche, L. Arleth and Th. Zemb *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 7133 (2013)
- [6] *Intermolecular and Surfaces Forces*, Jacob N. Israelachvili, Academic Press (2011)
- [7] M. Vatin, M. Duvail, Ph. Guilbaud, J.-F. Dufrêche *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 1178 (2021)
K. Binder, B. J. Block, P. Virnau, A. Tröster *Am. J. Phys.* **80**, 1099 (2012)
- [8] *Physical Chemistry of Electrolyte Solutions: Modern Aspects*, Josef M.G. Barthel, Hartmut Krienke, Werner Kunz, Springer (1998)

- [9] J. J. Molina, M. Duvail, J.-F. Dufrière, Ph. Guilbaud *J. Phys. Chem. B* **115**, 4329 (2011)
- [10] W. G. McMillan, J. E. Mayer, *J. Chem. Phys.* **13**, 276 (1945)
- [11] *The collected works of Lars Onsager*, P. C. Hemmer, H. Holden ; S. Kjelstrup Ratkje, eds, World Scientific (1995)
- [12] J. J. Molina, J.-F. Dufrière, M. Salanne, O. Bernard, P. Turq *J. Chem. Phys.* **135**, 234509 (2011)
- [13] *Electrolyte Theory*, P. M. V. Résibois, Harper & Row (1968)
- [14] N. G. Van Kampen, *Physics Report*, **124**, 129 (1985)
- [15] *Ion Solvation*, Y Marcus, John Wiley & Sons (1986)
- [16] *Nonequilibrium Statistical Mechanics*, Robert Zwanzig, Oxford University Press (2001)

5

S'inspirer de la nature pour construire des matériaux poreux multi-échelles

Clément Sanchez

Académie des Sciences
Chaire de « Chimie des Matériaux Hybrides », Collège de France
Chimie de la Matière Condensée de Paris,
UMR 7574-UPMC/CNRS/Collège de France

Abstract

The present chapter deals with a general class of materials, mesoporous materials, “officially” defined by IUPAC as porous materials, in which the pores are between 2 and 50 nanometers wide. It exposes 1) a few sources of inspiration, among the numerous examples provided by nature, 2) the methods for elaborating such materials, from elementary components assembling into mesoscopic, intermediary objects, which in turn structure the final macroscopic object, 3) examples of implementation and their potential practical uses. Insisting on the soft chemistry underlying these methods, applied at ambient temperature and thus compatible with the joint use of organic components, paving the way to biomaterials.

After the introduction, a first part starts from an example taken in nature, the crab’s cuticle, which is built by a hierarchy of self-assembling processes, then describes the general outline of the methods and presents two implementations. A second part starts from other “natural” objects (diatoms) where porosity manifests at several scales, and presents how to synthesize such structures. With here again examples of implementations and their actual or potential uses.

The conclusion comes back on the “bio-inspired” trait of the work conducted and underlines the importance, for material science, of the attention to be paid to life processes.

1. Introduction

La nature a été parfois la source d'inspiration pour certaines inventions techniques. C'est dans cette même filiation que se situent les travaux de notre équipe et de nombreuses autres équipes similaires. Nos travaux portent en effet sur la recherche de procédés de fabrication de matériaux poreux, avec pour base la compréhension de la genèse de matériaux du même type existant dans la nature indépendamment de toute intervention humaine.

La disponibilité de matériaux poreux s'est révélée essentielle pour de multiples usages, dont nous donnerons quelques exemples. Une des propriétés communes à tous est qu'ils ont une structure caractérisable par une ou plusieurs échelles significatives s'exprimant en termes de longueur, de surface ou de volume.

Ainsi, est-on amené à considérer très souvent une échelle nanoscopique ou moléculaire, associée à la taille des constituants ou des formes élémentaires, une échelle mésoscopique correspondant aux assemblages intermédiaires, et une échelle macroscopique associée à la taille des objets finaux mobilisés dans les usages de ces matériaux. Dans les exemples qui seront présentés, l'échelle mésoscopique sera grosso-modo de l'ordre de 1 à 500 angströms.

Il n'est pas difficile de lister de nombreux exemples de tels matériaux dans la nature, notamment parmi ceux qui constituent les charpentes ou les carapaces de certains êtres vivants. On les retrouve, dépouillés de leur contenu ou enveloppe proprement biologique, par exemple dans les sédiments déposés sur les fonds marins et on peut alors en étudier la structure.

Citons ici (figure 1) les coccolithes, sortes de capsules d'une dizaine de micromètres protégeant temporairement certaines espèces de microalgues. La même planche mentionne également l'hydroxyapatite, qui est le principal composant de la matrice inerte (inorganique) des os, et on peut aussi y admirer la structure sphérique du squelette d'une radiolaire, animal unicellulaire microscopique appartenant au zooplancton.

Toutes ces structures sélectionnées au cours de l'évolution ont des fonctions multiples : rôle de protection, de maintien, rôle aussi de facilitateur ou d'optimisation des échanges entre les individus concernés et leur milieu.

Deux exemples simples permettent d'illustrer les structures observées dans la nature et les processus qui les génèrent, processus combinant des phénomènes d'auto-assemblage, puis de minéralisation pour construire, à température ambiante, des matériaux hybrides. Il s'agit du cuticule des crabes et de la frustule des diatomées (figure 2). Nous allons voir quelles leçons il est possible de tirer de la compréhension de ces systèmes, et comment on peut les extrapoler pour créer des matériaux nouveaux.

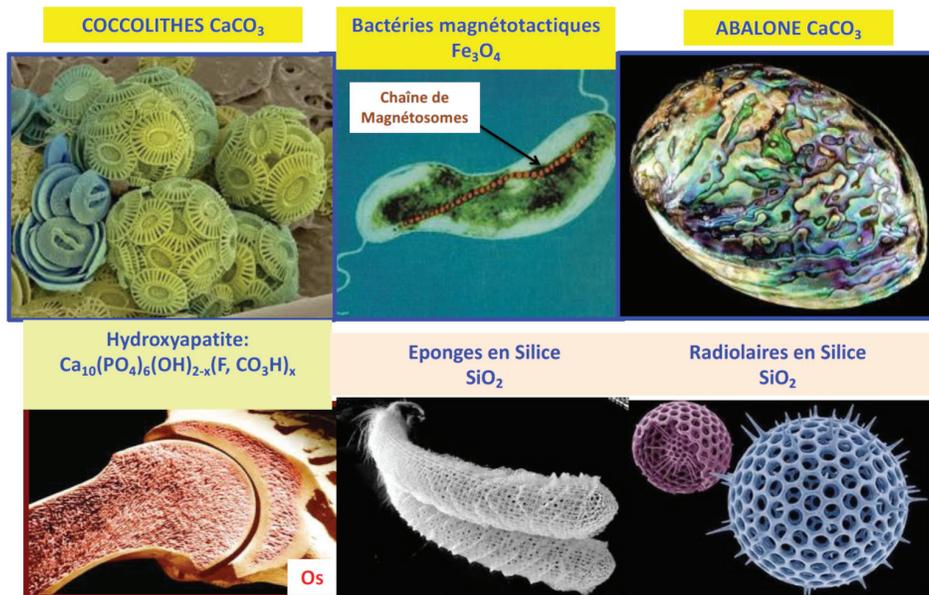


Figure 1. Ces matériaux hybrides qui fascinent les chimistes

2. La cuticule du crabe

L'exemple de la structure de la cuticule du crabe étudié par Yves Bouligand et MM Giraud Guille [1] permet de comprendre les processus en œuvre dans la construction et le renouvellement de ces matériaux, processus qui deviennent une source d'inspiration pour le chimiste des matériaux.

Structure des Cuticules des Crabes



Structure des frustules des Diatomées

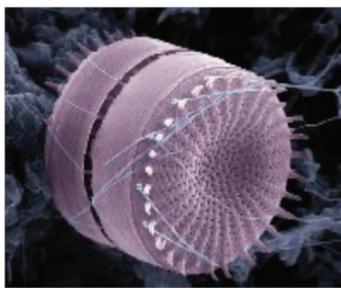


Figure 2. Cuticule du crabe et frustule des diatomées

2.1 Composants de base et processus de construction

La cuticule ou carapace du crabe est constituée d'un petit nombre de composants savoir 1) du carbonate de calcium (CaCO_3) qui sédimenté ensuite sur les fonds marins, formera la craie ; 2) de la chitine (un bio-polymère de la classe des glucides) et quelques protéines. La structure de la chitine est à l'origine d'un *processus d'auto-assemblage* (figure 3): les molécules élémentaires de chitine s'associent en se couplant par leurs extrémités pour former de longues *unités cristallines* de diamètres de l'ordre de 1 à 2 nanomètres. Ces chaînes se réassemblent entre elles en incorporant les protéines pour former des *microfibres* de diamètres de l'ordre de 5 à 10 nanomètres, et ces microfibres se réassemblent à leur tour pour former des *tiges* de diamètres de l'ordre de la centaine de nanomètres.

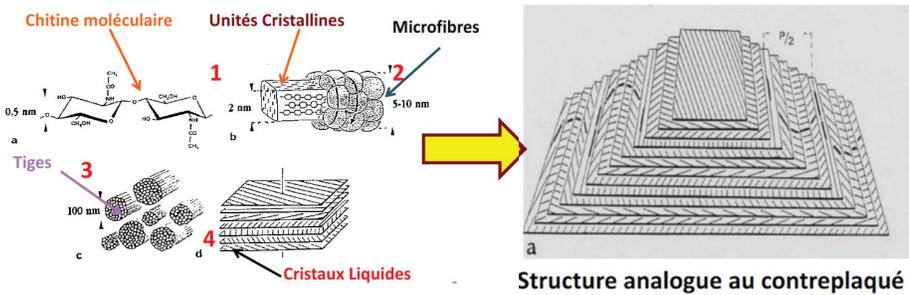


Figure 3. Assemblage hiérarchique, vers une structure analogue au contreplaqué

Intervient alors une loi connue depuis 1939, appelée modèle d’Onsager, issue de la physique statistique : des objets fortement anisotropes, tels que des tubes dont la longueur dépasse significativement le diamètre (mais aussi des objets présentant d’autres asymétries, telles la chiralité), ne se disposent pas de manière aléatoire dans leur milieu dès lors que leur concentration dépasse un certain seuil. Ce principe, qui s’applique notamment aux molécules anisotropes, est à la base des cristaux liquides lyotropes.

Dans le cas de la carapace du crabe, cette organisation non-aléatoire se manifeste par un empilement de couches à l’intérieur desquelles l’orientation des tiges de chitine qui les composent forment des structures en arceaux (empilements analogues à des cristaux

*Lars Onsager -1903-1976- est un physico-chimiste américain d’origine norvégienne ; il a obtenu le prix Nobel de Chimie en 1968. Ses travaux ont notamment porté sur la thermodynamique des systèmes irréversibles, et plus largement sur la physique statistique.

†Une photographie de Yann Arthus Bertrand illustre comment des objets anisotropes – en l’occurrence des grumes – peuvent s’assembler spontanément un peu comme dans un cristal liquide. Le modèle d’Onsager est en fait très général.

liquides cholestériques dont la structure composite ressemble à celle d'un contreplaqué, Modèle Yves Bouligand [1]). Les interstices de ces empilements sont comblés par le carbonate de calcium (la craie), qui donne ainsi à l'ensemble sa rigidité. Cet agencement apparaît clairement dans des coupes obliques observées par microscopie électronique après déminéralisation, c.-à d. après que la craie interstitielle a été dissoute par un acide.

2.2 Chimie douce, auto-assemblage et approche ascendante

Ces matériaux sont, pour résumer, élaborés selon un processus de synthèse « ascendante », de l'échelle microscopique à l'échelle macroscopique, et à *température ambiante*, c.-à-d. par chimie « douce ». Or depuis plusieurs années, en chimie minérale douce, on sait mettre en œuvre de telles approches ascendantes pour former, via des réactions de polymérisation, des structures d'échelle croissante ; les méthodes de la chimie et de la physique permettent de contrôler la taille des objets et de s'arrêter à un certain niveau : on peut obtenir des objets nanométriques, ou bien des gènes, ou des monolithes, selon les conditions choisies pour le procédé. C'est une chimie très flexible, et comme elle est réalisée à température ambiante, elle est compatible avec la présence de molécules biologiques et organiques : c'est l'un des intérêts de la chimie « douce ». Il est ainsi possible de modifier les molécules de départ, (monomères), pour y greffer des fonctions organiques ou biologiques : on obtient ainsi des solides hybrides bio-minéraux.

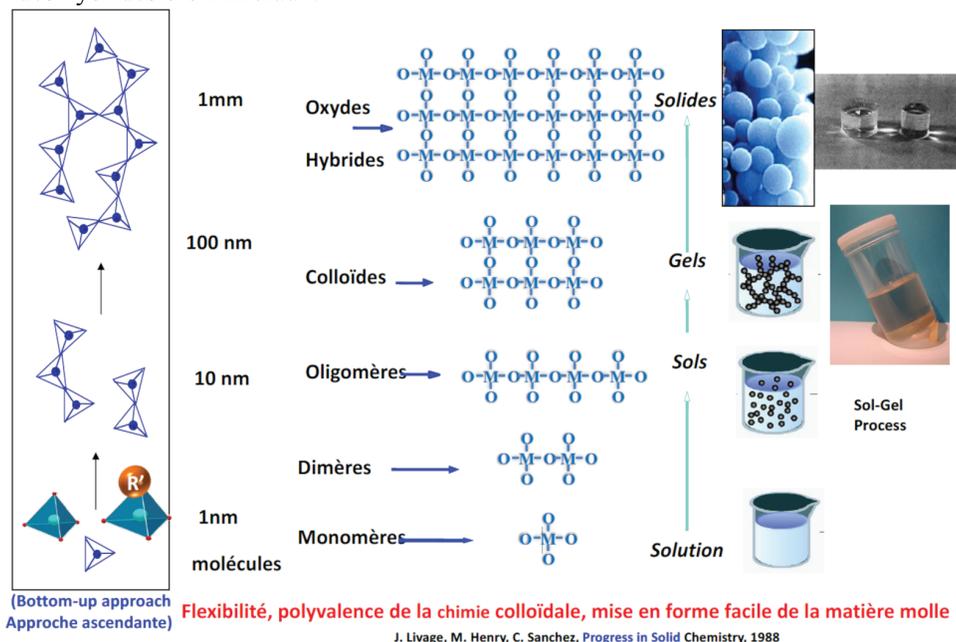


Figure 4. Approches ascendantes en chimie minérale « douce »

3. De la cuticule du crabe aux matériaux mésoporeux

Pour en revenir à la cuticule du crabe, examinons les méthodes permettant d'imiter son processus d'élaboration, en adaptant les concentrations pour susciter la formation d'objets anisotropes cylindriques, qui s'assemblent ensuite à la manière du cristal liquide, ces assemblages servant ensuite de gabarit dans lequel on peut injecter du minéral pour obtenir un composite.

3.1 Savons et autres molécules tensio-actives

Les molécules les plus simples qui s'auto-assemblent sont typiquement les molécules de savon et plus généralement toutes les molécules de tensio-actifs, par exemple toutes les molécules amphiphiles, les blocs polymères amphiphiles.

Une molécule amphiphile est composée d'une chaîne lipidique hydrophobe et d'une tête hydrophile. Pour des raisons de thermodynamique, ces systèmes s'assemblent, en formant des *micelles*, comme dans l'action des détergents ; dans les micelles, ces assemblages forment des surfaces enfermant un milieu intérieur séparé du solvant. Selon la nature du solvant, la température, et la concentration qui joue un rôle important, les structures spatiales ainsi formées peuvent être sphériques, cylindriques ou encore lamellaires, et se juxtaposer de différentes manières si bien que peuvent se constituer par exemple des associations de micelles cylindriques s'auto-organisant par le mécanisme thermodynamique d'Onsager [2]. De telles organisations spatiales servent alors de « moules », de « gabarits supramoléculaires » qui vont guider une minéralisation et permettre de construire des matériaux poreux de structures mésoscopiques variées.

3.2 Schéma général des procédés

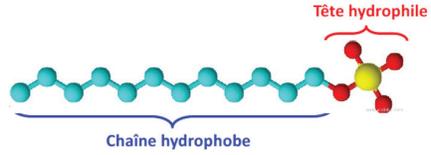
Le principe est de coupler la chimie du savon avec la chimie douce décrite ci-dessus. Il se produit alors des processus d'auto-assemblage coopératifs donnant lieu à la formation de micelles, dont la forme est gérée à l'aide de méthodes de physico-chimie adaptées. La partie hydrophile des "précurseurs" -l'un des constituants à assembler- se colle sur la partie hydrophile du savon : les précurseurs se disposent ainsi sur la surface des micelles, et comme ils sont réactifs, ils se poly-condensent les uns les autres pour former une structure fermée relativement étanche. A l'intérieur de cette structure se trouvent les micelles, le savon, que l'on élimine par lavage.

Les micelles et gabarits supramoléculaires ont des tailles de l'ordre de 2 à 50 nanomètres. Après leur élimination, les structures approximativement périodiques obtenues relèvent donc du domaine mésoscopique, celui des mésomatériaux, des mésoporeux. Leur périodicité se révèle par la réponse au niveau de la diffraction des rayons X, ainsi qu'au niveau de la microscopie.

Cristaux Liquides Lyotropes : du savon dans l'eau

Tensioactifs = Molécules amphiphiles

- Une partie hydrophobe (chaîne)
- Une partie hydrophile (tête)



La forme des agrégats micellaires dépend de la géométrie et de la concentration du tensioactif.

Paramètre géométrique : $g = V/a_0 \cdot h$

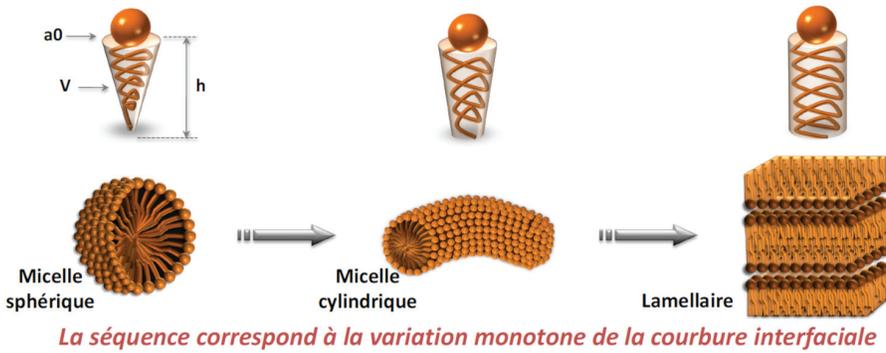


Figure 5. Micelles : formation et structures

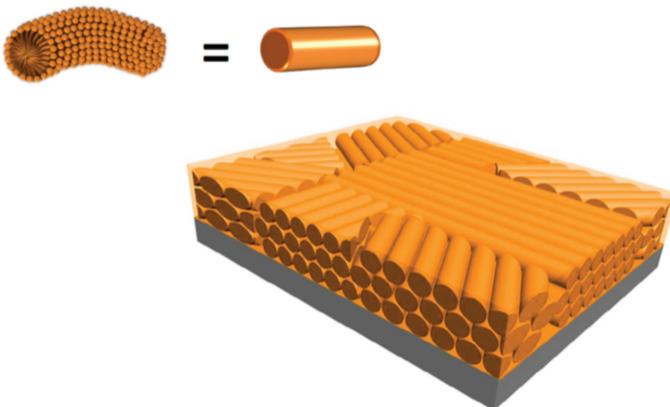


Figure 6. Des précurseurs et du solvant au produit final [4][5]

Les conditions relativement douces de cet ensemble de procédés permettent, si l'on choisit les bons précurseurs, d'aboutir à des mésopores ayant les fonctionnalités souhaitées selon la propriété ciblée.

A titre d'illustration, ces approches de chimie douce permettent de construire des structures comparables aux structures de pores hexagonaux fabriquées par les abeilles (figure 6). Structures en silice-alumine, totalement minérales, à une échelle entre 2 et 50 nanomètres selon le tensio-actif choisi, typiquement dans l'échelle mésoscopique.

La minéralisation peut être faite avec d'autres éléments du tableau périodique. Ainsi, au lieu de la silice, peut-on utiliser de l'oxyde de titane pour faire des systèmes photocatalyseurs, ayant des propriétés optiques et catalytiques ; on peut aussi utiliser du carbone, faire des céramiques, ou bien des hybrides. Les applications sont multiples : optique, magnétique, capteurs, actuateurs, tout ce qui relève de la catalyse : les piles à combustibles, les matériaux thermoélectriques, les batteries, les super-capacités, les vecteurs thérapeutiques. Ce qui est exploité dans ces matériaux, c'est leur très grande réactivité, conséquence de la très grande surface de leur interface avec l'environnement.

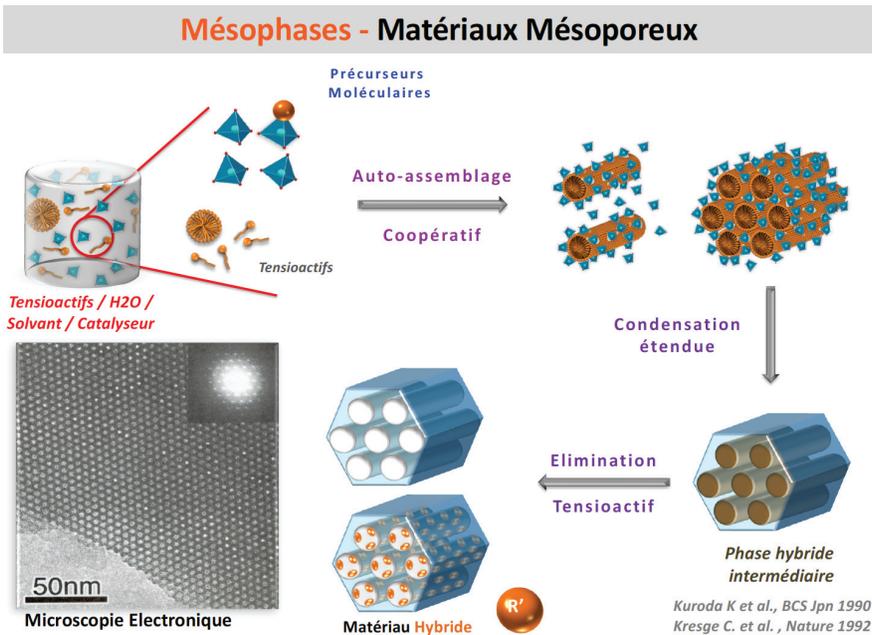


Figure 7. Des micelles aux gabarits avant minéralisation : organisation de micelles cylindriques en phases hexagonales de cristaux liquides. Ces mésophases organiques servent de moules ou « gabarits » supramoléculaires dans lesquels la minéralisation aura lieu.

3.3 Deux exemples de réalisation

Le premier exemple concerne la fabrication de capteurs sensibles à une molécule donnée, par exemple un contaminant. Il s'agit ici d'un film mésoporeux, construit selon la méthode décrite ci-dessus, dont un des monomères est doté d'une fonction de reconnaissance via une molécule aromatique (figure 8). La réponse optique en fluorescence de cette molécule est très faible, mais en présence de BF_3 , un gaz toxique utilisé en gravure micro-électronique, elle forme un complexe fortement luminescent. La surface du matériau assure à sa fonction de reconnaissance une très grande sensibilité.

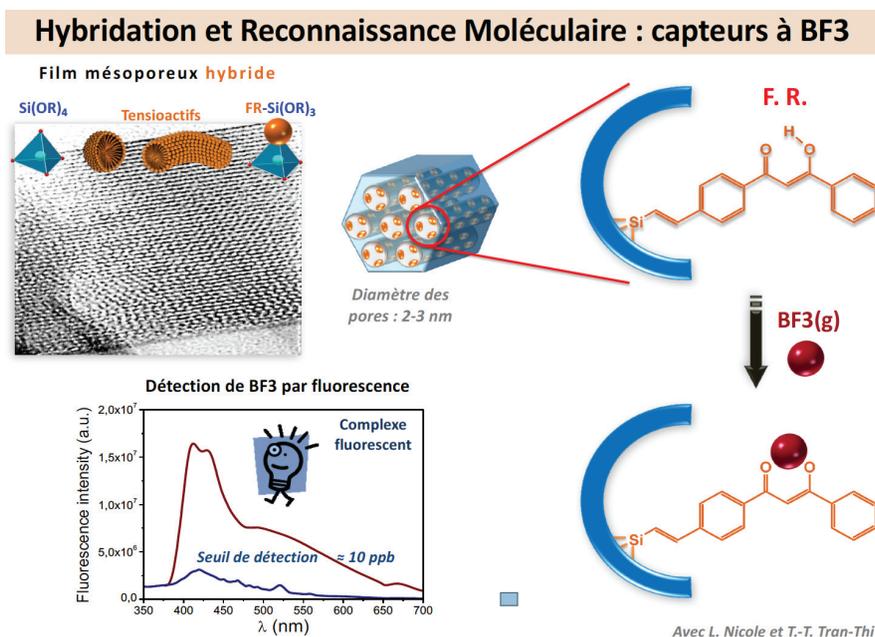


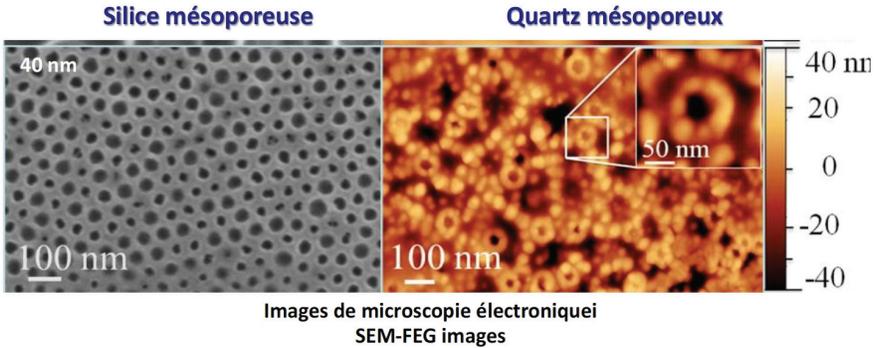
Figure 8. Matériau mésoporeux avec fonction de reconnaissance moléculaire : capteurs à BF_3 [6]

Le deuxième exemple concerne la fabrication de matériaux piezoélectriques de grande sensibilité, donc avec des applications variées au sein de capteurs (effet piezoélectrique direct, d'une contrainte mécanique à la génération d'un champ électrique) ou d'actionneurs (effet piezoélectrique inverse).

On part d'une structure mésoporeuse de silice, qui, via un chauffage contrôlé jouant sur des relations d'épitaxie, se transforme en quartz mésoporeux (figure 9), donc un quartz organisé

de très haute surface : ce quartz est piézoélectrique, avec une très grande sensibilité, tous les pores étant à l'échelle mésoscopique.

Film minces mésoporeux de quartz => grande surface



Quartz mésoporeux Piézoélectrique
résonateurs piézoélectriques, capteurs de pression ou d'accélération, microgénérateurs, oscillateurs, microélectromécanique, ...

A. Carretero-Genevriér, M. Gich, L. Picas, J. Gazquez, G. L. Drisko, J. Rodríguez-Carvajal, C. Boissière, D. Grosso, C. Sanchez, Science, 340, 827, 2013.

Figure 9. Un quartz mésoporeux et ses applications [7]

4. Chrysophycées et diatomées : vers des porosités multi-échelles

La nature utilise de la chimie douce avec des précurseurs moléculaires compatibles et des gabarits multiples pour générer des matériaux présentant simultanément différents niveaux de porosité. Il en est ainsi des chrysophycées et des diatomées (figure 10). Ce sont des algues phytoplanctoniques: protégées par une coque en silice très esthétique. Si on considère la coque de silice d'une diatomée, on observe des pores à l'échelle du micron, qui eux-mêmes sont des ensembles de pores encore plus petits, de l'ordre de la centaine de nanomètres. L'environnement de silice de ces pores est constitué de toutes petites billes, de l'ordre de 10 nanomètres, ce qui implique une nouvelle porosité encore plus fine créée par les interstices entre ces billes. C'est donc un matériau à structure hiérarchique. On sait

* Les radiolaires, illustrées également dans la figure 10, forment des structures du même type. Ce sont également des êtres unicellulaires, mais appartenant au zooplancton.

que le précurseur qui permet de former ces coques de diatomées, ces frustules, est l'acide silicique, que l'on utilise en chimie douce. Des matériaux biologiques (biomolécules) différents s'auto-assemblent pour créer les gabarits de ces différentes tailles de pores : polyamines et silafines pour les plus petites, et pour les plus grandes, des agrégats complexes de polyamines et de silacidines.

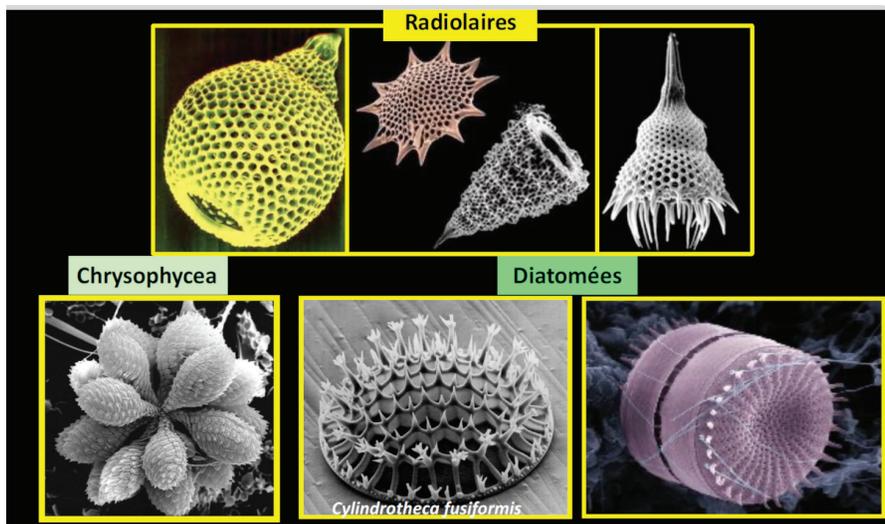


Figure 10. Structures hiérarchiques des coques protectrices des algues phytoplanctoniques (nanocomposites hybrides à base de Silice SiO_2)

4.1 Une diatomée synthétique

La cascade des processus semble contrôlée par le génome de l'algue, mais la question fait toujours l'objet de recherches. Nos connaissances sur ces processus sont en effet encore limitées et on est encore loin de parvenir à les imiter dans toute leur complexité. Une équipe chinoise a cependant réussi à faire une « diatomée de synthèse ». En jouant sur la taille des gabarits et sur les processus de minéralisation, elle a obtenu des systèmes comportant des pores de différentes tailles. Si on compare (figure 11) la coque d'une diatomée avec le système synthétique créé par cette équipe, on voit que l'on obtient de manière comparable un système poreux multi-échelles en combinant les gabarits.

4.2 Synthèse de nano-réservoirs poreux : « nano-hochets » or-silice

Les travaux dans ce domaine visent la fabrication de vecteurs d'analyse (dans le domaine médical) et/ou directement thérapeutiques. Ces vecteurs sont, en l'occurrence, des objets sphériques, creux mais dont la coque est régulièrement et densément percée de canaux

transverses, permettant par exemple une libération contrôlée d'un fluide interne. Cette fabrication exige bien deux types de gabarits, l'un pour calibrer le volume interne de l'objet, l'autre pour calibrer les canaux transverses.

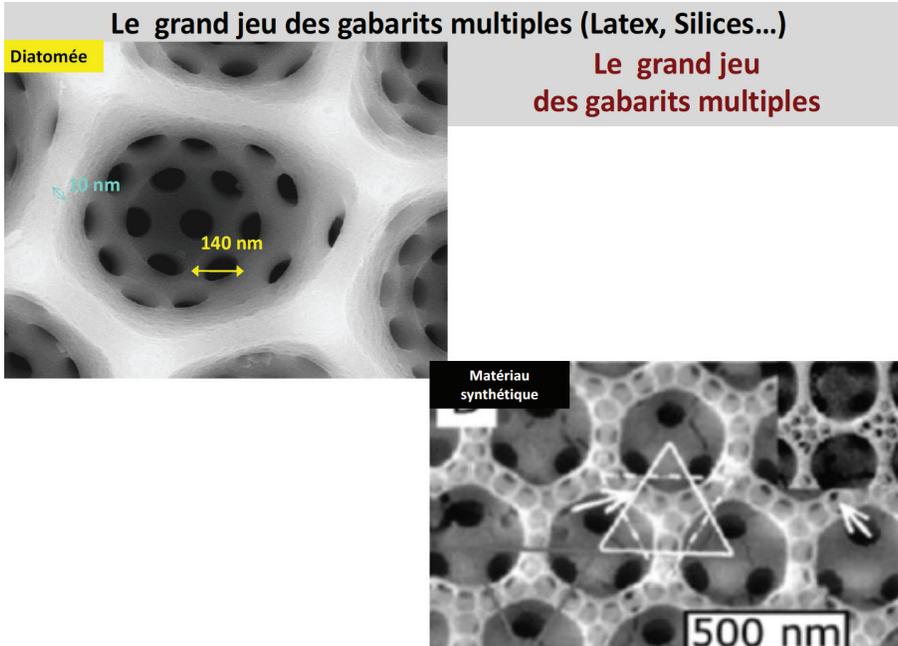


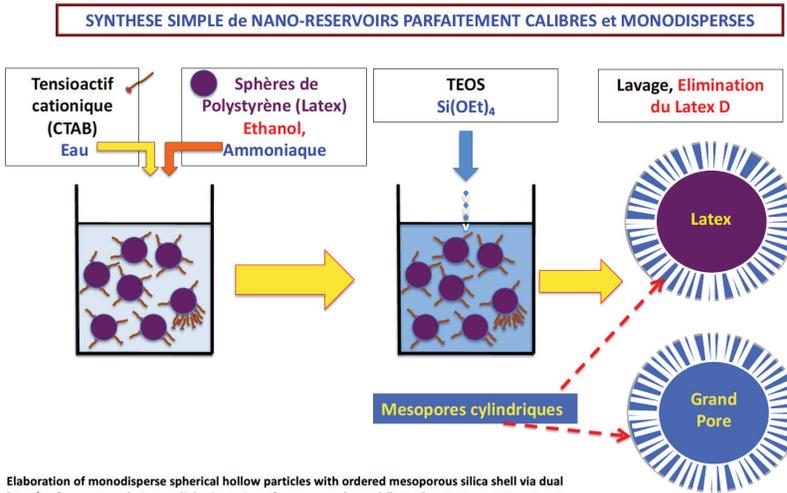
Figure 11. Une « diatomée synthétique [8]

Pour le premier type de gabarit, on utilise des petites sphères qui sont des billes de latex, dont on sait contrôler la taille, et pour le second, un savon. Les molécules de savon s'auto-assemblent en fixant leur tête sur la surface de la bille et on minéralise simultanément le système ainsi créé avec de la silice (figure 12). On obtient ainsi, tout autour de la bille de latex, un ensemble de méso-pores issus de l'auto-assemblage des molécules de savon et de la minéralisation. Après lavage et élimination du latex, reste un objet avec un grand pore - de l'ordre de quelques centaines de nanomètres, calibrable en fonction de la taille de la bille de latex-, et une couronne de méso-pores, à l'échelle de 2 à 3 nanomètres, sur la périphérie. Cet objet présente une très grande surface ; il peut servir de vecteur thérapeutique, parce qu'on peut charger cette surface de grandes quantités de molécules d'intérêt pharmaceutique, de l'ordre de 25 à 30% en masse.

Dans une telle structure, notre équipe du Collège de France, avec une équipe du Collège impérial de Londres, avons aussi inséré à l'intérieur des canaux mésoporeux par des procédés de chimie douce, des toutes petites nanoparticules d'or (2nm, figure 13). Dans le cadre de tests sur des animaux, ces structures chargées d'or ont été injectées dans une tumeur, avec comme résultat des images de fluorescence en infra-rouge, du fait que l'or, à

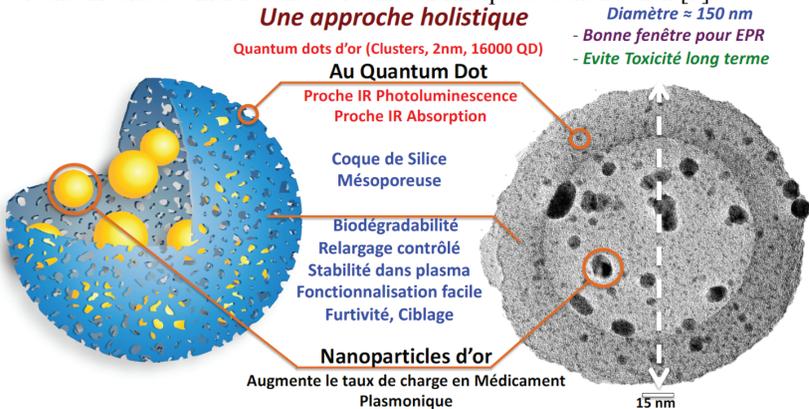
ces très petites tailles, fluoresce dans la fenêtre de transparence des tissus biologiques. Comme l'or est aussi magnétique à cette échelle, il est également possible d'exploiter un contraste en RMN. On peut donc faire de l'IRM avec ce type de structure composite poreuse, qui peut parallèlement être chargée en molécules anti-cancéreuses.

"Nano-Hochets" Or-Silice : NANO-VECTEURS MULTI-TÂCHES



Elaboration of monodisperse spherical hollow particles with ordered mesoporous silica shell via dual latex/surfactant templating: radial orientation of mesopore channels"- H. Blas, M. Save, P. Pasetto, C. Boissière, C. Sanchez, B. Charleux - Langmuir 2006, 24, 13132

Figure 12. « Nano-Hochets » multi tâches Or-Silice. Principe de construction [9]



Imperial College London, Collège de France, University College London, Louisiana State University

Mathew Hembury, Ciro Chiappini, Sergio Bertazzo, Tammy Kalber, Glenna L. Drisko, Ollie Ogunlade, Simon Walker-Samuel, Katla Sai Krishna, Coline Jumeaux, Challa S.S.R Kumar, Alexandra Porter, Mark Lythgoe, Cédric Boissière, Clément Sanchez, Molly M. Stevens, **PNAS 2015**

Figure 13. Propriétés et utilisation des nano-hochets : triple imagerie, thérapie photothermique, relargage de produits actifs [10]

On dispose donc d'un système à la fois luminescent, magnétique, utilisable en hyperthermie, et dont la surface de très grande dimension peut être chargée en molécules médicamenteuses. Il permet pour résumer de faire des lectures optiques, magnétiques, d'hyperthermie optique, et d'agir en vecteur thérapeutique de principes actifs.

5. Un champ de techniques et d'applications bien ouvert

La chimie douce est une chimie des solutions, qui ressemble à une chimie des polymères. Elle permet donc a priori toutes les applications de cette dernière, mises en œuvre avec les matériaux dont nous avons parlé et pendant leur processus de formation : aérosols, dépôt de films, gels, fibres, extrusion, impression 3D, moulage... Cela ouvre un large éventail de possibilités, parmi lesquelles nous allons détailler l'exemple du couplage de la chimie douce avec les procédés aérosols.

5.1 Procédés aérosols + Chimie douce + Gabarits organiques

Les ingrédients d'une composition de chimie douce sont injectés (figure 14) par une ou plusieurs buses dans un four sous forme de gouttelettes. Le temps de séjour des gouttelettes dans le four est très court, ce qui fait que la température de ces gouttelettes ne dépasse pas la température d'ébullition d'une solution eau-alcool et rend ces systèmes compatibles avec le monde organique et le monde biologique. Cela permet d'obtenir des produits de structures très diverses, continues ou discontinues, en lignes, en films ou encore des systèmes particuliers.

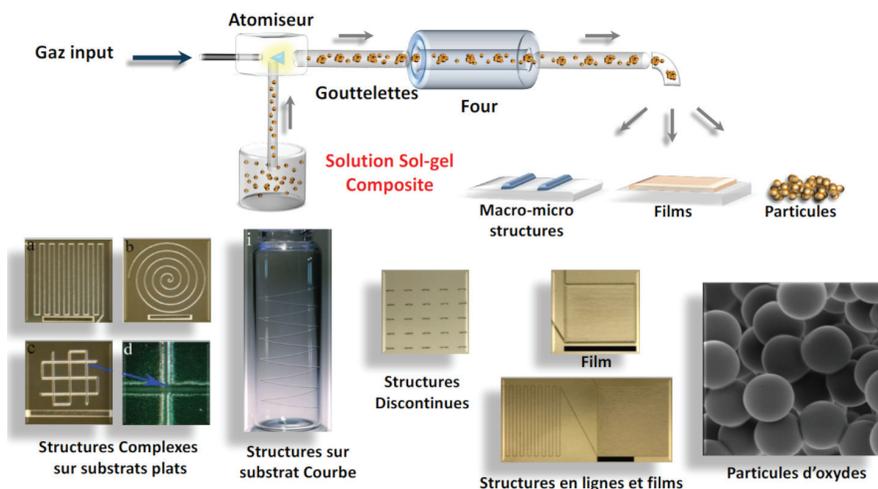
Les précurseurs utilisés (savons, latex, différents types de gabarits) sont réactifs pour la chimie douce. Le cocktail ainsi formé est projeté en aérosol. En contrôlant la chimie et la physicochimie du procédé on obtient des matériaux dont l'architecture peut être complexe, qui ne sont pas nécessairement fonctionnels mais peuvent avoir une certaine esthétique (figure 16) [14]. Donnons quelques exemples des réalisations de notre équipe. Nous avons beaucoup travaillé sur les aspects énergie, catalyse et vecteurs thérapeutiques, avec une quinzaine de publications et une vingtaine de brevets.

5.2 Une structure en éponge pour l'électrolyse de l'eau

La figure 15 présente une particule poreuse mésoscopique réalisée par aérosol. La structure de sa porosité submicronique permet une accessibilité complète à toutes les parties de l'objet. Si les parois sont réactives pour la catalyse, l'accessibilité totale de toute la surface en fera une particule d'une grande réactivité.

Au-delà d'une simple particule, mais avec les mêmes propriétés, Marco Faustini et Jennifer Perron ont réalisé dans notre laboratoire une structure en éponge obtenue par aérosol, non plus en silice mais à base d'iridium, hiérarchiquement structurée ultra poreuse, s'avérant

être un catalyseur très efficace pour l'électrolyse de l'eau, avec des membranes échangeuses de protons (figure 16). Et on peut pallier le coût élevé de l'iridium en utilisant un composite d'iridium et d'un matériau moins coûteux.



D. Debecker, S. Le Bras, C. Boissière, A. Chaumonnot, C. Sanchez, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47,4112

C. Boissière, D. Grosso, A. Chaumonnot, L. Nicole, C. Sanchez, *Adv. Func. Mater.* **23**,5 pages 599–623, **2011**

J. B. Pang, J. N. Stuecker, Y. B. Jiang, A. J. Bhakta, E. D. Branson, P. Li, J. Cesarano, D. Sutton, P. Calvert, C. J. Brinker, *Small* **2008**,4, 982.

Figure 14. Procédés aérosols : une grande diversité de produits finaux [11,12, 13]

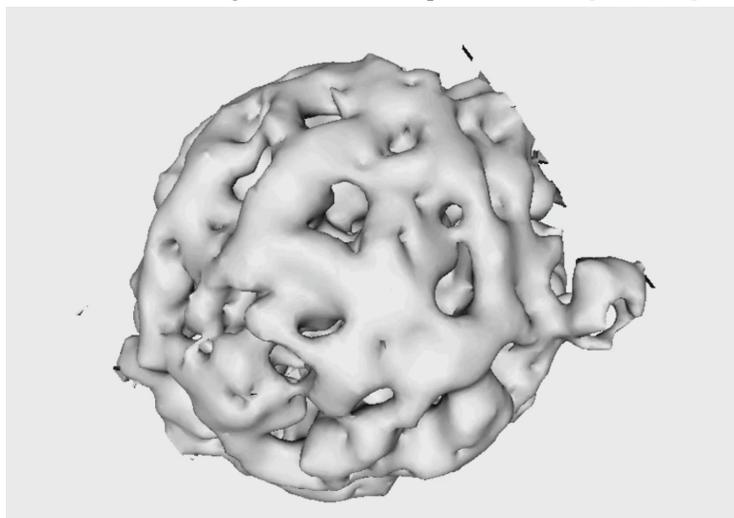


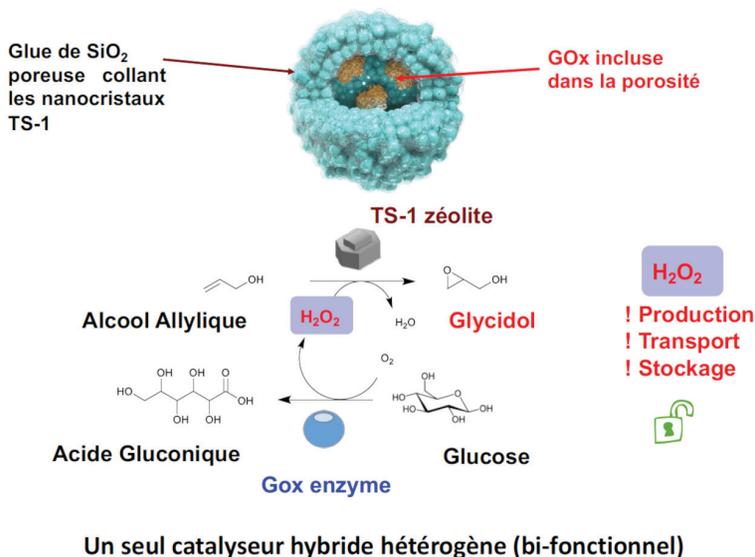
Figure 15. Une particule réalisée par aérosol, avec accessibilité complète à sa surface [15]



Figure 16. Une structure en éponge à base d'iridium, catalyseur de l'électrolyse de l'eau [14]

5.3 Un matériau permettant une catalyse « en cascade »

Dans le travail mené en collaboration avec un collègue de l'Université de Louvain la Neuve, Damien Debecker, il s'agissait de réaliser un matériau qui permette une catalyse en cascade. Cascade associant un catalyseur biologique - typiquement une enzyme, ici la glucose oxydase - et un catalyseur chimique classique. Les deux catalyses peuvent être optimisées séparément, mais ici elles sont combinées [16]. Le matériau de base est un nanocristal d'une zéolite (TS-1) (un silicate de titane très efficace pour la réaction d'époxydation), combiné avec la glucose oxydase (GOx). Ont été créées des structures sphériques creuses en grains de zéolite percées de pores, pores qui permettent de charger l'enzyme au centre des sphères. Sont ainsi associées les propriétés de catalyse chimique de la zéolite avec les propriétés de catalyse enzymatique de la glucose oxydase. Cette dernière transforme le glucose en acide gluconique, en produisant au passage de l'eau oxygénée, laquelle est utilisée comme réactif pour transformer l'alcool allylique en glycidol grâce à la catalyse zéolitique (Figure 17). Ce procédé en cascade évite de fournir de l'extérieur de l'eau oxygénée pour la production du glycidol : de ce fait il évite les coûts et dangers de la production, du transport et du stockage de l'eau oxygénée.



V. Smeets, W. Baaziz, O. Ersen, E.M. Gaigneaux, C. Boissière, Clément Sanchez, Damien P. Debecker, Chemical Science, 2020, DOI: 10.1039/C9SC04615A

Figure 17. Un procédé chimio-enzymatique écologique [16]

5.4 Un matériau mésoporeux pour le stockage du mâchefer

Nos sociétés produisent beaucoup de déchets industriels ou ménagers. En France, les ordures ménagères représentent 9 millions de tonnes en 2019, en Chine, plus de 100 millions de tonnes.

La plupart des traitements reposent sur l'incinération. Or, 1 tonne d'ordures ménagères incinérées produit 350 kg de mâchefer. Le mâchefer s'accumule en collines dans le paysage français.

Nous avons cherché une stratégie pour réutiliser ces mâchefers. Nous avons commencé par travailler en chimie des solutions pour le dissoudre dans l'eau. Ce mâchefer est ensuite combiné avec une source de silice peu coûteuse et avec un savon, de sorte que via un aérosol, les grains de mâchefer sont emprisonnés dans des matériaux mésoporeux (figure 19).

Lorsqu'on teste la propriété de ces adsorbants mésoporeux, qui peuvent contenir 50 à 65 % de leur masse en mâchefer inutilisable par ailleurs, on constate qu'ils présentent des performances comparables aux filtres à charbon qui sont actuellement utilisés en sortie des incinérateurs. C'est un exemple d'économie circulaire développée au laboratoire, avec des brevets, et un article soumis pour publication.



Figure 18. Ordures ménagères : les besoins de stockage à la sortie des incinérateurs

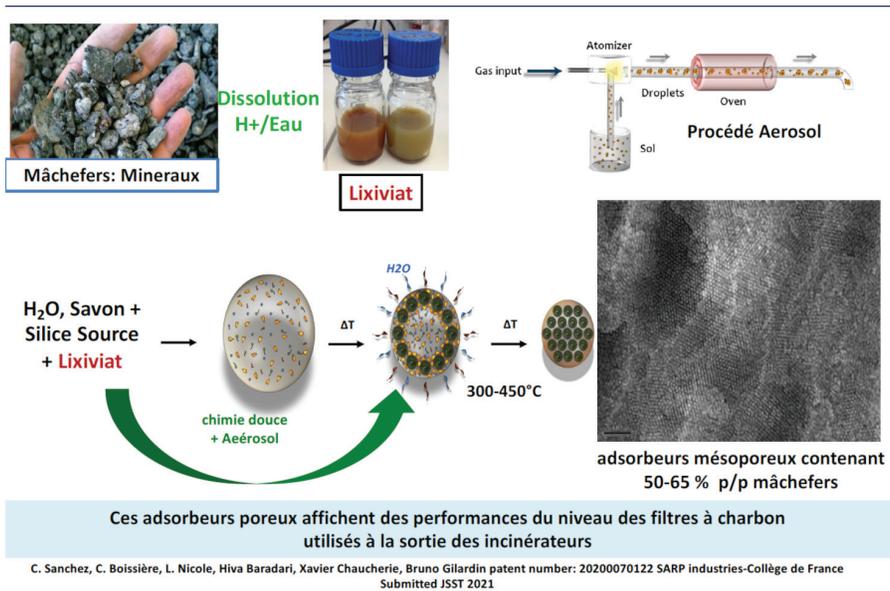


Figure 19. Procédé de production d'adsorbents mésoporeux pour le stockage du Mâchefer [17]

6. En conclusion

Les matériaux poreux multi-échelles sont un très bel exemple de matériaux dont le mode de construction est bio-inspiré. Dans la plupart des matériaux poreux le contrôle de l'échelle mésoscopique est très important [18]. Ces matériaux fonctionnels inorganiques ou hybrides (au sens organique-inorganique ou inorganique-biologique) trouvent aujourd'hui des applications dans des domaines aussi variés que ceux de l'optique, du magnétisme, des capteurs et actuateurs, la catalyse, la photocatalyse, la biocatalyse, les piles à combustibles, les batteries, les matériaux thermo-électriques, les supercondensateurs, les vecteurs thérapeutiques... [18-25].

Cependant cet ensemble de propriétés intéressantes associé aux matériaux conçus par l'homme doit être analysé avec plus de modération. En effet, les matériaux ordinaires élaborés par l'homme vieillissent, leurs propriétés se dégradent avec le temps, certains s'oxydent et d'autres se décomposent ou se désintègrent. Un « matériau idéal » aurait des propriétés d'auto-diagnostic, d'auto-entretien et même d'auto-réparation. Il serait aussi capable de s'autodétruire ou de se dégrader lui-même, et de ne laisser aucune trace incongrue de son existence éphémère. Cependant, avant de le faire, et pour compléter sa liste de propriétés, il aurait dû s'auto-répliquer - ou produire une version améliorée de lui-même grâce à un processus d'apprentissage interne et de régulation. Avec des capteurs, des actionneurs et des processeurs, les matériaux du vivant sont complètement intégrés et autonomes. Le matériau idéal doit donc non seulement intégrer de nombreuses fonctions, mais aussi faire preuve d'autonomie et d'une certaine forme d'intelligence [26, 28]. Il reste aux chimistes à savoir construire ces nouveaux matériaux intelligents en leur procurant un certain degré d'homéostasie et si possible, dans une échelle de temps acceptable. Cependant, l'ingéniosité de la nature ne doit pas nous aveugler au point de ne pas être capable de développer notre propre créativité. D'une manière plus générale, le thème « biomimétisme ou bio-inspiration et matériaux » se trouve à la jonction entre les biotechnologies et les matériaux. Il est de première importance car la science des matériaux, la biologie et l'informatique et leurs interfaces doivent être développées par tout pays désireux d'être dans le peloton de tête des pays développés et à fonctionnement durable. La nécessité d'entreprendre ou de renforcer des actions interdisciplinaires entre les biologistes et les spécialistes habituels de la science des matériaux (chimistes, physiciens, ingénieurs) semble évidente si l'on veut promouvoir, ce domaine de recherche. De même, des groupes de réflexion plus larges incluant aussi anthropologues, sociologues, philosophes, informaticiens, artistes, mathématiciens, architectes... doivent permettre de mieux faire émerger de nouveaux concepts et règles en meilleure harmonie avec la nature [27, 29]. Il convient donc de se préparer dès aujourd'hui à affronter les grands défis qui s'imposent dans ce domaine. En particulier la mise en place d'un programme de formation pour chercheurs et universitaires soutenu pendant plusieurs années, qui aurait pour vocation de fédérer les différents acteurs concernés autour d'objectifs mobilisateurs et la définition de filières d'enseignement assurant une formation de base réellement pluridisciplinaire aux

acteurs du domaine me semblent indispensables. Cette approche pourrait implicitement se situer hors du champ des sciences exactes pour beaucoup d'esprits que rebute la complexité. Une révolution des mentalités à cet égard est nécessaire et seul des approches systémiques et intégratives seront capables de créer les ruptures conceptuelles nécessaires à notre évolution en harmonie avec la nature [29].

Références

- [1] Spatial Organization of Collagen Fibrils in Skeletal Tissues: Analogies with Liquid Crystals, Y. Bouligand, MM Giraud-Guille, "Biology of Invertebrate and Lower Vertebrate, NATO ASI Series book series (NSSA, volume 93), 985, p 115-134.
- [2] The Effects of Shape on the Interaction of Colloidal Particles. L. Onsager, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1949, v. 51, p. 627–659.
- [3] Sol-Gel Chemistry of Transition Metal Oxides., J. Livage, M. Henry, C. Sanchez, Progress in Solid Chemistry, 1988, 18 (4), 259-341.
- [4] The preparation of alkyltrimethylammonium-kanemite complexes and their conversion to microporous materials. Yanagisawa, T., Shimizu, T., Kuroda, K., & Kato, C. (1990). Bulletin of the Chemical Society of Japan, 63(4), 988-992.
- [5] Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism, C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli & J. S. Beck, Nature volume 359, pages 710–712 (1992).
- [6] Hybrid Mesostructured Thin Films Functionalized with DBM as New Selective Sensors of BF₃, Banet, P.; Legagneux, L.; Hesemann, P.; Moreau, J. J. E.; Nicole, L.; Quach, A.; Sanchez, C.; Tran-Thi, T. H., Sensors and Actuators B-Chemical 2008, 130 (1), 1-8.
- [7] Soft-Chemistry-Based Routes to Epitaxial alpha-Quartz Thin Films with Tunable Textures. Carretero-Genevri, A.; Gich, M.; Picas, L.; Gazquez, J.; Drisko, G. L.; Boissiere, C.; Grosso, D.; Rodriguez-Carvajal, J.; Sanchez, C., Science 2013, 340 (6134), 827-831.
- [8] Rapidly infrared-assisted cooperatively self-assembled highly ordered multiscale porous materials, Z Zheng, K Gao, Y Luo, D Li, Q Meng, Y. Wang, D. Zhang - Journal of the American Chemical Society, 2008, 130, 30.
- [9] Spherical Hollow Particles with Ordered Mesoporous Silica Shells via Dual Latex/Surfactant Templating: Radial Orientation of Mesopore Channels, Blas, H.; Save, M.; Pasetto, P.; Boissiere, C.; Sanchez, C.; Charleux, B., Elaboration of Monodisperse. Langmuir 2008, 24 (22), 13132-13137.
- [10] Gold-silica quantum rattles for multimodal imaging and therapy, M. Hembury, C. Chiappini, S. Bertazzo, T.L. Kalber, G. L. Drisko, O. Ogunlade, S. Walker-Samuel, K. S. Krishna, C. Jumeaux, P. Beard, C. Kumar, A. E. Porter, M. F. Lythgoe, C. Boissiere, C. Sanchez, M. M. Stevens,

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2015, 112 (7), 1959-1964.

[11] Boissiere, C.; Grosso, D.; Chaumonnot, A.; Nicole, L.; Sanchez, C., Aerosol Route to Functional Nanostructured Inorganic and Hybrid Porous Materials. *Advanced Materials* 2011, 23 (5), 599-623.

[12] Direct Aerosol Synthesis of Large-Pore Amorphous Mesostructured Aluminosilicates with Superior Acid-Catalytic Properties., Pega, S.; Boissiere, C.; Grosso, D.; Azais, T.; Chaumonnot, A.; Sanchez, C., *Angewandte Chemie-International Edition* 2009, 48 (15), 2784-2787.

[13] Debecker, D. P.; Le Bras, S.; Boissière, C.; Chaumonnot, A.; Sanchez, C., Aerosol processing: a wind of innovation in the field of advanced heterogeneous catalysts. *Chemical Society Reviews* 2018.

[14] a) Hierarchically Structured Ultraporous Iridium-Based Materials: A Novel Catalyst Architecture for Proton Exchange Membrane Water Electrolyzers, M. Faustini, M. Giraud, D. Jones, J. Rozière, M. Dupont, T. R. Porter, S. Nowak, C. Sanchez, J. Peron. *Advanced Energy Materials*, 2019, 9 (4), 1802136.

b) The origin of the high electrochemical activity of pseudo-amorphous iridium oxides, M Elmaalouf, M Odziomek, S Duran, M Gayrard, M Bahri, C Tard, A Zitolo, B Lassalle-Kaiser, J Piquemal, O Ersen, C Boissière, C Sanchez, M Giraud, M Faustini, J Peron, *Nature Communications*, 2021, 12 (1), 1-10.

[15] 3D-TEM characterization of nanometric objects, O. Ersen, C. Hirlimann, M. Drillon, J. Werckmann, F. Tihay, C. Pham-Huu, C. Crucifix, P. Schultz, *Solid State Sciences*, Volume 9, Issue 12, December 2007, Pages 1088-1098.

[16] Hollow zeolite microspheres as a nest for enzymes: a new route to hybrid heterogeneous catalysts for chemo-enzymatic cascade reactions, V. Smeets, W. Baaziz, O. Ersen, E. M. Gaigneaux, C. Boissière, C. Sanchez, D. P. Debecker.. *Chemical Sciences*, 2020, 11, 954-961.

[17] From waste incineration by-products to functional materials: a “Chimie douce” route to VOCs mineral adsorbents, A. Corbin, L. Guichaoua, H. Baradari, F. Guenneau, X. Chaucherie, B. Gilardin, T. Gosset, C. Boissière, L. Nicole, C. Sanchez, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 2022, 2-18, 1-12.

[18] Chemical Strategies to Design Textured Materials: From Microporous and Mesoporous Oxides to Nanonetworks and Hierarchical Structures

G. J. A. A. Soler-Illia, C. Sanchez, B. Lebeau and J. Patarin, *Chemical Reviews*, 102, 4093, (2002).

[19] Design, Synthesis, and Properties of Inorganic and Hybrid Thin Films having Periodically Organized Nanoporosity, C. Sanchez, C. Boissiere, D. Grosso, C. Laberty and L. Nicole, *Chemistry of Materials*, 20, 682, (2008).

- [20] Optical Properties of Hybrid Organic-Inorganic Materials and their Applications, S. Parola, B. Julián-López, L. D. Carlos, C. Sanchez, *Advanced Functional Materials* 26 (36), 6506-6544, (2016).
- [21] Hierarchically porous materials: synthesis strategies and structure design, X.Y. Yang, L.H. Chen, Y. Li, J.C. Rooke, C. Sanchez, B.L. Su, *Chemical Society Reviews* 46 (2), 481-558.
- [22] Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market, C. Sanchez, P. Belleville, M. Popall, L. Nicole, *Chemical Society Reviews* 2011, 40 (2), 696-753.
- [23] Applications of Hybrid Organic-Inorganic Nanocomposites, C. Sanchez, B. Julian, P. Belleville, M. Popall, *Journal of Materials Chemistry* 2005, 15 (35-36), 3559-3592.
- [24] Biomimetism and Bioinspiration as Tools for the Design of Innovative Materials and Systems, C. Sanchez, H. Arribart, M. M. G. Guille, *Nature Materials* 2005, 4 (4), 277-288.
- [25] Matériaux Hybrides Multifonctionnels : du Champ d'Investigation Pluridisciplinaire aux Applications, C. Sanchez, *Lettre de l'Académie des sciences*, 23, 10, (2008).
- [26] Chimie des Matériaux Hybrides, C. Sanchez, *Leçons inaugurales, Collège de France, Fayard*, (2012).
- [27] Recommandations, C. Sanchez, et al., dans "Biomimétisme et Matériaux", Coordinateur C. Sanchez, Arago 25, OFTA, Ed Tec et Doc, Paris, (2001).
- [28] Matériaux Inorganiques et Hybrides bio-inspirés, C. Sanchez, *Chimie et Nature, EDP Sciences, Collection : l'Actualité Chimique Livres*, 2012.
- [29] Sapiens : métamorphose ou extinction, Yves Le Floch'Sove, Alain Berthoz, Clément Sanchez, *Humensciences, Quoi De Neuf En Sciences ?* 23 Février 2022.

Seconde Partie

Quels niveaux mésoscopiques
en biologie ?



Seconde partie : Quels niveaux mésoscopiques en biologie ?

Si l'on considère les phénomènes d'intérêt biologique qui se produisent au niveau mésoscopique séparément de ceux qui se produisent dans la sphère physique (en entendant par ce terme tout ce qui se passe entre la dimension de la cosmologie et celle de la structure de la matière), la question se pose : en utilisant ce terme de mésoscopique, parle-t-on de la même chose ? Ou bien, en allant au fond du problème : y a-t-il une correspondance directe et en termes absolus possible entre la physique et la biologie ?

En principe, la réponse ne devrait être que positive. Mais se poser la question, et chercher la réponse à travers un examen détaillé des événements et des systèmes considérés comme agissant au niveau mésoscopique au sein du vivant, permet de clarifier de l'intérieur le sens donné à ce mot. Et en même temps, cela permet de réfléchir un peu sur les caractéristiques « spéciales » et « émergentes » des systèmes vivants. Existente-elles vraiment ?

A quel niveau donc se situe le vivant ? Pour essayer d'amener la question dans un cadre rationnel, il faut d'abord préciser quelques points.

Le vivant n'est pas seulement un organisme qui a les dimensions d'un éléphant, ou d'un arbre, ni les dimensions d'une des cellules de mon corps ou d'une bactérie ; le vivant est une structure moléculaire caractérisée par des propriétés précises et très élaborées. Est-ce qu'on peut définir le « vivant » ?

Une définition absolue de la Vie paraît impossible. On peut bien décrire le vivant, mais atteindre une définition rigoureuse est autre chose. La définition obtenue par Edward Trifonov : *« la vie est reproduction avec variations »* dérive de l'analyse structurale de 123 définitions publiées pendant plus d'un siècle en différents domaines. Cette définition en est le consensus, constitué par les mots les plus fréquemment récurrents. A savoir : on ne sait pas ce qu'est la vie, mais on sait ce qu'on en pense.

Cependant cette définition est trop large : on peut en effet y inclure galaxies, algorithmes, organismes de notre planète, et elle s'applique bien aussi au niveau moléculaire, aux acides nucléiques, par exemple. L'éléphant et toutes ses cellules vivent dans la dimension macroscopique et en respectent les lois. Mais en focalisant notre attention sur le contenu d'une cellule, n'importe laquelle (la similarité de leur organisation est étonnante et inattendue), on peut commencer à tracer des lignes de démarcation. Si on s'en tient à l'acception courante, selon laquelle le mésoscopique est le domaine de ce qui se passe entre 1 et 100 nanomètres, alors les processus cellulaires sont tous, ou presque tous, compris dans ce niveau dimensionnel. Un exemple : l'ADN est un polymère dont la complexité supérieure n'a pas de limite. Notre génome humain a plus de 4 milliards d'unités, les génomes de certaines plantes arrivent à 100 milliards. Mais l'unité de base qui le compose, dont la répétition variée constitue l'information génétique, à savoir le monomère nucléotide, est contenu dans un cube dont les côtés n'arrivent pas à mesurer 0.2 nanomètres. La question alors se justifie : « *un nucléotide est-il vivant, si on considère vivant l'ADN ? Et, si l'ADN n'est pas vivant, alors qu'est qu'on peut considérer comme vivant ?* » On se rend compte qu'on est en train de se poser des questions difficiles, où la rigueur logique s'affaiblit en suivant des préconcepts qui viennent de loin. Les mêmes problèmes se présentent si on considère les protéines, ou les membranes, ou les cycles des acides carboxyliques qui règlent la récolte et la transformation de l'énergie présente dans l'environnement. Mais la question de base devient en quelque sorte plus claire et directe : à quel niveau doit-on considérer le vivant ?

3,4 nanomètres est la longueur d'un tour d'hélice d'ADN, la structure formée par la succession de 10-11 nucléotides (selon la conformation de la macromolécule) qui se répète en formant ainsi son échafaudage. Un nucléotide « vit » donc dans un espace d'une fraction de nanomètre, bien en dessous de ce qu'on dirait mésoscopique. Et ses liaisons occupent un espace au moins 10 fois plus petit. La réponse n'est pas là. Où donc tracer une limite entre vivant et non-vivant ? Cette limite est-elle dans le domaine du mésoscopique ? Et surtout : dans quel cadre cette question est-elle une question sensée ?

Donc, si les structures vivantes occupent les premières couches du mésoscopique, et que celles-ci sont entre 1 et 100 nanomètres parce que c'est là qu'on trouve les structures de l'ADN et des protéines, sur quoi base-t-on cette convention ? Si, raisonnablement, l'on pose le niveau mésoscopique juste au dessus du désordre quantique, là où parait la direction du temps, là où les événements deviennent directionnels, ce niveau est-il le bon endroit où aller chercher la vie ? Si au contraire ce niveau mésoscopique est localisé au niveau de la structure de l'atome, alors il est clair que ce n'est pas là que l'on peut séparer le vivant du non-vivant.

Revenons à l'analyse du concept de « vivant ». Les acides nucléiques sont caractérisés par des propriétés chimiques, structurales, topologiques très riches. Mais ces propriétés sont a

priori limitées : ce sont les propriétés d'une classe de molécules spécifiques. Les acides nucléiques sont allés au-delà de la physique en créant et structurant un Code. A travers ce Code, ils se sont emparés des propriétés d'une autre classe de molécules, les protéines. ADN et ARN codent, synthétisent, utilisent et guident l'évolution des protéines et à travers celles-ci, ils contrôlent tout le reste. Sans aucun finalisme, naturellement, ils arrivent à se reproduire et transmettre leur Code gagnant à travers le temps. C'est ça la vie, essentiellement information et transmission d'information. C'est dans ce sens que la vie, liée à ce Code s'installe bien entre 1 et 100 nanomètres.

Le Code est donc la propriété essentielle de la vie, l'organisation des structures moléculaires qui se reproduisent. Au fond de son ontologie, le Code est une propriété émergente.

Selon la définition actuellement acceptée, l'émergence est le concept clé de la théorie de la complexité dans laquelle les événements d'un système se produisent en raison du comportement collectif du système lui-même. Le premier traitement du sujet se trouve chez Aristote : "*Pour tout ce qui a une pluralité de parties, et dont la totalité n'est pas une simple juxtaposition, mais dont le tout est autre que la somme des parties, il existe une cause d'unité.*" (*Métaphysique*, H, 5, 1045a 10). Par ces mots, il prend clairement position pour une interprétation moniste des phénomènes émergents. Rien de plus clair et de plus rigoureux que cette formulation n'a jusqu'ici été dit sur le sujet.

Les chapitres qui forment le contenu de cette deuxième partie du livre décrivent des exemples qui montrent ce qui se passe dans cette dimension mésoscopique : transcription, réparation de l'ADN, fonctions virales, interactions métaboliques, transport d'information dans les synapses. Il est clair qu'entre 1 et 100 nanomètres on est bien au-delà des systèmes chaotiques, et que le hasard a été chassé par la nécessité thermodynamique en donnant lieu à des phénomènes très coordonnés. C'est bien dans cette dimension que Code et Information donnent les règles du vivant.

La recherche biologique est un domaine immense. Les sept thèmes développés dans les pages suivantes en représentent, en termes d'exemples, des aspects principaux :

#1) Terence Strick : Single Molecule detection, or : «there is more room at the bottom ».

#2) Matthieu Coppey : Organisation spatiale et temporelle à l'échelle mésoscopique d'une protéine de signalisation cellulaire.

#3) Jean-Baptiste Masson : Signatures statistiques des interactions biologiques dans les environnements cellulaires hétérogènes.

#4) Énigmes posées par la mémoire et l'apprentissage (Synthèse de la conférence de Vincent Hakim, faite par le comité de lecture de l'AEIS)

#5) Sandrine Sagan : Progrès récents dans le transport de molécules au travers des membranes cellulaires.

#6) Bruno Canard : Covid 19 Recherche et traitements antiviraux : où en est-on ?

#7) Olivier Hamant : Des systèmes et matériaux (ré)actifs chez les plantes.

Les systèmes en jeu peuvent être caractériser de la manière suivante :

Systèmes expérimentaux et théoriques concernant des molécules uniques (#1 et #2). Dans ces deux premiers chapitres, Terence Strick et Matthieu Coppey donnent dans leur introduction la définition de ce que peuvent être les niveaux mésoscopiques en biologie.

Systèmes complexes dans leur fonctionnement global (#3) : avec quelles méthodes traiter la complexité biologique dans la réalité de son fonctionnement global et interactif.

Systèmes de fonctionnement métabolique complexe (#4) dans lesquels on peut analyser les rapports entre structures et leurs effets.

Systèmes de coordination dynamique, dont le résultat est le déplacement sélectif de leurs composants (#5).

Systèmes viraux (#6), dans lesquels la recherche d'un développement thérapeutique possible est basée sur la compréhension détaillée des différences avec les systèmes génétiques et moléculaires de l'hôte.

Systèmes végétaux (#7), capables de mettre en évidence les similitudes/différences entre les paradigmes organisationnels.

De l'ensemble de ces chapitres, il ressort clairement que les systèmes biologiques sont dans leur essence des systèmes dynamiques, et que dans chacun d'eux la structure doit être considérée dans son devenir, dans ses modifications vers l'étape suivante de la réaction dans laquelle ces structures sont engagées. En biologie, la fonction du temps, la directionnalité des réactions et leur programmation basée sur la structure et l'énergie sont fondamentales. C'est alors dans ce cadre de référence qu'il faut comprendre le sens du terme mésoscopique dans le monde des vivants.

Le comité de lecture de l'AEIS

6

Single-Molecule Detection, or “There is more room at the bottom”

Terence Strick

Professeur et chef d'équipe Nanomanipulation de biomolécules
Institut Jacques Monod Université Paris Diderot
Institut de Biologie de l'ENS (IBENS)

Abstract

In the first part of this chapter, we try to clarify the lower limits of the sizes of biological objects we are working on. This clarification is based on considerations regarding the types and quantities of energy necessary for assembling or manipulating certain objects according to their size; ultimately, the level retained is that of objects on which mechanical manipulations are possible and where quantities of ordinary mechanics have a meaning and can be measured: that of biological macromolecules. A link is then proposed with a possible definition of life.

After this introduction followed by a brief historical reminder, are presented a few experiments conducted by the author's team on macromolecules taken individually, experiments thus called “single molecules”. The principle is to fix the studied molecule onto two supports, to be able to stretch it, relax it, identify the conditions of possible rupture and measure the forces involved. These techniques are then applied to the detailed analysis of the mechanisms involved in repairing DNA breaks. Then is described the principle of the “molecular forceps” using this time DNA no more as the object of study but as a tool for analyzing the mechanical conditions of association and dissociation of molecular complexes of interest. Several examples are given, before the conclusion reminds the importance, in life processes, of the changes in the biomolecules structure and of the related mechanisms.

1. Introduction : le mésoscopique, un niveau d'échelle pertinent

Un article qu'on pourrait qualifier d'incendiaire résume notre angle d'attaque de la complexité du vivant ; il a été écrit par des collègues théoriciens aux États-Unis et publié en 2000 : « The Middle Way » (Figure 1). Cet article plaide pour une mécanique statistique du vivant et pour une compréhension des règles d'organisation de la matière ne faisant pas nécessairement appel aux détails de chaque interaction. Nous essayons d'appliquer cette approche générale à nos objets de recherche, savoir comment s'organisent les machines moléculaires du vivant ? A quel degré et comment leurs propriétés *mécaniques* sont-elles mobilisées ? Comment s'assemblent-elles et se désassemblent-elles ? Comment

garantissent-elles des bons résultats ? Tolèrent-elles des variations dans le nombre des sous-unités qui les composent ? Et comment les réponses à ces questions illustrent-elles des propriétés uniques de la matière organique moléculaire ?

On peut certes affirmer « De toute façon, dans la vie il n’y a que les interactions des forces électrofaibles et fortes réunies et la gravité à côté ». Ou encore « il y a deux grandes forces dans le monde ; il y a la gravité et il y a tout le reste ». Pour comprendre l’ADN, il suffirait d’avoir une description électrostatique des interactions qui y sont présentes.

The middle way

R. B. Laughlin*, David Pines^{†‡§}, Joerg Schmalian[¶], Branko P. Stojković^{||**}, and Peter Wolynes^{††}

*Department of Physics, Stanford University, Stanford, CA 94305; [†]Institute for Complex Adaptive Matter, University of California, Office of the President, Oakland, CA 94607; [‡]Los Alamos Neutron Science Center Division and [§]Theoretical Division and Center for Nonlinear Studies, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM 87545; [¶]Department of Physics and Astronomy and Ames Laboratory, Iowa State University, Ames, IA 50011; and ^{††}Science and Technology Center for Superconductivity and ^{||}School of Chemical Sciences, University of Illinois, Urbana, IL 61801

Contributed by David Pines, October 29, 1999

Mesoscopic organization in soft, hard, and biological matter is examined in the context of our present understanding of the principles responsible for emergent organized behavior (crystallinity, ferromagnetism, superconductivity, etc.) at long wavelengths in very large aggregations of particles. Particular attention is paid to the possibility that as-yet-undiscovered organizing principles might be at work at the mesoscopic scale, intermediate between atomic and macroscopic dimensions, and the implications of their discovery for biology and the physical sciences. The search for the existence and universality of such rules, the proof or disproof of organizing principles appropriate to the mesoscopic domain, is called the middle way.

Limits of Understanding

Seeing is the beginning of understanding. This may seem an obvious truism, yet it conflicts with a dogma central to much of science, that knowledge of the underlying physical laws alone is sufficient for us to understand all things, even ones that cannot be seen. But the conflict is only apparent, for the dogma is false. Although behavior of atoms and small molecules can be predicted with reasonable accuracy starting from the underlying laws of quantum mechanics, the behavior of large ones cannot, for the errors always eventually run out of control as the number of atoms increases because of exponentially increasing computer requirements. At the same time, however, very large aggregations of particles have some astonishing properties, such as the ability to levitate magnets when they are cooled to cryogenic temperatures, that are commonly acknowledged to be “understood.” How can this be? The answer is that these properties are actually caused by collective organizing principles that formally grow out of the microscopic rules but are in a real sense independent of them.

We say that superfluidity, ferromagnetism, metallic conduction, hydrodynamics, and so forth are “protected” properties of matter—generic behavior that is reliably the same one system to the next, regardless of details (1). There are more sophisticated ways of articulating this idea, such as stable fixed point of the renormalization group, but these all boil down to descriptions of

the very large and the very small. But, as we all know, there is life in the desert.

The miracles of nature revealed by modern molecular biology are no less astonishing than those found by physicists in macroscopic matter. Their existence leads one to question whether as-yet-undiscovered organizing principles might be at work at the mesoscopic scale, at least in living things. This is by any measure a central philosophical controversy of modern science, for a commonly held view is that there are no principles in biology except for Darwinian evolution. But what if this view is just a consequence of our inability to see? Indeed the rules of self-organization at macroscopic length scales were not self-evident at the time of their discovery and were accepted as true only after repeated confrontations with experiment left no alternative. The existence of similar rules at the mesoscopic scale would have profound implications for all of science, not just biology, for noncrystalline matter often has curious and poorly understood behavior suggestive of mesoscopic organization. It is thus a question worth asking. We call the search for the existence of mesoscopic protectorates—the proof or disproof of organizing principles appropriate to the mesoscopic domain—the middle way.

Life in the Desert

Twentieth-century science has uncovered the fact that there are numerous large molecules that carry out the processes of life. Although the functions carried out by these molecules are still very incompletely understood, they are amazing to an extent rarely appreciated by physical scientists and engineers. Proteins can catalyze a vast number of unrelated chemical reactions. They can pick out one substrate from thousands of chemically similar ones. They can act like computers executing a sequence of instructions. They can alter their activity through the presence of specific affector molecules in their environments. They can function as signals or receptors for these signals. They can be poisons. They can assemble together spontaneously to form mechanical structures like the cytoskeleton or viruses. The precedent of life allows no other conclusion than that mesoscopic objects organize themselves and function in ways unlike

Figure 1. Un plaidoyer pour une approche mésoscopique de la complexité du vivant [1].

Notre réponse est que ce n’est pas très utile de savoir que tout est électrostatique, d’opérer à ce niveau très fin de granularité. Nous voulons faire du *coarse graining* de la chimie, un *coarse graining* de l’électrostatique ; nous n’avons pas besoin de savoir exactement ce que va faire chaque électron de chaque groupe phosphate ou de chaque base de l’ADN pour

comprendre globalement comment la machinerie va fonctionner. Nous voulons travailler sur les interactions rendues possibles par la matière vivante, par les organismes vivants... sans en passer par une description électrostatique. Nous allons dire que oui, en effet, les molécules biologiques peuvent se tordre, se courber ; nous pouvons regarder quelle est l'énergie de courbure stockée quand on tord un ADN autour d'un nucléosome, une petite particule qui organise le stockage de l'ADN dans le noyau d'une cellule eukaryote. Nous affirmons qu'il n'y a pas besoin d'une description électrostatique pour cela ; une description mécanique va pouvoir suffire : par exemple, une description utilisant et cherchant à évaluer la rigidité de l'ADN. De telles approches sont la marque du passage à un niveau mésoscopique.

Ainsi, notre approche expérimentale de l'organisation mésoscopique de la matière organique vivante consiste à fixer des molécules en les attachant à des surfaces, afin d'en empêcher la diffusion, et de savoir où elles sont, avec pour finalité d'y appliquer des contraintes mécaniques pour mesurer l'effet de la mécanique sur la fonction chimique et biologique.

2. La pertinence d'une approche mécanique

Cet intérêt pour la « mécano-chimie », la composante mécanique des interactions moléculaires en biologie, trouve également ses fondements dans un autre article, publié en 2006 par Rob Philips et Steve Quake [2]¹. La figure 2, extraite de l'article, montre comment le niveau de différents types d'énergies (sur l'axe vertical, en échelle logarithmique) - thermique, chimique, mécanique, électrostatique – change avec la taille (sur l'axe horizontal, en échelle logarithmique) des objets en cause.

2.1 La vie à la confluence de plusieurs lois d'énergie ?

Il est intéressant d'y regarder de près, car cette figure nous suggère une idée de ce que pourrait être, du point de vue énergétique, une des spécificités du monde vivant. La droite *orange* concerne l'énergie nécessaire pour assembler une sphère creuse portant une charge de surface négative et de densité constante. Ainsi en rapetissant la sphère, les charges se rapprochent mais en même temps diminuent en nombre. L'effet net est que moins d'énergie est nécessaire pour assembler une petite sphère qu'une grosse sphère. La droite *bleu clair* concerne une énergie mécanique, celle nécessaire pour courber des barres de

¹ Au moment de la parution de l'article dans *Physics Today* : Rob Philips, professor of applied physics and mechanical engineering, California Institute of Technology ; Steve Quake, professor of bioengineering, applied physics department, Stanford University.

différentes tailles mais de rigidité constante et de rapport d'aspect correspondant à celle d'une double-hélice d'ADN². Ici encore, l'énergie totale nécessaire à la courbure décroît lorsque la taille de la barre diminue.

Pourquoi la mécano-chimie?

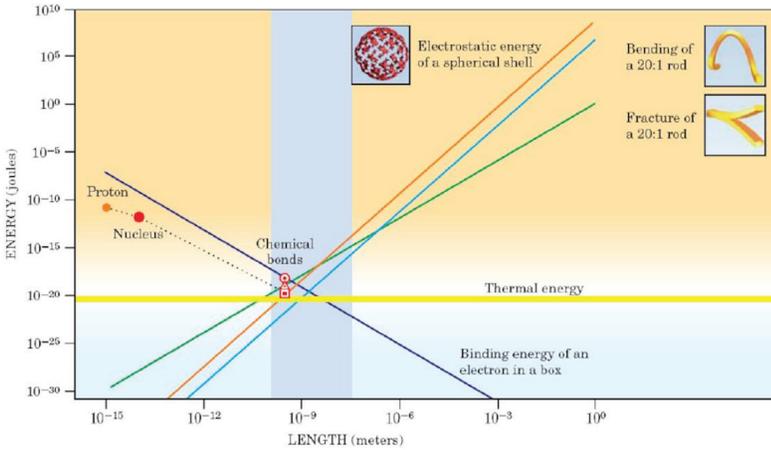


Figure 2. Confluence des échelles d'énergie : les échelles d'énergie pour les différentes forces physiques relevant du monde moléculaire convergent en un seul point pour les objets nanométriques, gamme de taille caractéristique des molécules mésoscopiques du vivant. Figure extraite de Rob Philips, Stephen Quake, *Physics Today*, 2006 [2]

La droite jaune horizontale représente quant à elle l'énergie thermique dans laquelle baignent les objets biologiques considérés ; cette énergie ne varie pas avec la taille : elle est invariante avec les échelles spatiales. La droite verte illustre, d'une façon qui a ici moins d'intérêt, la loi d'échelle régissant la relation entre la longueur du même objet et l'énergie de fracturation longitudinale.

La droite bleu foncé concerne – en accord avec la théorie quantique – l'énergie nécessaire pour confiner l'électron dans une boîte : plus la boîte sera petite, plus l'énergie de

² La rigidité de l'ADN, ou plus généralement de chaînes moléculaires, se mesure par la « longueur de persistance » longueur du brin de la chaîne pouvant être considéré comme rigide, et son rapport au diamètre. Les barres considérées sont ainsi dans le rapport 20 (longueur) contre 1.

confinement nécessaire sera grande. Elle fonctionne donc en sens inverse des lois précédentes, et c'est la seule.

On remarque cependant que toutes ces lois convergent, se recoupent dans une même zone, une zone de confluence des énergies, et où les tailles, s'exprimant en nanomètres, sont précisément celles des macro-molécules biologiques. Philips et Quake considèrent cette convergence significative, puisque s'inscrivant dans des lois faisant toutes varier le niveau d'énergie de plus de 20 ordres de grandeurs, et la taille des objets de dimensions sub-atomiques (femtométriques, picométriques) aux dimensions macroscopiques (millimétriques, voire métriques pour les énergies mécaniques)

Cette caractéristique des macro-molécules biologiques, situées dans cette zone de convergence, nous paraît fondamentale : la matière organique à ces échelles va pouvoir interagir spontanément avec elle-même sur tous ces tableaux, quantiques, électrostatiques, mécaniques. De plus, étant donné que les niveaux d'énergie nécessaires à ces interactions se situent juste un peu au-dessus de l'énergie thermique dans laquelle baignent ces objets biologiques, ces interactions ne sont rendues possibles que par l'activation (l'agitation) thermique, en obéissant à la loi de Boltzmann. Aux températures où nous vivons, l'agitation thermique est suffisante pour garantir que les interactions puissent avoir lieu, mais de façon statistique et non pas déterministe, de sorte que ces interactions ou réactions ne soient ni toujours actives, ni toujours inactives, mais présentes *parfois*.

En résumé, ces objets biologiques se situent à une échelle de taille leur permettant des échanges d'énergie multiformes – quantiques, électrostatiques, mécaniques – et réussissant à accomplir ces échanges de façon probabiliste plutôt que déterministe. Nous en donnons ci-dessous deux exemples.

Un exemple d'échange entre énergie électrostatique et mécanique concerne l'ADN qui s'enroule en à peu près 2 tours autour de l'histone, une protéine en forme de disque d'environ 10 nm de diamètre. En empaquetant ainsi environ 147 paires de bases, soit environ 50 nm d'ADN, cette petite particule permet ainsi de faire rentrer les quelques 2 mètres d'ADN dans chaque noyau de nos cellules !

Cependant l'ADN est caractérisé par une forte rigidité locale, associée à une « longueur de persistance » de 50 nanomètres, ce qui signifie que l'ADN est un bâtonnet rigide à cette échelle et nécessite des longueurs plus importantes pour se courber doucement. Ainsi le nucléosome va forcer l'ADN à se courber sur une distance de l'ordre de 10 nanomètres, bien plus courte que la longueur de persistance, imposant par conséquent une très forte courbure mécanique à l'ADN, avec un coût énergétique associé élevé. Cette énergie a son origine dans une opposition de charges électrostatiques : l'ADN a une charge de surface négative tandis que l'histone possède en surface une charge positive. Mais l'épigénétique intervient dans le processus, en permettant une modulation de la charge de l'histone, favorisant ou défavorisant l'interaction de l'ADN à sa surface.

Un bel exemple de passage du quantique au mécanique est la photo-réception, l'acte d'observer la lumière. Dans nos rétines figure une molécule, le rétinol, fonctionnant comme une petite antenne électrostatique dipolaire pouvant changer de conformation : sous l'effet de l'absorption d'un photon, elle passe en effet d'une conformation *cis* à une conformation *trans*³. Cette isomérisation altère les propriétés de la protéine transmembranaire nommée rhodopsine, qui tient en son sein le rétinol, permettant à la rhodopsine de déclencher une cascade de signalisation qui résulte en la propagation d'un signal de dépolarisation axonale le long des neurones du nerf optique, nous permettant de voir. L'absorption d'un photon, est un acte fondamentalement quantique. L'énergie du photon est donc convertie en une déformation mécanique, qui se traduit à son tour, dans les neurones, en un signal électrique.

2.2 La dimension temporelle : vitesses des réactions, étapes limitantes

La figure 2 cependant, si elle met bien en lumière la convergence des échelles d'énergies, ne dit mot sur les échelles temporelles des réactions. Quelles sont les plus rapides, quelles sont les plus lentes – aussi nommées étapes limitantes et d'intérêt particulier d'un point de vue fonctionnel et pharmacologique ?

On peut parfois dire, la chimie est lente, la biologie est rapide, en constatant que la biologie catalyse les réactions avec une performance sans comparaison avec celles de la chimie « simple ». On peut dire aussi l'inverse, la chimie est « rapide ». Comment réconcilier ces deux affirmations ? De fait, une réaction chimique, entre deux atomes par exemple, vue donc au niveau quantique, s'exécute dans des temps s'exprimant en femtosecondes, comme l'a montré la spectroscopie laser femtoseconde. La réaction chimique en elle-même, une fois que tout est organisé, *une fois que tout est mis en place pour qu'elle ait lieu*, est rapide. Les molécules biologiques ne fonctionnent pas sur une échelle de temps aussi courte, même si les liaisons qui les constituent peuvent vibrer à cette échelle pour amorcer une réaction. Aucune enzyme ne déploie 10^{15} cycles par seconde ; on notera cependant que certaines atteignent 10^8 cycles par seconde ce qui, on en conviendra, n'est pas rien.

Quel est donc le facteur limitant expliquant cette différence entre la fréquence « théorique » liée à la brièveté du processus quantique en œuvre dans une réaction et sa fréquence « effective » : c'est pour ainsi dire le temps de préparation, le temps de mise en place : les enzymes sont constamment en train de changer de forme afin de structurer-déstructurer leur site actif, et de lier ou délier des substrats. Ce sont les temps nécessaires à ces changements conformationnels qui coordonnent souvent le volume entier de l'enzyme, qui sont les temps typiquement longs.

³ Ces deux conformations caractérisent des positions différentes de certaines parties de la molécule par rapport à une double liaison carbone carbone. (*cis*, du même côté, *trans*, de part et d'autre)

Ce facteur limitant réside donc, à nos yeux, dans les étapes mécaniques des déformations moléculaires. Les macromolécules biologiques sont littéralement des *engins mécaniques*⁴. Il faut remettre l'interaction mécanique au cœur du vivant. L'interaction mécanique fait partie des coûts énergétiques de la vie, et elle est assise à la même table que le quantique et l'électrostatique parce qu'elle a le même coût.

2.3 La spécificité de l'échelle nanométrique

À partir de ces constatations, on peut imaginer que la vie est une propriété spontanément émergente de la matière inerte organique, *dès lors qu'elle est organisée à l'échelle nanométrique et non plus atomique*. Le passage de l'échelle de l'Angström à l'échelle du nanomètre brise la symétrie de l'atome, générant une *molécule* ayant une étendue spatiale importante et *dont les déformations mécaniques sont dès lors possibles* : quand un enzyme casse un sucre, il est légitime de dire qu'il prend le sucre et le pousse contre un domaine de la protéine où le sucre n'a pas d'autre choix que d'être courbé. On rejoint ici la notion d'état de transition activé de Linus Pauling. Quelle est la nature de l'état de transition activé ? C'est d'abord une déformation mécanique du substrat. Daniel Koshland complète en affirmant que c'est une déformation mécanique du substrat mais aussi de l'enzyme, et qu'ils le font ensemble, ils trouvent ensemble l'état de transition. L'état de transition, c'est la co-stabilisation d'un état mécaniquement déformé dans l'enzyme et dans le substrat.

Mais l'échelle nanométrique ne contient pas à elle seule la définition du vivant. Il nous faut comprendre comment le système vivant s'organise dans l'espace et le temps. Les molécules, les objets à ces échelles ont-ils une mémoire ? Ou bien fonctionnent-elles de façon purement « Markovienne », l'état présent étant avec celui de l'environnement le seul déterminant de l'état futur, les états antérieurs étant oubliés ? Si ces objets n'ont pas de mémoire, ils peuvent néanmoins être endommagés et disparaître ; il faut alors les recycler, mais ils ne vieillissent pas. Alors qu'à des échelles supérieures, la nôtre par exemple, les organismes dont ces objets sont des composants vieillissent et meurent.

2.4 Échelles des forces moléculaires

À l'heure actuelle, nous avons acquis la possibilité technique de manipuler des molécules prises individuellement, donc de les déformer, de les casser ou de les réparer, puis d'étudier les effets de ces actions sur leur activité. Cela nous amène à bien connaître l'échelle des forces en jeu et qu'il faut mobiliser. Elle est liée au niveau d'énergie thermique déjà

⁴ On a pu comparer l'enchaînement des réactions moléculaires biologiques à une « Rube Goldberg machine » enchaînant un grand nombre de micro-actions toutes aussi étonnantes les unes que les autres, mobilisant des engins et durées variées, pour finalement assurer la fonction prévue.

mentionné figure 2, qui est un peu la référence, la monnaie du règne : c’est l’énergie (4×10^{-21} joules) transférée par des collisions moléculaires entre molécules de solvant et les molécules qui nous intéressent : protéines, acides nucléiques, etc. Les distances caractéristiques de ces objets sont de l’ordre du nanomètre : le rapport ($k_B T/nm$) entre l’échelle d’énergie et l’échelle spatiale donne l’échelle de force, soit 4×10^{-12} Newtons, ou 4 piconewtons. Ce sont les forces d’interaction de moteurs moléculaires. En deçà, le femtonewton, 1000 fois plus petit, est la force caractéristique de la diffusion ; au-delà, le nanonewton, 1000 fois plus élevé, est la force caractéristique de la rupture des liaisons covalentes.

Ces ordres de grandeur sont confirmés expérimentalement, par « l’expérimentation molécule-unique » dont il a déjà été question dans un chapitre précédent. Avec les méthodes d’accès individualisé au monde moléculaire. Par l’*observation* : suivi du mouvement brownien, colocalisation par fluorescence *in vitro* et *in vivo*, la cryomicroscopie électronique et autres méthodes. Et maintenant également par la manipulation des objets – des molécules – qui nous intéressent, que l’on va pouvoir sonder en appuyant et en tirant, et en regardant les conséquences de ces manipulations. Donc, avec des outils tels que le piège optique, le piège magnétique, le microscope à force atomique. Et également en utilisant des « origamis⁵ ADN », des acides nucléiques artificiellement repliés sur eux-mêmes, auxquels on peut attribuer de nouvelles fonctions mécaniques à travers ce repliement.

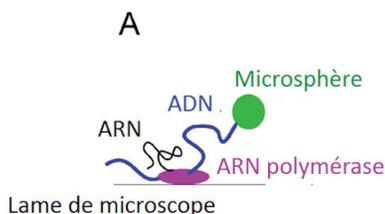
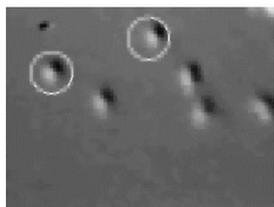
3. Exemples d’expérimentations « molécule unique »

Une des premières expériences « molécule unique » dont nous avons trace date des années 1970 sous forme d’un film de Michio Yanagida, intitulé « Living DNA », et montrant des molécules d’ADN teintes sous le microscope. A cette même époque les chercheurs commencent à observer des microtubules se faire tracter sur des tapis de kinésine, des filaments d’actine se faire déplacer sur des tapis de myosine, et ainsi de suite... Mentionnons notamment cette très belle expérience de Schafer, Gelles, Sheetz et Landick [3], où l’on voit fonctionner un moteur moléculaire. Dans cette expérience (figure 3) ils ont fixé une ARN polymérase sur une surface de verre, l’ont chargé sur une molécule d’ADN, puis ont accroché une bille d’un micron, une microsphère, à l’une des extrémités de l’ADN. Lors de la transcription, la polymérase progressant vers l’extrémité libre de l’ADN et la partie transcrite de l’ADN devenant de plus en plus longue, la bille s’éloigne peu à peu, devient de plus en plus libre de ses mouvements ; on la voit balloter de plus en plus jusqu’à ce qu’elle s’échappe quand la polymérase arrive au bout de l’ADN. Le problème technique

⁵ L’art de l’origami : l’art de plier du papier.

rencontré est que la microsphère est agitée par le mouvement brownien et ballote beaucoup indépendamment de la longueur de la portion transcrite car l'ADN dans cette gamme de force est très souple : les fluctuations sont fortes et il est difficile d'identifier la trajectoire moyenne réelle de la bille.

ADN → ARN → Protéine



Schafer, Gelles, Sheetz & Landick, « Transcription by single molecules of RNA polymerase observed by light microscopy »
Nature 352 444—448, 1991

Figure 3. Observation de l'action d'un moteur moléculaire : synthèse de l'ARN par une polymérase progressant sur l'ADN [3]

Ce problème a pu ensuite être résolu par l'utilisation du piège optique⁶. Un double piège optique (Figure 4) permet de bien tendre la molécule d'ADN, réduire et rendre plus rapides les vibrations, et donc de moyenniser plus facilement la position de la bille. Le dispositif permet ainsi de voir les pas individuels de l'ARN polymérase en solution aqueuse et à température ambiante. Ces pas, de 3,4 angströms, représentent bien les unités structurales de l'ADN.

3.1 Expérimentations sur les mécanismes de réparation des cassures d'ADN

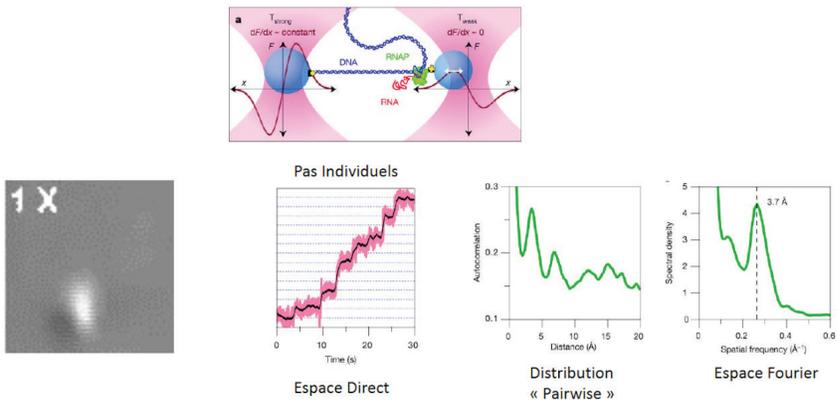
Le mécanisme de réparation des cassures de l'ADN double brin dont l'altération peut causer de graves dommages pathologiques est une bonne illustration des capacités de la cellule eucaryote à résoudre le problème de la stabilité génétique. Cette réparation est

⁶ L'invention du piège optique a été récompensée par le prix Nobel accordé en 2018 au physicien Arthur Ashkin pour ses travaux sur « les pincettes optiques et leurs applications aux systèmes biologiques »

nécessaire à l’élaboration du système immunitaire (recombinaison V-D-J). C’est le même mécanisme qui répare les coupures induites par CRIP et CAS.

3.1.1. Étapes des mécanismes de réparation et composants impliqués

La cellule eucaryote utilise la « régulation par assemblage » sur la base d’interactions faibles pour obtenir un résultat efficace et stable. C’est un système très complexe qui implique initialement la protéine Ku et la protéine géante DNA-PKcs (4500 AA⁷) qui est une des plus grosses protéines du protéome humain. À titre de comparaison, la dystrophine compte 3685 AA. La protéine DNA-PKcs est apparentée à la protéine du stress mTOR (de la famille des phosphoinositide 3-kinases, ou PI3K) activée en cas de stress nutritif, etc.



Abbondanzieri, et al. "Direct observation of base-pair stepping by RNA polymerase" Nature 438: 460-465, 2005

Figure 4. Piégeage optique d’ARN polymérase, permettant une observation directe des pas discrets de transcription lors de la synthèse de l’ARN [4]

Ces deux protéines – Ku et DNA-PKcs - s’assemblent en un complexe à l’extrémité de chaque double brin et s’associent pour former un ensemble permettant *dans une seconde étape* la soudure des deux extrémités. Il y a dans la cellule en effet beaucoup d’ADN non spécifique et le premier enjeu du système de réparation est de trouver la lésion. Le système repose sur la présence abondante de protéines dont le but est de reconnaître uniquement la lésion sans agir sur la réparation, ce qui est le rôle du couple Ku/DNA-PKcs.

Une fois la lésion reconnue, une deuxième famille de protéines entre en scène, XLF-XRCC4 et Ligase IV qui vont se charger de la réparation. Leur concentration cellulaire est

⁷ AA= acides aminés

beaucoup plus faible, mais elle suffit car la lésion est maintenant beaucoup plus repérable, marquée en effet par la « synapse » soudant provisoirement les deux extrémités de chaque brin. Ces extrémités ainsi rapprochées dans la synapse peuvent alors être ligaturées (intervention de groupe 5'Phosphate) pour rétablir l'ADN dans son état intact.

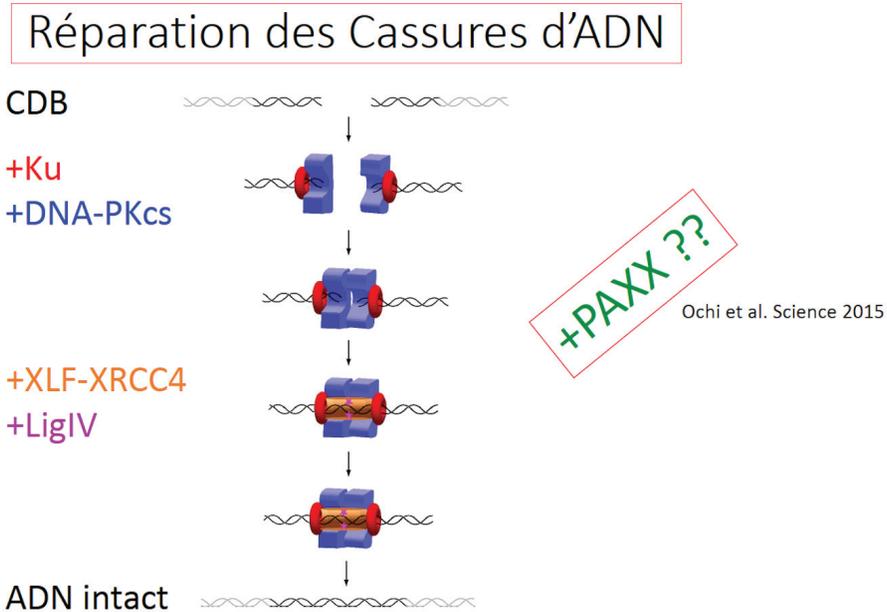


Figure 5. Les deux étapes de la réparation des cassures double brin : localisation de la lésion (Ku + DNA-PKcs) et réparation proprement dite.

Mais il existe encore d'autres facteurs impliqués dans ce processus (protéine PAXX, protéine XLF - cf. Ochi et al. [5], ARNs longs non codants). La recherche est très active dans ce domaine cf. Ochi et al. [5], de fait il semble apparaître dans les publications un nouveau composant tous les six mois.

Le biologiste s'interroge sur les raisons de la présence de tant de composantes. Lesquelles sont redondantes, lesquelles sont essentielles ? Quelle est la stœchiométrie de ces assemblages ? Le système tolère-t-il des fluctuations de composition ? Les chemins réactifs sont-ils linéaires ou par embranchement ? Certains parlent d'une mémoire protéique, de machine moléculaire, de machine à état. Et enfin quelles sont les échelles temporelles ?

3.1.2. Les expérimentations

L'enjeu expérimental est de mesurer les forces en jeu, ainsi que la durée de vie des objets provisoires intervenant dans le processus, ce en fonction des différents composants

moléculaires dont ils sont l'assemblage. Il faut alors bien identifier les différents états de l'ADN double brin, cassé puis réparé ; et pour cela être capable de tirer et de relâcher la paire de double brin, lors d'expériences pouvant être plusieurs fois répétées sur la même paire d'extrémités cassées.

On utilise pour cela deux longs doubles brins de 1.500 paires de base, A et B, unis de façon covalente (par chimie « click ») par un autre double brin C laissant libre leurs deux extrémités. Le double brin A est fixé à un support solide et le double brin B est fixé à une bille magnétique dont on va pouvoir mesurer le déplacement selon que les doubles brins A et B sont cassés ou réparés. On appelle ce système un « forceps moléculaire ». Il permet, en appliquant cycliquement une force haute puis une force très basse, d'abord une liberté de rencontre des extrémités cassées, une recherche par les protéines de reconnaissance et une réparation par les facteurs de ligation, puis la possibilité d'interroger la molécule d'ADN pour savoir si elle a été réparée ou non.

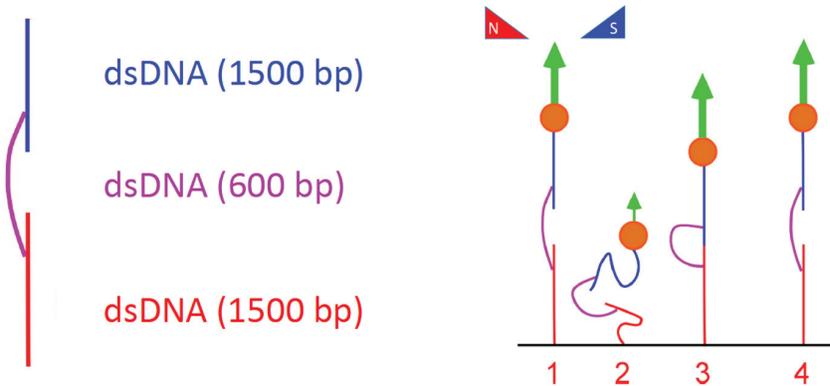


Figure 6. Le forceps moléculaire et les quatre étapes d'une expérience : 1- la mise en place de la molécule cassée et le calibrage de la force magnétique à appliquer sur la bille pour maintenir la molécule dans cet état. 2 – le relâchement pour laisser le processus de reconnaissance et de réparation agir. 3- la constatation de l'assemblage d'un complexe de réparation. Enfin 4 – la rupture faisant suite au maintien de la force dans le cas où l'assemblage n'a pas eu le temps de mener ultimement à une réaction de réparation complète. En orange est indiquée une microbille magnétique manipulable par un gradient de champ externe généré par une paire d'aimants situés au-dessus de l'échantillon ; la taille de la flèche verte indique la magnitude de la force appliquée par le champ sur la bille et donc l'ADN.

On distingue ainsi trois positions de la bille magnétique : 1) une position basse (étape 2 sur la figure 6) où une très faible force d'extension est imposée laissant aux doubles brins le temps d'interagir avec le système de reconnaissance et de réparation, et 2) deux positions

hautes, l'une correspondant à la molécule réparée (étape 3) et les deux autres correspondant à la molécule dans son état non réparée (étapes 1 et 4).

La figure 7 représente une première expérience faite en injectant un complexe formé de la totalité des composants protéiques postulés pour le système reconnaissance – réparation. Avec présence également de groupes phosphates permettant la ligature des deux extrémités (après action des composants formant la « synapse » moléculaire, c'est-à-dire la connexion provisoire entre ces extrémités) donc rétablissement du double brin dans son intégrité initiale.

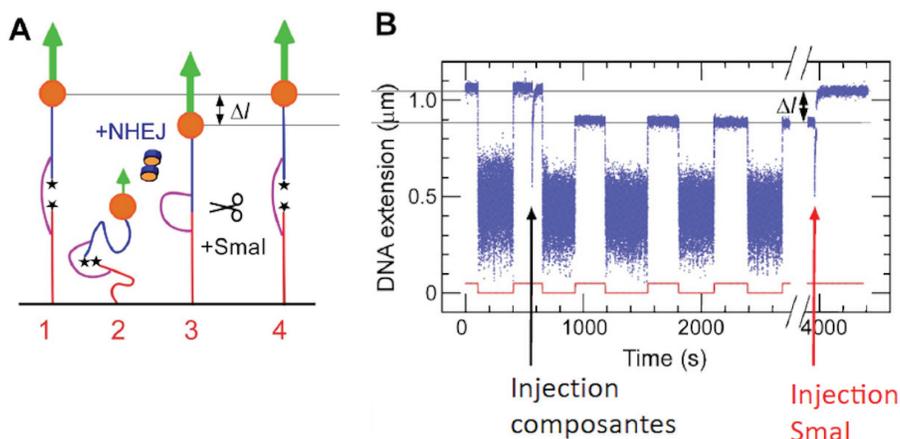


Figure 7. Une expérience mobilisant l'ensemble des composants postulés comme pouvant être mobilisés par le système de reconnaissance réparation : Ku, DNA-PKcs, PAXX, XLF, XRCC4, Ligase IV. Ici la réparation est accomplie, et la bille ne retrouve sa position initiale que lorsqu'on recoupe l'ADN avec l'enzyme SmaI (le site de coupure de SmaI n'existant que si l'ADN a été réparé).

A gauche de la figure 7, rappel des étapes du forceps moléculaire. A droite, en bleu, variation dans le temps de la position de la bille magnétique, avec successivement : *étape 1*, position moyenne haute, double brin dans son extension maximale, cassé et maintenu étiré par la force magnétique importante appliquée, la faiblesse des variations est la conséquence de la rigidité de l'ensemble ; *étape 2*, position moyenne basse, fortes variations dues au relâchement de la force laissant libre le double brin non encore réparé, mais dont les extrémités libres peuvent se rencontrer ; *après injection des composants*, *étape 3*, position moyenne intermédiaire, la réparation a été effectuée, la force, rétablie à sa valeur initiale, maintient tendu le double brin réparé ; vient ensuite une alternance provoquée de relâchements et de tensions sur le double brin réparé, jusqu'à ce que, suite à intervention enzymatique (SmaI), ce dernier soit clivé au site de réparation, la bille revenant alors en position haute.

Il s’agit alors de déterminer quel est le rôle de chacune des composantes dans la probabilité de la réparation. Plusieurs types d’expériences ont donc été menées, mobilisant autant de types de combinaisons de ces composantes, et sans groupe phosphate, de façon à rendre la ligature impossible et donc n’étudier que la durée de vie des synapses. La combinaison Ku et DNA-PKcs (aussi écrite DNA-PK) ne donnant aucun résultat notable, elle a été complétée par PAXX ; en usant d’une telle combinaison, l’expérience (figure 8) permet de visualiser la création d’une synapse transitoire entre les deux extrémités du double brin, mais celle-ci casse au bout de 2 secondes en moyenne. Le système revient alors à sa position haute.

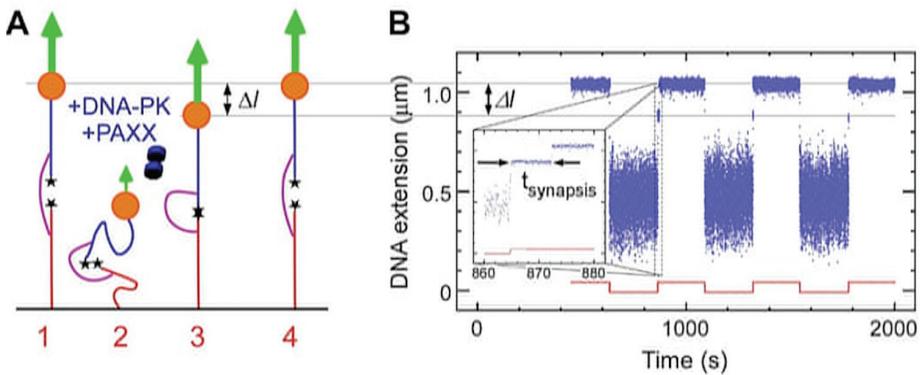


Figure 8. Expérience mobilisant les seules composantes Ku, DNA-PKcs et PAXX. La partie gauche montre le court laps de temps pendant lequel la « synapse » (connexion provisoire entre les extrémités préalablement libres des deux doubles brins) reste en place.

Une autre association capable de former une synapse entre les extrémités cassées de l’ADN– Ku, DNA-PKcs, XRCC4, XLF, et Ligase IV mais sans PAXX, mettra 9 secondes à se dissocier. Enfin le complexe total DNA-PK, PAXX, XRCC4, XLF, Ligase IV se dissociera en 66 secondes (ici l’absence de groupes phosphate est nécessaire pour empêcher la réparation).

Ainsi l’ajout de la protéine PAXX stabilise donc le complexe protéique formant synapse d’un facteur 7. Le schéma de la figure 9 résume ce protocole d’expériences et ses résultats.

La loi de Boltzmann permet d’expliquer ces différences de temps de dissociation en reliant « temps » et « énergie » : intuitivement, la durée de vie (moyenne) τ d’un complexe est d’autant plus grande qu’importante est l’énergie ΔG qu’il faut dépenser pour l’amener dans un état où il va se dissocier d’une certaine façon ; l’apport d’énergie étant d’origine thermique, la relation s’écrit :

$$\tau \propto e^{\frac{\Delta G}{kT}}$$

où T est la température du bain et k la constante de Boltzmann.

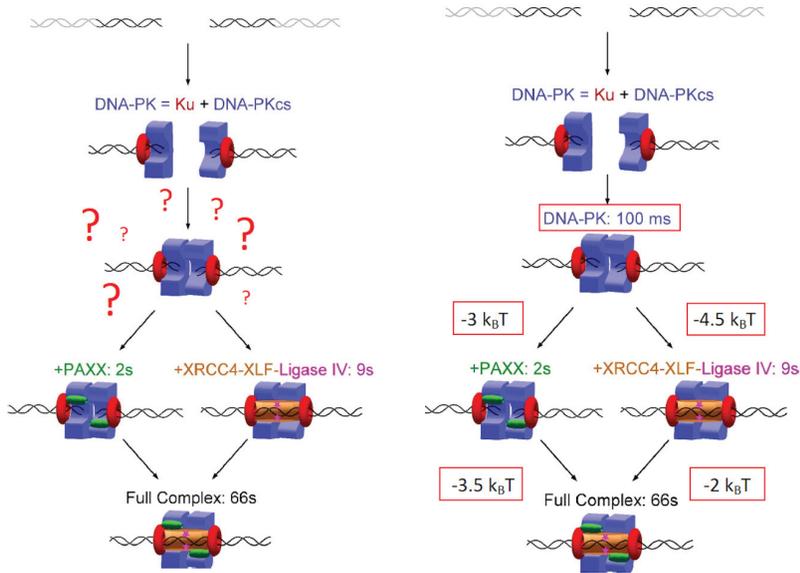


Figure 9. Schéma présentant les différentes expériences ; interprétation des résultats sur le temps de dissociation spontanée par la loi de Boltzmann ; calcul du temps de dissociation de la synapse formée par la seule combinaison Ku + DNA-PKcs. Pour rappel, kT vaut 4×10^{-21} joules.

Le rapport des temps de durée de vie moyenne de deux complexes est donc égal à la *différence* des apports d'énergie ΔG nécessaires pour les dissocier. Si l'intégration de PAXX dans le complexe Ku + DNA-PKcs + XRCC4-XLF + Ligase IV multiplie par 7 environ la durée de vie synaptique (de 9 s à 66 s), on peut donc s'attendre – avec le même apport énergétique fourni par cette petite protéine au complexe – à ce que son intégration dans le seul complexe Ku+DNA-PKcs produise le même effet, en multipliant la durée de vie par 7 pour aboutir à 2 secondes. La durée de vie de ce dernier complexe Ku + DNA-PKcs peut donc être estimée à quelque $2/7$ secondes. En faisant le même raisonnement sur l'autre voie d'assemblage, l'intégration de XRCC4-XLF+Ligase IV au complexe Ku + DNA-PKcs + PAXX multiplie la durée de vie de ce dernier par 30 environ, conduisant à une estimation de la durée de vie du complexe Ku+DNA-PKcs à environ $9/30$ secondes. Des expériences mettant en œuvre des résolutions temporelles plus fines pour l'enregistrement des mouvements de la bille magnétique, faites pour étudier la stabilité de

la synapse Ku+DNA-PKcs, confirment ces évaluations, de l'ordre donc de la centaine de millisecondes.

Ce « forceps moléculaire » nous a donc permis d'effectuer une reconstruction fonctionnelle de la réparation des cassures en temps réel et à l'échelle de la molécule individuelle ; une première description cinétique de la synapse primaire formée par Ku et DNA-PKcs ; une caractérisation de quatre complexes distincts avec des durées de vie couvrant presque trois ordres de grandeurs (de 0,1 secondes à 66 secondes) ; une mesure de la stabilité par interactions faibles de chaque complexe intermédiaire et la mise en exergue du rôle unique de la protéine PAXX.

3.2 Autres expérimentations

Dans les expériences précédentes, c'était l'ADN lui-même, avec les molécules impliquées dans sa réparation, qui était l'objet d'investigation. Dans ce qui va suivre, l'objectif est d'étudier les dynamiques d'interaction concernant d'autres complexes moléculaires, intervenant dans divers mécanismes biologiques d'intérêt. Les dispositifs expérimentaux sont les mêmes : un forceps moléculaire constitué de trois brins, adaptés à la taille des complexes considérés et aux forces de leurs interactions.

Le forceps moléculaire apparaît de fait comme un instrument « universel » permettant d'étudier les interactions moléculaires à l'échelle la plus fine possible, celle des molécules elles-mêmes prises individuellement, d'en observer les processus en temps réel et d'en extraire, toujours en temps réel, le comportement et les énergies d'interaction. Aussi bien des applications peuvent-elles en être faites dans des domaines variés : citons ici la neurobiologie, l'immunologie, ou encore la pharmacologie (interaction entre une molécule médicamenteuse et sa cible).

3.2.1. Un premier exemple, sur les interactions FKBP12 Rapamycine FRB

FKBP12 et FRB sont deux complexes intervenant dans la signalisation du stress cellulaire par la PI3K mTOR mentionnée plus haut, et la Rapamycine est un puissant anti-inflammatoire qui interagit avec et inhibe mTOR. FKBP12 se combine à la Rapamycine pour former une association relativement stable, et cette association se lie ensuite temporairement à FRB. La dynamique de ces deux associations/dissociations, à savoir [FKPB12·Rapamycine], et [[FKPB12·Rapamycine]·FRB], a été étudiée par Dorota Kostrz [6] à l'aide du dispositif du forceps moléculaire. Le complexe moléculaire FKBP12 était greffé sur l'extrémité du brin fixe d'ADN et FRB était greffé sur l'extrémité de l'autre brin, celui attaché à la sphère magnétique ; le tout était plongé dans une solution présentant une concentration très faible de Rapamycine (Figure 10).

Les expérimentations ont pu être conduites de façon continue, *pendant une semaine, sur la même paire [FKBP12, FRB]* tenue dans le forceps moléculaire. Et aussi, parallèlement, sur plusieurs autres paires individuelles du même type, rendant possible une mesure des

différences de comportements pouvant exister entre paires individuelles. Des statistiques sur les durées des différentes séquences observées (Figures 10 et 11) permettent alors de déterminer les probabilités, ou taux de survenance des différents événements d'association et de dissociation impliqués, en fonction de la concentration en Rapamycine.

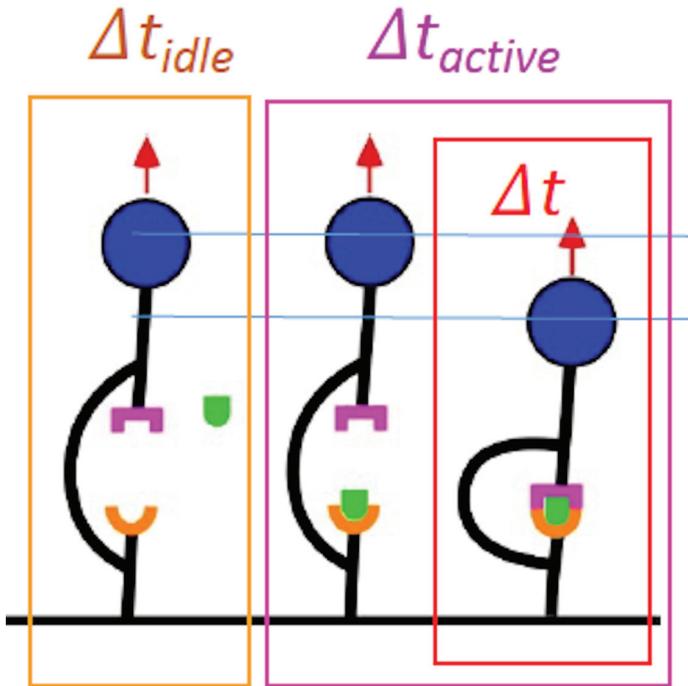


Figure 10. Schéma des expériences menées sur les associations/dissociations des complexes FKBP12 (en orange) -Rapamycin (en vert) -FRB (en rose). Dans une première séquence de durée Δt_{idle} aucune des molécules de Rapamycine présente dans la solution n'est fixée à FKBP12. Dans une seconde séquence dite active, de durée Δt_{active} la Rapamycine reste fixée à FKBP12 ; se succèdent alors des états où ce complexe reste accroché à FRB, de durée Δt , et des états où il ne l'est pas.

3.2.2. En neurobiologie : interactions récepteurs synaptiques - protéines d'échafaudages

Ce paragraphe analyse la dynamique de la membrane post-synaptique : à la surface de cette dernière, les récepteurs stabilisent temporairement leurs positions en s'attachant à des protéines d'échafaudage, elles-mêmes ancrées temporairement dans la membrane. Les forceps moléculaires apparaissent bien comme adaptés à l'étude de la mise en place de ces complexes, de leur durée de vie et des forces mises en jeu. En collaboration avec Antoine

Triller et Christian Specht, ont été ainsi étudiées (Figure 12) les interactions entre la protéine d'échafaudage *Gephyrine* et GlyR, un récepteur inhibiteur se liant à la glycine⁸.

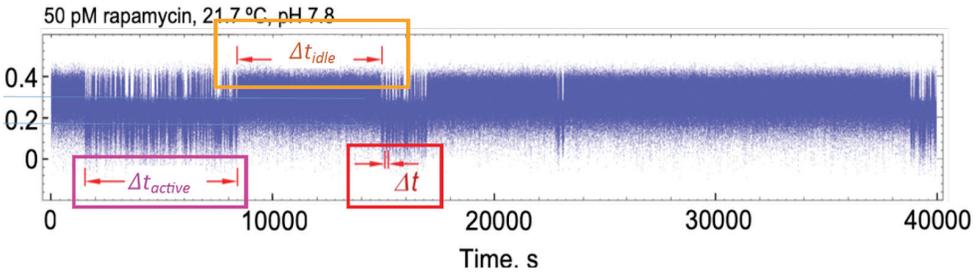


Figure 11. Séquences d'inactivité (Δt_{idle}) (stabilité de la position haute) et séquences d'activité (Δt_{active}) (oscillations entre les positions hautes et basses). Ici l'expérimentation est effectuée en appliquant au forceps une très basse force, lui permettant spontanément d'explorer des grandes distances et donc de pouvoir se lier et se délier, et rapporter ces événements, sans moduler la force appliquée [6].

Les mesures réalisées ainsi sur la stabilité des associations récepteurs-protéines d'échafaudage, corroborées d'ailleurs par des modélisations, permettent ainsi d'appréhender à un niveau fin, au sens mésoscopique donné à ce terme au début de ce chapitre, le fonctionnement des synapses et la plasticité synaptique.

4. Conclusion

L'expérimentation sur la mécanique biomoléculaire ouvre des nouvelles perspectives sur notre compréhension du monde du vivant. D'un côté elle permet d'appréhender de façon plus complète la nature des interactions entre les molécules du vivant, en soulignant l'importance des déformations mécaniques et des changements conformationnels dans les étapes limitantes de réactions biochimiques.

⁸ Cf sur ces interactions [7,8]

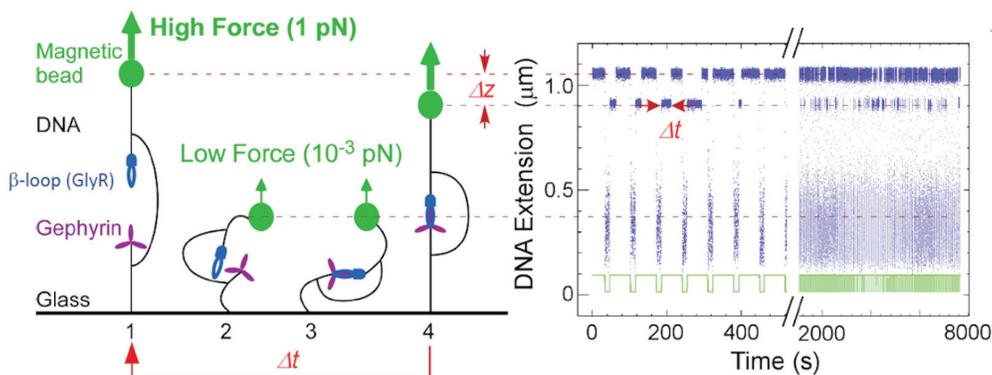


Figure 12. Dynamique de l'accrochage du récepteur inhibiteur GlyR avec la protéine d'échafaudage Gephyrine. On y reconnaît : le temps à basse force, où la bille fluctue autour de la position la plus basse, laissant l'accrochage se faire librement ; le temps où, l'accrochage s'étant réalisé, la bille, soumise à une force plus importante reste maintenue dans une position intermédiaire ; le temps enfin où l'accrochage s'étant rompu, la bille, toujours soumise à la force plus importante (1 pico-Newton), revient en position haute.

D'un autre, elle permet de concevoir les biomolécules en elles-mêmes comme objets utiles de mesure. Dans cette grande panoplie de molécules qu'offre le vivant, l'ADN ressort comme particulièrement intéressant, à la fois central en tant qu'objet d'étude mais aussi d'une très grande souplesse d'emploi et de modularité en tant qu'objet permettant l'interrogation d'un grand nombre d'autres biomolécules.

Références

- [1] Laughlin R. B., Pines D., Schmalian J., Branko P. Stojković, and Wolynes P., *The Middle Way*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. , 2000, 97(1), 32-37.
- [2] Phillips R. & Quake S. R., *The biological frontier of physics*. Physics Today, 2006, 59, 38-43.
- [3] Schafer D., Gelles J., Sheetz M. and Landick R., *Transcription by single molecules of RNA polymerase observed by light microscopy*. Nature, 1991, 352, 444-448.
- [4] Abbondanzieri E. A., Greenleaf W. J., Shaevitz J. W., Landick R., and Block S. M., *Direct observation of base-pair stepping by RNA polymerase*. Nature, 2005, 438, 460-465.
- [5] Ochi T., Blackford A. N., Coates J., Jhujh S., Mehmood S., Tamura N., Travers J., Wu Q., Draviam V. M., Robinson C.V., Blundell T.L., and Jackson S.P. *DNA repair*. PAXX, a

paralog of XRCC4 and XLF, interacts with Ku to promote DNA double-strand break repair. Science 2015, 347,185-188.

[6] Kostrz D., Wayment-Steele H. K., Wang J. L., Follenfant M., Pande V. S., T.R. Strick T. R. and Gosse C., *A modular DNA scaffold to study protein-protein interactions at single-molecule resolution.* Nature Nanotechnology, 2019, 14, 988-993.

[7] Kasaragod V. B., Hausrat T. J., Schaefer N., Kuhn M., Christensen N. R., Tessmer I., Maric H. M., Madsen K. L., Sottriffer C., Villman C., Kneussel M., and Schindelin H. , *Elucidating the Molecular Basis for Inhibitory Neurotransmission regulation by Artemisinins.* Neuron, 2019, 101, 673-689.

[8] Tretter V., Mukherjee J., Maric H. M., Schindelin H., Sieghart W., Moss S. J., *Gephyrin, the enigmatic organizer at GABAergic synapses.* Front. Cell Neurosci. 2012 May 15, 6:23.

7

Organisation spatiale et temporelle à l'échelle mésoscopique d'une protéine de signalisation cellulaire

Mathieu Coppey

Chef d'équipe Imagerie et contrôle de l'organisation cellulaire (LOCCO) UMR168 – Laboratoire Physico-Chimie Institut CURIE

Abstract

The description and understanding of the states of matter at the mesoscopic scale in biological systems represent one of the major challenges of current biophysics for two main reasons. From a fundamental point of view, this scale is that of the transition between molecular chaos - the molecules subjected to thermal agitation carry out random processes - and the first organized structures - the molecules form robust assemblies whose function is deterministic. From a technical point of view, this scale has long remained inaccessible to observation, optical microscopy being intrinsically limited to a resolution of the order of 200 nanometers. After having introduced the mesoscopic scale in cell biology, we will illustrate this issue by presenting our results obtained on a signaling protein, the Rac1 protein. Cell signaling consists of cascades of biochemical reactions that allow the cell to regulate itself, sense its environment and act accordingly. Using single molecule techniques for super-resolution microscopy and optogenetic techniques, we were able to show that the Rac1 protein forms nanoscopic aggregates of heterogeneous composition. The asymmetric distribution of these aggregates in subcellular gradients controls cellular processes such as migration.

The concept that emerges from these findings, as well as those from the community, is that supramolecular objects in biology organize and interact collectively. The idea of stereospecific interaction, or more commonly called "key-lock", must be extended to a new physics that integrates collective effects based on multivalent interactions of low affinities.

1. L'échelle mésoscopique en biologie cellulaire

Par définition, l'échelle mésoscopique se situe entre l'échelle microscopique et l'échelle macroscopique. C'est donc une notion relative et non absolue, et sa définition dépend donc des objets d'étude. Cette échelle est particulièrement intéressante car elle est intermédiaire et potentiellement source d'une complexité absente des deux extrêmes micro-macro. Les objets microscopiques sont en général assez simples pour être compris et caractérisés, tandis que les propriétés macroscopiques -qu'elles soient émergentes ou non- sont elles aussi en général assez bien comprises car elles reposent sur des effets de moyenne qui permettent une caractérisation globale des systèmes. Cependant, l'échelle mésoscopique peut être la source d'une richesse de comportement, via des propriétés collectives des objets en interaction entre eux ou via un couplage à un environnement. Prenons l'exemple simple d'un café au lait, lorsque le lait se mélange au café. A l'échelle microscopique, les molécules diffusent et suivent un mouvement certes aléatoire mais complètement caractérisé par la théorie du mouvement brownien. A l'échelle macroscopique, le système tend vers un mélange homogène -un café au lait- qui peut être simplement décrit, à l'instar des grands systèmes à l'équilibre qui répondent aux lois de la thermodynamique. Cependant, à l'échelle mésoscopique et aux temps intermédiaires, lorsque le lait est en train de se mélanger au café, la situation est bien plus riche et complexe. Des volutes de lait se forment et évoluent en suivant une dynamique complexe, des structures apparaissent à plusieurs échelles spatiales. Pour décrire un tel système, il faudra faire appel à la théorie du chaos. Il semble donc qu'un maximum de « complexité » apparaisse à l'échelle mésoscopique (Delahaye & Vidal, n.d. [4]).

En biologie, il existe de nombreuses définitions possibles de l'échelle mésoscopique. En effet, les systèmes biologiques ont la particularité de présenter des organisations à de multiples échelles, de l'échelle moléculaire jusqu'aux échelles des populations d'individus. Toutes ces échelles sont interconnectées, et souvent de manière bidirectionnelle, ce qui fait toute la difficulté de comprendre et décrire le vivant. Il y a donc un grand nombre d'échelles intermédiaires qui pourraient être qualifiées de mésoscopiques. Par exemple, entre la cellule unique et le tissu, l'échelle intermédiaire du groupe de cellules coordonné représente une échelle mésoscopique. De même, l'échelle du groupe d'individus entre l'individu et la population est une échelle mésoscopique. A l'extrême inverse, une échelle mésoscopique peut se définir entre l'atome et la molécule. Dans la suite de ce texte, nous choisirons une définition de l'échelle mésoscopique comme l'échelle supramoléculaire : il s'agit de l'échelle entre la molécule et les organites intracellulaires. Spatialement, cette échelle se situe entre quelques dizaines de nanomètres et le micron (Figure 1). Cette échelle correspond aux structures formées par des assemblages de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de protéines. En prenant comme analogie l'équivalence entre la taille d'un individu et la taille d'une protéine (Figure 1 en haut), une cellule eucaryote correspondrait à la taille d'une ville comme Paris qui serait peuplée de 100 millions d'habitants. Les organites telles que le noyau ou l'appareil de Golgi correspondraient à un arrondissement, tandis qu'une poignée de main correspondrait aux interactions atomiques non-covalentes entre protéines. L'échelle mésoscopique serait alors l'échelle des autobus aux bâtiments.

A cette échelle, se trouvent les premières structures fonctionnelles de la cellule, ou de nombreuses protéines en interaction agissent collectivement pour effectuer les diverses tâches nécessaires au fonctionnement de la cellule. Pour se donner une impression visuelle de cette échelle, nous recommandons les merveilleux dessins de David Goodshell (deux exemples sont montrés en bas de la Figure 1) qui ont la particularité d'être quantitativement fidèles : les nombres, les densités, les formes, et les concentrations des diverses protéines sont respectés.

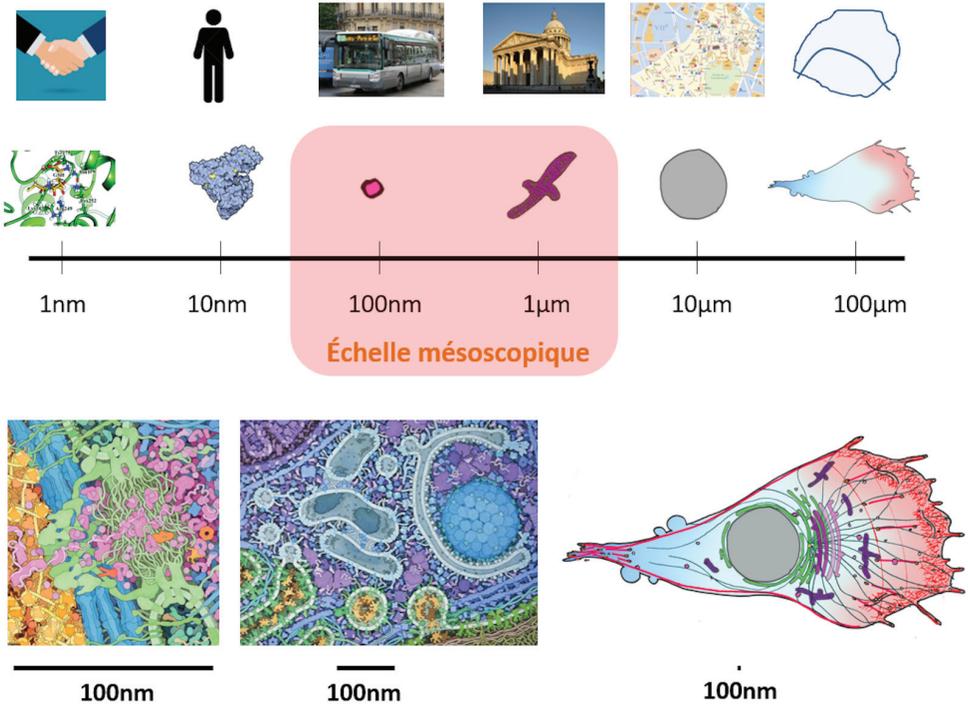


Figure 1. Définition de l'échelle mésoscopique en biologie cellulaire. En haut, l'échelle mésoscopique est identifiée sur l'échelle spatiale des composants cellulaires, allant des groupements atomiques ($\sim 1\text{nm}$) à la taille d'une cellule eucaryote ($\sim 100\mu\text{m}$), en passant par les protéines ($\sim 10\text{nm}$), les vésicules et assemblages supramoléculaires ($\sim 100\text{nm}$), les petits organites telles qu'une mitochondrie ($\sim 1\mu\text{m}$), et les grands organites telles que le noyau ($\sim 10\mu\text{m}$). Une analogie entre l'échelle de l'individu et l'échelle d'une ville est donnée au-dessus. En bas, visualisation de l'échelle mésoscopique. En bas, deux dessins de David Goodshell présentant un pore nucléaire (à gauche) et l'intérieur du cytosol d'une cellule (au milieu). A titre de comparaison, un dessin de cellule eucaryote est montré (à droite), où l'échelle mésoscopique représente un millième de la taille de la cellule.

2. L'intérêt et la difficulté de l'étude de l'échelle mésoscopique en biologie cellulaire

Le choix de cette définition d'échelle mésoscopique pour la biologie cellulaire est motivé par deux arguments. Premièrement, il s'agit, du point de vue de la physique, de l'échelle correspondant à la transition entre le chaos, caractérisé par le mouvement aléatoire des molécules soumises à l'agitation thermique, et l'ordre des premières structures biologiques qui assurent des fonctions déterministes et reproductibles. En effet, les études en biophysique qui s'intéressent à la dynamique des molécules uniques comme les protéines individuelles, illustrent le caractère aléatoire des mouvements à cette échelle. Les molécules diffusent, interagissent ou s'immobilisent transitoirement, montrent parfois des phases de mouvement dirigés. Cependant, dès que l'on observe les processus biologiques à une échelle un peu supérieure, on observe une danse régulée et coordonnée des objets biologiques qui peuvent répondre de manière prédictible et reproductible à des stimuli. Par exemple, durant l'exocytose d'une vésicule, une séquence d'événements parfaitement reproductible s'opère dans le temps et l'espace, ou encore lors de la transcription d'un gène conduisant à la synthèse d'une protéine. Bien entendu, même à cette échelle mésoscopique la plupart des processus restent probabilistes, mais ces processus sont caractérisés par une faible variance et une forte coordination temporelle qui les font diverger des processus markoviens -sans mémoire- qui sont généralement suffisants pour décrire l'échelle microscopique. L'échelle mésoscopique que nous avons choisie est donc particulièrement intéressante pour essayer de décrypter les mécanismes qui permettent à des assemblées de molécules biologiques de se coordonner et de s'organiser afin d'effectuer des tâches déterministes. Les études récentes nous montrent que ces mécanismes sont complexes : mis à part quelques exemples particuliers comme la formation de capsides virales, les objets biologiques ne sont pas le fruit d'un simple mécanisme d'auto-assemblage mais le fruit de processus très dynamiques qui s'apparente aux structures auto-organisées formées hors de l'équilibre thermodynamique. En effet, à l'échelle mésoscopique, les objets sont caractérisés par un échange constant de molécules qui leur assurent une plasticité afin de répondre aux stimuli de manière dynamique. Cet équilibre entre le déterminisme des fonctions et la plasticité des réponses, entre robustesse et sensibilité, illustre l'intérêt que présente cette échelle mésoscopique.

Le second argument motivant notre choix de définition de l'échelle mésoscopique est d'ordre technique. En effet, cette échelle supramoléculaire est actuellement la plus difficile d'accès à l'observation directe. La microscopie électronique permet d'observer les échantillons biologiques avec une résolution moléculaire, mais elle ne permet pas d'avoir accès à la nature des molécules ni à la dynamique de celles-ci. Il est donc impossible de connaître la composition et la dynamique des objets supramoléculaires avec cette technique d'imagerie. L'avènement de la microscopie optique en fluorescence a permis de combler ces deux limitations : en effet, cette technique de microscopie a rendu possible le suivi de la dynamique de molécules biologiques comme les protéines à l'aide de sonde fluorescente (en fusionnant par exemple la protéine d'intérêt à une protéine fluorescente). Il est par exemple possible de suivre la dynamique des extrémités des microtubules dans une cellule

(**Figure 2**, à gauche) qui forment une partie du cytosquelette cellulaire. Cependant, la microscopie optique a une autre limitation : la limite de diffraction qui est imposée par les principes fondamentaux de l'optique. La résolution spatiale d'un microscope optique dépend de l'ouverture de l'objectif et de la longueur d'onde de la lumière observée. En pratique, cette résolution est de l'ordre de 200nm : une protéine fluorescente unique qui mesure quelques nanomètres sera vue comme un spot fluorescent de 200nm, soit quelques pixels sur la caméra (Figure 2). Il est donc impossible en microscopie optique conventionnelle d'observer les structures biologiques à l'échelle mésoscopique, et donc de connaître le nombre de molécules composant ces structures ou encore de révéler leur architecture spatiale. Enfin, une autre limitation essentielle de la microscopie de fluorescence est qu'elle ne permet de regarder qu'un petit nombre de molécules distinctes à la fois, au maximum 4. Il est donc très difficile de connaître la composition des objets supramoléculaires, qui peuvent être faits de plusieurs dizaines de type de molécules, ni de connaître le contexte local de ces objets, qui peut être fort complexe comme le révèle la microscopie électronique (Figure 2).

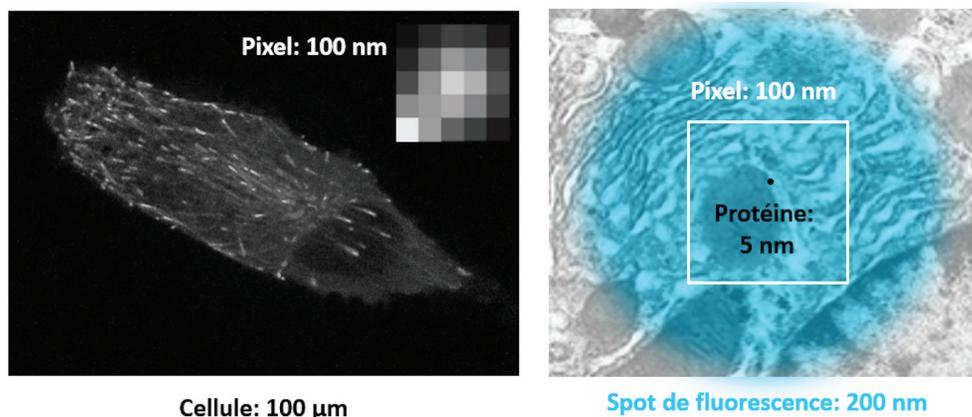


Figure 2. La limitation résolutive de la microscopie optique de fluorescence. A gauche, un exemple d'une image de microscopie optique d'une cellule. Les protéines EB3 marquant l'extrémité des microtubules ont été fusionnées à une protéine fluorescente. Une protéine fluorescente unique est observée comme une tâche recouvrant plusieurs pixels (encart en haut à droite) à cause de la limite de diffraction. A droite, figure illustrant la taille de la tâche de diffraction d'une molécule fluorescente. Une image de microscopie électronique est en fond, afin d'illustrer les détails des structures biologiques à l'échelle microscopique. Un seul pixel de caméra en microscopie optique contient des milliers de molécules biologiques.

Dans la suite, nous décrirons un de nos travaux récents (Remorino et al., 2017 [13]) qui porte sur l'échelle mésoscopique. Nous verrons comment surpasser la limite de diffraction optique afin de décrire l'organisation et la dynamique d'une protéine de signalisation, Rac1, à l'échelle mésoscopique.

3. La signalisation inter-cellulaire

Les cellules perçoivent en permanence des signaux et répondent à ceux-ci. Ces signaux proviennent soit de l'extérieur (de l'environnement ou de cellules voisines), soit de l'intérieur (dynamique interne qui informe l'état cellulaire). Ces signaux sont mesurés, intégrés, et interprétés par des cascades de réactions biochimiques appelées voies de signalisation. La vision classique d'une voie de signalisation il y a quelques décennies était l'activation linéaire -en cascade- de protéines : une protéine en amont active une modification biochimique, une phosphorylation ou un changement conformationnel par exemple, sur une protéine en aval et ainsi de suite (Figure 3 à gauche). Cependant, les dernières décennies ont révélé une réalité bien plus complexe : il existe de nombreux couplages entre les voies de signalisation, à toutes les échelles, via des boucles de rétroactions et des interactions réciproques (Figure 3 à droite). De ce fait, la signalisation intracellulaire se fait plus via un immense réseau d'interactions moléculaires que d'un ensemble de cascades de réactions indépendantes.

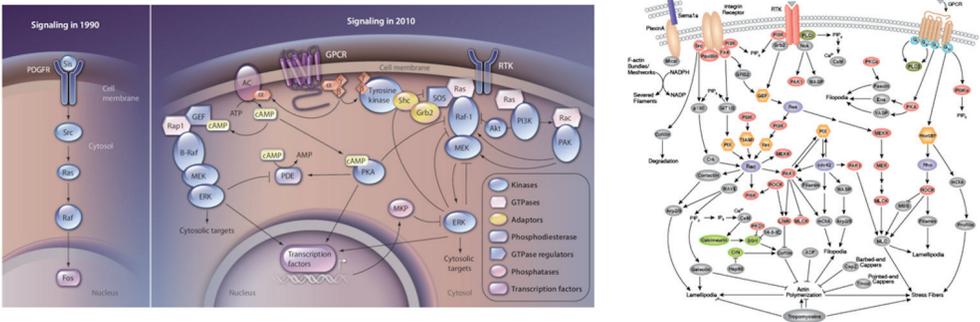


Figure 3. Evolution de la vision de la signalisation intracellulaire au cours des dernières décennies. A gauche, la voie MAPK activée par les récepteurs à facteur de croissance est utilisée comme exemple pour montrer la transition entre une vision linéaire de la signalisation et une vision intégrée, où les signaux sont traités par un réseau complexe d'interactions (d'après Kholodenko et al., 2012 [5]). A droite, exemple du réseau de signalisation qui contrôle la dynamique du cytosquelette d'actine dans les cellules eucaryotes (*Regulation of Actin Dynamics | Cell Signaling Technology*, n.d. [12]).

En plus d'être structurellement complexe, la signalisation intracellulaire présente une autre difficulté. En effet, chaque molécule impliquée dans ce réseau est sujette à des processus physiques et biochimiques, tels ceux du transport diffusif ou dirigé, des interactions transitoires avec des assemblages supramoléculaires, ou encore des échanges avec divers compartiments subcellulaires. De ce fait, chacun des « nœuds » du réseau doit être considéré non pas comme une simple molécule binaire -active ou inactive- mais comme un patron spatiotemporel, dont les échelles typiques sont entre le nanomètre et le micron spatialement, et entre la seconde et la minute temporellement. Lorsque l'activité d'une protéine est observée en microscopie de fluorescence, il apparaît des zones mouvantes en constante évolution qui rappellent les images d'imagerie cérébrale (Figure 4). Il est alors

facile d'imaginer que la dynamique spatiotemporelle d'une seule protéine de signalisation peut convoier bien plus d'informations qu'un simple interrupteur binaire.

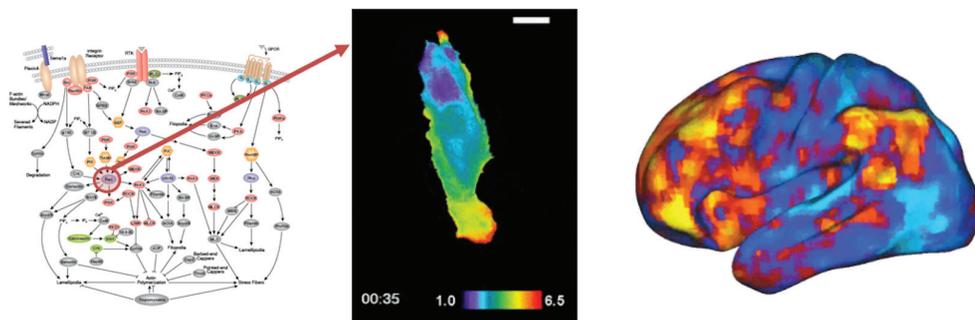


Figure 4. Patron spatiotemporel d'une protéine de signalisation. L'activité d'une protéine du réseau de signalisation présente des patrons d'activité à l'échelle subcellulaire. L'image centrale est un extrait d'un film montrant l'activité spontanée de la protéine Rac1 observée à l'aide d'un biosenseur (barre d'échelle 10 μ m), d'après Kraynov et al., 2000 [6]. De tels patrons rappellent les images d'activité cérébrale spontanée, à droite exemple d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

4. La protéine de signalisation Rac1

Dans la suite, nous allons nous concentrer sur une protéine de signalisation en particulier, la protéine Rac1. Rac1 est une petite protéine G, appartenant à la famille des Rho-GTPases. Cette protéine est présente principalement à la membrane plasmique (la membrane externe des cellules eucaryotes) via une queue lipidique qui lui confère une affinité pour les membranes. Cette protéine présente deux états biochimiques : un état dit inactif lié à une molécule de GDP (guanine di-phosphate), et un état dit actif lié à une molécule de GTP (guanine triphosphate). L'échange entre le GDP et le GTP peut se faire naturellement, mais ce processus prend plusieurs heures. Dans une cellule, cet échange est constant et extrêmement rapide, de l'ordre de quelques secondes. Il est catalysé par deux familles de protéines, les GEFs (facteur d'échange de guanine) qui active la protéine Rac1, et les GAPs (protéine activatrice des GTPases) qui la désactive (Figure 5). Du point de vue fonctionnel, la protéine Rac1 est principalement responsable de la polymérisation d'actine branchée qui permet de pousser la membrane cellulaire, par exemple lorsqu'une cellule migre en « rampant » : à l'avant de la cellule, appelé lamellipode, se forment des protrusions de membranes qui permettent à la cellule de s'accrocher au-delà de la position qu'elle occupe et ainsi d'avancer.

Cette protéine Rac1 est activée par un grand nombre de GEFs, plusieurs dizaines existent, et contrôle de nombreux effecteurs, des protéines qui orchestrent la dynamique cellulaire. En ce sens, la protéine Rac1 est un nœud majeur du réseau de signalisation (une autre manière de réaliser ce fait est de voir les nombreuses flèches qui entrent et sortent de Rac1 dans le schéma de signalisation donné en Figure 4).

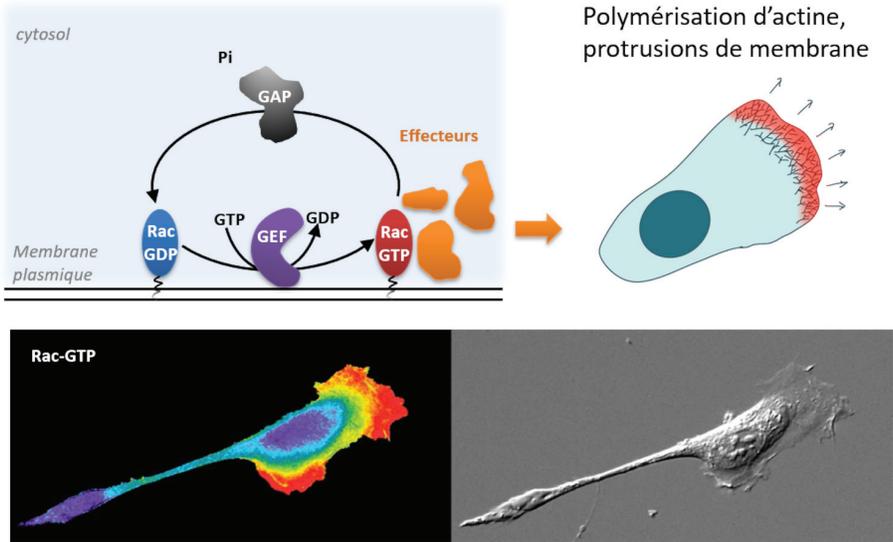


Figure 5. Régulation et fonction de la protéine de signalisation Rac1. En haut, le cycle moléculaire d'activation et de désactivation de la protéine Rac1. Dans son état actif lié à un GTP, Rac1 recrute et active des effecteurs qui sont responsables de la polymérisation du cytosquelette d'actine. Cette polymérisation d'actine branchée permet de pousser la membrane cellulaire à l'avant d'une cellule migrant de manière mésoenchymateuse (en « rampant »). En bas, un exemple montrant à gauche une image en microscopie de fluorescence d'un biosenseur de Rac1 dans sa forme active, avec une image en lumière transmise de la même cellule (Kraynov et al., 2000 [6]). Nous pouvons bien voir que la protéine Rac1 est active à l'avant de la cellule là où se forment les protrusions membranaires.

L'activité de cette protéine intègre donc un grand nombre d'informations moléculaires, une des grandes questions étant de comprendre comment une seule molécule peut arriver à « multiplexer » ainsi différents signaux, i.e. activer un certain type d'effecteurs dans un contexte donné, et un type différent d'effecteurs dans un autre contexte.

Une des réponses possibles se trouve peut-être à l'échelle mésoscopique : bien que nous connaissions relativement bien le cycle de régulation de Rac1 à l'échelle moléculaire et que nous connaissions bien aussi les patrons d'activité de la protéine à l'échelle cellulaire, nous n'avons pas d'information sur l'organisation spatiale et la dynamique de cette protéine à l'échelle intermédiaire, mésoscopique (Figure 6).

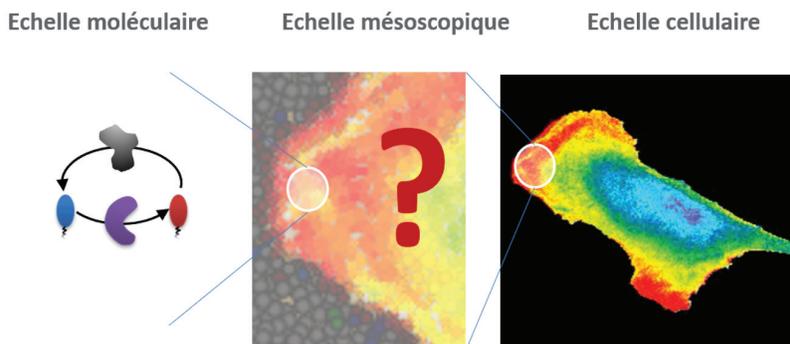


Figure 6. Quelle est la dynamique et l'organisation spatiale de la protéine Rac1 à l'échelle mésoscopique ?

5. La microscopie optique super résolutive

Afin de répondre à la question soulevée précédemment, nous avons effectué une étude de la protéine Rac1 à l'échelle mésoscopique en utilisant une technique de microscopie super-résolue, appelée PALM en anglais pour « PhotoActivation Localisation Microscopy » (Betzig et al., 2006 [2]). Certaines protéines fluorescentes ont la propriété d'être photoactivable, c'est-à-dire qu'elles n'émettent pas de photons tant qu'elles n'ont pas été activées avec de la lumière à une certaine longueur d'onde. L'idée est alors la suivante : en activant très faiblement les protéines fluorescentes, il est possible « d'allumer » seulement quelques molécules dans une cellule et d'imager ces molécules individuelles, image qui sera bien entendu limitée par la diffraction (voir section 2 ci-dessus). Les molécules étant loin les unes des autres, il est alors facile d'identifier les taches de diffraction de chacune d'elles et d'en trouver les centres, qui donnent la position à quelques nanomètres près de la position des émetteurs -les protéines fluorescentes activées. En répétant cette procédure sur un grand nombre d'images, nous pouvons alors obtenir une image super-résolue dite « pointilliste » (car formée de l'ensemble des centres des molécules identifiées, voir en exemple théorique la Figure 7).

Cette technique de microscopie peut être aussi utilisée non plus pour juste observer les positions précisément des molécules biologiques, mais aussi pour les suivre dans le temps. On parle alors du suivi de molécules uniques, ce qui donne en plus une information sur la dynamique de ces molécules uniques. Il est possible par exemple de voir si les molécules sont en mouvement, et si elles le sont quel type de mouvement elles suivent, ou bien de voir si ces molécules sont immobiles, probablement car en train d'interagir avec d'autres composants de la cellule. Ce type de suivi de molécule unique est cependant limité, car les molécules ne peuvent pas être suivies sur des temps longs : en effet, après quelques images les protéines fluorescentes n'émettent plus de photons, à cause du processus de photoblanchiment qui est inévitable. En pratique, il est difficile de suivre une molécule plus de quelques dizaines de millisecondes.

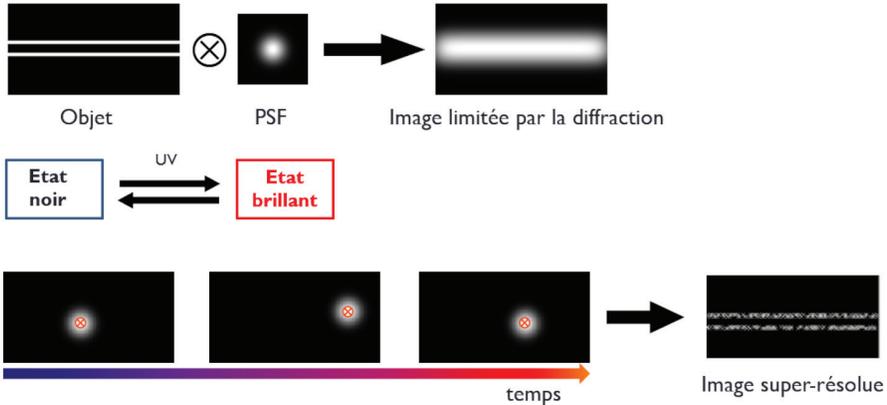


Figure 7. Principe de la microscopie super résolutive « PALM ». En haut, imaginons un objet formé de deux lignes séparées par une distance inférieure à la limite de diffraction. En regardant un tel objet en microscopie optique, ce qui revient du point de vue théorique à faire la convolution entre l'objet et la fonction d'étalement de points (PSF), nous n'observerons qu'une seule ligne. En bas, grâce aux protéines fluorescentes photoactivables, il est possible de faire l'image des molécules une par une dans le temps, et de trouver leurs centres (croix rouge). En superposant l'ensemble des positions de ces centres, nous pouvons obtenir une image super résolue dite pointilliste.

6. La protéine Rac1 forme des nano-agrégats de signalisation

Nous avons appliqué la technique de microscopie super-résolue à la protéine Rac1, précédemment introduite. Pour ce faire, nous avons fabriqué une construction moléculaire où la protéine Rac1 est fusionnée (c'est-à-dire attachée de manière covalente) à la protéine photoactivable mEOS3.2. Cette protéine est fluorescente dans le vert, c'est-à-dire que la fluorescence peut être excitée avec de la lumière bleue ($\lambda \sim 480\text{nm}$) et émet alors de la lumière verte ($\lambda \sim 525\text{nm}$) qui permet de révéler la distribution spatiale de la protéine Rac1 à l'intérieur de la cellule. L'image obtenue est cependant limitée par la diffraction, un exemple (image en vert) en Figure 8 montre que la protéine Rac1 semble répartie uniformément sur la membrane de la cellule. La protéine mEOS3.2 peut cependant être aussi photoactivée : en l'illuminant avec de la lumière violette ($\lambda \sim 400\text{nm}$) la protéine change de propriété et devient fluorescente dans le rouge (excitation à $\sim 580\text{nm}$ et émission à $\sim 620\text{nm}$). Il est alors possible de réaliser un film en photoactivant très peu de manière à avoir seulement quelques molécules fluorescentes dans le canal rouge par image et ainsi de localiser précisément leurs positions. Le film dure environ 2min, chaque image étant prise sur un intervalle de 40ms, nous pouvons obtenir la position à quelques nanomètres près de près d'un million de molécules de Rac1. En superposant l'ensemble de ces positions, nous

pouvons produire l'image super-résolue de Rac1 (Figure 8, image en fausses couleurs). Celle-ci nous révèle une information nouvelle : bien que la distribution de Rac1 semble uniforme, à l'échelle mésoscopique nous apercevons des inhomogénéités évidentes. La cellule est constellée de zones très denses en molécules, que nous avons appelées nano-agrégats. Ces nano-agrégats sont composés d'environ 50 molécules de Rac1, sont d'un diamètre de ~ 70 nm, et sont enrichis dans les régions cellulaires où la protéine Rac1 est active.

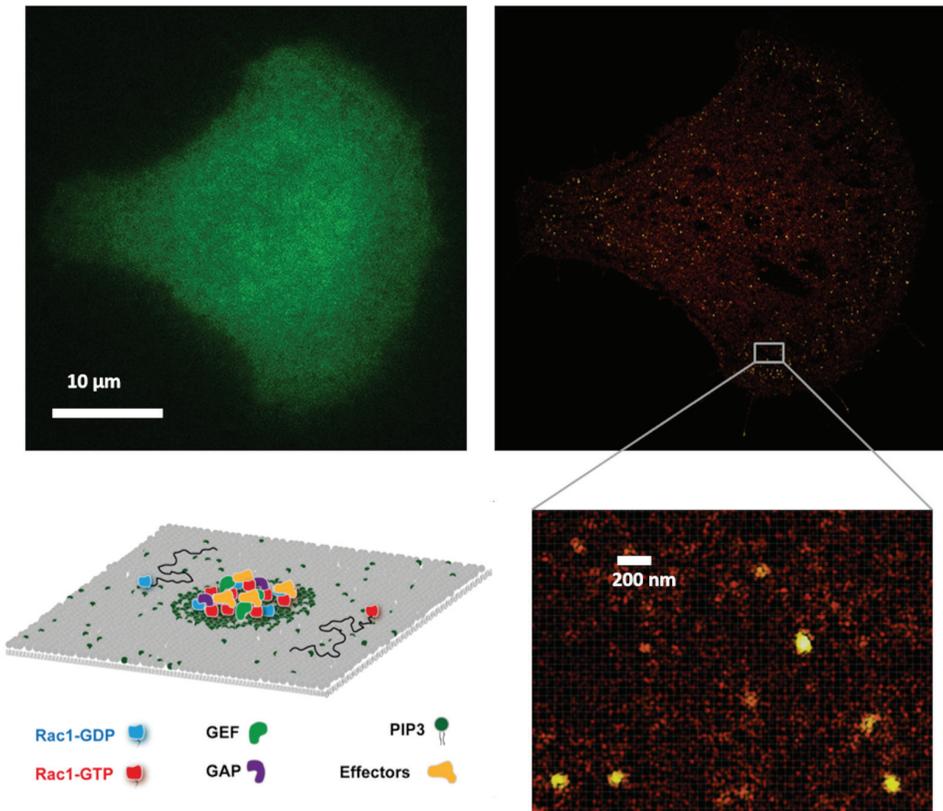


Figure 8. La protéine Rac1 forme des nano-agrégats. En haut à gauche, image en TIRF (microscopie en réflexion totale interne) de la distribution à la membrane plasmique d'une cellule de la protéine Rac1 fusionnée à mEOS3.2. En haut à droite, image en fausse couleur représentant la densité locale en molécule Rac1 dans la même cellule, obtenue en microscopie super-résolue PALM. En bas à droite, zoom sur une partie de l'image permettant d'apprécier les nano-agrégats. En bas à gauche, schéma représentant un nano-agrégat, composé de la protéine Rac1 active et inactive, mais aussi des autres protéines interagissant avec Rac1 et des lipides chargés négativement tels que PIP3.

Nous avons montré que l'existence de ces nano-agrégats trouve son origine dans les interactions électrostatiques entre la partie C terminale de la protéine Rac1 chargée positivement, appelée queue polybasique, et certains lipides de la membrane plasmique qui portent une charge négative, tels que les lipides de signalisation PIP2 et PIP3. Par ailleurs, nous avons observé que les nano-agrégats ont une dispersion très faible en nombre de molécules et en taille, ce qui indique qu'il y existe probablement d'autres mécanismes fins régulant leurs caractéristiques quantitatives. Il est possible que ces mécanismes soient liés à la présence de plusieurs autres protéines dans les nano-agrégats interagissant avec Rac1, en effet les activateurs (GEF) et désactivateurs (GAP) de Rac1 sont aussi accumulés dans les nano-agrégats, ainsi que les effecteurs de Rac1 qui transduisent la signalisation en aval. Par exemple, nous avons proposé que les effecteurs stabilisent temporellement les nano-agrégats, participant ainsi à la densification des nano-agrégats dans les régions cellulaires où la protéine Rac1 est active. Au final, ces nano-agrégats sont des objets mésoscopiques de composition hétérogène finement régulés par un ensemble de réactions biochimiques fonctionnant hors de l'équilibre thermodynamique. Nous avons suggéré que ces nano-agrégats sont des plateformes de signalisation, avec l'idée que la signalisation dans une cellule n'est pas transduite par une molécule mais par des assemblages transitoires mésoscopiques qui intégreraient l'information moléculaire à une échelle supérieure, permettant ainsi d'encoder une information multimodale bien plus riche qu'un simple interrupteur « on/off ».

Bien entendu, il reste de nombreuses questions ouvertes, en particulier sur les mécanismes physiques (discutés dans la section suivante) et biologiques qui contrôlent l'existence de ces nano-agrégats et qui les régulent. Un autre type de question ouverte concerne la fonction de tels assemblages. En plus du rôle intégratif et multimodal suggéré ci-dessus, ces nano-agrégats pourraient avoir une fonction dans le traitement quantitatif de l'information. En effet, des travaux (Tian et al., 2007 [15]) sur une autre protéine de signalisation, la protéine Ras (Zhou & Hancock, 2015 [16]) impliquée dans la voie MAPK qui forme elle aussi des nano-agrégats, ont proposé que les nano-agrégats auraient une fonction de filtre analogue-digital-analogique. Les signaux activant la formation de ces nano-agrégats sont des concentrations en molécules -des signaux analogues- ; ces nano-agrégats sont des objets discrets -encodage digital- ; et enfin ceux-ci contrôlent les concentrations en effecteurs en aval -de nouveau des signaux analogues. Un tel filtre permettrait d'accroître la fidélité de transmission d'un signal bruité (Figure 9 à gauche). Un travail théorique (Roob et al., 2016) a par exemple montré que des nano-agrégats d'une dizaine de molécules présentaient un optimum pour cette fidélité.

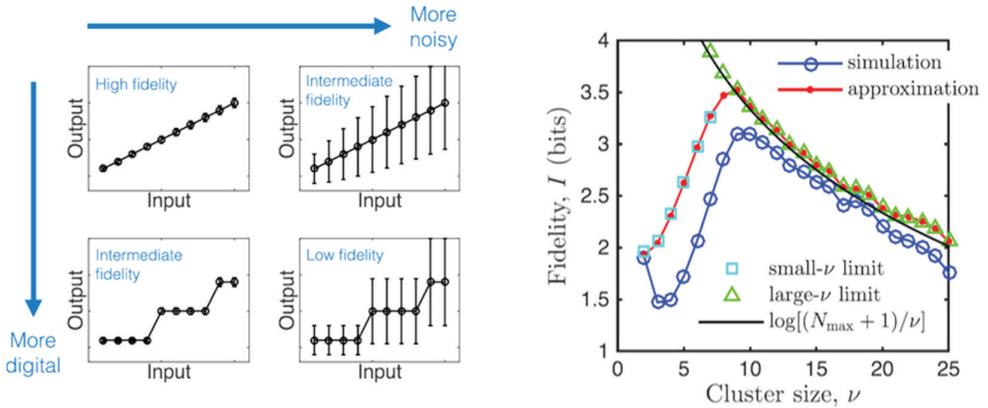


Figure 9 : Une possible fonction des nano-agrégats, d'après (Roob et al., 2016 [14]). A gauche, principe du filtre digital : quand le système est bruité, une lecture digitale d'un input permet de discerner plus de niveaux distincts qu'une lecture analogique. A droite, simulations numériques montrant l'existence d'un optimum sur l'information transmise entre un input et un output. Pour un nano-agrégat d'environ 10 molécules, 3bits d'information sont transmis (soit $2^3=8$ états discernables de l'input possibles) contre 1.5bit transmis (un peu moins de 3 états discernables). La protéine Rac1 forme des nano-agrégats. En haut à gauche, image en TIRF (microscopie en réflexion totale interne)

7. L'échelle mésoscopique en biologie cellulaire : vers une nouvelle physique ?

Nous avons jusqu'à présent discuté un exemple d'assemblage mésoscopique en biologie cellulaire, cependant il existe une très grande diversité de tels assemblages dans une cellule (Figure 10 en haut à gauche). En effet, la cellule est fortement compartimentalisée, soit via la présence d'endomembranes délimitant les organites majeurs tels que l'appareil de Golgi, les mitochondries, le réticulum endoplasmique, ou encore le noyau, soit via l'existence de compartiments sans membranes.

Ces derniers ont attiré l'attention des biologistes et physiciens dernièrement, en effet de nombreuses études ont montré que ces compartiments étaient liquides, et qu'au lieu d'être formés par un mécanisme d'agrégation conduisant à un solide, la combinaison d'interactions faibles avec des molécules multivalentes conduisait à une séparation de phase liquide-liquide : un ensemble de molécules se sépare du cytosol tel des gouttelettes d'huile dans l'eau (Figure 10 en haut à droite). La physique décrivant ce processus de séparation de phase est bien connue (processus thermodynamique), et cette physique explique la formation de domaines -ou condensats- de taille macroscopique, supérieure au micron, conduisant, à l'équilibre thermodynamique, à deux phases distinctes. Cependant, les nano-agrégats décrits précédemment n'atteignent jamais cette taille macroscopique et restent mésoscopiques (Figure 10 en bas). Nous pensons que ces objets présentent un enjeu

pour la physique, en effet ces objets sont probablement liquides eux aussi et dépendent de la présence d'interactions faibles et multivalentes à l'instar des condensats, mais le fait qu'ils restent de taille mésoscopique suggère que les processus en jeu impliquent des concentrations en acteurs moléculaires en dessous de la concentration critique à laquelle la séparation de phase macroscopique se produit.

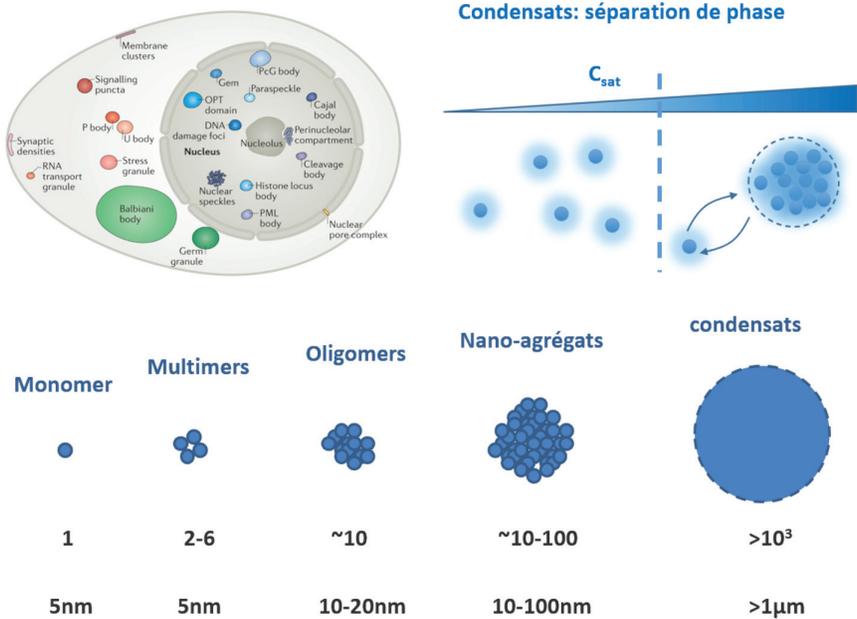


Figure 10. : Objets biologiques sans membrane. En haut à gauche, exemples des nombreux objets biologiques compartimentalisés mais non séparés par une membrane lipidique (tiré de (Banani et al., 2017 [1])). Parmi ces objets, ceux formés par un processus de séparation de phase liquide-liquide ont récemment intéressé la communauté des physiciens travaillant en biologie. En haut à droite, séparation de phase liquide-liquide : au-delà d'une concentration seuil de saturation, C_{sat} , les molécules initialement solubles dans un solvant se séparent de celui-ci pour former un condensat. Un tel processus dépend de la présence d'interactions faibles mais multivalentes. En bas, hiérarchie des objets cellulaires. Les nano-agrégats sont mésoscopiques, et n'atteignent pas les tailles macroscopiques des condensats, même s'ils ont en commun certaines propriétés physico-chimiques à l'origine de leur formation.

Il reste alors à comprendre la physique de la formation de ces objets mésoscopiques liquides, formés d'un grand nombre de molécules diverses mais qui reste un petit nombre au regard de la définition classique d'une phase en physique : qu'est-ce qu'une gouttelette liquide de 20 molécules ? La question de la fonction biologiques de tels assemblages est elle aussi ouverte. Concernant les mécanismes physiques sous-jacents, la complémentarité entre des interactions faibles et la multivalence semble être un thème récurrent. Les interactions de faibles affinités permettent la plasticité des objets mésoscopiques

(formation, dissociation, échange rapide et constant de molécules, intégration de multiples composés) tout en leur conférant leur propriété liquide ; tandis que la multivalence des molécules agit comme la « graine » de nucléation de ces objets (molécules d'échafaudage). Par exemple, de tels objets mésoscopiques semblent être au cœur du processus de transcription des gènes. La régulation de la transcription est assurée par des « foyers » transcriptionnels (appelé « hubs » en anglais, voir la Figure 11 à gauche), composés de divers facteurs moléculaires et de séquences régulatrices de l'ADN.

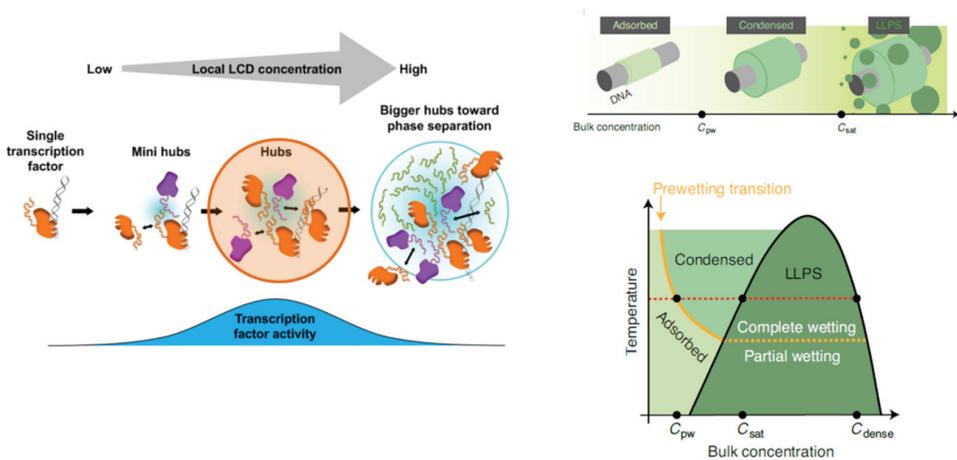


Figure 11. : Questions ouvertes sur la physique et les fonctions biologiques des nano-agrégats. A gauche, les foyers de transcription (Chong et al., 2018 [3]). Ces foyers, composé de plusieurs protéines (en orange et violet) avec des domaines désordonnés faiblement « collant » (chaînes de polypeptides sans repliement particulier en 3 dimensions, représentés par des courbes désordonnées sur le dessin) sont nucléés par une séquence d'ADN (en gris). De manière intéressante, l'activité de transcription est maximale pour une concentration en protéines « collantes » intermédiaire, en deçà du seuil de concentration pour lequel une séparation de phase macroscopique a lieu (concentration saturante). A droite, le concept de transition de pré-mouillage (Morin et al., 2022 [11]). Une phase condensée de protéines se forme sur l'ADN à un seuil de concentration plus faible que la concentration saturante. Ce phénomène, non-linéaire, permet une lecture robuste et très amplifiée de la séquence d'ADN par un collectif de protéines.

La vision actuelle est que les domaines désordonnés des protéines interagissant avec l'ADN fournissent le cocktail d'interactions faibles permettant au nano-agrégat de se maintenir, tandis que la séquence d'ADN offre la multivalence nécessaire à la nucléation. L'ensemble agit comme un détecteur de coïncidence : il faut la présence de plusieurs protéines en quantités précises et une séquence d'ADN particulière pour que le nano-agrégat se forme. Ce concept de coïncidence à aussi été proposé dans le cas des nano-agrégats de signalisation à la membrane plasmique (Lebensohn & Kirschner, 2009 [10]), tels que décrit précédemment pour Rac1. Enfin, en ce qui concerne la fonction, un travail récent (Morin et al., 2022) a proposé que ces nano-agrégats pourraient effectuer collectivement des tâches

moléculaires complexes de manière robuste. Dans le cas documenté, une protéine forme une phase condensée sur une séquence d'ADN à une concentration plus faible que celle nécessaire à la séparation de phase liquide-liquide (il s'agirait d'une transition similaire au « pré-mouillage » en physique statistique, voir la Figure 11 à droite). Cette phase condensée permettrait de reconnaître une séquence spécifique de l'ADN avec une fidélité remarquable et aussi un signal sur bruit très grand. De tels nano-agrégats pourraient donc être les objets biologiques mésoscopiques permettant la transition entre le chaos moléculaire et l'ordre biologique, les premières structures moléculaires robustes mais sensibles, transitoires mais reproductibles, aux fondements des mécanismes régissant la circuiterie moléculaire des cellules.

Références

- [1] Banani, S. F., Lee, H. O., Hyman, A. A., & Rosen, M. K. (2017). Biomolecular condensates: Organizers of cellular biochemistry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 18(5), 285–298. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.7>
- [2] Betzig, E., Patterson, G. H., Sougrat, R., Lindwasser, O. W., Olenych, S., Bonifacino, J. S., Davidson, M. W., Lippincott-Schwartz, J., & Hess, H. F. (2006). Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science*, 313(5793), 1642–1645. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1127344/SUPPL_FILE/BETZIG.SOM.PDF
- [3] Chong, S., Dugast-Darzacq, C., Liu, Z., Dong, P., Dailey, G. M., Cattoglio, C., Heckert, A., Banala, S., Lavis, L., Darzacq, X., & Tjian, R. (2018). Imaging dynamic and selective low-complexity domain interactions that control gene transcription. *Science*, 361(6400). <https://doi.org/10.1126/science.aar2555>
- [4] Delahaye, J.-P., & Vidal, C. (n.d.). Organized Complexity: Is Big History a Big Computatonn. *American Philosophical Association Newsletter on Philosophy and Computers*, 17(2), 49–54. Retrieved August 14, 2022, from <http://arxiv.org/abs/1609.07111>
- [5] Kholodenko, B., Yaffe, M. B., & Kolch, W. (2012). Computational Approaches for Analyzing Information Flow in Biological Networks. *Science Signaling*, 5(220). <https://doi.org/10.1126/SCISIGNAL.2002961>
- [6] Kravynov, V. S., Chamberlain, C., Bokoch, G. M., Schwartz, M. A., Slabaugh, S., & Hahn, K. M. (2000). Localized Rac Activation Dynamics Visualized in Living Cells. *Science*, 290(5490), 333–337. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.290.5490.333>
- [10] Lebensohn, A. M., & Kirschner, M. W. (2009). Article Activation of the WAVE Complex by Coincident Signals Controls Actin Assembly. *Molecular Cell*, 36(3), 512–524. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.024>
- [11] Morin, J. A., Wittmann, S., Choubey, S., Klosin, A., Golfier, S., Hyman, A. A., Jülicher, F., & Grill, S. W. (2022). Sequence-dependent surface condensation of a pioneer transcription factor on DNA. *Nature Physics* 2022 18:3, 18(3), 271–276. <https://doi.org/10.1038/s41567-021-01462-2>

- [12] *Regulation of Actin Dynamics / Cell Signaling Technology*. (n.d.). Retrieved August 14, 2022, from <https://www.cellsignal.at/pathways/regulation-of-actin-dynamics>
- [13] Remorino, A., de Beco, S., Cayrac, F., di Federico, F., Cornilleau, G., Gautreau, A., Parrini, M. C., Masson, J. B., Dahan, M., & Coppey, M. (2017). Gradients of Rac1 Nanoclusters Support Spatial Patterns of Rac1 Signaling. *Cell Reports*, 21(7), 1922–1935. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10>.
- [14] Roob, E., Trendel, N., Rein Ten Wolde, P., & Mugler, A. (2016). Cooperative Clustering Digitizes Biochemical Signaling and Enhances its Fidelity. *Biophysical Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.02.031>
- [15] Tian, T., Harding, A., Inder, K., Plowman, S., Parton, R. G., & Hancock, J. F. (2007). Plasma membrane nanoswitches generate high-fidelity Ras signal transduction. *Nature Cell Biology*, 9(8), 905–914. <https://doi.org/10.1038/ncb1615>
- [16] Zhou, Y., & Hancock, J. F. (2015). Ras nanoclusters: Versatile lipid-based signaling platforms. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1853(4), 841–849. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.09.008>

Signatures statistiques des interactions biologiques dans les environnements cellulaires hétérogènes

Jean-Baptiste Masson

Directeur de Recherche Institut Pasteur / CNRS UMR 3571 / Institut Prairie
Département de biologie informatique
Département des neurosciences

Abstract

Methods for the dynamic monitoring of single biomolecules offer the possibility of probing individual components of the cellular information exchange. By abstracting the mean effects of whole populations of molecules, observing single molecules allows to probe the spatial and temporal mechanisms within cells as well as the set of weak interactions which allow to organize the cellular dynamics. However, each individual trajectory is subject to thermal noise, to the cell environment heterogeneity, to various local interactions with other molecules not detected, and finally to measure noises.

We describe here two approaches allowing to extract reliable information from single molecule experiments. The first is based on mapping the physical properties of the single molecule's environment. The second uses an inference approach based on simulations to determine the nature and properties of the individual random steps. The combination of these two approaches paves the way to systematized statistical analyses of the single molecule experiments, so as to extract the causality of the interactions involved in the cellular signaling. These approaches open the possibility of an automatized assessment of pharmacologically active molecules from single molecule experiments.

1. Introduction

Ces dernières années, les observations microscopiques de molécules uniques (*single molecule* – *SM*) sont devenues un outil de choix pour l'étude des systèmes biologiques. Les techniques de suivi de molécules uniques (*single molecule tracking* – *SMT*) sont un outil précieux dans l'étude des processus régulant la mobilité des biomolécules dans les cellules [1] : elles ont été utilisées avec succès pour étudier le mouvement, entre autres, des protéines membranaires [1,2] des moteurs moléculaires [3], des ARNm [4] et des facteurs

de transcription [5,6]. Les expériences de SMT impliquent l'enregistrement [7] de séquences d'images de biomolécules marquées par des sondes fluorescentes. Les sondes sont filmées par une caméra ultra-sensible puis leurs coordonnées sont déterminées par un algorithme de localisation. Les positions sont ensuite reliées entre images successives pour reconstruire les trajectoires des molécules individuelles [8]. Ces trajectoires peuvent être considérées comme des réalisations de marches aléatoires, dont les propriétés – que l'on s'attachera à mesurer – dépendent de l'environnement dans lequel évoluent les particules suivies.

La microscopie de fluorescence à champ large (comme la microscopie **PALM** ou **uPAINT**) permet de suivre et d'étudier le mouvement de biomolécules uniques dans des cellules entières et vivantes [9,10]. À l'échelle du nanomètre, la dynamique des biomolécules individuelles est intrinsèquement contrôlée par des processus aléatoires, en raison du bruit thermique et des interactions moléculaires stochastiques. En accédant à la distribution des propriétés moléculaires, plutôt qu'à leur simple valeur moyenne, le grand avantage des mesures SM est donc d'identifier les hétérogénéités statiques et dynamiques, et les comportements rares.

Ces approches de SMT ont révélé la riche dynamique et la diversité des interactions des molécules dans leurs environnements cellulaires. Dans de nombreux systèmes cellulaires, la dynamique des molécules présente des hétérogénéités spatiales et temporelles qui sont liées à leurs fonctions biologiques. Deux approches peuvent capturer une part importante des informations stockées dans les trajectoires des biomolécules. La première consiste à supposer que chaque molécule, de la même espèce moléculaire, subit les mêmes interactions dans les mêmes zones spatiales. Cette approche cartographie [11,12] les propriétés locales de molécules afin de construire des cartes spatiales de ces propriétés. La seconde consiste à considérer l'information stockée dans chaque trajectoire individuelle comme une signature de ses propriétés lorsqu'elle se déplace dans son environnement. Cette approche cherche à déterminer la nature de la marche aléatoire et les paramètres qui y sont associés [13]. Dans ce texte nous décrivons ces deux approches. Nous détaillons l'inférence bayésienne permettant la cartographie cellulaire ainsi que l'approche par réseaux de neurones sur graphe (*graph neural networks* – *GNN*) permettant l'inférence de modèles de marches aléatoires. Enfin, nous discutons comment ces méthodes, couplées à des approches de données massives (« *big data* »), ouvrent la voie aux inférences causales de signalisation cellulaire à partir de données de molécules uniques, permettant l'évaluation de nouveaux médicaments à partir de leurs effets sur le mouvement biomoléculaire.

2. Cartographier dans l'espace et le temps les marches aléatoires

Différentes sources de bruit et de variabilité peuvent être identifiées dans les expériences SMT. La dynamique des molécules individuelles dans les cellules est principalement déterminée par le bruit thermique, ce qui entraîne un mouvement brownien. Ensuite,

l'environnement cellulaire est hétérogène. C'est par exemple le cas de la membrane plasmique où les microdomaines lipidiques, les protéines d'échafaudage et l'encombrement moléculaire (entre autres facteurs) contribuent à la variabilité des propriétés diffusives. Enfin, les expériences sur des molécules uniques sont par nature des expériences sur des cellules uniques, ce qui signifie qu'elles sont affectées par les variabilités phénotypiques.

La cartographie est motivée par le caractère local de nombreuses interactions biologiques à l'échelle cellulaire. Une synapse, une vésicule ou l'assemblage d'un virus à la membrane sont des phénomènes localisés dans l'espace et dans le temps. Ainsi, l'organisation et l'ingénierie de ces environnements où l'activité biologique se concentre, devraient se manifester sous la forme d'interactions détectables dans les marches aléatoires qui parcourent ces espaces. La procédure de cartographie comporte une importante hypothèse. Il est nécessaire de mailler l'environnement cellulaire, ce qui signifie qu'on suppose qu'il existe des échelles spatiales et temporelles en-dessous desquelles les paramètres physiques peuvent être considérés comme approximativement constants. En retour, le nombre de trajectoires doit être suffisamment important pour que l'information qu'elles contiennent soit suffisante pour inférer les paramètres du modèle dans toutes les zones d'espaces définies dans le maillage. Les contraintes expérimentales associées à cette hypothèse ont été largement allégées avec l'avènement des techniques de SMT à haute densité qui permettent l'enregistrement rapide d'un grand nombre de données.

Nous présentons ici une approche de cartographie qui repose sur la modélisation des marches aléatoires à temps court comme suivant l'équation de Langevin sur-amortie. Elle utilise une procédure de maillage spatio-temporelle de la cellule et s'appuie sur l'inférence bayésienne afin de résoudre le problème inverse d'évaluer les paramètres du modèle à partir des trajectoires mesurées.

2.1 Équation de Langevin

Le mouvement des molécules uniques peut être décrit, à temps court, par l'équation de Langevin sur-amortie hétérogène (OLE) :

$$\frac{dr}{dt} = \frac{f_t(r)}{\gamma_t(r)} + \sqrt{2D_t(r)} \circ \xi(t) . \quad (1)$$

Ici l'évolution de la position r de la molécule est influencée par une force, $f_t(r)$, et la diffusion, paramétrée par la diffusivité $D_t(r)$, dans l'environnement qui peuvent varier dans l'espace et le temps. La friction dans l'environnement, $\gamma_t(r)$, est aussi variable dans l'espace et dans le temps et est reliée à la diffusivité par $D_t(r) = \frac{k_B T}{\gamma_t(r)}$ quand le système peut être considéré comme à l'équilibre. La variable $\xi(t)$ est un bruit blanc continu, défini comme la dérivée d'un processus de Wiener [14]. Le symbole \circ traduit ici la convention choisie pour l'intégration stochastique, un point technique important pour les inférences [15] mais qui ne sera pas discuté dans ce texte.

2.2 Inférence Bayésienne informée par la physique

L'inférence bayésienne [16–18] fournit un cadre cohérent et fiable pour l'extraction d'informations à partir de mesures expérimentales. L'un des grands avantages des méthodes bayésiennes est qu'elles permettent facilement d'intégrer des hypothèses sur les propriétés physiques et biologiques du système, ainsi que sur les conditions expérimentales. Ainsi, la procédure d'inférence peut être informée des propriétés physiques attendues et des lois physiques qui sous-tendent les éléments du mouvement.

L'inférence bayésienne [19] comporte deux étapes principales (pour le cas dont nous allons discuter ici) : l'évaluation de la distribution *a posteriori* des paramètres du modèle et l'échantillonnage de celle-ci pour estimer la distribution des paramètres. Le théorème de Bayes donne l'expression suivante pour la distribution *a posteriori* :

$$P(\{U\}|\{T\}) = \frac{P(\{T\}|\{U\})P(\{U\})}{P(\{T\})}, \quad (2)$$

où $\{T\}$ est l'ensemble des observations expérimentales et $\{U\}$ est l'ensemble des paramètres associé au modèle. $P(\{U\}|\{T\})$ est la distribution *a posteriori* des paramètres, $P(\{T\}|\{U\})$ est la vraisemblance (*likelihood* en anglais) des observations conditionnée par $\{U\}$, $P(\{U\})$ est la distribution *a priori* des paramètres¹ et enfin $P(\{T\}) = \int P(\{T\}|\{U\})P(\{U\})d\{U\}$ est l'évidence du modèle². Nous ne discutons pas ici la sélection de modèles, qui implique l'évaluation de l'évidence, car un seul modèle sera discuté.

La vraisemblance encode notre modèle physique pour le système et nos hypothèses concernant l'acquisition des données. Dans le contexte des expériences de molécules uniques, elle encode le modèle utilisé pour décrire le mouvement des molécules (y compris par exemple la présence de forces non-diffusives, ou la nature markovienne/non-markovienne du processus), le bruit de positionnement induit par les conditions expérimentales, et diverses hypothèses concernant les échelles caractéristiques de l'environnement.

Les distributions de probabilité *a priori* sont essentielles à l'analyse bayésienne [19,20]. Elles représentent la connaissance sur les paramètres avant les mesures, y compris diverses contraintes physiques qui ne sont pas présentes dans la vraisemblance. Enfin, elles peuvent être utilisées pour régulariser les valeurs des paramètres inférés.

La seconde étape de l'approche bayésienne consiste à échantillonner la distribution *a posteriori*. L'estimateur des paramètres le plus couramment utilisé est l'estimateur

¹ exprimant des contraintes connues sur leurs valeurs

² exprimant la probabilité des observations réalisées en admettant ce modèle et la distribution à priori des valeurs de ses paramètres.

maximum *a posteriori* (MAP), c'est-à-dire la valeur des paramètres qui correspond à la probabilité *a posteriori* la plus élevée. En basse dimension, l'échantillonnage de la distribution *a posteriori* peut être effectué par intégration directe [17]. Cependant, l'échantillonnage est souvent effectué à l'aide de méthodes de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC)ⁱⁱ. Un réglage fin des paramètres de la méthode de MCMC est souvent nécessaire afin d'obtenir un échantillonnage efficace en grandes dimensions. Une autre approche courante, qui est orthogonale aux méthodes de MCMC, est d'approximer la distribution postérieure, par exemple en utilisant l'approximation de Laplace [20].

La forme fonctionnelle de la vraisemblance [3] est ici entièrement informée par la physique. L'équation de Fokker-Planck [14] régissant l'évolution temporelle de la probabilité de transition d'un déplacement d'une molécule gouvernée par l'équation de Langevin est :

$$\frac{\partial P(r, t | r_0, t_0)}{\partial t} = -\nabla \left[\left(D(r) f(r) + \lambda \nabla D(r) \right) P(r, t | r_0, t_0) \right] + \nabla \left[D(r) \nabla P(r, t | r_0, t_0) \right] \quad (3)$$

où $P(r, t | r_0, t_0)$ est la probabilité pour la molécule d'être en r au temps t sachant qu'elle était en r_0 au temps t_0 et où $\lambda \in [0, 1]$ est un paramètre relié à la convention d'intégration stochastique utilisée. Le processus étant markovien, la vraisemblance complète d'une trajectoire $\{r_1, t_1 \rightarrow \dots r_i, t_i \rightarrow \dots r_N, t_N\}$ s'écrit

$$P(\{r_i, t_i\}_{i=1 \dots N}) = \prod_1^{N-1} P(r_{i+1}, t_{i+1} | r_i, t_i), \quad (4)$$

où $P(r_{i+1}, t_{i+1} | r_i, t_i)$ est la solution de l'équation (3).

Pour leur majorité, les biomolécules étudiées se déplacent soit sur des membranes soit dans divers organelles. Ainsi, des contraintes physiques sur les propriétés de l'environnement peuvent être ajoutées avec une distribution *a priori* de la forme

$$\begin{aligned} \pi(D) &\propto e^{-\int dt dr \left(\mu_r \|\nabla D\|^2 + \mu_t \dot{D}^2 \right)} \\ \pi(f) &\propto e^{-\int dt dr \left(\mu_r \|\nabla f\|^2 + \mu_t \dot{f}^2 \right)} \end{aligned} \quad (5)$$

où $\{\mu_r, \mu_t, \lambda_r, \lambda_t\}$ sont des hyper-paramètres. Les dérivées spatiales $\{\nabla D, \nabla f\}$ pénalisent les variations spatiales rapides des champs de diffusion et de forces et les dérivées temporelles $\{\dot{D}, \dot{f}\}$ pénalisent les variations temporelles rapides de ces mêmes champs.

2.3 Pavage dans l'espace et le temps

Lorsque les données sont stationnaires, le maillage spatial peut se faire suivant diverses méthodes liées aux contraintes de l'inférence. Une densité homogène de localisations peut être pavée par un maillage régulier dont la taille est définie par le nombre de localisations désiré par zone. Lorsque la densité est hétérogène ou que la géométrie cellulaire est irrégulière, des méthodes adaptatives, telles que l'algorithme *k-means*, associé à une tessellation de Voronoï, ou le *growing-when-required neural gas* (GWR) [22], permettent de construire des zones respectant plusieurs contraintes moyennes. Celles-ci peuvent être réajustées en usant de divers heuristiques afin d'assurer un nombre minimum de points par zone ou d'assurer que la taille minimale des zones est compatible avec la diffusivité locale des biomolécules par exemple.

Lorsque les données évoluent dans le temps, leur support peut être segmenté en utilisant une fenêtre temporelle glissante ou une série de segments temporels définie selon les besoins de l'expérience. Dans ce cas, il est en général plus efficace d'avoir un pavage spatial régulier, et non adaptatif, afin de ne pas avoir à sur-régulariser les gradients sur celui-ci. Afin de minimiser la création de directions favorisées dans l'espace un pavage régulier hexagonal est souvent favorisé. La figure 1 montre divers maillages spatiaux et temporels.

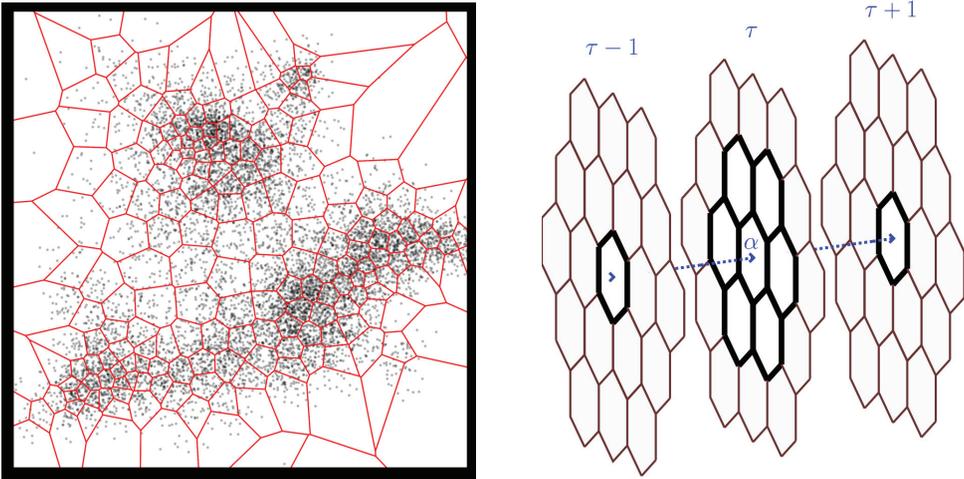


Figure 1. Gauche : exemple de pavage adaptatif guidé par un critère de nombre de points (en noir) par cellule (délimitées en rouge) ainsi que par la longueur moyenne locale des déplacements. Droite : pavage hexagonal régulier illustré pour 3 segments de temps consécutifs. Les relations de voisinage spatio-temporel pour la pénalisation des variations locales sont également illustrées pour une cellule (α, τ).

2.4 Activités biologiques et cartographie

L'approche cartographique pour analyser les données SMT s'est avérée efficace dans de nombreuses situations allant de la dynamique de CRISPR dans le noyau cellulaire jusqu'aux dynamiques des récepteurs à l'intérieur des synapses. Nous discutons ici d'une application récente pour la détection d'assemblages de virus dans la membrane cellulaire. Nous analysons un ensemble de trajectoires des protéines Gag du VIH-1 (WT) marquées avec mEOS2, enregistrées à 50 Hz dans la membrane plasmique d'une seule cellule T CD4 [23]. La protéine Gag est impliquée dans le bourgeonnement des particules virales du VIH-1 au niveau de la membrane plasmique et, lorsqu'elle est exprimée seule, elle suffit à former des particules de type viral (VLP).

La production des protéines et l'ensemble des procédures expérimentales sont décrites dans Floderer *et al.*[23]. Afin de cartographier la dynamique de Gag, nous avons utilisé différentes segmentations spatiales, dont par exemple un pavage hexagonal de période 20 nm, de rayon 130 nm et sur des domaines de $9 \mu\text{m}^2$, montré dans la figure 2. La segmentation temporelle a été réalisée à l'aide d'une fenêtre temporelle glissante de 1 minute avec 30 secondes de recouvrement. L'incertitude de localisation ainsi que le flou induit par le mouvement des biomolécules furent prises en compte en définissant une diffusivité effective: $D_{eff}(r, t) = (1 - 2R)D(r, t) + \frac{\sigma^2}{\Delta t}$, où σ^2 est la variance de l'incertitude de localisation et R est le coefficient de flou cinétique associé au flou induit par le mouvement pendant la durée d'exposition du caméra; ici $R=1/6$.

Une application de la méthode est de sonder les assemblages transitoires et possiblement infructueux des VLP dans la membrane. L'ensemble de données présente une densité très variable dans l'espace et dans le temps et l'information est donc répartie de manière inhomogène. La figure 2 montre diverses évolutions de cartes d'assemblages transitoires de VLP. On y voit des assemblages durant quelques minutes, qui sont incompatibles avec un assemblage complet d'une VLP. Il convient de noter que ces événements courts ne peuvent pas être détectés à base de la densité locale de Gag et que les informations manquaient donc encore sur les assemblages transitoires des VLP.

3. Interroger les propriétés individuelles des marches aléatoires

Un défi fondamental lors de l'analyse des trajectoires de particules uniques est le problème inverse de l'inférence du modèle physique ou de la classe de modèles des marches aléatoires sous-jacentes. Ce problème d'inférence est rendu difficile par la nature stochastique inhérente au mouvement de la particule unique, par le bruit expérimental et par la courte durée de la plupart des trajectoires expérimentales. Là où la cartographie permet de cumuler les informations des multiples trajectoires dans une zone spatiale et temporelle, la modélisation individuelle de la dynamique des molécules uniques ne se base que sur la

trajectoire individuelle. Ainsi, les effets stochastiques sont beaucoup plus forts. L'identification du modèle est rendue plus complexe par le fait que les principales propriétés physiques des modèles de marche aléatoire ne sont définies que de manière asymptotique, et sont donc partiellement indéterminées pour les trajectoires courtes.

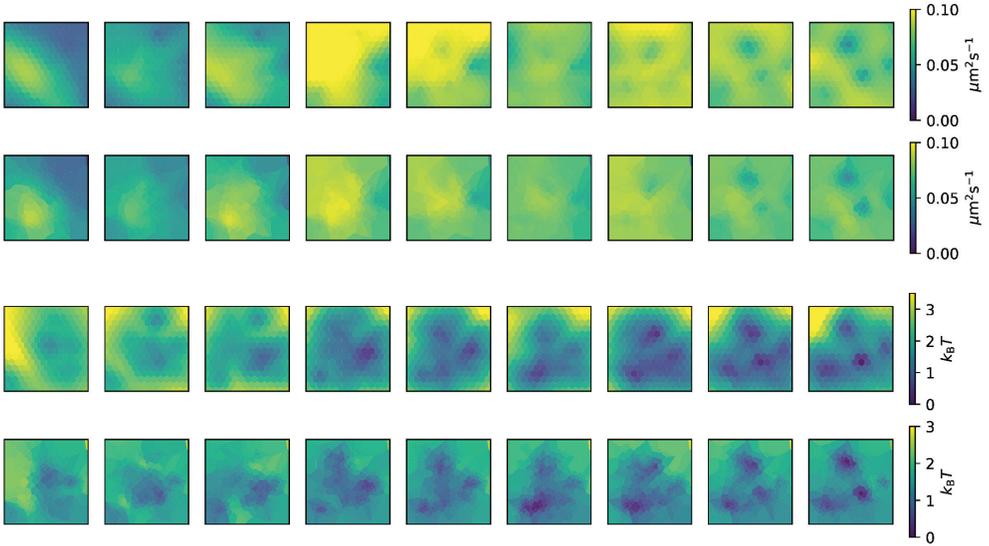


Figure 2. Évolution dans le temps (de gauche à droite, par fenêtre glissante de 60 secondes) de la diffusivité (panneau haut) et du potentiel effectif (panneau bas) pour une région de $1,3 \mu\text{m}$ de côté. La dynamique observée est celle reflétée par la protéine Gag à la membrane d'un lymphocyte hôte. Deux tessellations sont représentées à l'intérieur de chaque panneau. Rangée haute : pavage régulier hexagonal ; rangée basse : pavage adaptatif basé sur une variante de l'algorithme *GWR*.

Nous présentons ici une approche d'apprentissage statistique qui combine des inférences basées sur des simulations et des réseaux de neurones sur graphes (GNN) afin d'extraire modèles et paramètres des marches aléatoires individuelles. Nous discutons la structure de l'espace latent et nous montrons un exemple d'application sur des données biologiques.

3.1 Inférences fondées sur des simulations

Pour beaucoup de modèles de systèmes biologiques il n'est pas possible d'effectuer directement des inférences bayésiennes. Ceci est dû au fait que la vraisemblance est soit inconnue soit intractable pour ces modèles. Par conséquent, ces inférences sont souvent traitées par les méthodes d'inférence dites sans vraisemblance qui se basent sur la simulation du modèle. Les simulations peuvent donc fournir des données suffisamment semblables aux observations expérimentales pour calibrer et entraîner des méthodes d'inférence valides sur une large gamme de modèles.

La principale approche d'inférence sans vraisemblance est le calcul bayésien approximatif⁶ (*Approximate Bayesian Computation – ABC*). Elle repose sur la comparaison de données expérimentales et numériques, afin d'estimer la distribution postérieure par la distribution de paramètres qui produisent des simulations suffisamment proches des expériences. Elle se base sur une mesure de distance entre statistiques récapitulatives définies par l'utilisateur. Le développement des inférences basées sur la simulation a été accéléré par de récents progrès en apprentissage statistique : l'augmentation combinée de la dimensionnalité des données et de la profondeur des réseaux neuronaux permet de capturer des propriétés de systèmes de plus en plus complexes et augmente le pouvoir descriptif des modèles d'inférence. Nous invitons le lecteur intéressé à lire l'article de Cranmer *et al.* [22] pour une taxonomie des méthodes et architectures d'inférence fondée sur les simulations.

3.2 Analyser les marches aléatoires par l'apprentissage statistique

Les dynamiques individuelles de marches aléatoires sont depuis longtemps abordées par des méthodes d'apprentissage statistique. Les modèles de Markov cachés [29] (*hidden Markov models – HMM*) se sont montrés efficaces pour sonder les modes de diffusion [30], détecter les mouvements confinés [31] et mélanger les informations locales et globales pour effectuer une inférence sur des trajectoires très courtes [32]. Par ailleurs des modèles d'apprentissages bayésiens se sont montrés efficaces pour caractériser des mouvements browniens fractionnaires [33]. Les récents développements de l'apprentissage statistique par l'apprentissage profond [27,28] ouvrent de nouvelles pistes pour l'analyse de données complexes par leur plus grande expressivité.

Récemment, les approches d'apprentissage profond ont été appliquées aux marches aléatoires. Une compétition [13,34] a permis d'explorer diverses approches et architectures pour caractériser les marches aléatoires subdiffusives. L'absence de données expérimentales dont la nature serait connue par avance (*ground truth* = réalité du terrain) et l'absence pour de nombreux modèles de marches aléatoires de méthodes permettant d'évaluer leur vraisemblance (comme abordé dans 3.1) ont abouti à des approches basées sur la simulation afin de caractériser ces marches aléatoires. Diverses approches se sont montrées efficaces comme les *Random Forests* (*forêts aléatoires d'arbres de décisions*) [35,36], les réseaux de neurones, dont les réseaux convolutifs (*convolutional neural networks – CNN*), les réseaux récurrents [37,38] (*recurrent neural networks – RNN*) et à mémoires récurrentes [39] (*long short-term memory – LSTM*) dérivées des approches permettant le traitement automatisé du texte, et les réseaux de neurones sur graphes [40] (*GNN*), ou encore des méthodes dérivées des traitements des signaux sonores [41] (une liste complète est disponible en Réf. [34]).

Les limites des approches d'apprentissage profond appliquées aux marches aléatoires sont similaires à celles de leurs autres applications : l'identification du surapprentissage peut être difficile, et les modèles appris manquent généralement d'interprétabilité (ils sont appelés

modèles de boîte noire pour cette raison). En outre, le coût en termes de calcul informatique de l'apprentissage croît généralement avec le nombre de paramètres du modèle et avec le niveau de récurrence du réseau neuronal, et il peut devenir très important pour les grands modèles qui constituent l'état de l'art.

3.3 Réseaux de neurones sur graphes et espaces latents de marches aléatoires

Nous présentons ici une approche flexible fondée sur de l'apprentissage de représentation par un GNN [42]. Les GNNs ont récemment démontré une grande efficacité [43,44] d'apprentissage sur des jeux de données non standardisées comme les nuages de points, les graphes et les variétés. Pour l'analyse de marches aléatoires, les GNN permettent :

- une architecture commune sur des trajectoires de différentes tailles,
- une structure modulable de graphe épars (*sparse*) permettant de capturer les effets physiques multi-échelles,
- une capture des propriétés géométriques des marches aléatoires,
- une diminution conséquente du nombre de paramètres par rapport aux approches d'apprentissage sur données standardisées.

L'architecture générale du graphe est montrée en Figure 3. Son principe consiste à associer à tous les points de la trajectoire un nœud du graphe et à connecter ces nœuds entre eux en suivant une organisation multi-échelle (causale hiérarchique). A chaque nœud du graphe est associée une série de caractéristiques comme la position du point après diverses normalisations de la trajectoire entière ainsi que les cumulées des distances parcourues (d'autres caractéristiques peuvent être ajoutées). Ainsi, au début de l'apprentissage, le graphe est caractérisé par deux matrices, celle d'adjacence (qui est creuse) définissant les connexions entre nœuds et celle des caractéristiques des nœuds.

L'architecture du réseau comporte deux parties, un encodeur et un perceptron multicouche estimant une propriété d'intérêt à partir de la représentation latente construite par l'encodeur, comme l'exposant de diffusion anormale d'une marche aléatoire et la classe de son modèle génératif. L'encodeur plonge la trajectoire dans un espace latent de dimension fixe et donc indépendante de la taille de la trajectoire. Il consiste en plusieurs opérations de convolutions sur le voisinage de chaque nœud [45] et leur propagation dans le graphe. Il se termine par une opération de mise en commun, au niveau de la trajectoire, des caractéristiques de chacun de ces nœuds ainsi transformées. Par la suite, le perceptron utilise les caractéristiques de l'espace latent pour prédire la quantité d'intérêt.

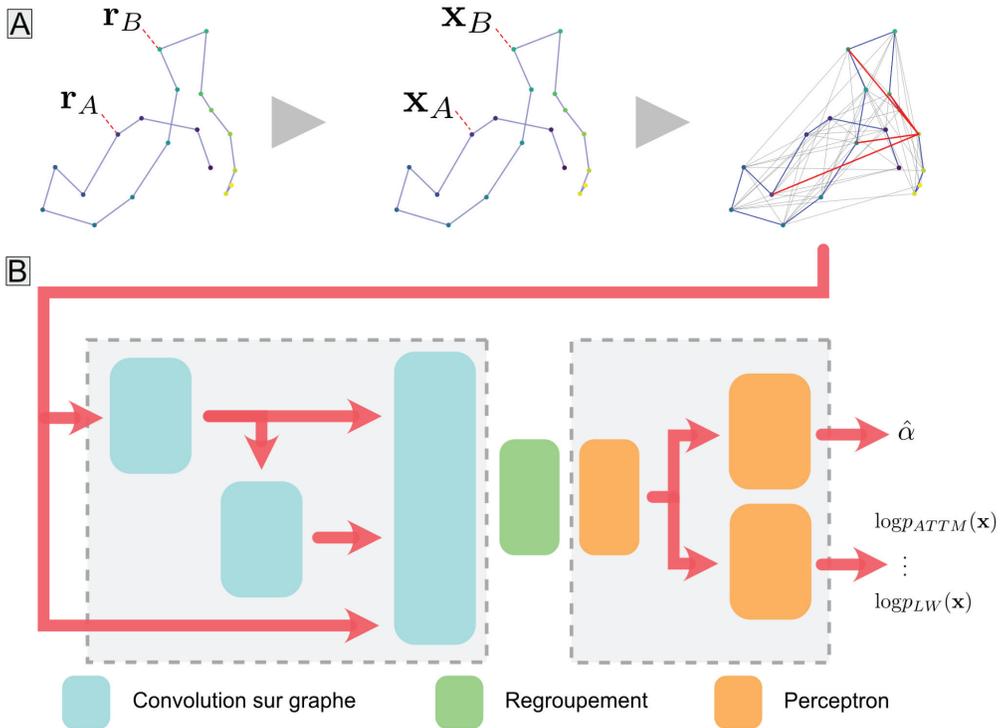


Figure 3. A : Les positions de la trajectoire sont représentées comme les nœuds d'un graphe, et les arêtes entre eux sont créées suivant un schéma géométrique. Un vecteur de caractéristiques est associé à chaque nœud. **B :** Plusieurs opérations de convolution sur graphe sont ensuite réalisées sur les nœuds du graphe (premier encart gris), puis les vecteurs caractéristiques de chaque nœud sont regroupés en un seul (par un mécanisme d'attention par exemple), afin que la trajectoire soit ensuite représentée par un vecteur de taille fixe, indépendante de sa longueur. Ce vecteur constitue une représentation latente de la trajectoire et est utilisé pour prédire les quantités d'intérêt (deuxième encart gris).

Nous montrons ici l'application de cette architecture à la classification des marches aléatoires subdiffusives et à la régression de leurs exposants de diffusion anormale α . La figure 4 résume quelques résultats majeurs. Nous discutons ici l'un des points les plus importants de cette approche : la nature et les propriétés physiques de l'espace latent. Afin de visualiser cet espace, nous utilisons une approche de réduction de dimensionnalité (ici UMAP [46]) permettant de voir l'espace latent (de dimension 16) en 2 dimensions. La structure montre dans quelle mesure le modèle est capable de distinguer les trajectoires de différents types et les exposants anormaux. Les marches aléatoires ayant des propriétés significativement différentes (marches de Lévy [47], CTRW [48] & ATTM [49]) forment

trois clusters séparés tandis que les marches aléatoires partageant des propriétés communes se trouvent dans de mêmes espaces comme les mouvements fractionnaires® (*fractional Brownian motion – fBM*) et les mouvements Browniens d'échelles® (*scaled Brownian motion – sBM*) lorsque leur exposant anormal est proche de 1. Au sein de chaque cluster et région continue,

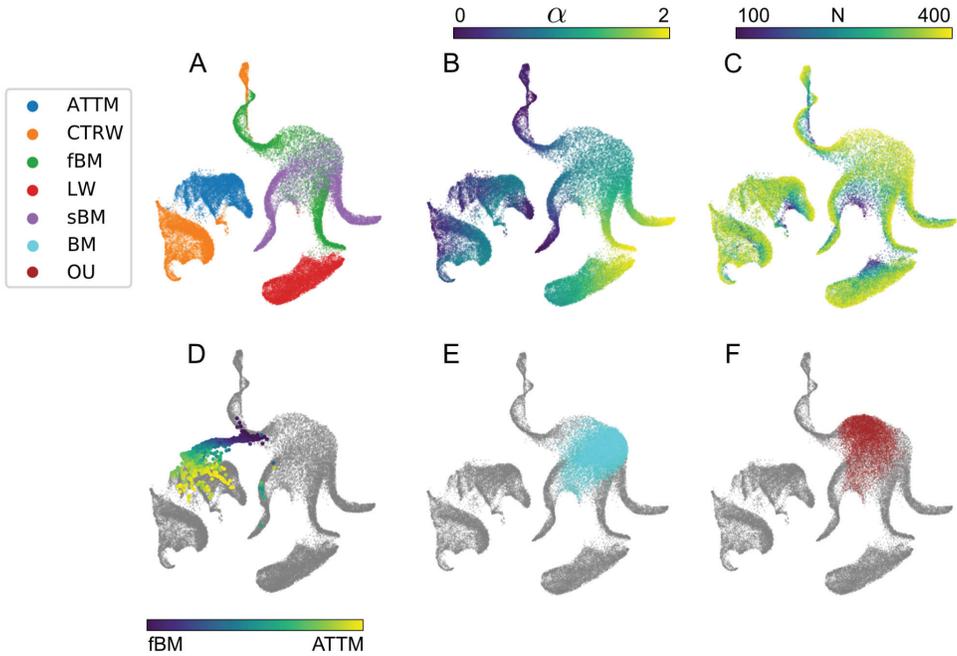


Figure 4. Visualisations en deux dimensions de l'espace latent des trajectoires (chaque point représente une trajectoire). **A** : îlots correspondant aux différents modèles utilisés pour générer les trajectoires d'entraînement. **B** : visualisation de l'ordonnement en fonction de la valeur de l'exposant de diffusion anormale α . **C** : ordonnancement en fonction de la longueur. **D** : points correspondant à des trajectoires dont le début suit une dynamique de fBM et la fin une dynamique de ATTM. La couleur correspond à la fraction du temps passée dans le mode ATTM. **E** : trajectoires de mouvement Brownien. **F** : trajectoires de processus d'Ornstein-Uhlenbeck.

l'exposant anormal est cartographié de manière stable. Afin de s'assurer de la capacité du GNN à réellement encoder les propriétés physiques des marches aléatoires et de sa capacité à généraliser aux trajectoires ayant des propriétés inconnues, nous avons appliqué cette approche aux trajectoires de marcheurs commençant par un type de mouvement donné et se terminant par un autre. On peut ainsi voir que les positions encodées des trajectoires dans l'espace latent dessinent une transition du domaine fBM vers le cluster ATTM à mesure que le pourcentage de la partie ATTM dans la trajectoire augmente. Enfin, afin de s'assurer des capacités de généralisation de l'apprentissage, nous avons présenté au réseau

deux types de marches aléatoires générées par des modèles sur lequel le GNN n'a pas été entraîné. On peut voir tant pour le mouvement brownien (*Brownian motion* – *BM*, $\alpha = 1$) que pour la diffusion confinée dans un potentiel harmonique (processus d'Ornstein Uhlenbeck [14] – *OU*) que les trajectoires sont projetées dans les domaines où la plupart de leurs propriétés physiques peuvent être représentées. Ainsi les trajectoires *BM* tombent toutes dans le domaine où *fBM* et *sBM* se chevauchent, correspondant à la région où $\alpha = 1$ et où leur dynamique s'approche du mouvement brownien. Les trajectoires confinées couvrent une région où sont encodées les *fBM* subdiffusifs avec des valeurs de α proches de ou légèrement inférieures à un. Il s'agit donc d'un encodage physiquement approprié, car les processus *OU* présentent une dynamique anticorrélée, similaire à celle des *fBM*, mais avec un noyau à décroissance exponentielle beaucoup plus rapide que la décroissance en loi de puissance observée pour les *fBM*.

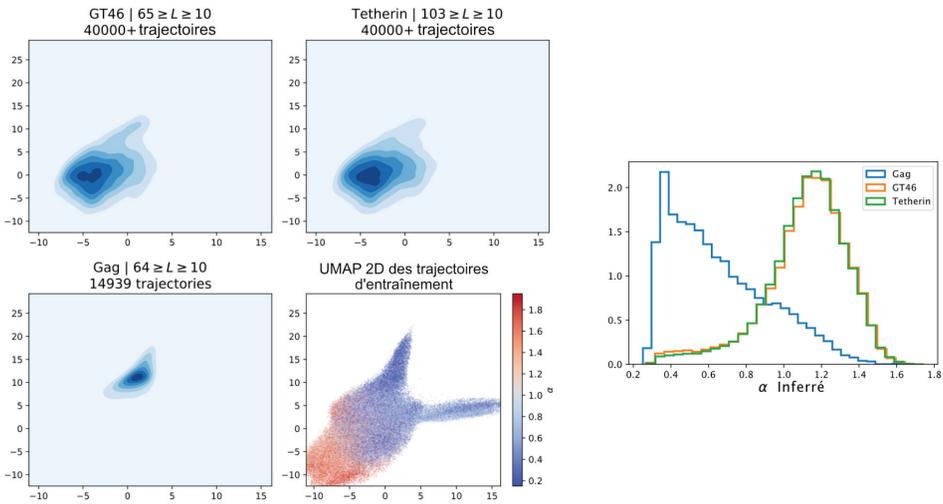


Figure 5. Gauche : Visualisation des vecteurs latents des trajectoires de GT46, Tetherin et Gag. Comparaison avec les trajectoires utilisées à l'entraînement du réseau, coloriées en fonction de leur exposant de diffusion anormale. **Droite :** valeurs de α inférées pour GT46, Tetherin et Gag.

3.4 Activités biologiques et nature des marches aléatoires

Nous montrons finalement une application de cette approche pour étudier la dynamique de trois différentes protéines, GT46, Tetherin et Gag, observées à la membrane plasmique de cellules CD4+ T. La figure 5 montre à la fois la distribution des projections dans l'espace latent du GNN des marches aléatoires de trois types de protéines et la statistique des coefficients anormaux estimés pour chacune de celles-ci. Malgré les longueurs très courtes

des trajectoires expérimentales ($N \cong 7$) on peut en extraire des informations. On peut voir que l'on arrive à séparer les propriétés de différentes protéines impliquées dans l'assemblage du virion. Gag a des propriétés homogènes qui se rapprochent des mouvements fractionnaires subdiffusifs. GT46 et Tetherin ont des propriétés communes, elles occupent un pan plus important de l'espace latent et ont une distribution similaire des coefficients anormaux, plus proche de la valeur correspondant à la diffusion normale. Cependant on peut voir que la distribution d'occupation de l'espace latent n'est pas identique pour ces deux molécules, ce qui peut traduire des interactions différentes dans l'environnement cellulaire. Une approche pour exploiter ces différences de propriétés dans l'espace latent peut être d'utiliser la vision cartographique. Projetées dans l'espace cellulaire, les variations minimes détectées dans l'espace latent peuvent se manifester plus clairement par des répartitions spatiales différentes.

4. Perspectives

Vingt-cinq ans après sa création, le domaine de la biologie de la molécule unique (SM) connaît une transition vers une science génératrice de données massives [7]. Cette évolution pose de sérieux défis à l'analyse statistique car les données expérimentales sont dominées par de multiples sources de bruit et de variabilité. Elles sont de plus acquises par des systèmes expérimentaux non-standardisés et en l'absence de modèle génératif de la variabilité intercellulaire attendu entre échantillons.

Bien que la prédominance de la variabilité et de la stochasticité dans les mesures SM ait été identifiée très tôt, les procédures statistiques permettant d'en tenir compte ont longtemps été quelque peu limitées par la taille des jeux de données expérimentales : quelques centaines de trajectoires dans les mesures de SMT, quelques milliers de points dans les images de super-résolution, une trace à la fois dans les expériences de micromanipulation pour donner quelques exemples. La petite taille des jeux de données réduisait la possibilité de sélectionner des modèles, d'identifier de manière fiable des sous-populations et de démêler la variabilité entre les échantillons cellulaires, ou de sonder l'évolution temporelle des propriétés moléculaires.

Alors que les expériences de SM entrent dans l'ère du « *big data* », le développement d'un cadre statistique approprié et unificateur devient plus que jamais nécessaire. Les approches *big data* ouvrent de nouvelles voies de recherche pour notre compréhension des processus biologiques, car elles permettent une inférence plus fine de la dynamique moléculaire. Mais elles ont aussi un prix. Souvent, l'ajout de données supplémentaires apporte à la fois plus d'informations et plus de variabilité et de bruit [27,28,52], ce qui accroît les risques de biaiser nos inférences. Des outils spécifiques sont nécessaires pour gérer la structure complexe des résultats associés aux grands ensembles de données.

L'un des défis que pose l'estimation d'un nombre croissant de paramètres sur un grand jeu de données est le risque d'accumuler de manière imprévisible les erreurs liées à l'analyse des données. Prenons par exemple le problème des erreurs d'assignation dans la reconstruction de trajectoires, dues notamment au fait que des molécules apparaissent ou disparaissent, que des trajectoires se croisent etc. Le prix de ces erreurs, inévitables dans les algorithmes de suivi et imprévisibles dans les conditions expérimentales réelles, est de générer une estimation incorrecte de tous les paramètres associés aux trajectoires. Une question importante sera donc d'intégrer ces erreurs dans l'analyse afin d'assurer que les effets et les mécanismes que l'on infère ne sont pas seulement la conséquence de ces erreurs inévitables. Par exemple, comment s'assurer que la dépendance spatiale de la mobilité d'une protéine ne reflète pas juste notre incertitude sur la précision de la localisation, qui peut varier en fonction de l'environnement cellulaire pour des raisons d'un rapport signal sur bruit qui varie ? Il n'existe pas de procédures générales permettant d'aborder universellement cette question. Un élément clé est de maintenir une estimation des erreurs tout au long de l'analyse et de mesurer leurs effets sur le résultat final. Dans le cas du tracking, le pipeline d'analyse des paramètres habituels (position, déplacement, mobilité...) peut parfaitement être formulé dans un cadre probabiliste.

Les progrès récents des méthodes issues de l'apprentissage statistique offrent la possibilité d'analyser des marches aléatoires sans nécessairement leur assigner un modèle unique [34,40]. Ainsi il paraît possible de caractériser différentes cellules ou différentes conditions expérimentales à partir de l'analyse des ensembles de marches aléatoires et de leurs paramètres associés. La diversité du nombre de trajectoires ainsi que des caractéristiques expérimentales pose un défi dans la caractérisation globale des propriétés cellulaires. Une uniformisation semble nécessaire afin de développer des procédures de tests statistiques permettant de quantifier la significativité statistique des différences observées entre cellules. Ici aussi, les développements en apprentissage statistique pourront offrir des procédures afin de résumer les propriétés statistiques cellulaires sous forme de vecteurs de tailles fixes.

Ces divers développements ouvrent entre autres deux voies d'application intéressantes pour les avancées liées aux molécules uniques. La possibilité de développer des modèles des canaux de signalisation cellulaires impliquant la dynamique individuelle de nombreuses biomolécules, et le développement des analyses pharmacologiques et des processus de recherche de molécules pharmacologiquement actives à partir des expériences de molécules uniques.

L'équation de Langevin suramortie

Les échelles caractéristiques du mouvement des biomolécules et le temps caractéristique de relaxation de leur vitesse (10^{-8} - 10^{-10} s) suggèrent que l'équation de Langevin suramortie

peut être utilisée pour le modéliser. L'équation de Langevin suramortie permet également de modéliser directement l'hétérogénéité de l'environnement. L'équation est donnée par

$$\frac{dr}{dt} = \frac{f_t(r)}{\gamma_t(r)} + \sqrt{2D_t(r)} \circ \xi(t) .$$

L'évolution de la position r de la molécule est dû à une force déterministe $f_t(r)$ et à la diffusion, modélisée comme un bruit blanc continu et paramétrée par la diffusivité $D_t(r)$. Le bruit normalisé $\xi(t)$ est défini comme la dérivée d'un processus de Wiener. Ainsi, le bruit est non corrélé dans le temps : $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t-t')$ où δ est la fonction delta de Dirac. Enfin le symbole \circ traduit ici la convention choisie pour l'intégration stochastique qui revêt une certaine importance.

La force $f_t(r)$ et la diffusivité $D_t(r)$ peuvent varier dans l'espace et dans le temps. Si le champ de force est conservateur, il peut être écrit comme la dérivée d'un potentiel $f_t(r) = -\nabla U_t(r)$. Les forces influent sur la directionnalité et l'amplitude des mouvements. La diffusion n'a (sauf si elle est anisotrope) pas de composantes directionnelles et influe donc seulement sur l'amplitude des mouvements. Dans le contexte de la modélisation des mouvements de biomolécules cellulaires, $|a(r)|dt \ll \sqrt{2D_t(r)}$ with $a(r) = \frac{f_t(r)}{\gamma_t(r)}$. Ainsi la diffusion domine le mouvement et la mesure des forces est rendue complexe par cette différence d'amplitude. La friction, $\gamma_t(r)$, est aussi variable dans l'espace et dans le temps et est reliée à la diffusivité par $D_t(r) = \frac{k_B T}{\gamma_t(r)}$ quand le système peut être considéré comme à l'équilibre. Un point important, propre aux milieux biologiques cellulaires, est que les variations spatiales de la diffusivité et la friction ne sont pas forcément associées à des flux de matières sur les temps caractéristiques des marches aléatoires observées.

Marches aléatoires anormales mentionnées dans le document

Nous présentons ici brièvement les principales propriétés des modèles de marche aléatoire anormale. La diffusion anormale apparaît lorsqu'un marcheur aléatoire diffuse dans un système désordonné ou dans un environnement hors d'équilibre. Habituellement, la principale propriété utilisée pour caractériser un processus de diffusion anormale est le comportement de mise à l'échelle temporelle de son déplacement quadratique moyen,

$$\langle \mathbf{r}^2(t) \rangle \propto t^\alpha$$

où \mathbf{r} est le vecteur de positions du marcheur aléatoire, $\langle \cdot \rangle$ désigne la moyenne d'ensemble et $\alpha \in [0,2]$ est l'exposant anormal de la diffusion. Le processus est subdiffusif si $\alpha < 1$, superdiffusif si $\alpha > 1$ et brownien si $\alpha=1$.

La diffusion anormale est associée à au moins une des propriétés suivantes : (i) les marcheurs aléatoires ou leurs environnements présentent des propriétés variables dans l'espace ou dans le temps, (ii) les déplacements ne sont pas statistiquement indépendants à toutes les échelles de temps suffisamment petits ou enfin, (iii) les déplacements à de petites échelles de temps présentent des anomalies qui empêchent l'application du théorème de la limite centrale.

Les modèles mentionnés dans notre document sont :

- Le mouvement brownien fractionnaire (*fractional Brownian motion – fBM*). Le fBM est un processus gaussien caractérisé par de longues corrélations temporelles dans le bruit qui est la source du processus. Elle est générée par une équation de Langevin généralisée de la forme :

$$\frac{d\mathbf{r}(t)}{dt} = \sqrt{K_\alpha} \boldsymbol{\eta}(t) \quad ,$$

où $\boldsymbol{\eta}$ est un bruit gaussien de moyenne nulle avec covariance

$$\langle \boldsymbol{\eta}(t_1) \boldsymbol{\eta}(t_2) \rangle = \alpha(\alpha-1) |t_1 - t_2|^{\alpha-2} \quad .$$

K_α est une constante de diffusion généralisée qui fixe l'échelle du processus. Le fBM est un processus gaussien autosimilaire et il a des incréments stationnaires. Son bruit associé est anti-persistant et négativement corrélé dans le régime sous diffusif mais persistant et positivement corrélé dans le régime superdiffusif. En tant que tel, ce modèle de marche aléatoire présente la propriété anormale (ii) telle que définie ci-dessus. Il est stationnaire et ergodique, et sa vraisemblance est analytiquement traçable.

- Le mouvement brownien d'échelles (*scaled Brownian motion – sBM*). Le sBM est généré par une équation de Langevin dont le coefficient de diffusion dépend du temps suivant :

$$K(t) = \alpha K_\alpha t^{\alpha-1}$$

et est mû par un bruit blanc non corrélé. Il peut générer des processus subdiffusifs comme des processus superdiffusifs. Le sBM présente la propriété anormale (i), il est faiblement non-ergodique et présente la même densité de probabilité marginale pour l'évolution temporelle de la position du marcheur que le fBM, mais avec une structure d'autocorrélation différente.

- La marche aléatoire subdiffusive en temps continu (*continuous-time random walk – CTRW*). Dans le CTRW, le mouvement du marcheur aléatoire est généré par un processus de renouvellement consistant en des sauts discrets issus d'une distribution de distances $f(\Delta)$ et en une distribution donnée du temps d'attente entre les sauts $\Psi(\tau)$. Dans le cadre des études que nous décrivons ici, $f(\Delta)$ est une distribution gaussienne centrée et $\Psi(\tau) \propto \tau^\alpha$, donnant lieu à des marches aléatoires subdiffusives.
- La marche de Lévy superdiffusive (*Lévy walk – LW*). La LW appartient à la classe des modèles CTRW. Cependant au lieu d'effectuer des sauts discontinus, son mouvement est continu et composé d'une série de "vols" non corrélés de vitesse constante générés à partir de distributions données de temps de vol et de distance, $\Psi(\tau)$ et $f(\Delta)$ respectivement. Nous considérons ici un sous-ensemble de la classe LW correspondant à un mouvement superdiffusif avec une distribution du temps de vol s'échelonnant comme $\Psi(\tau) \propto \tau^\alpha$, et avec une distribution de la distance qui est conditionnelle à τ et donnée par $f(\Delta) = \delta(|\Delta| - v\tau)$, où v est un paramètre de vitesse constant et δ est la fonction delta de Dirac. La LW superdiffusive présente la propriété anormale (iii), elle présente une faible rupture d'ergodicité et sa vraisemblance est intraitable.
- La marche au temps de transit recuit (*annealed transit time model – ATTM*). Le modèle ATTM considère un marcheur aléatoire dans un environnement hétérogène recuit où la diffusivité varie dans l'espace et dans le temps. Dans l'ATTM, le marcheur aléatoire a une diffusivité qui est constante dans le temps avec des valeurs tirées de $p(D) \propto D^\sigma$ et avec un temps de repos à chaque niveau de diffusivité tiré d'une distribution conditionnelle $p(\tau|D)$. Ici, $p(\tau|D) = \delta(\tau - D^\gamma)$ et le paramètre $\sigma < \gamma < \sigma + 1$, ce qui conduit à un mouvement subdiffusif avec un exposant anormal $\alpha = \sigma/\gamma$. La ATTM subdiffusif présente les deux propriétés anormales (i) et (iii), et il présente une faible rupture d'ergodicité et un vieillissement.

Remerciements

Nous remercions les organisateurs du défi AnDi, qui ont motivé le travail sur les réseaux de neurones sur graphes. Nous remercions Thomas Blanc, Mohamed El Beheiry, Srinu Turaga, Hugues Berry, Raphael Voituriez et Bassam Hajj pour leurs discussions utiles. Ce travail a bénéficié des financements de l'Institut Pasteur, de L'Agence Nationale de la Recherche TRamWay, ANR-17-CE23-0016, du projet INCEPTION, PIA/ANR-16-CONV-0005, et du programme "Investissements d'avenir" sous la direction de l'Agence Nationale de la Recherche, référence ANR-19-P3IA-0001 (Institut PRAIRIE 3IA). Nous saluons ici la mémoire de Maxime Dahan, mort le 28 juillet 2018, avec qui nous avons collaboré sur de nombreux sujets.

Références

- [1] Dahan, M. *et al.* Diffusion Dynamics of Glycine Receptors Revealed by Single-Quantum Dot Tracking. *Science* **302**, 442–5 (2003).
- [2] Masson, J.-B. *et al.* Mapping the Energy and Diffusion Landscapes of Membrane Proteins at the Cell Surface Using High-Density Single-Molecule Imaging and Bayesian Inference: Application to the Multiscale Dynamics of Glycine Receptors in the Neuronal Membrane. *Biophys. J.* **106**, 74–83 (2014).
- [3] Veigel, C. & Schmidt, C. F. Moving into the cell: single-molecule studies of molecular motors in complex environments. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 163–176 (2011).
- [4] Thompson, M. A., Casolari, J. M., Badieirostami, M., Brown, P. O. & Moerner, W. E. Three-dimensional tracking of single mRNA particles in *Saccharomyces cerevisiae* using a double-helix point spread function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 17864–17871 (2010).
- [5] Zhang, Z., Revyakin, A., Grimm, J. B., Lavis, L. D. & Tjian, R. Single-molecule tracking of the transcription cycle by sub-second RNA detection. *eLife* **3**, e01775 (2014).
- [6] Levine, M., Cattoglio, C. & Tjian, R. Looping Back to Leap Forward: Transcription Enters a New Era. *Cell* **157**, 13–25 (2014).
- [7] Enderlein, J. Single-molecule imaging goes high throughput. *Nat. Nanotechnol.* **15**, 419–420 (2020).
- [8] Manley, S. *et al.* High-Density Mapping of Single-Molecule Trajectories with Photoactivated Localization Microscopy. *Nat. Methods* **5**, 155–157 (2008).
- [9] Giannone, G., Hosity, E., Sibarita, J.-B., Choquet, D. & Cognet, L. High-Content Super-Resolution Imaging of Live Cell by uPAINT. in *Nanoimaging: Methods and Protocols* (eds. Sousa, A. A. & Kruhlak, M. J.) 95–110 (Humana Press, 2013). doi:10.1007/978-1-62703-137-0_7.
- [10] Lindén, M., Ćurić, V., Amselem, E. & Elf, J. Pointwise error estimates in localization microscopy. *Nat. Commun.* **8**, (2017).
- [11] Beheiry, M. E., Dahan, M. & Masson, J.-B. InferenceMAP: mapping of single-molecule dynamics with Bayesian inference. *Nat. Methods* **12**, 594–595 (2015).
- [12] Hoze, N. *et al.* Heterogeneity of AMPA receptor trafficking and molecular interactions revealed by superresolution analysis of live cell imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 17052–17057 (2012).
- [13] Muñoz-Gil, G. *et al.* The anomalous diffusion challenge: single trajectory characterisation as a competition. *Emerg. Top. Artif. Intell.* **2020** (2020) doi:10.1117/12.2567914.

- [14] Crispin, G. *Handbook of Stochastic Methods: for Physics, Chemistry and natural sciences*. (Springer, 2009).
- [15] Serov, A. S. *et al.* Statistical Tests for Force Inference in Heterogeneous Environments. *Sci. Rep.* **10**, 3783 (2020).
- [16] Best, R. B. & Hummer, G. Coordinate-Dependent Diffusion in Protein Folding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 1088–1093 (2010).
- [17] von Toussaint, U. Bayesian inference in physics. *Rev. Mod. Phys.* **83**, 943–999 (2011).
- [18] Masson, J.-B. *et al.* Inferring Maps of Forces inside Cell Membrane Microdomains. *Phys. Rev. Lett.* **102**, 048103 (2009).
- [19] Harney, H. L. *Bayesian Inference: Parameter Estimation and Decisions*. (Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 2003).
- [20] MacKay, D. J. C. *Information Theory, Inference, and Learning Algorithms*. 640. Cambridge University Press, 2003
- [21] Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H. & Teller, E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *J. Chem. Phys.* **21**, 1087–1092 (1953).
- [22] Cranmer, K., Brehmer, J. & Louppe, G. The frontier of simulation-based inference. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **117**, 30055–30062 (2020).
- [23] Floderer, C. *et al.* Single molecule localisation microscopy reveals how HIV-1 Gag proteins sense membrane virus assembly sites in living host CD4 T cells. *Sci. Rep.* **8**, 16283 (2018).
- [24] Vestergaard, C. L., Blainey, P. C. & Flyvbjerg, H. Optimal Estimation of Diffusion Coefficients from Single-Particle Trajectories. *Phys Rev E* **89**, 022726 (2014).
- [25] Berglund, A. J. Statistics of Camera-Based Single-Particle Tracking. *Phys Rev E - Stat Nonlinear Soft Matter Phys* **82**, 1–8 (2010).
- [26] Beaumont, M. A., Zhang, W. & Balding, D. J. Approximate Bayesian Computation in Population Genetics. *Genetics* **162**, 2025–2035 (2002).
- [27] Goodfellow, I. *Deep learning*. (The MIT Press, 2016).
- [28] LeCun, Y., Bengio, Y. & Hinton, G. Deep learning. *Nature* **521**, 436–444 (2015).
- [29] Bishop, C. *Pattern recognition and machine learning*. (Springer, 2006).

- [30] Monnier, N. *et al.* Inferring transient particle transport dynamics in live cells. *Nat. Methods* **12**, 838–840 (2015).
- [31] Slator, P. J. & Burroughs, N. J. A Hidden Markov Model for Detecting Confinement in Single-Particle Tracking Trajectories. *Biophys. J.* **115**, 1741–1754 (2018).
- [32] Sgouralis, I. & Pressé, S. An Introduction to Infinite HMMs for Single-Molecule Data Analysis. *Biophys. J.* **112**, 2021–2029 (2017).
- [33] Krog, J., Jacobsen, L. H., Lund, F. W., Wüstner, D. & Lomholt, M. A. Bayesian model selection with fractional Brownian motion. *ArXiv180401365 Cond-Mat Physicsphysics* (2018).
- [34] Muñoz-Gil, G. *et al.* Objective comparison of methods to decode anomalous diffusion. *Nat. Commun.* **12**, 6253 (2021).
- [35] Muñoz-Gil, G., Garcia-March, M. A., Manzo, C., Martín-Guerrero, J. D. & Lewenstein, M. Single trajectory characterization via machine learning. *New J. Phys.* **22**, 013010 (2020).
- [36] Wagner, T., Kroll, A., Haramagatti, C. R., Lipinski, H.-G. & Wiemann, M. Classification and Segmentation of Nanoparticle Diffusion Trajectories in Cellular Micro Environments. *PLOS ONE* **12**, e0170165 (2017).
- [37] Gentili, A. & Volpe, G. Characterization of anomalous diffusion classical statistics powered by deep learning (CONDOR). *J. Phys. Math. Theor.* **54**, 314003 (2021).
- [38] Bo, S., Schmidt, F., Eichhorn, R. & Volpe, G. Measurement of Anomalous Diffusion Using Recurrent Neural Networks. (2019) doi:10.1103/PhysRevE.100.010102.
- [39] Kowalek, P., Loch-Olszewska, H. & Szwabinski, J. Classification of diffusion modes in single-particle tracking data: Feature-based versus deep-learning approach. (2019) doi:10.1103/PhysRevE.100.032410.
- [40] Verdier, H. *et al.* Learning physical properties of anomalous random walks using graph neural networks. *J. Phys. Math. Theor.* **54**, 234001 (2021).
- [41] Granik, N. *et al.* Single-Particle Diffusion Characterization by Deep Learning. *Biophys. J.* **117**, 185–192 (2019).
- [42] Fey, M. & Lenssen, J. E. Fast Graph Representation Learning with PyTorch Geometric. in *ICLR Workshop on Representation Learning on Graphs and Manifolds* (2019).
- [43] Kipf, T. N. & Welling, M. Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks. *ArXiv160902907 Cs Stat* (2017).

- [44] Qi, C. R., Yi, L., Su, H. & Guibas, L. J. PointNet++: Deep Hierarchical Feature Learning on Point Sets in a Metric Space. *ArXiv170602413 Cs* (2017).
- [45] Defferrard, M., Bresson, X. & Vandergheynst, P. Convolutional Neural Networks on Graphs with Fast Localized Spectral Filtering. *ArXiv160609375 Cs Stat* (2017).
- [46] McInnes, L., Healy, J. & Melville, J. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. (2018).
- [47] Klafter, J. & Zumofen, G. Lévy statistics in a Hamiltonian system. *Phys. Rev. E* **49**, 4873–4877 (1994).
- [48] Scher, H. & Montroll, E. W. Anomalous transit-time dispersion in amorphous solids. *Phys. Rev. B* **12**, 2455–2477 (1975).
- [49] Massignan, P. *et al.* Nonergodic Subdiffusion from Brownian Motion in an Inhomogeneous Medium. *Phys. Rev. Lett.* **112**, (2014).
- [50] Mandelbrot, B. B. & Ness, J. W. V. Fractional Brownian Motions, Fractional Noises and Applications. *SIAM Rev.* **10**, 422–437 (1968).
- [51] Lim, S. C. & Muniandy, S. V. Self-similar Gaussian processes for modeling anomalous diffusion. *Phys. Rev. E* **66**, (2002).
- [52] Mostafa, Y. *Learning from data : a short course.* (AMLBook.com, 2012).

**Courte synthèse
de la conférence de Vincent Hakim**

Le conférencier, Vincent Hakim, commence en soulignant que les réflexions sur la mémoire d'un point de vue mésoscopique sont en quelque sorte un prolongement de celles d'Antoine Triller, avec qui il a développé les recherches qui sont menées très activement en ce moment, surtout à l'École Normale Supérieure et, plus généralement, dans la Montagne Ste Geneviève, avec l'Institut Curie et l'ESPCI.

Les bases structurelles et physiologiques du système neuronal sont illustrées : les découvertes de Ramon y Cajal, la compréhension de la manière suivant laquelle l'information se propage d'un neurone à l'autre, l'arbre dendritique, les synapses. Ce sont ces jonctions entre neurones (les synapses), leur fonctionnement et les questions qu'elles soulèvent qui sont exposées dans la conférence. Le problème posé est identifié : les synapses sont des structures qui jouent des rôles centraux dans la mémoire et l'apprentissage. L'intensité de la connexion entre deux neurones régit le fonctionnement du cerveau en déterminant si une connexion est efficace ou non, si le neurone aval réagit ou non à l'excitation du neurone amont. Il est généralement supposé qu'apprendre quelque chose consiste donc à bien régler la force de ces connexions. Pour se souvenir après avoir appris, il faut maintenir la force apprise. Ces aspects du fonctionnement d'une synapse posent des questions encore sans réponse claire.

Les synapses fonctionnent grâce à des neurotransmetteurs libérés par le neurone présynaptique et qui se lient aux récepteurs du côté postsynaptique, tout cela dans la fente synaptique. *La force synaptique correspond à la dépolarisation du neurone postsynaptique quand le neurone présynaptique émet un potentiel d'action. Elle peut être plus ou moins assimilée au nombre de récepteurs de neurotransmetteurs du côté postsynaptique qui lui-même est proportionnel à la taille du domaine d'échafaudage de ce même côté.* L'équipe de chercheurs s'est donc d'abord penchée sur la formation et la dynamique de ces échafaudages. La recherche entreprise concerne plus spécifiquement les récepteurs de la glycine et la protéine d'échafaudage géphyrine, dans le cadre d'une étude des composants moléculaires des synapses inhibitrices.

Les souvenirs peuvent se modifier et se déformer tout en pouvant persister de nombreuses années, une vie entière. Ce qui sous-tend cette persistance de la mémoire est encore mystérieux aujourd'hui. Les synapses ont pu classiquement être imaginées comme des structures statiques mais il est maintenant clair que ce sont des structures très dynamiques. Comment, alors, la mémoire persiste-t-elle dans le cerveau, de façon telle que sa trace soit protégée du renouvellement des molécules ?

Les caractéristiques de l'instabilité des composants synaptiques sont décrites en citant les données récentes, en particulier celles obtenues par Antoine Triller à l'IBENS et Daniel Choquet à Bordeaux. Les expériences de FRAP* montrent que les protéines d'échafaudage restent moins d'une heure au niveau de la synapse ; ces protéines de structure sont en fait renouvelées à l'échelle de la demi-heure, comme c'est montré pour la géphyrine, la protéine d'échafaudage des synapses inhibitrices. Un aspect important des études concerne donc la manière dont de nouveaux récepteurs et échafaudages sont amenés sur la membrane, essentiellement en provenance de zones extra-synaptiques. Les constatations faites ont permis au conférencier et à Antoine Triller de proposer un tableau spéculatif de la dynamique des domaines d'échafaudage. Dans ce tableau, ces domaines forment une phase condensée de protéines d'échafaudage – un ensemble de clusters – soumise à une dynamique hors équilibre qui contrôle la distribution des tailles. Cette dynamique est illustrée et modélisée en détail.

L'étude présentée aborde ensuite le sujet "Apprentissage, plasticité et mémoire". Au-delà des fluctuations intrinsèques des composants moléculaires, les forces synaptiques sont aussi modifiées pour permettre les différents apprentissages du cerveau. C'est dans ce cadre plus large qu'on peut s'interroger sur la persistance de la mémoire. L'auteur illustre les études sur les rapports entre Apprentissage et Plasticité. La résolution théorique fournie par le « modèle en "cascade" » est discutée. Mais ce modèle n'est qu'une des tentatives pour répondre à une question générale, savoir quels sont les mécanismes synaptiques pouvant assurer aux souvenirs des temps de vie longs. De nombreuses propositions sont présentes dans la littérature. Au-delà de la plasticité (de la force) synaptique, elles portent également sur la plasticité structurelle, c.-à-d. sur la maintenance et l'évolution de la structure des circuits neuronaux. Elles se fondent sur la recherche d'éléments synaptiques persistants, ou bien de processus de réactivation/régénérescence périodique des différents souvenirs. Différentes pistes sont évoquées et discutées : coopérativité de contacts synaptiques multiples, intervention de la matrice extra-cellulaire et des filets périméaux, rôle de certaines protéines dans la maintenance d'une force synaptique importante, recherche de protéines synaptiques ayant des temps de vie longs, mécanismes stochastiques dans

* Fluorescence Recovery After Photobleaching

lesquels des réactivations se mettent en place de façon autonome au sein d'assemblées de neurones , « tournent en boucle » et augmentent ainsi la force des synapses concernées.

Le conférencier termine par un résumé et par l'identification des questions ouvertes. Le résumé souligne que la persistance de la mémoire pose une question difficile : i) tous les composants moléculaires ont une durée de vie courte ; ii) les synapses sont plastiques ; iii) mesures et modèles semblent montrer que ces processus conduisent la force d'une synapse à fluctuer spontanément au sein d'une distribution « universelle », permettant d'assurer un temps de vie de quelques mois à cette structure fluctuante.

Les problèmes ouverts : la mémoire à long terme requiert-elle la préservation de la force synaptique ou simplement d'une structure discrète, par exemple de type tout ou rien ? Dans ce second cas, quel est le support de cette structure ? une synapse ? plusieurs ? La durée de vie de la matrice extra-cellulaire joue-t-elle un rôle important pour la persistance de la mémoire ? Comment un apprentissage est-il transformé en souvenir persistant ?

Le conférencier conclut en citant et en remerciant Antoine Triller, Pamela Rodriguez, Leandro de Almeida, Jonas Ranf, Christian Specht, Thomas Chapdelaine.

Cette synthèse a été rédigée par le comité de lecture de l'AEIS
La conférence est accessible sur le site de l'AEIS
à l'adresse : science-inter.org, onglet colloques, puis
2021, Les signatures des états mésoscopiques de la matière

Progrès récents dans le transport de molécules au travers des membranes cellulaires

Sandrine Sagan

Directrice Laboratoire des BioMolécules LBM UMR 7203
ENS-Ulm - Laboratoire des BioMolécules

Abstract

Living organisms maintain a stable balance in molecules and ions in the changing environment in which they are living, a process known as homeostasis. At the level of cells, the plasma membrane has a major role in this process. This hydrophobic layer prevents indeed passive diffusion of large and hydrophilic molecules between the extracellular and intracellular milieu. Living organisms have evolved with highly sophisticated transport proteins to master exchanges across this barrier. Since the early 1990s cell-penetrating peptides attract major interest since these molecules are able to cross the cell membrane through non-conventional translocation pathway and can transport molecules in cells. The comprehensive understanding of cell-penetrating peptide translocation pathway, which implies perturbation and reorganization of the lipid bilayer, requires interdisciplinary approaches from physico-chemistry to cell biology.

1. Introduction

Des origines de la vie sur Terre au monde vivant que nous connaissons aujourd'hui, il est crucial de considérer de façon continue le rôle initial prépondérant, puis la nécessité critique de la compartimentation qui permet de séparer selon des paramètres physico-chimiques, deux milieux aqueux de composition ionique et moléculaire différente. Cette compartimentation a concouru au maintien de la concentration des premières molécules du vivant, de leurs préservation et évolution au cours de ce long processus qui a conduit à la vie sur Terre et à sa biodiversité. Il faut ainsi envisager très tôt dans l'histoire du vivant, la mise en place de la synthèse de lipides (vraisemblablement de façon concomitante ou proche dans le temps de celle des polymères peptidiques).

Les lipides ainsi synthétisés dans l'eau se sont auto-assemblés, du fait de leur caractère amphiphile, puis une fois suffisamment concentrés, organisés spontanément en structures ordonnées maintenues par des interactions non covalentes grâce à un processus entropique globalement favorable. Les lipides sont des molécules amphiphiles composées d'un côté d'un groupement polaire (appelé tête polaire) et de l'autre de chaînes aliphatiques (dites queue apolaire ou hydrophobe) de longueur variable. Lorsque ces lipides sont mis dans l'eau, leur incapacité à interagir chacun avec l'eau, perturbe le réseau tridimensionnel des molécules d'eau maintenu par des liaisons hydrogène. Pour maintenir ce réseau, les molécules d'eau autour des lipides s'orientent et génèrent une cage autour des lipides, entraînant une diminution de leur propre mobilité. Cette diminution de mobilité est énergétiquement défavorable car elle réduit le caractère aléatoire ou désordre, autrement dit l'entropie du système. En conséquence, les minuscules cages d'eau formées autour des gouttelettes lipidiques fusionnent, ce qui les libère de la contrainte imposée par les lipides et permet aux chaînes hydrocarbonées de ces derniers, d'interagir de manière hydrophobe les unes avec les autres. Cet auto-assemblage spontané des lipides primitifs dans l'eau, a ainsi conduit à la formation de membranes lipidiques refermées sur elles-mêmes, constituant ainsi les vésicules primitives ou liposomes, ancêtres des cellules. Ces liposomes, constitués d'une seule bicouche lipidique et d'un milieu intérieur défini en molécules organiques, pouvaient interagir, se scinder, fusionner et s'interpénétrer entre elles. La structure chimique des lipides synthétisés a ensuite été plus diversifiée et a conduit à une hétérogénéité moléculaire de ces vésicules lipidiques, les rendant pour certaines moins susceptibles aux phénomènes de fusion et d'interpénétration, aboutissant aux divergences, en termes moléculaires, des premiers organismes vivants. Cette compartimentation assurée par les membranes lipidiques qu'on qualifie souvent d'imperméable, était donc à la fois nécessaire pour préserver l'organisme vivant de son environnement mais a paradoxalement nécessité l'émergence de mécanismes qui lui permettent aussi d'interagir, de sonder et communiquer avec ce milieu extérieur environnant.

Résumée en quelques lignes, cette vision de l'origine des membranes, chimiques avant d'être biologiques, est bien sûr très simplifiée, sinon simpliste, et il faut souligner ici que les origines de la vie et l'émergence de ces molécules du vivant restent à ce jour un champ d'investigation pluri- et interdisciplinaire très dynamique et sont sujettes encore à de nombreuses hypothèses [1, 2].

La représentation que nous nous faisons aujourd'hui de la membrane cellulaire dite membrane plasmique chez les eucaryotes, est assez récente. Il a en effet fallu attendre l'avènement de la microscopie électronique à la moitié du 20^e siècle, avant de pouvoir visualiser cette bicouche lipidique d'environ 5 nm d'épaisseur [3], puis le début du 21^e siècle avant d'avoir une vision précise et complète (?) de sa composition moléculaire, de son hétérogénéité latérale et transversale et de sa dynamique [4].

1.1 La membrane plasmique des animaux eucaryotes : composition, structure et rôles variés

Nous savons à ce jour que la membrane plasmique eucaryote des cellules animales est extrêmement complexe en termes de composition et de structure. Cette surface, interface avec le milieu extérieur, est en effet composée de milliers de lipides, de protéines et d'hydrates de carbone sulfatés différents, tous disposés de manière complexe (et dynamique) en trois dimensions et sur plusieurs échelles de longueur.

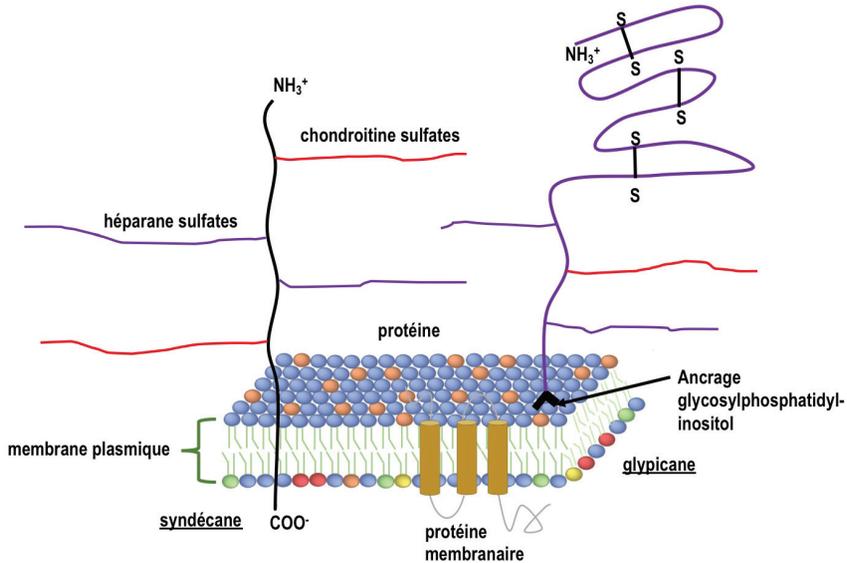


Figure 1. Représentation très schématisée d'une membrane cellulaire. Outre la bicouche lipidique dont les feuillets internes et externes sont asymétriques en termes de composition lipidique, sont retrouvés des protéoglycannes (ici sont représentés syndécane et glypicane), protéines avec de longs polymères de carbohydrates sulfatés (héparanes et chondroïtines).

La bicouche lipidique (5 nm d'épaisseur) est, elle, essentiellement composée de cholestérol et phospholipides : phosphatidylcholine (PC, tête polaire zwitterionique, à 65-75% dans le feuillet externe), sphingomyéline (SM, tête polaire zwitterionique, à plus de 85% dans le feuillet externe), la phosphatidyléthanolamine (PE, tête polaire zwitterionique, à 80-85% dans le feuillet interne), phosphatidylsérine (PS, tête polaire anionique, plus de 96% dans le feuillet interne), phosphatidylinositol (PI, tête polaire anionique) et phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PI(4,5)P2, tête polaire anionique, plus de 96% dans le feuillet interne) [5], ainsi que de cholestérol. Associées, insérées ou intégrées à cette bicouche lipidique, on trouve de nombreuses protéines, dont le rôle essentiel est d'assurer le transport de molécules ou de transférer des informations entre milieux extracellulaire et intracellulaire [6]. Ancrés à la bicouche lipidique et pointant vers l'extérieur des cellules, les protéoglycannes chargés

négativement forment par ailleurs avec d'autres polysaccharides une couche matricielle visqueuse et anionique (glycocalyx) entourant les cellules animales (Figure 1). L'épaisseur de ce glycocalyx est extrêmement variable d'une cellule à l'autre. Ce glycocalyx émerge au-dessus de la bicouche lipidique d'environ 10 nm pour un globule rouge, alors qu'il peut atteindre 200 nm et plus, pour une cellule tapissant la paroi d'un vaisseau sanguin [7].

1.1.1 Perméabilité et diffusion membranaire

De fait, l'empilement des chaînes aliphatiques de la bicouche lipidique constituent une barrière hydrophobe dite imperméable. Dans ce contexte, la forme la plus simple de transport membranaire, la diffusion passive, désigne la diffusion d'une espèce par des processus aléatoires à travers la bicouche lipidique, d'un côté à l'autre de la membrane (et inversement), indépendamment de toute énergie métabolique. Le flux net de l'espèce transportée dans la diffusion passive ne se produit que lorsqu'il y a une différence de potentiel chimique de l'espèce transportée entre les deux côtés de la membrane. Cette différence de potentiel chimique est le résultat d'une différence de concentration entre les deux compartiments séparés par la bicouche lipidique. Dans le cas d'une membrane cellulaire bien plus complexe chimiquement qu'une bicouche lipidique, si l'espèce chimique qui diffuse est chargée, l'influence du potentiel électrique transmembranaire (la face interne de la membrane cellulaire est négative par rapport à l'extérieur) sur la diffusion de l'espèce chargée sera alors considérable. Dans tous les cas, lors d'une diffusion passive, le mouvement net des molécules est contraint par les gradients de concentration et électrochimique.

L'efficacité de passage de gaz tels que l'oxygène ou le dioxyde de carbone et d'autres molécules (non électrolytes) plus ou moins hydrophobes à travers les membranes lipidiques dépend à la fois de la diffusion et de leur solubilité dans la bicouche. Ce passage est cependant affecté par des changements de l'état physique et de la composition membranaire en lipides, notamment de sa teneur en cholestérol et en acides gras insaturés qui affectent globalement sa fluidité. L'auto-association des chaînes d'acides gras des phospholipides est en effet presque exclusivement contrôlée par les interactions hydrophobes, c'est-à-dire les interactions entre les acides gras et l'eau. Contrairement aux acides gras saturés, les acides gras insaturés créent des défauts dans les interactions entre acides gras. Ces défauts peuvent être exploités de manière transitoire par de petites molécules, même polaires, afin de transiter d'un compartiment à l'autre selon le gradient électrochimique.

L'exploitation de ces défauts est cependant plus ou moins favorable en fonction de la taille et/ou du volume occupé par la molécule qui diffuse. Par exemple, la perméabilité des bicouches lipidiques au saccharose est inférieure à la perméabilité au glucose. Les espèces portant une charge nette sont également moins capables que les espèces polaires non chargées de pénétrer la bicouche lipidique, toujours en raison de l'effet hydrophobe (Table

1). Ainsi, la perméabilité d'une bicouche lipidique à l'ion sodium est très inférieure à la perméabilité de cette même bicouche lipidique au glucose. Globalement, les molécules polaires et les ions diffusent très mal ou pas du tout au travers de la membrane plasmique.

Table 1. Perméabilité de différentes molécules au travers d'une bicouche lipidique.

Molécule	Coefficient de perméabilité (nm/s)	Référence bibliographique
Na	5×10^{-7}	[8]
glucose	2×10^{-7}	[8]
glycérol	54	[9]
H ₂ O	$3,4 \times 10^{-7}$	[10]
O ₂	$2,3 \times 10^{-7}$	[11]

1.1.2 Différentes protéines de transport membranaire

Les organismes vivants ont évolué avec différents systèmes de transport de plus en plus sophistiqués pour contrôler les échanges à travers la membrane et permettre l'import de nutriments et de composés nécessaires à la production d'énergie (ATP), indispensables à leur survie, mais également la reconnaissance de messagers chimiques ou physiques et la transmission de ces messages vers l'intérieur de la cellule, permettant ainsi l'échange d'informations avec les cellules et le milieu environnant.

Ces processus de transport sont assurés par des protéines intégrées à la membrane plasmique. Le transport de molécules est facilité lorsqu'il se fait dans le sens du gradient de concentration et ne nécessite donc aucun apport d'énergie. Le transport est sinon actif et nécessite de l'énergie apportée par hydrolyse de l'ATP (31 kJ/mol). Les transporteurs actifs utilisent ainsi l'énergie pour transporter des molécules contre leur gradient de concentration.

Les canaux ioniques permettent la diffusion passive d'ions inorganiques avec une grande spécificité, souvent en réponse à des stimuli tels que des changements du potentiel membranaire, la présence de ligands, de la lumière ou de contraintes mécaniques. Les ions peuvent également être transportés activement par des pompes ioniques. Les sucres (glucose, galactose, fructose etc.), sont importés dans la cellule par des transporteurs. La plupart des acides aminés sont co-transportés à travers la membrane cellulaire par des transporteurs actifs secondaires qui utilisent l'énergie stockée dans le transport selon le gradient électrochimique d'un autre composé (symport, antiport).

1.1.3 Transport intracellulaire par déformation de la bicouche lipidique

Enfin, outre les protéines spécialisées, les mécanismes d'endocytose sont des processus actifs qui impliquent des déformations de la bicouche lipidique, assistées par des protéines (et nécessitant de l'énergie), et font entrer le matériel extracellulaire dans le milieu intracellulaire par l'intermédiaire de vésicules closes [12].

Le processus le plus étudié met en jeu des vésicules endocytiques recouvertes de clathrine. Ces vésicules sont produites par une machinerie protéique modulaire complexe qui s'assemble de manière transitoire sur la membrane plasmique. Cette machinerie permet de façonner/déformer la membrane pour former des bourgeonnements pointant vers l'intérieur des cellules et ainsi de concentrer les molécules à transporter dans des vésicules refermées sur elles-mêmes. Des paramètres tels que la tension et la rigidité de la membrane contrôlent la dynamique de cette voie d'endocytose. De nombreuses protéines endocytiques se lient aux phosphoinositides membranaires, qui sont essentiels pour organiser la séquence d'assemblage des protéines tout au long du processus d'endocytose.

Par ailleurs, la macropinocytose est une forme régulée d'endocytose qui permet l'absorption non sélective de matériel extracellulaire. Elle implique la formation de protubérances de la membrane plasmique vers l'extérieur de la cellule, qui fusionnent ensuite avec elles-mêmes (ou en retour avec la membrane plasmique), ce qui entraîne l'absorption de tous les composants extracellulaires piégés puis leur entrée dans la cellule [13].

2. Des protéines et peptides capables de pénétration cellulaire

Dans les années 1990, il fut décrit pour la première fois que des protéines étaient capables de passer ces membranes cellulaires selon un processus non-endocytique, un résultat contrastant avec la vision dogmatique et l'acceptation générale qu'une membrane biologique est imperméable aux molécules hydrophiles, comme nous l'avons vu précédemment.

2.1 Historique et origine des peptides vecteurs

Une première étude montra en effet que la protéine Tat qui contrôle l'expression du génome viral dans des cellules infectées par le virus de l'immunodéficience humaine, est capable d'entrer dans les cellules selon un processus à identifier pour exercer son action [14]. Une étude ultérieure [15] mit cependant en avant le processus d'endocytose dans le mécanisme d'entrée. À la même période, une autre étude portant cette fois sur une protéine endogène, l'homéodomaine de *Drosophila melanogaster*, décrivit que cette protéine, sécrétée par certains neurones, était capable d'entrer dans des neurones en culture et d'induire leur différenciation, cette fois selon une voie a priori non endocytique [16]. Il fut montré

ultérieurement par imagerie confocale qu'un domaine de 16 acides aminés de cet homéodomaine conserve cette capacité d'internalisation [17]. De plus, incubé avec des neurones en culture, ce domaine modifié par une sonde fluorescente était détecté à l'intérieur des cellules (cytosol et noyau), y compris lorsque l'incubation était réalisée à une température $\leq 12-15^{\circ}\text{C}$, température à laquelle les processus d'endocytose sont totalement inhibés. Par ailleurs, une fois entré, le peptide est retrouvé intact dans les cellules, suggérant qu'il n'a donc pas suivi une voie d'entrée aboutissant aux compartiments lysosomaux (endocytiques), qui renferment de nombreuses enzymes protéolytiques. Ces observations conduisirent ses auteurs à proposer un mécanisme non conventionnel pour expliquer ce passage membranaire, qui n'était pas lié à un processus d'endocytose [16], appelé désormais translocation.

2.1.1 Peptides vecteurs naturels et conçus rationnellement

Suite aux premières études de relations structure/fonction, les peptides Pénétratine (RQIKIWFQNRRMKWKK) [17] et Tat (décrit dans la littérature indifféremment par les séquences YGRKKRRQRRR ou GRKKRRQRRRPQ) [18] sont les premiers peptides vecteurs à avoir été décrits dans les années 1990. Ces peptides sont non seulement capables de passer les membranes biologiques selon un ou des mécanismes, qu'il reste à décrire et comprendre totalement encore aujourd'hui, mais aussi de transporter avec eux différents types de molécules [19]. Ce sont ces deux critères indissociables (passage membranaire et transport), qui permettent de qualifier un peptide de peptide vecteur ou *cell-penetrating peptide* (CPP). Depuis 30 ans, de nombreux autres CPP ont été décrits à partir de protéines [20] telles que les protéines qui interagissent avec l'héparine (superoxyde dismutase, facteurs de croissance de type épidermique ou dérivé des plaquettes, mucine intestinale, apolipoprotéine B etc.), avec le RNA (Tat et Rev du virus de l'immunodéficience humaine de type 1), avec l'ADN (autres homéoprotéines comme Islet-1, Engrailed, Fushi-tarazu, Hoxa-5, PDX-1 etc.).

Par ailleurs, tous ces peptides ont généralement en commun d'être cationiques avec un point isoélectrique basique et sont plus ou moins amphiphiles. Par comparaison avec les peptides antimicrobiens (*antimicrobial peptide*, AMP) qui sont généralement cationiques, connus depuis un siècle environ et exercent pour certains leur activité bactériolytique directement en perturbant irréversiblement la membrane bactérienne, les peptides vecteurs ne sont pas cytotoxiques et s'ils perturbent la membrane pour entrer dans les cellules, par exemple par la formation de pores, ce processus doit être réversible et les pores transitoires.

2.2 Voies d'entrée des peptides vecteurs – méthodes d'étude

Pendant des années, les nombreux groupes de recherche travaillant sur le mécanisme d'internalisation de ces peptides par des approches pluridisciplinaires (chimie, biophysique, biochimie, biologie essentiellement) se sont contredits, article après article, quant au

mécanisme impliqué. En effet, depuis 30 ans environ, la plupart des publications indiquent que la voie d'entrée de ces peptides dans les cellules est un mécanisme d'endocytose, ce qui implique que les peptides sont capables de sortir des vésicules endosomes afin que les cargaisons transportées puissent exercer l'activité biologique observée. D'autres travaux font en revanche référence à un mécanisme original dit de translocation ou passage direct de la membrane. Ce mécanisme de translocation n'est pas assimilable au phénomène de diffusion passive au sens décrit plus haut. En effet, les études quantitatives qui permettent de déterminer les concentrations intracellulaires de ces peptides, montrent que ces peptides ne diffusent pas, comme peuvent le faire de petites molécules hydrophobes comme le benzène. De manière générale, la capacité à former des liaisons hydrogène intramoléculaires doit favoriser la perméabilité passive de la membrane en réduisant le coût en énergie libre de la désolvatation des peptides lors de leur insertion dans la membrane. Néanmoins, cette seule prédiction n'est pas suffisante pour concevoir totalement *in silico* des peptides vecteurs efficaces en termes de passage des membranes, comme il a été montré avec des peptides vecteurs cycliques [21, 22].

Les études cellulaires visent généralement à suivre qualitativement le passage du peptide vecteur et/ou de la molécule cargaison transportée. Les méthodes utilisées sont ainsi indirectes, généralement fondées sur le suivi par microscopie de fluorescence ou microscopie confocale, ou sur la détection de l'activité biologique de la cargaison [23]. D'autres approches sont également utilisées avec les cellules, comme la microscopie électronique ou Raman pour étudier les structures membranaires induites par les CPP et leur structure secondaire lors de leur passage de l'extérieur vers l'intérieur des cellules [24, 25].

Dans ce contexte, il a été développé il y a une quinzaine d'années, une méthode de quantification des peptides vecteurs à l'intérieur des cellules ou liés aux membranes cellulaires, par spectrométrie de masse MALDI-TOF (désorption laser assistée par matrice et temps de vol, MALDI-TOF MS) [24, 25]. Cette approche a été adaptée de méthodologies existantes et robustes démontrant notamment que la spectrométrie de masse peut être quantitative [26, 27].

Cette méthode s'appuie sur la synthèse de peptides comportant une étiquette en position *N*-terminale, constituée d'une biotine et de *n* glycines. Les glycines sont incorporées dans une séquence, sous forme hydrogène (¹H) et dans une autre sous forme deutériée (²H). Selon la masse du peptide, le nombre de glycines est adapté afin qu'il n'y ait pas de recouvrement des spectres lors de l'analyse. Les deux peptides auront donc une différence de masse globale de 6 u (3 glycines) à 10 u (5 glycines). La biotine permet par ailleurs le repêchage sélectif des peptides dans la soupe cellulaire à l'aide de streptavidine. Brièvement, le protocole consiste à avoir un million de cellules adhérentes lors de l'expérience. Les cellules sont incubées avec le peptide. En fin d'incubation, les cellules sont lavées puis traitées (environ 2 minutes à 37° C) à la trypsine qui permet à la fois la dégradation du

peptide lié/collé à la membrane et le décollement des cellules. Après addition d'inhibiteur de trypsine, les cellules sont transférées dans des microtubes et une quantité connue de peptide sous sa forme deutériée est alors additionnée au tampon de lyse ajouté aux cellules. Le mélange est immédiatement bouilli afin de détruire les enzymes intracellulaires et les interactions éventuelles du peptide internalisé avec des biomolécules cellulaires. Des billes magnétiques fonctionnalisées avec la streptavidine permettent ensuite de repêcher le peptide (sous sa forme ^1H et ^2H). Ces billes sont lavées de façon stringente avant de relarguer le mélange peptidique directement avec la matrice acide utilisée pour l'analyse MALDI-TOF. Une fois le spectre de masse obtenu, la quantité de peptide ^1H internalisé est déterminée par le rapport des aires des massifs isotopiques correspondant aux deux peptides ^1H et ^2H (de quantité connue).

Les résultats quantitatifs obtenus par cette méthode ont permis de montrer que la translocation n'est pas assimilable à de la diffusion passive puisque selon les conditions expérimentales et les types cellulaires, on n'observe pas d'équilibration des concentrations entre les milieux extracellulaires et intracellulaires (exemples donnés Table 2). De plus, les concentrations internalisées ne varient pas linéairement avec les concentrations extracellulaires [28].

Table 2. Quantité internalisée de peptides vecteurs très étudiés, mesurée au début du plateau cinétique de l'internalisation de ces peptides. Ces peptides sont tous porteurs de la même étiquette en position *N*-terminale (biotine-Gly-Gly-Gly-Gly-) ont été incubés pendant 1h avec 10^6 cellules CHO (volume 1 μL) et 10 μM de peptide extracellulaire (1 mL).

Peptide	concentration intracellulaire (μM)
Pénétratine (RQIKIWFQNRRMKWKK)	$6,7 \pm 1,5$
Arg, (RRRRRRRRR)	$5,2 \pm 1,2$
Tat (RKKRRQRRR)	$1,1 \pm 0,3$
R.W, (RRWRRRWRW)	$8,5 \pm 1,0$

Si l'on ne parle pas de diffusion passive, un mécanisme de translocation impose que le peptide doive perturber ou désorganiser provisoirement la bicouche lipidique. Dans ce contexte, différents modes d'action ont été proposés, qui s'appuient le plus souvent sur des observations faites avec des modèles de membranes (liposomes de différentes tailles et composition en phospholipides) ou ont été proposés par analogie avec les peptides antimicrobiens (formation de pores transitoires ou de micelles inverses).

2.2.1 Deux acides aminés cruciaux pour la translocation : arginine et tryptophane

Comme indiqué précédemment les peptides vecteurs sont très souvent cationiques et incluent plus ou moins d'acides aminés hydrophobes, qui selon leur répartition dans la séquence, peuvent conduire à des propriétés amphipathiques primaires ou secondaires (Figure 2).

Dans ce contexte, l'arginine qui contient un groupement guanidinium a été très vite identifiée comme un acide aminé clef pour l'internalisation. La capacité des groupements guanidinium à former des liaisons hydrogène bidentes confère en effet facilement aux oligoarginines un caractère hydrophile ou hydrophobe selon le contre-anion associé. Il a ainsi été montré en analysant la partition dans un mélange octanol/eau de différents peptides : Arg_s, Lys_s, Orn_s, Tat(49-57), que leur version fluorescente seule se retrouve dans l'eau [29]. Lorsque des quantités variables d'acides gras (\geq C10) sont ajoutées, les peptides diffusent vers la phase octanol. L'ordre de partition des peptides dans l'octanol est Arg_s > Tat > Lys_s \approx Orn_s. Le peptide Arg8 se relocalise ainsi à 100% dans l'octanol avec 2 équivalents de laurate de sodium (C12), et Tat (6 arginines) avec 4 équivalents. De façon très contrastée, Lys_s et Orn_s sont répartis également entre l'eau et l'octanol avec l'ajout de 5 équivalents de laurate de sodium.

Ces peptides riches en guanidinium ne sont que faiblement associés à des contre-ions dans le milieu extracellulaire et échangent facilement ces contre-ions pour former des liaisons hydrogène avec des phosphates, des sulfates et/ou des carboxylates présents à la surface des cellules [30]. Ces liaisons hydrogène transforment ainsi ces peptides cationiques polaires en paires d'ions lipophiles dont les liaisons hydrogène se renforcent à mesure qu'ils pénètrent la bicouche lipidique non polaire. De cette manière, l'interaction entre ces peptides riches en arginines et les groupements phosphates des têtes lipidiques permet de masquer la charge du peptide, atténuant sa polarité et permettant sa diffusion adaptative à travers la membrane [31].

À côté de l'arginine, le rôle du tryptophane a été mis en avant très tôt dans l'histoire des peptides vecteurs. Le tryptophane est un acide aminé dit aromatique, aux propriétés physico-chimiques uniques. Il est souvent rencontré dans les protéines membranaires, notamment à l'interface entre la bicouche lipidique et le milieu aqueux environnant. Il joue un rôle essentiel dans la stabilité, l'ancrage et l'orientation des protéines membranaires dans la bicouche lipidique. Il est généralement considéré comme un acide aminé hydrophobe. Néanmoins, cette hydrophobie varie beaucoup selon la méthode utilisée pour la déterminer. Le tryptophane est ainsi considéré comme très hydrophobe (échelle Wimley et White, 1996), modérément hydrophobe (échelle Kyte et Doolittle, 1982) ou peu hydrophobe (Moon et Fleming, 2011). Quoi qu'il en soit, cet acide aminé peut être engagé dans de nombreux types de liaisons non covalentes autres qu'hydrophobes : π -cation, π - π , π -anion, liaisons hydrogène, π -paire d'ions et, grâce à son moment dipolaire, dans des interactions de type dipôle-dipôle ou dipôle-charge [32].

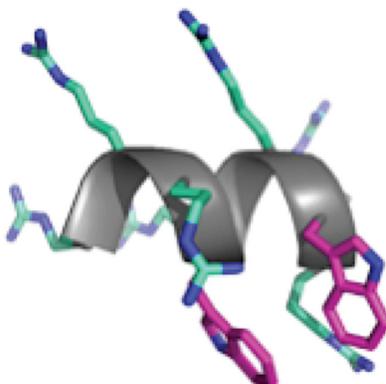


Figure 2. Représentation en hélice α du peptide R7W2. La projection montre que les chaînes latérales (indole) des deux tryptophanes pointent du même côté de l'hélice, ce qui confère au peptide une amphipathie secondaire.

Parmi les centaines d'homéoprotéines identifiées, le tryptophane en position 48 dans la séquence est conservé à plus de 90%. Ce tryptophane 48 est également trouvé dans la 3e hélice de l'homéodomaine qui correspond à la séquence dite Pénétratine. Ce tryptophane est essentiel pour l'activité de translocation du peptide au travers de la membrane [14], notamment du fait de ses capacités d'interactions cation- π avec les têtes polaires de type choline (ammonium quaternaire) que l'on trouve dans la phosphatidylcholine ou la sphingomyéline. De plus, au-delà de ces interactions avec les lipides membranaires, lorsqu'il est présent dans une séquence peptidique riche en arginines le tryptophane peut établir des interactions π -paire d'ions avec les glycosaminoglycanes anioniques de la surface cellulaire. Ces interactions π -paire d'ions augmentent l'enthalpie d'interaction de ces peptides avec les glycosaminoglycanes. Cette augmentation de l'enthalpie implique un temps de résidence ou une interaction de ces peptides plus longs avec les protéoglycanes. Ce temps de résidence plus long permet d'expliquer une internalisation plus importante, soit par endocytose, soit par translocation de ces peptides directement à la membrane [33].

2.3 Effet du potentiel de membrane

Quel que soit le processus de translocation, il faut prendre en compte la différence de potentiel membranaire dans son mécanisme. La diffusion adaptative serait ainsi facilement contrôlable par la différence de potentiel de la membrane plasmique, essentielle dans l'entrée de ces peptides dans les cellules [30, 31]. Cette différence de potentiel de membrane

résulte essentiellement de la répartition des ions potassiques (environ 140 mM intracellulaire, 5 mM extracellulaire) et est contrôlée par les canaux potassiques.

Afin d'étudier si le potentiel membranaire était un facteur important dans l'internalisation de peptides riches en arginines, Tat (49-57) et Arg, fluorescents ont été incubés avec des cellules Jurkat dans un tampon enrichi en potassium [31]. Les cellules ont été ensuite analysées par cytométrie de flux. Les résultats montrent que l'internalisation est réduite quasi totalement en présence d'un excès de potassium ou hyperpolarisation des cellules.

De façon quantitative, il a été montré pour le peptide R6W3 [34] que le passage d'une concentration extracellulaire de potassium de 5 mM (normale) à 50 mM, conduisait à une diminution de 50% de la quantité de peptide internalisé. L'hyperpolarisation membranaire comme facteur d'augmentation et la dépolarisation comme facteur de réduction de l'internalisation des peptides vecteurs, ont été confirmées très récemment par une combinaison de méthodes [35].

2.4 Effet des glycosaminoglycanes dans l'entrée des peptides vecteurs

Comme il a été décrit plus haut (§1.1), la membrane plasmique ne se résume pas à une bicouche lipidique mais est recouverte d'une couche extracellulaire plus ou moins épaisse de glycocalyx, ensemble de glycoprotéines, glycolipides, protéoglycanes et polysaccharides qui assurent de nombreuses fonctions cellulaires. De nombreuses équipes dans le monde s'intéressent à son rôle dans la reconnaissance et l'internalisation des peptides vecteurs (Figure 3). Étant donné que la plupart des peptides vecteurs sont des séquences cationiques et que les polysaccharides du glycocalyx sont principalement anioniques, les interactions électrostatiques sont facilement impliquées dans la formation de complexes peptide/polysaccharide à la surface des cellules. Pour la plupart des peptides vecteurs, cette première étape d'interaction avec les polysaccharides déclenche l'internalisation par différentes voies d'endocytose. Pour d'autres peptides, il a été suggéré que leur interaction avec des oligosaccharides anioniques conduit à l'accumulation et la rétention du peptide à la surface des cellules empêchant ou freinant son internalisation dans les cellules. Les divers types d'oligosaccharides identifiés pour décrire ces rôles différents ou opposés dans le processus d'internalisation sont les acides sialiques, l'acide hyaluronique, qui empêchent ou freinent l'internalisation, et les sulfates d'héparanes et de chondroitines qui la favorisent [33, 36, 37].

Il faut souligner qu'à côté du rôle des glycosaminoglycanes dans l'endocytose, quelques études ont aussi récemment mis en évidence le rôle des glycosaminoglycanes dans une voie d'internalisation non-endocytique des peptides vecteurs, plus précisément par translocation directe à la membrane plasmique [36, 38, 39]. Ce rôle des glycosaminoglycanes dans le mécanisme de translocation implique une communication croisée entre le peptide, la

bicouche lipidique et ces polysaccharides sulfatés de la surface cellulaire, comme cela a été récemment proposé pour les homéoprotéines [40] (Figure3).

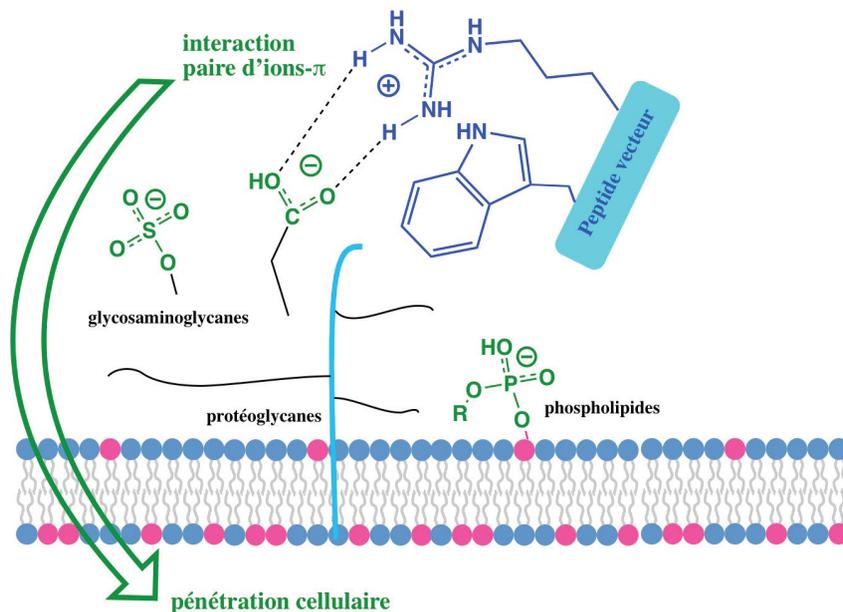


Figure 3. Représentation schématique d'une membrane cellulaire et des composants qui interviennent dans l'internalisation des peptides vecteurs. Outre la bicouche lipidique dont les feuillettes internes et externes sont asymétriques en termes de composition lipidique, sont retrouvés les protéoglycane, longs polymères anioniques. Les chaînes latérales guanidinium des arginines sont chargées positivement et peuvent interagir avec les charges négatives des polysaccharides et lipides. Les chaînes latérales indole des tryptophanes peuvent augmenter l'enthalpie d'interaction lorsqu'ils sont engagés dans une interaction π -paires d'ions.

2.5 Effet de la cystéine ou de ponts disulfures dans le peptide vecteur

Comme il a été souligné plus haut, ces peptides vecteurs, molécules à fort tropisme pour les membranes, peuvent interagir avec un certain nombre de molécules ou partenaires membranaires. Il va de soi que toute modification des paramètres physico-chimiques (modification de la séquence) de ces peptides impacte leur capacité à interagir avec ces composants membranaires ainsi que leur efficacité d'internalisation et les voies d'entrée. Dans ce contexte, il a été montré que des peptides vecteurs contenant des cystéines sont capables de réagir avec d'autres groupes thiols présents à la membrane (protéines contenant des cystéines) et que cette réactivité influence fortement leur internalisation dans les cellules [41].

La liaison entre un peptide vecteur et la cargaison à transporter dans les cellules, a une importance sur l'efficacité d'internalisation, la localisation intracellulaire finale du conjugué et le mécanisme d'entrée des conjugués. Le pont disulfure a souvent été utilisé pour faire transporter par des peptides vecteurs des molécules bioactives dans les cellules. Le pont disulfure est en effet relativement stable dans le plasma sanguin, et clivé seulement une fois entré dans les compartiments intracellulaires réducteurs, en particulier le cytosol, ce qui permet la libération de la molécule transportée qui peut alors exercer son action biologique [41]. Les échanges thiol/pont disulfure à la surface des cellules ont ainsi été étudiés pour leur impact sur l'entrée de conjugués peptides vecteurs/ molécules transportées ou de peptides vecteurs cyclisés par un pont disulfure. Les échanges thiol/disulfure à la surface des cellules peuvent conduire à la réduction des ponts disulfures ou au couplage covalent à des protéines membranaires. Les espèces conjuguées restent alors piégées à la surface ou permettent l'entrée dans les cellules des peptides (peptides vecteurs et molécules non perméables à l'origine).

Ces réactivités spécifiques et capacités à internaliser des composés contenant des thiols sont maintenant largement exploités pour transporter des molécules biologiquement actives dans les cellules, avec l'espoir notamment d'une application prochaine à l'adressage précis de molécules thérapeutiques dont la cible est localisée à l'intérieur de cellules [42, 43].

3. Conclusion - perspectives

Ce domaine d'investigation concernant les mécanismes de passage de la membrane plasmique cellulaire par des peptides polaires et de charge nette positive, est encore en pleine expansion. Si certains paramètres physico-chimiques clefs ont pu être identifiés et décrits, il reste encore à décrypter totalement ce mécanisme de translocation qui se distingue de la diffusion passive et des processus d'endocytose. Compte tenu des connaissances actuelles, il est peu envisageable qu'on puisse prochainement comprendre et maîtriser ce processus, du fait que chaque peptide vecteur utilise de façon concomitante diverses voies d'entrée et que la balance entre ces voies est dirigée par la nature moléculaire (la séquence peptidique, la structure chimique de la molécule transportée) du conjugué et sa capacité à interagir avec certains composants de la membrane cellulaire. Au-delà des applications potentielles de ces peptides vecteurs en chimie thérapeutique, la problématique concernant la compréhension de ce processus de translocation est par essence interdisciplinaire et fait appel à des sous-disciplines aussi variées que la synthèse organique, la chimie analytique, la physico-chimie, la biochimie et la biologie cellulaire.

Remerciements

Tous mes remerciements à mes collègues, au laboratoire et en-dehors, qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à faire avancer la vision de ce domaine encore largement ouvert, sujet aux débats contradictoires, et qui donne chaque jour tout son sens et la motivation à poursuivre ces recherches interdisciplinaires; par ordre alphabétique, Isabel Alves, Mehdi Amoura, Soline Aubry, Baptiste Aussedat, Zoltán Bánóczy, Antonio Bauzá, Chérine Bechara, Prisca Boisguérin, Gérard Bolbach, Fabienne Burlina, Sébastien Cardon, Ludovic Carlier, Miguel A.R.B. Castanho, Gérard Chassaing, Sophie Cribier, Diane Delaroche, Steve Dowdy, Edmond Dupont, Antonio Frontera, Patrick Fuchs, Shiroh Futaki, Astrid Gräslund, Bingwei He, Ferenc Hudecz, Françoise Illien, Sonia Khemaïssa, Alain Joliot, Arwyn T. Jones, Sarah Jones, Chen-Yu Jiao, Yoshimasa Kawaguchi, Ülo Langel, Pirjo Laakkonen, Bernard Lebleu, Olivier Lequin, Stefan Matile, Ikuhiko Nakase, Bengt Nordén, Margus Pooga, Alain Prochiantz, Delphine Ravault, Nicolas Rodriguez, Emmanuelle Sachon, Naomi Sakai, Evgeniya Trofimenko, Eric Vives, Astrid Walrant, Christian Widmann.

Références

- [1] Deamer, D. Membranes and the Origin of Life: A Century of Conjecture. *J Mol Evol* **83**, 159–168 (2016). <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1007/s00239-016-9770-8>.
- [2] Sarkar, S., Das, S., Dagar, S. *et al.* Prebiological Membranes and Their Role in the Emergence of Early Cellular Life. *J Membr Biol* (2020) **253**, 589–608. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1007/s00232-020-00155-w>.
- [3] Palade, G.E. A study of fixation for electron microscopy. *J Exp Med* (1952) 95 (3): 285–298. <https://doi.org/10.1084/jem.95.3.285>.
- [4] Maxfield, F.R. Plasma membrane microdomains. *Cur Opin Cell Biol* (2002) 14 (4): 483–487, [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(02\)00351-4](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(02)00351-4).
- [5] Kobayashi, T., Menon, A.K. Transbilayer lipid asymmetry. *Curr Biol.* (2018) 28 (8): R386–R391. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.007>.
- [6] Theocharis, A.D., Skandalis, S.S., Gialeli, C., Karamanos N.K. Extracellular Matrix Structure. *Adv Drug Deliv Rev* (2016) 97: 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>.
- [7] Mager, M., LaPointe, V., Stevens, M. Exploring and exploiting chemistry at the cell surface. *Nature Chem* (2011) 3, 582–589. <https://doi.org/10.1038/nchem.1090>
- [8] Papahadjopoulos, D., Nir, S., Oki, S. Permeability properties of phospholipid membranes: effect of cholesterol and temperature. *Biochim Biophys Acta* (1972) 266: 561–583. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(72\)90354-9](https://doi.org/10.1016/0005-2736(72)90354-9)
- [9] Orbach, E., Finkelstein, A. The nonelectrolyte permeability of planar lipid bilayer membranes. *J Gen Physiol* (1980) 75: 427–436. <https://doi.org/10.1085/jgp.75.4.427>.

- [10] Walter, A., Gutknecht, J. Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes. *J Membr Biol* (1986) 90: 207–217. <https://doi.org/10.1007/BF01870127>.
- [11] Subczynski, W.K., Hyde, J.S., Kusumi, A. Oxygen permeability of phosphatidylcholine-cholesterol membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* (1989) 86: 4474–4478. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.12.4474>.
- [12] Vercauteren, D., Vandenbroucke, R.E., Jones, A.T., Rejman, J., Demeester, J., De Smedt, S.C., Sanders, N.N., Braeckmans, K. The use of inhibitors to study endocytic pathways of gene carriers: optimization and pitfalls. *Mol Ther* (2010) 18(3): 561–569. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.281>.
- [13] Doherty, G.J., McMahon, H.T. Mechanisms of Endocytosis. *Annual Reviews of Biochemistry* (2009) 78: 857–902. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.78.081307.110540>.
- [14] Frankel, A.D., Pabo, C.O. Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus. *Cell* (1988) 55(6):1189–1193. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90263-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90263-2).
- [15] Mann, D.A., Frankel, A.D. Endocytosis and targeting of exogenous HIV-1 Tat protein. *EMBO J* (1991) 10(7): 1733–1739. <https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1002/j.1460-2075.1991.tb07697.x>.
- [16] Joliot, A., Pernelle, C., Deagostini-Bazin, H., Prochiantz, A. Antennapedia homeobox peptide regulates neural morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* (1991) 88, 1864–1868. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1864>.
- [17] Derossi, D., Joliot, A.H., Chassaing, G., Prochiantz, A. The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes. *J Biol Chem* (1994) 269(14): 10444–10450. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.30.18188>.
- [18] Vivès, E., Brodin, P., Lebleu B. A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. *J Biol Chem* (1997) 272(25): 16010–16017. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.25.16010>.
- [19] Kurrikoff, K., Vunk, B., Langel Ü. Status update in the use of cell-penetrating peptides for the delivery of macromolecular therapeutics. *Expert Opin Biol Ther* (2019) 21(3): 361–370, <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1823368>.
- [20] Milletti, F. Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. *Drug Discov Today* (2012) 17(15–16):850–860. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.03.002>.
- [21] Rezai, T., Bock, J.E., Zhou, M.V., Lokey, R.S., Kalyanaraman, C., Jacobson M.P. Conformational Flexibility, Internal Hydrogen Bonding, and Passive Membrane Permeability: Successful in Silico Prediction of the Relative Permeabilities of Cyclic Peptides. *J Am Chem Soc* (2006) 128(43): 14073–14080. <https://doi.org/10.1021/ja063076p>.

- [22] Wang, S., König, G., Roth, H.J., Fouché, M., Rodde, S., Riniker, S. Effect of Flexibility, Lipophilicity, and the Location of Polar Residues on the Passive Membrane Permeability of a Series of Cyclic Decapeptides. *J Med Chem* (2021), 64(17): 12761–12773. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00775>.
- [23] Holm T., Andaloussi S.E., Langel Ü. Comparison of CPP Uptake Methods. In: Langel Ü. (eds) Cell-Penetrating Peptides. *Methods in Molecular Biology* (Methods and Protocols), (2011) vol 683. Humana Press. https://doi-org.inc.bib.cnrs.fr/10.1007/978-1-60761-919-2_15.
- [24] Hirose, H., Takeuchi, T., Osakada, H., Pujals, S., Katayama, S., Nakase, I., Kobayashi, S., Haraguchi, T., Futaki, S. Transient focal membrane deformation induced by arginine-rich peptides leads to their direct penetration into cells. *Mol Ther* (2012) 20, 984–993. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.313>.
- [25] Ye, J., Fox, S.A., Cudic, M., Rezler, E.M., Lauer, J.L., Fields, G.B. and Terentis, A.C. Determination of penetratin secondary structure in live cells with Raman microscopy. *J Am Chem Soc* (2010) 132: 980–988. <https://doi.org/10.1021/ja9043196>.
- [26] Gobom, J., Kraeuter, K.O., Persson, R., Steen, H., Roepstorff, P., Ekman, R. Detection and Quantification of Neurotensin in Human Brain Tissue by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Anal Chem* (2000), 72, 14: 3320–3326. <https://doi.org/10.1021/ac991122g>.
- [27] Sachon, E., Tasseau, O., Lavielle, S., Sagan S., Bolbach, G. Isotope and affinity tags in photoreactive substance P analogues to identify the covalent linkage within the NK-1 receptor by MALDI-TOF analysis. *Anal Chem* (2003) 75(23): 6536–6543. <https://doi.org/10.1021/ac034512i>.
- [28] Jiao, C.Y., Delaroche, D., Burlina, F., Alves, I.D., Chassaing, G., Sagan, S. Translocation and Endocytosis for Cell-penetrating Peptide Internalization. *J Biol Chem* (2009) 284(49): 33957–33965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.056309>.
- [29] Sakai, N., Matile, S. Anion-mediated transfer of polyarginine across liquid and bilayer membranes. *J Am Chem Soc* (2003) 125: 14348– 14356.
- [30] Rothbard, J.B., Jessop, T.C., Lewis, R.S., Murray, B.A., Wender, P.A., Role of membrane potential and hydrogen bonding in the mechanism of translocation of guanidinium-rich peptides into cells. *J Am Chem Soc* (2004) 126(31):9506–9507.
- [31] Herce, H.D., Garcia, A.E., Cardoso, M.C. Fundamental Molecular Mechanism for the Cellular Uptake of Guanidinium-Rich Molecules. *J Am Chem Soc* (2014) 136(50): 17459–17467. <https://doi.org/10.1021/ja507790z>.

- [32] Khemaissa, S., Sagan, S., Walrant, A. Tryptophan, an amino-acid endowed with unique properties and its many roles in membrane proteins. *Crystals* (2021) 11(9), 1032. <https://doi.org/10.3390/cryst11091032>.
- [33] Walrant, A., Bauza, A., Girardet, C., Alves, I.D., Lecomte, S., Illien, F., Cardon, S., Natpasit, C., Manjula, P., Burlina, F., Frontera, A., Sagan, S. Ionpair- π interactions favor cell-penetration of arginine/tryptophan-rich cell-penetrating peptides. *Biochim Biophys Acta - Biomemb* (2020) 1862(2), 183098. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.183098>.
- [34] Delaroche, D., Aussedat, B., Aubry, S., Chassaing, G., Burlina, F., Clodic, G., Bolbach, G., Lavielle, S., Sagan, S. Tracking a new cell-penetrating (W/R) nonapeptide, through an enzyme-stable mass spectrometry reporter tag. *Anal Chem* (2007) 79(5): 1932-1938. <https://doi.org/10.1021/ac061108l>.
- [35] Trofimenko, E., Grasso, G., Heulot, M., Chevalier, N., Deriu, M.A., Dubuis, G., Arribat, Y., Serulla, M., Michel, S., Vantomme, G., Ory, F., Dam, L.C., Puyal, J., Amati, F., Lüthi, A., Danani, A., Widmann, C. Genetic, cellular, and structural characterization of the membrane potential-dependent cell-penetrating peptide translocation pore. *Elife* (2021) 10:e69832. doi: 10.7554/eLife.69832.
- [36] Bechara, C., Pallerla, M., Burlina, F., Illien, F., Cribier, S., Sagan, S. Massive Glycosaminoglycan-Dependent Entry of Trp-Containing Cell-Penetrating Peptides Induced by Exogenous Sphingomyelinase or Cholesterol Depletion. *Cell Mol Life Sci* (2015) 72(4): 809–820. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1696-y>.
- [37] Bechara, C., Pallerla, M., Zaltsman, Y., Burlina, F., Alves, I.D., Lequin, O., Sagan, S. Tryptophan within Basic Peptide Sequences Triggers Glycosaminoglycan- Dependent Endocytosis. *FASEB J* (2012) 27(2): 738–749. <https://doi.org/10.1096/fj.12-216176>.
- [38] Pae, J., Liivamägi, L., Lubenets, D., Arukuusk, P., Langel, Ü., Pooga, M. Glycosaminoglycans Are Required for Translocation of Amphipathic Cell-Penetrating Peptides across Membranes.” *Bioch Biophys Acta - Biomemb* (2016) 1858(8): 1860–1867. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.04.010>.
- [39] Takechi-Haraya, Y., Saito, H. Current Understanding of Physicochemical Mechanisms for Cell Membrane Penetration of Arginine-Rich Cell Penetrating Peptides: Role of Glycosaminoglycan Interactions. *Curr Protein Peptide Sci* (2018) 19 (6): 623-630. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180112100747>.
- [40] Cardon, S. Bolbach, G., Hervis Y. P., Lopin-Bon, C., Jacquinet, J.-C., Illien, F., Walrant, A. Ravault, D., He, B., Molina, L., Burlina, F., Lequin, O., Joliot, A., Carlier, L., Sagan, S. A cationic motif in Engrailed-2 homeoprotein controls its internalization via selective cell-surface glycosaminoglycans interactions. *bioRxiv* 2021.07.29.454375; <https://doi.org/10.1101/2021.07.29.454375>.

[41] Aubry, S., Burlina, F., Dupont, E., Delaroche, D., Joliot, A., Lavielle, S., Chassaing, G., Sagan S. Cell-surface thiols affect cell entry of disulfide-conjugated peptides. *FASEB J* (2009) 23(9):2956-67. <https://doi.org/10.1096/fj.08-127563>.

[42] Bang, E.K., Gasparini, G., Molinard, G., Roux, A., Sakai, N., Matile, S. *J Am Chem Soc* (2013) 135(6): 2088–2091. <https://doi.org/10.1021/ja311961k>.

[43] Schneider, A.F.L., Kithil, M., Cardoso, M.C., Lehmann, M., Hackenberger, C.P.R. Cellular uptake of large biomolecules enabled by cell-surface-reactive cell-penetrating peptide additives. *Nat Chem.* (2021) 13(6):530-539. <https://doi.org/10.1038/s41557-021-00661-x>.

Bruno Canard

Directeur de recherche CNRS
au laboratoire Architecture et fonction des macromolécules biologiques
(unité mixte CNRS/Aix-Marseille Université)

Abstract

This article analyzes the notion of medication, in particular the mechanisms of action, the possibility of preventing or curing a disease, and the possibility of anticipating, in particular preparing drugs, to fight against the next viruses. The case on which this text is focalized is essentially that of the coronavirus responsible for the COVID-19 crisis. Its mechanisms of action and the progression of the caused pandemic are examined and described. This virus offers an example of an emerging disease and the responses that have been adopted to combat it provide, alongside the actions that have proven effective, examples of what not to do and the mistakes that have been made. The methods of evaluation followed by the medical structures on the drugs already available, in particular the antivirals, are analyzed. The real and present danger represented by future pandemics underlines the indispensable necessity of basic research.

1. Introduction

Les virus émergents dans leur ensemble posent encore de nos jours un défi global, comme on a pu le constater dans la douleur ces deux dernières années, avec une pandémie contredisant certaines déclarations naïves des autorités sanitaires, qui annonçaient par exemple dès les années 60 l'éradication des maladies infectieuses aux États-Unis*.

* En 1967, le *Surgeon general* des États-Unis déclarait : « The time has come to close the book on infectious diseases. We have basically wiped-out infection in the United States »

Au cours de l'Histoire, avant le XX^{ème} siècle, plusieurs maladies infectieuses ont causé des épidémies faisant chacune plus d'un million de victimes : la peste, la variole, le choléra, la grippe, et la rougeole. L'archéologie atteste de la présence d'autres maladies, liées notamment aux regroupements d'hommes et d'animaux, dès 5.000 ans avant notre ère : par exemple la poliomyélite, attestée en Égypte 1.500 ans avant notre ère. Et depuis le XX^{ème} siècle, de nouvelles maladies infectieuses sont apparues, comme le SIDA, les hépatites virales, ou la COVID-19, qui existaient d'ailleurs peut-être auparavant sous des formes similaires sans qu'on en retrouve trace.

Les infections virales posent un problème particulier en termes de diagnostic et de traitement thérapeutique. En effet, l'infection par un virus provoque une maladie et déclenche en même temps une réponse immunitaire innée immédiate ; puis après plusieurs jours, apparaît une réponse immunitaire adaptée à base d'anticorps, dont le dispositif de production s'inscrit durablement dans le système immunitaire, lequel « mémorise » ainsi le virus et la manière d'y répondre. Le problème est que la réponse immunitaire immédiate peut réduire les symptômes et rendre le diagnostic d'autant plus difficile et tardif, ce qui peut entraîner que le traitement intervienne trop tard, alors que le virus a déjà été éliminé. Dans un contexte d'épidémie, l'attention portée aux premiers symptômes, ainsi que la notion de cas contact, peuvent faciliter le diagnostic et permettre d'appliquer un traitement précoce, avant que la charge virale ne s'emballe.

Cet article analyse la notion de médicament, en particulier les mécanismes d'action, la possibilité de prévenir ou de guérir une maladie, et la possibilité d'anticiper, notamment de préparer des médicaments pour lutter contre les prochains virus [1]. Nous examinerons ici essentiellement le cas des coronavirus.

Les coronavirus ont été découverts il y a une cinquantaine d'années. Leur origine est animale et leur principal réservoir est constitué par les chauves-souris (quelques-unes des 3.500 espèces de chauves-souris). Les coronavirus sont pathogènes chez de nombreux animaux, chez qui ils provoquent des affections digestives et respiratoires : ils étaient d'ailleurs connus depuis longtemps dans le domaine vétérinaire, bien avant de passer à l'homme en 2003 avec le SARS-CoV-1. Des variants transmissibles à l'homme émergent en effet de temps à autres : les homologies entre séquences permettent généralement d'identifier le maillon animal de la transmission à l'homme : la civette pour le SARS et le dromadaire pour le MERS [2].

2. Voies d'infection

Sur le plan fonctionnel, rappelons d'abord que les coronavirus sont enveloppés par une membrane lipidique et contiennent un génome à ARN, qui se présente comme un grand ARN messager de 30.000 nucléotides. Lors de l'infection, le Coronavirus s'arrime d'abord sur une protéine de la membrane cellulaire, « *enzyme de conversion de l'angiotensine 2* »

(ACE2), et, s'il est présent, profite d'un cofacteur : une protéase appelée « *protéase transmembranaire à sérine 2* » (TMPRSS2). L'entrée dans la cellule peut se faire par deux voies : l'endocytose ou la fusion. Dans la première voie, la membrane de la cellule s'invagine et forme une vésicule à l'intérieur de la cellule ; cette vésicule s'acidifie ensuite, et libère ainsi l'ARN du virus dans le milieu cellulaire ; cet ARN est alors traduit en protéines, lesquelles s'assemblent en un complexe qui réplique l'ARN ; la molécule répliquée est ensuite à nouveau traduite, pour produire l'ensemble des protéines structurelles et fonctionnelles du virus, lequel est à nouveau inclus dans une vésicule qui le transporte jusqu'à s'accoler à la membrane de la cellule, la vésicule est alors acidifiée et libère le virus hors de la cellule. Dans la deuxième voie, le virus s'adsorbe directement à la membrane de la cellule - les membranes du virus et de la cellule « fusionnent » -, et le virus entre alors dans le cytoplasme sans passer par le stade de la vésicule [3].

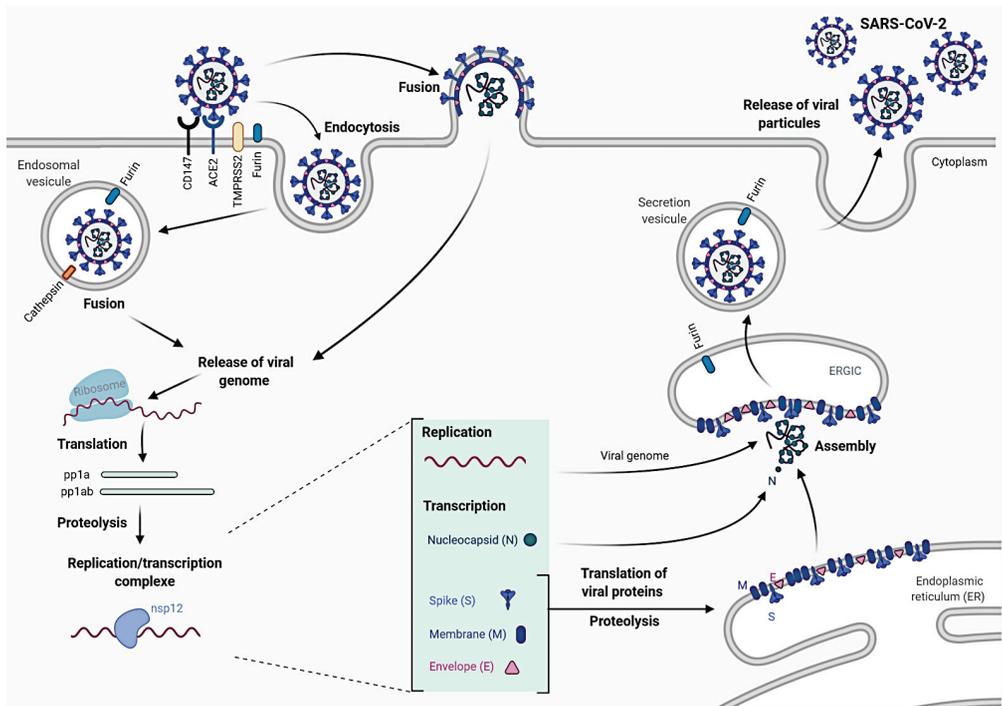


Figure 1. Les deux voies d'entrée d'un coronavirus dans une cellule, répliation et largage des répliquats (adapté de [4])

La voie de l'endocytose est inhibée par l'hydroxychloroquine, qui empêche l'acidification de la vésicule et la libération de l'ARN dans le cytoplasme. Malheureusement, certains tissus -les cellules épithéliales pulmonaires notamment- permettent l'entrée directe dans la

cellule par l'adsorption à la membrane -voie de la fusion-, ce qui limite l'efficacité de ce médicament.

3. Cinétique de l'émergence

Il y a émergence épidémique lorsque le virus passe de son hôte animal à l'homme. L'analyse génétique permet de remonter par homologie aux espèces hôtes et aux espèces intermédiaires impliquées dans la transmission à l'homme. Par exemple, pour le coronavirus SARS en 2002-2003, il a été établi que le virus, depuis le réservoir naturel constitué par les chauves-souris, est passé à l'homme via la civette. Pour le coronavirus MERS, apparu en 2012, le virus passe régulièrement à l'homme via le dromadaire.

Les différentes espèces de virus sont plus ou moins pathogènes et contagieuses. Par exemple, le MERS est très pathogène, avec une mortalité de 30 à 35% des personnes infectées, mais peu contagieux. Ebola est contagieux et encore plus pathogène, en revanche, la rapidité d'apparition des symptômes et la forte mortalité finit par éteindre la bouffée épidémique en quelques mois. Le SARS CoV 1 est très contagieux, avec un taux de mortalité d'environ 9% ; mais après un démarrage foudroyant, bien que 29 pays aient été touchés, la contagion s'est arrêtée au bout de quelques mois, sans que l'on comprenne pourquoi, avec un peu moins de 8.000 personnes infectées, et un peu moins de 800 décès. Le SARS CoV 2 est encore plus contagieux : voir en Figure 3 la croissance fulgurante du nombre de cas dès fin 2019. Heureusement, le taux de mortalité est bien moindre, environ 0,8% de l'ensemble de la population contaminée.

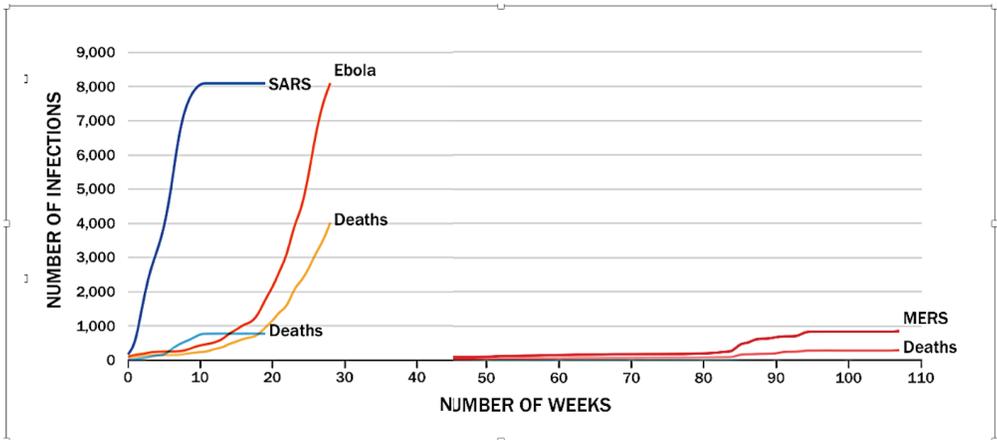


Figure 2. Cinétiques comparées de la contagion et de la mortalité du SARS CoV 1 (2003), du MERS et d'Ebola

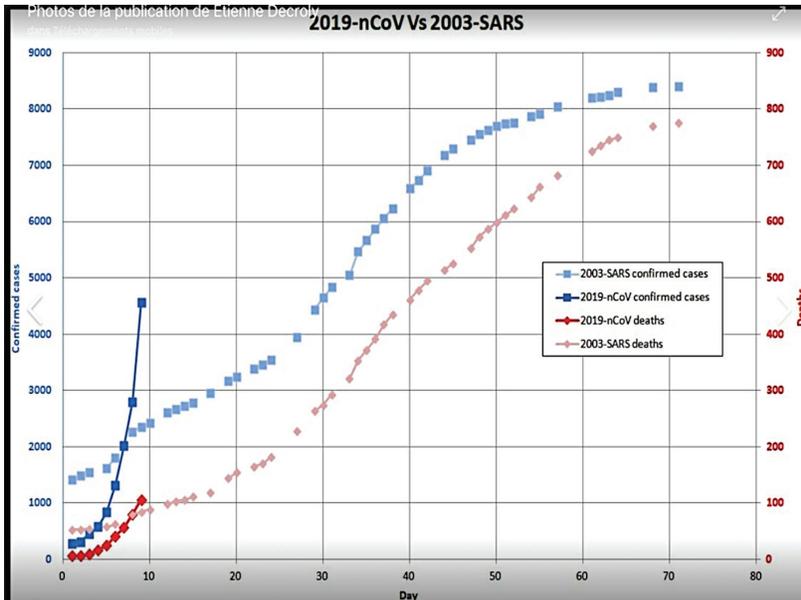


Figure 3. Cinétiques comparées du SARS CoV 1 (2003), et du SARS CoV 2 (début 2020) [11]

4. Principaux facteurs biologiques à l'œuvre dans une infection du SARS CoV 2 (COVID-19)

Toute infection suscite une réponse immunitaire innée, et le processus global infection-réponse peut être décrit à l'aide de trois facteurs principaux et de leurs évolutions corrélées : d'un côté la charge virale, et de l'autre les quantités d'interférons et de cytokines produites en réaction.

L'infection suscite une réponse immunitaire innée immédiate par la production d'interférons α et β qui déclenchent l'expression de gènes antiviraux. Cette réponse combat le développement du virus et la charge virale plafonne vite puis diminue, et la production des cytokines inflammatoires reste limitée (Figure 4).

Mais lorsque le système immunitaire est affaibli -typiquement chez les personnes âgées, obèses, diabétiques, souffrant de maladies cardio-vasculaires, ou immunodéprimées pour diverses raisons-, cette réponse innée peut être altérée, avec une production d'interférons insuffisante. La charge virale peut alors atteindre un niveau élevé et susciter une surproduction de cytokines et donc une surréaction inflammatoire (Figure 5), qui devient

alors la cause principale des symptômes pathologiques du patient : forte fièvre, déficience respiratoire, etc.

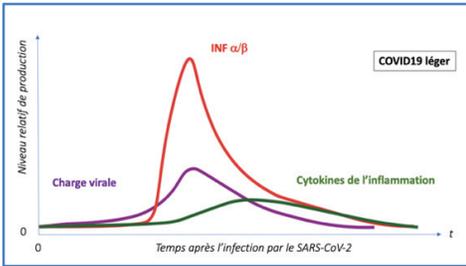


Figure 4. Réaction immunitaire innée efficace (adapté de [4])

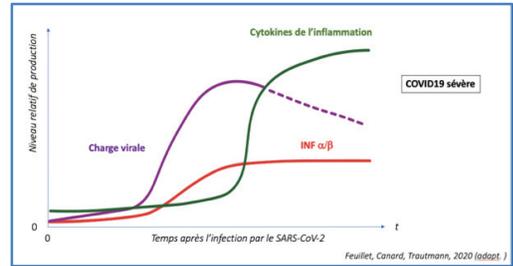


Figure 5. Réaction immunitaire innée déficiente

5. Quatre modes d'action potentiels pour les médicaments

Comment intervenir sur ces trois phénomènes liés ? On peut agir sur la charge virale avec des antiviraux, qui doivent être administrés le plus tôt possible, dès le diagnostic, pour éviter l'emballement de la montée de la charge virale. Il est de ce point de vue important d'avoir un diagnostic précoce et fiable. Les antiviraux agissent soit directement, en se fixant sur le virus pour l'empêcher de fonctionner ; soit indirectement, en rendant la cellule moins accueillante pour le virus : en inhibant l'interaction du virus avec un ou plusieurs des composants et des mécanismes cellulaires que le virus utilise pour entrer, se répliquer et sortir. On peut aussi utiliser une stimulation immunitaire qui favorise la production des interférons. Ou bien encore des anti-inflammatoires, comme la dexaméthasone, pour lutter contre les effets de surproduction de cytokines, en particulier pour les malades sous assistance respiratoire intensive.

Il y a donc quatre modes d'action possibles : (1) action antivirale directe, (2) action antivirale indirecte, (3) stimulation des interférons, et (4) action anti-inflammatoire.

6. Quatre types de méthodes pour découvrir des médicaments ?

On peut d'abord tester beaucoup de molécules à la fois, et au hasard : c'est la méthode dite du « criblage haut débit » : on teste toutes les molécules répertoriées dans les chimiothèques sur des échantillons de cellules infectées par le virus d'intérêt, et on évalue leur capacité à enrayer l'infection. On peut distinguer entre les trois réponses : antivirale, interféron ou anti-inflammatoire ; mais cette méthode du « haut débit » présente deux

inconvenients majeurs. D'une part, les mécanismes précis de l'action de la molécule restent inconnus : on ne sait pas sur quelle cible elle agit, ni comment elle agit. Et d'autre part, on peut ainsi identifier des molécules qui n'ont jamais été utilisées auparavant comme médicament, ce qui demande de leur faire passer des essais cliniques complets (phases 1, 2 et 3).

On peut aussi limiter le criblage aux chimiothèques de médicaments, c'est-à-dire limiter les tests à des molécules qui ont déjà été reconnues d'intérêt médical, et pour lesquelles on dispose déjà de données de toxicité. C'est la méthode dite du « *repositionnement au hasard* ». On peut par exemple prendre un médicament utilisé dans les maladies cardiovasculaires, ou un anti-dépresseur ; on sait alors que cette molécule est bien tolérée par l'organisme, et on peut tester si elle a aussi un effet antiviral : si oui, on ne connaît pas non plus ses mécanismes d'action ni sur quelle cible elle agit ; mais on peut alors simplifier les essais cliniques, en passant directement à la phase 2, puisque l'on a déjà les données de toxicité de phase 1 [5].

On peut encore limiter les essais en se concentrant sur des médicaments « voisins » : c'est la méthode dite du « *repositionnement homologue* ». On teste des molécules dont on sait déjà qu'elles sont actives sur des virus et dont on connaît la cible. On teste alors prioritairement des médicaments antiviraux actifs sur des virus voisins. Pour la COVID-19, on a notamment testé des molécules déjà utilisées contre le VIH ou l'Hépatite C. Pour les molécules ainsi sélectionnées, les essais cliniques sont encore plus simplifiés, en particulier si la cible et le mécanisme d'action sont les mêmes d'un virus à l'autre.

On peut enfin utiliser une méthode « *dirigée par la cible* ». Des études moléculaires structurales des protéines virales permettent de choisir les molécules adaptées aux cibles. Dans ce cas, les mécanismes d'action sont connus, mais les essais cliniques doivent être réalisés dans leur intégralité.

Dans l'urgence de la COVID-19, on a souhaité pouvoir utiliser des essais cliniques simplifiés, et les recherches se sont donc concentrées sur le repositionnement homologue de molécules antivirales. Il faut noter que la majorité des virus à ARN suscitent des épidémies de courte durée, souvent circonscrites à certaines régions, ce qui rend difficile le développement de médicaments et des essais cliniques complets. C'est le cas par exemple des virus Ebola, du Chikungunya, de la Dengue, de Lassa, etc. L'absence de médicament ne permet pas de diminuer la mortalité. En revanche, les cas particuliers des deux virus du VIH et de l'Hépatite C, qui affectent de très nombreuses personnes dans le monde entier sur une longue période, ont permis de développer et tester abondamment sur le long terme plusieurs molécules. C'est donc sur ces molécules que se sont concentrés les efforts, dans une approche de repositionnement homologue. Et le SARS CoV 2, maintenant, fournit un troisième cas de virus à ARN favorable au développement de traitements.

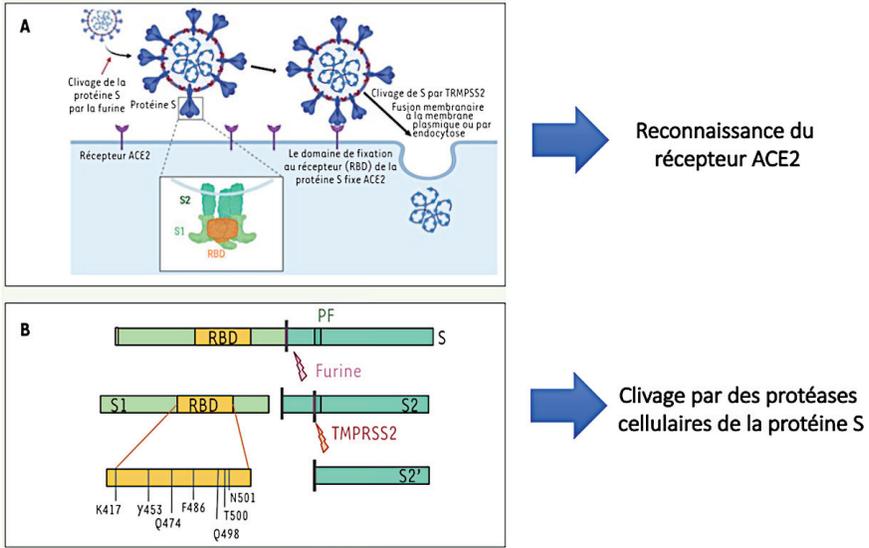
7. Mécanisme d'entrée du virus dans la cellule

Comme évoqué ci-dessus, le virus s'adsorbe sur un récepteur à la surface de la cellule : pour le SARS CoV 2, ce récepteur est la protéine ACE2, et la protéine virale qui se lie au récepteur est appelée « *spicule* ». Pour que l'enveloppe du virus et la membrane de la cellule fusionnent et que le virus puisse pénétrer dans la cellule, la spicule (« *S* ») doit être « *clivée* » en ses deux sous-unités actives S1 et S2. S1 assure la liaison du virus au récepteur, et S2 assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Il faut en fait un double clivage, provoqué par deux protéases transmembranaires qui agissent conjointement : la *furine*, qui est présente dans la plupart des cellules, et la TMPRSS2, que l'on trouve à la surface de certaines cellules. Le virus est alors dit « *activé* » et il peut entrer dans la cellule par la voie de la fusion (Figure 6).

Si la *furine* est assez répandue, la TMPRSS2 est plus rare : certaines cellules n'ont pas de TMPRSS2, et les autres en ont à des taux variables. Donc les cellules sont plus ou moins vulnérables à l'infection du SARS CoV 2 par fusion directe de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, notamment selon les tissus : par exemple, les cellules de l'épithélium des voies respiratoires, comme les pneumocytes de type II, sont malheureusement riches en TMPRSS2, et donc vulnérables au SARS CoV 2. En termes de traitement, d'une part on sait donc que certains tissus sont plus vulnérables que d'autres, et d'autre part, le rôle indispensable de la TMPRSS2 pour la voie d'entrée de la fusion permet d'orienter la recherche de médicaments parmi les molécules qui inhibent l'action de cette enzyme.

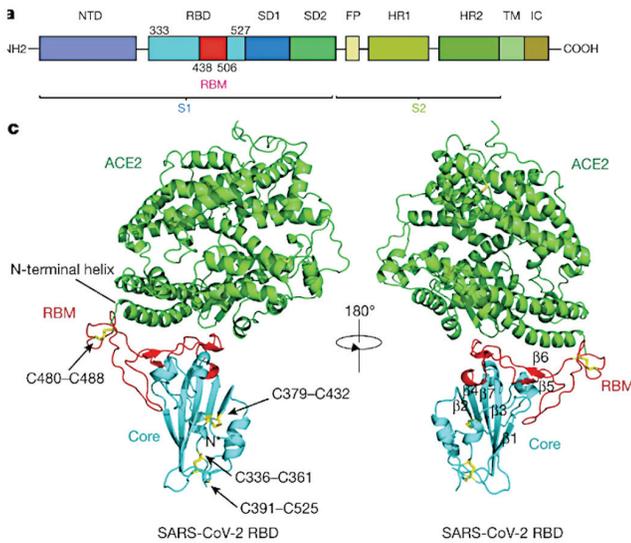
Réciproquement, les variants du virus sont plus ou moins aptes à se lier efficacement au récepteur ACE2. Les différences entre variants sur le plan de la contagiosité se situent donc logiquement pour l'essentiel sur la zone de la spicule qui assure l'interface avec le récepteur (en anglais *Receptor Binding Domain* : *RBD*), au sein du *Receptor Binding Motif* (*RBM*), en rouge sur la Figure 7, qui est la zone ciblée par les anticorps, et donc sujette à une pression de sélection entre variants.

En outre, comme les enzymes ACE2 diffèrent selon les espèces, c'est sur la spicule, et particulièrement sur cette zone de la spicule, que se joue le franchissement de la barrière entre espèces.



Tracing the origins of SARS-CoV-2 in coronavirus phylogenies, Sallard et al. M/S 2020 36, 783-796

Figure 6. Entrée du virus dans la cellule, via le récepteur ACE2 et les protéases furine et TMPRSS2 immunitaire innée efficace [12]



Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor
 Jun Lan et al., Nature, 2020 May;581(7807):215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. Epub 2020 Mar 30.

Figure 7. Structure de la protéine S en complexe avec ACE2 [13]

8. Comment agir sur le SARS CoV 2 ?

Le premier stade est d'empêcher le virus d'entrer dans la cellule. Pour cela le plus simple est de l'empêcher d'adhérer au récepteur ACE2. C'est là qu'interviennent les anticorps dits *monoclonaux*. Ce sont des anticorps identiques entre eux et de préparation homogène adaptés à la zone RBD de la spicule. Ces molécules biologiques se fixent sur cette zone d'interface du virus avec le récepteur et empêchent ainsi l'adsorption du virus sur la membrane cellulaire.

Beaucoup d'autres actions d'inhibition sont bien sûr possibles à chaque étape de la séquence - *entrée dans la cellule – réplication – sortie de la cellule* -. De nombreuses molécules aux actions diverses ont ainsi été testées selon la méthode du repositionnement. C'est le cas par exemple de l'hydroxychloroquine, qui empêche l'acidification de la vésicule formée dans la voie de l'endocytose, et donc la libération du virus dans la cellule. Malheureusement, l'efficacité de ce traitement est limitée aux tissus où cette voie d'entrée est la seule, ou majoritaire ; il ne fonctionne pas dans les tissus où cette voie peut être contournée, notamment dans les cellules épithéliales pulmonaires, qui tolèrent l'entrée directe du virus par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

Il faut noter que certains essais cliniques ont été faits sur des médicaments dont on savait à l'avance qu'ils ne fonctionneraient pas. C'est le cas par exemple du Lopinavir. Il s'agit d'une protéase utilisée contre le VIH. Elle inhibe la protéase du VIH, dont le rôle est de couper et fabriquer les composantes du virus. Mais cette protéase du virus du SIDA est complètement différente de la protéase des coronavirus : dans le premier cas, c'est une aspartyl-protéase ; dans le deuxième cas, c'est une cystéine-protéase, qui ressemble à une sérine-protéase. Les structures sont complètement différentes : il n'y a donc aucune raison de croire que le Lopinavir pourrait être actif contre le virus du SARS. Cela avait déjà été publié dans les années 2000 : on savait donc pertinemment que ces essais ne mèneraient nulle part.

Il en est de même pour l'Oseltamivir – plus connu sous le nom de *tamiflu-*, dont on sait qu'il inhibe les neuraminidases de la grippe pour empêcher le virus de sortir de la cellule après réplication. Malheureusement, on sait que le SARS n'a pas de neuraminidases : donc les essais cliniques qui ont été entrepris sur l'Oseltamivir, ont mobilisé des patients en leur faisant courir un risque, ont occupé des lits, avec une dépense de fonds et d'énergie, alors qu'ils étaient voués à l'échec.

On peut ici se poser la question : comment et pourquoi démarre-t-on des essais cliniques dont on sait par avance qu'ils sont condamnés ?

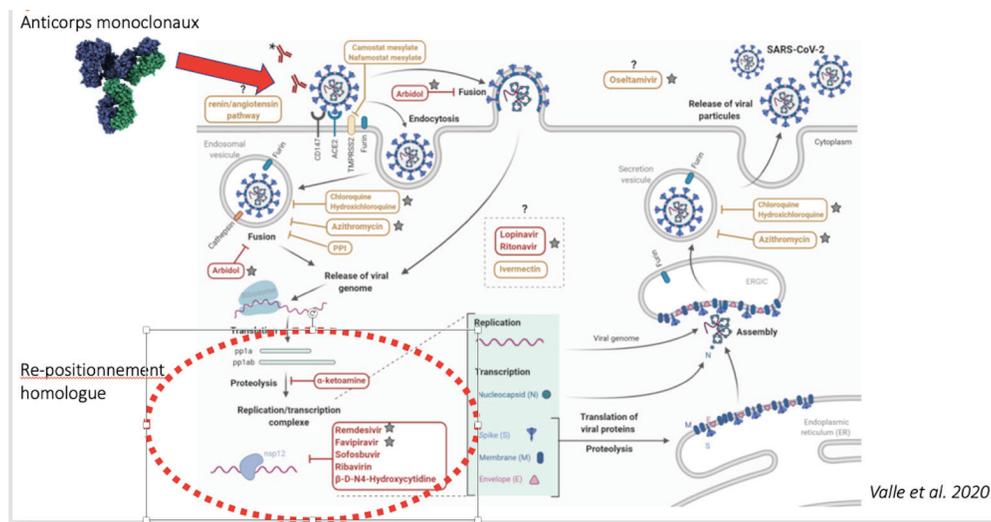


Figure 8. Connaître le virus pour savoir où et comment l'attaquer [14]

9. Intérêt et dangers des agents mutagènes

Parmi les essais de repositionnement, un cas intéressant est celui du repositionnement homologue de médicaments susceptibles d'interférer avec le processus de réplication. On peut avoir recours pour cela à des analogues de nucléotides : des faux nucléotides contenant des bases modifiées que la polymérase confond avec les nucléotides naturels ; la polymérase est ainsi leurrée par ces analogues et peut les insérer dans le brin copie.

Dans ce domaine, on peut citer entre autres le Remdesivir, le Favipiravir, le Sofosbuvir, la Ribavirin, ou le Molnupiravir. Ces molécules utilisent des mécanismes d'action divers, et l'effet de la même molécule peut ne pas être exactement le même d'un virus à l'autre. Mais les deux catégories principales d'effet sur le génome répliqué sont d'un côté la production d'un génome incomplet, et de l'autre côté la production d'un génome erroné [6].

Le Remdesivir, par exemple, relève de la première catégorie. Une fois inséré dans le brin copie d'ARN, il suscite chez certains virus, comme le virus respiratoire syncytial, une pause lorsque ce brin est répliqué à son tour ; tandis que chez d'autres virus, comme Ebola, MERS-CoV, SARS-CoV 1 et SARS CoV 2, il provoque la terminaison définitive de la réplication, ce qui produit un génome incomplet.

Le Molnupiravir est un exemple particulièrement intéressant de la deuxième catégorie. Il provoque des mutations au fil des réplifications. En effet, la base synthétique de ce faux nucléotide est tautomérique - elle peut imiter soit une uridine, soit une cytidine -, et il peut ainsi se trouver inséré par la polymérase dans le brin copie, puis être interprété différemment lors de la copie suivante. Par exemple, le Molnupiravir qui est inséré en face d'une adénosine en lieu et place d'une uridine, peut être interprété comme une cytidine lors de la copie suivante, et susciter l'insertion d'une guanosine en lieu et place de l'adénosine originale. Dans ce cas un A est remplacé par un G, et l'inverse est possible ; et de telles inversions peuvent se produire en de nombreux points sur le brin d'ARN. Au fil des réplifications, l'accumulation de ces mutations peut rapidement devenir délétère. Les copies du virus deviennent alors non fonctionnelles, et l'infection s'éteint.

Ces molécules qui imitent des nucléotides peuvent a priori agir sur n'importe quel virus à ARN, quoiqu'avec des effets légèrement différents selon les virus. De ce point de vue, cela semble une solution puissante susceptible de combattre un grand nombre de maladies.

Malheureusement, le Molnupiravir n'est pas seulement mutagène pour le virus, il peut l'être aussi pour les cellules du patient, lorsque le nucléotide est transformé en désoxynucléotide, qui peut alors être utilisé par la DNA-polymérase dans la réplification des chromosomes [7]. Ceci peut induire des mutations somatiques, qui peuvent être à l'origine de cancers. La question se pose donc des effets à long terme de ces molécules mutagènes sur le patient : il faut une étude de phase 4 de suivi de ces effets. L'usage du Molnupiravir peut se justifier pour des patients en état critique, en danger de mort, mais seulement dans ce cas-là. Un autre problème est que de tels agents mutagènes peuvent aussi provoquer des mutations favorables au virus, qui seront sélectionnées, ce qui suscite l'apparition de variants : heureusement, ce point peut être étudié en laboratoire, sans mettre en danger la vie de patients.

10. La recherche fondamentale est indispensable

Dans la production de nouveaux traitements, la recherche fondamentale est indispensable, en amont des processus cliniques, et ce dans plusieurs domaines complémentaires. Tout d'abord, la chimie médicinale, la virologie et la formulation des médicaments, qui étudient comment amener les molécules dans les cellules cibles ; ensuite, la synthèse organique, l'étude du métabolisme, la pharmacologie, pour déterminer la forme active du médicament ; puis la biologie structurale, la cryoscopie électronique à haute résolution, pour étudier les mécanismes d'action du médicament. C'est ainsi qu'on détermine par exemple précisément le point d'action du médicament et son mécanisme d'interaction avec une zone particulière de la polymérase du SARS Cov 2.

On arrive ainsi à connaître les mécanismes d'action des analogues de nucléotides et à prévoir leur potentiel d'activité selon les virus. On a ainsi pu déterminer que le Sofosbuvir,

qui est actif contre l'hépatite C, ne peut pas être actif contre la polymérase du SARS. Quant au Remdesivir, on a pu déterminer qu'il a un effet terminateur de chaîne et un possible effet mutagène. Et on a pu montrer que le Molnupiravir est purement mutagène ; de même que la Ribavirine et le Favipiravir mais qui ne sont comparativement pas suffisamment puissants [8, 9].

Tous les traitements s'appuient sur le diagnostic, qui doit être accessible, fiable et rapide. Les molécules doivent pouvoir être administrées de manière simple, donc par voie orale avec des conditions de conservation raisonnables. Et il faut une absence totale d'effets secondaires, si l'on veut pouvoir traiter les cas contacts et les premiers symptômes. Pour les virus à ARN, qui mutent facilement, il faut associer plusieurs cibles antivirales, et il faut aussi identifier précisément les facteurs de risque pour pouvoir personnaliser le traitement.

Pour anticiper les futures émergences, il faut savoir d'où viennent les virus, comprendre quels facteurs peuvent les faire passer de l'animal à l'homme. On a vu par exemple comment le changement dans la spicule a pu permettre de passer de la chauve-souris à l'homme. Mais il faut aussi comprendre comment respecter l'habitat des espèces sauvages pour éviter d'exposer l'homme à leurs virus. La pandémie a par ailleurs suscité des progrès remarquables dans la production des vaccins, qu'il faut continuer à perfectionner [10].

En conclusion, tout ceci n'est possible qu'en s'appuyant sur des connaissances acquises en amont par la recherche. Les développements en technologie, en ingénierie, en médecine, utilisent les résultats de la science mais ne sont pas de la science. On a besoin de chercheurs qui travaillent en amont de ces processus, pour produire la connaissance fondamentale sur laquelle s'appuient ces développements.

Références

- 1- Garcia-Blanco MA, Ooi EE, Sessions OM. RNA Viruses, Pandemics and Anticipatory Preparedness. *Viruses*. 2022 Sep 30;14(10):2176. doi: 10.3390/v14102176. PMID: 36298729; PMCID: PMC9611157.
- 2- Enjuanes L, Sola I, Zúñiga S, Honrubia JM, Bello-Pérez M, Sanz-Bravo A, González-Miranda E, Hurtado-Tamayo J, Requena-Platek R, Wang L, Muñoz-Santos D, Sánchez CM, Esteban A, Ripoll-Gómez J. Nature of viruses and pandemics: Coronaviruses. *Curr Res Immunol*. 2022;3:151-158. doi: 10.1016/j.crimmu.2022.08.003. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35966177; PMCID: PMC9359481.
- 3- Millet JK, Jaimes JA, Whittaker GR. Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors. *FEMS Microbiol Rev*. 2021 May 5;45(3):fuaa057. doi: 10.1093/femsre/fuua057. PMID: 33118022; PMCID: PMC7665467.
- 4- Feuillet V, Canard B, Trautmann A. Combining Antivirals and Immunomodulators to fight COVID-19. *Trends in Immunology*. 2020 November 13; 42(1):31-44.

- doi:10.1016/j.jit.2020.11.003. Corpus ID. 226840808; PMID:33281063; PMCID: PMC7664349
- 5- Xue Y, Mei H, Chen Y, Griffin JD, Liu Q, Weisberg E, Yang J. Repurposing clinically available drugs and therapies for pathogenic targets to combat SARS-CoV-2. *MedComm* (2020). 2023 May 14;4(3):e254. doi: 10.1002/mco.2.254. PMID: 37193304; PMCID: PMC10183156.
 - 6- Shannon A, Canard B. Kill or corrupt: Mechanisms of action and drug-resistance of nucleotide analogues against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2023 Feb;210:105501. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105501. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36567022; PMCID: PMC9773703.
 - 7- Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, Sheahan TP, Baric RS, Heise MT, Swanstrom R. β -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis.* 2021 Aug 2;224(3):415-419. doi: 10.1093/infdis/jiab247. PMID: 33961695; PMCID: PMC8136050.
 - 8- Shannon A, Selisko B, Le NT, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, Fattorini V, Ferron F, Decroly E, Meier C, Coutard B, Peersen O, Canard B. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nat Commun.* 2020 Sep 17;11(1):4682. doi: 10.1038/s41467-020-18463-z. PMID: 32943628; PMCID: PMC7499305.
 - 9- Marlin R, Desjardins D, Contreras V, Lingas G, Solas C, Roques P, Naninck T, Pascal Q, Behillil S, Maisonnasse P, Lemaitre J, Kahlaoui N, Delache B, Pizzorno A, Nougairède A, Ludot C, Terrier O, Dereuddre-Bosquet N, Relouzat F, Chapon C, Ho Tsong Fang R, van der Werf S, Rosa Calatrava M, Malvy D, de Lamballerie X, Guedj J, Le Grand R. Antiviral efficacy of favipiravir against Zika and SARS-CoV-2 viruses in non-human primates. *Nat Commun.* 2022 Aug 30;13(1):5108. doi: 10.1038/s41467-022-32565-w. PMID: 36042198; PMCID: PMC9427089.
 - 10- Guo X, Liu D, Huang Y, Deng Y, Wang Y, Mao J, Zhou Y, Xiong Y, Gao X. Revolutionizing viral disease vaccination: the promising clinical advancements of non-replicating mRNA vaccines. *Virol J.* 2023 Apr 7;20(1):64. doi: 10.1186/s12985-023-02023-0. PMID: 37029389; PMCID: PMC10081822.
 - 11- @decroly, communication personnelle
 - 12- Sallard E, Halloy J, Casane D, van Helden J, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus [Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies]. *Med Sci (Paris).* 2020 Aug-Sep;36(8-9):783-796. French. doi: 10.1051/medsci/2020123. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32773024.
 - 13- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, Zhang Q, Shi X, Wang Q, Zhang L, Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020 May;581(7807):215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32225176.
 - 14- Valle C, Martin B, Touret F, Shannon A, Canard B, Guillemot JC, Coutard B, Decroly E. Drugs against SARS-CoV-2: What do we know about their mode of action? *Rev Med Virol.* 2020 Nov;30(6):1-10. doi: 10.1002/rmv.2143. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779326; PMCID: PMC7435512.

Olivier HamantLaboratoire de Reproduction et Développement des Plantes
École Normale Supérieure (ENS) de Lyon**Abstract**

The relative influence of the forces at play in a system vary with the scale. For instance, surface tension gives way to gravity beyond a few millimeters. But some systems have developed techniques for countering the force which dominates at large scales. It is the case with plants, and the internal pressurization, which offsets the influence of gravity at large scales. Indeed, plant “resist gravity”. But this is an “active resistance”, which must adapt at all times: too high a pressure and cells explode, too weak and the plant collapses. Recent results prove the highly reactive trait of plants and of the materials of which they are composed, at all scales. This is illustrated in this article around the example of cellulose synthesis, associated with the dynamics of microtubules, which are both mechanical sensors and reactive components of the cell’s cortex.

1. Une question d'échelle et de tension

Comme l'explique D'Arcy Thompson dans *Forme et croissance* (Thompson, 1917 [10]), la morphogenèse pose d'abord une question d'échelle. Par exemple, une petite goutte d'eau sur un support apparaîtra aplatie, à cause de la gravité. Mais la tension de surface sur les côtés explique la courbure. A une échelle plus grande, la gravité dominera pour expliquer les formes, par exemple pour l'architecture interne des bâtiments ou de nos propres os. Il existe donc un seuil au-delà duquel la contribution de la gravité dépasse celle de la tension de surface. Pour l'eau, ce seuil se situe vers 3 mm, c'est-à-dire la taille en dessous de laquelle c'est la tension de surface qui domine.

Le livre de D'Arcy Thompson est très inspirant, parce qu'il intègre la physique dans la biologie, et réciproquement il ouvre la biologie à la physique. Toutefois, dans le cas de la tension de surface, un aspect a apparemment échappé à l'analyse : pour un objet pressurisé, la forme va dépendre de la tension à la surface pour des échelles très grandes. C'est le cas du ballon de baudruche par exemple, dont la forme dépend très peu de la gravité.

Existe-t-il des objets fortement pressurisés dans le monde vivant ? Oui, les plantes ! Ce fait est très bien établi. Hofmeister, au XIX^e siècle en parle déjà beaucoup (Peters and Tomos, 1996) [9]. Il s'agit d'une propriété très intuitive d'ailleurs : il suffit d'arrêter d'arroser les plantes et elles se « dégonflent ». Bien sûr dans ce cas, il s'agit d'une pression hydrostatique, dont la valeur est loin d'être négligeable, autour d'1 MPa. C'est la pression d'une bouteille de Champagne ou d'une chambre à air de vélo, ou 10 fois la pression atmosphérique.

Dès lors, le modèle physique analogue le plus simple d'une plante, c'est un ballon de baudruche. Il s'agit même d'un modèle autosimilaire : non seulement les cellules végétales sont pressurisées (avec une paroi tendue par la pression osmotique de la cellule), mais l'épiderme est aussi en tension, et les tissus internes sont en compression. Il suffit de couper la surface d'une tomate pour voir l'épiderme s'ouvrir et constater son état tendu.

2. Vivre, c'est résister

Comment fait la plante pour gérer cette pression et les tensions qui en résultent ? En fait c'est une question qui dépasse largement le domaine végétal : tous les organismes vivants doivent résister aux contraintes mécaniques. C'est d'ailleurs une définition mécanique possible de la vie : vivre, c'est résister. D'un point de vue mécanique, si une cellule, un tissu, un organe ne résiste pas à ses contraintes mécaniques, il explose, ou il implose, et à la fin il meurt. Donc pour maintenir le système vivant, il faut une résistance mécanique, et

réciroquement, les mécanismes du vivant permettent la résistance mécanique (Trinh et al., 2021 [11])(Lecuit and Lenne, 2007 [5]).

On trouve ce type de boucle de rétroaction un peu partout chez les êtres vivants. Notamment, une cellule végétale doit percevoir les tensions dans sa paroi pour pouvoir résister, en la renforçant mécaniquement (Figure 1). C'est un peu différent chez les cellules animales qui n'ont pas de paroi, mais le principe est le même : le cytosquelette se réorganise pour résister aux tensions perçues à la membrane plasmique.

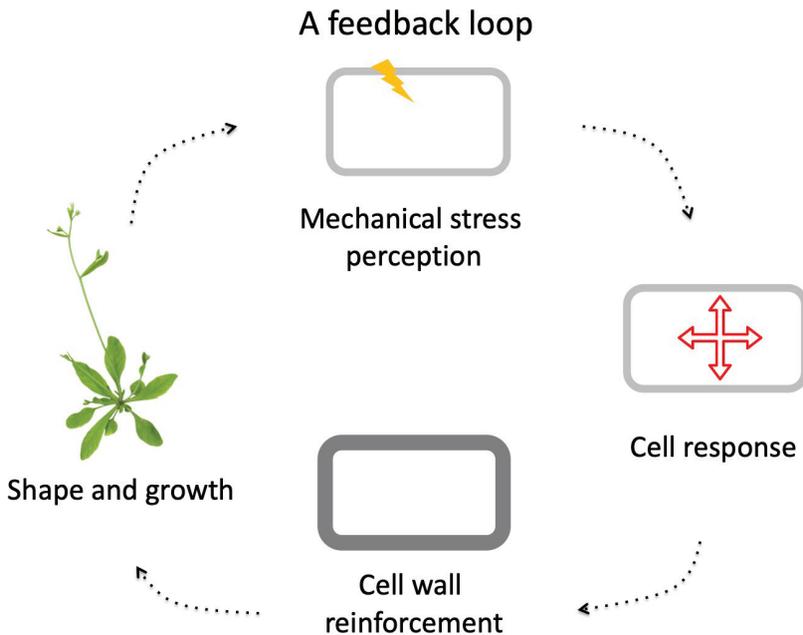


Figure 1. Une boucle de rétroaction permet aux cellules de résister aux contraintes mécaniques et contrôler leur croissance

Les voies moléculaires impliquées diffèrent assez largement entre plantes et animaux. Par exemple on ne trouve pas de réels homologues des intégrines chez les plantes, alors que ces protéines jouent un rôle fondamental dans la mécanotransduction chez les animaux. Il n'y a pas non plus de points focaux d'adhésion chez les plantes. Par contre, on peut trouver des processus comparables, comme des récepteurs membranaires capables de lier des ligands situés dans la paroi, des canaux mécanosensibles à la membrane plasmique, ou un cytosquelette de microtubule et d'actine au cortex cellulaire.

3. Le cas du récepteur FERONIA

Prenons un exemple. Dans des jeunes plantules d'*Arabidopsis* de 4 à 12 jours, on trouve des cotylédons, c'est-à-dire les feuilles embryonnaires. Dans l'épiderme, se trouvent des cellules en forme de puzzle caractéristiques de ce tissu. On peut facilement suivre leur croissance au microscope confocal, en les observant avec un objectif à immersion dans l'eau. Si maintenant, on observe ces mêmes cellules chez le mutant *feronia* (*fer*), affecté dans le Receptor-like kinase FER, on remarque la présence de nombreuses cellules mortes (Figure 2, (Malivert et al., 2021 [7])). En analysant la cinétique de croissance, on peut voir que ces cellules ont gonflé et ont fini par exploser. Ce mutant n'est donc pas capable de réguler sa pression et il explose. C'est comme une bulle de savon qui explose, c'est-à-dire un matériau passif. Au contraire, chez le sauvage, le renforcement constant de la paroi évite cette réponse, le matériau est réactif.

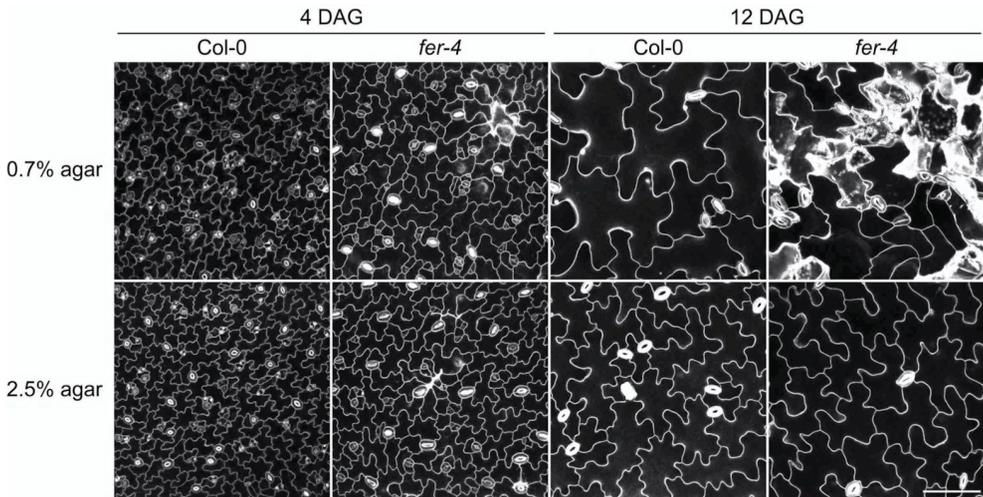


Figure 2. Intégrité mécanique compromise chez le mutant *feronia*. Adapté de (Malivert et al., 2021)

Pour le montrer d'une autre façon, une expérience simple consiste à placer les plantules dans des conditions où la pression sera plus faible. Ici, nous avons échangé le milieu habituel de culture *in vitro* à 0,7 % d'agar par un milieu plus concentré en agar (2,5 % d'agar). Cela affecte le potentiel matriciel du milieu : l'agar va garder l'eau, et il y aura moins d'eau disponible pour la plante. Cela fait baisser la pression de turgescence, et donc la tension dans les parois. Que voit-on ? Chez le sauvage (*Col-0*), les cellules poussent un peu moins vite, ce qui est cohérent avec une pression plus faible. La surprise vient plutôt du mutant, dont la plupart des cellules survivent (Figure 2, (Malivert et al., 2021)). Cela démontre que le comportement des cellules dépend seulement du niveau de tension.

Cette réponse s'observe aussi au niveau macroscopique. Sur un milieu à 0.7% agar, le sauvage présente des grands cotylédons bien verts, alors que le mutant *fer* présente des cotylédons jaunes, parce que les cellules explosent et meurent. Au contraire, sur un milieu à 2,5% agar, les cotylédons du mutant sont verts ; les cellules survivent, et le cotylédon continue à croître.

FER est un des receptor-like kinases les mieux décrits en biologie végétale. Nous montrons ici qu'en plus de ces multiples fonctions dans les voies de signalisation biochimiques, il est aussi un acteur majeur de la mécanotransduction. Sa présence permet de maintenir l'intégrité mécanique des cellules.

4. Un lien entre tension des parois et réponse du cytosquelette microtubulaire

Que trouve-t-on en aval de ce récepteur FER ? Comment la cellule fait-elle pour résister aux contraintes mécaniques, de façon plus opérationnelle ?

Outre la présence d'une paroi, une différence majeure entre cellule végétale et animale est la présence d'un cortex riche en filaments d'actine chez les animaux, et un cortex riche en microtubules chez les plantes. Il y a presque eu une inversion des deux fonctions principales des cytosquelettes : chez les animaux, les filaments d'actine sont surtout corticaux et contrôlent la forme des cellules, tandis que les microtubules gèrent l'essentiel du trafic vésiculaire. Chez les plantes c'est l'inverse : les microtubules sont surtout corticaux et contrôlent la forme de la cellule en modulant la synthèse de cellulose dans la paroi, et les filaments d'actine gèrent l'essentiel du trafic vésiculaire. On notera d'ailleurs que les premiers microtubules ont été observés chez les plantes, pour cette raison-là : il y a tellement de microtubules sous la membrane qu'ils sont très faciles à voir (Figure 3, (Ledbetter and Porter, 1963 [6])).

Au cours des dernières décennies, il a été montré que ces microtubules servent de rails, plus ou moins optionnels, pour un complexe enzymatique, le complexe de synthèse de cellulose. Ce complexe synthétise la cellulose dans la paroi. Or les microfibrilles de cellulose sont aussi rigides que l'acier. Par conséquent, elles ont une contribution mécanique dominante dans la paroi : les microfibrilles de cellulose forment des poutres qui permettent de résister à la pression dans la cellule.

Plus récemment, nous avons pu montrer que les microtubules ont tendance à s'aligner le long des tensions maximales au niveau du cortex cellulaire. C'est donc à la fois la rigidité moyenne et l'anisotropie mécanique de la paroi qui sont contrôlées indirectement par les microtubules. La synthèse de cellulose au niveau de la membrane plasmique répond donc à la fois à l'intensité de la tension, mais aussi à sa direction.

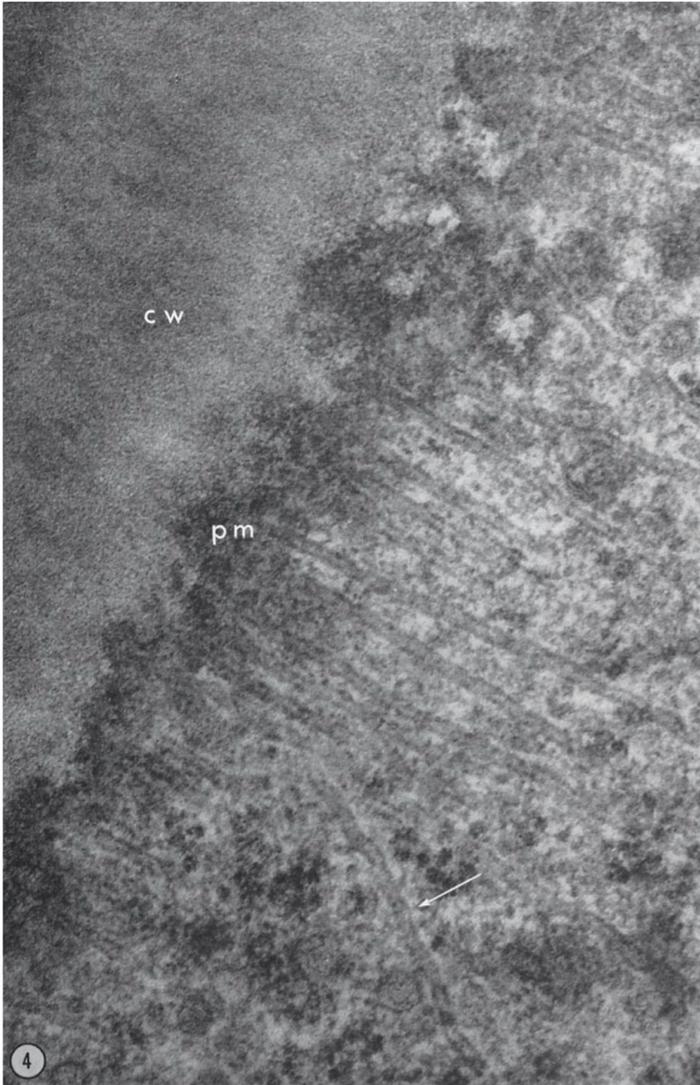


Figure 3. Première observation des microtubules, dans une cellule végétale. Adapté de (Ledbetter and Porter, 1963). Dans une coupe un peu oblique, on note la présence de la paroi (cw), de la membrane plasmique (pm), et juste en-dessous, les microtubules corticaux alignés.

5. Une réponse des microtubules aux tensions indépendante de FER ?

Comment les microtubules pourraient-ils percevoir une tension située dans la paroi. Récemment, il a été proposé que FER pourrait contrôler l'organisation des microtubules. FER se lierait aux pectines de la paroi ; cela induirait l'activation de petites Rho GTPases (ROP6), son effecteur (RIC1) et au final la protéine KATANINE qui a une activité de severing des microtubules. Dans ce scénario, FER serait un analogue lointain de l'intégrine chez les animaux, c'est-à-dire une protéine membranaire qui se lie à une molécule de la matrice extracellulaire (la paroi), et en aval induit une cascade d'événements moléculaires régulant la dynamique du cytosquelette.

Nous avons testé ce scénario dans notre système cotylédon. Une modélisation informatique à base d'éléments finis calcule le patron des tensions dans plusieurs cellules d'un épiderme sous tension, avant et après ablation cellulaire. Cela génère des contraintes circonférentielles autour de la cellule morte. Cette prédiction se vérifie dans la réalité : les microtubules corticaux s'alignent le long des tensions maximales autour d'une cellule morte, en quelques heures (Figure 4, (Malivert et al., 2021)). Encore une fois, cela montre le caractère réactif du tissu végétal qui se renforce en réponse à une contrainte mécanique. A notre surprise, lorsqu'on fait la même manipulation chez le mutant *fer*, les microtubules sont aussi circonférentiels comme chez le sauvage (Figure 4, (Malivert et al., 2021)). Les microtubules n'ont pas besoin de FER pour répondre aux contraintes mécaniques.

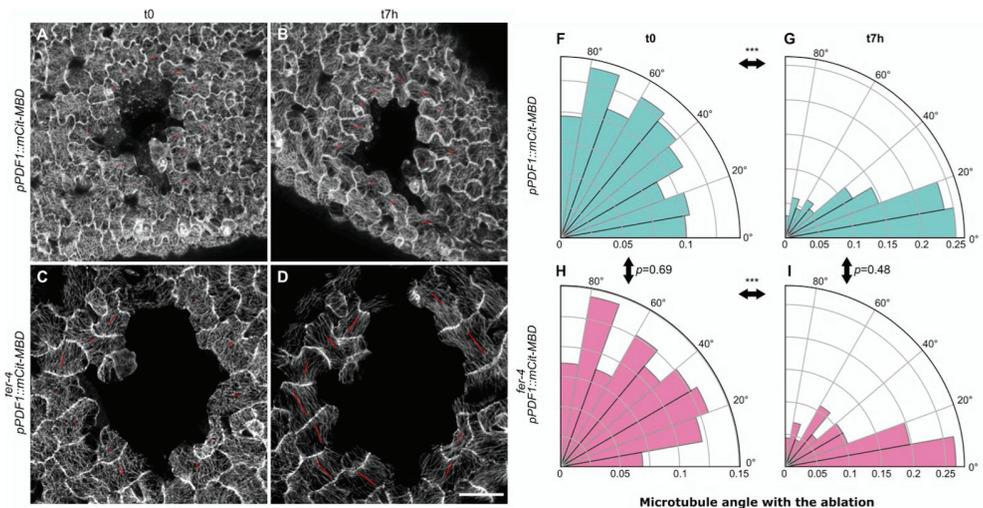


Figure 4. Les microtubules corticaux s'alignent le long des tensions maximales, chez le sauvage et chez le mutant *fer*. Adapté de (Malivert et al., 2021)

6. FER et les microtubules contribuent de façon additive à l'intégrité mécanique des cellules végétales

Si la réponse des microtubules et la voie FER agissent de façon indépendante pour renforcer la paroi, alors, nous devrions observer une réponse additive lorsque les deux voies sont affectées. C'est ce que nous avons testé ensuite en utilisant l'oryzaline, une drogue qui dépolymérise les microtubules, chez le mutant *fer*.

Des résultats précédents avaient déjà montré que l'oryzaline conduit les cellules à grandir comme des bulles de savon, avec une tendance à exploser pour les plus grandes. En réalisant le même traitement chez le mutant *fer*, le nombre de cellules qui explose augmente (Figure 5, (Malivert et al., 2021)).

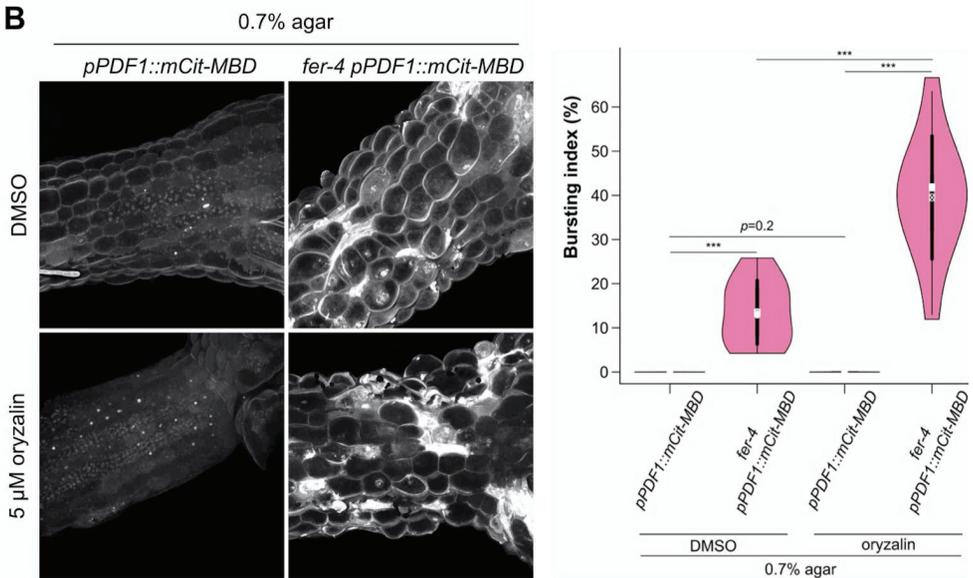


Figure 5. Un effet additif de l'oryzaline et de la mutation *fer* sur l'intégrité mécanique cellulaire. Adapté de (Malivert et al., 2021). Le « bursting index » quantifie le nombre de cellules qui explosent sur une surface donnée.

Nous pensons donc qu'il existe deux modules clés pour la cellule, parmi d'autres probablement plus mineurs, pour percevoir et réguler la résistance des cellules à la tension mécanique dans leurs parois : d'une part le module FER et d'autre part le module microtubule - cellulose qui renforce la paroi indépendamment de FER. Si on enlève FER et les microtubules, les cellules se comportent comme un matériau passif : lorsqu'on le

met en tension, le tissu craque. Au contraire, chez le sauvage, les cellules renforcent leur paroi et n'explosent pas (Figure 6, (Malivert et al., 2021)).

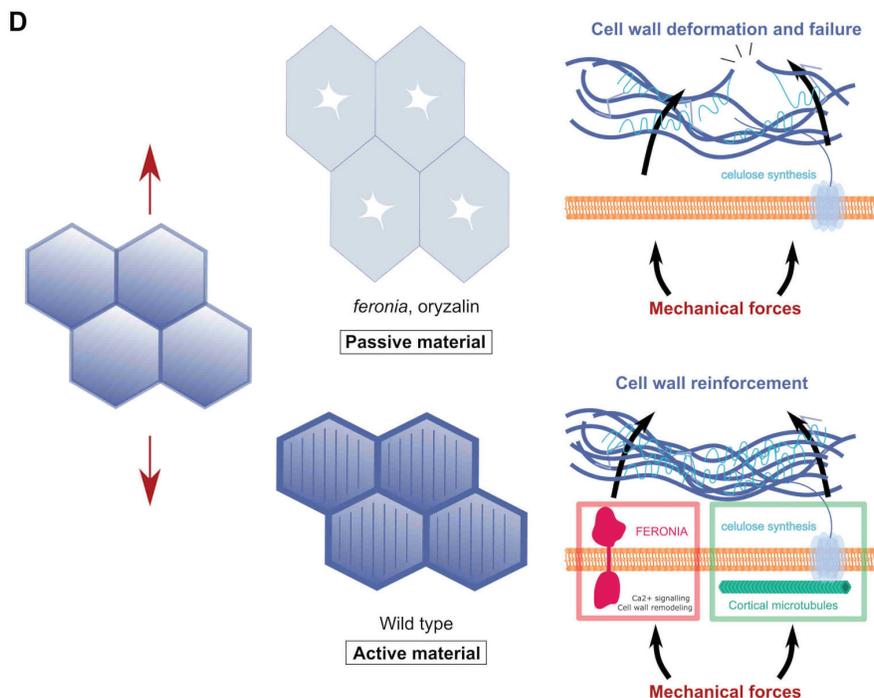


Figure 6. Transformer un tissu végétal en matériel passif via l'inactivation des voies microtubules et FER. Adapté de (Malivert et al., 2021)

7. Une réponse autonome des microtubules aux tensions ?

L'indépendance de la réponse des microtubules vis-à-vis de FER réactive notre question initiale : comment les microtubules font-ils pour s'orienter en fonction des contraintes dans la paroi ? Nous avons fait de nombreux tests en utilisant des mutants de récepteurs, de canaux calcium, ou de voies hormonales. A chaque fois les microtubules ont très bien répondu aux contraintes. Dès lors, notre hypothèse actuelle est plus radicale : les microtubules seraient eux-mêmes des mécano-senseurs.

Cette hypothèse émerge de la littérature récente. De nombreuses études réalisées *in vitro* avec des pinces optiques suggèrent une réponse autonome des microtubules. Par exemple, en tirant sur des microtubules avec une bille, on observe une augmentation de la

vitesse de polymérisation des microtubules lorsqu'ils sont sous tension. Ce résultat suffit en théorie à faire d'un microtubule un mécano-senseur, puisque son comportement va être sensible à son état mécanique.

Pour expliquer ce phénomène, nous manquons encore de modèles.

Nous pouvons par exemple proposer que les protofilaments des microtubules qui se déploient en éventail à l'extrémité du tube, se compactent lors de la polymérisation du microtubule. Cette compaction fait intervenir une hydrolyse du GTP en GDP, mais on pourrait très bien imaginer qu'en tirant sur le microtubule, cela provoque une sorte de flambage, qui rapproche les proto filaments. La compaction serait dès lors induite par une force, en synergie avec l'hydrolyse du GTP (Figure 7, (Hamant et al., 2019 [4])).

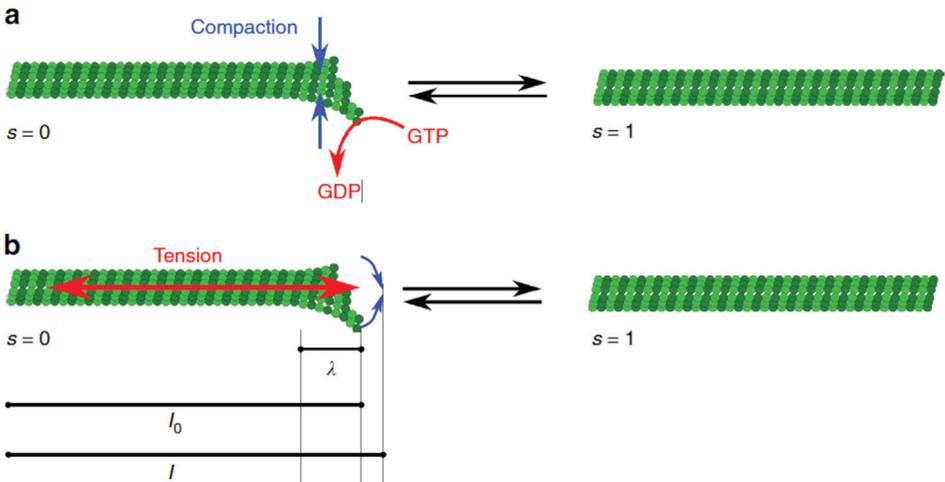


Figure 7. Modèle de polymérisation des microtubules en tension. Adapté de (Hamant et al., 2019)

D'autres modèles pourraient être envisagés. Dans tous les cas, il faut ensuite considérer la population de microtubules. En utilisant la modélisation informatique, nous pouvons faire pousser des microtubules virtuels dans un espace 3D. Dans ce modèle réalisé par Vincent Mirabet, on mime la grande longueur de persistance des microtubules (de quelques millimètres, comparé à l'actine, qui est plutôt dans la dizaine de microns). Quand on fait pousser de tels éléments rigides dans un espace confiné, et quand ils entrent en collision avec la périphérie de la cellule, ils vont avoir tendance à la suivre, donc ils vont avoir tendance à être corticaux. Donc, la corticalité des microtubules est une propriété émergente de leur rigidité, au premier ordre (Mirabet et al., 2018 [8]).

Si on fait pousser les microtubules *in silico* sans autre ingrédient, pour une cellule qui est comme ici de forme ellipsoïde, les microtubules ont tendance à être longitudinaux, c'est-à-dire alignés le long du grand axe de la cellule. Cela s'explique par le fait que s'ils sont corticaux avec une grande longueur de persistance, ils vont « préférer » les parties plus plates de la cellule (l'axe longitudinal de la cellule), et éviter les zones courbées (l'axe transversal). Par défaut donc, les microtubules seraient corticaux et longitudinaux.

Si maintenant on impose que les microtubules répondent à la tension - et pour un ellipsoïde, la tension maximale est transverse - les microtubules vont au contraire s'aligner de manière transverse. Cela semble tautologique : on impose une condition au départ et elle est respectée à la fin. Mais ce qui est plus intéressant, c'est que dans ce modèle, on n'a pas imposé à tous les microtubules de s'aligner avec la tension. Le biais n'est que de 0,1% à 2%. Avec ce biais très très faible, on constate que toute la population de microtubules s'aligne transversalement. Cela suggère donc que l'état longitudinal par défaut est métastable : il suffit d'un autre signal, même faible, par exemple qui incite quelques microtubules à aller dans une autre direction, pour que tous les microtubules suivent ce nouveau biais (Mirabet et al., 2018). Le réseau de microtubules reste donc très sensible à des signaux extérieurs : une solution par défaut existe, mais elle peut être très facilement contournée.

Encore une fois, nous avons voulu tester ces prédictions dans des systèmes biologiques réels. Une première question s'impose : comment contraindre de façon très contrôlée la forme et la tension des cellules végétales ? A l'occasion d'un séjour sabbatique au Mechanobiology Institute de Singapour, avec Virgile Viasnoff et Tim Saunders, nous avons mis au point un tel système. Nous avons pris des tissus de plantes, dont on a digéré les parois. Ces cellules sans parois, appelées protoplastes, ont ensuite été confinées dans de petits puits. Ce protocole permet donc d'induire des biais géométriques dans ces cellules, et de moduler la tension en jouant sur l'osmolarité du milieu.

En confinant un protoplaste dans un puits rectangulaire, cela induit une forme d'ellipsoïde, avec un biais de courbure : une grande courbure dans le sens longitudinal et une faible courbure dans le sens transversal. Ce biais géométrique prescrit aussi un patron de tension : tension maximale dans l'orientation transverse et minimale dans l'orientation longitudinale. Dans les protoplastes confinés dans des puits rectangulaires, de nombreux microtubules apparaissent alignés avec la tension prédite (Figure 8, (Colin et al., 2020 [1])). Puisqu'on a digéré la paroi et qu'on a enlevé les cellules voisines, cela apporte un nouvel argument en faveur d'une réponse autonome des microtubules à la tension.

Cette réponse est maintenue quand les puits sont prétraités à l'acide pluronique (qui induit une passivation de la surface du puits et empêche l'adhésion), et est même plus importante dans des puits moins larges censés induire une tension plus importante. Enfin, quand on augmente l'osmolarité pour dégonfler les protoplastes, les microtubules deviennent longitudinaux, comme s'ils revenaient à leur orientation par défaut.

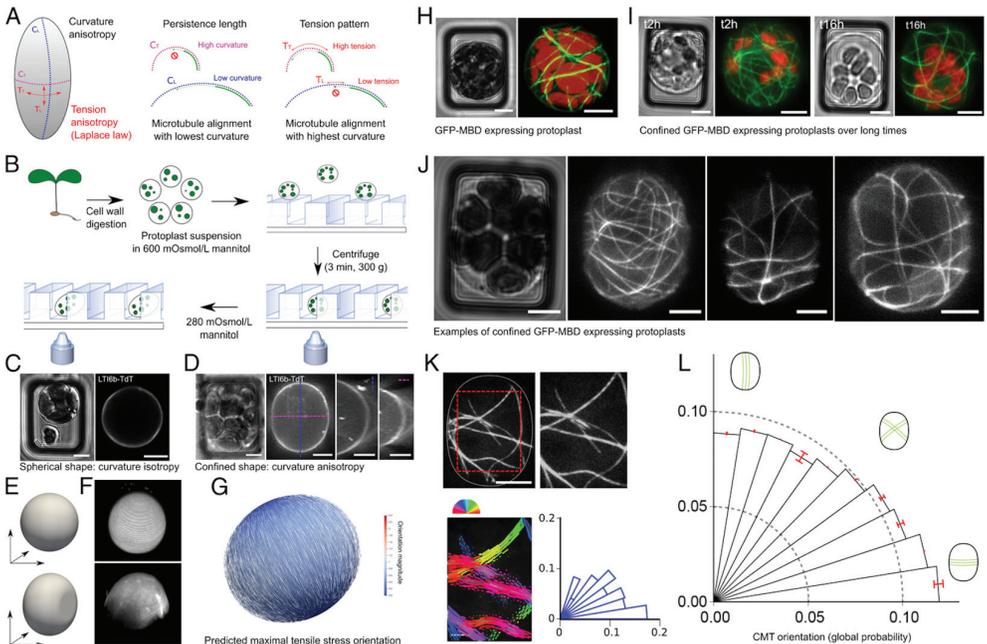


Figure 8. Orientation des microtubules corticaux le long des tensions prédites dans un protoplaste confiné. Adapté de (Colin et al., 2020)

Il s'agit d'un phénomène dynamique, comme toujours en biologie. Quand on pressurise les protoplastes, en changeant l'osmolarité de 600 mOsm/L à 280 mOsm/L, on voit de nouveaux microtubules polymériser dans l'orientation transverse (Figure 9, (Colin et al., 2020)). Il reste des interrogations, mais les microtubules ont certainement un rôle majeur dans la mécano-perception par eux-mêmes.

8. Une mécano-transduction au niveau du noyau de la cellule végétale ?

Cette boucle de rétroaction que nous venons de voir pour la paroi, existe aussi pour le noyau de la cellule. Lorsque la cellule est exposée à des contraintes mécaniques de l'extérieur, son noyau va répondre, sa chromatine va répondre, et cela va impacter l'expression des gènes. Le noyau agit alors comme un module de mécano-perception avec son enveloppe jouant le rôle d'intégrateur.

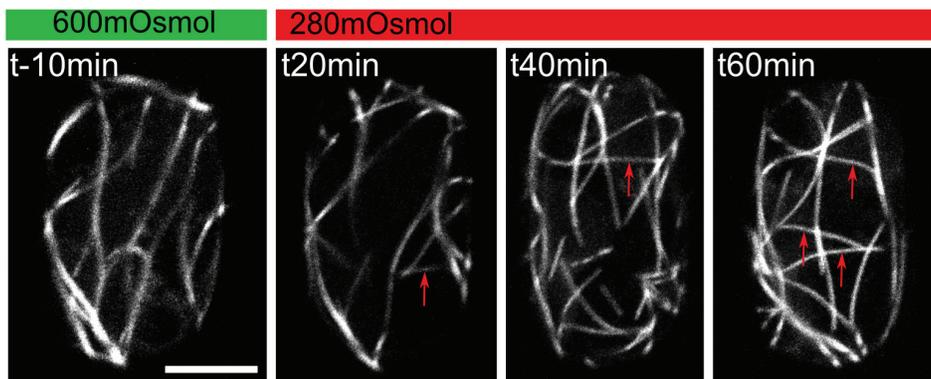


Figure 9. Dynamique de polymérisation des microtubules dans des protoplastes après leur pressurisation. Les nouveaux microtubules transverses sont indiqués avec des flèches rouges. Adapté de (Colin et al., 2020)

Lorsque des tissus végétaux sont comprimés, et que les cellules sont suffisamment petites, nous pouvons aussi comprimer les noyaux. Cela peut être observé grâce à un marqueur de l'enveloppe nucléaire, comme la protéine SUN1. Cette expérience qui peut paraître très artificielle reproduit un comportement naturel. En effet, en considérant l'apex des tiges, et le tissu méristématique, siège de l'organogenèse, nous pouvons observer de forts différentiels de croissance, entre l'organe qui pousse très vite et les cellules souches qui poussent très lentement. Ce conflit se manifeste par une compression forte des cellules dans la zone frontière qui sépare ces deux domaines. Cette compression apparaît à chaque fois qu'un organe émerge, et à chaque fois, nous observons la compression des noyaux de ces cellules (Figure 10, (Fal et al., 2021 [2])).

La frontière a une identité très particulière : elle présente de nombreux gènes qui ne sont pas exprimés ailleurs. On a quantifié la compression physique progressive des noyaux au cours du temps, induite par la croissance de l'organe. Nous avons montré que la chromatine devient plus condensée, que des histones spécifiques sont induits, et donc que la chromatine est globalement reprogrammée. La compression due aux différentiels de croissance change l'expression génique.

Nous étudions actuellement les voies moléculaires associées. En particulier, les protéines GIP1 et GIP2 sont localisées sur chaque membrane de l'enveloppe nucléaire, à l'intérieur du noyau, en lien avec la chromatine et, à l'extérieur du noyau, en lien avec les sites de nucléation des microtubules. Nous analysons actuellement le rôle potentiel de ce complexe dans la mécano-perception au niveau du noyau (Goswami et al., 2020 [3]). On pourrait même imaginer une sorte de transduction directe via les microtubules corticaux et cytoplasmiques vers le noyau. Ces travaux ouvrent de nouvelles voies de recherche pour mieux intégrer signalisation biochimique et mécanique. Outre le développement des

plantes, une telle analyse pourrait nous permettre de mieux comprendre comment les plantes perçoivent leur environnement.

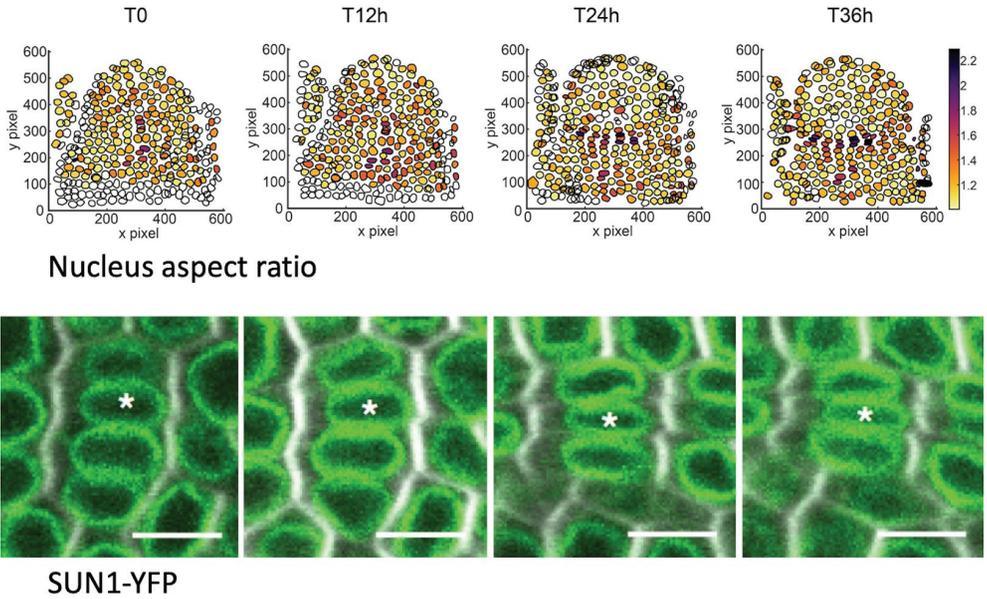


Figure 10. Compression des noyaux induite par un différentiel de croissance dans le méristème apical caulinaire. Adapté de (Fal et al., 2021)

Références

- [1] Colin, L., Chevallier, A., Tsugawa, S., Gacon, F., Godin, C., Viasnoff, V., Saunders, T. E. and Hamant, O. (2020). Cortical tension overrides geometrical cues to orient microtubules in confined protoplasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117, 32731–32738.
- [2] Fal, K., Korsbo, N., Alonso-Serra, J., Teles, J., Liu, M., Refahi, Y., Chabouté, M.-E., Jönsson, H. and Hamant, O. (2021). Tissue folding at the organ-meristem boundary results in nuclear compression and chromatin compaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118.
- [3] Goswami, R., Asnacios, A., Milani, P., Graindorge, S., Houlné, G., Mutterer, J., Hamant, O. and Chabouté, M.-E. (2020). Mechanical Shielding in Plant Nuclei. *Curr. Biol. CB* 30, 2013-2025.e3.
- [4] Hamant, O., Inoue, D., Bouchez, D., Dumais, J. and Mjolsness, E. (2019). Are microtubules tension sensors? *Nat. Commun.* 10, 2360.

- [5] Lecuit, T. and Lenne, P.-F. (2007). Cell surface mechanics and the control of cell shape, tissue patterns and morphogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8, 633–644.
- [6] Ledbetter, M. C. and Porter, K. R. (1963). A “microtubule” in plant cell fine structure. *J. Cell Biol.* 19, 239–250.
- [7] Malivert, A., Erguvan, Ö., Chevallier, A., Dehem, A., Friaud, R., Liu, M., Martin, M., Peyraud, T., Hamant, O. and Verger, S. (2021). FERONIA and microtubules independently contribute to mechanical integrity in the Arabidopsis shoot. *PLOS Biol.* 19, e3001454.
- [8] Mirabet, V., Krupinski, P., Hamant, O., Meyerowitz, E. M., Jönsson, H. and Boudaoud, A. (2018). The self-organization of plant microtubules inside the cell volume yields their cortical localization, stable alignment, and sensitivity to external cues. *PLoS Comput. Biol.* 14, e1006011.
- [9] Peters, W. S. and Tomos, A. D. (1996). The history of tissue tension. *Ann. Bot.* 77, 657–665.
- [10] D’Arcy Thompson, D. W. (1917). *On Growth and Form*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- [11] Trinh, D.-C., Alonso-Serra, J., Asaoka, M., Colin, L., Cortes, M., Malivert, A., Takatani, S., Zhao, F., Traas, J., Trehin, C., et al. (2021). How Mechanical Forces Shape Plant Organs. *Curr. Biol.* 31, R143–R159.

On conçoit que puisse poser question le fait de rassembler, sous le terme de « signatures des états mésoscopiques de la matière », des recherches sur des domaines aussi différents que la physique des isolants et des supraconducteurs, celle sous-jacente à l'informatique quantique, les procédés de chimie séparative, la chimie à l'œuvre dans l'élaboration de micro-matériaux poreux, la biophysique de l'ADN, les mécanismes cellulaires, la dynamique des composants synaptiques et leurs méthodes d'observation, ou encore la mécanique des microstructures végétales. Cependant, ces domaines ont pour caractère commun d'être relativement nouveaux et en pleine expansion, d'avoir des applications potentiellement importantes, et de se situer tous dans le champ élargi de leurs disciplines, à des échelles intermédiaires non accessibles auparavant, mais où les mécanismes à l'œuvre sont complexes, difficiles à analyser, et jouent un rôle majeur.

Peut-on aller plus loin que ces généralités ? Il nous a semblé utile de s'interroger sur ce que les différents chapitres partagent – ou non – sous ce terme de *mésoscopique* présent dans la plupart d'entre eux. Et de se demander si cet élément éventuellement partagé est suffisamment consistant. Dans cet épilogue, nous nous proposons de faire une courte synthèse des réflexions qu'a inspirées cette interrogation au sein de notre société savante.

Mésoscopique ?

Mésoscopique s'oppose à ses deux confrères en terminologie que sont microscopique et macroscopique, et est censé se positionner « entre les deux » - méso = qui est situé au milieu, moyen, intermédiaire. La première définition donnée à microscopique est celle d'objets ne pouvant être vus qu'à l'aide d'un microscope. Elle apparaît dès 1733 chez Fontenelle, selon le CNRTL. A contrario, celle, plus tardive, donnée à macroscopique est celle d'objets pouvant être vus à l'œil nu, et apparaît selon la même source, dans le « Littré » de 1865. Quant au terme mésoscopique, il n'est pas répertorié au CNRTL ; seul méso y apparaît, toujours comme un composant associé à un terme suffixe, comme dans les mots « mésoplancton » - plancton des profondeurs moyennes -, ou encore, en physique, « méson ».

Ce terme de mésoscopique, à l'origine, est une affaire d'instruments d'observation, donc de résolution ou d'*échelle* à laquelle on peut observer la nature. Mais son sens plus général d'intermédiaire l'amène à qualifier d'autres termes également courants dans cet ouvrage, savoir *états de matière, objets, représentations ou modèles, et même ingénierie*.

Échelle mésoscopique ?

L'expression d'échelle mésocopique est utilisée dans nombre de disciplines scientifiques, dès lors qu'elles ont les moyens instrumentaux et la nécessité d'observer et de raisonner à plusieurs échelles de distance, de durée, pour comprendre en profondeur, voire agir sur, la part de réalité qui les concerne. Une échelle mésoscopique désignant alors une échelle intermédiaire pertinente pour la discipline concernée. Mais plus l'instrumentation progresse vers l'infiniment petit, ou, dans l'ordre temporel, vers l'infiniment court, plus la gamme des échelles mésoscopiques potentiellement intéressantes s'élargit.

Si toutes les échelles qualifiées de mésoscopiques dans les chapitres de cet ouvrage sont inférieures au micron, et plus souvent de l'ordre de la dizaine de nanomètres, il ne s'agit pas là d'une caractéristique universelle ; tout dépend de la discipline et des objets globaux sur lesquels celle-ci travaille ; il en est ainsi de l'exemple souvent cité de l'océanographie, où l'ordre de grandeur des dimensions concernées dépasse la dizaine, voire la centaine de kilomètres.

Mais bien sûr une question se pose : quelles raisons vont pousser les scientifiques à porter attention à telle ou telle échelle intermédiaire, autrement dit qu'est ce qui fait que dans une discipline scientifique donnée, telles échelles mésoscopiques soient pertinentes, dignes d'intérêt ? Y a-t-il une réponse unique, transdisciplinaire à cette question ? Réponse à chercher, on s'en doute, dans ce qui se passe de particulier à ces échelles ; dans la qualification des états de la matière, des objets qui s'y trouvent, des processus qui s'y révèlent, des types de modèles que l'on peut en dresser.

Etat mésoscopique ?

Une expression a priori centrale dans l'intitulé du colloque est celle d'état de la matière, utilisée, notons-le, au pluriel dans « signatures des états mésoscopiques de la matière ».

Classiquement « un état de la matière » est l'une des quatre formes que peut prendre toute substance dans la nature : solide, liquide, gaz, plasma. Mais, bien sûr, d'autres états, intermédiaires voire « exotiques » sont apparus avec les progrès de la physique. Ainsi les isolants topologiques, l'un des matériaux dont il est question dans cet ouvrage, ont-ils pu être considérés comme représentant « un nouvel état de la matière ».

Si la distinction, au moins entre les trois premiers états, était initialement formulée en termes de forme propre, d'incompressibilité, etc., le triomphe de l'hypothèse atomiste a

amené à considérer ces états comme des modes d'organisation structurant des ensembles de composants matériels existant à des échelles plus petites. Dire par exemple que les isolants topologiques illustrent un nouvel état de la matière, revient à dire qu'ils illustrent une nouvelle organisation de la cohabitation d'un réseau de noyaux atomiques de volume limité et du nuage d'électrons associés à ces noyaux. C'est la topologie de l'espace des fonctions d'onde électroniques se développant dans un tel réseau qui caractérise mathématiquement cette organisation. Mais on peut dire aussi que c'est le flux des électrons qui, sur les bords, s'organise de manière à ce que leur libre parcours moyen avant collision soit bien supérieur aux dimensions de l'espace dans lequel ils sont confinés.

Les chapitres concernés par ces questions du domaine de la physique ont souligné le caractère et le rôle particulier des interfaces, en l'occurrence entre deux matériaux relevant du même type d'état mais de compositions différentes. On retrouve cette problématique des interfaces, et de ce qui s'y passe, dans le domaine de la chimie séparative et dans celui de la biologie cellulaire. L'interface entre deux « phases » liquides par exemple, n'est pas une frontière sans dimension transversale et étanche, son organisation est particulière, l'état de la matière peut être difficile à qualifier, ce qui amène les auteurs à parler parfois de la nécessité d'une « nouvelle physique ». En biologie cellulaire, Mathieu Coppey évoque ainsi le cas de certains « nano-agrégats » sans enveloppe les séparant de leur environnement, qu'on aimerait assimiler à une phase liquide mais – dit-il – qu'est-ce qu'un liquide d'une vingtaine de molécules ?

Cependant « type d'organisation » possède un sens plus large qu'« état de la matière ». Nul ne dirait que le corps humain, ou une cellule vivante n'est pas organisée, mais peut-on dire vraiment que la matière vivante est un « état » de la matière ? Et la matière peut être organisée à une certaine échelle, et organisée d'une manière différente à une autre échelle, plus grande par exemple, avec donc des hiérarchies d'organisations emboîtées, comme l'illustre Clément Sanchez dans le chapitre 9.

Objets mésoscopiques ?

Objet désigne une entité manifestant une certaine permanence temporelle, à laquelle il est possible d'attribuer une identité, et secondairement des limites spatiales et une forme. La qualification de mésoscopique implique que cet objet soit un assemblage de composants « élémentaires » – microscopiques – et qu'il soit lui-même partie prenante d'une organisation plus large – macroscopique – ou encore un intervenant temporaire dans un processus à plus long terme. Cette notion apparaît, implicitement ou explicitement, principalement dans les chapitres concernant la chimie (savoir le chapitre 9 déjà cité et le chapitre 4 de Jean François Dufêche avec les espèces chimiques impliquées dans les processus de chimie séparative) et concernant la biologie (les différents nano-agrégats infracellulaires ou infrasynaptiques mentionnés par Mathieu Coppey au chapitre 7 et par Vincent Hakim lors de sa conférence, ou encore les brins d'ADN manipulés par TERENCE Strick).

Notons ici que la permanence de ces objets est compatible avec un renouvellement de leurs composants élémentaires. Les micelles restent, tant qu'elles sont présentes, formées des mêmes molécules amphiphiles, mais les nano-agrégats de protéines du chapitre 7, dont les éléments sont tenus groupés par des interactions faibles, échangent constamment avec leur environnement. Est-ce une spécificité du vivant de comporter des objets capables de subsister tout en se régénérant sans cesse ? N'est-ce pas en référence au vivant que Clément Sanchez, dans sa conclusion, mentionne le souhait de voir un jour des matériaux à même de se réparer eux-mêmes ?

Modèles mésoscopiques ?

Les modèles parfois qualifiés de mésoscopiques s'inscrivent dans une hiérarchie multi-échelle, entre modèles microscopiques, prenant en compte une représentation détaillée, à haute résolution, du système étudié, et les modèles macroscopiques, ou « low dimensional », n'intégrant que quelques variables globales. Cette hiérarchie de modèles se calque sur une hiérarchie d'états, le terme étant cette fois-ci compris non plus au sens précédent, mais dans le sens d'une description plus ou moins détaillée du système, tel qu'il est à un instant donné.

Cette hiérarchie se retrouve dans nombre de disciplines scientifiques, allant de la sociologie à l'astrophysique. L'écologie à travers les modèles proies-prédateurs, en fournit un exemple. Au niveau macroscopique, il y a les systèmes d'équations différentielles type Lotka-Volterra, contrôlant la dynamique des densités globales – ou des effectifs globaux – des différentes espèces en présence. De tels systèmes d'équations sont susceptibles d'une analyse mathématique, aboutissant à la caractérisation de points d'équilibre ou d'attracteurs. Au niveau microscopique, on trouve des modèles dits « individu-centrés », ou encore « multi-agents » mobilisant directement les interactions entre deux individus ou entre un individu et son environnement, au lieu et à l'instant où ils se trouvent. Avec des paramètres dont les valeurs sont propres à chaque individu et caractérisant la vitesse, le champ de perception, la capacité de reproduction, etc. De tels modèles, qui souvent laissent une part au hasard, ne sont en général exploitables que par simulation sur ordinateur.

Entre ces deux niveaux microscopique et macroscopique, existent une gamme de modèles mathématiques basés sur des représentations intermédiaires, bases eux-mêmes de simulations mais aussi, parfois, d'analyses mathématiques. Ainsi les modèles de dynamique de population spatialisée à base d'équations aux dérivées partielles, mobilisant des champs de densité, ou les modèles de moments, systèmes d'équations différentielles mettant en œuvre non seulement des densités moyennes, mais aussi des moments d'ordre 2, voire d'ordre 3 de la distribution spatiale des densités.

A première vue, ces modèles intermédiaires, « mésoscopiques », ne se réfèrent pas à des échelles, états ou objets mésoscopiques explicitement identifiés. Cependant leur usage suppose un choix implicite, celui des résolutions spatiales ou spatio-temporelles pour

lesquelles les diverses variables présentes dans ces modèles ont un sens. C'est-à-dire les résolutions en dessous desquelles les variations de leurs valeurs peuvent être négligées.

Cette problématique des modèles mésoscopiques se retrouve clairement dans le chapitre sur la chimie séparative, de Jean-François Dufrêche ; de même qu'elle se trouvait également dans la conférence de Rodolphe Vuillemier. On peut aussi en trouver trace dans le chapitre de TERENCE Strick, dans la mesure où ce dernier modélise les objets qu'il manipule comme des objets « mécaniques », décrits par des forces, des tensions, des probabilités de rupture, sans s'occuper des mécanismes sous-jacents mobilisant des descriptions plus complètes – par exemple, quantiques – des mêmes objets, rendant compte de l'existence de ces forces et de leurs valeurs.

Ainsi dans le chapitre 4, les modèles mésoscopiques dont parle Jean-François Dufrêche introduisent-ils des variables supplémentaires à celles introduites par la seule thermodynamique, résumant l'intervention d'objets mésoscopiques telles les interfaces ; alors que dans le même temps est moyenné sur tout l'espace en jeu l'effet du comportement du solvant. Et lorsqu'on passe de l'étude de l'équilibre à celui de la dynamique, on retrouve des caractéristiques fondant dans ces modèles la légitimité de prendre de telles moyennes, savoir la superposition de modes lents et de modes rapides, les différences de temporalité des processus en jeu.

Ingénierie mésoscopique ?

Nombre de travaux mentionnés dans cet ouvrage relèvent d'une ingénierie opérant, au moins partiellement, au niveau mésoscopique : la construction de circuits électriques aux propriétés quantiques et l'assemblage de *qbits*, la synthèse de matériaux dotés de structures fines prédéfinies, la visualisation et la manipulation de molécules uniques, l'utilisation de méthodes permettant de suivre individuellement et d'analyser statistiquement les mouvements d'un grand nombre de molécules au sein d'une entité biologique, le développement de modèles de simulation multi-échelles : tous ces procédés ou techniques, relevant de la physique, de la chimie, de la biologie, de l'informatique et des mathématiques, ont été rapportés ici d'abord sous l'angle de leur utilisation en recherche fondamentale. Mais ces procédés et techniques, et les produits qui en résultent, ont ou auront une utilisation concrète dans la vie de l'humanité, de par justement la résolution spatiale et temporelle à laquelle ils opèrent, inaccessible jusque-là.

A titre d'exemples, et sans vouloir être exhaustif, rappelons les perspectives de nouveaux types d'isolants et de supraconducteurs, de capteurs ultrasensibles, de contrôle de réactions chimiques, de stockage et recyclage de déchets, de matériaux autoréparables, ou de matériaux thermoélectriques ; perspectives, peut-être plus lointaines cependant, en matière de puissance de calcul, ouvertes par les recherches en informatique quantique. En exemples aussi, les perspectives en matière de traitements médicaux : recherche de molécules ayant des propriétés pharmacologiques – *drug design* – nouveaux vecteurs thérapeutiques

permettant une diffusion de médicaments localement et quantitativement très précisément contrôlée, progrès dans la prévention et la guérison de cancers faisant suite à une connaissance accrue des mécanismes de régulation, de synthèse et de réparation du matériel génétique ; et aussi, en matière de maladies génétiques, interventions pour la suppression et le remplacement des éléments génétiques concernés (technologies CRISP).

Pour conclure ?

Les différentes expressions utilisées pour les sous-titres précédents renvoient les unes aux autres : les échelles spatiales ou spatio-temporelles des objets mésoscopiques peuvent être qualifiées de la même manière, l'organisation de certains objets mésoscopiques, à travers la nature des interactions entre composants, laissent penser qu'ils illustrent des états de la matière spécifiques, enfin les modèles mésoscopiques intègrent dans leurs équations des variables censées prendre en compte des propriétés associées à des méso-objets, afin de mieux calculer, à un niveau global, les équilibres ou les dynamiques. Ces expressions étant donc liées, même de façon lâche, il paraîtrait utile de parler plutôt de niveau, ou de niveau d'organisation ou de complexité.

Tout d'abord, il nous apparaît que l'apparition du mésoscopique dans les disciplines est d'abord la conséquence de l'attention que les scientifiques portent, naturellement de par leur métier pourrait-on dire, aux niveaux infra macroscopiques : en descendant ainsi vers des niveaux de plus en plus « profonds » ils découvrent des organisations dont la complexité était peut-être parfois, au départ, insoupçonnée. Dans ces conditions, le mésoscopique ne serait que le niveau très large de rencontre de deux mouvements, un mouvement ascendant partant des lois fondamentales de la physique, et un mouvement descendant en œuvre par exemple en biologie, de l'anatomie à la biologie moléculaire.

Au-delà, question déjà posée, y a-t-il dans chaque discipline, une spécificité du niveau mésoscopique qui permettrait de l'identifier clairement ? Une partie des chapitres tend à induire une réponse positive. Même en biologie, où l'utilisation du mésoscopique a suscité beaucoup de questions, le chapitre de Mathieu Coppey, ou celui de TERENCE Strick, ou encore l'introduction donnée à cette partie de l'ouvrage par Ernesto di Mauro, semblent aller dans ce sens : c'est pour Coppey et Di Mauro, le premier niveau de complexité au-dessus du chaos moléculaire, un niveau où les processus sortent du cadre markovien et où apparaît une coordination temporelle, une mémoire. Di Mauro évoque l'apparition du Code. Il est à noter que Coppey cite Jean-Paul Delahaye et Clément Vidal, qui, dans un article consacré à l'histoire de l'univers conçue comme *calcul*, et où dans ce processus calculatoire, l'apparition massive d'une mémoire est assimilée à l'émergence de la vie ; il est utile ici d'en citer un passage : *Since the emergence of life, living systems have evolved memory mechanisms (RNA, DNA, neurons, culture, technologies) storing information about complex structures. In that way, evolution needs not to start from scratch, but can build on previously memorized structures.* TERENCE Strick, de son côté, assimile le niveau

mésoscopique, ou du moins son début, à un niveau de convergence des énergies, quantiques, électrostatiques, mécaniques, en citant par ailleurs la publication de Rob Phillips et Steve Quake, *The Biological Frontiers of Physics*.

Un niveau mésoscopique serait-il ainsi, dans un domaine donné, un palier de complexité, entre un niveau élémentaire de lois fondamentales « simples », et le niveau macroscopique du monde perceptible directement à nos sens. Cela collerait bien à la vision courante de l'univers comme un emboîtement de paliers de complexités, et de l'histoire de l'univers comme l'émergence successive de ces différents paliers. Mais cette vision hiérarchique fait-elle consensus ? Est-elle définitive ? Ne pourrait-on pas imaginer, par exemple, que quel que soit le niveau où l'on investit la recherche, l'on finira en fin de compte par y trouver une « complexité organisée » aussi grande qu'à des niveaux moins profonds ou moins lointains dans le temps ?

Telle est la question plus large que l'extraordinaire complexité révélée dans les différents chapitres de cet ouvrage, aux échelles « méso » qui sont les leurs, nous incite à poser.

Le comité de lecture de l'AEIS



Remerciements

Nous tenons en premier lieu à remercier chaleureusement les intervenants qui nous ont adressé un texte original, Madame et Messieurs : Mathieu COPPEY, Jean-François DUFRÊCHE, Daniel ESTÈVE, Gwendal FÈVE, Olivier HAMANT, Jean-Baptiste MASSON et Sandrine SAGAN.

Nous remercions aussi les intervenants suivants, Messieurs : Bruno CANARD, Christophe MORA, Clément SANCHEZ, Terence STRICK qui ont relu, corrigé, amendé et approuvé après corrections et compléments, les transcriptions qui ont été faites de leurs présentations par des membres du Comité de lecture de l'AEIS.

Tous les participants nous ont fourni des articles de haut niveau scientifique. Ils ont aussi collaboré à la mise au point des iconographies et au respect des normes de mise en page de notre Éditeur EDP-Sciences.

Nous remercions les rédacteurs de ces transcriptions et autres textes inclus dans notre ouvrage et membres du Comité de lecture de l'AEIS : Gilbert BELAUBRE, Eric CHENIN, Ernesto Di MAURO, Abdel KENOUI, Pierre NABET, Jean SCHMETS et Jean-Pierre TREUIL. Citons également la contribution de notre collègue Benoît PRIEUR, ainsi que l'attention portée à nos réunions et réflexions par Gilles COHEN-TANNOUDJI, également membre du comité de lecture.

Nous remercions notre collègue Eric CHENIN qui s'est chargé de la mise aux normes d'édition de l'ensemble des textes de cet ouvrage ainsi que notre collègue Ernesto Di MAURO qui s'est chargé de son côté de l'uniformisation des références bibliographiques des articles.

Notre collègue Jean SCHMETS a fait une relecture systématique rigoureuse de l'ensemble des textes qu'il soit vivement remercié.

Une mention particulière doit être faite à notre collègue Jean-Pierre TREUIL qui a bien voulu animer à nouveau le Comité de lecture de l'AEIS, chargé de mener à bien ce projet d'ouvrage. Il a su établir des contacts fructueux avec nos différents contributeurs au niveau des échanges et des contenus, a contribué également aux textes issus de transcriptions et aux présentations des différentes parties de cet ouvrage. Qu'il soit vivement remercié pour toutes ces actions.

À chacune de nos séances mensuelles, nous recevons les intervenants pressentis pour un colloque sur le thème de notre projet bisannuel. Les séminaires correspondants sont annoncés sur notre site <http://science-inter.com/> par les soins de notre collègue Webmestre et Secrétaire général Eric CHENIN. Nous le remercions également pour la mise à niveau et la maintenance du site de l'AEIS ainsi que de la gestion de nos colloques sur la plateforme du CNRS/MESR, SCIENCESCONF.ORG. Notre collègue Marie-Françoise PASSINI participe avec le concours de notre collègue Gilbert BELAUBRE à la conception de la maquette de l'Opuscule destiné aux participants à nos colloques, qu'ils en soient remerciés.

Nos remerciements vont aussi au professionnalisme et au travail de Gilbert BRAMI qui s'est à nouveau chargé de la couverture de l'ouvrage. Nous bénéficions aussi des compétences et de la bienveillante attention de France CITRINI Responsable LIVRES et de sa collègue Sophie HOSOTTE chez notre éditeur EDP-Sciences.

Nos remerciements vont aussi aux organismes et aux personnalités qui, en amont de notre projet, ont permis les contacts, les conférences préalables, l'organisation d'un colloque international et enfin la structuration de cet ouvrage. L'Institut Curie nous a accueilli pour les séances mensuelles de l'AEIS et pour le colloque lui-même. Nous remercions chaleureusement Yan TRAN et Annabelle POIRIER du service Audiovisuel de cet Institut de nous seconder efficacement dans le bon fonctionnement de nos séances mensuelles hybrides (présence-distance).

Le Président de l'AEIS
Victor MASTRANGELO



Présentation de
L'ACADEMIE EUROPÉENNE
INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES

L'Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences, AEIS, société savante (loi 1901), a pour but la recherche, la diffusion et la formation dans tous les domaines de la science. L'AEIS est répertoriée parmi les autres institutions de la capitale sur le site <https://www.annuaire-mairie.fr/association-recherche-paris-5e-arrondissement.html>

L'Académie se propose de :

- rassembler et faire étudier les différentes recherches et pensées scientifiques dans un cadre interdisciplinaire ;
- établir entre les scientifiques un langage commun nécessaire pour une mutuelle compréhension ;
- faire connaître les plus récentes découvertes, inventions ou réalisations des domaines de la connaissance ;
- participer à l'élargissement de la pensée, en particulier sur des sujets frontières des différentes disciplines, pour atténuer la rigueur des délimitations souvent artificielles.

Ses membres sont issus du monde académique, de la recherche et de l'industrie ; les grandes disciplines scientifiques sont représentées : Mathématiques, Physique, Chimie, Biologie, Biophysique, Biochimie, Médecine, Informatique, Sciences cognitives, Neurosciences cognitives, Sciences sociales, Sciences de la Terre, Théorie des systèmes complexes, Philosophie des sciences...

L'Académie :

- Tient des séances régulières à Paris, Nancy, Nice, Reims ;
- Édite un bulletin mensuel ;
- Possède des ramifications à Bruxelles, Liège, Luxembourg, Rome, Athènes ;
- Organise des colloques interdisciplinaires sur des thèmes scientifiques et de société.

Principaux thèmes des colloques internationaux :

- 2002 « Biologie et conscience » avec la participation du prix Nobel Gérard M. Edelman, CNAM-Paris ;
- 2004 « Fractales en progrès » pour les 80 ans de Benoît Mandelbrot, Université Paris-Descartes ;
- 2006 « Physique et conscience », clôturant l'Année Mondiale de la Physique avec la participation du prix Nobel Gilles de Gennes, Paris, Ministère de la Recherche ;
- 2008 « Émergence : de la fascination à la compréhension », Université Paris- Diderot ;
- 2009 « Perspectives des approches expérimentales et théoriques de l'évolution » à l'occasion de l'année Darwin ; président du colloque Denis Noble, membre de la « Royal Society », Université Paris-Diderot ;
- 2011 « Théories et modèles en sciences sociales », Président du colloque Prof. Raymond Boudon, membre de l'Institut, Université Paris-Diderot ;
- 2014 « Formation des systèmes stellaires et planétaires - conditions d'apparition de la vie », Institut Henri Poincaré-Paris ;
- 2016 « Ondes, Matière et Univers / Relativité générale, physique quantique et applications », Présidente du colloque Prof. Françoise Balibar avec la participation de Claude Cohen-Tannoudji et Serge Haroche, Institut Henri Poincaré-Paris ;
- 2018 « Les Signatures neurobiologiques de la conscience / Neurobiologie fonctionnelle, phénomènes de conscience, cognition, automates « intelligents », éthique », Institut Henri Poincaré-Paris ;
- 2021 « Les signatures des états mésoscopiques de la matière », Institut Curie-Paris.

Recrutements des membres :

L'ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES (AEIS) reçoit les candidatures de personnes ayant une forte culture scientifique. Cette culture peut être

très générale ou fortement spécialisée, mais tous ses membres doivent être aptes à aborder des sujets interdisciplinaires qui sont à la base de ses projets. Les candidats/candidates doivent donc présenter un curriculum vitae qui expose leur niveau scientifique et leurs activités de recherche et de publications. Les productions intellectuelles, articles scientifiques dans des revues à comité de lecture, ouvrages et brevets sont les témoignages les plus pertinents des capacités des candidats/candidates. Les éléments du CV à fournir sont détaillés dans l'onglet « membres » du site internet de l'AEIS dont l'adresse est donnée ci-après. Le CV doit être accompagné d'une lettre de motivation par laquelle le candidat ou la candidate exprime ce qu'il ou elle peut attendre de l'AEIS et ce qu'il ou elle pense pouvoir apporter en termes de compétences, de participation aux programmes de travail, et de gestion propre de l'Académie. Il existe deux modes de recrutement : membres titulaires et membres correspondants (cf. détails sur le site internet de l'AEIS). Les dossiers de candidature doivent être adressés au secrétariat général de l'AEIS. Ils sont ensuite présentés à l'ensemble des membres titulaires qui formulent leurs avis, et la décision est prise par le Bureau selon les modalités prévues par le Règlement intérieur.

Pour accéder aux modalités de candidature, aller sur le site de l'AEIS

<http://science-inter.com/>

ou écrire à l'adresse électronique suivante : eric.chenin@science-inter.com ou bien à iherpelitwin@gmail.com qui transmettra le dossier de candidature.

Le comité de lecture de l'AEIS.

