

Dossier : Les nanobiotechnologies

SOMMAIRE

Editorial (p. 2)

Dossier (p. 3)

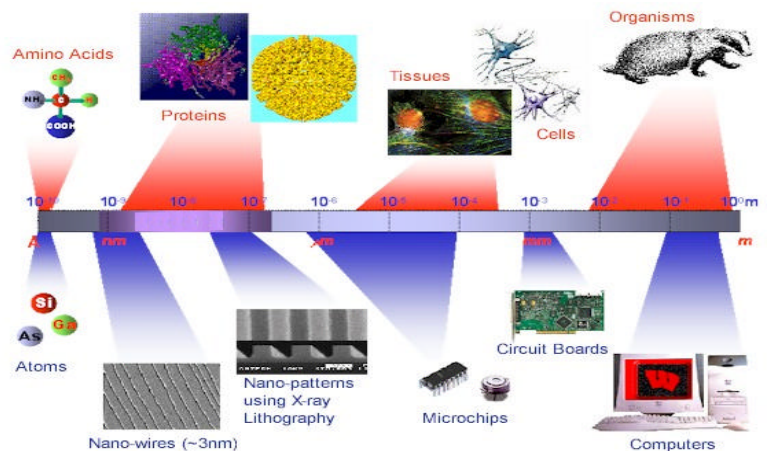
Les nanotechnologies manipulent des objets de l'échelle de l'atome ou du groupement d'atomes. Les molécules, l'ADN, les protéines ou les virus sont d'une taille inscrite dans un même ordre de grandeur, le nanomètre. Il devient, par conséquent, possible et donc prometteur de faire interagir en recherche fondamentale les matériaux à l'échelle atomique avec les systèmes du vivant : ce sont les nanobiotechnologies.

Tout comme les nanotechnologies en général, les nanobiotechnologies laissent imaginer des applications révolutionnaires. Ce domaine est actuellement en pleine expansion et des résultats récents permettent d'être optimistes sur les véritables améliorations techniques que permettront ces technologies.

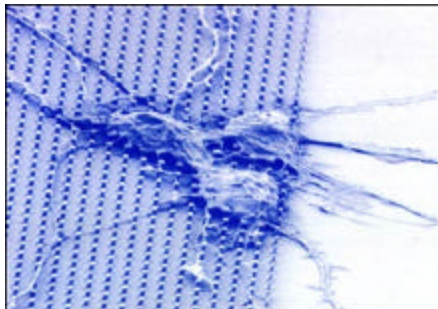
Articles (p.13 et 14)

Caliper Corp

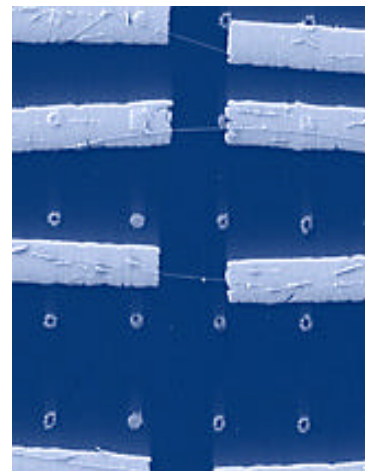
Nanofair, ici ou là



A l'interface des nanosciences et la biologie
source : MRSEC -University of Wisconsin – Madison



Interface neurones-silicium
source : Cornell



Détecteur de molécules biologiques
source : Harvard



Les "nanobiotechnologies" s'imposent aujourd'hui comme une composante importante du phénomène "nano". Véritables champions de l'interdisciplinarité, les partisans de la coopération en Sciences Physiques (Math, Physique, Chimie, Matériaux ...) et des technologies associées (simulation numérique, mécanique, observations, caractérisation, métrologie ...) s'ouvrent, dans leur ensemble, vers le monde des Sciences du Vivant.

Les rapprochements récents entre la microélectronique et la biologie avaient ouvert la voie au premier "lab-on-a-chip" à l'échelle micronique; depuis bien longtemps déjà, les biomatériaux avaient convaincu de la pertinence de cette ouverture d'esprit dans la démarche scientifique.

L'apparition du terme " nanobiotechnologie " ne doit pas trop être ancienne et il est probable qu'elle remonte, aux Etats-Unis, à la création de l'équipe de Cornell (NBTC : Nanobiotechnology Center, Ithaca, NY), pionnière en la matière, en tout début de l'année 2000. Ont suivi très rapidement d'autres initiatives à Rice (Houston, TX) ou Northwestern (Evanston, IL). Ces créations ont été possibles par la volonté de la NSF de rapprocher les expertises dans certains centres d'excellence dans le cadre de ses STC (Science and Technology Center), des MRSEC (Materials Research Science and Engineering Center) et de ses plus récents NSEC (Nanoscale Science and Engineering Center). Les départements de la Défense, l'Energie, la NASA et les NIH apparaissent aussi clairement aujourd'hui dans le paysage fédéral des agences qui soutiennent cette action. En copie conforme à toutes les actions nano aux Etats-Unis, la valorisation par la création de *start up* a pris le pas très rapidement. Au delà des omniprésents nanotubes de carbone, l'effort est certainement marqué par les nanoparticules de marquage (qdots) et molécules vecteurs pour la délivrance de médicaments. Au niveau de la commercialisation, les " lab-on-a-chip " restent encore au niveau de la microélectronique, même si des efforts théoriques importants sont faits au niveau des NEMS (nano electro mechanical systems) et de la nanofluidique.

Les nanobiotechnologies restent néanmoins aujourd'hui encore focalisées sur une recherche en amont qui se doit de mieux comprendre et contrôler ces phénomènes à l'interface entre l'état solide et la chimie du vivant. Les potentialités en termes d'application sont évidentes et sont certainement le moteur principal de cette explosion de travaux de recherche et de développement.

*Serge Hagège,
Washington, DC*

Les Nanobiotechnologies

Les nanotechnologies manipulent des objets à l'échelle de l'atome ou du groupement d'atomes. Les molécules, l'ADN, les protéines ou les virus sont d'une taille inscrite dans un même ordre de grandeur, le nanomètre. Il devient, par conséquent, possible et donc prometteur de faire interagir les matériaux à l'échelle atomique avec les systèmes du vivant : ce sont les nanobiotechnologies. Ainsi, la combinaison de matériaux métalliques ou semi-conducteurs avec des molécules biologiques permet de tirer parti des propriétés physiques (optiques, électriques) du matériau tout en profitant des propriétés sélectives de la biologie. D'un autre point de vue, les capacités d'organisation naturelle de la matière vivante pourraient permettre la mise en ordre plus efficace de nanostructures.

Tout comme les nanotechnologies en général, les nanobiotechnologies laissent imaginer des applications révolutionnaires. Ce domaine est actuellement en pleine expansion et des résultats récents permettent d'être optimistes sur les véritables améliorations techniques que permettront ces technologies. Dans un rapport intitulé " Nanobiotechnology, Commercial Opportunities from Innovative Concepts " (avril 2002), l'estimation du marché global des nanobiotechnologies s'élève à presque \$300 milliards sur les 12 prochaines années.

La première partie de ce dossier présente différentes directions de recherche explorées ainsi que les premiers résultats obtenus, tandis qu'une deuxième partie établit une liste, non exhaustive, des principaux acteurs aux Etats-Unis des nanobiotechnologies.

Introduction

Nanosciences et nanotechnologies

Les nanosciences et les nanotechnologies font l'objet d'une forte attention de la part de populations de plus en plus diverses : les scientifiques, les ingénieurs, les créateurs d'entreprises, les stratèges de politiques scientifiques et industrielles, les média et plus récemment le monde littéraire. Pour la part qui relève de notre compétence, ce champ est déjà très vaste et dépasse aujourd'hui largement celui des Sciences Physiques pour aller vers la biologie, l'environnement ou l'éthique. Les nanobiotechnologies s'inscrivent bien dans cette logique et il peut sembler nécessaire, avant tout développement, de redéfinir le cadre dans lequel elles se développent. Parmi tous les parrains qui se penchent derrière l'épaule de cet enfant précoce, la NNI (National Nanotechnology Initiative) a certainement une préséance par son antériorité. On peut ainsi paraphraser leur définition :

“ Les nanosciences et nanotechnologies relèvent de la recherche et du développement au niveau atomique, moléculaire ou macromoléculaire. Elles doivent conduire à une meilleure compréhension, à un niveau fondamental, des phénomènes opérant à une échelle de longueur approximativement entre 1 et 100 nanomètres. Elles doivent permettre de créer et d'utiliser des structures et des systèmes qui ont des propriétés et des fonctions nouvelles intrinsèquement liées à cette faible dimension. Les nanosciences et nanotechnologies incluent la manipulation contrôlée de structures nanométriques et leur intégration dans des matériaux, composants, systèmes ou architectures plus complexes. Dans ces édifices plus larges, le contrôle et la construction de ces structures restent à l'échelle nanométrique.”¹

Ce qui caractérise l'effet “ nano ” est le comportement de certains matériaux qui peut être radicalement différent de celui

du même matériau massif et n'est pas nécessairement prévisible à partir de ceux observés à de plus grandes échelles : les phénomènes dominants ne sont plus les mêmes.

Le but est alors de contrôler les processus de fabrication à un niveau nanométrique, de mesurer les caractéristiques physiques, chimiques, électroniques de ces nouvelles structures, de vérifier leurs nouvelles propriétés pour éventuellement les intégrer dans des structures plus larges.

Parmi les nanostructures étudiées, on peut citer les nanotubes de carbone, les nanofils, les particules quantiques (qdots), les films fins, les structures à base d'ADN, ... Ces nanostructures peuvent exhiber de nouvelles propriétés physiques, chimiques ou biologiques, ouvrant donc la voie à une palette très large d'applications. Un aspect important des nanotechnologies est en effet l'interdisciplinarité qu'elles entraînent : l'étude de la matière à l'échelle atomique provoque la convergence de la biologie, la chimie, la physique, ainsi que les mathématiques et l'informatique ; les applications envisagées se retrouvent par conséquent dans tous ces domaines.

Les nanobiotechnologies

Les nanotechnologies manipulent des objets de l'échelle de l'atome ou du groupement d'atomes. Les molécules, l'ADN, les protéines ou les virus sont d'une taille inscrite dans un même ordre de grandeur, le nanomètre. Il devient, par conséquent, possible et donc prometteur de faire interagir les matériaux à l'échelle atomique avec les systèmes du vivant : ce sont les nanobiotechnologies. Ainsi, la combinaison de matériaux métalliques ou semi-conducteurs avec des molécules biologiques permet de tirer parti des propriétés physiques (optiques, électriques) du matériau tout en profitant des propriétés sélectives de la biologie. D'un autre point de vue, les capacités d'organisation naturelle de la matière vivante

pourraient permettre la mise en ordre plus efficace de nanostructures.

Ces technologies pourraient remplacer les méthodes traditionnelles de détection et de dosage, même à l'état de trace, d'un agent biologique : ces méthodes sont pour l'instant relativement lentes, lourdes et coûteuses. On peut être très intéressé par le développement de capteurs pour la détection d'agents bactériologiques, l'anthrax par exemple. Les médecins espèrent des nouvelles techniques pour la détection de tumeurs ou cellules cancéreuses. Des matériaux dont la surface serait reliée à des enzymes permettraient d'obtenir des surfaces qui réagissent à l'environnement, etc.

Tout comme les nanotechnologies en général, les nanobiotechnologies laissent imaginer des applications révolutionnaires dans tous les domaines. Certaines seront effectivement atteintes à plus ou moins long terme. Ce domaine est actuellement en pleine expansion et des résultats récents permettent d'être optimistes sur les véritables améliorations techniques que permettront ces technologies. Dans un rapport intitulé " Nanobiotechnology, Commercial Opportunities from Innovative Concepts " (avril 2002), l'estimation du marché global des nanobiotechnologies s'élève à presque \$300 milliards sur les 12 prochaines années².

La première partie de ce dossier présente les différentes directions de recherche ainsi que les résultats obtenus, tandis qu'une deuxième partie établit une liste, non exhaustive, des principaux acteurs aux Etats-Unis.

Champs d'applications des nanosciences

Matériaux : fabrication de matériaux plus légers, plus solides, intelligents.

Electronique et informatique : miniaturisation des composants, vitesse d'exécution, diminution de l'énergie consommée.

Aéronautique et exploration de l'espace : nano-instrumentation, revêtements nanostructurés, capteurs, ...

Environnement et énergie : production et stockage d'énergie, limitation des pollutions (catalyseurs, membranes, utilisation de polymères renforcés)

Sécurité nationale : systèmes de communication et de contrôle, détection chimique et biologique, amélioration des performances, ...

Biotechnologie et agriculture : nouvelles techniques de fabrication de produits chimiques et pharmaceutiques, combinaison des fonctions biologiques avec les propriétés d'autres matériaux, biomimétisme

Médecine et santé : délivrance de médicaments, matériaux biocompatibles, modélisation et simulation de nouveaux médicaments, ...

I. Nanobiotechnologies : Les Enjeux

Les nanobiotechnologies sont encore aux premiers stades de leur développement. Les nombreuses approches abordées par les scientifiques laissent toutes espérer des applications qui vont influencer les domaines de la médecine, de la détection de produits dangereux, de l'électronique... La miniaturisation et l'automatisation vont conduire à des laboratoires contenus dans quelques micromètres (A- BioMEMS et BioNEMS), les mécanismes biologiques sont étudiés à une précision inédite (B- Membranes et Protéines, ADN), et l'association de la biologie et de l'électronique ouvre la voie à une médecine précise, rapide et non invasive (C- Liaisons biologie-matériaux et D- Les nanoparticules).

La communauté scientifique aux Etats-Unis se penche aussi sur les interactions non désirables que pourraient avoir ces 'nanobiparticules' avec l'environnement et l'homme, et tente d'accompagner la recherche de barrières éthiques qui ont fait défaut lors du développement des biotechnologies (E- Les nanotechnologies et l'environnement).

A - BioMEMS et BioNEMS, micro et nanofluidique

Les techniques d'analyse des protéines sont connues depuis de nombreuses années, mais sont lourdes en temps, coût et matériels. La miniaturisation et l'automatisme permettent de réduire considérablement tous ces freins à la productivité, et de la microfluidique les chercheurs se dirigent maintenant vers la nanofluidique.

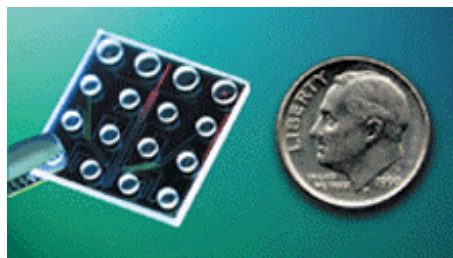
De la microfluidique...

Les puces microfluidiques permettent d'extraire des cellules du vivant, ADN ou protéines, l'information voulue. Les méthodes les plus utilisées actuellement (électrophorèse sur gel SDS-PAGE) sont longues, coûteuses, et nécessitent l'intervention de techniciens. Le recours à la microfluidique, actuellement développée par les laboratoires industriels et universitaires, permet d'apporter une automatisation, une analyse en parallèle et, donc, un gain de temps considérable.

La technologie 'lab-on-a-chip' utilise les techniques de microfabrication pour reproduire les protocoles de laboratoire sur une puce, en utilisant des volumes de l'ordre du picolitre. Les mouvements de fluide sont contrôlés par des électrodes pour la manipulation des solutions: mélange, incubation et réaction, séparation et détection.

Les faibles volumes utilisés, l'automatisation et l'intégration des produits nécessaires augmentent la précision des mesures.

Figure 1 : 'Lab-on-a-chip' développé par Agilent⁸



Agilent Technologies⁴ propose, en collaboration avec Caliper Technologies Corp., un système qui intègre les méthodes connues (par

exemple SDS PAGE) dans une puce microfluidique. Ce dispositif permet de séparer, colorer, calibrer et quantifier simultanément dix échantillons de protéines en 45 minutes, procédé qui prend plusieurs heures par des méthodes classiques, et permet d'obtenir des résultats comparables ou même supérieurs.

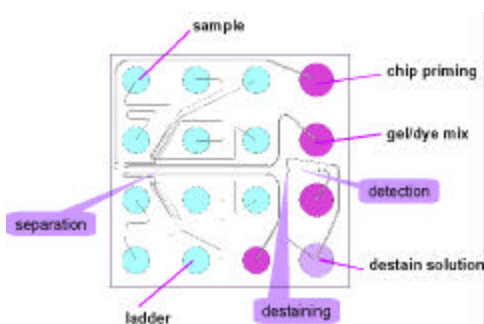


Figure 2 : Schéma de la puce Protein 200 Plus développée par Agilent Technologies. Un logiciel permet de traiter automatiquement les in-

formations, et d'obtenir un calibrage et une quantification des protéines.

Source : Agilent

... à la nanofluidique

Les premiers lab-on-a-chip ont été fabriqués il y a dix ans par Mike Ramsey, du Oak Ridge National Laboratory⁵ (ONRL). Ces techniques sont aujourd'hui de mieux en mieux maîtrisées. Les chercheurs de l'ONRL et de l'University of Tennessee⁶ veulent atteindre des dimensions encore plus petites, jusqu'à la nanofluidique. Dans un dispositif nanofluidique, le transport des produits chimiques se ferait dans des canaux d'un diamètre inférieur à 10 nanomètres. D'après Mike Ramsey, à cette échelle, les interactions solide/liquide – entre les fluides circulant dans les canaux et les parois – seraient dominantes par rapport à un dispositif microfluidique : les dimensions des canaux sont similaires à celles de la double couche électrique qui se forme dans les fluides dirigés par un champ électrique. Le comportement des fluides serait alors modifié avec la réduction de la taille des canaux. Les premiers résultats expérimentaux confirment cette théorie, développée il y a plus de trente ans. Les segments d'ADN pourraient alors être séparés par taille sans addition de polymère "tamisant" (ces polymères sont actuellement utilisés dans les lab-on-a-chip pour permettre la séparation par taille des protéines ou ADN).

D'autre part, les chercheurs veulent montrer qu'un brin d'ADN pourrait être analysé grâce à sa signature électrique :

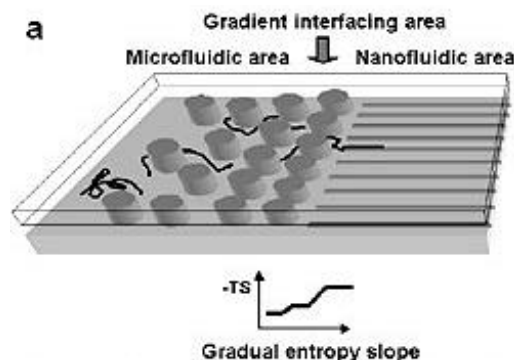
chaque base de l'ADN (adénine, cytosine, guanine et thymine) produit sa propre conductivité distinctive à travers le canal. Dans ce but, une équipe de l'University of Tennessee modélise les mouvements des molécules et atomes individuels dans un fluide contenu dans un microcanal.⁷

La circulation des fluides dans des canaux de plus en plus étroits pose une difficulté aux scientifiques : les pressions nécessaires pour forcer les fluides à se déplacer deviennent trop importantes. Une technique alternative est de diriger les fluides grâce à un champ électrique pulsé.

Une équipe de Ohio State University⁸ a développé un modèle pour diriger les fluides dans les nanocanaux par impulsions électriques. Les tests expérimentaux, réalisés à iMEDD Inc., ont permis de valider ce modèle : les ingénieurs sont parvenus à faire circuler 0.5 nanolitre de solution saline à travers un canal de seulement 7nm de large. Dans un canal de 20nm, le débit atteint presque 0.8 nanolitre par minute. Le modèle est basé sur un potentiel de 6V, mais les expériences ont montré que des tensions beaucoup plus faibles sont tout aussi efficaces.⁹

A Princeton University¹⁰, les scientifiques ont déjà utilisé des nanocanaux, et sont parvenus à "peigner" des brins d'ADN.

Figure 3 : schéma du gradient de distance entre les "plots" de la zone microfluidique conduisant à la région nanofluidique



Les brins d'ADN, comme les polymères linéaires, sont normalement resserrés en pelote. Ces brins peuvent théoriquement être étirés pour être insérés dans des canaux de quelques dizaines de nanomètres de large, pourtant la barrière d'entropie est trop importante entre l'état étiré et l'état replié. Les brins d'ADN se regroupent par conséquent à l'entrée des canaux et les obstruent. Han Cao et ses collègues ont alors fabriqué un "peigne" se resserrant petit à petit de la microfluidique à la nanofluidique, permettant à l'ADN d'être progressivement étiré.

Ce peigne peut être fabriqué par lithographie à faisceau laser mais ce procédé est trop lent et coûteux pour être appliqué à un produit commercialisable. Les chercheurs ont par conséquent utilisé une lithographie conventionnelle : une résine photosensible sur un substrat de silicium a été exposée à la lumière à travers un masque. Dans ce cas, un "masque bloquant" d'aluminium a aussi été placé 3 mm au-dessus de la résine. La diffraction autour des bords du masque bloquant créé un gradi-

ent de lumière, exposant des épaisseurs de résine variables. Plus la gravure est profonde, plus le “plot” fabriqué est étroit et plus la distance entre plots est faible. Un tel dispositif permet ainsi d’isoler et étirer les brins d’ADN, ouvrant la voie à leur analyse.¹¹

Les chercheurs espèrent que ces développements permettront un jour de délivrer des médicaments dans le corps : grâce à des dispositifs nanoscopiques, allant délivrer les médicaments exactement à l’endroit où ceux-ci seront actifs. Les courants appliqués pour “pousser” les liquides hors des dispositifs seraient trop faibles pour avoir un quelconque effet négatif sur le patient.

Bactéries et bioMEMs

Comme déjà évoqué dans la Lettre Sciences Physiques #2 (mars 2003), les chercheurs de l’University of Arkansas¹² ont quant à eux une autre approche pour faciliter la circulation des fluides : introduire des bactéries dans des circuits microfluidiques. Steve Tung et ses collègues ont ainsi fabriqué des bioMEMs, dans lesquels un certain type de bactérie a été introduit ; ces bactéries ont été choisies pour leur facilité à s’accrocher à une surface par l’une de leurs flagelles. La bactérie va alors tourner sur elle-même toujours dans le même sens, provoquant des mouvements de fluide. Ces bactéries se nourrissent de molécules organiques plongées dans le fluide. Plusieurs questions sont pourtant encore sans réponse, notamment quelle serait la durée de vie de tels moteurs biologiques, mais surtout comment introduire et enfermer ces bactéries dans les bioMEMs sans les endommager.¹³

Conclusion

Si les systèmes microfluidiques sont actuellement plutôt bien maîtrisés et utilisés, le passage à la nanofluidique est délicat. Des problèmes de fabrication de ces circuits et de circulation des fluides dans leurs canaux restent encore à résoudre.

B - Membranes et Protéines, ADN : utilisation, imitation, modification des systèmes biologiques

Les systèmes vivants existant dans la nature sont reproduits par l’homme avec de plus en plus de précision. Les techniques actuelles permettent l’observation à l’échelle nanoscopique de ces systèmes. La compréhension des phénomènes et des règles régissant le fonctionnement et l’organisation des protéines et de l’ADN permettra ensuite de les reproduire ou de modifier les systèmes pour obtenir les caractéristiques voulues.

Ces études sont très en amont des éventuelles applications nanos. D’une part, l’étude des protéines laisse espérer qu’on pourra un jour maîtriser les diffusions des ions à travers

une membrane ou obtenir les rendements exceptionnels de ces machines élémentaires ; d’autre part, les capacités d’organisation et d’auto-assemblage de l’ADN permettent d’envisager la fabrication de nanostructures grâce à l’ADN.

Design des protéines

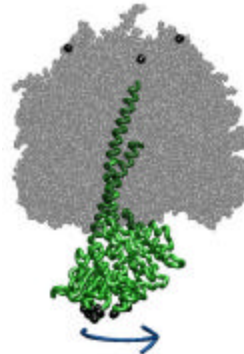
L’adénosine triphosphate (ATP) est l’un des corps les plus importants du métabolisme cellulaire, il joue le rôle de transporteur d’énergie dans tous les organismes vivants.

L’ATPase est une grosse molécule (environ 100 000 atomes) constituée d’une unité F0 (partie inférieure, Fig. 4), d’un filament central et d’une unité F1 (partie supérieure, Fig. 4). L’unité F0 convertit un potentiel électrochimique (hydrogène traversant la membrane) en énergie mécanique la rotation du filament. Ce procédé fonctionne aussi en sens inverse : l’hydrolyse de l’ATP relâche de l’énergie qui permet de pomper les protons à travers la membrane.

Du fait de cette réversibilité, de son rendement de presque 100% et de sa structure remarquablement symétrique, l’ATPase est un système parfait pour étudier les conversions entre énergie mécanique et énergie moléculaire dans les moteurs moléculaires.

Ilya Balabin et ses collègues du Beckman Institute for Advanced Science and Technology (University of Illinois at

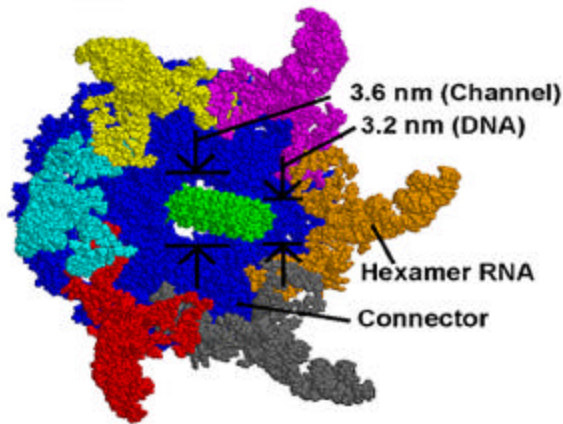
Figure 4 : schéma de la protéine ATPase, et de son axe rotateur



Urbana - Champaign) étudie la chaîne d’événements élémentaires chimiques et mécaniques impliqués dans cette conversion d’énergie. Ces études ont pour but de pouvoir reproduire et utiliser un jour ces mécanismes aux rendements extraordinaires pour la fabrication de moteurs moléculaires.¹⁴

Le Professeur Guo à Purdue University s’est aussi intéressé à la molécule ATP. Il vient de parvenir à assembler plusieurs brins d’ARN, ayant la propriété de fixer l’ATP, sous une forme hexagonale, disposés autour d’un brin d’ADN utilisé comme axe de rotation. En alimentant ce petit moteur par de l’ATP, on obtient un mouvement de rotation de l’ARN autour de l’ADN. D’après les auteurs, ce moteur pourrait avoir de multiples applications, notamment dans la recherche fondamentale sur le comportement de l’ARN, la mise au point de nanomoteurs ou encore la thérapie génique, en allant délivrer du matériel génétique aux points voulus.¹⁵

Figure 5 : Schéma du nanomoteur développé par Pexuan Guo. L'ARN s'enroule autour du brin d'ADN central (vert) et, alimenté par de l'ATP, met en rotation les pattes d'ARN (multicolore, en géométrie hexagonale)



Canaux Ioniques

Les canaux ioniques sont des grosses protéines membranaires laissant passer sélectivement certains ions. Ces protéines répondent de plus à certaines conditions extérieures (potentiel de la membrane, présence de certains ions à l'extérieur de la membrane, ...) bloquant le passage de ces ions. Ces canaux ioniques montrent donc une perméabilité sélective et un déclenchement périodique.

L'étude de ces protéines, éventuellement complétées par des groupements fonctionnels, permettront de maîtriser très précisément la délivrance des ions.

Sony Joseph du Beckman Institute of Advanced Science and Technology¹⁶, en collaboration avec le National Center for SuperComputing Applications¹⁷, s'intéresse aux canaux ioniques artificiels : ils ont simulé le flux des ions à l'intérieur de nanotubes de carbone, qui peuvent être fabriqués facilement et sont beaucoup moins complexes qu'un système biologique. Ainsi leurs simulations montrent que la circulation des ions dans le nanotube est grandement facilitée lorsque le tube est polarisé grâce à des charges électriques placées aux extrémités. Les chercheurs ont ensuite montré que la fonctionnalisation des nanotubes est possible, et conduit à une sélectivité, tout comme les canaux ioniques.¹⁸

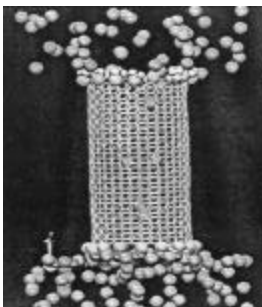


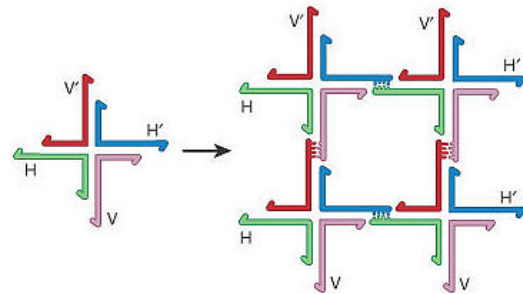
Figure 6 : Nanotube de carbone fonctionnalisé dans un bain de KCl. Des groupements $CH_2NH_3^+$ sont attachés au sommet du tube et des CH_2COO^- sont attachés à la base. Les simulations montrent que le nanotube laisse passer préférentiellement les atomes de chlore par rapport au potassium.

Ces études en sont à leurs balbutiements, mais laissent envisager une maîtrise extrêmement précise de la délivrance des ions à travers une membrane.

Auto-assemblage de l'ADN

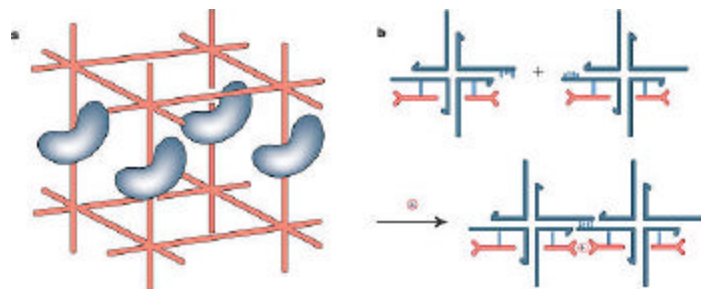
Avec le développement de composants à l'échelle nano, la difficulté que les scientifiques anticipent est la fabrication rapide et en parallèle de nanostructures. Une idée très attractive est d'utiliser les propriétés d'auto-assemblage des systèmes biologiques et notamment de l'ADN, dont les propriétés physiques et chimiques sont assez bien comprises.

Figure 7 : jonction ADN à quatre brins. Les points d'accroche de cette molécule (V et V' sont complémentaires, tout comme H et H') permettent un assemblage en un réseau à deux dimensions.



D'après Nadrian Seeman, du département de Chimie de New York University¹⁸, la célèbre double hélice, de 20 Å de large et avec une succession de bases nucléotides espacées de 3,4 Å, peut permettre d'assembler ces nanostructures. La clé est de pouvoir créer des ramifications sur les brins d'ADN, ramifications présentes lors du procédé de recombinaison génétique ; l'ADN adopte alors ce qu'on appelle la structure Holliday. Seeman a donc créé des variations de ces structures ramifiées, auxquelles il a ajouté des "sticky ends", soient des points d'accroche permettant à l'ADN de s'associer aux autres molécules, de façon à former un réseau cristallin de jonctions. D'autre part, ces points d'accroche, à bases nucléotides, permettent donc une sélectivité.

Figure 8 : Applications d'un échafaudage ADN : a. des macromolécules attachées à l'ADN sont organisées en un réseau parallèle. b. organisation de nanocomposants électroniques par l'ADN : les molécules d'ADN sont liées à des nanofils et la cohésion de l'ADN permet de les organiser.



Seeman peut donc créer des structures organisées en deux ou trois dimensions par auto-assemblage. Si des composants électroniques moléculaires sont attachés aux brins d'ADN, ce réseau permet d'obtenir les nanostructures voulues.²⁰

C - Liaisons Biologie / Matériaux

Une équipe de Purdue University²¹ a développé une méthode rapide et peu coûteuse pour former des nanoparticules de métal très pur à la surface des semi-conducteurs comme l'arsenic de gallium, et d'y attacher des molécules organiques.

La méthode de Jillian Buriak consiste à plonger le semi-conducteur dans une solution à base de sel d'or pour voir se déposer à la surface du substrat des nanoparticules d'or de très haute pureté. La taille de ces nanoparticules dépend seulement de la durée du bain. La rugosité de la surface permet d'y accrocher des molécules organiques. Les chercheurs sont parvenus à appliquer cette méthode pour déposer des nanoparticules d'or, de platine ou d'autres métaux sur des zones spécifiques du semi-conducteur. Cette technique permet d'utiliser des sels bon marché pour obtenir des nanoparticules de très haute pureté.²²

Robert Hammer de l'University of Wisconsin²³ s'est de son côté intéressé, en collaboration avec l'Argonne National Laboratory et le Naval Research Laboratory, à attacher des molécules d'ADN à des composants électroniques. Le diamant possède de très bonnes propriétés électriques et est compatible avec les matériaux et procédés actuellement utilisés en microélectronique par sa stabilité chimique. Robert Hammer et ses collègues ont donc synthétisé un film de diamant de 500 à 750 nm d'épaisseur sur un substrat de silicium par dépôt plasma, puis ont attaché des groupes amines sur sa surface, formant une couche uniforme de sites prêts à une liaison avec l'ADN. Les tests ont montré que ces films résistent très bien aux cycles d'hybridation (liaison avec les brins complémentaires d'ADN), ce qui rend le diamant un excellent candidat pour les biotechnologies.²⁴

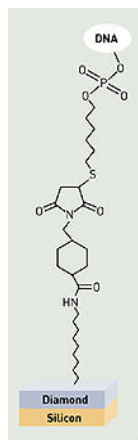


Figure 9 : molécule d'ADN attachée à un film de diamant par l'intermédiaire d'un groupe amine. On obtient ainsi un dispositif particulièrement stable.

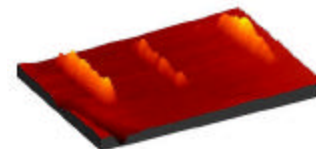
Gang-Yu Liu du département de chimie de l'University of California²⁵ a développé une technique appelée 'nanografting' pour positionner des molécules sur un substrat avec des précisions nanométriques. Son équipe utilise pour cela les interactions entre la surface et la pointe d'un microscope à force atomique (AFM). Cette approche a déjà été envisagée pour manipuler les atomes sur des surfaces métalliques, comme par exemple la "dip-pen

nanolithography". La technique est cette fois appliquée au

positionnement de molécules de taille variée, allant des petits ligands à des protéines ou des molécules d'ADN.

Liu et son équipe ont ainsi réussi à obtenir des motifs de 32 molécules d'alcane ethiol sur une surface métallique soit un motif de $2 \times 4 \text{ nm}^2$, des molécules individuelles ont aussi été alignées sur une ligne de $10 \times 150 \text{ nm}^2$. Ainsi l'AFM permet à la fois d'obtenir une image de la surface étudiée puis, en augmentant les forces d'interaction, de déplacer les molécules pour obtenir les motifs voulus.²⁶

Figure 10 : Image AFM (microscopie à force atomique) de nanolignes d'ADN. Le rectangle représenté a les dimensions $420 \times 300 \text{ nm}$, et les lignes environ $20 \times 160 \text{ nm}$.



Toutes ces études cherchent à établir des liaisons stables entre des composants solides et des molécules biologiques, en contrôlant précisément leur positionnement. L'application qui est visée à plus long terme est la conception de dispositifs capables de détecter rapidement des molécules même dans des concentrations très faibles. En effet lorsque les molécules qui ont été attachées à la surface rentrent en contact avec les molécules visées, on peut détecter le signal électrique que cela provoque. On peut donc envisager des appareils capables de détecter en temps réel des agents bactériologiques présents dans l'air.

L'armée s'est évidemment intéressée à un tel sujet : un des objectifs du récent Institute for Soldier Nanotechnologies²⁷ est de développer un uniforme capable de protéger des attaques chimiques et bactériologiques. Ainsi Tim Swager a développé un capteur pouvant détecter les concentrations en oxyde nitrique (NO), présent dans l'haleine humaine. Sa concentration atteint un pic lorsque le corps est agressé ; le seul renseignement de la concentration en NO n'est pas suffisant, mais pourrait faire partie d'un dispositif permettant de renseigner sur la condition physiologique du soldat. Le capteur est fait de nanofils de polymère conducteurs. Quand NO se lie avec le polymère, le changement correspondant de la résistance électrique est détecté et permet de suivre la concentration en temps réel. Cette technologie peut aussi être utilisée dans un masque ou un uniforme pour détecter la présence d'agents chimiques ou biologiques dangereux.²⁸

Dans un autre registre, le Rensselaer Polytechnic Institute²⁹ espère pouvoir utiliser les nanotechnologies pour fabriquer des surfaces qui s'auto-désinfectent. Jonathan Dordick et son équipe ont attaché des enzymes à la surface de nanotubes, qui sont ensuite incorporés à des polymères. Ces enzymes, qui font donc partie intégrante du matériau, attaquent les bactéries ou autres agents pathogènes lorsque ceux-ci rentrent en contact avec la surface, et détruisent leur capacité de se lier à la surface.

Un revêtement polymère/enzyme pourrait par exemple protéger des appareils médicaux implantés de la formation de tissu cicatriciel.³⁰

D - Les Nanoparticules

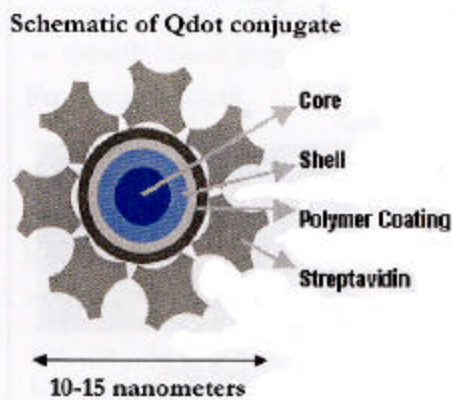
Quantum Dot Corporation³¹ commercialise des nanoparticules qui trouvent déjà des applications pour les chercheurs en Science de la Vie.

Figure 11 : Qdots en solution, éclairés par une source de lumière unique. Une large palette de couleurs peut être obtenue en faisant varier la taille des particules.



Leur technologie se base sur les propriétés optiques des "quantum dots" (ou qdots), des nanocristaux semi-conducteurs du type CdSe. Les propriétés des qdots sont proches de celles d'un fluorophore idéal : couleur vive, pas de blanchissement (photobleaching) et plusieurs couleurs peuvent être obtenues. Des molécules biologiques (streptavidine, anticorps, oligonucléotides), attachées à ces particules, permettent l'accrochage sélectif à certaines cibles moléculaires.

Figure 12 : Schéma d'un conjugué quantum dot. Le cœur de la nanoparticule détermine la couleur de fluorescence, la coquille (shell, revêtement inorganique) amplifie les propriétés optiques et le revêtement polymère permet la biocompatibilité.



Quantum Dots Corp. commercialise actuellement deux produits, qui peuvent être utilisés pour l'imagerie de cellules : ces nanoparticules peuvent par exemple détecter le marqueur Her2 du cancer du sein sur ces cellules vivantes ou fixées. Ces produits sont pour l'instant utilisés par les biologistes (pharmacie, biotechnologie,...).

On peut ensuite envisager que ces Qdots, dotés de la sélectivité voulue, soient programmés pour parcourir les vaisseaux sanguins et les tissus à la recherche d'une maladie naissante.

Les chercheurs de l'University of NY at Buffalo prévoient même que ces nanoparticules puissent agir sur les cellules

cancéreuses. Selon les scientifiques américains, qui travaillent avec la société française Biophotonics, leur "nano-clinique" pourrait être adaptée pour le traitement de différents types de cancers et autres maladies, ainsi que pour la délivrance de médicaments. Le cœur des nanoparticules est fait d'oxyde de fer, mesurant en moyenne 18nm de diamètre. Des molécules colorantes sont attachées à la surface : un système d'excitation à deux photons, émettant un photon dans le jaune à chaque doublet absorbé dans l'infrarouge. Ces colorants permettent aux nanoparticules d'être imagées par microscopie à balayage laser. Enfin, un revêtement de silice est ajouté, les nanoparticules mesurent alors 32nm de diamètre. Aux nanoparticules sont attachés des groupes peptides appelés LHRH, permettant d'adapter la sélectivité. Quand un champ magnétique est appliqué, les nanoparticules ferromagnétiques s'alignent dans la direction du champ, causant la rupture des membranes des cellules à détruire. Paras Prasad et son équipe ont mis ces nanoparticules en présence de deux types de cellules, l'un possédant des récepteurs pour les groupes LHRH, le deuxième ne possédant pas ces récepteurs. Les nanoparticules pénètrent effectivement le premier type de cellules uniquement, et un champ magnétique de 7 Tesla supprime les cellules visées avec un rendement de 30 à 80%.

Ces résultats, qui doivent être longuement testés avant de pouvoir être utilisés chez l'homme, montrent pour la première fois que l'imagerie par résonance magnétique pourrait être utilisée pour un traitement non-invasif des cancers.³²

E - Les Nanotechnologies et l'Environnement

Les nanotechnologies promettent beaucoup d'applications pour la protection de l'environnement : elles permettraient de rendre "propres" certains procédés de fabrication, de limiter l'utilisation et le rejet de substances toxiques, de prévenir et traiter la pollution, etc.

Cependant les inquiétudes sont tout aussi nombreuses concernant leur éventuel effet néfaste : si le nombre de nanoparticules augmente fortement dans la nature, on ne connaît encore rien de leurs éventuelles interactions, non maîtrisées avec l'environnement. Les chercheurs s'intéressent à l'association des nanoparticules avec les bactéries : elles trouveraient alors une porte d'entrée dans la chaîne alimentaire, et leur effet sur le processus biologique est encore inconnu. On sait d'autre part qu'elles pénètrent les cellules, des tests réalisés sur des foies d'animaux de laboratoire ont prouvé que les nanoparticules s'accumulent dans l'organisme, comment les retirer si leur présence s'avère néfaste ? Durant l'été 2002, l'ETC Group, une organisation activiste basée au Canada, a publié un article intitulé "No small matter ! Nanotech particles penetrate living cells and accumulate in animal organs". Ce groupe appelle à un moratoire de la fabrication de tous les nanomatériaux tant que les agences fédérales de réglementation n'ont pas certifié que celles-ci n'ont pas de

conséquences néfastes sur l'environnement. Bien que jugée trop radicale par la communauté scientifique, cette demande pousse à une réflexion. Enfin la récente publication du roman catastrophe *Prey* (Michael Crichton, l'auteur d'ouvrages grand public comme *Jurassic Park* ou la série télé *ER – Emergency Room, Urgences*) est venue alimenter de telles craintes chez le public.

Les réactions à cette tendance protectionniste se font déjà sentir: le Center for Biological and Environmental Nanotechnology³³ a pour objectif d'accompagner la recherche en nanotechnologies par une recherche parallèle étudiant son influence sur l'environnement. L'University of California, Davis, a aussi lancé un programme sur les nanomatériaux et l'environnement. D'autre part, l'Environmental Protection Agency³⁴ prévoit de consacrer une part de son budget aux nanotechs, pour le financement de recherches sur ce sujet.

De façon générale, toute la communauté scientifique a l'air désireuse de ne pas répéter les erreurs du développement des biotechnologies, qui ont entraîné une forte réaction du public, ralentissant la progression de la recherche pour de nombreux projets. Pour les compagnies naissantes, mieux vaut prévenir des futures critiques qui pourraient s'avérer un frein à la commercialisation, et considérer les risques à long terme d'une technologie en dépassant les réglementations existantes et en imposant des contrôles internes. Enfin, pour les associations dédiées au développement des nanotechnologies (NNI, Nanoscience Exchange, ...), l'éducation et le dialogue avec le public sur les questions éthiques et environnementales sont parmi les grandes priorités.³⁵

II. Nanobiotechnologies : Les Principaux Acteurs

Les dix dernières années ont montré un engouement pour les nanotechnologies en général. A l'image des biotechnologies il y a vingt ans, les mondes académiques et industriels se passionnent pour ces nouvelles possibilités de voir, mesurer, manipuler les objets à l'échelle atomique. Les financements gouvernementaux se sont multipliés pour apporter un soutien croissant à la recherche, notamment par le biais de la NNI (National Nanotechnology Initiative) lancée officiellement début 2000 par le président Clinton et reprise par l'administration Bush. De plus, un projet de loi est en ce moment en discussion à la Chambre et au Sénat, visant à pérenniser le financement des nanosciences aux Etats-Unis.

Les nanobiotechnologies bénéficient donc tout naturellement de ces programmes.

De façon générale, les nanobiotechnologies nécessitent l'interaction de nombreuses compétences : chimie, physique, science des matériaux, biologie, ... Le gouvernement, par l'intermédiaire des grandes agences, a donc créé des centres de compétences, pluridisciplinaires, qui regroupent des chercheurs

de tous les domaines concernés. De nombreuses universités ont aussi créé un département voué aux nanotechnologies, et les start-ups commencent à apparaître.

Cependant, cette science est en train de naître et la plupart des applications ne seront visibles que dans un nombre d'années indéterminé (en effet, sur la dizaine de start-ups présentées ci-dessous, seules deux sont en mesure de commercialiser un produit). Les financements sont donc en grande partie attendus en provenance du gouvernement.

Les grands centres de recherche sont présentés, ainsi qu'une liste, non-exhaustive, des sociétés récemment lancées dans les nanobiotechnologies.

A - La Recherche Fédérale

Le **Nanobiotechnology Center** a été établi à Cornell University (Ithaca, NY) en janvier 2000 par la NSF en tant que STC (Science & Technology Center). Six programmes de recherche sont lancés : microanalyse de biomolécules, fabrication de motifs moléculaires, surfaces biosélectives, filtration moléculaire, analyse de cellules rares et moteurs moléculaires. Ce centre est le précurseur dans le domaine des nanobiotechnologies.

Plus de détails sur le site <http://www.nbtc.cornell.edu/>

Le Center for Biological and Environmental Technology est un des six Nanoscale Science and Engineering Centers (NSECs) créés en 2001 par la NSF, il est accueilli par l'université de Rice (Houston, TX). Les recherches du centre sont axées sur les interfaces "wet/dry", soit les interfaces entre les nanomatériaux et les systèmes aqueux à des échelles variées : solvants, biomolécules, cellules, environnement. Ces études sont donc largement orientées vers les interactions que pourront avoir les nanomatériaux avec l'environnement en dehors du laboratoire.

Plusieurs projets sont en cours, dont l'étude de l'activité biologique des conjugués bio-nano, les membranes nanostructurées et leurs applications, les nanocomposites pour le remplacement d'os, etc.

<http://www.ruf.rice.edu/~cben>

L'Institute for Nanotechnology comprend deux centres de recherche, dont l'un est aussi un NSEC. Basé à Northwestern University Evanston, (IL), il a pour but de développer des nanocapteurs chimiques et biologiques, à travers trois sujets de recherche : le développement d'outils pour la fabrication de motifs à l'échelle nano, les phénomènes de reconnaissance biologique (acides nucléiques et protéines) et chimique (petites molécules) sur une surface, et les transmissions des signaux, optiques ou électriques, qui en découlent.

<http://www.nsec.northwestern.edu/>

Le MRSEC (Materials Research Science & Engineering Center, créé par la NSF) établi à l'University of Wisconsin at Madison est dédié aux matériaux nanostructurés et interfaces. Un des trois grands projets est intitulé "matériaux nanostructurés et interfaces avec la biologie". Les nouveaux matériaux et méthodes de fabrication développés par les chercheurs pourront être intégrés aux systèmes biologiques,

dans le but d'être utilisés pour la culture de cellules ou la fabrication de tissus pour les organes artificiels.

<http://mrsec.wisc.edu/IRG3/Index.html>

L'Institute for Soldier Nanotechnologies (ISN) est hébergé dans les locaux du MIT (Cambridge, Ma) ; il est financé par l'armée américaine, qui lui a alloué, en 2002, \$50 millions pour 5 ans. Parmi les projets destinés globalement à améliorer les équipements des soldats, une équipe travaille sur la protection chimique et biologique, une autre sur les biomatériaux et nano-dispositifs destinés à contrôler la santé des soldats (détection de problèmes physiologiques et début de traitement sur le champ de bataille). Ces objectifs sont bien sur loin d'être atteints et nécessitent beaucoup de recherche en amont.

<http://web.mit.edu/isn/>

B - Les Start-Ups

Nanotubes :

Nanomix (Emeryville, Californie) développe des nanotubes pour des applications dans l'électronique, le stockage d'énergie et les biotechnologies. Des capteurs utilisant des nanotubes sur une puce à silicium seront prochainement commercialisés.

<http://www.nano.com>

Molecular Nanosystems est engagé dans la recherche, le développement et la production de dispositifs à base de nanotubes. La fonctionnalisation de ces nanotubes permet notamment de développer des capteurs biologiques.

<http://www.monano.com>

Nanoparticules et délivrance de médicaments :

Quantum Dot Corporation (Hayward, Californie), dont les techniques sont décrites plus haut, commercialise des nanoparticules capables de détecter certaines cibles biologiques.

<http://www.qdots.com>

Alnis Biosciences (Emeryville, Californie) travaille sur des plates-formes destinées à la découverte de nouveaux médicaments, ainsi qu'à la délivrance de médicaments.

<http://www.alnis.com/>

NanoBio Corporation (Ann Arbor, Michigan) est une compagnie pharmaceutique dont la mission est de commercialiser ses nanotechnologies, en particulier un dispositif de délivrance de médicaments. Ces technologies ont été étudiées pendant 9 ans à l'University of Michigan par le Dr. James Baker, et utilisent des nanostructures de polymères dendritiques (dendrimères).

<http://www.nanobio.com/>

Nanospectra Biosciences, Inc (Houston, Texas) développe une technologie pour le traitement des cancers, à partir de "nanoshells" (nanoparticules diélectriques avec un revêtement métallique) capables de cibler les cellules cancéreuses puis de les détruire par laser.

<http://www.nanospectra.com/>

Targesome (Palo Alto, Californie) développe des nanoparticules pour la délivrance de médicaments : les particules, faites de lipides polymérisés, transportent les agents thérapeutiques.

<http://www.targesome.com/>

Nanoprobes (Yaphank, New York) commercialise des nanoparticules d'or auxquelles sont attachées des protéines pour la reconnaissance de molécules. Un revêtement d'argent permet de faciliter leur détection.

<http://www.nanoprobes.com/>

Nanofluidique :

Nanofluidics (Ithaca, New York) développe des systèmes miniaturisés allant jusqu'à l'échelle nano.

<http://www.nanofluidics.com/>

CONCLUSION

La réunion des mondes du vivant et de l'état solide, le contrôle des mécanismes à une échelle encore jamais atteinte font partie des promesses des nanotechnologies. Tout reste encore à faire dans ce domaine et les Etats-Unis entendent bien se placer en bonne position au niveau de la recherche mondiale.

Des initiatives semblables sont lancées dans le monde. Pour l'Europe, les nanosciences et nanotechnologies font partie des grandes priorités dans la 6^{ème} PCRD (1,3 milliards d'euros).

En France, le pôle NanoBio (CEA, Grenoble), qui a donné naissance à la société Apibio, et le NanoGroup du LAAS (CNRS, Toulouse) font partie des pôles majeurs concernant les nanobiotechnologies.

*Céline Farvacque
Washington, DC*

REFERENCES :

1 http://www.nano.gov/omb_nifty50.htm

2 <http://www.drugandmarket.com/9072>

3 Source : <http://www.chem.agilent.com/scripts/generic.asp?page=534&indcol=Y&prodcol=Y>

4 Agilent Technologies est une externalisation de HP (en 1999). C'est aujourd'hui un des leaders mondiaux pour le développement de technologies dans le domaine des communications et des sciences du vivant. www.agilent.com

Contact : Peter Barthmaier, peter_barthmaier@agilent.com

5 ORNL, Chemical Sciences Division : <http://www.ornl.gov/csd/>

6 <http://www.utk.edu/>

7 Source : http://www.ornl.gov/ORNReview/v34_2_01/shrinking.htm

8 <http://www.acs.ohio-state.edu> contact : Terry Conlisk, conlisk.1@osu.edu

9 Source : Smalltimes, http://www.smalltimes.com/document_display.cfm?document_id=3843

10 <http://www.princeton.edu/> Contact : Han Cao, han@Princeton.EDU

11 Source : Nature Materials, <http://www.nature.com/cgi-taf/gateway.taf?g=3&file=>

materials.nanozone/news/articles/m021024-4.html
 12 <http://www.uark.edu/> Contact : Peixuan Guo, guop@purdue.edu
 13 Source : Nanotech Alert (Technical Insight Alert), 14 février 2003
 14 Source : <http://www.ks.uiuc.edu/Research/f1atpase/>
 Contact : Ilya Balabin, du Beckman Institute for Advanced Science and Technology, Ilya@ks.uiuc.edu
 15 Source : Nanotech Alert (Technical Insight Alert), 21 février 2003
<http://news.uns.purdue.edu/UNS/html4ever/030204.Guo.ATP.html>
 Contact : Peixuan Guo, guop@purdue.edu
 16 <http://www.beckman.uiuc.edu/>
 17 <http://www.ncsa.uiuc.edu/>
 18 Source : *Ion Channel based biosensors : Ionic transport in carbon nanotubes*, Technical Proceedings of the 2003 Nanotechnology Conference, **Vol. 1**, p. 158
 Contact : Sony Joseph, sjoseph2@uiuc.edu
 19 <http://www.nyu.edu/> Contact : Nadrian Seeman, ned.seeman@nyu.edu
 20 Sources : *DNA Nanotechnology*, Materials Today, Janvier 2003, p. 24
 DNA in a material world, *Nature*, **421**, p. 427
 21 <http://www.purdue.edu/> Contact : Jillian Buriak, buriak@purdue.edu
 22 Source : High-Tech Materials Alert (Technical Insight Alert), 3 janvier 2003-03-23
<http://hamers.chem.wisc.edu/>
 24 Sources : <http://pubs.acs.org/cen/topstory/8048/print/8048notw6.html>
Nature Materials **1**, 253-257 (December 2002)
 Contact : Robert Hammer, rjhamers@facstaff.wisc.edu
 25 <http://www.chem.ucdavis.edu>

26 Source : *Positioning protein molecules on surfaces : A nanoengineering approach to supramolecular chemistry*, PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences), **vol. 99**, no. 8, 5165. Contact : Gang-yu Liu, liu@chem.ucdavis.edu
 27 L'Institute for Soldier Nanotechnologies (ISN) a été créé en mars 2002 par l'armée américaine pour développer des équipements destinés à la sécurité des soldats. Il est hébergé au MIT, à qui l'armée a accordé \$50 millions.
 Site web de l'ISN : <http://web.mit.edu/isn/>
 28 Source : Technology Review, **vol 105**, n°8 (octobre 2002)
 29 <http://www.rpi.edu/>
 30 Source : <http://www.technologyreview.com/articles/upstream1102.asp?p=0>
 31 Quantum Dot Corp. a été fondée en Octobre 1998, à partir de la technologie développée et brevetée à UC Berkeley (Paul Alivisatos) et au MIT (Moungi Bawendi) www.qdots.com Contact : Andy Watson, arwatson@qdots.com
 32 Sources : Technical Insight Alert, High-Tech Materials Alert, 18 Octobre 2002
<http://www.buffalo.edu/news/fast-execute.cgi/article-page.html?article=58760009&hilitte=magnetic%20nanoparticles>
 Contact : Paras Prasad, pnprasad@acsu.buffalo.edu
 33 Le Center for Biological and Environmental Nanotechnology (CBEN, à Rice University) est un des six centres NSEC (Nanoscale Science and Engineering Centers) créés par la NSF. <http://www.ruf.rice.edu/~cben/>
 34 <http://www.epa.gov/>
 35 Sources : Smalltimes, January/February, Vol. 3, No.1
 Lettres des Matériaux 121 et 126

Caliper Technologies Corp

Caliper Technologies Corp. conçoit, fabrique et commercialise des systèmes intégrés à composante microfluidique, du type "lab-on-a-chip", pour le marché pharmaceutique, agricole ou chimique.

La technologie 'lab-on-a-chip' permet de reproduire les protocoles d'un laboratoire d'analyse à l'échelle d'un circuit intégré. Celui-ci contient un réseau de canaux microscopiques, demain nanoscopiques, à travers lesquels des solutions sont mis en mouvement pour créer un mélange, produire une réaction, une séparation ou réaliser un dosage.

Les puces microfluidiques sont fabriquées par des procédés similaires à ceux de l'industrie des circuits intégrés. Le mouvement des fluides dans les canaux est contrôlé par un effet de la pression et/ou celui d'une différence de potentiel électrique. Contrairement aux conditions à l'échelle macroscopique, la dispersion des fluides est limitée et fortement prévisible. Ce contrôle précis permet des fonctionnalités originales telles que la manipulation de cellules ou de microbilles dans des canaux microfluidiques.

L'industrie pharmaceutique qui a un besoin urgent d'améliorer l'efficacité et la vitesse de ses procédés, et de réduire ses coûts, est la première intéressée. Ainsi, l'instrument nommé Caliper 250 permet le dosage d'enzymes ou de protéines en séparant des éléments en série sur un flux continu. Sur une même puce, Caliper 250 peut traiter jusqu'à 12 échantillons en parallèle.

Christine Peponnet a participé au développement chez Caliper d'un système basé sur l'amplification en chaîne par polymérisation (PCR : Polymerase Chain Reaction) : à partir d'un

échantillon complexe et même présent seulement en faible quantité, cette technique permet d'obtenir rapidement une quantité importante et exploitable d'un segment précis d'ADN (par exemple un segment d'ADN modifié dans une maladie).

Ce système microfluidique est capable d'effectuer des milliers de réactions PCR sur des unités de volume de l'ordre de 2 nanolitres. Le système intègre la préparation des réactifs, la PCR et la détection en ligne sur une seule puce. De plus, ce système réduit considérablement la quantité de réactifs utilisée et augmente la flexibilité de la manipulation permettant de changer les réactifs ou les échantillons à chaque expérience.

L'assemblage des réactifs améliore la reproductibilité de la réaction puisque chaque échantillon est traité de la même manière. Les échantillons sont introduits par un capillaire sur la puce, les réactifs PCR sont ajoutés et le mélange résultant est séparé en 8 canaux où l'on injecte différentes "amorces". Chaque réaction contient 40 copies de l'ADN humain, un nombre remarquablement faible. La durée de la réaction PCR est de 9 minutes sur la puce contre 60 minutes avec les méthodes traditionnelles.

La microfluidique met en évidence les avantages obtenus en intégrant et automatisant les multiples étapes d'une réaction telle que la PCR sur une seule puce.

Pour plus d'information sur Caliper et ses produits, vous pouvez consulter <http://www.calipertech.com>

*Christine Peponnet, Caliper,
et Ludovic Verger, MS&T*

Nanofair, ici ou là

La grande agitation autour des nanosciences, aux Etats-Unis comme dans le reste du monde, s'accompagne d'une multiplication des séminaires, congrès et autres salons commerciaux autour du mot magique "nano". Une brève analyse de la presse scientifique, papier ou virtuelle, montre la tenue de plusieurs dizaines de réunions sur le territoire américain d'ici la fin de l'été et cela sans compter les symposia nano durant les conférences plus traditionnelles. Il est peut être utile de détailler ce phénomène, d'en comprendre la logique et d'en tirer quelques leçons.

Un premier élément dans la genèse de cette effervescence provient de la nature intrinsèquement multidisciplinaire des nanosciences. Il faut rencontrer l'autre, lui expliquer en termes acceptables ce que l'on fait, entendre/comprendre ses réactions, rechercher les complémentarités et y travailler. Rencontrer l'autre signifie, d'abord, sortir de sa communauté et aller vers l'autre sans que celui-ci soit forcément clairement identifié tant en termes d'identité scientifique que d'affinité personnelle. Cela est certainement le point le plus positif car indispensable à un réel développement des nanosciences.

En deuxième lieu, on ne peut que rappeler qu'aux Etats-Unis, la recherche publique est d'abord une course aux "proposals", contrats et appels d'offre. La nature très peu hiérarchisée de la recherche universitaire conduit tout chercheur, à peine senior, à courir après les financements et, pour être gagnant dans cette course, il faut être connu. Connus par la qualité de sa recherche, ses publications et peut-être, ici plus qu'ailleurs, par ses capacités à valoriser en termes de brevets ou création de start up. Connus d'un plus grand nombre car les instances de financement de la recherche sont nombreuses pour le public, au niveau fédéral et ses agences de recherches, au niveau des états et des régions, pour le privé, dans le monde industriel ou celui des fondations.

Pour être connu et apprécié, il faut aussi être vu et entendu lors de réunions publiques. En partant de quelques têtes d'affiche et/ou d'un thème porteur, il devient facile de regrouper quelques centaines de chercheurs à qui l'on offre un podium. D'une fonction purement scientifique, ces réunions prennent de plus en plus un tour médiatique quand il n'est pas commercial. On observe l'apparition d'un grand nombre d'officines, organisatrices de réunions, aux frais d'inscription de plus en

plus élevés : on peut ainsi amplement dédommager les conférenciers invités, améliorer l'attractivité de la réunion, rassembler le plus grand nombre et augmenter la rentabilité de l'événement.

A titre anecdotique, on peut rappeler l'extrême médiatisation des nanosciences de la littérature de gare (cf *Prey* cité plus haut pour les nanobiotechnologies) à la publicité à la télévision pour un produit cosmétique mettant en scène un couple bien stéréotypé : une jeune femme, jeune, belle et dynamique, en face d'un jeune homme, scientifique à lunettes, un peu hurluberlu et professeur de nanotechnologie. Cette médiatisation n'est pas complètement reniée par le milieu scientifique qui y voit un nouveau mode de vulgarisation et de reconnaissance de ce domaine par la société.

D'une situation d'un apparent "win-win", ne peut-on pas se poser néanmoins la question du sort de la science dans cette foire permanente ? A l'image du capitalisme sauvage, ne voit-on pointer une science sauvage ? Une science où le vainqueur serait celui que l'on voit le plus, celui qui saurait le mieux communiquer, celui qui saurait le mieux vendre.

Pourtant, comme pour le capitalisme sauvage, la science a ses lois du marché et, encore pour aujourd'hui, la qualité de la recherche est la condition sine qua none d'une validation par la communauté scientifique. En deuxième ressort, la valorisation est un facteur important dans cette évaluation. Qu'elle soit à titre personnel, sous la forme de dépôt de brevets ou de création de start up, ou directement dirigé vers la recherche industrielle, la valorisation se juge à un niveau économique ou financier, avec un critère incontournable, la réalité commerciale.

De ce foisonnement, on voit sortir quelques grandes "success-stories" pour ceux qui ont su se plier aux règles du genre. Dans ces cas, la réussite est efficace car en totale symbiose avec le monde socio-économique. Mais que dire de la recherche de bonne qualité scientifique qui n'a pas su se présenter sous les bons atours. Elle passe sans doute aux pertes et profits d'une société pour laquelle, globalement, le bilan est très positif.

Serge Hagège

ÉTATS-UNIS

SCIENCES PHYSIQUES

NANOSCIENCE, MICROÉLECTRONIQUE,
MATÉRIAU

N°04, JUIN 2003

Pour vous **abonner gratuitement** à la lettre *ÉTATS-UNIS SCIENCES PHYSIQUES* et être informé en priorité de la disponibilité des prochains numéros, il suffit d'envoyer un courrier électronique à l'adresse:

subscribe.physiques.usa@adit.fr

Vous recevrez en retour une confirmation d'abonnement.

Directeur de la publication :
Christine BENARD

Rédacteurs en chef :
Serge HAGEGE
Christophe LEROUGE

Rédacteurs :
Céline FARVACQUE
Jean-Philippe SCHWEITZER

Mise en page et Publication :
Ludovic VERGER
Jean-Philippe SCHWEITZER

A collaboré à ce numéro :
Christine PEPPONET

ÉTATS-UNIS SCIENCES PHYSIQUES est une publication mensuelle (dossier hors série trimestriel) de la Mission Scientifique et Technologique de l'Ambassade de France aux États-Unis, dont le site internet est :

<http://france-science.org>

Vous y trouverez un archivage des anciens numéros de la lettre et découvrirez aussi les autres publications de la Mission Scientifique:

- ÉTATS-UNIS MICROÉLECTRONIQUE/MATÉRIAU (ARCHIVES PRÉCÉDANT LA FUSION)
- ÉTATS-UNIS ESPACE
- ÉTATS-UNIS ENVIRONNEMENT

Les Autres Publications de la Mission Scientifique

Vous pouvez également lire les dossiers et les périodiques suivants en vous adressant à l'ADIT (27bis quai Anatole France 75007 Paris - Monsieur Jérôme Gougeon - jg@adit.fr) ou à la Mission Scientifique de San Francisco (science@consulfrance-sanfrancisco.fr):

MICROÉLECTRONIQUE - TECHNOLOGIES DE L'INFORMATION

- Microsystèmes en France: Un regard américain
- Un aperçu de l'Économie de la Baie de San Francisco
- La microélectronique du futur aux USA
- Microsystèmes aux USA
- La santé sur internet
- La présence française dans les technologies de l'information autour de la baie de San Francisco et dans la Silicon Valley
- Biopuces : Présentation des principaux acteurs aux États-Unis
- Tendances technologiques : Les derniers investissements en capital-risque
- Électronique embarquée dans l'automobile

INNOVATION, TRANSFERT DE TECHNOLOGIES, UNIVERSITÉS

- Coopération Universitaire entre la France et les USA : l'exemple de Stanford.
- La Californie Pôle Scientifique et Technologique de l'Ouest.
- *Office of Technology Licensing* UC Berkeley, Stanford University.
- *UCSD CONNECT®*, un incubateur «sans murs».
- Relations Industrie/Université: l'exemple de l'Université de Californie.
- Le Système Universitaire Californien : fiches techniques.

GENIE GÉNÉTIQUE, BIOMÉDECINE, ENVIRONNEMENT

- Le Fonds France-Berkeley
- L'Astrobiologie aux États-Unis
- Post-Genomics: A French-American Dialogue
- La Santé sur Internet
- L'université de Californie et l'industrie de biotechnologie
- L'industrie des biotechnologies dans le secteur des Neurosciences

MATÉRIAU, NANOTECHNOLOGIE

- L'industrie lourde américaine à l'assaut du Business to Business.
- Les Nanotechnologies aux États-Unis

AUTRES

- (<http://www.cnrs.fr/DRI/Washington/Actualite/FTP/Index.html>)
- Présence Française en science et en ingénierie aux États-Unis
 - L'activité de recherche et de développement dans les universités américaines
 - Interactions entre la France et les États-Unis en science et ingénierie
 - L'évaluation des projets scientifiques au sein de la "National Science Foundation" américaine