

20

BIOMOLÉCULES : STRUCTURE ET MÉCANISMES D'ACTION

Jean-Claude BELOEIL

Président

Christian Auclair

Michel Barreau

Patrick Barth

Jean-Marie Beau

Isabelle Canet

Gérard Deleris

Otto Dideberg

Gisèle Franck

Pierre Girard

Delphine Joseph-Prim

Céline Landon

Solange Lavielle

Luc Lebeau

Jacqueline Mahuteau

Bernard Maigret

Christian Marazano

Michelle Prudhomme

Marius Reglier

Nathalie Saint

Alain van Dorsselaer

Domaines de compétence :

On peut diviser les domaines de compétence de la section 20 en quatre grande parties :

- biologie structurale ;
- chimie Bioorganique et Bioinorganique ;
- chimie de Synthèse ;
- vectorisation – Biomatériaux.

Les caractéristiques principales qui regroupent les recherches effectuées par les laboratoires de la section 20 et qui font sa spécificité sont le rapport avec le médicament et la maîtrise des méthodes physiques structurales. Rapport qui rapproche le chimiste de synthèse dont il constitue l'objectif, du structuraliste qui étudie son interaction avec une bio molécule, du chimiste bioorganicien ou bio inorganicien qui s'intéressera lui à la chimie de la biomolécule (protéine, ADN, etc.), ou du spécialiste en vectorisation qui s'intéressera à son acheminement jusqu'à son site d'action. Selon l'optique que l'on prend, on s'aperçoit que la même discipline comporte le mot Biologie où le mot Chimie dans sa définition. La Biologie Structurale, définition passée dans le langage scientifique courant, correspond en fait à de la Chimie Structurale appliquée aux biomolécules. La prédominance très large du mot Chimie se justifie pleinement par l'ancrage fort de la section dans le Département des

Sciences Chimiques, l'apparition fréquente du mot Biologie la situe bien à l'interface avec cette discipline.

1 – BILAN – CONJONCTURE

La section 20 en chiffres :

- Chercheurs :
 - 393 chercheurs CNRS,
 - 370 chercheurs sont gérés par le département SC, 23 par le département SDV,
 - 59 chercheurs sont affectés dans des laboratoires SDV, dont 23 sont gérés par SDV,
 - 42 chercheurs de la section 16 et 11 chercheurs de la section 21 sont affectés dans des laboratoires de la section 20,
 - 278 chercheurs sont affectés dans une UMR, 72 sont affectés dans une UPR,
 - unités relevant de la section 20 : 2 UPR, 34 UMR et 3 FRE.
- ITA : 316.

1.1 STRUCTURE ET DYNAMIQUE DES BIOMOLÉCULES

L'étude de la structure et de la dynamique des biomolécules est évoquée, actuellement, sous le terme un peu « fourre-tout » de Biologie Structurale, en opposition à une Biologie Moléculaire qui s'intéresse peu à la structure des biomolécules. Si le rapport de conjoncture de 1996 faisait état d'un développement sans précédent des méthodes de détermination de structure tridimensionnelle, on peut désormais pondérer cette affirmation. Pour étayer le propos qui doit nous amener à tenter d'envisager ce que sera le futur de

la Biologie Structurale, il est intéressant de se pencher sur le passé et sur les prévisions qui étaient faites alors. Dans les années 80, on prévoyait bien que le temps d'obtention des données allait décroître très rapidement, on pensait que leur traitement serait le goulet d'étranglement, il fallait alors des semaines pour traiter une structure à partir de données cristallographiques. La durée du traitement est actuellement de quelques heures à quelques jours. De même, dans le cas de la RMN, les prévisions de l'époque considéraient comme exclu de dépasser des tailles moléculaires de l'ordre de 10KD. La PDB (Protéine Data Bank) contient actuellement des structures dépassant les 30KD. La spectrométrie de masse était considérée comme une technique aboutie, plutôt réservée aux petites molécules, on sait ce qui en est advenu dans le cadre de la protéomique ! En matière de méthodes physiques, l'évolution est si rapide que la prédiction, même à court terme est un art très difficile. Si, il y a encore quelques années, le laboratoire de Biologie moléculaire et le laboratoire de techniques structurales collaboraient étroitement, tout en restant nettement séparés, la tendance forte actuelle est à la réunion des deux. Il ne suffit plus de maîtriser la méthode physique, il faut être capable de produire la macromolécule biologique, mais surtout de faire le choix du sujet d'étude. Les structuralistes doivent maîtriser également la modification des molécules produites (marquage isotopique, introduction d'acides aminés sélénés dans le cas des protéines). On sent nettement une mise en retrait de la technique physique, au profit de la Biologie Moléculaire elle-même. Une autre tendance forte est la constitution, à l'échelle mondiale de grands centres de biologie structurale (sur)équipés pour faire de la structure en série, ce qui conforte ce qui vient d'être dit ci-dessus, sur le caractère abouti, en fin de développement des méthodes physiques. Un tel centre n'existe pas en France. Est-il souhaitable de se lancer dans l'aventure ? Même si l'aspect routine peut choquer certains, la création de ces centres doit générer une recherche concernant l'amélioration de la méthodologie, mais surtout, on peut penser que les pays disposant de ces centres vont acquérir

un savoir faire qui leur permettra d'aborder les problèmes beaucoup plus complexes de manière plus efficace. En matière de protéomique, le productivisme (nombre de structures élucidées) est certainement un mal nécessaire, à condition d'être associé à de la recherche fondamentale de pointe ! La motivation principale de ces rassemblements de moyens est l'idée qu'il existe une relation entre la structure et la fonction d'une protéine. Cette tendance est à mettre en parallèle avec le développement des techniques de chimie combinatoire et de screening à grande échelle en pharmacologie. Cela veut dire que les structures « faciles » seront toutes rapidement déterminées. Facile voulant dire : taille accessible, solubilité, non-agrégation ou cristallisation aisée. Les grands problèmes auxquels on s'attaque actuellement sont la taille des molécules étudiées, la première structure de ribosome a été publiée durant l'été 2000, et l'accès aux molécules membranaires qui constituent la grande majorité des protéines biologiquement importantes. Finalement, on assiste à une nouvelle « structuration » de la Biologie Structurale, celle-ci s'articule autour des nouvelles disciplines en « ome » : génome, post-génome, protéome, métabolome, physiome ! Le développement très récent de « l'imagerie du petit animal », directement liée à la production d'animaux transgéniques, nous amène à inclure l'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) et la Spectroscopie de Résonance Magnétique (SRM) dans la Biologie Structurale, bien que le but dans ce cas ne soit pas au sens strict, la structure des molécules, mais la structuration des tissus vivants. On assiste d'ailleurs à une évolution générale des techniques spectrales vers l'imagerie, ceci concerne la RMN bien sûr, mais aussi les spectroscopies optiques et vibrationnelles et même la spectrométrie de masse ! Une autre tendance générale qui va dans le même sens que l'émergence des techniques d'imagerie est la volonté d'étudier les biomolécules dans leur milieu naturel ; les premières tentatives d'étude structurale de protéines au sein même de la cellule ont été réalisées.

Radiocristallographie

Pour situer l'importance de la radiocristallographie, on peut indiquer que sur environ 10000 structures que contenait la PDB en 1999, 80 % de celles-ci avaient été obtenues par cette technique. Les avantages principaux de la radiocristallographie comparée aux autres techniques sont d'une part la précision de l'information tridimensionnelle obtenue et d'autre part l'accès à des masses moléculaires qui excèdent désormais $0,5 \times 10^3$ Kda. Au cours de la dernière décennie, des changements importants sont intervenus dans la technologie propre à la radiocristallographie (sources de rayonnement synchrotron, détecteurs CCD, algorithmes puissants de résolution du problème des phases, construction automatique de modèles moléculaires, etc.). Cette même période a vu les techniques de cristallisation, point critique extrême de la méthode, passer d'un stade empirique, à celui d'une science à part entière, la cristallogénèse. C'est dans ce domaine que les plus gros progrès restent à faire. Toutes les autres étapes peuvent être encore améliorées, mais plus faiblement que par le passé. On approche également d'une limite dans les objets étudiés (ribosomes bactériens et virus). Les seules niches clairement identifiables, où des développements sont encore nécessaires d'un point de vue méthodologique, sont les protéines membranaires (20 % du génome bactérien) et les complexes fonctionnels multi-protéines.

Cryomicroscopie électronique

La microscopie électronique est plus connue pour ses résultats au niveau cellulaire, mais de nombreux travaux se développent en vue de l'obtention de structures atomiques de « gros » édifices moléculaires (ribosomes, virus, etc.). La basse température est nécessaire pour plusieurs raisons, tout d'abord limiter la destruction de l'échantillon par le faisceau très intense, ensuite maintenir la molécule dans un environnement aqueux vitreux. On en est actuellement à l'utilisation de microscopes

équipés de canons à émission de champ où l'échantillon est refroidi à 4,2°K. Les domaines d'application de cette technique sont : la cristallographie de cristaux bidimensionnels, l'étude de complexes macromoléculaires isolés (complexes multiprotéiques ou nucléoprotéiques). Des progrès sont en cours en ce qui concerne les structures non-cristallines.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Si comme dans le cas de la radiocristallographie, on se réfère au contenu de la PDB en 1999, la RMN représentait 15 % des structures, sachant que celles-ci correspondaient à des tailles moléculaires de moins de 30Kda. La principale qualité de la RMN ne se situe pas dans la détermination de la structure proprement dite, bien qu'elle y soit indispensable lorsque la cristallisation est impossible, mais plutôt dans les études de dynamique moléculaire, dans l'interaction entre les molécules, domaine où la RMN est la seule à être réellement efficace. L'évolution de la RMN a été liée à deux domaines, l'obtention de champs magnétiques élevés et l'évolution de la manipulation des spins par des séquences d'impulsions. Il ne faut pas oublier, bien sûr, comme dans le cas des autres techniques, l'informatique, qui a atteint désormais un tel degré d'efficacité qu'elle est transparente. La nature asymptotique de l'évolution de la RMN sur ces 10 dernières années est peut-être encore plus caractéristique que dans le cas de la radiocristallographie. La fréquence de résonance du proton ^1H , directement liée à la puissance des aimants supraconducteurs est passée de 500 MHz à 800 MHz. On est loin de l'évolution spectaculaire en termes de résolution et de sensibilité obtenue lorsque l'on est passé précédemment de 100 à 500 MHz ! La phase suivante, en cours (900 MHz), nécessite des investissements technologiques très importants et la gestion d'une infrastructure très lourde. Ensuite, pour dépasser le gigahertz, un changement de technologie du supra-conducteur est nécessaire, les programmes d'études n'en sont actuellement

qu'à leur phase de démarrage. Toutefois, si la nécessité d'un « hyper-champ » est indiscutable pour augmenter la résolution des spectres, la plupart du temps, le paramètre à améliorer est la sensibilité. Dans ce cas, des techniques moins lourdes et moins onéreuses sont apparues. L'utilisation de sondes de mesure à la température de l'hélium liquide (cryosondes) a permis un gain de sensibilité équivalent au passage de 500 à 900 MHz, pour un coût 30 fois moindre ! L'apparition de la RMN 2D (deux dimensions fréquentielles) a révolutionné l'accès aux structures tridimensionnelles. L'accès à des dimensionalités supérieures (3D, 4D) n'a été qu'un prolongement logique de celle-ci. On a désormais l'impression que dans le domaine de l'expérimentation « tout est bouclé ». Il faut toutefois être prudent, car il y a quelques années, l'apparition presque accidentelle de la technique TROSY qui permet, moyennant l'utilisation de très hauts champs, l'accès à des tailles de molécules bien supérieures, n'était absolument pas prévisible. Notre propos s'est limité, jusqu'à présent à la RMN en solution. Le domaine le plus dynamique actuellement est la RMN du solide, technique qui est restée pendant longtemps très séparée de la RMN haute résolution des solutions, mais qui s'en rapproche actuellement, au point que les appareils deviennent communs.

IRM et SRM des milieux vivants (imagerie du petit animal)

Les sigles IRM et SRM sont réservés, par convention, à l'Imagerie par Résonance Magnétique et à la Spectroscopie (localisée) par Résonance Magnétique appliquée aux êtres vivants. Ces techniques se situent au niveau du « métabolome » et du « physiome », partant de la constatation que si l'on identifie de nouvelles protéines, il est impératif d'en connaître la fonction ! Ce sont des techniques dérivées de la RMN décrite ci-dessus. Il peut paraître hors propos de parler de ces techniques très « biologiques » dans un texte concernant une section de chimie. En fait, par tradition, la RMN est restée pendant longtemps « la chasse

gardée » des chimistes, c'est pourquoi la RMN structurale est très associée à la chimie, mais c'est également pourquoi la RMN appliquée aux êtres vivants est également un domaine où l'on trouve une forte proportion de chimistes. L'avantage majeur de ces techniques est clairement leur aspect atraumatique et non-invasif. Elles donnent accès à la structure interne des êtres vivants, aux propriétés de diffusion, à l'identification et au suivi de l'évolution des métabolites. C'est là que l'on rejoint l'aspect « biomolécules ». Elles interviennent au niveau de l'étude *in vivo* de l'action et du devenir de molécules actives (médicaments). Le rapprochement avec la chimie devient plus fort encore avec l'apparition de « produits de contraste intelligents ». Nous n'en sommes qu'aux balbutiements de cette technique, mais elle suscite de grands espoirs.

Spectrométrie de masse

La spectrométrie de masse est impliquée dans de nombreux domaines de la Chimie et son champ d'application va croissant grâce aux avancées instrumentales et théoriques qu'elle connaît depuis quelques années. La qualité première de la spectrométrie de masse est qu'elle utilise des quantités infimes de matière. Elle tient toujours une place de choix en Chimie organique où elle s'est parfaitement adaptée aux analyses à haut débit (Chimie combinatoire et Chimiothèques), sous la forme d'appareils automatisés. La spectrométrie de masse, par sa sensibilité intervient également dans le développement de la chimie environnementale. Mais c'est sans conteste son implication en Biologie qui a suscité, dans ces 10 dernières années, une explosion d'applications spectaculaires : depuis l'étude structurale de macromolécules isolées (modifications post-traductionnelles, complexes macromoléculaires non-covalents, oligosaccharides, polynuléotides, etc.) jusqu'aux études menées en post-génomique (protéome notamment). La Spectrométrie de Masse s'affirme désormais comme un des éléments essentiels des études menées à l'interface de la Chimie et de la Biologie. On assiste, comme pour la

radiocristallographie et la RMN à une montée en puissance de la Biologie Moléculaire au sein même des laboratoires de spectrométrie de masse.

Spectroscopies optiques

Comme dans le cas des autres techniques décrites ci-dessus, on assiste en spectroscopie optique, à une structuration de l'information obtenue conduisant à l'obtention d'images 2D ou 3D pouvant contenir de l'information chimique (nature et concentration des molécules présentes). L'extrême sensibilité de ces techniques permet de réaliser des images cellulaires et subcellulaires, soit par fluorescence naturelle, soit en utilisant des molécules exogènes. Là aussi la spectroscopie ne se limite pas à la localisation des molécules, mais apporte également une information sur leur état. De nouvelles méthodes ou des méthodes jusque là difficiles à mettre en œuvre (Fluorescence à deux photons, corrélation de fluorescence, etc.) se développent grâce à des progrès technologiques pour l'étude notamment de système biologique *in situ*.

Le dichroïsme circulaire connaît un renouveau important lié la disponibilité d'un grand nombre de protéines. Même si l'information structurale qu'il fournit est moins précise que celle apportée par la cristallographie ou la RMN, sa rapidité de mise en œuvre, le peu de matériel qu'il nécessite, l'absence de limitation de taille des protéines étudiées lui a permis de se développer. Les programmes d'analyse structurale devenant à la fois plus accessible et plus fiable, son utilisation pour les protéines devrait continuer à croître. En même temps son utilisation pour de nouvelles classes de molécules, polysaccharides et dérivées ainsi que certaines molécules issues de la chimie supramoléculaire se manifeste.

Spectroscopies vibrationnelles

Grâce à des développements techniques récents, qui ont amélioré leur sensibilité, les spectroscopies vibrationnelles ont connu un

renouveau important. Des méthodes nouvelles sont apparues pour étudier, entre autres, les systèmes biochimiques.

Il est ainsi possible actuellement de doser un grand nombre de constituants sériques sur des micro-prélèvements sanguins, d'effectuer des classifications sur des spectres vibrationnels qui permettent la distinction entre tissus sains ou pathologiques ou le phénotypage de micro-organismes. Par réflexion infrarouge polarisée, l'analyse de monocouches permet d'obtenir des informations sur la conformation et les interactions de biomolécules situées à l'interface.

La spectroscopie infrarouge résolue dans le temps, qui peut atteindre une résolution de l'ordre de la nanoseconde, permet de caractériser des espèces moléculaires transitoires, à condition que le phénomène soit reproductible. Le dichroïsme circulaire vibrationnel, technique proche dans son principe du dichroïsme circulaire dans l'UV, est plus performant que celui-ci, en particulier pour sa sensibilité aux conformations moléculaires, cette technique d'avenir n'est actuellement développée qu'aux USA ou au Canada.

Modélisation moléculaire

Avec les progrès de la génomique et de la protéomique, la modélisation moléculaire doit traiter de systèmes moléculaires de plus en plus complexes, constitués en particuliers d'assemblages entre macromolécules, voir de « machines » moléculaires. Les programmes de modélisation permettant de simuler la structure de tels ensembles moléculaires, les interactions entre les macromolécules qui les constituent, et les réactions chimiques qui s'y produisent, doivent désormais prendre en compte l'assemblage de systèmes moléculaires constitués individuellement de dizaines de milliers d'atomes. Il est clair que la plupart des programmes de simulation actuels ne sont pas adaptés à traiter de telles complexités. Néanmoins, les progrès de l'informatique, aussi bien du hardware que du software, permettent d'envisager l'adaptation de la modélisation aux

« nanostructures », à la condition de faire évoluer les outils existants en utilisant les nouvelles technologies de programmation parallèles : il s'agit de « découper » la complexité d'un système en sous-ensembles de complexité moindre qui sont traités en parallèle sur un ensemble de processeurs travaillant simultanément.

1.2 RÉACTIVITÉ ET FONCTION DES BIOMOLÉCULES, CHIMIE BIOORGANIQUE ET BIOINORGANIQUE

L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et l'élaboration de nouveaux concepts pharmacologiques sont manifestement au cœur des métiers exercés par les laboratoires de la section 20 et devraient constituer un des axes majeurs des activités de recherche de ces laboratoires dans les prochaines années.

Cet axe bénéficie d'une conjoncture extrêmement favorable liée entre autres aux énormes progrès des sciences biologiques (génomique, protéomique), à l'émergence de nouvelles technologies (combinatoire, informatique, nanotechnologies) et d'un développement instrumental exceptionnel (RMN haut champ, synchrotrons, spectrométrie de masse, imagerie, etc.).

Les objectifs ainsi définis soulèvent une question évidente : peut-on être chimiste bio-organicien et s'arrêter au mécanisme d'action sans considérer l'intégration des objets étudiés dans un système et donc leur(s) fonction(s) ? Inversement peut-on analyser une fonction sans pour cela rechercher à définir le mécanisme d'action de chacune des entités impliquées ? Il est maintenant acquis et indiscutable que les processus biologiques mettent en jeu des réactions chimiques qui dépendent de la structure et des interactions entre les différents partenaires. Les laboratoires de la section 20 ne peuvent faire du moléculaire sans intégrer leurs résultats et leurs réflexions dans un système organisé, ils s'attribuent désormais l'analyse

des processus biologiques dans leur globalité. La question posée maintenant est celle de la pertinence du contexte dans lequel doivent être mises en œuvre ces recherches : doivent-elles être effectuées dans un même laboratoire avec des chercheurs de formation initiale différente ou doit-on conserver à chacun sa spécificité et favoriser les collaborations entre les disciplines ? Dans le souci d'efficacité actuel, il faudrait éviter la solution du chimiste bio-organicien tentant avec sa double formation de résoudre seul un problème, pour éviter « l'écueil » de collaborations délicates.

Il faut de plus constater que le contour du métier de chimiste bio-organicien a évolué très rapidement ces dernières années pour des raisons pratiques (techniques banalisées) mais aussi très certainement par le « choix imposé » des sujets de recherches. Un sujet de recherches n'est plus seulement une source de spéculations intellectuelles à valider mais il est devenu maintenant pour tous, chimistes bio-organiciens, biochimistes et biologistes, une cible de valorisation intellectuelle et/ou financière, à court terme. Le « choix » de la cible pertinente, (riche en retombées thérapeutiques, phytosanitaires, diagnostic, etc.), qui très souvent s'apparente plus à un choix de fonction(s) à moduler, devient en fait crucial pour tous les acteurs, quelle que soit leur formation. Cette évolution dans les choix de cible consiste de plus en plus à déterminer les orientations des recherches, on pourrait se poser la question de savoir si le choix de la cible « rentable » n'est pas trop prégnant !

1.3 CONTRÔLE DES BIOMOLÉCULES, MÉDICAMENT, PHYTOSANITAIRE

L'un des buts majeurs des chercheurs de la section 20 est la mise au point de nouvelles molécules capables de contrôler une fonction biologique donnée. Ce domaine est par essence celui du chimiste de synthèse qui évolue désormais entre un certain renouveau des produits naturels et la forte émergence des techniques de chimie combinatoire.

La chimie de synthèse à l'interface avec la biologie

Les progrès des connaissances en biologie ont toujours, par nature, influencé les orientations des recherches en chimie de synthèse. L'accélération impressionnante, et très récente, de l'acquisition des connaissances des mécanismes du vivant au niveau moléculaire, crée cependant pour les chimistes une situation vraiment nouvelle. Cette « nouvelle donne » est, de façon contradictoire, souvent ressentie comme oppressive, voire stérilisante par certains chimistes. Il faut au contraire qu'ils puissent mesurer la richesse des opportunités nouvelles qui sont ainsi offertes.

Les opportunités ainsi créées pour le renouvellement des thématiques abordées par la chimie ne sont donc pas toujours appréhendées par l'ensemble de la communauté au niveau où elles devraient l'être. Il y a ainsi un effort de sensibilisation à réaliser, qui se traduit aussi par des besoins de formation des chimistes en biologie. Aborder la synthèse d'une molécule parce que sa structure est complexe, voire élégante, aboutit aussi, lorsque la synthèse est bien faite, à un accroissement du savoir faire dont les retombées sont évidentes, comme par exemple dans le domaine du médicament. Pour autant un chimiste qui recherche une « molécule à synthétiser » devrait aujourd'hui plus encore songer à une cible ou un problème biologique qui l'intéresserait avant de choisir.

Dans le même temps les biologistes ne doivent pas considérer la chimie de synthèse comme une science achevée, une technique, mais comme un objet de recherche fondamentale encore aujourd'hui. L'accélération de la découverte et de l'élaboration de nouvelles molécules, de nouveaux médicaments, en liaison avec la mise en évidence de nombreuses nouvelles cibles biologiques, nécessite une maîtrise accrue de la conception et de la synthèse de molécules originales.

Amélioration des procédés

Le temps qui s'écoule entre la découverte d'une molécule naturelle très complexe et sa synthèse totale se réduit considérablement. Le fait qu'il n'y ait plus de molécules qui résistent aux assauts des chimistes laisse à penser que la chimie peut maintenant faire n'importe quoi, ce qui est loin d'être vrai. En chimie de synthèse, le but est « d'arriver le premier ». L'innovation s'en ressent, le développement de nouvelles méthodologies, autrefois monnaie courante, se fait aujourd'hui plus rare. On arrive donc à des synthèses achevées certes, mais peu efficaces, en tout cas souvent sans intérêt pratique. Il y a donc maintenant un effort très important à réaliser pour améliorer les méthodes.

Diversité moléculaire

La multiplication et l'automatisation des tests sont à l'origine d'une demande toujours plus forte de molécules ligands des récepteurs biologiques que ce soit pour la recherche de médicaments ou de nouveaux outils pour étudier les processus biologiques. Cette demande nouvelle a certainement été pour une bonne part à l'origine de l'émergence rapide de la chimie combinatoire. L'entrée en scène de cette nouvelle discipline s'est effectuée parfois de façon peut-être un peu tonitruante, ce qui provoque aujourd'hui un certain scepticisme (on préfère parfois le terme de synthèse parallèle). Les effets d'annonce un peu excessifs ne doivent pas pour autant masquer la réalité, il s'agit d'une « révolution culturelle » qui change bien des choses. En même temps qu'il doit réaliser des synthèses plus efficaces, le chercheur se doit aussi de privilégier les procédés ou les types de molécules qui se prêtent à la production d'un grand nombre de dérivés, si possible de façon automatisée. Au delà de quelques aspects un peu caricaturaux de départ il y a là l'émergence de nouvelles problématiques qui demandent de l'imagination et où l'on peut faire des découvertes originales. On l'a vu avec l'essor de la chimie sur support solide, la création de banques et l'invention de

nombreuses technologies nouvelles associées. Le chimiste doit mieux connaître et avoir plus à l'esprit ces procédés. Si le champ des découvertes à venir grâce à ces nouveaux concepts est certainement plus large qu'on ne peut l'imaginer aujourd'hui, les applications actuelles les plus efficaces concernent surtout l'optimisation des propriétés des molécules par la modification systématique de substituants. S'il y a bien génération de diversité moléculaire, elle reste limitée et parfois plus technique qu'originale. Les métabolites secondaires produits par les végétaux, bactéries, organismes marins, rassemblés sous le thème « produits naturels » nous offre des exemples beaucoup plus originaux de diversité structurale. Les produits naturels constituent une riche source de molécules dont la complexité ne laisse aucun doute sur le fait qu'elles aient été optimisées pour des fonctions bien précises, qui restent encore à élucider et comprendre. S'il y a des récepteurs biologiques « orphelins » nombres de molécules naturelles sont elles aussi orphelines de leurs récepteurs !

La chimie combinatoire

La synthèse sur support solide et la chimie combinatoire ont connu un développement très important au cours des dix dernières années. L'intérêt de ces techniques consiste en la possibilité de générer, à partir de molécules relativement simples une grande diversité structurale dans un temps extrêmement court. Ces méthodes automatisées qui permettent de générer des bibliothèques de plusieurs milliers de molécules se sont bien implantées dans l'industrie pharmaceutique mais sont également à la base de nouvelles approches fondamentales visant notamment à élucider la nature des interactions intermoléculaires et les lois d'organisation des architectures supramoléculaires. La synthèse parallèle a été un développement logique de ces nouveaux concepts avec comme conséquence la mise au point de méthodes d'automatisation, de synthèse et de criblage à haut débit. La possibilité de créer des milliers de molécules originales a déjà bouleversé les

pratiques de nombreux laboratoires s'intéressant au développement de nouveaux composés doués d'activité biologique.

À la différence des démarches traditionnelles fondées sur le criblage de substances naturelles, la nature et la diversité des molécules synthétisées par les approches combinatoires peuvent être totalement contrôlées. Il est dès lors possible d'établir des relations entre structure et activité de ces molécules. Qui plus est, compte tenu du nombre des molécules accessibles, ces méthodes permettent de vérifier de façon exhaustive les topologies et les conformations compatibles permettant l'interaction d'un ligand à une cible particulière. Ce dernier aspect peut être particulièrement riche d'enseignement pour la compréhension des mécanismes contrôlant la sélectivité des interactions qui est le point essentiel de la pharmacologie moléculaire.

1.4 MODÈLES, CATALYSE, VECTORISATION, BIOMATÉRIAUX

Une convergence tend à apparaître dans la conception des vecteurs, au moins oligo- et polymériques et des biomatériaux. Il s'agit dans les deux cas d'optimiser (ou de minimiser) l'interaction entre le vivant (tissus, cellules) et la matière synthétique. On a donc affaire à la transformation de ces entités soit grâce à des agents qui augmentent leur furtivité (souvent des polyéthers) ou au contraire des substrats qui permettent une reconnaissance sélective par un type cellulaire ou tissulaire précis (séquences peptidiques proadhésives notamment). La synthèse de vecteurs destinés à la transfection cellulaire, qu'elle fasse appel à des monomères ou à des oligomères, est toujours d'un grand intérêt.

Même si la microbiologie est essentiellement évaluée par les sections 21 et 23, un nombre non négligeable de chercheurs travaillant dans ce domaine est rattaché à la section 20. L'étude des micro-organismes stimule considérablement les recherches

interdisciplinaires. Une bonne part des applications des microorganismes (biotransformations, source de produits naturels, génomique, protéomique, etc.) constituent des axes de recherche majeurs qui ont déjà été traitées dans les paragraphes précédents. Un aspect original de ce domaine de recherche rejoint les biomatériaux au travers de la compréhension des processus microbiologiques aux interfaces. L'étude des interactions entre les bactéries et les surfaces a ainsi pris une place grandissante ces dernières années. Ces interactions interviennent dans le domaine de la prolifération microbienne (formation de biofilms), de la résistance bactérienne aux antibiotiques et des biomatériaux (élaboration de matériaux peu sensibles au biofouling ou associés à des principes actifs antimicrobiens).

1.5 RAPPORTS AVEC LES AUTRES ORGANISMES DE RECHERCHE

De par leur situation à l'interface de la Chimie et de la Biologie, les laboratoires de la section 20 ont des relations fortes avec l'INSERM, le CEA (Département des Sciences du Vivant) et dans une moindre mesure, l'INRA. Des chercheurs de ces organismes sont accueillis au sein des laboratoires de la section 20, ce qui n'est pas sans poser de problème, comme dans le cas des « chimistes » de l'INSERM qui éprouvent des difficultés à faire reconnaître leurs travaux au sein de leur organisme de rattachement, situation qui a des conséquences sur l'évolution de leur carrière. Une meilleure concertation inter-organismes serait nécessaire.

1.6 FORMATION, ENSEIGNEMENT

Les chercheurs rattachés à la Section 20 se doivent de contribuer à la réflexion de la formation des futurs chercheurs et ceci à

double titre. La première question à poser est d'ordre général : comment organiser la formation en tenant compte des statuts des chercheurs *vs.* enseignants-chercheurs et des UMR ancrées dans un tissu universitaire *vs.* des UPR, en général, exclues de ce tissu ? La deuxième question est plus spécifique d'une commission pluridisciplinaire : comment concevoir une formation d'interface ?

1. Les problèmes posés par les statuts des deux corps de chercheurs et des UMR/UPR apparaissent de plus en plus aigus. Les départs en retraite des enseignants-chercheurs se sont traduits par des embauches importantes ces dernières années dans les UMR, peu de ces jeunes enseignants-chercheurs rejoignent des UPR. La mobilité des chercheurs vers les métiers de l'enseignement a contribué aussi à changer, de manière critique, le ratio chercheurs/enseignants-chercheurs dans les UMR. Les conséquences à prévoir et déjà visibles, sont :

- i) des UPR avec une recherche forte, mais peu d'étudiants,

- ii) des UMR avec peu de chercheurs statutaires, des enseignants-chercheurs surchargés, mais désireux de rester compétitifs en recherche et des étudiants en stage ou en thèse. Une réflexion globale des différents organismes de tutelle est nécessaire à ce stade ;

2. La préparation des masters (formation LMD) qui est en cours dans toutes les universités, devrait être un moment privilégié pour réfléchir à la mise en place d'une réelle formation de futurs chercheurs à l'interface. Deux options se présentent : privilégier une formation forte dans une discipline (chimie, biologie, physique, informatique) avec quelques « crédits d'enseignement » dans une (ou plus) des trois autres disciplines ou former des étudiants à une réelle culture d'interface pluridisciplinaire dès Bac + 4. Cette réflexion sur la formation devrait être pensée et réalisée en tenant compte des enjeux en recherche et des axes pluridisciplinaires (ACI, programme, etc.) que le Ministère et les grands organismes encouragent depuis quelques années.

1.7 LIENS AVEC L'INDUSTRIE, INNOVATIONS, ETC.

La section 20, très impliquée dans le médicament, se trouve au contact de l'industrie pharmaceutique. Ses laboratoires sont à l'origine de la découverte de molécules qui ont conduit à des médicaments de renommée mondiale, démontrant que la recherche publique, fondamentale, peut être à l'origine de développements industriels importants.

La valorisation des découvertes issues de la recherche fondamentale est considérée depuis quelques années comme une nécessité incontournable. Cette évolution a été particulièrement sensible dans les secteurs des sciences à visée thérapeutique. La tendance actuelle semble aller dans le sens de l'identification de la valorisation comme l'aboutissement d'un travail de recherche pouvant se substituer transitoirement aux publications traditionnelles. La valorisation est, à juste titre, d'ailleurs considérée comme un élément d'évaluation très positif. Ceci peut avoir des répercussions importantes au niveau des choix des sujets de recherche, des activités de recherche et du fonctionnement des laboratoires, il faut agir avec discernement. Concernant les choix des thèmes de recherche, il ne faut pas que seuls des sujets potentiellement « valorisables » soient préférentiellement développés dans les laboratoires. La communauté scientifique sait bien que le guidage strict sur contrat d'objectif, généralement à court terme, conduit rarement au succès, même en termes de valorisation.

Malgré de grands efforts incitatifs, on peut remarquer le manque d'implication traditionnel du milieu industriel dans la recherche française, tant au niveau de l'acte de recherche lui-même, que de l'embauche des jeunes thésards ou post-docs. Ce dernier point, très important est la raison principale de l'échec de toute réforme de l'emploi scientifique en France. Cette tendance ancienne est désormais amplifiée par la mondialisation de l'économie et la constitution de grands groupes pharmaceutiques internationaux qui concentrent les laboratoires de recherche, généralement vers les USA.

L'implication personnelle des chercheurs, soit dans la création d'entreprises, soit dans leur fonctionnement, mise à l'honneur ces dernières années, se traduit, à l'heure du bilan, par un nombre d'échecs excessif.

Il est nécessaire de s'interroger sur les changements de fonctionnement des laboratoires publics au regard de la valorisation de la recherche, Ces changements importants doivent naturellement être pris en compte au niveau du fonctionnement d'une section du comité national telle que la section 20 pour laquelle une grande partie de ses laboratoires et équipes est fortement impliquée dans un partenariat fort avec l'industrie.

1.8 DIFFUSION SCIENTIFIQUE, VULGARISATION

Le désintérêt croissant des plus jeunes pour la science, et tout particulièrement pour la chimie (Voir rapport de G. Ourisson), l'image souvent dégradée de cette dernière dans l'opinion sont malheureusement aujourd'hui des réalités assez bien établies. Face à cela, il appartient bien aux chimistes eux mêmes de faire connaître à l'opinion les multiples facettes de cette science et son implication dans les domaines les plus divers de la vie quotidienne.

Les chimistes œuvrant aux frontières de la chimie et de la biologie ont une responsabilité particulière. Engagés dans des problématiques où ces deux sciences sont présentes, il leur faut montrer que les outils et les concepts qu'ils développent sont non seulement tout à fait intéressants en eux même mais qu'ils sont aussi bien souvent très utiles, essentiels même, dans la résolution de problèmes posés par la biologie. C'est avec cet esprit que devront être menées par les chercheurs de la section 20 des entreprises de vulgarisation tant auprès des plus jeunes, dès le lycée, qu'auprès des personnes engagées dans la vie active.

2 – CONCLUSION, PROSPECTIVE

2.1 Structure et dynamique des biomolécules

Une seule certitude sur l'avenir de la Biologie Structurale : les grandes avancées sortent rarement du néant, le retard de la France en équipement est plus ou moins marqué suivant les disciplines, mais il est réel. La constitution d'une masse critique de matériel est indispensable. Comparé aux exemples européens et mondiaux, la constitution, en France, de grands centres regroupant un nombre important d'appareils afin de s'attaquer, non pas à des problèmes pointus, mais à des problèmes de quantité d'informations sera incontournable. La recherche fondamentale devra se « nourrir » des blocages méthodologiques que ne manqueront pas de soulever ces grands centres. Une tendance générale qui touche principalement la RMN, mais également la cristallographie RX, sera la « banalisation » relative de la détermination de structure au profit de l'accès à la dynamique des molécules et de leurs interactions. Une autre évolution forte qui devrait s'accroître dans l'avenir est la structuration des informations obtenues sous forme d'images permettant d'accéder à la complexité des êtres vivants. Après la course au microscopique, l'avenir semble réservé à un retour vers la globalisation macroscopique, ce qui va dans le sens d'une capacité à maîtriser une complexité croissante.

Radiocristallographie, cryomicroscopie électronique

Les progrès prévisibles sont à attendre du développement des grands centres de production de rayonnement synchrotron (Projet SOLEIL en France), mais également de l'association de la radiocristallographie X avec la cryomicroscopie électronique, qui devrait permettre de dépasser les limites de

taille moléculaire pour la résolution atomique (ribosomes, virus, etc.). Il n'est pas totalement impossible de penser que l'augmentation de la brillance des sources RX puisse permettre un jour de travailler sur molécule unique, comme en cryomicroscopie.

Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Si le développement de la RMN haute résolution des solutions ne se limite pas à l'augmentation du champ magnétique statique, il y est très fortement lié. Les premiers 900 MHz sont opérationnels. Le passage de la limite du GigaHertz nécessitera un changement de technologie et de très lourds investissements. Parallèlement « à la course au GigaHertz », on verra se développer de grands centres équipés de plusieurs spectromètres hyperchamp destinés à la détermination de structure à grande échelle. La nécessité d'aborder les molécules peu ou pas solubles (protéines membranaires) constitue une motivation très forte pour le développement de la RMN du solide. Beaucoup reste à faire, nous en sommes actuellement aux premières déterminations de structure de peptides à l'état solide ! Les hauts champs seront là aussi nécessaires, on peut dire pour simplifier, que ce qui peut être fait en liquide à 500 MHz pourra être fait en solide à 800 MHz.

IRM et SRM des milieux vivants (imagerie du petit animal)

L'avenir de l'IRM et de la SRM du petit animal est directement lié au développement exponentiel des animaux transgéniques car la modification génétique d'un être aussi complexe entraîne généralement des modifications et des phénomènes de compensation difficilement prévisibles. Seule la RMN permet d'étudier ces modifications longitudinalement dans le temps, sur le même animal. Le challenge sera de transposer ce qui a jusqu'à présent été majoritairement développé sur le rat à la souris qui constitue l'animal transgénique

par excellence. Comme dans le cas de la RMN structurale, le gain en sensibilité et en résolution est à attendre de l'augmentation du champ magnétique statique des aimants horizontaux. La limite « raisonnable » actuelle se situe à (9,4 teslas, 400 MHz), Des prototypes (11,7 Teslas, 500 MHz) fonctionnent, mais nécessitent une infrastructure de fonctionnement très coûteuse. Les avancées majeures de cette technique sont à attendre de la chimie de synthèse en termes de création de produits de contrastes spécifiques, qui devront permettre de faire la cartographie en trois dimensions de la localisation d'une molécule particulière (enzyme par exemple). Ceci ouvre la voie à la détection précise de métastases ou de zones infectées par des bactéries ou des virus, etc.

Spectrométrie de masse

À partir des données actuelles, l'avenir de la spectrométrie de masse se rattache essentiellement à la protéomique. On assiste à un phénomène identique à celui décrit pour la RMN : la constitution de grands centres équipés de nombreux appareils. Ces appareils étant très diversifiés et spécialisés. Le parallèle avec la RMN peut être poursuivi avec le développement d'appareils de haut de gamme équipés d'aimants supraconducteurs de plus en plus puissants (FT-ICR) ainsi qu'avec les possibilités que laissent prévoir les premières expériences d'imagerie de la répartition de métabolites et de macromolécules à l'intérieur d'une coupe de tissu biologique.

Spectroscopies optiques

L'utilisation de la spectroscopie optique *in vivo* se heurte au faible pouvoir de pénétration de ces radiations. Toutefois, l'exploration endoscopique devrait permettre d'accéder aux « surfaces internes ». Le développement de sources de lumière issues de synchrotrons (projet SOLEIL) donnera accès à des sources puissantes d'ultra-violet lointain permettant d'accéder à de nouvelles informations structurales concernant les protéines.

Spectroscopies vibrationnelles

La mise au point récente de caméras « moyen IR » donne accès à une forme nouvelle d'imagerie qui doit permettre l'étude in situ de systèmes biologiques. Un apport particulièrement innovant devrait être l'apparition des premiers spectro-imageurs infrarouge dans le domaine de l'analyse biomédicale où ils devraient révolutionner le mode de l'anatomie pathologique tout au moins pour ce qui concerne les analyses extemporanées. La spectroscopie Raman présente un développement similaire, autorisant l'étude de protéines ou d'ADN.

Modélisation moléculaire

Ce ne seront sans doute pas les superordinateurs parallèles qui permettront l'évolution de la modélisation moléculaire, mais les techniques de « métacomputing » qui permettent de « diffuser » les sous-problèmes sur un ensemble très grand d'ordinateurs répartis sur une aire géographique la plus large possible.

Les possibilités de calcul étant ainsi étendues, quels sont les points sur lesquels les modélisateurs doivent maintenant faire porter leurs efforts en termes de développements méthodologiques de manière à rendre leurs interventions les plus efficaces et crédibles ? Quatre avancées sont envisageables :

- rendre les simulations de dynamique moléculaire plus réalistes en traitant des phénomènes s'effectuant sur des échelles de temps de la microseconde ;

- traiter les réactions chimiques in situ de manière réaliste en incluant la dynamique réactionnelle ;

- traiter les effets d'environnement de manière réaliste et efficace, en particulier en permettant de traiter les systèmes qui impliquent un environnement membranaire ;

- développer des algorithmes de reconnaissance moléculaire permettant d'effectuer du screening virtuel dans le cas de la reconnaissance

macrosystème/petites molécules et de modéliser de manière exhaustive la reconnaissance macrosystème/macrosystème.

2.2 RÉACTIVITÉ ET FONCTION DES BIOMOLÉCULES, CHIMIE BIOORGANIQUE ET BIOINORGANIQUE

La pharmacologie doit-elle constituer un choix stratégique pour les quatre prochaines années ?

Le développement des opérations de grand séquençage de divers génomes, incluant le génome humain et l'émergence de la génomique fonctionnelle qui en découle, risque de bouleverser les approches expérimentales visant, d'une part, à acquérir une meilleure connaissance des grands processus biologiques et physiopathologiques et, d'autre part, à identifier de nouvelles cibles pharmacologiques pertinentes, étapes obligées pour la découverte de nouveaux médicaments. L'actualité de cette nouvelle progression des sciences biologiques est accréditée par l'accélération considérable des opérations de séquençage : le génome complet de la levure (6200 gènes) est disponible depuis 1996, celui de *Caenorhabditis elegans* (19500 gènes) depuis 1998, près de 15 génomes bactériens sont actuellement disponibles, 2 Mbase/jour de nouvelles séquences apparaissent dans le domaine public et enfin on peut raisonnablement envisager que la totalité du génome humain sera disponible fin 2001.

Les informations issues du séquençage à grande échelle de divers génomes devraient conduire à l'identification de la fonction biologique de ces gènes et leur signification en termes physiologiques et physiopathologiques. Sur le plan médical, le deuxième enjeu sera de traduire ces nouvelles entités fonctionnelles en cibles pharmacologiques puis en nouveaux médicaments. Les problèmes posés sont en fait extrêmement complexes et de nature variable. L'itinéraire théorique requis permettant d'envisager la

« traduction » du gène en médicaments est jalonné de nombreuses étapes incluant schématiquement les points suivants :

- découverte d'un gène putatif ;
- mise en évidence de la fonction biologique du gène ;
- mise en évidence de la signification physiologique ou physiopathologique du gène ;
- mise au point de tests fonctionnels ;
- identification d'effecteurs chimiques ;
- pharmacologie traditionnelle.

Chacune de ces étapes représente un secteur scientifique complexe qui nécessite la mise en œuvre de stratégies pluridisciplinaires, complémentaires et coordonnées. Mais la réalisation de tels programmes ne peut se concevoir qu'au niveau de grands instituts ou de structures fédératives rassemblant plusieurs laboratoires de compétences complémentaires, éventuellement dans le cadre d'une organisation nationale ou pour le moins au niveau de grands pôles régionaux. Il est absolument évident que la vitesse à laquelle apparaissent les nouvelles données sur le génome humain va conduire à une situation de compétition extrême pour le développement de nouvelles classes de médicaments et de nouvelles approches thérapeutiques et qu'il conviendrait de structurer au niveau national par des réseaux, des programmes, les compétences présentes en France.

2.3 MODÈLES, CATALYSE, VECTORISATION, BIOMATÉRIAUX

Dans la ligne des approches décrites précédemment, deux domaines se développent et occuperont une place croissante, celui de la délivrance et du ciblage des molécules actives et celui de l'ingénierie pour la santé. Il s'agit d'activités interdisciplinaires, impliquant des équipes qui le sont elles-mêmes et qui, pour la section 20, concernent en grande partie les biomatériaux au sens large.

Un des champs majeurs de développement concernera la contribution de la chimie et de la physico-chimie à l'élaboration de nouveaux systèmes pour l'administration des médicaments. En effet, aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action.

Administration de molécules actives

De nombreux principes actifs présentent des caractéristiques physico-chimiques (hydrophilie, poids moléculaires, etc.) peu favorables au passage des barrières biologiques. D'autres se heurtent aussi à des dégradations enzymatiques et des métabolisations rapides.

De plus, le développement des biotechnologies a donné accès en grande quantité, à des protéines recombinantes. Parallèlement, les progrès de la chimie organique sur support fournissent des peptides et des oligonucléotides. Ces molécules sont certainement, à la base des médicaments de demain : Ils sont très sélectifs et ils conduisent à des métabolites endogènes, c'est-à-dire non toxiques. Cependant, les caractéristiques physico-chimiques et biomimétiques de ces molécules aboutissent à les rendre très difficiles à administrer. C'est l'une des principales limites à leur développement comme médicaments. La Physique et la Chimie devront contribuer à résoudre ces problèmes par l'élaboration de systèmes nouveaux et originaux d'administration et de transport des médicaments. La mise au point de tels systèmes devra mieux maîtriser et modéliser les processus importants dans l'obtention de la forme pharmaceutique. Cette approche devrait permettre d'aboutir à une connaissance moins empirique des technologies employées dans les processus de formulation.

Les systèmes susceptibles d'améliorer l'administration et le transport des médicaments seront pour l'essentiel développés dans deux catégories :

Les systèmes à libération contrôlée, relevant des biomatériaux, dont le principe consiste à inclure physiquement ou de manière covalente une molécule biologiquement active au sein d'une matrice ou d'un réservoir capable d'assurer sa libération progressive au niveau du site d'administration.

Les systèmes à distribution modifiée (vecteurs) qui vont permettre le transport du principe actif dans l'organisme en favorisant son passage transmembranaire au niveau tissulaire et/ou cellulaire et en le protégeant de la dégradation enzymatique. Ces transporteurs peuvent être de nature particulière (agrégats moléculaires organisés ou non, comme les nanoparticules polymères ou les liposomes, les micelles, etc.) ou moléculaire (le transporteur peut être une macromolécule ou même une molécule plus petite dans le cas de certaines prodrogues).

Il est évident que la conception de tels systèmes fait appel à la chimie (synthèse de polymères originaux, étude de la biodégradabilité de ces polymères, synthèse de prodrogues, synthèse de molécules de reconnaissance, chimie des lipides, etc.) et à la physique (étude d'assemblages supra-moléculaires, physique des colloïdes, étude des phénomènes diffusionnels, etc.).

On peut considérer qu'il existe actuellement deux grands défis en matière d'administration et de transport de médicaments : l'administration de peptides par voie non parentérale et le développement de vecteurs non viraux pour l'administration des acides nucléiques.

Biomatériaux

Les biomatériaux au sens large représentent un enjeu considérable. Leur conception met en jeu une approche multidisciplinaire en physique, en chimie, et une

évaluation biologique *in vitro* et *in vivo*. Les domaines d'applications thérapeutiques des biomatériaux sont très nombreux, traditionnellement cardio-vasculaire et ostéo-articulaire mais aussi dans le futur proche : cancer, pathologies métaboliques et imagerie. Le domaine des biomatériaux comprend également les recherches sur l'administration et le ciblage des molécules actives.

Les biomatériaux couvrent pratiquement tous les composés (inorganiques, polymères d'origine naturelle et polymères de synthèse). Les risques de transmission d'éléments pathogènes dans les biomatériaux d'origine animale ou humaine vont nécessiter d'intensifier la conception de biomatériaux synthétiques de substitution. Précédemment, la recherche dans ce domaine visait à concevoir des systèmes les plus biocompatibles et les plus bio-inertes possibles. Les priorités émergentes et futures sont différentes. Elles ont pour but la recherche d'interactions spécifiques avec les tissus vivants par fonctionnalisations biospécifiques fondées sur les mécanismes biologiques mis en jeu. Un enjeu préliminaire essentiel sera donc la compréhension et l'étude, chimique, physique, et par modélisation des comportements tissulaires à l'interface tissu-matériau. Elles sont susceptibles de déboucher à moyen terme sur l'élaboration de systèmes hybrides composés de matériaux synthétiques et de cellules ou de tissus. On peut aussi noter l'intérêt de la prise en compte des études d'interface matière inorganique-matière organique dans un premier stade.

Ces champs disciplinaires, encore plus que dans d'autres domaines, imposent des rapprochements entre les fondamentalistes (chimistes, physico-chimistes, biologistes cellulaires et moléculaires) et les cliniciens.

