

# CHIMIE DU VIVANT ET POUR LE VIVANT : CONCEPTION ET PROPRIETES DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE

*Président*

Anne Imberty

*Membres de la section*

Francine Acher

Véronique Alphand

Marie-Christine Averlant-Petit

Françoise Colobert

Alexandre de Brevern

Eric Defrancq

Agnès Delmas

Delphine Destoumieux-Garzon

Bruno Figadère

Thierry Jouenne

Jean-Christophe Jullian

Jean-Pierre le Caer

Dominique Lelièvre

Guy Lippens

Jean-François Mouscadet

Jérôme Nigou

Sylvie Pochet

Clotilde Policar

Jean-Marie Schmitter

Nicolas Winssinger

L'intitulé de la section 16 place les molécules au centre de cette discipline scientifique à part entière appelée chimie biologie ou biologie chimique. Cette discipline qui lie chimie et biologie implique d'une part l'analyse et la caractérisation des propriétés des biomolécules et d'autre part la conception et l'application de molécules à l'étude et la manipulation des systèmes biologiques. Elle permet ainsi de répondre à des questions biologiques en analysant les systèmes vivants au niveau moléculaire ou en les modifiant. Ainsi, si la biologie procède le plus souvent en proposant des modèles, la chimie peut apporter les outils parfaitement définis et les informations permettant de les confirmer ou de les infirmer.

En maîtrisant cette interaction chimie-biologie, il est possible de pouvoir altérer certaines fonctions d'une cellule ou d'un organisme dans le but de mieux comprendre son fonctionnement et découvrir, par exemple, de nouveaux agents thérapeutiques. Le champ d'action n'est cependant pas limité à la chimie médicinale : la chimie biologique se rapproche des sciences de l'environnement, par exemple dans l'analyse de la matière organique dans différents milieux ou dans la recherche de source d'énergie comme la production d'hydrogène par biocatalyse.

Le développement de méthodologies analytiques adaptées aux biomolécules est un point central de la section. La conception et la mise au point d'approches permettant d'améliorer les seuils de sensibilité représentent un défi permanent. L'étude des propriétés des molécules dans des systèmes complexes, milieux orientés, cellules, membranes ..., progresse également de manière très significative. Ces développements sont souvent réalisable grâce à l'apparition de nouvelles technologies : analyse de molécules uniques, techniques d'imagerie, nanopuces... qui ne sont possibles que grâce à la place grandissante que la physique occupe aux cotés de la chimie et de la biologie.

La conception d'outils moléculaires qui permettent d'explorer le vivant ou de le contrôler, dans un but thérapeutique par exemple, est de plus en plus rationnelle. Ce faisant, elle devient totalement transdisciplinaire et fait appel, outre aux techniques de la chimie de synthèse, à la physico-chimie structurale mais aussi à la biochimie, la pharmacologie cellulaire ou encore à l'immunologie. Deux citations illustrent cette interface entre la chimie et la biologie : «La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique» par Pierre Potier et «La chimie contrairement à la biologie n'est pas limitée dans la diversité elle peut donc permettre de comprendre la complexité de la biologie» par Jean-Marie Lehn. Cette deuxième citation met en avant les possibilités infinies qui s'ouvrent aux chimistes dans la construction de leurs objets.

La section 16 en chiffres :

- 360 chercheurs CNRS
- 444 ITA
- 35 unités relevant, en section principale, de la section 16 : 2 UPR, 21 UMR, 1 FR, 3 GDR, 1 URA, 2 UPS, 2 UMS et 3 FRE.

L'interdisciplinarité est illustrée par le pourcentage de chercheurs de la section 16 affectés dans des laboratoires d'autres instituts : 23% pour l'INSB contre 69% pour l'INC et 8% pour d'autres instituts.

## 1 DES OUTILS POUR L'ANALYSE DES MOLECULES

Le développement méthodologique pour l'analyse des biomolécules est une des missions de la section 16. En partenariat avec les autres disciplines, les progrès techniques permettent de caractériser des molécules de plus en plus complexes, dans des quantités de plus en plus faibles. Un des défis actuels est l'étude des molécules biologiques au sein de la cellule.

### 1.1 RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Technique issue de la physique fondamentale, la RMN est aujourd'hui un outil indispensable dans la chimie au sens large, y compris la biochimie. De plus, elle a fait ses preuves en chimie médicinale, notamment avec les différentes approches de criblage, et en médecine, où elle est plus connue sous le nom d'imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Dans toutes ces disciplines, des progrès significatifs sont à prévoir dans les années à venir. En physique, la RMN sur spin unique, par mesure de la force magnétique, pourrait permettre de sonder des surfaces avec une précision sans précédent, tout en identifiant les molécules adsorbées à la surface. En chimie, de nouvelles approches permettant de déconvoluer des mélanges complexes – résultats de chimie organique ou échantillon biologique – et ainsi d'identifier et de quantifier les différentes composantes gagneront en importance. Le couplage avec la chromatographie, par l'analyse RMN directe sur capillaire, et avec la spectrométrie de masse devrait permettre d'analyser en routine des métabolites divers, et pourrait permettre une évaluation médicale rapide d'un patient individuel. L'analyse par RMN haute résolution à l'angle magique (HRMAS) permettra l'analyse d'échantillons entre liquide et solide, comme les tissus ou les suspensions cellulaires, sans traitement préliminaire des échantillons. Introduire la RMN dans le monde de l'hôpital comme technique de spectroscopie et non seulement d'imagerie sera un défi majeur pour les années à venir.

La RMN des biomolécules reste un axe de recherche important, souvent évoqué pour justifier les investissements en équipement. Néanmoins, limiter la RMN à une technique de détermination de structure tridimensionnelle des biomolécules paraît réducteur. Le développement de techniques plus rapides à partir des seuls déplacements

chimiques est un des axes présentant un grand intérêt. La RMN devrait jouer un rôle important dans la caractérisation des états fonctionnels, qui sont peuplés d'une façon dynamique, et contribuera à la compréhension des biomolécules comme entité fonctionnelle. Intégrer cette connaissance structurale et dynamique d'une biomolécule dans le fonctionnement de la vie cellulaire sera un défi important pour la biologie structurale dans les années à venir. La RMN pourra y contribuer par sa capacité à mettre en évidence des interactions moléculaires sur une large gamme de constantes d'affinité. Reconstruire la complexité d'une cellule (ou au moins d'un réseau moléculaire) dans un tube de RMN demandera des efforts importants en biochimie mais également des avancées dans les techniques de RMN, en termes de sensibilité, de marquages sélectifs, .... L'analyse RMN d'une (bio) molécule directement dans le contexte cellulaire semble maintenant accessible par la « In cell RMN », mais nécessitera cependant de travailler à des concentrations physiologiques, et posera donc les mêmes défis. La RMN du solide sur des biomolécules intégrées dans les membranes ou des agrégats moléculaires comme les fibres amyloïdes pourra aussi connaître un essor important, mais devra être comparée aux avancées importantes en cristallographie et cryo-microscopie électronique des mêmes complexes protéines/lipides que sont les protéines membranaires.

L'imagerie par résonance magnétique devrait également connaître d'importantes évolutions. L'IRM fonctionnelle permet d'ores et déjà de relier une activité cognitive à un processus neuronal, même si la résolution reste actuellement limitée à une zone du cerveau plutôt qu'à un neurone individuel. Augmenter la résolution dans l'espace et dans le temps pourra renforcer le rôle de l'IRM dans la compréhension des processus neuronaux. Couplée aux avancées méthodologiques dans la spectroscopie optique super-résolution, elle pourra aider à explorer cette terre incognita qu'est le cerveau. L'imagerie couplée à la spectroscopie permettra à terme de relier les processus visualisés à une connaissance fine de la biochimie sous-jacente.

L'intégration des approches de RMN dans des problématiques importantes de biologie, tout en maintenant un haut niveau de développement méthodologique permettant de s'adapter aux questionnements de la biologie, semble le défi à venir pour la discipline.

### 1.2 RAYONNEMENTS –DIFFRACTION – DIFFUSION – ABSORPTION

Un des grands enjeux de la biochimie structurale d'aujourd'hui est de caractériser la structure d'objets moléculaires complexes et /ou difficiles à cristalliser ou à solubiliser. L'utilisation des lignes de lumière des grands instruments français (Soleil) ou européens (ESRF) ainsi que des lignes de neutrons permet de repousser ces limites. La diffraction aux rayons X apporte la description d'une structure à l'échelle atomique fournissant une moisson d'informations. Les approches de cristallographie cinétique permettent maintenant de suivre les changements conformationnels ou les réactions enzymatiques au cours du temps. La cristallisation et la résolution de structures

de protéines membranaires ont été abordées avec succès par plusieurs laboratoires français. Un autre enjeu de l'étude structurale est de considérer l'objet à étudier au sein d'assemblages multimoléculaires complexes.

La combinaison de la biocrystallographie classique avec d'autres approches de description des biomolécules à basse résolution permet de résoudre des problèmes complexes. La diffusion aux petits angles des rayons X en solution (SAXS) étudie les biomolécules en solution dans des conditions quasi-physiologiques. Associée à la modélisation, cette approche donne accès à la conformation globale de l'objet d'étude, voire à la structure en domaines de protéines. La diffusion des neutrons aux petits angles (SANS), associée à des échanges de solvants deutériés, donne des informations sur la dynamique des biomolécules. L'utilisation de rayonnement synchrotron a permis de plus de développer à Soleil la spectroscopie d'absorption X appliquée aux biomolécules (BioXAS). Cette méthode de biologie structurale donne des informations locales précises sur la structure d'une biomolécule et est applicable à des échantillons sous forme de solution, poudre ou cristal. Cette approche est bien adaptée à la caractérisation des métalloprotéines et permet une étude détaillée des sites métalliques (état électronique, structure du voisinage).

Les développements futurs tels que le laser à électron libre (XFEL) européen en développement à Hambourg permettront d'analyser dynamiquement la matière et en particulier le mode de fonctionnement des molécules avec une résolution de l'ordre de 100 fs. La complémentarité et la synergie entre RMN et utilisation des rayonnements resteront indispensables pour la caractérisation de protéines multi-domaine ou localement non-structurées.

### 1.3 SPECTROMETRIE DE MASSE

De nombreuses stratégies d'analyse en chimie et biologie font appel à la spectrométrie de masse à des degrés de sophistication très divers.

Parmi les avancées récentes il faut noter les très nets progrès des méthodologies d'analyse quantitative utilisant des isotopes stables, mais aussi des approches ne faisant pas appel à des traceurs isotopiques. L'analyse quantitative de composés à l'état de traces en matrices très complexes tels que des sédiments ou du plasma sanguin, a notamment bénéficié des progrès notables en matière de rapidité et de sensibilité des spectromètres reposant sur la technologie de type triple quadripôle, permettant d'atteindre des seuils de dosage par spectrométrie de masse au niveau de quelques dizaines d'attomoles.

Par ailleurs, la taille des objets analysables par spectrométrie de masse s'est considérablement accrue. Ainsi, l'analyse de protéines intactes est à présent réalisable dans une gamme de masses moléculaires qui a été étendue à plusieurs MDa, par conséquent compatible avec l'analyse d'assemblages complexes de protéines tels que l'on souhaite pouvoir les caractériser en biologie systémique. L'apport de la mobilité ionique est également une avancée majeure dans ce domaine.

Dans le domaine de la caractérisation structurale des protéines, des stratégies mettant en œuvre la spectrométrie de masse associée à des méthodologies telles que l'échange isotopique hydrogène/deutérium, le marquage par voie chimique ou radicalaire, et des agents de réticulation sont de plus en plus utilisées pour la caractérisation d'assemblages de protéines.

L'analyse protéomique a atteint un niveau élevé de fiabilité d'identification de protéines au sein de mélanges complexes grâce à l'utilisation systématique de la spectrométrie de masse en mode tandem (MS/MS). Les analyses d'ions fragments effectuées en majorité par dissociation induite par collision ont été complétées par de nouvelles méthodologies de dissociation par capture d'électrons (ECD) ou transfert d'électron (ETD). De plus, ces méthodologies sont devenues accessibles via des spectromètres de masse utilisant des analyseurs de type piège ionique, qui sont d'un coût modéré comparé aux spectromètres de haut de gamme qui étaient requis jusqu'ici.

D'autres champs d'application de l'analyse à haut débit se sont ouverts, avec notamment l'émergence de la lipidomique. Enfin, il convient de souligner les progrès spectaculaires réalisés en imagerie par spectrométrie de masse.

Dans tous ces domaines, de nombreux laboratoires français se sont illustrés à la pointe de la recherche internationale, montrant clairement l'apport des facettes de la chimie analytique et de synthèse. La mise en place de plateformes de type multi-organismes, rassemblant en un nombre restreint de centres des moyens humains et matériels conséquents a souvent permis une association dynamique entre une entité de service efficace, et un ou plusieurs laboratoires de recherche de pointe en spectrométrie de masse. Ces plate-formes doivent être équipées d'instruments de très haut de gamme afin de poursuivre les développements méthodologiques de la spectrométrie de masse à l'interface de la chimie et de la biologie.

### 1.4 SPECTROSCOPIES VIBRATIONNELLES

Grâce à des développements techniques récents, qui ont amélioré leur sensibilité, les spectroscopies vibrationnelles ont acquis dans les dernières années un intérêt particulier. Des méthodes nouvelles sont apparues pour étudier, entre autres, les systèmes biochimiques : études de monocouches pour obtenir des informations sur la conformation et les interactions de biomolécules situées à l'interface membranaire, d'un grand nombre de constituants sériques sur des micro-prélèvements sanguins, classifications sur des spectres vibrationnels qui permettent le phénotypage de micro-organismes pathogènes ou analyse diagnostic de tissus. L'arrivée sur le marché de détecteurs matriciels a permis l'émergence de l'imagerie infrarouge (IR). La mise en évidence de marqueurs biomoléculaires sur des coupes tissulaires permettra le développement d'une anatopathologie moléculaire et des progrès applicables en temps réel en

clinique (gliomes notamment) dans une discipline où ils ont été quasi-inexistants depuis une cinquantaine d'années. Les spectroscopies vibrationnelles (IR Raman, CARS...) sont particulièrement adaptées à la cartographie chimique. En effet, dans le cas d'excitations vibrationnelles dans l'IR, aucun photo-blanchiment n'est induit, contrairement à ce qui est observé dans le cas des fluorophores organiques passant à des états électroniques excités dans l'UV ou le visible. Les nanocristaux fluorescents robustes au photoblanchiment ont un désavantage lié à leur taille (dimension de l'ordre de 10 nm) : ils peuvent perturber les propriétés physico-chimiques de l'objet qu'ils marquent, en particulier si celui-ci est de petite taille, et donc ses propriétés de pénétration cellulaire et sa localisation intracellulaire. De ce point de vue, les sondes IR, en plein développement, sont attractives en raison de leur faible dimension. Par ailleurs, l'absorption IR est spécifique d'une fonction chimique donnée, ce qui entraîne un faible niveau de signal non spécifique (contrairement à la fluorescence). Les progrès récents dans la résolution des imageurs et l'utilisation de sources synchrotron ou de techniques de détection utilisant le champ proche donneront accès à l'imagerie fonctionnelle cellulaire.

## 1.5 MICROSCOPIE ET IMAGERIE MOLECULAIRE

Les possibilités offertes par l'imagerie moléculaire augmentent rapidement du fait des avancées concertées dans le développement des sondes, des stratégies de ciblage, de l'instrumentation et des méthodes d'analyse d'image. La combinaison unique de résolution spatiale et temporelle, de son aspect non invasif et non destructeur dans les cellules et les organismes fait certainement de la fluorescence la technique de choix pour l'analyse des molécules uniques ou des réseaux. Grâce au développement des sondes fluorescentes, ce type d'approche a aboutit récemment à l'étude du gène unique ou du suivi de molécules uniques qui réclament des techniques d'imagerie de plus en plus précises, compatibles avec les résolutions spatiale et temporelle requises pour des études à l'échelle nanométrique sur cellules vivantes.

Les développements récents impliquent de nouveaux systèmes d'imagerie comme la microscopie à deux photons grâce à des sondes spécifiques qui permettent de s'affranchir en partie de l'auto-fluorescence, réduit les dommages photo-induits et le blanchiment et permet une pénétration plus profonde au sein d'un tissu. L'excitation multiphotonique utilisant une excitation dans infrarouge permet des profondeurs de l'ordre de 500µm à 1mm. La tomographie sur tissus vivant devrait permettre d'améliorer encore ces performances. Le développement de sondes deux-photons s'avère aussi très important pour l'imagerie intravitale du petit animal où l'imagerie biphotonique devient compatible avec l'endoscopie *in vivo* grâce au développement de fibres GRIN (gradient index lens).

Les interactions protéines/protéines, l'étude des changements conformationnels, de l'activité de gènes, de la synthèse et turn-over protéiques sont autant de phénomènes biologiques qui deviennent accessibles.

Les techniques s'étendent à présent également à la manipulation de l'activité de protéines ou l'adressage intracellulaire de celles-ci en utilisant des chromophores activables/inactivables par la lumière. Le nombre de sondes pour de nombreux métabolites et des processus biochimiques augmente également. La diversité des protéines fluorescentes naturelles, étendue par l'ingénierie moléculaire, devrait également continuer de croître ainsi que les méthodes de marquages *in cellulo* fondées sur le développement d'étiquettes génétiques comme la méthode FIAsH.

Les futurs développements porteront sur l'augmentation de la résolution spatiale pour la porter au delà du seuil de diffraction théorique. L'augmentation du nombre de sondes compatibles avec les nouvelles approches devra s'accompagner d'amélioration de leurs comportements. Ainsi, la super-résolution (STED) dépend des propriétés moléculaires du point de vue de l'émission stimulée à travers le paramètre d'intensité de saturation tandis que la super-localisation requiert des molécules photo-activables (Microscopie à localisation par photo-activation ou PALM) ou bien pouvant alterner de façon contrôlée par la lumière entre état fluorescent et un état sombre (Microscopie à reconstruction stochastique ou STORM). Dans le futur, le développement de méthodes de ciblages plus efficaces devrait permettre également de combiner imagerie cellulaire et thérapie dans un seul composé.

La microscopie électronique est également une des méthodes d'étude de la structure des macromolécules et de leurs assemblages dont le potentiel de développement est encore important. En théorie la résolution atomique dans le domaine biologique est en effet possible. La possibilité d'observer à l'échelle moléculaire des suspensions aqueuses ouvre également de nouveaux horizons. L'étude des systèmes moléculaires purifiés a tiré profit du développement de la cryo-microscopie électronique qui voit son champ d'action s'étendre aux systèmes moléculaires organisés. Les enjeux portent sur le développement de la très haute résolution et de la microscopie électronique quantitative pour décrire le fonctionnement du vivant à l'échelle atomique. Ceci demandera la mise en œuvre de méthodologies corrélatives permettant de combiner des informations complémentaires, obtenues à des résolutions différentes (position des atomes, informations de surface, morphologie, dynamique..).

Les techniques de microscopie à champs proche tel que l'AFM devraient également connaître un essor considérable dans le domaine de l'interface chimie-biologie notamment grâce aux mesures en conditions aqueuses ou aux mesures de forces d'interactions.

Enfin, dans le domaine des interactions moléculaires, l'imagerie par résonance de plasmons de surface (SPRi) est appelée à s'étendre, ce qui nécessitera le développement de surfaces spécifiques compatibles avec les biomolécules étudiées.

## 1.6 MODELISATION MOLECULAIRE-CHIMIOMETRIE

Les thématiques de la section 16 incluent de larges domaines de la chimie computationnelle et de la biologie computationnelle. Les recherches *in silico* appliquées aux molécules d'intérêt biologique permettent désormais d'appréhender des mécanismes moléculaires de ces molécules. Les approches incluent la modélisation, la chimioinformatique (chimiométrie...) et la bioinformatique au sens large (bioinformatique structurale, bio-informatique, génomique, biologie systémique).

La modélisation moléculaire concerne principalement l'analyse des structures protéines, des assemblages moléculaires, des petits composés naturels ou synthétiques, ainsi que des acides nucléiques. Les méthodes utilisées sont majoritairement la mécanique et la dynamique moléculaire. D'autres technologies d'importance sont le docking de protéines, d'acides nucléiques, de sucres et de petits ligands, le criblage *in silico*, l'analyse de séquences et de prédiction de structures. Les méthodologies utilisées en France combinent le plus souvent des technologies reconnues et des développements novateurs et valorisés.

Il est possible d'utiliser le criblage à haut débit, criblage virtuel ou encore des méthodes prédictives du comportement des molécules dans un environnement. Le nombre de produits chimiques concernés étant immense, des outils adaptés au tri des données et à la rationalisation de l'espace chimique sont indispensables. L'analyse des données permet de valider des modèles mathématiques reliant la structure à ces propriétés. Ces modèles sont utilisés pour appréhender les phénomènes étudiés, prédire des propriétés de produits inconnus et ainsi sélectionner rationnellement des synthèses ou des tests biologiques.

L'ensemble de ces approches nécessite un savoir faire spécifique et impose des développements méthodologiques originaux s'appuyant sur des approches fortement pluridisciplinaires incluant bien évidemment la chimie dans ses différentes spécialités (théorique, organique, bioorganique), l'informatique et les statistiques -en particulier les méthodes d'apprentissage-, la biologie moléculaire / structurale et les sciences du médicament. Ces méthodes permettent donc de mieux appréhender les mécanismes et la spécificité de liaisons, de sélectionner les molécules les plus prometteuses. Elles ont déjà contribué à la découverte de nombre de molécules actuellement en phases cliniques et sur le marché, et la compréhension des mécanismes spécifiques de reconnaissance.

## 2 LES MOLECULES DU VIVANT : DIVERSITE ET POTENTIELS

### 2.1 SUBSTANCES NATURELLES

Les organismes vivants ont développé depuis quelques centaines de millions d'années une diversité moléculaire exceptionnelle illustrée par le nombre, toujours croissant, de métabolites secondaires (substances naturelles) isolés des plantes, insectes, organismes

marins et microorganismes. Cette diversité moléculaire et structurale est le plus souvent associée à une diversité d'activités biologiques, une substance naturelle donnée conduisant à un effet pharmacologique via son interaction avec une cible biologique spécifique. Les métabolites secondaires d'origines végétale et marine ou isolés de microorganismes représentent, encore aujourd'hui, une des principales sources des médicaments utilisés en chimiothérapie dans différents domaines thérapeutiques. De plus, les substances naturelles ont prouvé leur intérêt indéniable dans leur utilisation en tant qu'outils pour explorer les systèmes biologiques et le fonctionnement des écosystèmes, caractériser des cibles protéiques orphelines et, en conséquence, permettre d'établir un lien entre une cible biologique spécifique et le développement de thérapeutiques ciblées. Les substances naturelles offrent aussi aux chimistes des modèles à partir desquels de nouvelles molécules peuvent être élaborées par synthèse totale ou synthèse biomimétique. Elles peuvent être aussi utilisées en tant que matières premières, précurseurs, châssis moléculaires dans la conception de structures originales aux applications potentielles multiples.

## 2.2 LES BIOMOLECULES

**Les acides nucléiques** et leurs composants, les nucléosides, sont impliqués dans plusieurs fonctions cellulaires, telles que la transcription, la réplication, la réparation ou la recombinaison. Ils assurent en étant le siège de modifications chimiques ou de structures spécifiques et en interagissant avec un ensemble de partenaires, tels que des protéines, structurales ou régulatrices. Les études structurales et fonctionnelles de l'ADN cellulaire nécessitent le développement de ligands spécifiques, notamment de synthèse, comme sondes et régulateurs artificiels, en particulier pour la caractérisation des structures d'ADN inhabituelles ou des séquences répétées. L'exploitation des propriétés physico-chimiques de l'ADN permet de concevoir des nanomatériaux et nanomachines qui restent cependant à optimiser pour des applications en électronique moléculaire. Les acides nucléiques thérapeutiques, basés sur des ADN ou ARN chimiquement modifiés seront un outil thérapeutique de choix lorsque des méthodes efficaces et ciblées de transfert intracellulaire *in vivo* auront été développées. La chimie apporte des solutions, avec deux grands types d'approches, formation de complexes avec l'acide nucléique et/ou, pour les « oligonucléotides », conjugaison à une molécule avec des propriétés de « transporteur ».

Les chimies des **peptides**, des **acides aminés**, et aussi des **protéines**, fortes dans de nombreux pays, doivent être reconnues et encouragées, tant les champs d'investigation et d'application sont nombreux : diagnostic, pharmacologie, vectorisation, imagerie, microbiologie, nanotechnologies, etc... Des progrès essentiels ont été réalisés dans la préparation de ces molécules, tant par voie chimique que par voie génétique.

En raison de leur spécificité élevée et de leur profil de faible toxicité, les peptides sont venus avec le développement de nouveaux médicaments. Parallèlement, une approche complémentaire intègre la production de petites molécules mimétiques qui imitent les peptides en vue de surmonter

leur manque d'efficacité comme médicaments par voie orale. L'inhibition des interactions protéine-protéine par des peptides et d'autres macromolécules apparentées, et l'évolution des ligands peptidiques mimétiques vers des petites molécules est un objectif majeur du champ, avec plusieurs succès notables.

Probablement, c'est avec la découverte de la réaction de ligation native dans les années 90, que la synthèse chimique des protéines a connu un essor considérable avec un vaste domaine d'application dans l'ère du post-génome où les chercheurs ont la charge de décrypter les fonctions d'une myriade de protéines potentielles. Bien que de nombreuses améliorations en matière de synthèse soient encore nécessaires pour parfaire la versatilité des approches et les démocratiser, cette chimie est en train de révolutionner l'enzymologie en proposant des sondes moléculaires d'activité basées sur des structures protéiques.

La synthèse de peptides naturels non-ribosomaux ou ribosomaux de topologie complexe est encore un challenge synthétique et reste la clé de voûte de la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. La conception de novo d'oligomères adoptant un nouveau repliement (foldamères) est aussi une voie originale pour la découverte de nouvelles fonctions biologiques ou de nouveaux matériaux.

Les **métaux** sont des éléments endogènes du monde vivant, où, souvent à l'état de trace, ils jouent des rôles fondamentaux. Pour bien comprendre le fonctionnement cellulaire, il est nécessaire d'avoir une bonne description de son génome et protéome, mais aussi de la distribution et de la spéciation des métaux ou métallome. Il existe clairement des mécanismes de sélection et d'import des cations métalliques à l'intérieur des cellules. Le paradoxe est que les cations métalliques sont à la fois indispensables à de nombreux processus biochimiques, via les métalloenzymes en particulier, mais aussi souvent peu bio-disponibles et toxiques. Pour assurer l'apport de métaux et limiter leur toxicité, le vivant a mis en place des stratégies de chélation visant à récupérer les métaux dans le milieu environnant —où ils sont précipités sous forme d'oxyde ou d'hydroxyde par exemple— et à contrôler drastiquement la spéciation, la concentration métallique au sein des cellules.

Les métalloprotéines (qui ne sont qu'une partie des métallobiomolécules, mais parmi les plus étudiées et les mieux connues) représentent environ un tiers des protéines et le métal y joue souvent un rôle clef : structuration de la protéine, relai dans une chaîne de transfert électronique, transport de petites molécules ou centre réactionnel catalytique. Les sites actifs métalliques interviennent dans des processus aussi fondamentaux que la conversion du dioxygène en eau et de l'eau en dioxygène mais aussi celle du diazote en ammoniac, du méthane en méthanol ou la production de dihydrogène. De nombreuses métalloprotéines impliquant des métaux variés interviennent dans l'activation du dioxygène pour des activités de type mono-oxygénase ou dioxygénase. Notons qu'il existe une forte intrication entre la biochimie du dioxygène et celle des métaux : le dioxygène, parce qu'il est dans un état triplet de spin ( $S=1$ ), a besoin d'être

activé pour réagir avec les molécules organiques qui sont des singulets de spin ( $S=0$ ). Les métalloprotéines, parce que les métaux présentent souvent des états redox paramagnétiques, sont les partenaires de choix pour de telles activations.

L'étude des métallobiomolécules, des complexes métalloprotéines aux petits complexes assurant par exemple la circulation des cations, requiert un savoir-faire pluridisciplinaire, pouvant impliquer des compétences en biologie cellulaire, biochimie, méthodes physiques d'étude (spectroscopies, mais aussi spectrométrie de masse), chimie organique et inorganique et de ce fait est pleinement du ressort de la section 16.

Les **lipides** font partie des nutriments qui contribuent au bon fonctionnement de l'organisme. Ils forment non seulement des réserves énergétiques mais constituent aussi les membranes de nos cellules. Le lipidome est donc la véritable carte des différents acides gras, en état physiologique, au contact des protéines membranaires. Les lipides non conventionnels ont, pour leur part, un effet des surfactants mimant l'environnement lipidique pour promouvoir des effets stabilisants à l'égard des protéines membranaires. Certains lipides dont les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes, sont des hormones lipophiles, capables de traverser la membrane plasmique des cellules pour atteindre leur site récepteur. La découverte de nouveaux lipides, les isoprostanes, marqueurs du stress oxydant, utilisés en clinique et possédant de nombreuses activités biologiques en lien avec l'inflammation et la douleur, ouvre de nouvelles voies pour le développement de molécules actives dans les maladies cardio-vasculaires, pulmonaires et neurodégénératives.

Les **glucides** sous la forme d'oligosaccharides et de glycoconjugués interagissent avec des récepteurs protéiques spécifiques et ont des rôles multiples principalement au niveau de la communication intercellulaire. La synthèse chimique des oligosaccharides complexes reste une thématique ardue. Les voies de synthèse biotechnologiques utilisant des enzymes ou directement des micro-organismes sont en pleine expansion mais les glycosyltransférases qui sont impliquées dans cette biosynthèse ont été moins bien caractérisées que les glycosylhydrolases. La conception d'inhibiteurs spécifiques de ces deux classes d'enzymes a conduit à des applications importantes pour le développement de nouveaux agents anti-infectieux ou antitumoraux et récemment, pour le développement de chaperones chimiques favorisant le repliement de protéines dans certaines maladies génétiques. La synthèse de molécules glycaniques ou glycomimétiques trouve actuellement des applications thérapeutiques dans le domaine des vaccins, des anti-infectieux et des antitumoraux. Les laboratoires publics et privés s'intéressent en particulier aux glycovésicules et glyco-nanoparticules pour la vectorisation et aux polysaccharides sulfatés pour leurs interactions avec les facteurs de croissance. Ces derniers dérivés ont déjà fait la preuve de leur importance dans le domaine cardiovasculaire et en particulier dans celui de la coagulation. La fonctionnalisation de surface de puces ou nano-senseurs par des oligosaccharides présente des applications importantes dans le domaine du diagnostic

pour détecter la présence de microorganismes pathogènes, de virus ou bactéries.

### 3 CONCEPTION ET SYNTHESE DE MOLECULES D'INTERET BIOLOGIQUE

#### 3.1 LA CHIMIE THERAPEUTIQUE

##### La chimie médicinale

La chimie médicinale se situe à l'interface de la chimie et de la pharmacologie et a pour but de découvrir de nouveaux composés ayant une activité biologique. Elle inclut la recherche de têtes de série ainsi que leur optimisation, en s'appuyant sur plusieurs approches allant de l'approche rationnelle fondée sur des informations structurales à une approche plus empirique basée sur la synthèse, le criblage itératif de chimiothèques ciblés et la modélisation moléculaire. L'art de l'optimisation des touches a été fortement systématisé dans l'industrie pharmaceutique qui dispose de ressources souvent inaccessibles au sein de nos laboratoires. Il est donc essentiel d'analyser de façon critique l'originalité d'un programme de chimie médicinale au sein d'un laboratoire académique. Bien que de nombreuses cibles validées thérapeutiquement puissent être considérées comme des défis intellectuels attrayant, la valeur d'un nième ligand pour une cible mérite réflexion. A l'opposé, le milieu académique est souvent bien positionné en amont pour démontrer la validité d'une nouvelle cible biologique et développer les premiers outils pharmacologiques ou têtes de série.

Les substances naturelles présentent un intérêt particulier en chimie médicinale de par le fait qu'elles ont déjà été « criblées » par les pressions de sélections liées à l'évolution. Mais la complexité de substances naturelles peut être rédhibitoire dans un programme de chimie médicinale. Bien qu'une simple activité cytotoxique ait longtemps été une motivation suffisante pour entreprendre un programme de synthèse totale, l'originalité du mode d'action devrait aujourd'hui être privilégiée.

Un domaine émergeant s'appuyant fortement sur le savoir de la chimie médicinale est la « chimie génétique », c'est à dire l'utilisation de molécules modulant une fonction biologique, en analogie à l'approche classique de génétique. Bien que cette approche pharmacologique ne soit pas nouvelle, le contexte post-génomique lui donne une nouvelle dimension. Ultimement, l'efficacité et la valeur de cette approche dépendront de la disponibilité d'une collection de molécules hautement annotées pour ses interactions et ses fonctions. A ce niveau, les efforts mis en oeuvre aux Etats Unis par le NIH (NIH molecular libraries program) sont particulièrement impressionnantes. L'émergence de bases de données de résultats de criblage telle que Pubchem Bioassay servira de fondation pour cette annotation. Il serait souhaitable que tout criblage haut débit contienne au minimum un ensemble commun de molécules (composés approuvés pour des traitements thérapeutiques) afin de raffiner cette annotation. Enfin,

l'émergence de criblage phénotypique allant au delà d'un simple test de cytotoxicité ou un test d'affinité devrait permettre de mettre en évidence de nouvelles cibles et de nouveaux mécanismes moléculaires.

##### Chimiothèques et Criblage

Avec pour objectif d'accélérer la découverte de petites molécules bio-actives, les laboratoires académiques se sont dotés des technologies de criblage à moyen ou haut débit jusqu'alors apanage de grands groupes ou de start-up pharmaceutiques. La Chimiothèque Nationale (CN) créée en 2003 regroupe des molécules de synthèse, substances naturelles et extraits naturels provenant de différents laboratoires publics français. L'exploitation de ces librairies au sein d'un réseau national des plateformes de criblage constitue un atout pour la valorisation de ces molécules parfois « oubliées ». Le développement de la Chimiothèque Nationale Essentielle, sous-ensemble de molécules de la CN sélectionnées pour leurs propriétés physicochimiques et représentatives de la diversité moléculaire (environ 800 molécules), vise à rendre possible le criblage manuel et à permettre leur annotation. La mise en oeuvre de tests biophysiques et biologiques robustes et miniaturisés est un élément clé du criblage pharmacologique. Le développement de ciblothèques enzymatiques et cellulaires devrait permettre une évaluation rapide des propriétés pharmacocinétiques et biologiques des molécules (cytotoxicité, PK in vivo, effet apoptotique, bactéricide, antifongique...), ainsi que la validation de nouvelles cibles biologiques à visée thérapeutique. Lorsque la structure 3D de la cible est connue, le criblage virtuel de chimiothèques suivie de la validation expérimentale par RMN ou RX permet d'accélérer l'optimisation des ligands vers des molécules actives en réduisant le nombre de molécules à tester et en guidant la conception de librairies focalisées. Une approche plus récente repose sur le criblage de très petites molécules (fragments) qui isolément sont de faible affinité pour la cible et dont l'association en présence de la protéine augmente considérablement leurs propriétés inhibitrices.

Ces technologies nécessitent la mobilisation de compétences multiples (chimie, pharmacochimie, biochimie, biologie, chemo-bio-informatique) dans le cadre de collaborations étroites. Certains instituts se sont organisés pour fédérer ces plateformes en plateaux techniques et proposer à la communauté scientifique (publique et privée) ces technologies de pointe, des formations utilisateurs y sont dispensées. Des écoles thématiques permettent de réunir la communauté autour des dernières avancées.

Des résultats significatifs ont d'ores et déjà été obtenus dans des domaines variés (inflammation, prolifération cellulaire, virologie, cancérologie) avec la découverte d'outils de recherche innovants pour comprendre la structure et la fonction de nouvelles cibles, ainsi que des précurseurs de candidats médicaments.

##### Vectorisation et Ciblage

Aucune molécule ne peut exercer une activité thérapeutique si elle est incapable de franchir les barrières biologiques

qui séparent ses sites d'administration et d'action. La compréhension des processus d'interactions entre un effecteur et les membranes, les fluides biologiques et les espèces qu'il est susceptible de rencontrer durant son parcours *in vivo*, est capitale pour moduler les processus d'adsorption. La vectorisation des médicaments par des nano-objets permet de délivrer le médicament au niveau de sa cible par l'intermédiaire d'un véhicule biocompatible. Un certain nombre de biomacromolécules permettent le transport, le ciblage et le passage transmembranaire des principes actifs. L'élaboration de nouveaux systèmes d'administration et de transport des médicaments, de nature particulaire (nanoparticules polymères, liposomes, micelles...) ou macromoléculaires (polymères synthétiques) est un enjeu important nécessitant une collaboration étroite entre chimistes, biologistes, physiciens et praticiens hospitaliers. Les évolutions dans ce domaine mettent en jeu l'élaboration de systèmes dits intelligents s'appuyant sur la connaissance des mécanismes biologiques permettant une libération biorégulée tissu- ou cible-spécifique des principes actifs. Ainsi ces nano-objets peuvent porter une molécule de ciblage, telle que le ligand d'un récepteur ou un anticorps contre une protéine de surface surexprimée dans les tissus visés. Les développements récents exploitent les propriétés physicochimiques du vecteur pour réaliser une activation de ce dernier *in situ* et permettre par exemple la commande de la libération de la molécule d'intérêt à distance, voire une action physique sur le tissu ciblé.

## 3.2 CHIMIE BIO-INORGANIQUE

La chimie bio-inorganique vise à comprendre et à maîtriser les molécules inorganiques du monde vivant, qu'elles soient endogènes (métalloprotéines ...) ou exogènes (métallodrogues ...). Il s'agit à la fois d'expliquer les mécanismes d'action ou le rôle de ces métallobiomolécules, de préparer des composés synthétiques reproduisant leur activité pour en éclairer le fonctionnement, mais aussi de concevoir des systèmes bio-inspirés pouvant présenter des activités biologiques à visée thérapeutique ou industrielle. L'étude des métallobiomolécules et de leurs analogues est par essence pluridisciplinaire, nécessitant le partage de compétences en biochimie, biophysique, chimie organique, inorganique et organométallique, physico-chimie et plus récemment biologie cellulaire, imagerie et chimie théorique. En ce sens, les démarches de ce champ s'inscrivent pleinement dans les axes de la section 16 : chimie du vivant et pour le vivant.

Les centres d'intérêt en chimie bio-inorganique ont été très fortement tournés dans les deux dernières décennies vers la caractérisation à l'échelle moléculaire des mécanismes impliquant des métallobiomolécules et les systèmes mimes dérivés, avec des avancées spectaculaires, notamment grâce au développement des techniques de pointes et de leur version « basses températures » pour étudier les intermédiaires (Mössbauer, RPE, RMN, Raman et IR, masse, RX cryogénique, électrochimie). On observe progressivement depuis quelques années un changement d'échelle des systèmes étudiés. Des catalyseurs d'un format nouveau sont développés, avec l'incorporation de complexes artificiels dans des matrices biologiques ou la

modification d'enzymes pour améliorer ou détourner leur activité. L'organisation à des échelles mésoscopiques est aussi de plus en plus au centre des recherches : organisation des complexes enzymatiques impliquant des métalloprotéines, compartimentalisation au sein des organites, maturation et biosynthèse des métalloenzymes avec la question particulière de la biogénèse des centres métalliques, flux de cations métalliques et entités navettes intermédiaires. Notons que le développement de la chimie inorganique médicinale, parce que les propriétés pharmacologiques d'une molécule dépendent étroitement de ses capacités à atteindre sa cible, a accompagné ce déplacement thématique vers des échelles plus intégrées. Se pose avec force la question cruciale et encore mal comprise de la pénétration cellulaire des cations et des complexes métalliques et de leur spéciation *in vivo* et *in cellulo*. En découle la problématique de la détection des complexes et de leur cartographie intracellulaire, avec l'émergence de nouvelles techniques d'imagerie des cations métalliques.

## 3.3 ENZYMOLOGIE – BIOCATALYSE

Le développement de l'enzymologie et de la biologie moléculaire, par delà la connaissance du rôle des enzymes dans les processus du vivant, a ouvert de nouvelles perspectives aux Biotechnologies Blanches (anciennement nommées Biotechnologies Industrielles). Celles-ci sont définies par l'emploi de systèmes biologiques (enzymes isolées ou cellules entières) pour produire ou transformer des molécules d'intérêt industriel. Susceptibles d'irriguer la chimie de spécialité, la chimie fine et même la chimie de commodités, elles touchent des domaines aussi divers que la pharmacie, la cosmétique, la nutrition, l'agrochimie ou la chimie des polymères et sont parfaitement en phase avec les exigences du Développement Durable. En effet les procédés biocatalytiques (biocatalyse ou fermentation) s'effectuent le plus souvent dans des conditions douces (pH neutre, température ambiante, pression atmosphérique), ne nécessitent pas de réactifs dangereux ou toxiques, produisent moins de sous-produits et sont plus rapides que les réactions chimiques équivalentes. Néanmoins, de nouvelles innovations sont encore nécessaires pour rendre ces procédés plus compétitifs que les procédés chimiques établis de longue date. Dans ce contexte, la conception de nouveaux biocatalyseurs est incontournable et devrait largement profiter des progrès de la biologie structurale, de la modélisation moléculaire et de la bio-informatique.

L'approche génomique et, mieux encore, métagénomique, en permettant de puiser dans la biodiversité notamment celle des microorganismes non cultivables, offre un accès à d'innombrables activités enzymatiques qu'il s'agira d'identifier et d'utiliser. L'étude de microorganismes extrémophiles et de leurs enzymes conduit à une meilleure connaissance des éléments structuraux nécessaires au fonctionnement des enzymes en milieux et conditions non conventionnels. Une telle connaissance ainsi que le développement d'approches *in silico* contribue à orienter la modification raisonnée d'enzymes afin d'améliorer la productivité des réactions biocatalysées. Plus largement, un catalyseur enzymatique donné peut voir ses performances largement améliorées par l'utilisation des techniques d'évolution dirigée. Le corollaire indispensable

de ces approches est la mise au point de tests de criblage haut débit efficaces, particulièrement en ce qui concerne l'analyse de la stéréospécificité.

Le fonctionnement d'un grand nombre d'enzymes nécessite qu'elles soient impliquées dans des systèmes complexes (cofacteur, complexe protéique, complexe membranaire). Le biocatalyseur de choix devient alors la cellule elle-même, naturelle ou recombinante, et sa machinerie métabolique et non plus l'enzyme isolée. L'éventail des microorganismes utilisés à cet effet est encore restreint mais son élargissement permettra de concevoir des biocatalyseurs en fonction du type de réaction choisi mais aussi du type de procédé envisagé.

Le défi majeur reste de concurrencer la Nature dans ce qu'elle fait de plus élégant, la biosynthèse, en clonant les gènes de plusieurs enzymes dans un même organisme-hôte (microorganisme ou plante) et/ou en modifiant et réorientant les voies métaboliques naturelles au profit de la formation de molécules d'intérêt (i.e synthèse de l'artémisine ou de biofuel).

Il convient de noter que ce domaine de l'interface Chimie-Biologie, l'utilisation du Vivant comme alternative à la synthèse chimique, bénéficie d'une large reconnaissance dans les pays du Nord de l'Europe. En revanche, il manque encore de lisibilité en France malgré l'existence d'une association (CBSO) fédérant une vingtaine de laboratoires et d'industries.

### 3.4 BIOMATERIAUX

Les biomatériaux voient leurs développements s'orienter vers deux voies principales : la reconstitution tissulaire et la vectorisation. La première approche repose sur la génération de polymères biocompatibles à base de dextrane ou d'alginate ou encore d'hydrogels qui seront fonctionnalisés afin de permettre la prolifération cellulaire, et il s'agira là pour l'essentiel de l'ingénierie tissulaire osseuse ou du cartilage. Si la plupart des résultats sont dans le domaine de l'ingénierie tissulaire, on voit également des résultats intéressants dans la construction de valves cardiaques, de stents habillés de principes actifs ou encore de support permettant la transplantation de myoblastes dans des zones lésées à la suite d'un infarctus du myocarde. Le génie du chimiste s'exerce d'une part dans l'habillage des polymères ou d'hydrogels et d'autre part dans la compréhension des mécanismes mis en jeu.

La seconde approche concerne la vectorisation ou la formulation de principes actifs. Le constat de départ provient du fait que nombre de molécules présentent des propriétés des plus prometteuses *in vitro* et même *in vivo* chez l'animal (anticancéreuses par exemple), mais ne deviennent jamais un médicament par défaut de biodisponibilité ou par toxicité aspécifique. Des nanosystèmes, tels des dendrimères peptidiques par exemple, seront développés afin d'aller cibler l'organe ou la tumeur. Le mode de libération est également une question pour laquelle nombre de systèmes «intelligents» sont en développement, par exemple par l'utilisation de réactions enzymatiques pour permettre une libération biorégulée et

tissu-spécifique des principes actifs.

## 4 PAYSAGE NATIONAL ET INTERNATIONAL

Les chercheurs, enseignant-chercheurs, ingénieurs et techniciens rattachés à la section 16 ont une spécificité, ou une formation initiale, ancrée dans le moléculaire, étant chimistes, physico-chimistes ou biochimistes, qui leur confère originalité et force par rapport à des collègues d'autres organismes, tels que l'INSERM et l'INRA. Cette spécificité peut résulter dans l'affectation de certains chimistes de l'INC dans des laboratoires du CNRS qui ne dépendent pas de cet institut, ou affectés dans des laboratoires hors organisme. De telles situations peuvent donner d'excellents résultats mais demandent cependant une vigilance particulière de la section et de l'institut pour éviter l'isolement.

Tout en gardant la spécificité et le développement scientifique propre à chaque discipline, le dialogue entre chimistes et biologistes est nécessaire pour concevoir des outils originaux afin de déchiffrer les phénomènes biologiques et pour développer de nouvelles approches en chimie médicinale adossée à la biologie structurale. Seules des discussions au quotidien permettront de faire émerger de nouveaux concepts! Cette approche est en gestation dans les deux ITMOs de l'alliance AVIESAN, bases moléculaires et structurales du vivant (BMSV) et technologie pour la santé (TS). La politique actuelle de l'INSB avec une politique d'affichage de poste à l'interface avec l'INC officialise l'ensemencement des laboratoires des sciences du vivant par des scientifiques avec une forte formation au moléculaire. Il faudrait encourager la réciproque et faciliter l'embauche de scientifiques formés à la réflexion et aux contraintes inhérentes aux sciences biologiques dans des laboratoires de chimie pour enrichir cette interface qu'est la «chemical biology», discipline forte dans les pays anglo-saxons, mais qui a encore du mal à s'installer en France.

## 5 RAPPORTS AVEC L'INDUSTRIE

La Biologie Chimique est un domaine qui se prête très bien aux relations avec les industries, en particulier dans le domaine pharmaceutique. De nombreux laboratoires de la section mènent une politique fructueuse de valorisation souvent en relation directe avec de grands groupes industriels.

Les nouvelles structures mises en place, tels que les pôles de compétitivité facilitent les contacts entre laboratoires, sociétés de biotechnologie et groupes pharmaceutiques. Les TPE (très petites entreprises) de RD seront amenées à jouer un rôle important à l'interface entre les laboratoires académiques et les grands groupes multi-nationaux. Les structures de valorisation ont également gagné en efficacité au cours des dernières années mais leur multiplication, corrélée à l'autonomie des universités, complique le paysage.

L'intérêt actuel dans la prise de brevet et les contrats ne doit pas résulter en une trop forte préférence pour les sujets

«potentiellement valorisables » dans les laboratoires. Les progrès scientifiques, qu'ils soient dans le domaine fondamental ou appliqué, ne se rencontrent pas en suivant une stratégie trop contrainte ou guidée.

## 6 FORMATION – ENSEIGNEMENT

Les enjeux de la recherche en ce début du XXIème siècle sont la compréhension des mécanismes associés à la vie, au niveau moléculaire et cellulaire aussi bien qu'au niveau des organismes, des populations et des écosystèmes, et la mise au point de composés ou de méthodes pour les réguler. Les retombées attendues concernent aussi bien la santé humaine et animale (médicaments, vaccins, matériaux biocompatibles pour prothèse, diagnostic) que l'agroalimentaire, les biotechnologies ou l'environnement.

Les chimistes ont un rôle très important à jouer dans ce large panorama et on peut imaginer la période à venir comme foisonnante en découverte pour le chimiste à l'interface chimie biologie. La richesse biologique devrait naître de la diversité des approches.

Dans ce contexte, les membres de la section 16 pensent qu'une confrontation intellectuelle de qualité entre les chimistes et les biologistes n'est possible que si la formation vise à donner aux chimistes une large ouverture sur la biologie. Ainsi, des formations bi-disciplinaires avec pour objectifs de donner aux étudiants de solides connaissances en Chimie et en Biologie doivent être proposées (et soutenues) et ceci dès l'enseignement niveau Licence et Master. En outre, de tels cursus doivent permettre aux diplômés de trouver un emploi dans des équipes pluridisciplinaires au niveau académique ou industriel.

Peu à peu on voit fleurir de telles formations au niveau Master et Licence sur nos campus. Des parcours tels que «Chimie et Procédés/Biologie» en Licence et «Chimie et Procédés/ Chimie et Vivant» en Master ou Master Chimie spécialité Chimie-Biologie sont ainsi proposés dans certaines Universités. Ces formations sont très prisées par les étudiants qui sont «fascinés» par les questions posées par les Sciences de la Vie. Toutefois, il est primordial pour ces formations à l'interface d'établir un juste équilibre entre l'apport de connaissances en Chimie et en Biologie ; que ces formations apportent de solides compétences en Chimie doit rester une réalité.

De même, un certain nombre d'Universités associent au sein de leurs Ecoles Doctorales les chimistes et biologistes (Ecole Doctorale Chimie et Science du Vivant par exemple). Ces écoles ne doivent pas être seulement la juxtaposition d'une Ecole Doctorale de Chimie et d'une Ecole Doctorale de Biologie mais doivent être un levier efficace pour inciter les chercheurs à communiquer ensemble. L'organisation de journées scientifiques, l'ouverture de modules transverses destinés aux doctorants sont autant d'outils efficaces à mettre en oeuvre.

Le CNRS, grâce à l'existence de l'Institut de Chimie peut gérer une interface Chimie-Biologie et créer des laboratoires pluridisciplinaires permettant d'explorer

le monde du vivant et par ce biais en liaison avec les Universités les inciter au développement de formations à l'interface Chimie-Biologie.

## 7 CONCLUSION

Comme nos prédecesseurs dans cette section, nous ne pouvons conclure autrement qu'en défendant vigoureusement la notion même d'une interface entre la chimie et la biologie.

- La création des Instituts du CNRS représente un risque d'enfermement thématique qui devait être contrebalancé par l'existence de « pôles inter-instituts ». A l'heure actuelle, trop peu de passerelles sont lancées entre les instituts.
- La multidisciplinarité et l'interdisciplinarité devraient être encouragées par des programmes spécifiques. Les PIRs sont des outils certes intéressants mais ne disposant que de moyens limités.
- L'interface doit être également reconnue lors de l'évaluation de la carrière des chercheurs. La course aux facteurs bibliométrique encourage l'hyper-spécialisation et ne permet pas de valoriser les chercheurs s'engageant dans la coordination de projets d'interface.