
RAPPORT DE CONJONCTURE

DU COMITÉ NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉDITION 2014

Extrait



CNRS ÉDITIONS

15, rue Malebranche – 75005 Paris

SECTION 16

CHIMIE DU VIVANT ET POUR LE VIVANT: CONCEPTION ET PROPRIÉTÉS DE MOLÉCULES D'INTÉRÊT BIOLOGIQUE

Extrait de la déclaration adoptée par le Comité national de la recherche scientifique réuni en session plénière extraordinaire le 11 juin 2014

La recherche est indispensable au développement des connaissances, au dynamisme économique ainsi qu'à l'entretien de l'esprit critique et démocratique. La pérennité des emplois scientifiques est indispensable à la liberté et la fécondité de la recherche. Le Comité national de la recherche scientifique rassemble tous les personnels de la recherche publique (chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens). Ses membres, réunis en session plénière extraordinaire, demandent de toute urgence un plan pluriannuel ambitieux pour l'emploi scientifique. Ils affirment que la réduction continue de l'emploi scientifique est le résultat de choix politiques et non une conséquence de la conjoncture économique.

L'emploi scientifique est l'investissement d'avenir par excellence

Conserver en l'état le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche revient à prolonger son déclin. Stabiliser les effectifs ne suffirait pas non plus à redynamiser la recherche : il faut envoyer un signe fort aux jeunes qui intègrent aujourd'hui l'enseignement supérieur en leur donnant les moyens et l'envie de faire de la recherche. On ne peut pas sacrifier les milliers de jeunes sans statut qui font la recherche d'aujourd'hui. Il faut de toute urgence résorber la précarité. Cela suppose la création, sur plusieurs années, de plusieurs milliers de postes supplémentaires dans le service public ainsi qu'une vraie politique d'incitation à l'emploi des docteurs dans le secteur privé, notamment industriel.

Composition de la section

Agnès DELMAS (présidente de section); Florence MAHUTEAU-BETZER (secrétaire scientifique); Christophe BIOT; Michel-Francis BUREAU; Isabelle CALLEBAUT; Isabelle CANET; Éric DEFRANCQ; Robert DODD; Joëlle DUBOIS; Jean-Christophe JULLIAN; Jean-Pierre LE CAER; Ewen LESCOP; Samir MESSAOUDI; Pierre-Yves RENARD; Jean-François RIOU; Sandrine SAGAN; Marie-Agnès SARI; Jean-Marie SCHMITTER; Myriam SEEMANN; Boris VAUZEILLES; Alain WAGNER.

Résumé

Pour faciliter la compréhension du vivant et pour intervenir sur certains de ses dysfonctionnements, les chercheurs de la section 16 contribuent à la découverte de nouveaux schémas de biosynthèse et de nouveaux médiateurs dépendant des gènes « orphelins », à la conception et l'élaboration de nouvelles méthodes de synthèse et de nouveaux objets (petites molécules, biomolécules, matériaux...). L'observation de la biodiversité est également une source d'inspiration majeure pour la création d'une chimiodiversité beaucoup plus large (nouveaux châssis moléculaires, catalyseurs, matériaux...). Le développement de méthodologies analytiques adaptées aux biomolécules reste une activité soutenue de la section 16. 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, tissus, est maintenant 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 côtés de la chimie et de la biologie. Enfin, la prise en compte des contraintes biologiques va conduire à concevoir de nouvelles réactions et des sondes pour l'étude et la manipulation du vivant *in vivo* (Chimie dans le vivant). Les retombées de cette recherche encore en émergence qui demande une intégration forte à la fois des concepts de la chimie et de ceux de la biologie, devraient conduire à des développements importants dans le domaine des nouvelles technologies et dans le domaine biomédical.

Introduction

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 analyser et les réguler, sont des enjeux de recherche majeurs. 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.

C'est dans ce contexte que la section 16 rassemble une communauté de chercheurs où se retrouvent et se mêlent différentes disciplines (chimie, biochimie, biophysique, physico-chimie, biologie cellulaire, immunologie...). Cette interface exigeante doit stimuler des approches multidisciplinaires voire transdisciplinaires, des nouveaux concepts, de nouvelles technologies où chaque discipline apporte sa contribution créative. Englobant, parmi d'autres, le domaine *chemical biology* ou chémo-biologie, le champ d'investigation de la section 16 ne peut pas être restreint aux domaines connexes à la découverte de nouveaux médicaments ou *drug discovery*.

Si la section 16 fait de la biologie dans le sens où les questions qui y sont posées concernent bien souvent le vivant, les expertises de ses chercheurs gravitent autour de la chimie au sens large : concevoir, réaliser, analyser de nouvelles molécules bioactives ou élaborer des expériences pour comprendre la réactivité des molécules au niveau atomique, voire orbitale, dans le contexte du vivant, analyser les biomolécules et leurs interactions *in vivo*... Ces domaines d'activité justifient pleinement le rattachement de la section 16 à l'institut de chimie du CNRS.

Bien que les rédacteurs aient veillé à ce qu'il reflète au mieux la vision et les domaines d'expertise couverts par la section 16, ce rapport ne doit pas être considéré comme exhaustif, en regard du très large éventail de thématiques de cette section.

La section 16 en chiffres :

- 35 structures opérationnelles de recherche dont la section 16 est section principale :
 - 2 UPRs, 21 UMRs, 1 FRE,

- 3 FRs,
- 2 GDRs,
- 1 GDS, 2 UPSs, 2 UMSs, 1 USR.

- 347 chercheurs (26 CR2, 179 CR1, 98 DR2, 40 DR1, 4 DRCE1) dont 67 % hébergés dans un laboratoire dépendant de l'INC, 24 % hébergés par l'INSB, 3 % par l'INEE, 2 % par la DGDR (les moyens communs), 1 % par l'IN2P3, l'INP et l'INSIS.

I. Analyse de biomolécules

Les défis à relever dans l'étude et l'analyse des biomolécules et de leurs fonctions biologiques concernent aussi bien la détermination de leur structure en solution dans un tube, que dans leur environnement naturel, en interaction avec leurs partenaires. Pour ce faire, des méthodes de détection et d'analyse doivent permettre d'atteindre des quantités de plus en plus faibles, voire de suivre une molécule à l'échelle de l'unité, et d'appréhender ses interactions avec une vision spatio-temporelle de plus en plus fine. De nouvelles techniques émergent régulièrement pour étudier les interactions moléculaires d'un point de vue thermodynamique et/ou cinétique, comme la thermophorèse à micro-échelle, la résonance plasmonique de surface (SPR et PWR) etc. Pour tous ces développements techniques, le chimiste est de plus en plus sollicité pour développer des sondes et marqueurs stables et au seuil de détection de plus en plus abaissé, afin de marquer et tracer les biomolécules, avec des marqueurs aux propriétés physico-chimiques en perpétuelle évolution (voir § IV A). Enfin, l'adaptation aux procédés physico-chimiques de détection, demande de développer l'interaction avec différents domaines de la physique expérimentale.

Parallèlement, les techniques d'analyse biophysique ne nécessitant pas de marquage des biomolécules pouvant interférer dans les mécanismes de reconnaissance, telles que

la calorimétrie, la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse connaissent actuellement un regain d'intérêt pour l'étude des interactions biomoléculaires. Ainsi, le développement des approches telles RMN et Polarisation Nucléaire Dynamique (DNP), imageries par spectrométrie de masse, infrarouge, Raman etc., sont en plein essor, malgré les verrous techniques liés à la sensibilité de détection, qui modèrent encore la pertinence biologique des observations. Les techniques nouvelles de DNP permettent en théorie une augmentation de la sensibilité de la spectroscopie RMN de 4 à 5 ordres de grandeur. Ce gain unique est mis à profit pour développer de nouvelles approches méthodologiques destinées à étudier dans le détail des cinétiques enzymatiques par exemple.

A. Biophysique : imagerie et molécules uniques

Les méthodes d'imagerie en développement comme la microscopie Raman SERS (spectroscopie Raman exaltée par une surface métallique) permettent de gagner en sensibilité de plusieurs ordres de grandeur (10^{14} à 10^{15} fois) et de détecter une molécule à l'échelle de la picomole dans une cellule. L'imagerie par spectrométrie de masse d'ions secondaires (NanoSIMS) est parfaitement adaptée pour mesurer, visualiser et quantifier la répartition des éléments et de leurs isotopes stables dans un échantillon chimique (environnement, patrimoine) ou à l'échelle sub-cellulaire dans un matériau biologique, avec des concentrations de l'ordre du ppm, voire même du ppb.

L'Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire (IRM) est installée en clinique. Les prochains défis à relever seront d'améliorer encore les résolutions spatiales et temporelles, en particulier pour l'imagerie fonctionnelle, ainsi que le contraste pour améliorer la qualité des images et diminuer les doses injectées. Le développement d'agents de contraste dits

« intelligents » (voir § IVA) améliorera également la localisation d'une biomolécule ou d'une fonction particulière. Un autre volet relève de la portabilité des spectromètres/imageurs qui généralisera leur utilisation au plus près de la source d'échantillon.

L'imagerie par Résonance Paramagnétique Électronique (RPE), quant à elle, permet la cartographie des espèces paramagnétiques dans un organisme vivant en superposant des images moléculaires RPE sur des images anatomiques plus classiques (tomographie X...). Des applications de l'IRPE en biologie et en spectroscopie clinique sont attendues dans un futur proche et cette technique pourrait devenir une nouvelle méthode d'imagerie non invasive complémentaire de l'IRM.

La fluorescence, de par son aspect non invasif et non destructeur dans les cellules et les organismes, fait certainement de ce moyen d'imagerie la technique de choix pour l'analyse des molécules uniques ou des interactions moléculaires. Cette technique couramment usitée pour suivre un phénomène *in vitro*, permet aussi de suivre un phénomène *in cellula* (localisation d'une cible biologique) et *in vivo* (localisation, diagnostic...) grâce à sa sensibilité et à sa résolution spatiale et temporelle.

Les approches à l'échelle de la molécule unique sont d'un grand intérêt pour comprendre les mécanismes moléculaires associés aux fonctions biologiques des biomolécules. Elles concernent les techniques d'imagerie en général, notamment fluorescence par super-résolution et de transfert d'énergie par résonance de type Förster (FRET), microscopie en ondes évanescentes ou microscopie à force atomique. L'usage de plus en plus étendu des nanopores donne par ailleurs un cadre unique de plate-forme appropriée pour les capteurs à molécule unique afin d'étudier les réactions chimiques, la reconnaissance biomoléculaire et les interactions électrostatiques à l'échelle nanométrique.

Les appareils de mesure de force (Biomembrane Force Probe, BFP) permettent par ailleurs la quantification de liaisons moléculaires simples, dans un large éventail de forces (0,1 pN à 1 nN) qui permettent d'étudier

des interactions à l'échelle de la molécule unique. Les mesures de forces d'interactions biomoléculaires sont aussi étudiées par AFM.

B. Biologie structurale intégrative

La biophysique contribue également à la caractérisation structurale et dynamique à haute résolution des biomolécules et de leurs interactions avec des ligands. La biologie structurale a récemment évolué vers des approches intégratives où la complémentarité de plusieurs techniques, expérimentales mais aussi théoriques (modélisation, simulation), est exploitée pour fournir une description globale d'un même système biologique. En parallèle, chaque technique continue à vivre des avancées en méthodologie et instrumentation. Grâce à des détecteurs plus sensibles et plus rapides, la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) résolue en temps pourra contribuer à donner une dimension cinétique aux changements conformationnels. La biocristallographie arrive maintenant dans une ère où la taille des cristaux n'est plus un critère majeur et le développement des lasers à électron libre (XFEL) extrêmement brefs et lumineux ouvre des perspectives nouvelles pour la détermination de structure de molécules uniques. La résolution accessible en cryomicroscopie va continuer à se rapprocher de celle obtenue par diffraction des rayons X et ceci pour des objets de plus en plus petits. De par sa capacité à fournir des informations interatomiques sur de longues distances, la RPE impulsionnelle associée à la technique de marquage de spin va également contribuer à affiner la construction de modèles structuraux d'assemblages protéiques. L'introduction de données de SAXS, RMN, RPE ou FRET dans les protocoles de modélisation moléculaire va fournir des ensembles conformationnels qui amélioreront notre compréhension des biomolécules en général et plus particulièrement des protéines intrinsèquement dépliées.

C. RMN

Bien que la RMN souffre d'une faible sensibilité intrinsèque, les progrès technologiques et conceptuels continus (préparation d'échantillons, champs magnétiques, sondes ou séquences d'impulsions) rendent possibles l'étude de molécules disponibles toujours en plus faible quantité, ou des noyaux naturellement peu abondants ou de bas rapport gyromagnétique.

La RMN joue un rôle toujours prépondérant pour la caractérisation moléculaire en chimie de synthèse ou des substances naturelles. Étant très sensible aux interactions moléculaires, elle a également un apport conséquent en chimie médicinale aux cours des différentes étapes de développement de molécules thérapeutiques. Les avancées récentes rendent aussi possible l'étude de molécules dans des environnements complexes, avec un intérêt pour des molécules ne pouvant être purifiées ou pour caractériser ces molécules dans leur environnement natif. De même, l'amélioration des approches métabolomiques facilitera et accélérera le diagnostic et le traitement au plus près du lit du patient. Des progrès importants sont aussi à attendre du côté des sondes RMN de surface et de leur miniaturisation, ce qui rendra potentiellement caduque la nécessité de prélèvements.

La RMN représente une technique de choix dans le contexte de la biologie structurale intégrative et va continuer à apporter des contributions majeures dans la compréhension du rôle des constituants cellulaires. Les avancées techniques majeures comme la deutération et le marquage isotopique spécifique des méthyles ont récemment contribué à lever en grande partie la limite de poids moléculaire accessible. Une des forces de la RMN est sa capacité à sonder des états multiples de biomolécules et elle donne accès par exemple aux états transitoirement et faiblement peuplés dont le rôle dans les phénomènes de repliement de protéines, de mécanismes enzymatiques et de reconnaissance moléculaire s'avère capital. La RMN s'est récemment positionnée au centre des études structurales et dynamiques des pro-

téines intrinsèquement dépliées dont le rôle central dans la régulation des phénomènes cellulaires est établi, et des études de biomolécules dans l'environnement cellulaire, natif quand cela est possible. L'application de la RMN du solide en biologie structurale est aussi en pleine phase de développement, en particulier pour l'étude des assemblages moléculaires.

Au-delà des coûts induits, notamment pour les très hauts champs magnétiques, l'intégration et le positionnement de la technique dans les nombreux courants en chimie et biologie représentent le défi principal de la RMN, et un haut niveau de développement méthodologique sera requis pour répondre aux questionnements toujours évolutifs.

D. Modélisation moléculaire

La modélisation occupe une position clé à l'interface entre physique, chimie et biologie. Elle accompagne souvent les études expérimentales, donnant des indications précieuses non seulement pour comprendre les mécanismes moléculaires fondamentaux liés aux fonctions des macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques, lipides, glycanes) et à leurs interactions avec leurs partenaires, mais aussi pour concevoir des stratégies novatrices pour réguler l'ensemble de ces mécanismes.

Deux aspects complémentaires nourrissent cette discipline, qui fait souvent appel à des compétences pluridisciplinaires (chimie, physique théorique, informatique, statistique, biologie...): d'une part des développements méthodologiques, nourris par les questions biologiques et, d'autre part, des actions d'analyse, de structuration, de classification, d'exploitation et de valorisation de l'ensemble des données, souvent très hétérogènes et de plus en plus nombreuses.

La chémo-informatique et la bioinformatique sont au cœur de ces activités, et les thématiques abordées sont très diverses, allant de

l'analyse des séquences des protéines solubles et membranaires et de la prédiction de leurs structures jusqu'aux approches permettant l'amarrage et le criblage de petites molécules (criblage *in silico*, § IIIA2). Les aspects de dynamique moléculaire prennent de plus en plus d'ampleur dans ce champ grâce à l'augmentation des moyens de calcul et au développement de modèles physiques appropriés, permettant désormais d'avoir accès à des mécanismes clés comme le repliement, la liaison de ligands ou des changements conformationnels, même subtils au niveau d'un ou deux résidus des sites actifs. Ces avancées, couplées au développement et à l'application de diverses méthodes d'exploration de l'espace énergétique, de calcul d'énergie libre et de modèles simplifiés gros grains, permettent la mise en place d'approches multi-échelles. À l'interface avec la biologie structurale expérimentale, des méthodologies corrélatives sont également développées pour coupler les résultats obtenus à différentes résolutions par un ensemble de techniques (voir § II B). Des développements spécifiques voient aussi le jour sur le plan de la bioinformatique pour étudier la dynamique de complexes ou de structures particulières (protéines intrinsèquement dépliées, agrégats, complexes membranaires...) par différentes techniques d'exploration de l'espace conformationnel et/ou d'analyse d'images en couplage avec des données expérimentales.

E. Spectrométrie de masse

De nombreuses stratégies d'analyse en chimie et biologie font intervenir la spectrométrie de masse pour caractériser une palette de molécules de plus en plus étendue, des composés de petite taille aux assemblages supramoléculaires.

Les performances constamment accrues en sensibilité et vitesse d'acquisition des spectromètres de masse ont permis des avancées déterminantes, notamment en analyse protéomique et lipidomique. Le développement de logiciels performants a récemment favorisé la

quantification non ciblée des protéines dans des mélanges complexes. La phase de découverte des approches « omiques » reste active, mais les phases de caractérisation et d'analyse quantitative absolue ont pris une importance croissante. Dans ce dernier cas, la capacité de la spectrométrie de masse à réaliser des dosages de composés présents à l'état de traces (attomoles) dans des matrices très complexes représente un atout majeur (notamment avec les besoins croissants en analyse métabolomique).

La caractérisation intégrale de protéines, incluant l'état précis de leurs modifications post-traductionnelles est devenue un objectif stratégique dans de nombreuses thématiques de recherche. L'approche *bottom-up* (des fragments peptidiques à la protéine entière) est de plus en plus souvent complétée par une approche *top-down* (partant de la protéine intacte) rendue compatible avec l'analyse de mélanges complexes de protéines. L'analyse de complexes non covalents a également continué à progresser dans le cas des protéines et des acides nucléiques. Dans ce domaine de la caractérisation structurale d'assemblages supramoléculaires, des stratégies mettant en œuvre la spectrométrie de masse dite supramoléculaire ou « native », associée à l'analyse de la mobilité ionique d'une part, et à l'échange isotopique hydrogène/deutérium ou l'utilisation de réactifs de réticulation de plus en plus spécifiques et efficaces d'autre part, ont permis de réaliser des progrès substantiels.

L'imagerie moléculaire par spectrométrie de masse a connu une phase de maturation d'une dizaine d'années, accompagnée de l'apparition de nouvelles méthodologies, complémentaires des modes MALDI et SIMS, et est devenue une méthodologie clé de l'imagerie de tissus avec entre autres des applications en santé humaine et en analyse environnementale.

Les laboratoires français se sont illustrés à la pointe de la recherche internationale impliquant des stratégies d'analyse qui reposent sur la mise en œuvre de la spectrométrie de masse. D'une manière logique, dans un contexte d'obsolescence rapide (environ cinq

ans) des spectromètres de masse, des plateformes associées de manière dynamique à une structure de recherche innovante ont un rôle de plus en plus important dans ces travaux de recherche.

II. Les molécules du vivant

A. Oligonucléotides

Les acides nucléiques et leurs composants, les nucléosides, constituent une classe de biomolécules dont le potentiel de recherche est en renouveau. En effet, les recherches dans ce domaine ont longtemps été cantonnées aux seules études structurales ou à la conception de nucléosides et d'oligonucléotides à visée thérapeutique : ces derniers n'ont toutefois pas donné les résultats escomptés dans des stratégies d'inhibition de l'expression génétique.

Récemment les études structurales et fonctionnelles se sont orientées vers d'autres structures d'ADN et d'ARN comme les G-quadruplexes et les séquences répétées (par exemple au niveau du centrosome). Cela nécessite la conception de nouveaux outils moléculaires pour l'étude de ces structures inhabituelles d'acides nucléiques dont le rôle biologique a été appuyé par de nombreuses études corrélatives basées sur le séquençage haut débit (par exemple CHIP-seq).

Les aptamères constituent également une classe d'acides nucléiques dont l'intérêt est croissant, notamment dans le cadre des biocapteurs. La conception d'« aptasensors » (biocapteurs basés sur les aptamères) répond aux demandes de bioanalyses de plus en plus contraignantes (par exemple procédures REACH au niveau européen). Dans ce contexte, la sélection de nouveaux aptamères contre les « petites molécules » nécessite des améliorations de la méthode SELEX, notam-

ment pour s'affranchir du support ou de la phase d'enrichissement par PCR.

La conception de nouveaux nanomatériaux, nanomachines et nanocapteurs fondée sur les propriétés physico-chimiques de l'ADN est un domaine prometteur. Les contributions combinées de spécialistes de la matière molle, chimistes et biologistes devraient déboucher sur des progrès substantiels.

La chimie des acides nucléiques a connu des avancées majeures qui permettent aujourd'hui leur préparation à plus grandes échelles (tant en série ADN que ARN). Les méthodes de bioconjugaison contemporaines (voir § IVB) permettront l'accès à des acides nucléiques modifiés « à la carte » pour des applications dans des domaines allant de la biologie (ciblage *in vivo* plus efficace, compréhension plus fine du rôle biologique de certains acides nucléiques, biologie synthétique dans des organismes modèles...) à la physique (nanoelectronique, conception de *lab-on-a-chip*...).

B. Glucides

Dans le domaine des glycosciences, la chimie continue à apporter des contributions fondamentales. La synthèse d'oligosaccharides d'intérêt reste un domaine important, qui s'appuie toujours sur le développement de nouvelles méthodes telles que les approches de fonctionnalisation ou protection tandem en un seul pot, ou encore l'assemblage direct de briques oligosaccharidiques d'origine naturelle. La chimie en flux semble aussi susceptible d'apporter des atouts intéressants notamment par le contrôle précis des conditions réactionnelles ou la facilité de montée en échelle.

On assiste également au développement de l'utilisation de la biomasse ou de déchets industriels comme matière première pour des synthèses complexes, ainsi qu'à l'utilisation, en plus des approches classiques de synthèse organique, de réactions enzymatiques ou de bioconversion directe par des micro-organismes pour simplifier certaines séquences syn-

thétiques ou l'accès à des oligosaccharides élaborés. Les études structurales et biosynthétiques des glycanes des parois cellulaires (bactéries, champignons, plantes) conditionnent les travaux sur les identifications d'espèces et potentiellement des stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

On constate un intérêt toujours marqué pour les phénomènes de multivalence dans l'étude et la modulation des interactions protéine-saccharide, ainsi que le développement d'inhibiteurs spécifiques de glycoenzymes (glycosylhydrolases et glycosyltransférases), ou de chaperons moléculaires. L'élaboration de glycopuces permet la découverte de nouvelles lectines ou l'identification d'oligosaccharides, cibles de lectines d'intérêt.

Étant donné le rôle biologique important des glycoconjugués, notamment en tant que messagers chimiques impliqués dans la communication et la reconnaissance cellulaire, de nouveaux outils sont développés tels que des glycoprotéines ou glycopeptides synthétiques, des mimes d'oligo- ou polysaccharides d'accès simplifiés, ou des sondes pour la chimie *in vivo* et le marquage métabolique de glycanes.

C. Peptides/Protéines

Les champs d'investigation et d'application des peptides sont nombreux : diagnostic, pharmacologie, vectorisation, imagerie, microbiologie, nanotechnologies, etc. On les retrouve comme biomolécules d'origine endogène (hormones, neuropeptides...) ou comme substances naturelles (molécules de défense). Ils peuvent être également modifiés (peptidomimétiques, foldamères).

En raison de leur spécificité élevée et de leur faible toxicité, les peptides sont revenus au cœur du développement de nouveaux médicaments et connaissent un renouveau important dans l'industrie pharmaceutique. Alors qu'ils ont longtemps été considérés comme *undruggable*, les progrès récents en synthèse, stabilisation, conception de mimes

stables de liaisons peptidique, pénétration cellulaire sélective, font des peptides une alternative aux petites molécules et aux protéines thérapeutiques. L'inhibition des interactions protéine-protéine par des peptides, particulièrement des peptides contraints, et d'autres macromolécules apparentées, sont un des objectifs majeurs du champ.

Les progrès essentiels réalisés dans la préparation de ces molécules, tant par voie génétique que par voie chimique, combinés à l'essor des réactions de bioconjugaison (ou réactions de ligation chimique, voir § IVB) ont permis la réalisation d'architectures biomoléculaires sophistiquées, sur mesure pour les études biologiques. L'aspect modulaire permet d'envisager la production de chimiothèques de macromolécules au sein desquelles le chimiste fera varier non seulement les fragments peptidiques, mais aussi des oligosaccharides, oligonucléotides, glycopeptides, etc. La découverte de la réaction de ligation chimique native dans les années 90 a ouvert la porte à la synthèse chimique de protéines. Cette chimie permet de modifier les protéines au niveau atomique, ce qui jusqu'ici était difficilement atteignable par voie génétique. On peut ainsi s'attendre à des progrès majeurs dans la compréhension du rôle des modifications post-traductionnelles tant au niveau structural que fonctionnel et dans l'amélioration de protéines thérapeutiques. Mais de nombreuses avancées en matière de synthèse sont encore nécessaires pour parfaire la flexibilité de ces approches chimiques de bioconjugaison/ligation et les démocratiser. Le défi restant à relever consiste à proposer des voies d'accès plus rapides et moins onéreuses, utilisant des réactifs simples et éocompatibles, et limitant les étapes de purification.

La synthèse de peptides naturels non-ribosomaux ou ribosomaux de topologie complexe est encore un défi. 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.

D. Les lipides

Les lipides forment non seulement des réserves énergétiques mais constituent aussi les membranes de nos cellules (phospholipides, cholestérol...). 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 de surfactants mimant l'environnement lipidique pour promouvoir des effets stabilisants à l'égard des protéines membranaires. Certains lipides dont les stéroïdes, les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes, sont des hormones lipophiles, capables de traverser la membrane plasmique des cellules pour atteindre leur site récepteur. Les lipides contribuent de manière cruciale à l'homéostasie cellulaire et tissulaire. La perturbation de ces équilibres dans un certain nombre de pathologies humaines entraîne de fait un regain d'attention et d'investissement des laboratoires de recherche de la section 16 pour la synthèse de molécules les ciblant directement ou indirectement, ou permettant d'avoir accès aux interactions entre les lipides et les autres constituants biologiques, qui sont souvent la clef du déclenchement ou de la propagation d'information au niveau cellulaire. En conséquence, le marquage spécifique de lipides, et l'accès à des sondes permettant de caractériser les propriétés physico-chimiques d'une membrane lipidique, sont des domaines en pleine évolution.

E. Les métaux dans le vivant

Les métaux sont indispensables à la vie mais souvent peu bio-disponibles et toxiques. Le vivant a mis en place des stratégies pour les importer de façon strictement contrôlée et réguler leur distribution dans chaque compartiment cellulaire (spéciation). L'équilibre cellulaire (homéostasie) des cations métalliques est orchestré par des protéines et des petites molécules (chélateurs). Chez l'homme, des dysfonc-

tionnements dans l'homéostasie des métaux engendrent des pathologies telles les maladies neurodégénératives et certains cancers. Les métaux jouent un rôle clé dans les metalloprotéines. Ils interviennent majoritairement dans des processus de transfert d'électrons (photosynthèse, respiration...) mais ont aussi un rôle dans la structuration des protéines (doigt de zinc par exemple), dans le transport de petites molécules et dans des phénomènes impliquant leur fonction d'acide de Lewis (hydrolyse, réarrangement).

La chimie bioinorganique s'attache à comprendre le rôle des métaux dans les mécanismes du vivant et à mimer ces activités par la conception de systèmes artificiels bioinspirés. Ce champ de recherche est pluridisciplinaire et son investigation requiert des compétences qui recouvrent la quasi-totalité du périmètre d'expertise de la section 16.

La conception de metalloenzymes artificielles (systèmes hybrides entre un complexe métallique et une biomolécule) capables de catalyser des réactions énantiosélectives est un domaine en plein essor. L'élucidation à l'échelle moléculaire des mécanismes utilisés par les metalloenzymes impliquées dans des processus biologiques est un axe majeur de cette discipline. On citera le transport des métaux, la biosynthèse de produits naturels essentiels, la production d'espèces réactives de l'azote ou de l'oxygène, la production d'hydrogène, la réduction du CO₂ ou plus récemment la décomposition de la biomasse cellulosique. Il en découle des avancées importantes dans le domaine de la médecine mais également en chimie durable par le développement de systèmes bio-inspirés pour la catalyse. L'assemblage des complexes enzymatiques contenant des metalloprotéines, la biogénèse des centres métalliques et leur rôle en tant que senseur de stress oxydant ou de fer (Fnr, SoxR, etc.) sont également au cœur du débat.

Le développement de complexes métalliques et organométalliques pour la thérapie ou le diagnostic, la conception de molécules intelligentes capables d'utiliser les propriétés des métaux ou les systèmes de transport des métaux pour adresser des agents théra-

peutiques dans des cellules, la conception de chélateurs pour le traitement de la surcharge du fer ou l'exposition aux cations métalliques toxiques, la conception d'inhibiteurs de métalloenzymes illustrent l'apport de la chimie bio-inorganique dans le domaine du médical.

Par les percées récentes réalisées dans cette discipline, la communauté française a trouvé sa place dans la compétition internationale

F. Biocatalyse/Biologie de synthèse

La biocatalyse connaît une avancée considérable depuis une dizaine d'années. Il existe aujourd'hui plus de 5 000 enzymes répertoriées. L'irruption des données de métagénomique liée à l'abaissement considérable du coût de séquençage des génomes, allié à la miniaturisation et l'augmentation des performances des tests à haut débit permet déjà d'accéder à de nouvelles activités catalytiques utilisables en chimie que ce soit à partir d'organismes entiers ou d'enzymes isolées. Dans ce domaine de l'amélioration des tests d'activité automatisables, la chimie a su trouver sa place en mettant au point de nombreux dérivés et sondes colorimétriques, fluorogéniques ou chémiluminescentes, spécifiques d'activités enzymatiques ciblées. L'ingénierie moléculaire des catalyseurs enzymatiques (par mutagenèse ou par chimie) a conduit à des améliorations majeures de leur stabilité, leur résistance à la température ou aux solvants, leur sélectivité.

Le développement actuel des biocatalyseurs nécessite l'étroite collaboration entre des chimistes, des biochimistes, des généticiens, des informaticiens, des modélisateurs et des mathématiciens pour décrypter les métagénomes, reconstituer des voies métaboliques théoriques, proposer des modèles structuraux pour les candidats enzymes, caractériser biochimiquement (enzymatiquement) ces nouvelles enzymes, les modifier si besoin pour moduler leur activité ou encore créer *de novo* de nouvelles voies biosynthétiques.

La production de « produits naturels » modifiés par une combinaison de méthodes biologiques et chimiques constitue un nouveau domaine émergent de la biologie synthétique. L'objectif est de modifier le squelette de produits naturels par reprogrammation de lignes d'assemblage biosynthétiques (biosynthèse combinatoire), ou en utilisant des précurseurs non-naturels synthétisés chimiquement (mutasynthèse). Cette approche permet également d'affiner la compréhension des mécanismes de biosynthèse de produits naturels.

L'émergence de la biologie synthétique en chimie fine et biotechnologie blanche va nécessiter l'expertise des chimistes d'interface et des enzymologistes. On peut se féliciter de la structuration récente de ce secteur et de la communauté liée à la biologie de synthèse, ce qui est plein de promesses pour les biotechnologies blanches. Le réseau CBSO (Club Biocatalyse et Synthèse Organique) qui fédère une vingtaine de laboratoires allant de la synthèse organique au génopole (institut de génomique) a déjà permis des collaborations essentielles pour l'émergence de nouvelles réactions grâce à des approches intégratives.

III. Manipuler le vivant

A. Drug discovery

1. La Chimie médicinale

La découverte de nouvelles molécules biologiquement actives reste au cœur de la chimie médicinale. Elle demande à la fois de la part du chercheur des compétences en chimie, en pharmacologie, en biologie voire en chimie physique. Dans ce domaine, la pertinence et l'originalité de la cible biologique sont bien sûr essentielles. Un grand nombre de maladies étant d'origine multifactorielle, la mise au point de composés actifs multi-cibles (MTDL, Multi

Target Directed Ligands) est une approche qui prend de l'essor à l'heure actuelle.

L'optimisation de l'activité biologique d'un composé passe par l'exploration de l'espace chimique en relation avec sa cible. Si la cible n'est pas connue ou mal caractérisée, une approche rationnelle mais néanmoins empirique doit guider les modifications structurales des molécules. Cette optimisation doit conduire non seulement à améliorer leur affinité pour la cible mais aussi à assurer une éventuelle stabilité *in vivo*, une meilleure pénétration de diverses membranes en fonction de la localisation de la cible et bien sûr, à minimiser leur toxicité et les effets secondaires. Si l'ensemble de ces considérations est au cœur de la réflexion du chercheur en chimie médicinale, les études correspondantes nécessaires à la mise sur le marché d'un médicament peuvent être en dehors du périmètre du laboratoire académique de chimie médicinale. Des collaborations avec des sociétés privées, que ce soit dans le cadre de l'évaluation des propriétés ADMET d'un composé « tête de série (*lead*) » ou de son évaluation en clinique, deviennent alors essentielles. Or, cet aspect est devenu critique dans la conjoncture actuelle de délocalisation de la recherche des « BigPharma ».

2. Élargir l'espace chimique

L'enjeu est de chercher à augmenter les chances d'identifier de nouveaux composés doués d'activités biologiques originales et inattendues, pouvant même conduire à l'identification d'une nouvelle cible biologique et à l'ouverture d'un champ de recherche.

Dans ce contexte, les petites molécules organiques et leur criblage constituent des outils puissants et incontournables. La nécessité grandissante de disposer de larges séries de petites molécules de structures variées pour le criblage biologique constitue un défi majeur du chimiste organicien. Parallèlement, l'intensification de l'étude des substances naturelles, réserve importante de molécules inédites et source d'inspiration pour la découverte de molécules bioactives, doit être maintenue.

3. La synthèse orientée vers la diversité

L'espace chimique complet regroupant toutes les possibilités de la diversité structurale a été évalué (par plusieurs algorithmes) entre 10^{30} à 10^{200} structures. Seule une fraction infinitésimale de cet espace a été explorée expérimentalement. La synthèse orientée vers la diversité (DOS) est une stratégie de choix pour explorer de larges portions de cet espace chimique. Cette stratégie doit être flexible (variétés des réactions chimiques réalisées) et efficace (réduction du nombre d'étapes d'activation/protection). L'élaboration par le chimiste organicien de plusieurs chemins de synthèse parallèles, successifs et compatibles entre eux afin de générer une large diversité structurale à partir de mêmes briques de départ, prend toute son importance dans l'identification de nouvelles plate-formes bioactives inaccessibles par les voies linéaires classiques.

Cette nouvelle approche de la diversité/complexité structurale nécessite en amont le développement de nouvelles méthodologies de synthèse organique éco-compatibles, rapides et efficaces (notion de « chimie verte » impliquant des réactions à économie d'atomes, processus catalytiques, synthèses sans groupement protecteur, réactions stéréosélectives, etc.). Cette nouvelle approche « DOS » devrait simplifier de nombreux problèmes, aussi bien en chimie médicinale qu'en synthèse totale de produits naturels.

4. Substances naturelles

Une réserve importante de petites molécules d'une diversité étonnante et encore largement inexplorée est présente dans la Nature (plantes, insectes, organismes marins et micro-organismes...). Seules 15 % des plantes ont été étudiées et le nombre est encore plus faible pour les bactéries, champignons, organismes marins (< 2 %) et insectes (< 0,1 %). Les métabolites primaires ont été sélectionnés dans l'évolution pour leurs fonctions essentielles, et les métabolites secondaires (substances naturelles) pour l'avantage qu'ils apportaient aux organismes

les produisant. Ces derniers sont souvent associés à des activités biologiques très diverses, donc à des cibles biologiques potentiellement innovantes. Le domaine des substances naturelles est propice à de nombreuses avancées que ce soit en recherche fondamentale (métabolome, cibles originales, voies de biosynthèse, communication cellulaire) ou appliquée (composés à propriétés valorisables en thérapeutique ou industriellement).

Le développement de bases de données de métabolites secondaires et d'outils analytiques accélère l'identification de structures nouvelles, notamment par déréplication (élimination des molécules connues dans un mélange complexe). Ainsi, l'identification et la quantification des métabolites secondaires permettent d'avoir une empreinte chimique d'une cellule ou d'un extrait dans un contexte donné en établissant un profil métabolique. Ces données sont importantes pour la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les processus de défense, de reconnaissance et de coexistence des espèces. Les substances naturelles sont aussi utilisées comme outils moléculaires pour comprendre les médiations chimiques dans les écosystèmes.

Les produits naturels étant fréquemment obtenus en très petites quantités, leur synthèse devient souvent nécessaire aussi bien pour confirmer leurs structures chimiques que pour confirmer d'éventuels premiers résultats biologiques positifs, ou proposer des modifications fines de leur structure permettant des modulations de leurs propriétés biologiques. L'accès à des quantités suffisantes de la substance active (ou à ses analogues) nécessaires à la poursuite des études biologiques, constitue la force motrice du développement de nouvelles stratégies de synthèse totale.

5. Chimiothèques et criblage

L'enjeu du criblage à haut débit est de permettre l'identification de précurseurs de candidats médicaments. Dans le monde académique, il a surtout vocation à identifier de nouveaux pharmacophores pour étudier le vivant.

Lorsque le criblage est enzymatique, la petite molécule va permettre de valider la fonction biologique de cette enzyme. Lorsque le criblage est phénotypique, la petite molécule va permettre d'identifier la cible.

La Chimiothèque Nationale joue un rôle clé dans cette activité; elle s'adosse à un réseau français de plate-formes de criblage ainsi qu'à une société savante de chémo-informatique. Créée en 2003, elle a permis de recenser le patrimoine des laboratoires académiques français (55 000 molécules de synthèse, 15 000 extraits) et de proposer «une seconde vie» à ces molécules. Cette expérience unique en Europe sert de modèle à la constitution d'une chimiothèque européenne et à son criblage dans le projet européen *EU-Openscreen*.

D'autres approches de criblage sont envisagées comme le criblage virtuel. La modélisation moléculaire permet de sélectionner les ligands potentiellement actifs d'une cible dont la structure est connue; ceci réduit considérablement le nombre de composés à tester expérimentalement. Le criblage par fragments est une approche alternative. Elle consiste à tester (souvent par RMN ou cristallographie) des composés de faible poids moléculaire qui n'ont qu'une très faible affinité pour la cible. L'association de ces fragments au sein de la cible augmente leurs propriétés d'inhibition ou d'activation et permet d'envisager un inhibiteur de plus haut poids moléculaire.

B. Vectorisation/Ciblage

Dans sa définition, la vectorisation représente la capacité de molécules/nano-objets à transporter efficacement d'un site d'administration vers un site d'action tout type de molécule: molécules biologiques, complexes organométalliques, polymères; le site d'action visé étant tissulaire, cellulaire ou subcellulaire. Le cahier des charges associé au principe de vectorisation intègre les notions d'intégrité (protection de la molécule transportée vis-à-vis d'une activité chimique ou enzymatique),

de ciblage et de toxicité (qui permet d'atteindre sélectivement le site d'action et d'empêcher la déperdition vers d'autres cellules ou tissus non souhaités, source de toxicité et d'effets secondaires), et de localisation au niveau du site d'action (qui assure l'accès de la molécule transportée au niveau de sa cible).

Le défi à relever concerne le développement de nouveaux systèmes d'administration et de transport efficaces qui satisfassent pleinement au cahier des charges de la vectorisation, que ces systèmes soient macromolécules (peptides conjugués ou modifiés covalamment, par des acides nucléiques, des sucres, des lipides, des fluorophores etc.), ou assemblages non covalents (nanoparticules polymères, liposomes, micelles...). La caractérisation des assemblages non covalents constitue par ailleurs un des défis de la chimie analytique (voir § IE). Ce développement inclut aussi les systèmes dits intelligents qui permettent une libération fine et contrôlée (par la lumière, la température, le magnétisme, l'alcalinité du milieu, une réaction enzymatique ou chimique etc.) des principes actifs (voir chimie *in vivo*, § IVB). Il est aussi indispensable de comprendre et connaître, de l'échelle moléculaire et cellulaire à celle de l'animal entier, les barrières biologiques et leurs interactions avec ces vecteurs et les molécules transportées. Ce dernier point est un enjeu capital, sans lequel il deviendra impossible de rationaliser et d'améliorer ces systèmes de vectorisation contrôlée pour délivrer efficacement des principes actifs, dont les médicaments. Tous ces enjeux nécessitent bien sûr une collaboration étroite entre chimistes, physiciens et biologistes mais aussi galénistes et cliniciens.

C. Matériaux pour le vivant

Les matériaux trouvent de plus en plus des développements vers le vivant dans les domaines de la vectorisation (plate-forme multifonctionnelle pour le ciblage et la modulation de cellules spécifiques), du biomédical (métaux, biominéraux, biopolymères, hydro-

gels), et de l'interface matériau/vivant (comprendre et contrôler les interactions des cellules vivantes avec les surfaces, interaction biomolécules/surfaces, stratégies de fonctionnalisation, ingénierie tissulaire). Les matériaux d'intérêt incluent les gels et composites, gels stimulables, systèmes réticulés, systèmes inter-pénétrés, émulsions, nano- et microparticules (à base d'or, de lipides, de carbone, de silicium, de fer, etc.), microsphères dégradables ou non, émulsions ou nanoparticules de solides hybrides cristallins (MOFs). Les aspects prospectifs concernent ici les systèmes théranostiques, les systèmes à libération contrôlée (pansements dits intelligents pour traiter les plaies chroniques), ainsi que le développement de surfaces antibiofilms biomimétiques reposant en particulier sur l'immobilisation de peptides antimicrobiens.

IV. Comprendre le vivant

A. Conception et synthèse de sondes d'imagerie

Deux grandes familles de sondes pour l'imagerie peuvent être distinguées. Un premier groupe est constitué de sondes d'imagerie qui s'accumulent en présence d'un phénomène biologique ciblé. On y retrouve toutes les sondes radioactives (comme les sondes TEP ou SPECT) et les agents de contraste (IRM, ultra-sons...). Dans ce domaine, le développement de méthodes chimiques rapides et efficaces pour incorporer de façon stable et biocompatible dans la sonde l'agent d'imagerie (en particulier au niveau des sondes TEP), ainsi que sa conjugaison à des biomolécules et agents de ciblage efficace sont les principaux axes de développement.

La seconde famille concerne les sondes activables (dites aussi *smart probes*), qui ne

donnent un signal qu'en présence d'un analyte. Elles sont principalement représentées par les sondes optiques (notion de pro-fluorescence et chémiluminescence). Le défi actuel consiste à augmenter significativement le rapport entre le signal émis par la sonde éteinte et la sonde allumée. Notons également le développement de sondes IRM déclenchables qui a pris un essor remarquable ces dernières années.

L'ensemble de ces techniques d'imagerie non invasives doit être mis en rapport avec leur résolution et leur sensibilité. La découverte de nouveaux agents de contraste plus sensibles par exemple, et l'amélioration de la résolution spatiale (imagerie de fluorescence à deux photons, suivi de molécules uniques) sont des approches en plein essor, tout comme le développement de sondes bimodales qui permettent d'allier les avantages de deux techniques.

L'enjeu pour l'imagerie par fluorescence est le développement de fluorophores excitables et observables dans le proche infrarouge afin de s'affranchir de l'auto-fluorescence des substances endogènes, d'obtenir une meilleure pénétration des tissus les plus profonds et de réduire les photo-dommages. Dans cette optique, le développement de nouveaux fluorophores proche infrarouge, biodisponibles, photostables et biocompatibles, ou de fluorophores excitables à deux photons s'avère donc porteur pour l'imagerie optique du petit animal. Les développements conjoints de l'instrumentation et des sondes fluorescentes confèrent à ce domaine un essor remarquable, résultant d'une recherche souvent multidisciplinaire : chimistes, biologistes, physiciens et cliniciens.

Comme dans le domaine de la libération programmée des drogues (voir § IIIB), plusieurs stratégies existent. Les sondes fluorescentes peuvent être conjuguées à des biomolécules d'intérêt, ou encore être incorporées dans des nanoparticules. Elles peuvent comporter des agents de ciblage, et se développent actuellement le principe de la théranostique où elles sont également conjuguées à des molécules à action thérapeutique (voire aident au déclenchement d'une activité biologique,

comme dans le cas de la photothérapie dynamique). Elles peuvent aussi être masquées et libérées soit via des réactions auto-immolables (voir § IIIB), soit, technique qui a connu un développement remarquable ces dernières années, lors de l'excitation photonique (photodécageage, opto-génétique) : on parle de sondes photoactivables.

B. Bioconjugaison et chimie *in vivo*

Le défi proposé aux chimistes dans le domaine de la bioconjugaison consiste à créer efficacement une liaison covalente entre une biomolécule (ADN, ARN, ose, protéine, métabolite, lipide) et une entité synthétique (vecteur, linker, sonde, traceur, surface...) de façon chimio- et régiosélective, sans altérer les fonctions de la biomolécule, ni de l'entité synthétique. Ceci implique de travailler en milieu aqueux.

Les développements récents dans les domaines des biothérapeutiques, des technologies miniaturisées de bioanalyse, des technologies d'imagerie, les applications théranostiques... ont mis en évidence les limites des systèmes de bioconjugaison existants. Une activité importante est actuellement déployée par les chimistes pour inventer de nouvelles réactions ou de nouvelles associations de réactions conduisant à la formation de liaisons biostables, à des marquages plus spécifiques, plus efficaces et plus flexibles, ainsi qu'à des stratégies permettant d'accéder à des bioconjugaisons multiples via le développement d'un arsenal de réactions bio-orthogonales complémentaires, et au développement d'agents de bioconjugaison multiples associés.

L'intérêt pour la bioconjugaison va certainement s'amplifier dans les années à venir. La bioconjugaison apparaît déjà comme un domaine clé pour la réalisation de produits de très forte valeur tels que les *antibody-drug conjugate* (ADC). Commencent à apparaître également les prémices de systèmes de conju-

gaison radicalement différents permettant par exemple le couplage de séquence spécifique ou la bioconjugaison en milieu vivant. Ici, l'objectif est d'atteindre une vitesse de réaction et une sélectivité comparables à celles des réactions enzymatiques et compatibles avec les phénomènes à étudier.

De façon plus générale, une extension de cette chimie dite bio-sélective consiste à utiliser les spécificités biologiques pour stimuler une réaction chimique, tels que l'acidité tumorale pour l'hydrolyse de prodrogues, le glutathion ou les ROS pour le milieu hypoxique... Pour ces domaines les avancées futures reposeront sur la capacité du chercheur à optimiser la réactivité chimique dans des milieux biologiques complexes voire sur des modèles pathologiques. Dans ce contexte, des efforts importants de recherche transdisciplinaire doivent être menés.

Dans la mouvance de la chimie bioorthogonale et biospécifique (cf. bioconjugaison), la chimie *in vivo* est un axe de recherche qui connaît depuis quelques années un essor considérable. Il porte sur l'utilisation de réactions, de réactifs, de catalyseurs synthétiques pour l'étude et la manipulation du vivant. Parmi les réalisations emblématiques pour lesquelles ce type de chimie a été le moteur vers une rupture conceptuelle, on peut notamment citer le marquage métabolique, l'*activity based protein profiling* (ABPP) *in vivo*, l'identification de cibles, ou encore le relargage chémo-induit de molécules thérapeutiques (systèmes programmés) ou diagnostiques (*smart probes*) ou pré-ciblées.

La chimie *in vivo* en est à ses balbutiements, et les perspectives de développement de nouvelles technologies dans le domaine biomédical qu'elle laisse entrevoir, suscitent un vif intérêt des sociétés pharmaceutiques. Il s'agit indéniablement d'un des moteurs du renouveau de la chimie. Cependant un aspect primordial de la chimie *in vivo* concerne la prise en compte des contraintes biologiques lors du design et de l'optimisation des réactions chimiques et des sondes. Cela nécessite idéalement une intégration parfaite des activités de chimie et de biologie au sein d'équipes réelle-

ment multidisciplinaires et requiert l'utilisation d'un large éventail de technologies en chimie, biologie, imagerie et analyse.

On peut remarquer que si la recherche française est relativement active sur les aspects de ligation chimique et de chimie bioorthogonale qui ne nécessitent pas une telle intégration, il y a symptomatiquement peu de réalisations dans le domaine de la chimie *in vivo*.

V. Relations avec le monde socio-économique

Concernant les interactions recherche-industrie-valorisation, de nombreux acteurs sont apparus (les pôles de compétitivité, les CRITT, les agences pour l'innovation, AVIESAN, les Instituts Carnot, les SATT). Cette profusion d'acteurs souvent accompagnée d'une redondance de l'offre et d'un morcellement des moyens peut nuire à l'efficacité de l'action, tout en augmentant son coût. La chaîne d'accompagnement de l'action de valorisation semble toutefois se structurer positivement avec l'apparition des SATT et le regroupement de l'ensemble des tutelles dans leur comité de pilotage.

Par ailleurs le délitement du tissu industriel pharmaceutique français jusqu'alors principal financeur privé de recherches à l'interface chimie-biologie conduit à une diminution des financements en provenance des grands groupes dans les laboratoires, et ce malgré les outils incitatifs tels que le crédit impôt recherche. La forte incitation à la création d'entreprise dans un écosystème restant peu favorable ne compense que partiellement cette baisse.

VI. Formation enseignement

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 décrypter les phénomènes biologiques et pour développer de nouvelles approches pour appréhender, comprendre et étudier le vivant. Pour autant, la formation des futurs acteurs de ces recherches multidisciplinaires et transdisciplinaires (à savoir les étudiants actuels) passe par la mise en place dans nos universités de filières hautement interfacées. Malheureusement, ces formations aux interfaces, qui induisent des coûts de formation supplémentaires, puisqu'il faut adapter les outils de formation à des publics issus d'horizons diversifiés, sont les premières à faire les frais des politiques d'économie à tout prix que vivent les universités.

Ces formations doivent préparer à la recherche fondamentale et appliquée par l'acquisition des connaissances et compétences nécessaires à la poursuite de recherches en vue d'une thèse de doctorat ou à l'intégration dans la vie active. Elles permettront aussi d'enrichir l'éventail des formations proposées aux étudiants. Le développement de cursus où se côtoient chimie, biochimie et physique-chimie permettra aux étudiants d'intégrer une formation transdisciplinaire se situant à l'interface de la chimie et des sciences du vivant, constituée d'enseignements à vocation recherche adossés à des laboratoires reconnus et/ou à finalité professionnalisante pour un secteur d'activités identifiées et porteur d'emplois. Compte tenu de l'évolution rapide des techniques et instrumentations dans le domaine de ces interfaces chimie-biologie, une rationalisation des offres de formation au niveau doctoral s'avère nécessaire, pour pouvoir les ouvrir à l'ensemble des doctorants et post-doctorants de nos disciplines. Afin de développer et de pérenniser cette offre, reste à trouver les leviers financiers permettant la mise en place de ces formations par des universitaires au niveau national, voire international.

VII. Positionnement de la discipline

Seule l'intégration forte des activités de chimie et de biologie et des discussions au quotidien permettra de faire émerger de nouveaux concepts! Cette approche est en gestation dans deux ITMOs de l'alliance AVIESAN, bases moléculaires et structurales du vivant (BMSV) et technologie pour la santé (TS), mais où malheureusement les chimistes sont dramatiquement sous-représentés.

Il est nécessaire de veiller à éviter tout cloisonnement entre l'INSB et l'INC et d'encourager l'ensemencement des laboratoires des sciences du vivant par des scientifiques avec une forte formation aux niveaux atomique et moléculaire. La réciproque est importante et il faudrait 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. Malheureusement, dans la période actuelle où les postes de chercheurs et d'enseignants-chercheurs se font de plus en plus rares, un repli sur le cœur de la discipline est à craindre.

La plupart des sous-disciplines que recouvre le périmètre de la section 16 sont bien structurées avec une animation scientifique et des échanges scientifiques réguliers. Certaines ont même été le support de l'organisation de congrès internationaux majeurs dans leur discipline (ICRMBS –RMN en systèmes biologiques – à Lyon en 2012, ICBIC –Chimie bioinorganique – à Grenoble en 2013). Parmi les thématiques émergentes, une communauté scientifique s'est structurée autour de la biologie synthétique, alors que la communauté travaillant dans le domaine de la chimie *in vivo* reste encore dispersée.

VIII. Contexte national et valorisation des résultats

Le schéma d'interactions entre les chercheurs, les tutelles, les financeurs, le monde industriel, les vecteurs de communications s'est très largement complexifié dans les dix dernières années.

Le métier de chercheur a évolué avec une dérive importante vers les tâches administratives de gestion, d'information, de recherche de financement, de gouvernance. L'adaptation difficile d'une partie de la population des chercheurs à ces nouvelles conditions fait croître l'incompréhension entre le monde des chercheurs et celui des tutelles et des organismes de financement.

Les décisions politiques ont conduit progressivement à une pénurie de moyens récurrents. Ce ressenti, conjugué à l'apparente impuissance des tutelles à proposer un plan d'action lisible, laisse une partie des chercheurs sans réelle perspective professionnelle individuelle et collective. Ce malaise est exacerbé par l'accroissement des différences de conditions de travail entre laboratoires, leur mise en compétition permanente. Les conséquences néfastes sur les conditions de vie dans les laboratoires commencent à se faire sentir. Ces problèmes vont encore s'amplifier avec la raréfaction des leviers financiers, récurrents d'une part, mais aussi sur projets, comme peut l'illustrer le taux de réussite global ridiculement bas aux appels d'offres ANR, en particulier pour des disciplines à l'interface comme celles dont relève la section 16.

Concernant la valorisation et la publication des résultats scientifiques, les directives européennes suggèrent une évolution vers la publication massive des données brutes issues des expériences réalisées dans les laboratoires. Cette révolution silencieuse est porteuse d'opportunités scientifiques et économiques

importantes dans le domaine de l'apprentissage collectif. Il est anticipé que l'exploitation de ces données provoquera un glissement industriel du *work intensive* vers le *technology enabled* pour des pans entiers d'activité de recherche, et nécessitera la mise à disposition de la communauté des chercheurs des outils d'exploitation (*data mining*) appropriés.

Conclusion

Comme nos prédécesseurs dans cette section, nous souhaitons conclure en défendant vigoureusement la notion même d'une interface entre la chimie et la biologie. Cette interface est par ailleurs illustrée par le pourcentage de chercheurs de la section 16 affectés dans des laboratoires de l'INSB. Notons cependant les difficultés des thématiques où les approches disciplinaires ne sont plus interfacées mais intégrées (chimie *in vivo*, biocatalyse/biologie de synthèse) qui sont soulignées par un manque de financement et de formation adéquat.

Pour assurer la meilleure fertilité de ce terrain, la section 16 se doit de veiller à favoriser la bonne articulation entre les différentes communautés, maintenir l'innovation en chimie, à l'interface des sciences du vivant (biochimie et biologie structurale intégrative, section 20) et les biotechnologies (sections 28, 54), interface de plus en plus forte, où le vivant peut devenir le milieu réactionnel du chimiste. La section se doit aussi de veiller à maintenir le continuum scientifique avec la chimie moléculaire fondamentale (section 12), y compris la catalyse (section 14) les développements méthodologiques analytiques plus fondamentaux et instrumentaux (section 13), la chimie théorique (sections 13, 51), les matériaux pour le vivant (section 11) et avec les disciplines de l'environnement.

Comité national de la recherche scientifique. « Section 16- Chimie du vivant et pour le vivant : conception et propriétés de molécules d'intérêt biologique ». *Rapport de conjoncture 2014*, [édition PDF en ligne]. ISBN : 978-2-271-08746-1. Disponible sur : <http://rapports-du-comite-national.cnrs.fr/>