

Éditorial

La chémobiologie : stratégies transfrontalières

Laurence Lafanechère, Eric Maréchal,
Jean-Claude Guillemot

► Depuis plus d'un siècle, chimistes et biologistes travaillent de concert pour identifier et déchiffrer les mécanismes du vivant, de façon parfois plus intégrée et collaborative, lorsqu'il s'agit par exemple de rechercher et caractériser des médicaments. Depuis une vingtaine d'années, cette nécessité de travailler dans une plus grande proximité, de faire converger méthodes, concepts et vocabulaire s'est amplifiée pour explorer de nouveaux territoires. Ainsi, la chémobiologie (ou *chemical biology* pour les Anglo-Saxons), cette discipline non pas d'interface, mais mêlant intimement les approches chimiques et biologiques, a vu le jour grâce aux progrès de la chimie, de la biologie, de la miniaturisation, des méthodes de détection, de l'imagerie cellulaire, de la robotisation et du traitement des données.

L'édition de nouveaux journaux atteste de la naissance de cette discipline et de son essor. Ainsi, en septembre 1994, est paru le premier numéro de *Chemistry and Biology*, sous l'impulsion des chimistes Stuart L. Schreiber et Kyriacos C. Nicolaou. Trois ans plus tard, paraissait le premier numéro *Current Opinion in Chemical Biology*. Enfin, la chémobiologie se voit pleinement consacrée avec la parution, en juin 2005, du premier numéro de *Nature Chemical Biology* !

Le champ de recherches couvert par la chémobiologie est cependant vaste et il est souvent difficile de lui donner une définition précise : il peut s'agir par exemple du développement de méthodes de synthèse chimique utilisant de manière détournée des organismes vivants, ou bien de la synthèse de nouveaux biomarqueurs. Une partie importante de la chémobiologie concerne aussi l'exploration de l'espace chimique pour y découvrir des molécules nouvelles qui seront autant d'outils spécifiques et flexibles pour contrôler précisément des processus biologiques. Les petites molécules de synthèse ou naturelles sont, en effet, des sondes irremplaçables pour l'exploration du Vivant. Elles permettent de perturber les fonctions biologiques pour mieux les comprendre, aux échelons moléculaire, cellulaire, tissulaire ainsi qu'à celui de l'organisme dans son entier.

La sélection, à partir de l'ensemble des composés disponibles, de molécules actives sur ces nouvelles cibles

biologiques potentielles est donc un défi majeur pour la recherche. Pour y faire face, les chercheurs se sont appuyés sur des stratégies de criblage dit « virtuel » où les molécules sont sélectionnées par des méthodes informatiques, et sur des stratégies de criblage « réel » reposant sur l'utilisation d'automates et de tests miniaturisés, le criblage à haut débit. C'est à cet aspect particulier de la chémobiologie que cette série de *m/s* est consacrée [1, 2].

Le criblage à haut débit consiste à tester, par la mise en contact directe avec une cible, un très grand nombre de molécules - issues de collections de molécules ou chimiothèques - et à sélectionner les molécules actives. Longtemps réservées au domaine de l'industrie pharmaceutique, ces approches et technologies sont désormais maîtrisées par le secteur académique pour répondre à ses propres questions.

Par analogie avec les approches génétiques, on distingue la chémobiologie *inverse*, où le criblage est utilisé pour sélectionner les petites molécules capables de se lier à des protéines purifiées et de perturber leur fonction ou leur interaction avec d'autres protéines. La chémobiologie dite *directe* est basée sur la recherche de petites molécules capables de provoquer des phénotypes cellulaires spécifiques (criblages phénotypiques). Ces approches permettent aux chercheurs, non seulement de sélectionner des molécules actives sur des systèmes biologiques, mais aussi de découvrir de nouveaux effecteurs et de caractériser de nouvelles voies de signalisation.

Comme dans toute nouvelle approche, il a fallu des pionniers. En France, ceux qui ont tenté l'aventure, il y a plus d'une dizaine d'années, ont souvent été considérés comme de doux rêveurs ; parfois comme des chercheurs se trompant de terrain, tentant maladroitement d'imiter l'industrie pharmaceutique. De plus, il s'agit souvent de stratégies risquées, impliquant de nombreux allers et retours entre biologistes, chimistes, statisticiens, technologues, et dont l'aboutissement requiert plusieurs années.

Nous disposons désormais d'un recul suffisant pour porter un regard critique sur ces approches et la



parution de cette série de *m/s* [1, 2], qu'inaugure ce numéro de décembre 2014, arrive à point nommé.

Pendant plusieurs mois, deux articles consacrés à la chémobiologie seront publiés dans chaque numéro. Ils concerneront aussi bien la description des plates-formes de criblages - qui se sont développées notamment grâce au soutien du GIS IBiSA (infrastructures en biologie santé et agronomie) -, que celles de chimiothèques, avec leurs spécificités.

Parallèlement, un ensemble de *success stories* seront présentées, démontrant que lorsque cette approche de type pêche à la ligne est intégrée - comme il se doit - dans une démarche scientifique rigoureuse, elle devient une véritable chasse au trésor.

Cette série devrait aussi être un outil précieux pour les nouveaux venus dans le domaine et pour les étudiants.

Avec l'espoir que la série se poursuive encore longtemps, et qu'à l'issue de la parution de l'ensemble des contributions, le lecteur sera convaincu que la chémobiologie représente un nouvel espace de découverte pour des aventures tant scientifiques qu'humaines, où biologistes, chimistes, informaticiens, réfléchissent et découvrent ensemble. ♦

Chemical biology: cross-border strategies

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

L. Lafanechère¹, E. Maréchal², J.C. Guillemot³

¹Institut Albert Bonniot, CRI Inserm/UJF U823, département différenciation et transformation cellulaire, rond-point de la Chantourne, 38706 La Tronche Cedex, France ;

²UMR 5168 CNRS-CEA-INRA-Université Grenoble Alpes, institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant, CEA-Grenoble, 17, rue des Martyrs, 38054 Grenoble Cedex 9, France ;

³AFMB (architecture et fonction des macromolécules biologiques), Polytech-Marseille, Campus de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.

laurence.lafanechere@ujf-grenoble.fr

RÉFÉRENCES

1. Rognan D, Bonnet P. Les chimiothèques et le criblage virtuel. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1152-60.
2. Voisset C, Blondel M. Chémobiologie à l'happy hour : la levure comme modèle de criblage pharmacologique. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1161-8.

TIRÉS À PART

L. Lafanechère