

À l'ombre d'Éros : une chimie de l'amour ?

Résumé Au-delà de la vie, la mort et la maladie, le pharmacochimiste a pu aborder la question fondamentale de l'amour grâce à la découverte du rôle modulateur de deux neuropeptides, la vasopressine et l'ocytocine, dans différents comportements d'attachement entre individus et entre un individu et son environnement social. Diverses sondes chimiques ont pu être conçues et développées pour mieux comprendre les mécanismes d'action de ces hormones depuis le niveau moléculaire jusqu'au niveau comportemental, ouvrant par ailleurs une piste thérapeutique intéressante pour le traitement de l'autisme.

Mots-clés **Amour, ocytocine, vasopressine, chimie, médicament, chimie biologique, chimie médicinale, autisme.**

Abstract **In the shadow of Eros: chemistry of love?**

Beyond life, death and diseases, the medicinal chemist could recently attempt to address the question of love. This became possible with the discovery of the modulatory role of two central neuropeptides, vasopressin and oxytocin, on attachment behaviors between individuals and between an individual and its social environment. Chemists were able to design and develop molecular probes to better understand the mechanism of action of these two hormones from the molecular to the behavioral levels. This work also paves the way to the development of drug candidates for the treatment of autism.

Keywords **Love, oxytocin, vasopressin, chemistry, drug discovery, chemical biology, medicinal chemistry, autism.**

De la liberté du chercheur

Le chimiste exerce généralement son métier de chercheur dans un environnement soit industriel soit académique. Nul doute que cet environnement conditionne le choix des thématiques qu'il pourra aborder : une recherche plutôt finalisée dans le premier cas, une recherche qui ne l'est pas nécessairement dans le second. La mission première du chercheur académique est de faire progresser la connaissance, *a priori* en toute liberté. Cette liberté est en fait souvent conditionnée par le hasard et la nécessité : hasard des formations, des rencontres, des projets initiaux de thèse ou de stage postdoctoral ; nécessité des financements, des évolutions de carrière, de travail sur « projets porteurs ». Il apparaît de plus en plus rare qu'un projet de recherche soit le pur fruit d'un choix réfléchi motivé par la curiosité scientifique et la recherche du plaisir intellectuel. Ce fut le cas du projet déraisonnablement ambitieux abordé ici.

Du choix du projet de recherche

Le pharmacochimiste s'inscrit dans un champ particulier de la chimie que l'on peut circonscrire à la conception et à la production de molécules permettant de comprendre le vivant, voire de le soigner. Typiquement, les questions abordées en partenariat avec les biologistes et les cliniciens sont les suivantes : qu'est-ce que la vie ? Qu'est-ce que la mort ? Qu'est-ce que la maladie ? Depuis de nombreuses années, ces questions sont étudiées de manière translationnelle depuis le niveau de l'individu dans son intégralité physique et sociale jusqu'au niveau moléculaire. C'est ainsi que la contribution du chimiste est importante. En effet, dans la lignée de Démocrite, Épicure et Lucrèce, il est désormais admis que tout être vivant est constitué de molécules et de vide, et donc que toute fonction biologique macroscopique est la manifestation d'une combinaison extraordinairement complexe de fonctions biologiques

élémentaires résultant d'interactions supramoléculaires. De la même manière que depuis soixante-dix ans on pose la question des mécanismes moléculaires de la vie, de la mort, de la maladie, il nous a semblé qu'il restait une question essentielle à aborder : l'amour. Nous avons donc pris la liberté de nous demander, évidemment sans espoir de ne jamais tous les comprendre : quels sont les mécanismes moléculaires de l'amour ?

L'amour, qu'est-ce que c'est ?

Pour initier tout projet scientifique, il est crucial de bien préciser la question abordée pour espérer apporter quelques éléments de réponse pertinents. Il est également important d'analyser l'état de l'art. Du point de vue des sciences dites « dures », la littérature des années 2000 était quasiment vierge en la matière. Cette thématique de l'amour était par contre travaillée depuis des millénaires par les sciences humaines et sociales qui nous encouragent à distinguer, en schématisant largement, trois formes d'amour nommées *éros*, *philia* et *agapé*. Une simplification à outrance à l'usage du chimiste les définit ainsi : *éros* correspond à l'amour passionnel, l'amour romantique, l'amour physique. Il est défini par Platon selon la formule suivante : l'amour est désir et le désir est manque. Par contraste, *philia* correspond à un attachement jouissif pour un être qui existe, comme par exemple dans le cas de l'amitié, voire de l'amour parental (même si certains distinguent ce dernier sous le nom de *storgè*). *Agapè* enfin est défini comme l'amour universel de son prochain. On voit bien là que l'on a affaire à trois états émotionnels et trois comportements différents, ce qui amène à penser que les mécanismes biologiques et moléculaires sous-jacents sont distincts. Comment les découvrir ? Il fallut pour cela que le hasard et la perspicacité de collègues naturalistes et pharmacologues permettent à l'aube des années 2000 de mettre en lumière deux premières flèches moléculaires de Cupidon : la vasopressine et l'ocytocine.

Vasopressine et ocytocine : deux flèches de l'amour

Ces deux molécules sont connues depuis les années 1950. Ce sont des hormones peptidiques produites par l'hypothalamus et libérées par l'hypophyse pour irriguer le cerveau puis le système périphérique. Elles sont composées de neuf acides aminés dont deux cystéines en positions 1 et 6 formant un système cyclique stable (figure 1). Elles ne diffèrent que par deux acides aminés en positions 2 et 8 et ont été remarquablement conservées au cours de l'évolution dans le règne animal. La vasopressine (AVP) est connue pour son activité antidiurétique au niveau rénal, alors que l'ocytocine (OT) est utilisée couramment en obstétrique pour provoquer les contractions de l'utérus et l'accouchement [1]. Les travaux pionniers de

Sue Carter puis de Thomas Insel et Larry Young [2-3] ont ouvert la voie à la découverte de multiples autres fonctions physiologiques et sociales de ces hormones (figure 2). Le comportement social particulier de campagnols américains, « prairie voles » ou « meadow » et « mountain voles », a conduit aux premières observations. Les premiers (*Microtus ochrogaster*) forment des couples essentiellement monogames et le male comme la femelle s'occupent de leurs petits avec zèle et partage des tâches, alors que les seconds (*Microtus pennsylvanicus* ou *montanus*) sont plus classiquement polygames et s'occupent de leur progéniture *a minima*. La seule différence observée initialement entre les deux groupes de cette même espèce réside dans une forte activation des systèmes AVP/OT chez les premiers et une carence relative de ces systèmes chez

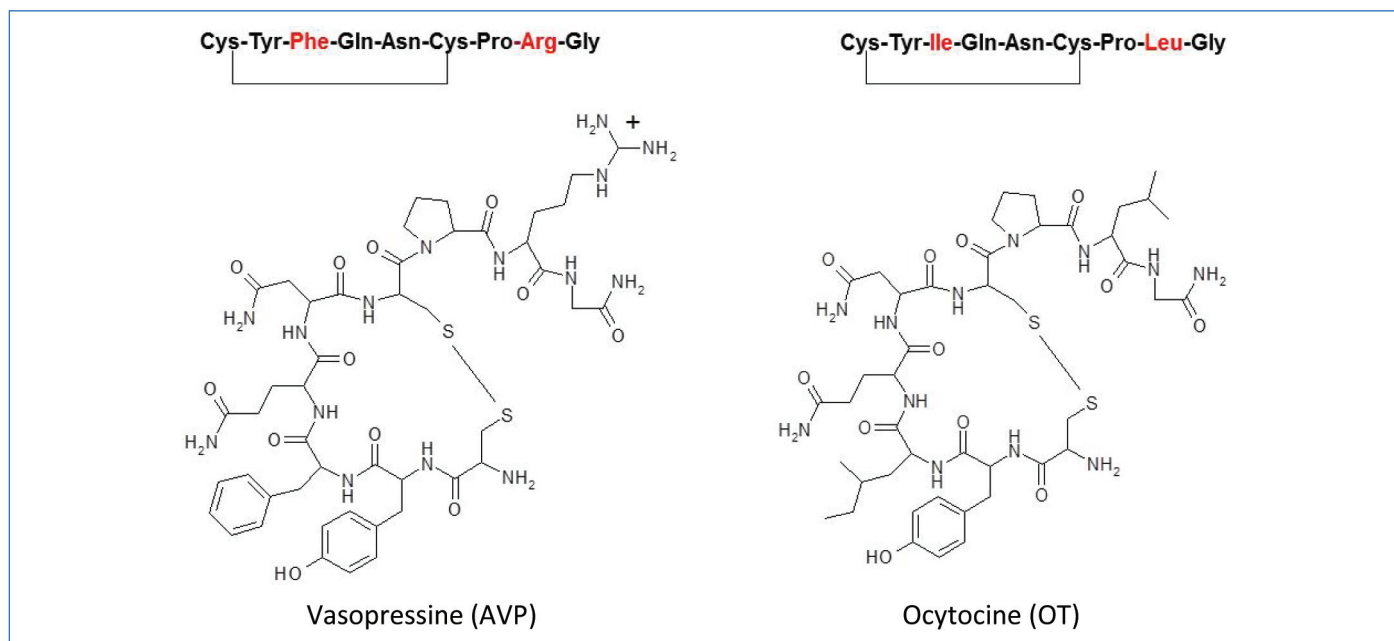


Figure 1 - Structures chimiques de la vasopressine et l'ocytocine.

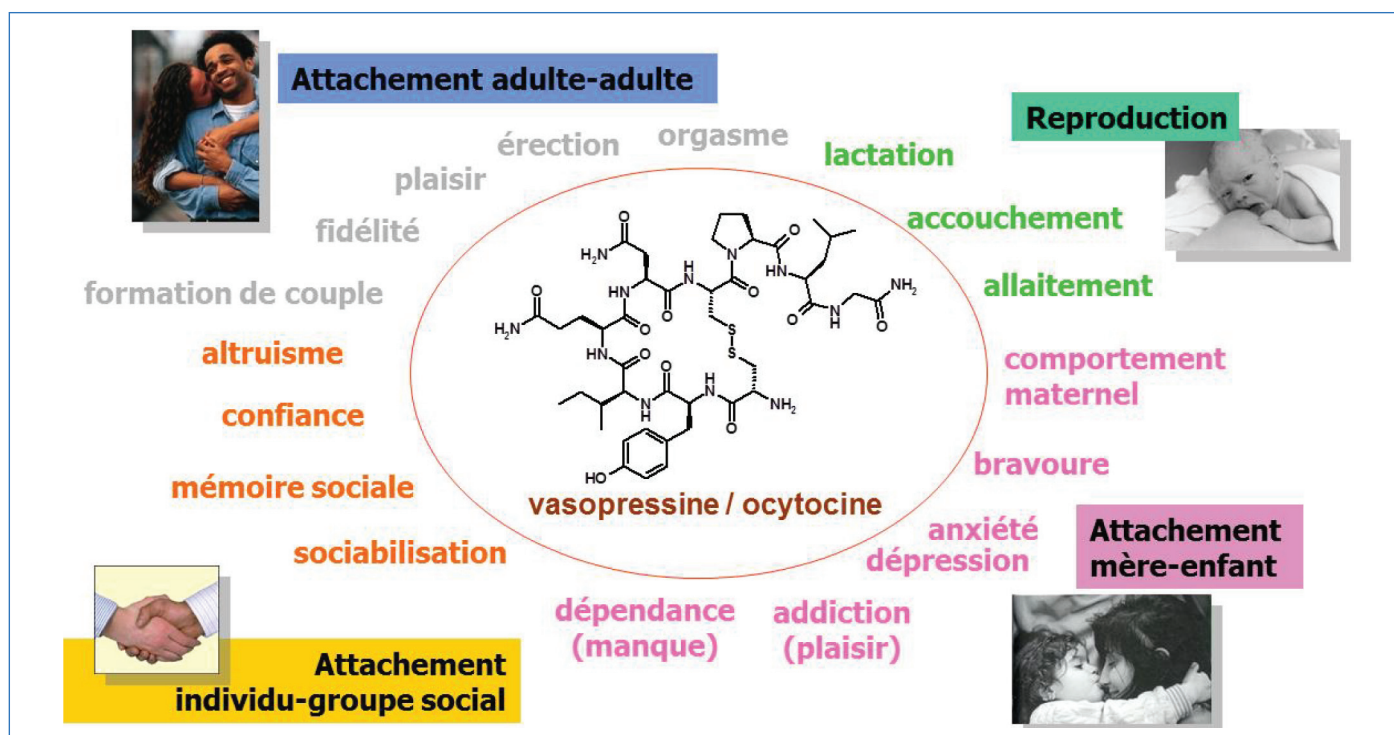


Figure 2 - Fonctions physiologiques et sociales modulées par la vasopressine et/ou l'ocytocine.

les seconds. Ces comportements d'attachement ont pu être inversés par manipulation pharmacologique des hormones ou de leurs récepteurs, avec des nuances à apporter selon le sexe de l'animal.

Depuis, de nombreuses autres expériences chez l'animal, mais aussi souvent chez l'homme, ont montré ou suggéré que ces deux hormones peuvent moduler de nombreuses autres fonctions telles que l'attachement parents-enfants, l'attachement entre adultes, et l'attachement d'un individu à son groupe social. On ne relèvera ici que quelques-unes d'entre elles particulièrement troublantes. Ainsi, la présence d'un promoteur particulier du gène d'un récepteur de la vasopressine semble être responsable de la monogamie et du zèle parental des campagnols de prairie [4]. On retrouve une contribution de cette particularité génétique à la stabilité de la vie en couple chez l'homme [5] ainsi qu'à son comportement altruiste [6]. Les taux d'ocytocine mesurés pendant la grossesse pourraient être un indicateur des manifestations de l'attachement mère-enfant après la naissance [7]. Enfin, l'administration par spray nasal de l'ocytocine semble induire de la confiance entre individus [8] et vient renforcer l'interaction sociale [9].

Des dangers de l'extrapolation et de la vulgarisation abusives

Il convient à ce point de souligner pour le lecteur non averti que, bien que publiés dans des revues scientifiques établies, ces résultats sont généralement le fruit d'une seule étude, réalisée par une seule équipe, avec des données statistiques fragiles liées à la quantification difficile de comportements complexes. Il conviendrait par ailleurs pour chaque résultat de préciser l'espèce animale, le sexe, l'âge, les doses d'agents pharmacologiques administrées, de manière aiguë ou chronique, la voie d'administration, les temps d'observation, etc., tous facteurs pouvant impacter le résultat de l'étude et l'interprétation que l'on en fait. Il ne faut donc pas exagérer abusivement la portée de ces premiers résultats.

A contrario, il ne faut pas non plus les rejeter en bloc car il y a peu de doutes désormais que ces deux hormones et l'expression de leurs récepteurs peuvent venir *moduler* de nombreuses fonctions relevant de l'attachement d'un individu à un autre : son enfant, son compagnon ou sa compagne, les membres de son groupe social et de manière générale tout être humain. *Éros, philia et agapè*. Soyons clairs là encore : il ne s'agit en aucun cas de réduire l'amour (osons le mot) aux deux molécules de vasopressine et d'ocytocine et à leurs gènes ou ceux de leurs récepteurs... L'amour développé par un individu, comme tout comportement, est le fruit de ses gènes, de son environnement et de son histoire. Ces molécules ne sont que l'un des innombrables facteurs qui le façonnent ou qu'il/elle façonne. On ne tranchera pas là non plus entre les écoles réductionniste et holistique, la première avançant que le tout est nécessairement la somme *comprise* de ses parties (molécules ?), alors que la seconde affirme que le tout est plus que les parties qui le composent...

Le chimiste, l'ocytocine, et l'amour

Le duo vasopressine et ocytocine constitue donc le premier fil à tirer par le chimiste pour aborder avec ses collègues biologistes cette problématique de l'amour. Il peut contribuer de deux manières : sur le plan fondamental, en concevant des sondes moléculaires pour élucider les mécanismes d'action de

cette hormone aux niveaux moléculaire, cellulaire et physiologique ; et sur le plan thérapeutique, en développant des analogues biologiquement actifs éventuellement utiles pour l'homme.

L'ocytocine (OT) attire plus l'attention des chercheurs que son homologue, la vasopressine, car elle est déjà utilisée en tant que telle chez la femme pour provoquer les accouchements en milieu obstétrique par voie intraveineuse ou pour favoriser l'éjection du lait maternel grâce à un spray nasal (Syntocinon®). C'est un peptide cyclique mais possédant une grande flexibilité conformationnelle (*figure 1*). La molécule a une masse molaire relativement élevée (1 007 g/mol) qui empêche son passage du tractus digestif vers le sang, ce qui exclut toute activité biologique par voie orale. L'activité suite à une administration par voie intramusculaire ou intraveineuse reste extrêmement limitée car ce peptide est rapidement métabolisé, notamment au passage du foie, sa demi-vie étant estimée à cinq minutes. Enfin, le passage de la circulation sanguine périphérique au tissu cérébral est là encore restreint, voire nul, du fait de la taille et de la polarité de la molécule et de l'absence de transport actif ou passif. Seule l'administration par voie intranasale semble permettre d'introduire un faible pourcentage d'OT dans le cerveau [10], où sa durée de vie est estimée à environ vingt minutes. Voilà qui limite donc l'étude et l'exploitation thérapeutique directe de cette hormone pour des pathologies du système nerveux central.

L'ocytocine agit en se fixant principalement à son récepteur nommé OT-R qui a la particularité d'être présent dans les espèces animales les plus anciennes et d'avoir été conservé au cours de l'évolution. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G qui se replie en un faisceau de sept hélices transmembranaires. Les efforts pour purifier et cristalliser ce récepteur et son hormone sont restés vains à ce jour. En attendant cette preuve définitive, nous avons depuis vingt ans combiné modélisation moléculaire et diverses approches expérimentales indirectes pour tenter de caractériser le mode d'interaction entre l'ocytocine et OT-R, ou entre la vasopressine et ses récepteurs V1A et V2. Ces hormones forment un complexe supramoléculaire parfait avec leur récepteur puisque chacun de leurs acides aminés trouve son complémentaire au sein d'une poche localisée dans le tiers supérieur de la partie transmembranaire de la protéine réceptrice. Les interactions plus particulièrement responsables de l'affinité, de la spécificité de cible ou d'espèce, et de l'efficacité fonctionnelle du complexe ont été identifiées par mutagenèse dirigée, marquage covalent et relations structure-activité [11] (*figure 3*). Ce modèle thermodynamique qualitativement satisfaisant ne peut cependant pas rendre compte quantitativement des interactions ligand-récepteur qui sont sous contrôle cinétique et dynamique, dans un milieu complexe et hétérogène (membrane lipidique, eau libre et eau chélatée). Il n'a donc qu'une valeur prédictive limitée, comme tous les modèles de ce genre. Il a cependant permis d'identifier que la chaîne latérale de l'acide aminé en position 8 des deux hormones était la seule pointant vers l'extérieur du récepteur, et donc dérivatisable pour produire des sondes traçables et mieux visualiser notre flèche et sa cible, *in vitro* et *in vivo*.

Le voir pour le croire : visualiser les récepteurs de l'ocytocine et de la vasopressine

Pour analyser les interactions entre l'ocytocine, la vasopressine et leurs récepteurs, nous avons conçu plusieurs types

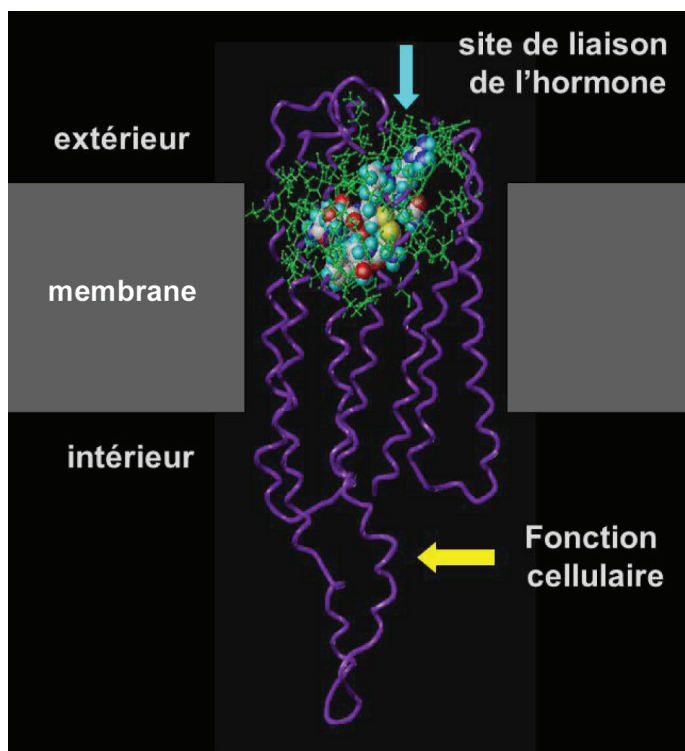


Figure 3 - Modèle moléculaire de l'ocytocine (représentation atomique : carbone blanc, azote bleu, oxygène rouge, soufre jaune) dans le récepteur OT-R (représentation du squelette de la protéine en violet et des acides aminés au contact de l'hormone en vert). Modèle construit par homologie avec la structure cristallographique d'un récepteur similaire.

de sondes fluorescentes en introduisant sur l'ocytocine et sur des ligands spécifiques de ces récepteurs des espaceurs appropriés porteurs de fluorophores classiques ou originaux. Le premier défi, qui a été relevé [12-13], était de conserver l'affinité et la spécificité de ces sondes pour leur cible. Le deuxième défi était de marquer spécifiquement le récepteur cible. L'objectif a été atteint dans un premier temps en utilisant la technique de transfert d'énergie par résonance en fluorescence (FRET) qui consiste à exprimer le récepteur fusionné à une protéine fluorescente émettant à la longueur d'onde d'absorption du fluorophore porté par le ligand (figure 4). Un marquage très spécifique a ainsi été obtenu, ce qui a notamment permis de développer des tests de criblage à haut débit et de démontrer l'existence d'holo- et d'hétérodimères de ces récepteurs recombinants [12-13].

Dans un second temps, il est apparu nécessaire de s'affranchir du marquage du récepteur pour pouvoir travailler en milieu physiologique. Le FRET entre ligands voisins a ainsi permis

de prouver l'existence d'oligomères de récepteurs d'ocytocine en milieu recombinant (figure 5), mais aussi pour la première fois en milieu physiologique, à la limite de la sensibilité et de la spécificité du système [14]. Pour améliorer ce marquage, nous avons eu recours au concept de sondes « turn-on ». Des analogues de l'ocytocine ou de la vasopressine ont ainsi été dotés de fluorophores totalement éteints en milieu aqueux, mais pouvant plonger et s'allumer dans la membrane cellulaire hydrophobe lorsque le ligand est associé à son récepteur (figure 6). Ces sondes ont permis un marquage remarquablement spécifique et sensible de récepteurs dans des systèmes cellulaires grâce à des fluorophores se rapprochant des longueurs d'ondes élevées, ce qui ouvre la voie à de l'imagerie *in vivo* non radioactive en traçant spécifiquement le complexe supramoléculaire ciblé [15-17].

L'amour est-il une maladie ?

Le « chemobiologiste » conçoit et développe des molécules pour comprendre le vivant. Le pharmacochimiste ou chimiste médicinal peut, lui, tenter de développer des médicaments. Encore faut-il pour cela qu'il y ait un besoin thérapeutique. L'amour est-il une maladie ? *Éros* est sans aucun doute une addiction et la souffrance associée au chagrin d'amour en est l'expérience et l'expression par le manque et la négative. L'incapacité à s'aimer soi-même, à aimer l'autre, ne pas être aimé : voilà sans doute aussi des sources de souffrance. Doit-on pour autant envisager un traitement allopathique ? C'est là un débat éthique et un débat de société qui nous dépassent. Si, comme on l'a vu, l'ocytocine permet de moduler les sentiments et les comportements d'attachement, on peut entrevoir la possibilité effrayante d'interagir sur ce système en l'activant par des agonistes ou en l'inactivant par des antagonistes du récepteur OT : le philtre d'amour de Tristan et Yseult, le soma d'Aldous Huxley, le parfum de Patrick Süskind... L'avancée de la connaissance semble cependant inéluctable ; reste à savoir ce qu'en feront les chimistes et les hommes.

De l'amour à l'autisme

Parmi les multiples études récentes des fonctions liées à l'ocytocine, il a été remarqué que si l'on bloquait les récepteurs OT chez des campagnols, des rats ou des souris nouveau-nés, on altérerait les interactions sociales de l'animal et sa capacité à se développer normalement [18]. Cette observation a été mise en perspective avec les troubles du spectre

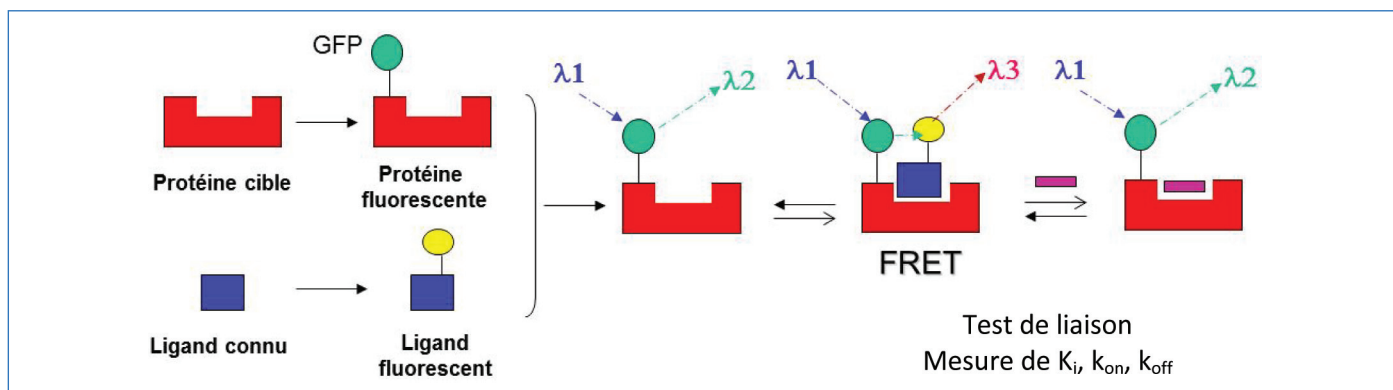


Figure 4 - Test de liaison entre un ligand et une protéine par transfert d'énergie par résonance en fluorescence (FRET). Le fluorophore de la protéine peut être la « green fluorescent protein » (GFP) [12-13].

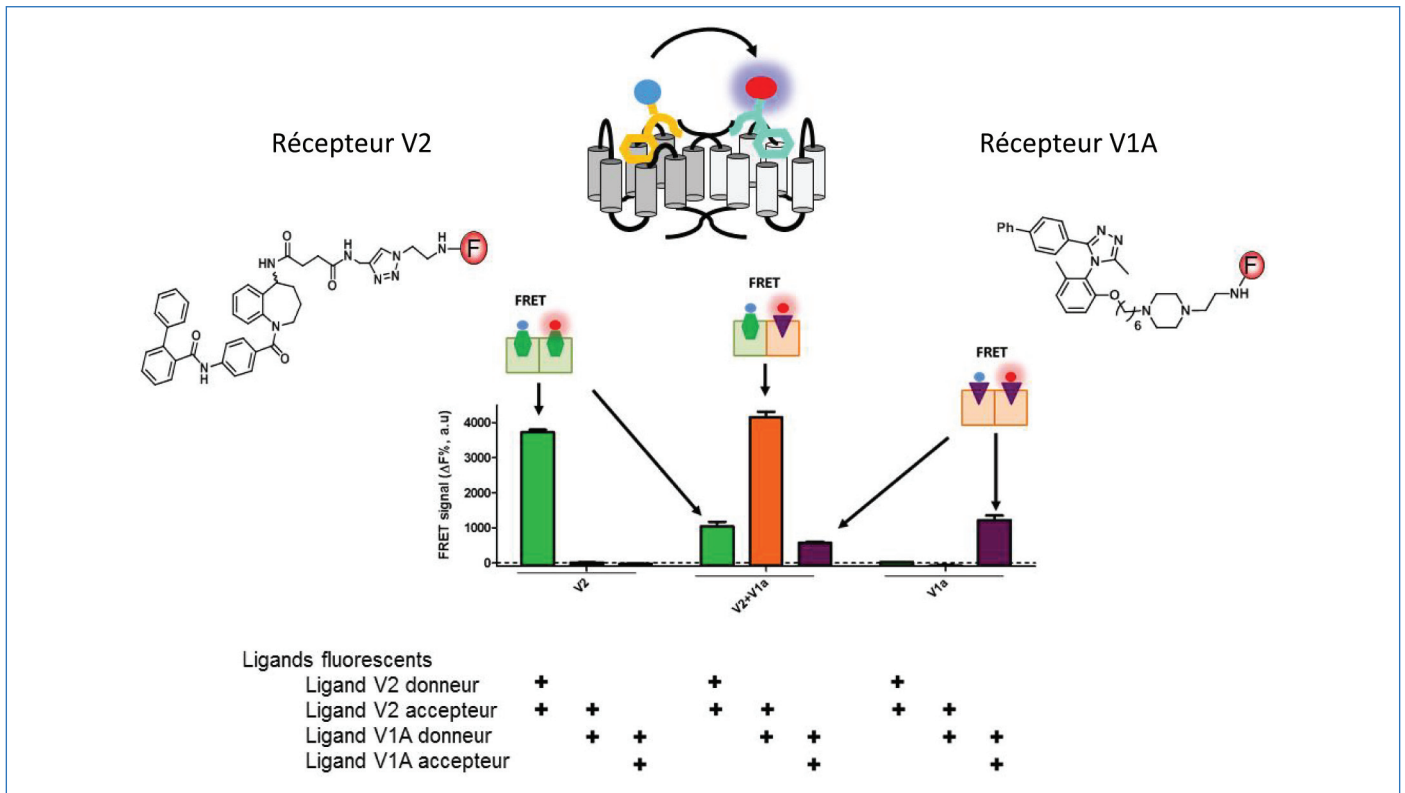


Figure 5 - Démonstration de l'existence de monomères et d' homo- et hétérodimères de récepteurs de la vasopressine par FRET entre ligands spécifiques fluorescents donneurs et accepteurs. Cellules n'exprimant que le récepteur V2 (trois colonnes de gauche), que le V1A (trois colonnes de droite), ou coexprimant les deux récepteurs [12].

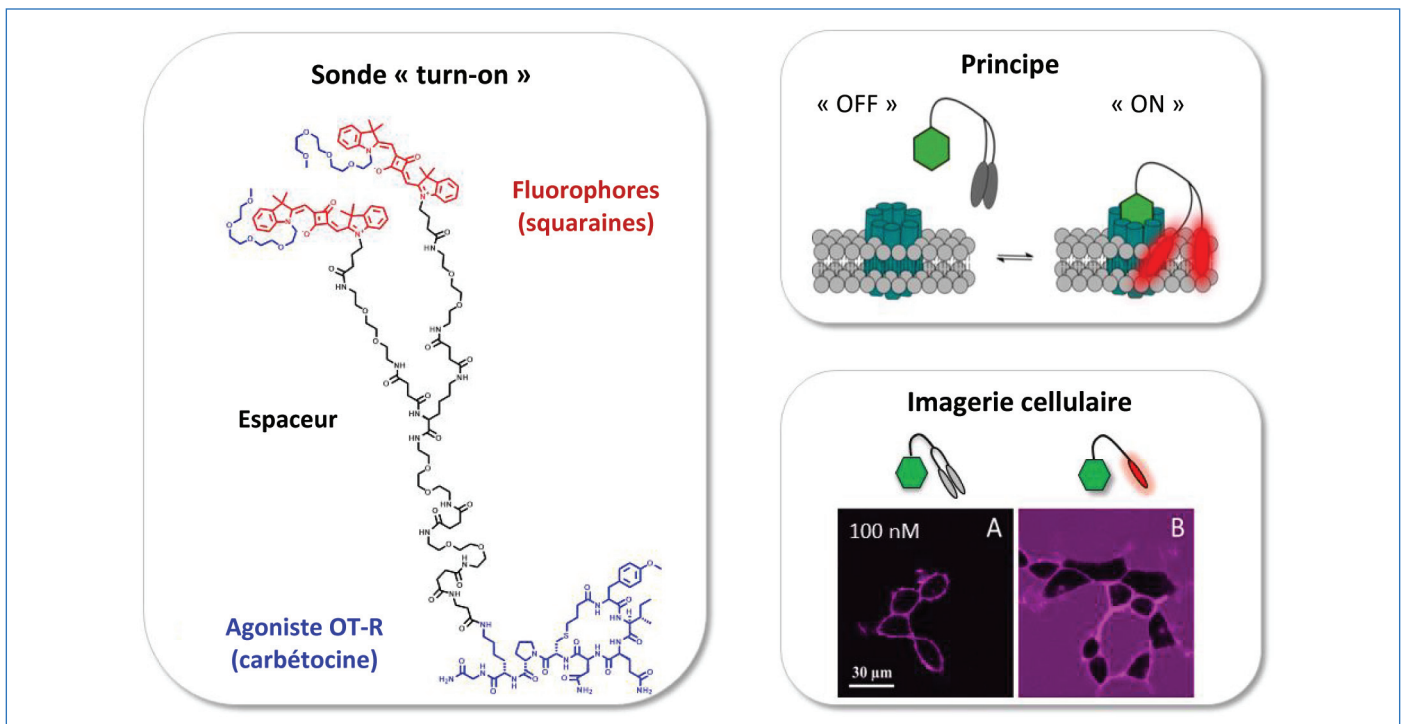


Figure 6 - Sondes « turn-on » pour les récepteurs de l'ocytocine. Le marquage du récepteur OT-R est beaucoup plus intense et spécifique avec la sonde « turn-on » (A) qu'avec une sonde fluorescente classique (B) [15-17].

autistique chez l'être humain. De multiples expériences ont alors indiqué qu'il pouvait y avoir des fonctions ocytocinergiques altérées chez les autistes et que l'administration aiguë par voie nasale de cette hormone semblait améliorer au moins temporairement leur état : moins de stéréotypies, amélioration du contact visuel, du décryptage des émotions, des interactions sociales [9, 19-21]. Pour les raisons énumérées en début d'article (difficulté d'absorption, instabilité

métabolique), auxquelles s'ajoutent un certain manque de spécificité et une impossibilité de protection industrielle, l'ocytocine elle-même ne peut pas être développée comme médicament. Le défi consistait donc à concevoir un analogue administrable par voie orale, efficace, stable, non toxique et brevetable. Deux stratégies ont été suivies en parallèle : la conception rationnelle de mimes actifs (agonistes) d'une part, et le criblage robotisé d'autre part.

À la recherche d'une première clé

Il y a deux approches pour trouver une clé s'adaptant à une serrure : s'appuyer sur la connaissance de l'empreinte du trou de serrure pour concevoir directement la clé idéale ; tester des milliers de clés en espérant trouver la bonne. La première est dite « rationnelle », la seconde est connue sous le nom de criblage. Ces deux méthodes appliquées à la recherche d'un ligand pour un récepteur donné ont fait leurs preuves et nous les avons mises en œuvre parallèlement pour découvrir un premier agoniste non peptidique « drug-like » du récepteur de l'ocytocine.

La conception rationnelle a nécessité plusieurs années de validation expérimentale du modèle moléculaire du récepteur OT. Ce modèle a permis d'identifier les résidus de l'OT nécessaires à l'agonisme : les résidus 2, 3 et 4. Nos tentatives pour mimer ces trois résidus par des molécules non peptidiques plus ou moins rigides pouvant adopter la conformation idéale ont effectivement abouti à la découverte de ligands micro-molaires. Malheureusement, ces ligands se sont révélés être des antagonistes, capables de se lier mais incapables d'induire l'activation du récepteur.

En parallèle, l'approche criblage a été mise en œuvre en utilisant une technique originale basée sur le FRET que nous avons développée et brevetée et qui est exploitée par l'industrie (voir au-dessus et *figure 4*). Environ 20 000 molécules de la Chimiothèque Nationale [22] ont ainsi été criblées. La richesse de cette collection a permis effectivement de découvrir des ligands du récepteur de l'ocytocine, mais cette fois encore ces ligands se sont révélés être des antagonistes. La difficulté particulière à trouver des agonistes a pu être expliquée grâce aux études par FRET de l'oligomérisation du récepteur qui suggèrent que le récepteur de l'OT est fonctionnel sous forme d'un dimère, et donc que deux molécules d'OT doivent se fixer simultanément sur deux récepteurs cibles accolés et couplés pour provoquer le signal fonctionnel intracellulaire.

Une seule piste restait alors entrouverte : le criblage par les sociétés Ferring-Wyeth avait conduit à quelques molécules peu affines et peu spécifiques mais qui, pour la première fois, présentaient un caractère agoniste partiel, encore peu satisfaisant. Une troisième stratégie classique a donc été mise en œuvre : une optimisation par modification systématique de ce premier composé tête de série.

LIT-001 et autisme

La modification systématique des trois ou quatre parties du composé Ferring a mis en lumière l'extrême sensibilité et subtilité des relations structure-activité puisque des modifications structurales très minimales conduisent à des molécules dont la spécificité bascule de manière peu prévisible et explicable d'un récepteur à un autre dans le groupe des récepteurs vasopressinergiques (V1A, V1B, V2, OT-R), et dont l'efficacité passe facilement d'antagoniste à agoniste pour le récepteur V2 mais reste obstinément antagoniste pour les récepteurs très similaires V1A et OT [23]. Au bout du compte, un seul agoniste complet du récepteur OT-R a pu être découvert : le composé LIT-001. Il présente des caractéristiques structurales et physico-chimiques qui lui confèrent un caractère « drug-like » avec une bonne probabilité d'absorption, de stabilité métabolique et de passage du sang vers le cerveau où il doit exercer son effet.

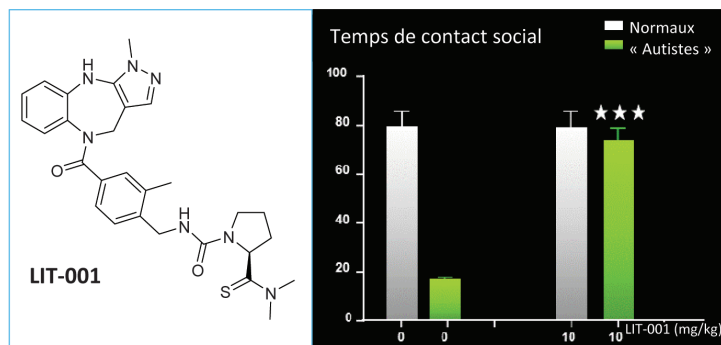


Figure 7 - LIT-001, premier agoniste non peptidique de l'ocytocine actif dans un modèle murin d'autisme. Temps de contact en blanc : entre souris contrôles ; en vert : entre souris modèles d'autisme [25].

Plusieurs modèles animaux ont récemment été développés pour tenter de reproduire chez l'animal les symptômes primaires et secondaires des troubles du spectre autistique. L'équipe de Julie Le Merrer et Jérôme Becker a notamment mis au point et validé un excellent modèle sur souris KO pour les gènes du récepteur opiacé mu [24]. Administré par voie intrapéritonéale à ces souris à la dose de 10 mg/kg, le composé LIT-001 s'est révélé capable de totalement restaurer les interactions sociales dans ce groupe de rongeurs (*figure 7*). LIT-001 est le premier agoniste entier non peptidique du récepteur de l'ocytocine capable de normaliser le comportement d'animaux présentant un comportement modèle des troubles du spectre autistique, après administration périphérique [25].

Ces expériences renforcent ainsi le concept que l'activation du récepteur central de l'ocytocine peut être bénéfique au traitement de l'autisme et LIT-001 ouvre une piste au développement d'un candidat médicament avec ce type de structure et de profil pharmacologique pour traiter les symptômes primaires et secondaires de cette pathologie.

Retour d'expérience

Nous tirerons trois commentaires de ce projet sur l'amour, notamment à l'intention des chimistes hors du domaine de la chimie biologique.

Le chimiste et le vivant

Le vivant est supramoléculaire et la contribution des chimistes est essentielle à la compréhension des mécanismes biologiques élémentaires. Les chimistes identifient et caractérisent la structure des molécules du vivant, modélisent leurs interactions, conçoivent les sondes pharmacologiques qui perturberont les systèmes complexes et permettront de comprendre leurs fonctions, développent les traceurs pour visualiser ces fonctions du niveau moléculaire au niveau macroscopique. Ce sont eux également qui conçoivent et préparent des candidats médicaments pour les nombreuses pathologies non abordables par les biotechnologies. La chimie n'est pas qu'une ingénierie comme d'aucuns le pensent. Le pharmacochimiste est le partenaire nécessaire à tout projet sur le vivant.

De l'orgueil à l'humilité

Le chimiste doit avoir l'orgueil nécessaire pour imaginer pouvoir interagir avec le vivant, pour le comprendre et le soigner. C'est nécessaire à sa motivation et à sa créativité. L'expérience le ramène cependant rapidement à beaucoup d'humilité face

à la subtilité des interactions biomoléculaires, le plus souvent sous contrôle cinétique et non pas thermodynamique, et à l'incommensurable complexité des différents niveaux d'intégration des fonctions biologiques, physiologiques et sociales. Le vivant n'est peut-être finalement pas une science exacte...

Du fondamental à l'appliqué

Il nous semble essentiel de soutenir, et donc de financer, une recherche fondamentale ouverte à la curiosité et au libre désir des chercheurs académiques. Qui aurait pu prévoir que l'observation du comportement atypique de campagnols allait ouvrir les portes à une recherche sur les comportements d'attachement entre un père ou une mère et son enfant ? Entre deux adultes ? Entre un individu et son groupe social ? Comment savoir qu'une question fondamentale (et consciemment très réductionniste) sur la nature chimique de l'amour pourrait conduire à un traitement potentiel de l'autisme, de la douleur et de bien d'autres pathologies ? En paraphrasant Jean-Louis Chrétien qui parlait de l'amour, nous dirons que « *la recherche est une soif qui abreuve les sources.* » Le chimiste en est une goutte d'eau essentielle qu'il conviendrait de ne pas laisser s'évaporer.

- [1] Monks D., Palanisamy A., Intrapartum oxytocin: time to focus on longer term consequences?, *Anaesthesia*, **2019**, 74, p. 1219, doi: 10.1111/anae.14746.
- [2] Williams J., Catania K., Carter C., Development of partner preference in female prairie voles (*Microtus ochrogaster*): the role of social and sexual experience, *Horm. Behav.*, **1992**, 26, p. 339.
- [3] Insel T., Young L., The neurobiology of attachment, *Nat. Rev. Neurosci.*, **2001**, 2, p. 129.
- [4] Lim M. et al., Enhanced partner preference in a promiscuous species by manipulating the expression of a single gene, *Nature*, **2004**, 429, p. 754.
- [5] Walum H et al., Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2008**, 105, p. 14153.
- [6] Israel S. et al., Molecular genetic studies of the arginine vasopressin 1a receptor (AVPR1a) and the oxytocin receptor (OXTR) in human behaviour: from autism to altruism with some notes in between, *Prog. Brain Res.*, **2008**, 170, p. 435.
- [7] Gordon I., Zagoory-Sharon O., Leckman J., Feldman R., Oxytocin and the development of parenting in humans, *Biol. Psychiatry*, **2010**, 68, p. 377.
- [8] Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P., Fischbacher U., Fehr E., Oxytocin increases trust in humans, *Nature*, **2005**, 435, p. 673.
- [9] Andari E. et al., Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2010**, 107, p. 4389.
- [10] Mens W., Witter A., Van Wimersma Greidanus T., Penetration of neurohypophysal hormones from plasma into cerebrospinal fluid (CSF): half-times of disappearance of these neuropeptides from CSF, *Brain Res.*, **1983**, 262, p. 143.
- [11] Hibert M. et al., Functional architecture of vasopressin/oxytocin receptors, *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, **1999**, 19, p. 589.
- [12] Loison S. et al., Selective fluorescent nonpeptidic antagonists for vasopressin V2 GPCR: application to ligand screening and oligomerization assays, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, p. 8588.
- [13] Karpenko I.A. et al., Selective nonpeptidic fluorescent ligands for oxytocin receptor: design, synthesis, and application to time-resolved FRET binding assay, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, p. 2547.
- [14] Albizu L. et al., Time-resolved FRET between GPCR ligands reveals oligomers in native tissues, *Nat. Chem. Biol.*, **2010**, 6, p. 587.
- [15] Karpenko I.A. et al., Fluorogenic squaraine dimers with polarity-sensitive folding as bright far-red probes for background-free bioimaging, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, p. 405.
- [16] Karpenko I.A. et al., Squaraine as a bright, stable and environment-sensitive far-red label for receptor-specific cellular imaging, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, p. 2960.
- [17] Karpenko I.A. et al., Red fluorescent turn-on ligands for imaging and quantifying G protein-coupled receptors in living cells, *ChemBioChem*, **2014**, 15, p. 359.



ÉTUDE N°1
La rencontre

de l'amour

EXPOSITION, DU 08.10.2019 AU 30.08.2020

Palais DÉCOUVERTE

Logo of the French Republic (France) and the 60th anniversary of the CNRS (60 ANS) are visible at the bottom left of the poster.

- [18] Bales K., Carter C., Sex differences and developmental effects of oxytocin on aggression and social behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*), *Horm. Behav.*, **2003**, 44, p. 178.
- [19] Yamasue H., Domes G., Oxytocin and autism spectrum disorders, *Curr. Top Behav. Neurosci.*, **2018**, 35, p. 449.
- [20] Hollander E. et al., Oxytocin increases retention of social cognition in autism, *Biol. Psychiatry*, **2007**, 61, p. 498.
- [21] Guastella A. et al., Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders, *Biol. Psychiatry*, **2010**, 67, p. 692.
- [22] <http://chimiotheque-nationale.cnrs.fr>
- [23] Frantz M.-C. et al., Subtlety of the structure-affinity and structure-efficacy relationships around a nonpeptide oxytocin receptor agonist, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, p. 1546.
- [24] Becker J. et al., Autistic-like syndrome in mu opioid receptor null mice is relieved by facilitated mGluR4 activity, *Neuropsychopharmacology*, **2014**, 39, p. 2049.
- [25] Frantz M.-C. et al., LIT-001, the first nonpeptide oxytocin receptor agonist that improves social interaction in a mouse model of autism, *J. Med. Chem.*, **2018**, 61, p. 8670.

Marcel HIBERT*, professeur, et **Dominique BONNET**, directeur de recherche au CNRS, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg.

* mhibert@unistra.fr