

L'émergence de l'interface chimie-biologie en France

Témoignage d'Andrée Marquet et Francis Schuber recueilli par Dominique Guianvarc'h

Deux pionniers de l'interface entre chimie et biologie en France, Andrée Marquet et Francis Schuber, racontent comment la recherche académique nationale dans le domaine de la chémobiologie s'est structurée, ce qu'elle a accompli et les difficultés rencontrées.

À quel moment la chimie organique s'est-elle intéressée à la compréhension du vivant ?

En France, l'intérêt des chimistes pour l'étude des processus biologiques s'est manifesté et concrétisé dans le milieu universitaire au début des années 1960. Bien sûr, avant cela, l'activité concernant le vivant n'était pas absente et deux domaines étaient bien implantés :

- La chimie médicinale, particulièrement développée dans l'industrie pharmaceutique et dans certaines facultés de pharmacie, qui devait beaucoup à l'expérience et à l'intuition du chimiste. Le besoin de rationalisation a notamment orienté les recherches vers un approfondissement de la méthode dite « quantitative structure activity relationship » (QSAR).

- La chimie des substances naturelles, essentiellement centrée sur les déterminations de structures en utilisant des méthodes chimiques (les bases de données spectroscopiques n'existaient pas...).

Tout cela, c'était avant tout de la chimie. Les tests biologiques, qui étaient souvent réalisés sur organes isolés ou organismes entiers, donnaient peu d'information à l'échelle moléculaire.

La nouveauté à partir des années 1960 a résidé dans la volonté de comprendre, à l'échelle moléculaire, les mécanismes du vivant. La motivation première étant, nous semble-t-il, la soif de connaissance de ce domaine fascinant, sans oublier les retombées possibles en pharmacologie, médecine, biotechnologies, etc. Ceci impliquait notamment la recherche d'outils par une approche rationnelle à l'échelle moléculaire.

Notons en passant que la première structure tridimensionnelle d'une protéine, la myoglobine, a été déterminée en 1958 (John Kendrew *et al.*, Université de Cambridge). Il a fallu attendre 1965 pour obtenir la structure, à haute résolution, d'une enzyme : le lysozyme (David Phillips *et al.*, Université d'Oxford), lançant ainsi le domaine de la biologie structurale et la possibilité de pouvoir ensuite déchiffrer les mécanismes enzymatiques au niveau moléculaire.

L'enthousiasme de ces nouveaux convertis les faisait adhérer à ce qu'exprimera plus tard avec lyrisme Arthur Kornberg, prix Nobel de physiologie et médecine en 1959 pour la DNA polymérase : « *Much of life can be understood in rational terms if expressed in the language of chemistry. It is an international language, a language without dialects, a language for all of time, and a language that explains where we came from, what we are, and where the physical world will allow us to go. Chemical language has great esthetic beauty and links the physical sciences to the biological sciences. Yet when I took my training in medicine, the importance of chemistry was hardly noticed* » (Current Biology, 1996, p. 4-5).

Remarques préliminaires

« Dans cet entretien, nous n'avons pas eu l'ambition de faire œuvre d'historiens du domaine de l'interface chimie-biologie. Le retour d'expérience que nous proposons comporte forcément une part de subjectivité. Même si les différentes fonctions que nous avons exercées nous ont permis d'avoir une vue globale sur la situation française, nous avons fait un choix quant aux thèmes scientifiques mentionnés, en privilégiant probablement nos propres centres d'intérêt. Nos réflexions couvrent la période 1960-2000 où nous étions en activité. Enfin, une autre question qui nous a beaucoup préoccupés fut de savoir si on pouvait citer tous nos collègues, et ils sont nombreux, qui ont œuvré à cette interface ; nous ne l'avons pas fait et les prions de nous en excuser. Cela aurait beaucoup alourdi cette interview et nous avons ainsi évité des oublis impardonnables... »



Andrée Marquet, professeure émérite à Sorbonne Université, directrice (1978-1998) du Laboratoire de Chimie Organique Biologique, Université Pierre et Marie Curie, et Francis Schuber, directeur de recherche émérite au CNRS, directeur (1992-2004) du Laboratoire de Chimie Bioorganique (URA 1386/UMR 7514-CNRS), Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg.

Quels ont été les pionniers dans cette interface, et comment le mouvement s'est-il implanté en France ?

Le mouvement a été déclenché en France par quelques collègues qui avaient des contacts internationaux. En effet, des Anglo-Saxons, et des Suisses également, avaient une longueur d'avance dans ce domaine. Citons ainsi quelques noms et laboratoires (impossible d'être exhaustif... – subjectivité assumée...) qui furent parmi les pionniers. Ils avaient un thème de recherche commun, la stéréochimie des réactions enzymatiques, outil important pour le décryptage de leur mécanisme moléculaire (ce qui a conduit, ce faisant, au concept essentiel de prochiralité) : Duilio Arigoni (ETH Zurich), pour l'élucidation des mécanismes de biosynthèse de produits naturels et qui a élevé au rang d'un art l'utilisation de marquages isotopiques/méthyl chiral ; Alan Battersby (Cambridge) ; John W. Cornforth, prix Nobel de chimie en 1975 avec Vladimir Prelog « pour l'étude stéréochimique des réactions enzymatiques » ; Irwin Rose (Université de Pennsylvanie), prix Nobel de chimie en 2004 ; Frank Westheimer (Harvard). Mentionnons aussi Alan Fersht (Cambridge), un des pionniers de l'ingénierie des protéines

et de l'utilisation de la mutagenèse dirigée. Notons enfin la publication lors de ces années d'ouvrages « fondateurs » qui ont eu un impact important, comme par exemple : *Bioorganic Mechanisms*, vol. I et II (Thomas C. Bruice et Stephen J. Benkovic, 1966), *Biological Chemistry* (Henry R. Mahler et Eugene H. Cordes, 1968) et *Catalysis in Chemistry and Enzymology* (William P. Jencks, 1969).

Grâce au développement des contacts internationaux noués par les acteurs les plus ouverts de la chimie française, le mouvement des départs en postdoctorat s'amorçait vers des laboratoires en pointe à l'interface chimie-biologie. À leur retour, certains ont pu créer et développer leur équipe autour de cette thématique. C'est à Paris et Strasbourg qu'ils furent les plus nombreux, mais bien d'autres universités et centres de recherche furent concernés par la suite.

Avez-vous rencontré des difficultés à mettre en place de tels projets d'interface en France ?

N'oublions pas le contexte : en France, les champs disciplinaires étaient encore prévalents tant dans l'enseignement que dans la recherche et l'interdisciplinarité restait balbutiante.

Le développement de ces petits groupes ne s'est donc pas fait sans difficultés.

- Les chercheurs impliqués étaient souvent autodidactes en biochimie, un postdoctorat ne vaut pas un cursus complet ! Même problème pour les étudiants qui les rejoignaient venant de la chimie.

- Les équipements n'existaient pas dans les laboratoires de chimie ; il fallait solliciter l'aide de collègues biochimistes, ou parfois recourir au bricolage !

- Il fallait aussi affronter les critiques des collègues organiciens classiques qui considéraient souvent que la chimie bioorganique, « *ce n'est pas de la chimie* ». Il s'agit d'une question d'objectif ; faire de la synthèse organique originale ou accéder

le plus vite possible aux molécules nécessaires à l'étude du problème biologique sont deux options également défendables.

Malgré ces contraintes, cette nouvelle thématique attirait les étudiants, souvent parmi les meilleurs. Cahin-caha, les choses ont avancé, et la communauté française s'est étoffée et a éprouvé le besoin de se structurer, pour avoir un lieu d'échanges scientifiques et accroître sa visibilité.

Quels actions et lieux d'échange ont été mis en place pour structurer cette communauté ?

De ce souci sont nées les RECOB (Rencontres de chimie organique biologique). La première réunion, dont le format et l'esprit ont pris modèle sur les « Gordon research conferences », eut lieu à Aussois, en 1986 (Francis Schuber). Il aura donc fallu une quinzaine d'années depuis les premiers balbutiements pour arriver à constituer, en France, une communauté suffisamment importante se reconnaissant dans l'interface chimie/biologie.

Parallèlement, la communauté internationale s'était également organisée ; citons :

- L'ancêtre de ces réunions récurrentes est probablement l'ESBOC (« European symposium on biological and organic chemistry ») qui a lieu chaque année (Gregynog, Pays de Galles).

- En 1984, une conférence EUCHEM ayant pour thème « Organic approaches to biological problems » fut organisée par Andrée Marquet à Port Camargue.

- En 1986, ISBOC 1 (International symposium on bioorganic chemistry), organisé par Ronald Breslow à New York.

- En 1997, ISBOC 4, organisé par Andrée Marquet et Solange Lavielle à Biarritz.

- Diverses « Gordon conferences » ont également été pionnières dans ce domaine, notamment celles portant sur l'enzymologie.



Première édition des Rencontres de chimie organique biologique (RECOB) en 1986.

À noter que parallèlement, les sciences pharmaceutiques se sont également très largement structurées à l'interface – GESA (Groupe d'Étude Structure-Activité), GTRV (Groupe Thématique de Recherche sur les Vecteurs).

Aujourd'hui, un grand nombre de chercheurs à l'interface de la chimie et de la biologie se reconnaissent dans un champ thématique assez vaste dénommé chémobiologie (« chemical biology »). Comment se positionnait l'interface à ses débuts au niveau des thématiques et des dénominations ?

La dénomination de cette nouvelle discipline – interface chimie/biologie, chimie organique biologique, chimie bioorganique, biologie chimique (« chemical biology »), etc. –, a varié avec l'évolution des contenus. Les premiers travaux de chimie organique biologique sont encore clairement chimiques. Les techniques sont celles de la chimie, exception faite du marquage isotopique, très utilisé dans le décryptage des voies métaboliques par les biochimistes. Les modes de pensée sont encore ceux de la chimie organique. Mise à part une certaine aide technique, ces travaux n'exigent pas encore vraiment de collaborations soutenues entre chimistes et biologistes. Cette collaboration est d'ailleurs quelques fois regardée avec suspicion, les chimistes craignant d'être réduits à la fabrication de molécules dont l'utilisation leur échapperait. L'ambition des chimistes à l'interface a été rapidement de pouvoir également maîtriser les problèmes biologiques sur lesquels ils étaient amenés à travailler.

Deux grands thèmes sont au cœur de l'activité dans les premières décennies : les voies de biosynthèse et le mécanisme moléculaire des réactions enzymatiques, avec notamment les aspects stéréochimiques (découverte de la prochiralité). C'est toujours de la chimie, et c'est seulement l'objet, ou le catalyseur, qui change. On est ensuite passé de l'examen du devenir des petites molécules à l'étude des mécanismes eux-mêmes avec l'aide des structures 3D des protéines et des complexes protéines/substrats/inhibiteurs. Il est à souligner que l'interface plonge aussi ses racines dans la possibilité de manipuler les systèmes biologiques au niveau moléculaire – à noter ici l'impact pris par des techniques comme la fabrication de protéines recombinantes et la mutagenèse dirigée. Soulignons enfin que la recherche dans l'industrie pharmaceutique a également connu un tournant durant ces années avec le développement de stratégies rationnelles basées sur les connaissances au niveau moléculaire des cibles pharmacologiques. Dans le domaine de l'enzymologie, citons par exemple le développement d'inhibiteurs « analogues d'états de transition » et les « inhibiteurs suicides ».

C'est plus tardivement que s'est développée la chimie bioorganique qui s'est intéressée à l'énorme problème du rôle des métaux en biologie, en utilisant les progrès conceptuels de la chimie inorganique. C'est dans ce domaine que le chemin inverse, la synthèse de modèles chimiques des sites actifs d'enzymes fonctionnels, a été le plus fructueux.

Progressivement, la chimie bioorganique s'est attaquée à des problèmes de biologie beaucoup plus complexes, pour lesquels la collaboration avec les biologistes était devenue indispensable. Même si cette fois, ce sont ces derniers qui restent en général les maîtres d'œuvre, les chimistes ont un rôle essentiel à jouer. Les interactions ligands-récepteurs et protéines-protéines sont au cœur des processus biologiques. Ces interactions relèvent de la reconnaissance moléculaire de mieux en mieux analysée par les chimistes, y compris dans

ses aspects dynamiques. La chimie des peptides, qui permet de moduler finement la structure de ces ensembles, joue un rôle important.

Notre but ici n'est pas de faire un inventaire des thématiques biologiques concernées. L'ensemble de ce dossier illustre bien les préoccupations actuelles des chercheurs œuvrant à l'interface, qui naturellement prennent racine dans les travaux de leurs prédécesseurs.

Concluons cette brève analyse en constatant une interpénétration de plus en plus grande, au fil des années, entre le monde de la chimie et celui de la biologie.

On a assisté à une évolution spectaculaire : les biochimistes ont graduellement abandonné la biochimie aux chimistes et sont devenus biologistes au sens large, tandis que nombre de chimistes ont acquis une vraie double culture. D'une manière intéressante, cette évolution avait été anticipée, par exemple par Henry R. Mahler et Eugene H. Cordes dans leur livre de 1968 : « [...] it seems perfectly possible that in the not-so-distant future biochemistry as an independent field of specialization may either practically disappear or else engulf a good deal of what presently fits into the various classifications of chemistry and biology » (in *Basic Biological Chemistry*, chap. 1, History and scope of biochemistry).

Aujourd'hui, initier un projet en chémobiologie nécessite d'acquérir un certain nombre de notions fondamentales en biologie en complément de la culture initiale en chimie. Avez-vous, en parallèle de vos activités de recherche, cherché à mettre en place des formations dédiées permettant de sensibiliser des étudiants chimistes à cette interface ?

Il est évident qu'un tel développement d'une nouvelle sous-discipline appelait la création de nouveaux enseignements adaptés, ce qui fut fait (avec un peu de décalage) et généralement très bien accueilli par les bénéficiaires. Il est impossible de rapporter les nombreuses initiatives qui furent prises dans différentes universités. Nous mentionnerons simplement deux exemples qui correspondent à l'expérience vécue des auteurs, dans deux universités qui comptent parmi les pionnières dans la mise en place de l'interface.

Laissons parler, par exemple, une ancienne étudiante du cursus de biochimie de l'UPMC : « Pour nombre d'étudiants qui sont passés par la licence de biochimie, la maîtrise et le DEA de chimie organique à l'Université Pierre et Marie Curie, les cours de chimie bioorganique ont été une véritable révélation. Tout ce qui manquait à la biochimie, à savoir l'aspect réactivité et mécanistique des réactions du vivant, et ce qui manquait à la chimie organique, à savoir l'application aux problématiques biologiques, était réuni dans un cours sans équivalent à l'époque. Grâce à ce cours, des « boîtes noires » de la biochimie s'éclairaient soudainement, et la chimie organique prenait une dimension nouvelle et bien plus riche puisqu'elle devenait un moyen d'appréhender la compréhension des phénomènes biologiques au niveau moléculaire. Les cours de second cycle s'adressaient aussi bien aux étudiants biochimistes que chimistes, ce qui a permis à ces deux communautés d'étudiants de se croiser en cours et au laboratoire, de s'enrichir mutuellement et d'apprendre à parler un langage commun, tout en ayant un bagage de connaissances différent. »

À l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, le DEA de pharmacologie et pharmacochimie, créé en 1975, restera longtemps le seul DEA interdisciplinaire des facultés de pharmacie du pays. Ajoutons, dans la même université, la création en 1986

du premier magistère « Chimie bioorganique et bioinorganique ».

D'une manière générale, soulignons que toutes ces initiatives connurent des fortunes diverses, au gré des réformes de l'enseignement supérieur et des changements des équipes de gouvernance. Il n'est pas envisageable d'en faire un bilan ici. On peut cependant formuler quelques recommandations à partir des expériences acquises :

- Il faut impérativement fuir le saupoudrage ; l'expérience montre qu'un enseignement chimie/biochimie (ou biologie) solide est possible. Point n'est besoin d'être encyclopédique.
- Si la balance doit pencher d'un côté ou de l'autre, peut-être vaut-il mieux que ce soit du côté de la chimie lors de la formation initiale.
- Il est judicieux de réunir des étudiants de formations diverses le plus tôt possible.

Comment les tutelles ont-elles soutenu cette interface ?

Le CNRS a créé au sein du Comité national une section d'interface dépendant à la fois des départements Chimie et Sciences de la vie : une belle reconnaissance officielle de cette nouvelle discipline. Dans la pratique, l'investissement des uns et des autres s'est avéré fluctuant, dépendant de la sensibilité des responsables. De manière générale, dans les diverses institutions, le mot interdisciplinarité est un bel étendard mais la réalité ne suit pas toujours.

Un certain nombre de programmes, de durée limitée, ont cependant vu le jour, financés sur des fonds divers, mais majoritairement CNRS (voir encadré). Il faut souligner ici le rôle décisif joué par Pierre Potier, infatigable et tenace défenseur de l'interface. Son influence est repérable derrière le lancement d'une bonne part de ces actions.

L'effort est loin d'être négligeable, mais il faut regretter l'absence de continuité de ces programmes qui provoque un financement en accordéon peu compatible avec une recherche à long terme.

Votre témoignage nous montre que cette interface, si bien implantée dans d'autres pays, a eu du mal à cristalliser en France ; comment expliquez-vous cela ? Selon vous, pourquoi d'autres pays gèrent-ils mieux l'interdisciplinarité pourtant si importante pour répondre aux enjeux complexes actuels ?

Cette question est très intéressante car elle nous interroge collectivement. Comment se fait-il que les générations plus jeunes rencontrent encore aujourd'hui – semble-t-il – des freins au plein épanouissement de notre discipline ? Nous pouvons émettre quelques opinions qui, bien entendu, nous sont toutes personnelles. La France demeure un pays excessivement centralisé et l'autonomie des universités est restée – malheureusement – toute relative. Il en résulte une tendance lourde qui aboutit à l'uniformisation des cursus et à la difficulté de s'affranchir des champs disciplinaires classiques. Ces travers se retrouvent au niveau universitaire, mais également peu ou prou dans les centres de recherche et les instances nationales de financement de la recherche. Pour reprendre votre question, imagine-t-on par exemple l'Université de Harvard devoir demander l'aval d'un quelconque ministère de Boston, voire de Washington, pour créer des cursus multidisciplinaires ? La réponse est évidente. C'est pourtant ce qui est arrivé à certains d'entre nous, par exemple lors de la

Les soutiens institutionnels à l'interface chimie-biologie entre 1970 et 2001

Dans les années 1970 existaient des actions thématiques programmées (ATP, CNRS) ainsi que des actions de la DGRST (Gouvernement) qui étaient un tantinet œcuméniques et permettaient de financer (un peu...) les recherches à l'interface.

1978 : création du **PIRMED** (Programme interdisciplinaire de recherche pour le médicament) par Pierre Potier et Henri-Philippe Husson.

1986 : arrêt du PIRMED, remplacé par l'**ARI** (Action de recherche intégrée) chimie-biologie (Claude Hélène).

1985-1988 : Fondation pour la formation à l'interface chimie-biologie (**F2RCB**).

Attribution de bourses postdoctorales (Andrée Marquet).

1990-1992 : Comité d'interface chimie-biologie.

Financement par les départements Chimie et Sciences de la vie du CNRS (Jean-Claude Chottard).

1995-2001 : **Mission Physique et chimie du vivant (PCV – CNRS)** (Sylvain Blanquet (1995-1997), Daniel Mansuy (1997-2001)); un programme du même intitulé a été repris plus tard par l'ANR.

réforme LMD... qui a signifié un recul pour les cursus interdisciplinaires lentement mis en place précédemment... Heureusement, au niveau individuel, il restera toujours des personnalités qui auront envie de s'aventurer au-delà de leur « zone de confort ». La communauté qui se reconnaît dans l'interface chimie-biologie est semble-t-il suffisamment nombreuse et dynamique au niveau international pour espérer qu'au niveau national on puisse – encore et toujours – faire bouger les lignes. Terminons toutefois sur une note d'espoir en soulignant la mise en place dans certaines de nos universités d'enseignements associant la chimie et la biologie dans le cadre de licences et de masters.

En guise de conclusion, nous dirons que nous sommes raisonnablement, mais résolument, optimistes. En dépit des obstacles, l'interface chimie-biologie, quel que soit le nom qu'on lui donne, progresse. Les problématiques abordées, telles qu'elles sont exposées dans la suite de ce dossier, sont différentes de celles des années soixante. Qui eut songé, à cette époque, à faire par exemple de la chimie à l'intérieur d'une cellule ? Ceci montre que les chimistes ont accompagné ou participé à l'évolution de la biologie, ce qui implique qu'ils aient acquis un niveau de culture adéquat. Remarquons aussi que les biologistes ont également fait une partie du chemin inverse en abordant de plus en plus les problèmes à l'échelle de la molécule. Rêvons du jour où l'on ne parlera plus d'interface puisque les barrières auront disparu. N'est-ce pas d'ailleurs le même état d'esprit qui semble animer le Comité Nobel qui a souvent attribué, au cours des dernières décennies, et notamment l'année dernière, le prix de chimie à des travaux relevant de la biologie et de la médecine ?

Dominique GUIANVARCH,

Professeure à l'Université Paris Saclay, Institut de Chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO).

* dominique.guianvarch@universite-paris-saclay.fr