

L'ICOA

Institut de Chimie Organique et Analytique

La vocation première de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) réside dans la conception, la synthèse, l'analyse et l'isolement de molécules d'intérêt biologique et thérapeutique.



Olivier MARTIN,
directeur de l'ICOA

Dirigée par le Professeur Olivier MARTIN, cette unité mixte CNRS et Université d'Orléans (UMR 6005), est issue de deux regroupements successifs, entre le laboratoire de Chimie Organique et le laboratoire de Chromatographie puis avec le laboratoire de Biochimie Structurale. L'ICOA qui regroupe environ 120 personnes est installé depuis 1995 dans des bâtiments modernes financés par la Région Centre. L'ICOA forme, avec le Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, UPR 4301) la Fédération de Recherche **Physique et Chimie du Vivant** (FR2708).

La formation à la recherche et par la recherche est une priorité absolue du laboratoire, qui accueille une quarantaine de doctorants, des étudiants du Master de Chimie Organique et Analytique, ainsi que de nombreux stagiaires de toutes origines (IUT, IUP, licences, etc.).

Une importante collaboration transversale entre trois grandes thématiques

La chimioinformatique : Les travaux dans ce domaine ont pour objectif principal de sélectionner des molécules (les clés) capables de se lier à des protéines (les serrures) d'intérêt thérapeutique afin de réguler leurs activités, en utilisant les outils de la modélisation moléculaire. Par criblage virtuel, on va tester un grand nombre de structures moléculaires dans le but de déterminer celles qui s'adaptent le mieux au récepteur (la protéine). Ces molécules sont issues de la chimiothèque ou de bases de données qui regroupent des millions de composés réels ou virtuels. Le laboratoire possède une expertise unique dans la gestion et l'analyse de chimiothèques, à la recherche de la plus grande diversité moléculaire. Dans le cas où l'architecture de la protéine ciblée n'est pas connue, mais où des molécules actives ont été décou-

vertes, on établit des modèles mathématiques afin de relier la structure de la molécule à l'activité biologique recherchée. Les molécules sont ainsi sélectionnées en leur attribuant un score de 1 à 10. Le chercheur choisit ensuite les molécules les plus intéressantes, c'est à dire celles qui possèdent les meilleures notes ! Si ces molécules existent déjà, elles seront achetées, sinon il faudra les synthétiser. Un test biologique viendra confirmer ou infirmer les prédictions de la modélisation moléculaire.

La synthèse organique : Lorsqu'une molécule a été ciblée pour son activité présu- mée, les chercheurs réalisent sa synthèse. Ils élaborent le chemin le plus court et le plus efficace possible : étape par étape, on va ainsi ajouter des fonctions chimiques et transformer la molécule. Entre chaque étape, différentes techniques telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN), la spectroscopie infra-rouge, et la spectrométrie de masse vont permettre de vérifier la structure du composé synthétisé. Un spectromètre RMN 400MHz, pour moitié financé par la région Centre, est venu très récemment renforcer et moderniser la capacité d'analyse du laboratoire qui possédait depuis 1997 une RMN 250MHz. Ces appareils qui permettent de visualiser l'empreinte des noyaux de certains atomes (carbone et hydrogène) fonctionnent 24h sur 24 et 7 jours sur 7, des robots prenant le relais des chercheurs la nuit et le week-end. Une fois la molécule finale obtenue, après un processus qui peut durer



RMN 400 MHz



plusieurs mois, son activité biologique sera testée sur une cible thérapeutique donnée.

Afin d'atteindre la plus grande efficacité possible, le chimiste cherche constamment à inventer des techniques de synthèse innovantes et de nouvelles réactions chimiques. Il peut ainsi rapidement créer des analogues de la molécule initialement synthétisée en fonction des résultats biologiques obtenus. Les molécules préparées seront intégrées dans la chimiothèque locale. Elles pourront également être réétudiées dans l'équipe de chemoinformatique, ces molécules pouvant être également actives sur d'autres maladies. La chimiothèque est alors l'interface entre les deux thématiques modélisation et synthèse.

Les sciences analytiques : La chimie analytique a pour objet la séparation et l'identification des constituants d'un échantillon de matière et la détermination de leurs quantités respectives. L'équipe de l'ICOA développe des techniques d'analyse très performantes et met au point ses propres outils de méthodes séparatives qui permettent par exemple :

- d'isoler des molécules dans des mélanges très complexes et en particulier dans des extraits naturels
- de rechercher des molécules très faiblement concentrées dans des milieux complexes, par exemple des marqueurs métaboliques dans les fluides biologiques pour le diagnostic de certaines pathologies ou le suivi de certains médicaments.

Le laboratoire utilise des méthodes rapides, spécifiques et ultra-sensibles de détection, d'identification et de quantification par diverses méthodes chromatographiques telles que la chromatographie liquide haute performance et l'électrophorèse capillaire couplées à un détecteur UV, à un spectromètre de masse (SM) ou à un détecteur évaporatif à diffusion de lumière (DEDL). Le DEDL est un détecteur universel pour la chromatographie liquide qui a été mis au point au laboratoire. Il a fait l'objet d'une licence de fabrication Université-Anvar-Sedere S.A. et est vendu dans le monde entier. Sa conception originale en fait un outil bien adapté à l'analyse des composés semi-volatils avec des limites de détection très faibles. L'équipe de sciences analytiques a acquis un très grand savoir-faire dans le domaine de la détection par spectrométrie de masse et des techniques de couplage de la SM avec les méthodes séparatives.

Au carrefour des trois thématiques : la chimiothèque

La chimiothèque est un projet national du CNRS (groupement de services) qui fédère un certain nombre de laboratoires dont l'ICOA. L'ICOA a créé sa chimiothèque locale, véritable mémoire du laboratoire, pour valoriser ses propres produits. Aujourd'hui avec plus de 4000 molécules, la chimiothèque de l'ICOA se situe au quatrième rang français.

Les substances sont répertoriées physiquement ou virtuellement. Ce modèle constitue une référence au niveau euro-

péen. Toutes les molécules libres que le laboratoire souhaite engager dans de nouveaux tests sont transmises à la chimiothèque nationale, au total plus de 31000 molécules y sont ainsi référencées. Les industriels et les laboratoires de recherche peuvent sélectionner les molécules qui les intéressent et, éventuellement, développer une collaboration.

Quelques applications à l'agro-alimentaire et à la médecine

- Analyse et caractérisation des constituants du chocolat

La Commission Européenne a voté une nouvelle directive sur le chocolat dans laquelle elle permet aux industriels l'ajout de graisses végétales, jusqu'à 5% en masse de produit, à la place du beurre de cacao. Ces matières grasses végétales sont nommées « cocoa butter équivalents » (CBE). Les CBE retenus sont l'huile de palme, la graisse d'illipé, le beurre de karité, la graisse de sal, le beurre de kokum et l'huile de noix de mangue. La directive européenne exige la mise



La chimiothèque de l'ICOA se situe au 4^{ème} rang français.



Couplage de la chromatographie liquide et de l'appareil de spectrométrie de masse.

en œuvre de méthodes analytiques. L'ICOA s'intéresse à l'analyse du beurre de karité qui est le plus utilisé. Pour cela le laboratoire a développé une méthode de chromatographie en phase liquide qui permet une meilleure séparation des triglycérides.

- Analyse d'extraits de végétaux
L'ICOA a acquis depuis plusieurs années une compétence reconnue dans le domaine de l'isolement et de la caractérisation de molécules issues de plantes. Le travail effectué concerne la séparation et l'identification de molécules nouvelles en collaboration avec de grands groupes de cosmétologie régionaux qui apportent leur compétence en botanique. Aujourd'hui, par exemple, l'ICOA analyse les extraits de plantes en provenance de Guyane.

- Découverte d'une famille de molécules actives sur le virus de l'hépatite C
Une nouvelle famille de composés actifs comme antiviraux, en particulier contre le virus de l'hépatite C vient d'être découverte et un brevet international ICOA-CNRS-INSERM a été déposé juin 2006. Si les résultats pharmacologiques sont positifs, le long chemin vers la mise en vente d'un nouveau médicament pourra alors se poursuivre (entre 8 et 10 ans de tests cliniques et toxicologiques). Les travaux sur de nouvelles molécules antivirales sont basés sur une forte collaboration avec des équipes aux USA.



- La maladie de Gaucher
Des travaux menés en collaboration avec des biochimistes japonais, ont conduit récemment à la découverte d'un composé très prometteur pour le traitement de la maladie de Gaucher, une maladie génétique rare. Cette molécule qui a fait l'objet d'un brevet, est un iminosucre. Dans ce type de composés, la substitution de l'oxygène du cycle des sucres naturels par un atome d'azote induit des modifications importantes de leurs comportements chimiques et biologiques (voir Microscop hors série N°14, oct. 2005).

De nombreuses collaborations

L'ICOA est un laboratoire de chimie et n'a pas les compétences pour réaliser des tests biologiques. Les programmes de recherche reposent sur un important réseau de collaborations nationales et internationales, académiques et industrielles, pour l'évaluation et la valorisation des nouveaux composés.

On note ainsi l'existence de plus de 40 collaborations avec des universités et instituts de recherche étrangers, et cette forte activité internationale permet à l'ICOA de faire venir de nombreux étudiants et stagiaires dans le cadre des programmes ERASMUS ; 11 doctorants font actuellement leur thèse en cotutelle avec une université étrangère.

Depuis 25 ans, l'ICOA nourrit de fortes relations industrielles dans les domaines de la chimie, de la pharmacie et de la cosmétique avec de nombreuses entreprises de la région parmi lesquelles LVMH (Parfums C. Dior), les Labo-

atoires SERVIER, Merck-Estapor, Yves Rocher, etc. mais également en France et à l'étranger.

Lancé en 2005 en région Centre par la Cosmétique Valley, le pôle de compétitivité « Science de la beauté et du bien-être » s'appuie sur les compétences de nombreux partenaires, entreprises, laboratoires de recherche publics et privés, écoles, universités et collectivités territoriales. L'ICOA est partenaire universitaire du pôle de compétitivité dans le cadre d'un projet « Intérêt des substances naturelles dans la protection de la formulation cosmétique » ; ce projet a pour but d'isoler de nouvelles molécules ayant des propriétés conservatrices pour remplacer les composés de synthèse actuellement utilisés. Une cinquantaine de plantes de Guyane ont été sélectionnées par ethnobotanique, et un fractionnement bioguidé sera effectué pour mener aux molécules les plus intéressantes. Le laboratoire de l'ICOA de l'antenne universitaire de Chartres sera fortement impliqué dans ce projet.

Grâce à une politique de recrutement extérieur, l'ICOA s'est assuré du soutien de jeunes chercheurs très motivés, créatifs et dynamiques qui constituent un fort potentiel pour le développement futur du laboratoire et son implication dans des projets d'envergure européenne. ■

Claude FOUGERE
Danièle LE ROSCOUET-ZELWER

Laboratoire de modélisation moléculaire

