

Introduction

Produit de l'expression des gènes et résultat de 3,7 milliards d'année d'évolution des organismes vivants, les substances naturelles ont ouvert et ouvrent encore des potentialités considérables comme :

- Molécules d'intérêt pharmacologique, agronomique et cosmétique,
- Outils moléculaires pour l'exploration du monde vivant,
- Médiateurs chimiques pour la compréhension des interactions entre les organismes vivants dans les écosystèmes.

Ce sont les principaux points qui ont alimenté lors de cet atelier, les réflexions sur la biodiversité comme ressource pour générer une diversité de molécules, avec des enjeux, des questions scientifiques ou sociétales multiples. Les discussions ont porté sur une analyse de la situation et ont abouti à des propositions d'action. Sur les trois niveaux de la biodiversité – diversité des gènes, diversité des espèces et diversité des écosystèmes – c'est principalement le second qui sera pris en compte ici. Quant à la diversité moléculaire, en utilisant la terminologie en « omique », elle pourra concerner les trois niveaux – génomique, protéomique et métabolomique –, mais un intérêt particulier sera porté aux métabolites.

La biodiversité qui reste encore très mal connue est menacée par le développement de l'anthropisation et ses conséquences. Or cette diversité du vivant est une ressource majeure et porte des valeurs de natures multiples. Elle est la source d'une diversité moléculaire unique qui a inspiré le développement de la chimie, de la pharmacie et de nombreuses autres activités humaines.

1. La biodiversité source de diversité moléculaire

La diversité biologique est à l'origine d'une énorme diversité de molécules dont l'inventaire est encore loin d'être achevé. Ces molécules naturelles ont été produites et sélectionnées au cours de l'évolution, en général parce qu'elles étaient essentielles (métabolites dits primaires) ou qu'elles apportaient un avantage (métabolites dits secondaires) aux organismes qui les produisaient. Ces métabolites secondaires - les substances naturelles - avec plus de 200 000 structures actuellement décrites ont été et sont encore une ressource pour les biotechnologies (pharmacie, agrochimie, cosmétique...), mais aussi des outils moléculaires pour l'exploration du vivant et enfin pour la compréhension des interactions biotiques dans les écosystèmes.

La diversité biologique. Si ce sont principalement les plantes et les micro-organismes terrestres qui ont alimenté cette ressource, leur exploration est loin d'être terminée, puisqu'on considère qu'environ 15% seulement des plantes ont été étudiées à la fois sur les plans chimique et biologique pour leur potentiel pharmacologique. L'étude des potentialités des micro-organismes

comme celle des Invertébrés terrestres est beaucoup plus fragmentaire, or ces deux groupes représentent la majeure partie des organismes vivants. En ce qui concerne les organismes marins, moins de 2% des espèces identifiées ont fait l'objet d'une exploration pharmacologique, alors que mers et océans couvrent plus de 70% de la surface de notre planète. Plus fascinants et plus mystérieux encore quant à leur nature et leurs potentialités, sont les organismes vivants extrêmophiles, qui présentent des caractéristiques morphologiques et biologiques particulières.

L'estimation de la biodiversité est hautement imprécise car si le nombre d'espèces dénombrées et recensées actuellement se situe au voisinage de 1,8 million d'espèces, la plupart des estimations du nombre d'espèces vivantes présentes sur la Terre aujourd'hui, situent ce nombre entre 7 et 30 millions, ce qui relativise notre connaissance de la biodiversité. Le monde des micro-organismes (terrestres et marins) qui sont les organismes les plus anciens de notre planète, est encore pour l'essentiel à découvrir et nos connaissances ne portent que sur ceux que nous savons cultiver. Ainsi, sont recensés actuellement environ 100 000 champignons et 11 000 bactéries (Archeae et Eubactéries), alors que le nombre estimé d'espèces pour chacun des groupes est respectivement de 3 à 5 millions et de plusieurs millions, sans plus de précision possible. De plus, compte tenu des changements globaux qui menacent la biosphère, la disparition de ces espèces peut être plus rapide que leur découverte. Or ces organismes ont montré une créativité métabolique exceptionnelle, utilisant des voies de biosynthèse variées, souples et efficaces. Enfin, ils sont souvent associés aux autres organismes animaux et végétaux sans que l'on connaisse précisément les impacts de ces associations.

Par ailleurs, la France possède des atouts exceptionnels par les potentialités qu'offrent les milieux terrestres et marins très variés non seulement de la métropole (alpin, méditerranéen, atlantique...), mais aussi les Départements et les Territoires d'Outre Mer (Guyane, Antilles, Océanie, Kerguelen, Nouvelle-Calédonie,...) répartis sur une vaste surface de notre planète et présentant une diversité biologique très considérable, mais encore largement méconnue. On y trouve en particulier des régions avec un fort taux d'endémisme.

L'érosion de la diversité du vivant subit une accélération du fait de la démographie humaine, de l'anthropisation et de leurs conséquences sur la destruction des milieux naturels, ainsi que l'introduction d'espèces invasives, dont le développement incontrôlé élimine les espèces plus fragiles. La mondialisation des échanges et les changements globaux contribuent au renforcement des phénomènes d'invasion et de pullulation. Si l'impact de l'homme se traduit globalement par une perte de biodiversité, il peut par ce biais favoriser certains organismes naturels aux dépens d'autres. La génération de biodiversité cultivée est encore un autre cas. Mais, de façon générale, l'estimation est fortement liée au choix des indicateurs.

La diversité moléculaire. Les substances naturelles présentent une diversité de structures et une spécificité d'activités biologiques supérieures à celles des produits de synthèse et cette différence est amplifiée si on compare ces substances aux produits de la synthèse combinatoire. La diversité structurale naturelle est due au nombre de centre chiraux, de groupes fonctionnels, de cycles aromatiques, à la fréquence des hétéroatomes... L'importance des configurations et des conformations des structures tridimensionnelles est considérable pour les aspects biologiques et fonctionnels des substances naturelles. Cette diversité structurale des substances naturelles est le résultat de sélections, au cours des milliards d'années de l'évolution, pour leur rôle biologique et de l'intérêt qu'elles ont ou ont eu pour les organismes qui les produisent, même si ce rôle est encore le plus souvent non connu.

De façon générale, la diversité moléculaire naturelle, peut être considérée comme incluant l'ensemble des gènes (génom), support de l'information dans le monde vivant, l'ensemble des protéines (protéome) avec ses potentialités fonctionnelles ou structurales et l'ensemble des métabolites (métabolome) produit de l'expression des gènes, avec des rôles variés pour les systèmes vivants. Ces métabolites sont considérés comme essentiels à la vie pour certains et secondaires pour d'autres. Le rôle de ces derniers, aussi nommés substances naturelles, comme médiateurs dans les interactions entre organismes est maintenant reconnu. Mais le terme « substance naturelle » pourra être pris au sens large, incluant outre les métabolites secondaires de faibles masses moléculaires (alcaloïdes, terpénoïdes, polyphénols...), les substances de plus hautes masses comme les peptides, les protéines, les acides nucléiques, les polysaccharides..., ainsi que les biomatériaux.

Il conviendra donc de développer l'inventaire de la diversité moléculaire naturelle à partir de la diversité biologique, de mieux connaître ses modes de production, c'est-à-dire les procédés de biosynthèse, et le rôle et le mode d'action de cette chimiodiversité dans les écosystèmes. En effet, l'intérêt pour la diversité moléculaire naturelle ne doit pas être considéré qu'en terme de résultats (diversité des structures), mais également en terme de procédés (modes de biosynthèse de ces molécules).

Par ailleurs, qu'elles soient à répartition vaste ou étroite les espèces, au-delà de leur diversité, peuvent inclure en leur sein des ensembles d'individus avec une variété de métabolites (races chimiques ou chimiotypes) produits en réponse à des facteurs environnementaux. ***La connaissance de ces variations moléculaires pourra être appréhendée par des études métabolomiques, mettant en évidence les diversités chimiques intraspécifiques. De plus, pour une espèce donnée, il convient de prendre en compte, outre les molécules constitutives ou permanentes, celles dont la nature et la teneur peuvent être modifiées par des facteurs abiotiques, facteurs environnementaux spatiaux (exposition, altitude, climat, ...) ou temporels (saison, âge,***

...), et les molécules induites par des facteurs biotiques, telles les phytoalexines élicitées par la présence d'un pathogène.

Cette chimio-biodiversité est aujourd'hui perçue comme un gisement pour les biotechnologies et aussi un outil pour la compréhension des interactions dans le monde vivant.

2. Les médiations chimiques dans les écosystèmes

Depuis la fin du 20^{ème} siècle, le rôle très important joué par les substances naturelles dans les interactions entre les organismes vivants, soit comme substances de défense, soit comme substances de communication commence à être compris. Elles sont les médiateurs chimiques contribuant à l'équilibre des écosystèmes, terrestres comme marins, avec un impact majeur, mais le plus souvent encore inconnu, sur le maintien et la dynamique de la biodiversité. La connaissance de l'écosystème et la compréhension de son fonctionnement sont des enjeux essentiels pour la mise en place des processus de conservation et de sauvegarde de la biodiversité. ***Ceci implique l'organisation de plates-formes avec des structures interdisciplinaires, allant de l'observation naturaliste et écologique du fonctionnement des interactions biotiques à l'identification au niveau moléculaire et à la compréhension des mécanismes chimiques impliqués.***

Très importants aussi à appréhender sont les dialogues moléculaires échangés entre des organismes, préalablement à l'établissement d'associations ou de symbioses, comme cela peut être illustré par les échanges entre les plantes légumineuses et les bactéries *Rhizobium* fixatrices d'azote.

L'une des causes de déséquilibre des écosystèmes est l'introduction accidentelle ou volontaire, d'espèces invasives qui prolifèrent suite à l'absence de prédateurs. Cet envahissement pose des problèmes agronomiques ou de santé publique (blooms de micro-organismes toxiques, abeilles tueuses, insectes phytopathogènes, chenilles processionnaires ravageuses et urticantes, ...). La prolifération de plantes invasives peut, dans certains cas, être expliquée par la production de substances répulsives, écartant leurs prédateurs, mais qui peuvent en retour être utilisées pour la détection de prédateurs potentiels. Ce peut aussi être des plantes indigènes dont la prolifération est due à des modifications environnementales ou des pratiques agricoles. En vue d'identifier les problèmes émergents afin de les résoudre efficacement, il conviendrait d'associer des programmes scientifiques de recherche en réponse aux alertes issues des veilles écologiques, allant du renforcement des systèmes d'alerte à la mise en place de solutions. Ce point peut être illustré par les problèmes posés par l'orobanche rameuse, plante holoparasite envahissante, ou l'ambrosie, plante également nuisible aux cultures et dont, de plus, le pollen a un caractère allergisant. ***Il conviendrait d'apporter des réponses par la mise en place de programmes scientifiques coordonnés. Plus généralement, il conviendrait de renforcer l'implication des scientifiques pour répondre aux questions soulevées par les « aliens ».***

Beaucoup de « macro-organismes » animaux comme végétaux, terrestres comme marins, vivent en relation étroite (association ou symbiose) avec des micro-organismes, bactéries ou champignons, où chaque partenaire retire un profit de l'association. C'est le cas de nombreux Invertébrés marins (spongiaires et tuniciers), d'algues marines et aussi des plantes terrestres avec les micro-organismes endophytes. La compréhension du fonctionnement au niveau moléculaire de ces associations et aussi celle de leur mise en place sont des questions qui suscitent des recherches en plein développement dans de nombreux pays. Les objectifs en sont, non seulement la compréhension des phénomènes, mais aussi par la possibilité qui est ainsi offerte de cultiver ces micro-organismes, soit de générer une nouvelle diversité de molécules naturelles, soit de produire naturellement et en grandes quantités des molécules d'intérêt sans détruire les espèces animales ou végétales chez qui elles ont été découvertes.

Parmi les retombées appliquées de ces recherches, on peut envisager l'utilisation d'organismes sélectionnés comme sentinelles de l'environnement. Les perturbations dues à des facteurs environnementaux pourraient être caractérisées par des signatures chimiques, comme les phytoalexines émises par les plantes en réponse à une agression microbienne. L'effet de polluants à des doses sub-létales pourrait être ainsi observé en milieu marin sur des éponges par l'analyse du protéome et la mise en évidence de protéines de stress.

En résumé les recherches devraient viser à une meilleure compréhension de l'écosystème, fondée sur la connaissance des constituants chimiques, de leur répartition, de leurs activités, de leurs cibles biologiques, de leur rôle et de leur fonction écologique comme effecteurs dans les processus liés à la biodiversité (protection contre les prédateurs et les pathogènes). En bref, il s'agit d'apporter des réponses à des questions sociales et environnementales par la connaissance des métabolites impliqués.

La compréhension au niveau moléculaire de l'écosystème et de son fonctionnement est non seulement importante en soi, mais aussi par les perspectives qu'elle ouvre sur les possibilités de valorisation biotechnologique des substances naturelles impliquées. Parmi les sujets fondamentaux à développer, il y a celui des symbioses, de leur mise en place et de leur fonctionnement. Dans le milieu marin, où les invertébrés marins sont généralement associés ou symbiotiques de micro-organismes, bactéries ou champignons, la question se pose de savoir quel est l'organisme producteur, le rôle de chacun des partenaires dans la biosynthèse des molécules et de comprendre au niveau moléculaire le fonctionnement des interactions

3. La valorisation des substances naturelles et le contrôle du métabolisme

Les substances naturelles ont été traditionnellement la source la plus efficace pour la découverte de médicaments et elles sont toujours à l'origine soit de molécules actives, soit de modèles pour la conception de nouveaux agents thérapeutiques. Ainsi, encore aujourd'hui, plus de 60% des médicaments sont soit des substances naturelles, soit des dérivés ou des analogues, soit encore des molécules synthétisées sur le modèle de substances naturelles. En 2008, plus de 100 composés naturels ou dérivés étaient en phase clinique avancée et une centaine en phase préclinique. De plus, les substances naturelles ont été des outils moléculaires pour l'exploration des fonctions biologiques régissant le monde vivant, permettant la découverte des récepteurs, la compréhension du cycle cellulaire, la découverte des voies de signalisation, des canaux ioniques... La colchicine a permis de mettre en évidence des cibles comme la tubuline, également cible d'antimitotiques comme le taxol. Enfin, leur étude est à l'origine de la chimie organique dont elle a contribué au développement. La connaissance des voies de biosynthèse des substances naturelles ouvre des voies pour la synthèse biomimétique de molécules d'intérêt et aussi pour l'utilisation de systèmes biosynthétiques dans les biotransformations.

Les applications des substances naturelles en pharmacologie (comme antiparasitaires, antibiotiques, anticancéreux, immunosuppresseurs...), en agronomie (comme herbicides, insecticides, pesticides) et en cosmétologie (comme actifs) sont innombrables. Ceci est dû pour une part, à leur utilisation directe comme molécules actives (taxol, morphine,...), mais aussi parce qu'elles ont été des sources de nouveaux archétypes structuraux. Ainsi, la biodiversité est une ressource pour identifier des « *hits* ». Ce qui conduit à la recherche de ressources renouvelables pour passer des « *hits* » au « *leads* » (exemple du Taxotère). ***La suite classique des actions est la caractérisation de pharmacophores, l'optimisation des « leads » par la synthèse organique totale, l'hémisynthèse, les biotransformations utilisant des enzymes ou des micro-organismes.***

La modulation par la chimie de molécules naturelles, molécules « *synthons* » précieuses par leur apport de la chiralité, ou de structures complexes coûteuses (déacétyl-baccatine pour la synthèse du taxol, ou saponines stéroïdiennes pour la production d'oestrogènes et d'anti-inflammatoires) montre les considérables potentialités de l'hémisynthèse.

Il est à noter l'organisation sous les auspices du CNRS de la ***Chimiothèque Nationale*** dont la mission principale est de fédérer les collections de produits de synthèse des laboratoires publics français et d'en promouvoir la valorisation scientifique et industrielle (<http://chimiotheque-nationale.enscm.fr>). Cette chimiothèque a été complétée par la constitution d'une extractothèque, initiée à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS), constituée d'extraits principalement de plantes, mais aussi d'autres organismes terrestres et marins et qui ont déjà fait l'objet de criblages biologiques sur différentes cibles cellulaires ou enzymatiques.

Concernant l'obtention de molécules d'intérêt, plusieurs points sont à considérer :

Le mode de sélection et de collectes des organismes producteurs. Ce peut être pour les plantes l'approche ethnopharmacologique fondée sur l'utilisation empirique, puis vérifiée d'une espèce (exemple de l'artémisinine, un antipaludique), ou l'approche taxinomique. Ce peut être aussi la collecte systématique d'organismes en vue de la constitution de naturothèques (extractothèques) puis leur criblage sur une batterie de cibles.

L'évaluation biologique. Le criblage biologique d'une chimiothèque ou d'une extractothèque implique l'organisation parallèle de ciblothèques, incluant les nouvelles cibles biologiques. L'apparition régulière de nouvelles cibles biologiques conduit à réexaminer avec profit des substances naturelles déjà évaluées et à découvrir de nouvelles applications pour une molécule déterminée, comme cela a été illustré dans le passé par la cyclosporine, un antifongique d'intérêt mineur devenu un immunosuppresseur d'intérêt majeur.

Le criblage physico-chimique. Parallèlement au criblage biologique, des plates-formes pour le criblage physico-chimique à haut débit et fondé sur des propriétés physiques et chimiques (propriétés redox par exemple) en parallèle avec les propriétés biologiques apporteraient des informations utiles.

La biodiversité source d'innovations biotechnologiques. La biodiversité est une source de structures macromoléculaires et supramoléculaires à l'origine de biomatériaux présentant un intérêt particulier pour leurs propriétés d'auto-organisation, d'autoréparation ou de biodégradation, mais aussi de modèles de matériaux industriels, soit issus ou inspirés du vivant, soit mimant les matériaux du vivant. De nombreux exemples illustrent la fécondité de ces approches et les potentialités de bio-matériaux comme le corail ou la nacre pour la chirurgie réparatrice, les soies naturelles et les fils d'araignées pour inspirer des polyamides de synthèse (Nylon, Kevlar), les revêtements hydrophobes des feuilles de lotus pour des peintures et vernis autonettoyants, les fruits de la bardane pour des structures de type Velcro... La valorisation pour leurs activités biologiques de biopolymères (polysaccharides, héparines, amidon, lignine ...) est à soutenir, d'autant que les moyens analytiques permettent aujourd'hui de les analyser.

Une attention particulière doit être apportée aux potentialités des micro-organismes, non seulement pour l'obtention de bioproduits (antibiotiques), mais aussi de bioproductions et biotransformations technologiques (bioconversions), alimentaires (fermentations), agronomiques (bactéries fixatrices d'azote), environnementales (dépollution) ou énergétiques (bioproduction d'énergie par dégradation microbienne de la biomasse). Certains aspects économiques et sociaux, telle la valorisation des déchets et des sous-produits de la production agricole comme sources potentielles de matériaux, (canne et betterave à sucre, huiles végétales telle l'huile d'olive source de flavonoïdes,...) sont à prendre en compte. Ceci implique une meilleure connaissance de la diversité de ces micro-organismes, de leur fonctionnement et de leurs interactions avec les autres organismes

de l'écosystème. Modifiés ou non, les micro-organismes peuvent devenir des outils de laboratoire pour les biotransformations.

Certaines substances peuvent avoir un rôle pour le contrôle et la régulation du développement des organismes (hormones) ou un rôle intraspécifique (phéromones) ou interspécifiques, ou encore de protection contre les facteurs environnementaux. Les huiles essentielles font l'objet d'un regain d'intérêt pour la santé et la parfumerie et aussi pour l'industrie chimique et la synthèse. Dans différents domaines, l'accès à des ressources renouvelables d'origine naturelle est important (arômes alimentaires, acides à chaînes courtes, acides gras, solvants...). Un autre exemple est l'obtention de substituts du pétrole à partir du monde vivant et qui représente un enjeu majeur.

La biodiversité source de nouveaux procédés. Mais la biodiversité ne doit pas être considérée seulement comme une source de molécules d'intérêt, car la connaissance des procédés biologiques par lesquels ces molécules sont produites est aussi une voie de recherche très prometteuse. Ainsi parmi les questions qui méritent un approfondissement on peut citer celle de savoir comment au cours du développement d'un organisme il est possible d'influencer les voies de biosynthèse pour orienter vers la production de métabolites particuliers, à l'exemple des phytoalexines élicitées chez les plantes par la présence de molécules issues d'un pathogène, ou encore orienter le métabolisme végétal pour accroître la teneur de constituants mineurs. La biochimie combinatoire et la canalisation métabolique ou « *metabolic channeling* » sont des moyens de répondre à ces questions.

Ainsi, au-delà de la bioprospection comme source de molécules ou d'objets, la biodiversité peut être une source d'inspiration pour l'innovation, par les modèles qu'elle utilise ou par les procédés qu'elle met en jeu pour produire ces objets (bioinspiration et biomimétisme). La plante (ou un autre type d'organisme vivant) peut être considérée comme une usine pour la fabrication de molécules. Une extrapolation des recherches dans ce domaine pourrait être la biologie de synthèse, visant à créer *de novo* une cellule vivante en associant les éléments du génie génétique, les nanotechnologies et les sciences de l'ingénieur.

Il convient de garder à l'esprit, le temps pris pour passer de l'aspect recherche à l'aspect valorisation industrielle et de tenir compte de la durabilité d'un produit en particulier dans des domaines comme ceux des actifs en cosmétique.

4. La gestion durable et éthique de la ressource

La biodiversité est un gisement d'immenses potentialités, qui compte tenu des menaces et de notre connaissance insuffisante, demande un recensement systématique des flores, des faunes et des savoirs associés. En effet, les savoirs traditionnels liés aux milieux naturels à l'environnement sont

également menacés de disparition par l'évolution des sociétés humaines (modes de vie, urbanisation) et le lien entre diversité biologique et diversité culturelle ne doit pas être rompu.

Les aspects éthiques et juridiques. Le défi est de répondre durablement aux besoins des sociétés humaines en apportant des bases scientifiques et technologiques pour rendre pérenne notre gestion des ressources connues et exploitées, et d'en découvrir de nouvelles en réduisant la pression. Ce défi doit être relevé dans le respect des conventions internationales, en particulier de la Convention sur la Diversité Biologique (CBD). Dans son article premier, cette convention affiche trois objectifs : la conservation de la diversité biologique, l'utilisation durable de ses éléments et le partage juste et équitable des avantages découlant de l'exploitation des ressources génétiques.

La gestion des ressources globales de la planète implique des collaborations avec les pays en voie de développement des régions intertropicales possédant une riche biodiversité et donc concerne les populations locales. De même que les droits de propriété intellectuelle sur les innovations technologiques sont reconnus (aspects juridiques, droits des brevets), les droits des communautés autochtones et locales doivent aussi être pris en compte, en particulier quand sont impliquées les connaissances ancestrales et les pratiques traditionnelles des communautés. Le retour attendu pour ces communautés est le partage des bénéfices et des actions de formation. La nécessité des règles internationales de bonne conduite et le manque de réglementation au niveau français ont été rappelés au cours de l'atelier.

La conservation de la ressource, c'est-à-dire la protection et la gestion durable de la biodiversité, implique la mise en œuvre de mesures telles les suivantes:

- Mise en place de zones de protection environnementale ou de centres de conservation. Sauvegarde d'aires de forêts. Développement d'indicateurs de dégradation des milieux.
- Conservation des graines et patrimoines génétiques. En plus de banques de graines, organisation de conservatoires *in situ* et conservation des milieux.
- Conservation des connaissances liées à l'utilisation traditionnelle des plantes et autres organismes vivants et des facteurs culturels, en associant les populations locales.
- Collectes très ciblées et restreintes fondées sur des observations incorporant une approche écologique. Abandon du prélèvement sauvage et de l'exploitation non durable, conduisant à l'extinction de la ressource, comme c'est le cas avec la surexploitation de certaines espèces qui les met en danger (bois de santal/ bois de rose/ bois tropicaux/ médecine traditionnelle chinoise et collecte des espèces sauvages...).
- Mise en culture de plantes ou de micro-organismes. Recherches sur l'influence de la mise en culture (et des conditions de culture) d'une plante sauvage sur sa composition en métabolites.
- Amélioration de la résistance des clones cultivés aux phytopathogènes.
- Evaluation des conséquences de la perte de diversité biologique.

- Approche économique : développer les échanges de savoir faire et les activités de substitution et payer un juste prix pour un développement durable.

Enfin, la valeur de la biodiversité tient non seulement à ce qu'elle est une ressource considérable de matières premières pour les industries du vivant (industries pharmaceutique, cosmétique, agrochimique, biotechnologique, semencière...), mais aussi par sa valeur intrinsèque, comme le rappelait le naturaliste Jean Dorst au milieu du 20^{ème} siècle :

« ... la conservation de la nature sauvage doit être aussi défendue par d'autres arguments que la raison et notre intérêt immédiat. Un homme digne de la condition humaine n'a pas à envisager uniquement le côté utilitaire des choses. La notion de rentabilité que nous prônons volontiers, l'aspect « fonctionnel » de tout ce que nous recherchons, nous font commettre des erreurs impardonnables dans notre comportement de chaque jour. La nature sauvage ne doit pas uniquement être préservée parce qu'elle est la meilleure sauvegarde de l'humanité, mais parce qu'elle est belle. ...

Quelle que soit la position métaphysique adoptée et la place accordée à l'espèce humaine dans le monde, l'homme n'a pas le droit de détruire une espèce de plante ou d'animal sous prétexte qu'elle ne sert à rien. Nous n'avons pas le droit d'exterminer ce que nous n'avons pas créé. Un humble végétal, un insecte minuscule contiennent plus de splendeurs et plus de mystères que la plus merveilleuse de nos constructions. »

5. La pluridisciplinarité de la démarche

L'utilisation rationnelle et durable de la biodiversité comme ressource pour les biotechnologies, nécessitera une approche multidisciplinaire associant biologistes, naturalistes, chimistes de l'analyse ou de la synthèse organique, scientifiques des ethnosciences..., ce qui aura de plus pour retombée, de structurer la communauté scientifique. Les recherches devront s'appuyer sur une nécessaire interdisciplinarité impliquant :

- **Sciences de l'Homme**, par leur contribution sur la diversité des savoirs traditionnels relatifs à la diversité biologique et son utilisation (ethnobotaniques, ethnopharmacologie).
- **Sciences de la Nature** : Systématique et taxinomie pour la connaissance de la diversité biologique, écologie pour la connaissance des interactions, sciences de l'évolution, sciences de la conservation de la biodiversité aux différents niveaux (du gène à l'écosystème).
- **Biologie et physiologie** pour la compréhension du fonctionnement du vivant.
- **Chimie et biochimie** pour la connaissance des structures moléculaires du vivant, de leur rôle et de leur dynamique.

Il conviendra de favoriser des actions interdisciplinaires coordonnées mettant en jeu des approches diversifiées et complémentaires, ainsi que des collaborations nationales et/ou internationales.

6. Des propositions d'action

La diversité moléculaire naturelle est à l'origine de deux enjeux. L'un est biotechnologique, pour son apport non seulement à la découverte de nouveaux médicaments et autres substances d'intérêt, de biomatériaux variés, de technologies biomimétiques ou bioinspirées, mais encore

comme outils moléculaires qui ont permis l'exploration des fonctions biologiques. L'autre est écologique puisqu'on sait aujourd'hui que les substances naturelles régissent les médiations chimiques entre les organismes vivants dans les écosystèmes. A ce titre, elles contribuent au maintien comme à la dynamique de la biodiversité et leur connaissance est essentielle pour la compréhension des mécanismes adaptatifs et évolutifs. Face à ces constats, des axes de recherche qui demandent un développement urgent compte tenu des menaces qui pèsent sur la biodiversité, peuvent s'articuler autour des idées suivantes :

- développer l'étude de la diversité moléculaire issue de la biodiversité terrestre et marine. La France dispose de potentialités exceptionnelles, non seulement par la richesse de la métropole, mais aussi par celle des TOM et des DOM. Un nombre important d'équipes françaises de métropole sont activement impliquées dans les recherches sur les substances naturelles, l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) du CNRS, le Muséum, les Laboratoires de Pharmacognosie des Facultés de Pharmacie et des Unités de recherche universitaires, et également des équipes des DOM-TOM, à la Réunion, en Guadeloupe, en Guyane, ou en Nouvelle-Calédonie. Ces équipes ont développé de multiples collaborations internationales en particulier avec des pays des régions intertropicales d'Asie (Vietnam, Malaisie,...), d'Afrique (Madagascar, Ouganda, Cameroun, Sénégal,...) ou d'Amérique. Les collaborations internationales existantes des laboratoires impliqués dans la chimie des substances naturelles avec des pays des zones intertropicales dont la riche biodiversité est menacée, doivent être soutenues et renforcées.
- poursuivre l'utilisation des substances naturelles pour la découverte de nouvelles cibles biologiques en continuant de cribler des chimiothèques de substances naturelles ou des extractothèques (collections d'extraits) sur des cibles pharmacologiques déterminées à fin de mettre en évidence de nouvelles molécules « têtes de séries », potentiels médicaments ou modèles de médicaments. Cette approche déjà en place pourrait être renforcée.
- développer les recherches sur le rôle des médiateurs chimiques dans les écosystèmes. Ceci concerne l'étude chimique des interactions biotiques, celle des dialogues moléculaires entre partenaires pour l'établissement de symbioses, l'étude du fonctionnement au niveau moléculaire des associations, l'étude des relations hôtes/parasites... En bref, il s'agit de développer l'écologie moléculaire.
- développer la connaissance des micro-organismes, incluant les micro-organismes symbiotiques, associés ou pathogènes de macro-organismes et les molécules impliquées dans leurs interactions (micro-organismes de la rhizosphère des plantes, champignons et bactéries endophytes, micro-organismes symbiotiques d'Invertébrés marins...).

- utiliser les possibilités métaboliques des micro-organismes pour la production de façon naturelle de substances *non-naturelles*. Ceci peut être réalisé par la biochimie combinatoire, (c'est-à-dire par manipulation génétique de façon à modifier les capacités biosynthétiques de systèmes enzymatiques, en particulier pour la synthèse de polycétides et celle de peptides par la voie non-ribosomale), ou par biosynthèse dirigée en incorporant des précurseurs non-naturels dans des systèmes enzymatiques isolés ou non, ou enfin par transfert des potentialités biosynthétiques de micro-organismes non cultivables à des micro-organismes cultivables pour la production de molécules originales.
- utiliser des organismes ou des systèmes enzymatiques isolés pour réaliser des transformations chimiques (bioconversions) sur des molécules d'intérêt.

La valorisation de la biodiversité à des fins biotechnologiques doit être réalisée dans un esprit de développement durable et le respect des conventions internationales. Elle implique la mise en place de grands instruments pour développer les évaluations et les criblages biologiques, physico-chimiques, écologiques (plates-formes protéomiques, ciblothèques, naturothèques...). Ce peut être une plate-forme centralisée ou des plates-formes délocalisées et spécialisées travaillant en réseau avec les moyens nationaux ou régionaux pour les faire fonctionner. Les aspects formation sont une composante essentielle et l'ensemble devra s'appuyer sur la nécessaire pluridisciplinarité associant les sciences de la Nature, de l'écologie à la biologie, aux sciences physico-chimiques et aux sciences de l'Homme.

Scientifiques impliqués dans l'atelier de réflexion : **Dr. Ali AL-MOURABIT** (ICSN - UPR 2301 CNRS) ; **Dr. Bernard BANAIGS** (Université de Perpignan) ; **Pr Bernard BODO** (MNHN/CNRS) ; **Pr. Gilles COMTE** (UMR 5557 CNRS - Université de Lyon) ; **Dr. Bruno DAVID** (Laboratoires Pierre FABRE) ; **Dr. Bruno FIGADERE** (BioCIS - UMR 8076 CNRS) ; **Dr. Françoise GUERITTE** (ICSN - UPR 2301 CNRS) ; **Dr. Eric LATELTIN** (BIOEMCO & FRB) ; **Pr. Catherine LAVAUD** (UMR 6229 CNRS - Université de Reims) ; **Dr. Yannick MAESTRO** (Chanel Parfums Beauté).