



# Gestion d'une chimiothèque locale et bonnes pratiques du chimiothécaire

Arnaud COMTE

Chimiothèque de l'Université Lyon 1 – UMR5246 ICBMS

École thématique de criblage CNRS 2024 - RoscoScreen

Criblage Moléculaire : à la recherche de sondes chimiques d'intérêt en thérapie humaine

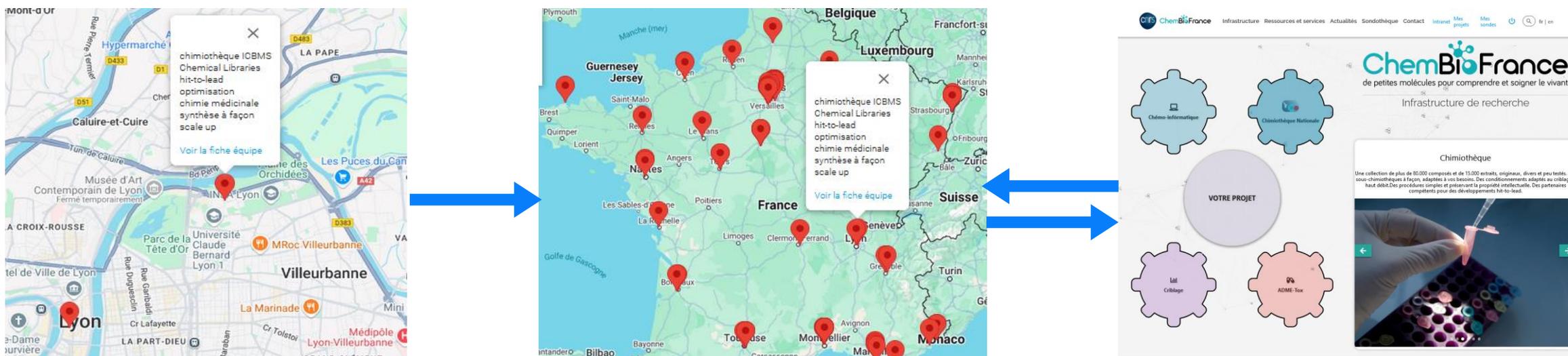
Roscoff, 24 septembre 2024

# Définition : qu'est ce qu'une chimiothèque locale?

- Chimiothèque : collection de molécules (organiques, de synthèses ou naturelles) sélectionnées selon différents critères (structures, descripteurs physico-chimiques...) et sous un format directement utilisable pour le criblage biologique (plaques 96, 384 puits).

Collection associée à une base de donnée informatique, permettant sa gestion et son annotation.

Une chimiothèque locale est issue d'un ou plusieurs laboratoires académiques. Ses molécules sont intégrées dans la Chimiothèque Nationale du CNRS (CN), qui fait partie de l'infrastructure de recherche ChemBioFrance (CBF).



Permet de bénéficier d'un réseau scientifique important : opportunités de criblage et montage de projet, Journées CBF et ateliers, support technique...

# Structuration : La chimiothèque de l'ICBMS

- Créé en 2001, comportant actuellement plus de 4000 composés originaux issus des laboratoires lyonnais (ICBMS et faculté de pharmacie)

Effectif: 1 IE et 1 TCN en synthèse chimique

## Principaux atouts :

- Grande diversité structurale liée à la variété des thématiques étudiées, large collection de phytomolécules et analogues (600 composés)
- Présence d'une plateforme de synthèse dans la chimiothèque : Mobilisée pour le suivi post-criblage et la valorisation des touches (resynthèse, optimisation et conception d'analogues, production à plus grande échelle).

Egalement: synthèse à façon de molécules non-commerciales pour tous types d'applications (inhibiteurs et sondes pour la chémobiologie, biomolécules, matériaux...)

Prestations proposées visibles sur le site du laboratoire : <https://www.icbms.fr/>



# Qualité et standardisation des procédures à la CN

- Sur la base des documents mis en place par la Chimiothèque Nationale :
  - Manuel du chimiothécaire<sup>1</sup> : le document de référence, avec la formation des nouveaux chimiothécaires
  - Notes et procédures techniques validées par la CN

<p>manuellement les étiquettes. Assurer la fixation de l'étiquette par du ruban adhésif : la surface poussiéreuse et la vieillesse des étiquettes d'origine favorisent le décollement. Ne pas recouvrir un code écrit au feutre indélébile par du ruban adhésif ! La colle dissout lentement mais sûrement l'encre rendant l'étiquetage illisible.</p>  <p>Produit à lot unique    Produit dont c'est le 2<sup>ème</sup> lot</p> <p>Figure 3 : étiquettes manuscrites et numéro de lot</p> <p>La notion de lot apparaît sur le flaconnage par la mention «X» ou «X». En aucun cas, plusieurs lots d'une même molécule ne doivent être mélangés ! Un lot est conditionné en plaquette et stocké dans les boîtes stocks. Les autres lots restent dans le flaconnage d'origine et sont conservés sous forme de reliquat.</p>  <p>Figure 4 : armoire à reliquats et tiroir</p> <p>7.1.5 Conditionnement</p> <p>Chaque produit est conservé dans un flacon normalisé (boîte de stockage) et en plaquette en solution dans le DMSO à une concentration déterminée. Les pesées pour le conditionnement en plaquettes</p> <p>Manuel du chimiothécaire, version 3, 26/10/21    Page 17 sur 46</p>	<p>peuvent se dérouler en même temps que le stockage en flacons normalisés (boîte stock). Toutefois ceci n'est pas une obligation.</p> <p>7.1.5.1 Conditionnement en boîte de stockage</p> <p>Les boîtes de stockage sont en plastique avec 96 emplacements pour des fioles à vis de 4 mL munies d'un septum. Chaque fiole est étiquetée avec le code et peut comporter la structure chimique de la molécule.</p>  <p>Figure 5 : fiole à vis de 4 mL, étiquetée.</p>  <p>Figure 6 : boîte de stockage</p> <p>Noter que sur les 96 emplacements disponibles, seuls 80 sont utilisés, les colonnes 1 et 12 restant libres. Le but est de ressembler à la plaque de criblage que recevra le biologiste et d'éviter des erreurs de manipulation. L'étiquetage se fait sur le couvercle, la face avant de la boîte et sur le flanc droit. Assurer la fixation et la protection de l'étiquette par du ruban adhésif résistant aux solvants et aux variations de température. Référence : ruban adhésif de sécurité 817-1133 chez VWR. En positionnant l'étiquette frontale face à soi, le tube A02 est le plus éloigné et à gauche.</p> <p>Manuel du chimiothécaire, version 3, 26/10/21    Page 18 sur 46</p>
---	---



5<sup>èmes</sup> journées de la chimiothèque nationale ChemBioFrance

Toulouse Campus de Rangueil 30 et 31 mai 2024

jcbf2024.sciencesconf.org

ChemBioFrance cnrs

- Discussion: lors des Journées annuelles ChemBioFrance et ateliers d'automne des chimiothécaires



# Organisation des collections : conditionnement et stockage

- Récupération et sélection des molécules auprès des chimistes : nouveaux composés (au fil de l'eau) et patrimoine historique

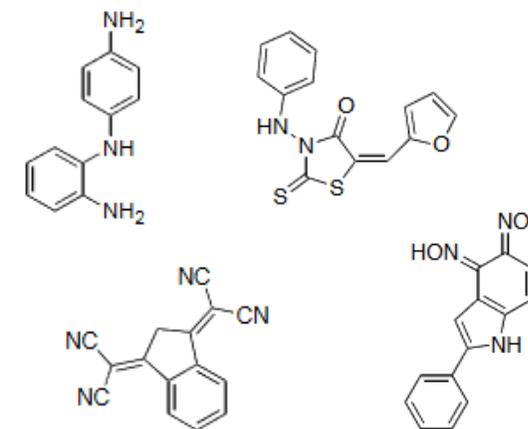


- Tri selon les critères de base requis par la CN :

- Quantité minimale disponible :  $\geq 5$  mg
- Status de PI : non exploités au moment de la collecte
- Stabilité chimique : éliminer ce qui risque de se décomposer en milieu DMSO/aqueux
- Pureté :  $\geq 80\%$  (vérification RMN, LCMS... si besoin)

- puis critères propres à chaque chimiothèque. A Lyon :

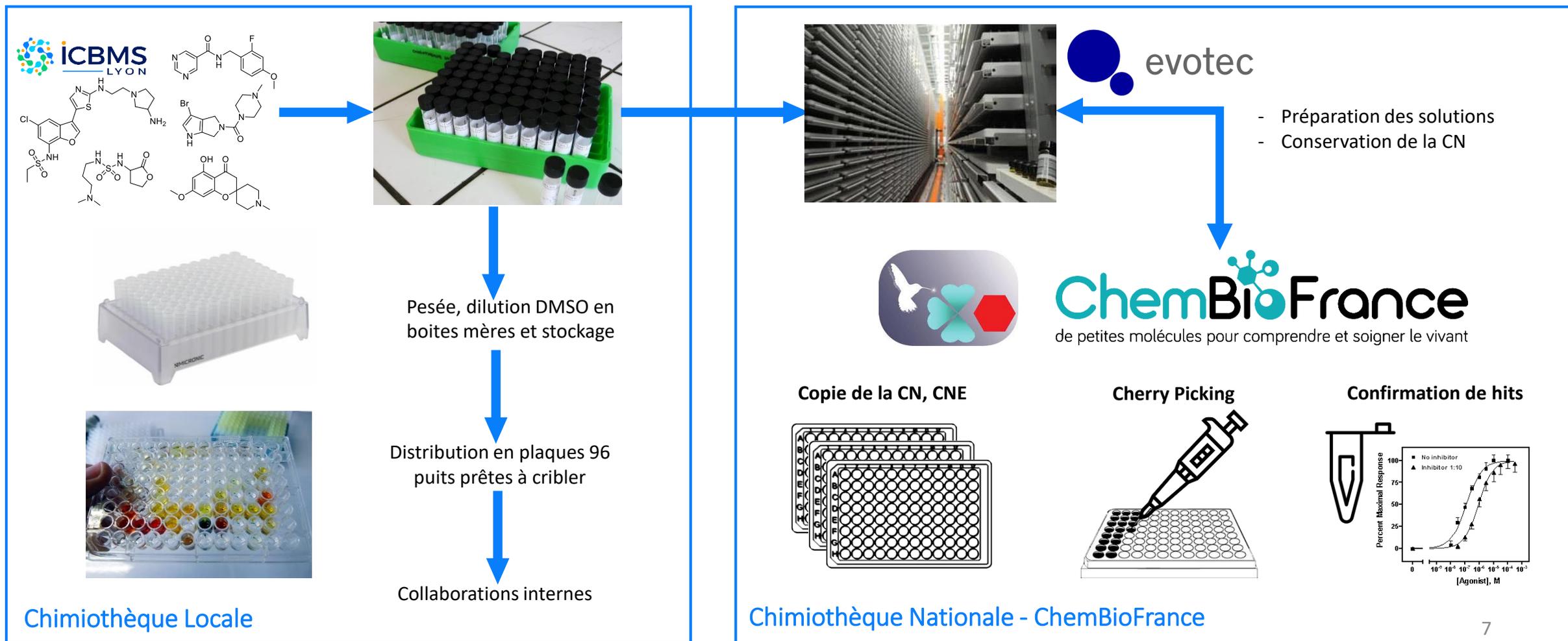
- Filtres de diversité et complexité structurale > élargir l'espace chimique disponible
- Certains motifs structuraux pouvant générer des faux positifs (PAINs)<sup>1</sup> : azoïques, rhodanines, dicyanoalcènes...



<sup>1</sup>J. B. Baell, G. A. Holloway . J. Med. Chem. 2010, 53, 2719–2740; J.B. Baell, J. WM. Nissink. ACS Chem. Biol. 2018 13, 36-44

# Organisation des collections : conditionnement et stockage

- Composés purs (solides, huiles) conservés dans des boîtes de stockage (tubes verre, stockés à -30°C) au niveau local



# Organisation des collections : Base de données

- Gestion de la chimiothèque via un logiciel de base de données :

Identité de chaque composé : identifiant local et national, structure, origine, chimiste et référence cahier de labo...

Informations techniques diverses : quantités en vrac, aspect, données physico-chimiques, références de publication...

Données biologiques issues des criblages : annotées pour certaines collections seulement

- Solutions logiciels :

Historiquement, la suite MDL Isis/Base est utilisé. Logiciel performant et complet mais plus supporté : obsolescence sur les systèmes informatiques actuels!

Progressivement remplacé par LgChimio, logiciel de gestion de chimiothèque d'origine académique (développé par Laurent Robin, ICOA - Orléans)

Fonctionnement : un administrateur (chimiothécaire) et des utilisateurs (chimistes) qui entrent leurs composés en se connectant sur la base via un serveur local

The screenshot shows the MDL Isis/Base interface for compound U181-04-19-L-C05. The main window displays the chemical structure of a complex organic molecule. To the right, a sidebar contains fields for 'vrac' (22), 'n° plaqu' (19), 'labbook reference' (ED346), and 'mg' (22). Below the structure, the molecular formula is given as  $C_{26}H_{26}NO_4S$  with a molecular weight of 447.56. Other fields include 'aspect' (solide beige clair), 'HBA' (5), 'HBD' (1), and 'clogP' (4.95). A table of biological tests is also visible, showing results for IC50 CDK1 and IC50 GSK3.



The screenshot shows the LgChimio interface for compound U181-04-19-L-C05. The main window displays the chemical structure of the same molecule. To the right, a sidebar contains fields for 'Nombres de pilulier' (1004-ICT-1-04403), 'Code(s) barre(s) ou QRcode(s)', 'Masse de produit disponible' (5 mg), 'Couleur de produit', and 'Type de purification'. A table of biological tests is also visible, showing results for IC50 CDK1 and IC50 GSK3.

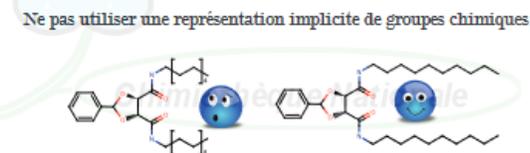
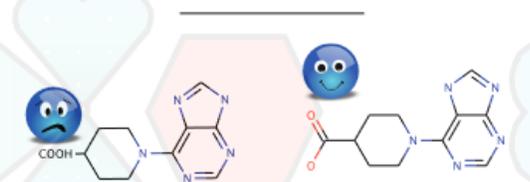
# Organisation des collections : Base de données

Recommandation pour la représentation des structures dans les bases de données :

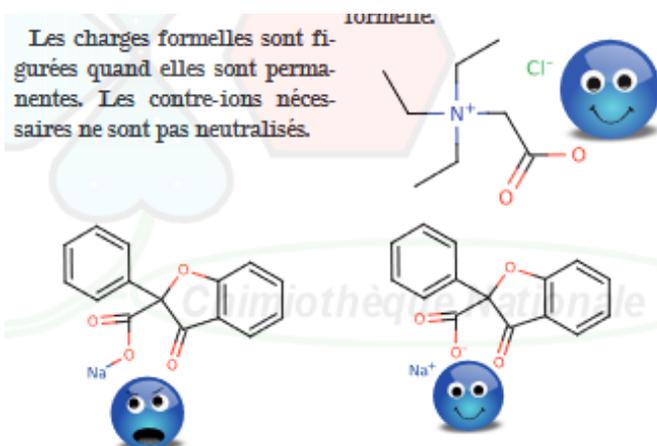
Le livre blanc de la CN<sup>1</sup>, réalisé par des chémoinformaticiens avec l'aide de chimiothécaires

Objectif : standardiser la façon de décrire les molécules, pour faciliter les activités de criblage virtuel et éviter les erreurs potentielles (ambiguïté, perte d'information)

## Groupes implicites/explicites



Les charges formelles sont figurées quand elles sont permanentes. Les contre-ions nécessaires ne sont pas neutralisés.



Ne pas neutraliser en ajoutant une liaison covalente.

## Organo-métalliques



Préférer des représentations utilisant des liaisons covalentes dans le respect des règles de Lewis. Seules les liaisons conventionnelles (simple, double, triple et aromatique) sont supportées par tous les formats électroniques utilisés dans les bases de données.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG CNRS Chimiothèque Nationale

### Recommandations pour la normalisation des structures de la Chimiothèque Nationale

F. Ruggiu, G. Marcou, D. Horvath, A. Varnek  
Laboratoire d'Infochimie, Université de Strasbourg  
E. Grand  
Laboratoire des Glucides, Université de Picardie  
F. Massicot  
Université de Reims-Champagne-Ardenne

Ce document résume des recommandations pour représenter les structures des substances référencées dans la Chimiothèque Nationale afin de diminuer le nombre d'ambiguïtés qui nuisent au traitement automatique des données et à l'interprétation des résultats de criblage.

15 Juin 2012

# Interactions avec les cribleurs : aspects juridiques

## • Avant les criblages :

Passer soit par la ChemBioFrance (Collection essentielle CNE, criblage total, demandes de solutions) soit par la chimiothèque locale si collaboration interne.

Dans tous les cas, mise en place d'un MTA entre chimistes et biologistes



## • Suite au criblage :

Lors des demandes de produits vrac (poudres), le chimiothécaire envoie un échantillon des hits accompagnés de la lettre d'intention standardisée par la CN :

- Récapitule la demande
- Liste des composés envoyés et données associées (quantité, propriétés, autres activités biologiques connues)

Reprécise les conditions de la collaboration :

- Envoi des résultats dans les 30 jours après expiration du MTA
- Droit de première collaboration et copropriété des résultats
- Si publication, contacter le chimiothécaire pour associer les chimistes concernés

CHIMIOTHECAIRE Nom, adresse, tel contact	CRIBLEUR Nom, adresse, tel contact
Lieu, date	

Objet : transfert de produits en vrac dans le cadre du projet <nom-du projet>

Bonjour,

Dans le cadre du projet <nom-du projet>, vous avez demandé à pouvoir disposer des produits référencés dans le tableau suivant, afin de pouvoir confirmer les touches obtenues sur les solutions lors du criblage primaire. Nous sommes heureux de vous fournir ces composés et de participer ainsi au développement du projet <nom-du projet>.

Le transfert de ces produits est couvert par l'Accord de Transfert de Matériel signé pour le criblage primaire, dont nous vous rappelons les clauses principales :

- envoi d'un compte-rendu avec les résultats complets au plus tard dans les 30 jours suivant l'expiration du MTA (durée de l'accord : 1 an)
- copropriété des résultats
- contacter le chimiothécaire si une publication des résultats est envisagée
- droit de première collaboration

Renseignements additionnels concernant les produits fournis :

- pureté contrôlée par RMN, HRMS, Microanalyse, etc
- problèmes de solubilité à forte concentration
- références de publications ou vous avez décrit ce composé
- tout autre renseignement que vous estimez utile de communiquer au biologiste (toxicité, activité...)

Cet envoi est réalisé dans des conditions compatibles avec la réglementation existante concernant le transport de matières dangereuses. Merci de nous tenir informés de la bonne réception des produits.

Je vous souhaite de bonnes manipulations.

Sincères salutations.

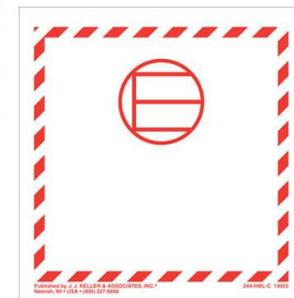
CHIMIOTHECAIRE

# Interactions avec les cribleurs : envois d'échantillons

- Lors des envois de produits : nécessité de respecter la réglementation relative au transport de marchandises dangereuses (TMD):

Les produits chimiques expérimentaux sont classés 6.1, « matières toxiques »

Historiquement, envois de composés chimiques ou biologiques par La Poste : interdit pour les matières dangereuses!



- Depuis 2014, formation des chimiothérapeutes par l'unité de logistique du CNRS afin d'avoir une habilitation TMD :



Unité de Logistique Internationale  
Services et Soutien aux Expériences

- respect de la réglementation
- meilleure maîtrise des flux d'échantillons entre les laboratoires
- simple à mettre en œuvre pour les envois de petites quantités (<1g: exemption de certaines règles en terme d'emballage et de marquage)



# Remerciements

**ChemBioFrance**

de petites molécules pour comprendre et soigner le vivant

La direction de l'infrastructure ChemBioFrance



ROSCOSCREEN 2024



**Le comité d'organisation Roscoscreen et la plateforme Kissf:**

Stéphane Bach  
Blandine Baratte  
Marc Blondel  
Béatrice Josselin  
Charline Piroud  
Thomas Robert  
Maryvonne Saout



**L'unité de support de CBF UAR3035 USCBF:**

Jean-Luc Galzi  
Kiet Tran  
Valérie Le Toullec

**Les chimiothérapeutes locaux, en particulier :**

Bruno Didier  
Laurent Robin  
Séverine Amand  
Christine Bailly  
Rodolphe Alves de Sousa  
Claire Beauvineau

**Les équipes de l'ICBMS** qui participent à l'alimentation de notre collection locale et les plateformes techniques

**Les collaborateurs biologistes et biochimistes locaux et nationaux**

# Merci de votre attention



**ICBMS - Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire**

Bat. Lederer, Campus LyonTech La Doua  
Chimiothèque – Plateforme de synthèse

[www.icbms.fr](http://www.icbms.fr)

[arnaud.comte@univ-lyon1.fr](mailto:arnaud.comte@univ-lyon1.fr)



