



Un autre projet mis de l'avant par **GenomeCanada**

Protéomique structurale par spectrométrie de masse pour l'élaboration et le développement de médicaments

État	En cours
Concours	Développement de nouvelles technologies
Secteur	Développement de nouvelles technologies
Centre de génomique	Génome Colombie-Britannique
Chef de projet	Christoph Borchers

Description du projet

Les protéines jouent un rôle clé dans d'importants processus biologiques et c'est pourquoi elles sont des cibles importantes des nouveaux médicaments. On peut analyser le modèle tridimensionnel d'une protéine pour y trouver des sites prometteurs où un médicament peut se lier : on appelle ce processus « conception rationnelle de médicaments ». Déterminer la structure d'une seule protéine nécessite habituellement des mois, voire des années à l'aide des techniques actuellement sur le marché, par exemple la radiocristallographie ou la résonance magnétique nucléaire. Ces technologies présentent des difficultés : elles nécessitent beaucoup de temps et certaines familles clés de protéines (surtout les récepteurs membranaires qui sont souvent des cibles de médicaments) peuvent ne pas se prêter à ces types d'analyses. De plus, ces techniques renseignent sur la forme la plus stable d'une protéine, tandis que la protéine active sur le plan biologique peut prendre une forme différente lorsqu'elle entre en action avec d'autres molécules au cours d'un processus biologique.

Le séquençage du génome humain et des génomes de plusieurs agents pathogènes clés a accéléré le rythme de découverte de cibles possibles de protéines. Selon une étude récente, 29 % des protéines qui interviennent dans la liaison avec d'autres protéines (« interactions protéine-protéine ») contiennent des sites de liaison possibles pour les médicaments à petites molécules. Comme les processus actuels de criblage ne détectent pas facilement ces sites, il s'agit là d'une vaste ressource inexploitée d'éventuelles cibles de médicaments.

Pour accélérer le processus d'élaboration des médicaments et profiter des possibilités qu'offrent les interactions protéine-protéine, les chercheurs du présent projet utiliseront des techniques actuellement employées dans l'analyse de gros volumes de protéines dans une cellule, un tissu ou un organisme (« protéomique »). Plus précisément, de nouvelles techniques de pontage à l'aide du formaldéhyde et les nouveaux agents réactifs synthétisés serviront à préserver les interactions protéine-protéine actives sur le plan biologique dans les cellules vivantes ou dans une solution en vue de leur analyse subséquente par spectrométrie de masse (SM). La SM est une technique extrêmement sensible et précise de détermination des structures chimiques et peut offrir des renseignements structuraux complets sur les interactions protéine-protéine lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec ces agents réactifs de pontage. La compréhension

de ces interactions peut aider à développer de nouvelles molécules pour d'éventuels médicaments. L'élaboration d'algorithmes et de logiciels pour l'interprétation des données SM, ce qui permettra de déterminer des modèles structuraux tridimensionnels, représentera un volet important du projet. Nous utiliserons les fondements solides de la modélisation, de la prédiction, des calculs et des méthodes de bases de données actuelles pour atteindre nos objectifs. Nous validerons notre approche par l'analyse des interactions protéine-protéine qui interviennent dans un système modèle du cycle de la cellule de la levure : le complexe déclencheur de l'anaphase (APC). Ces outils et protocoles permettront de compiler les données sur l'interaction de cinq à dix échantillons par jour, de même que l'analyse de structures tridimensionnelles de familles protéiques que les techniques traditionnelles ne permettent pas d'étudier facilement.

Ces outils s'adapteront à diverses plateformes et devraient être très utiles à la fois aux chercheurs universitaires qui veulent comprendre la nature de protéines importantes sur le plan biologique et à l'industrie pharmaceutique à la recherche de nouvelles thérapies.