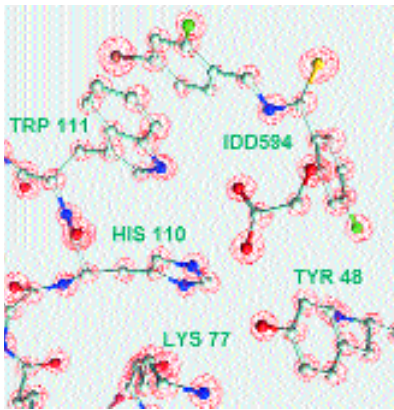


PROTÉOMIQUE ET GÉNIE DES PROTÉINES

SDV, SC, SPI, STIC

Les recherches dans le domaine des protéines, déjà très développées au CNRS, doivent s'adapter à l'évolution imposée par l'explosion des données de séquences génomiques, l'arrivée massive de connaissances sur la structure 3D des protéines et l'introduction de nouvelles technologies comme celles de l'analyse des protéomes¹. L'interdisciplinarité est un atout majeur pour réussir cette nécessaire évolution et répondre aux enjeux économiques.

Le CNRS veut ainsi encourager certaines de ses équipes à réunir leurs compétences et à participer aux progrès des méthodes et outils de la protéomique et du génie des protéines. Il souhaite également stimuler l'intégration de l'analyse protéomique dans les programmes de recherche de ses laboratoires. Pour ces raisons, il a lancé un programme interdisciplinaire intitulé « Protéomique et génie des protéines ».



Carte de densité électronique expérimentale à ultra-haute résolution (0,9 Å) d'une enzyme, l'aldose réductase, montrant les interactions de la protéine avec un inhibiteur d'intérêt pharmaceutique.

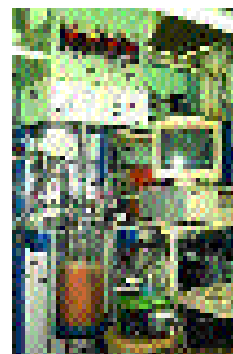
Collaboration A. Podjarny, CNRS UPR 9004 (dir. D. Moras), IGBMC, Illkirch, et A. Joachimiak, SBC, APS, Etats-Unis.

Grâce aux résultats du séquençage des génomes, l'analyse protéomique qui, classiquement, combine électrophorèse, analyse peptidique par spectrométrie de masse et utilisation de bases de données, est aujourd'hui un outil puissant pour l'identification de l'ensemble des protéines présentes dans un échantillon. Les progrès sont rapides et on entrevoit la possibilité de réaliser par exemple l'inventaire des protéines dans un type cellulaire donné ou de suivre la distribution des protéines dans différents compartiments ou sous-structures cellulaires. L'intégration des profils protéiques ainsi obtenus révolutionnera notre perception du fonctionnement normal ou pathologique de la cellule et notre capacité à intervenir sur ce fonctionnement.

Les données génomiques ouvrent également des voies nouvelles pour la prédiction de la fonction des protéines. Ainsi, les homologies de séquence et les avancées de l'analyse structurale permettent de faire des hypothèses sur le repliement 3D, le rôle biologique et le mécanisme d'action des polypeptides.

Ces approches vont accélérer l'acquisition de connaissances nouvelles pour comprendre le fonctionnement et l'adaptation de la cellule. Elles vont aussi mener à de nombreuses applications dans les secteurs de l'industrie pharmaceutique, de l'instrumentation et de l'analyse biomédicale et, de manière large, des biotechnologies. Citons, à titre d'exemple, la recherche de nouvelles cibles à valeur thérapeutique, l'identification de marqueurs des états pathologiques pour l'examen diagnostique, le suivi d'un protocole thérapeutique, l'analyse toxicologique, le contrôle d'une fermentation, l'optimisation de souches ou lignées pour la production de métabolites, l'évolution contrôlée de la réactivité et de la stabilité des protéines...

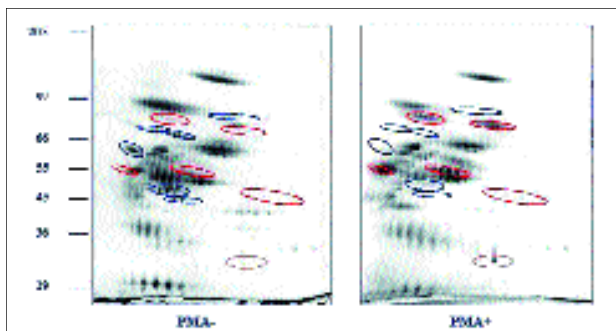
Néanmoins, de nombreux progrès méthodologiques ou instrumentaux doivent encore être réalisés : quantification, automatisation et miniaturisation de l'analyse protéomique, détection des protéines membranaires et des protéines faiblement exprimées, identification et quantification des modifications post-traductionnelles, traitement des données et accession à des bases référentielles, conception et mise en œuvre de puces à protéines...



Production contrôlée de protéines recombinantes en fermenteur pilote.

Centre de bioingénierie Gilbert Durand, CNRS UMR 5504, INRA UMR 792, département de génie biochimique et alimentaire, INSA Toulouse.

¹ Protéome : ensemble des protéines exprimées par un organisme à un moment donné.



Comparaison par électrophorèse bidimensionnelle des protéines lysosomales solubles sécrétées par les cellules humaines U937 (lignée monocyttaire) en absence ou en présence d'un inducteur de différenciation, l'ester de phorbol (PMA).

En bleu, les espèces dont la quantité diminue lors de la différenciation cellulaire en macrophages ; en rouge, celles dont la quantité augmente dans les mêmes conditions.

Auteur : A. Journel, laboratoire de chimie des protéines, CEA, Grenoble.

Les prédictions de l'analyse structurale et fonctionnelle des protéines par homologie devront, elles, être validées ou complétées par des études physico-chimiques combinées à des stratégies de modélisation moléculaire ou quantique.

Beaucoup reste à découvrir pour comprendre le repliement spontané ou assisté des protéines ainsi que leur dynamique conformationnelle dans le contexte cellulaire. Enfin, malgré quelques percées récentes, la structure de la plupart des protéines membranaires d'intérêt pharmacologique reste encore largement hors de notre portée.

Adresse du site du programme :
<http://www.cnrs.fr/cw/fr/prog/progsci/pgp.html>

Directrice scientifique :
Jacqueline GODET.

Directeur du programme
et Président du comité
de pilotage :

Sylvain BLANQUET,
Unité « Bases moléculaires
et régulation de la biosynthèse protéique »,
CNRS-École polytechnique.