

Introduction à la protéomique: réalités scientifiques et économiques

Autor(en): **Kaestli, Françoise**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Tracés : bulletin technique de la Suisse romande**

Band (Jahr): **129 (2003)**

Heft 23: **Protéomique**

PDF erstellt am: **23.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-99252>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Introduction à la protéomique: **réalités** scientifiques et économiques

P R O T É O M I Q U E

Une protéine se présente comme une chaîne linéaire d'acides aminés. Les plus petites protéines - parmi lesquelles on trouve les peptides - comptent une cinquantaine d'acides aminés, tandis qu'on estime ce nombre à quelque dix mille pour les plus grosses molécules. Se repliant sur elle-même, cette chaîne linéaire prend la forme d'une pelote (fig. 1 et 2). De cette structure tri-dimensionnelle, qui offre des segments exposés aux échanges et des parties protégées, découlent les propriétés physico-chimiques de la protéine. Comme des mots se combinent sur un plateau de scrabble, créant un enchevêtrement de lettres qui se croisent et dont la valeur dépend de la position, la succession des acides aminés et leur rôle diffèrent en fonction de leur position sur la chaîne. Les combinaisons que l'on peut obtenir pour former une séquence (propriété unique qui définit chaque protéine), à

partir de la vingtaine d'acides aminés que la nature a choisi d'utiliser, sont presque infinies. Heureusement, la génomique fournit la séquence de chaque protéine d'une cellule, codée dans le gène correspondant. Malgré le quasi-achèvement du décryptage du génome humain, nous sommes encore loin de démêler la ou les fonctions de chaque protéine et de découvrir les règles qui gèrent leur interaction et expliquent la complexité des systèmes biologiques.

Le casse-tête chinois des protéines¹

La grande quantité des éléments à analyser n'est pas la seule difficulté rencontrée par les chercheurs. Comparées aux gènes, qui présentent une certaine homogénéité face aux outils d'analyse (similarité de propriétés physico-chimiques et de taille), les protéines se révèlent autrement plus complexes. Elles varient en taille, en composition et surtout en concen-

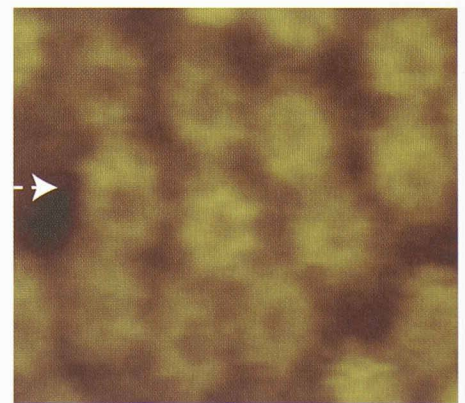
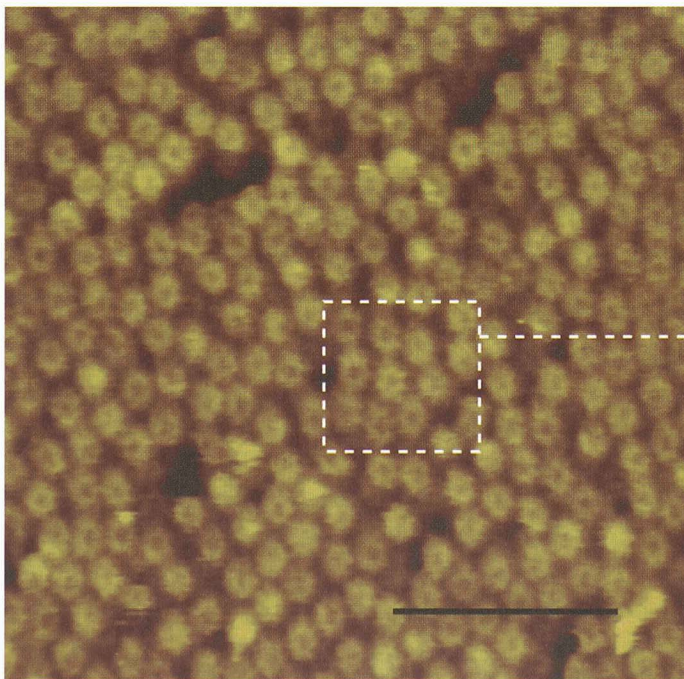


Fig. 1 et 2: Vue d'ensemble et de détail de la protéine GroEL. En forme de cylindre, c'est elle qui replie les protéines pénétrant en son centre. Le diamètre du cylindre est de 14 nm, l'ouverture, de 4 nm (Photo prise au microscope à force atomique, Laboratoire de physique de la matière vivante, EPFL)

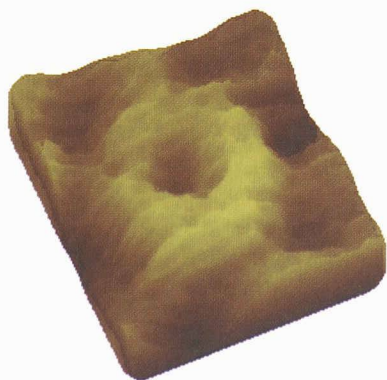
tration, ce qui constitue un véritable casse-tête pour les chercheurs qui devraient, dans un même échantillon, détecter des écarts de concentration allant jusqu'à douze ordres de grandeur entre protéines rares et abondantes. Or les appareils actuels ont un pouvoir de séparation nettement plus faible. De plus, après avoir été produites dans la cellule, les protéines sont soumises à des processus de maturation et de modification extrêmement compliqués qui influencent leur fonctionnement de manière importante. Avec pour résultat la présence potentielle d'un demi-million d'espèces moléculaires différentes dans un seul tissu (valeur estimée). Le génome, entité conservée et assez stable, ne nous avait pas habitués à une telle dynamique: le protéome d'une cellule varie en principe à chaque instant pour s'adapter de manière continue aux variations environnementales.

Terme adopté par le monde scientifique il y a moins de vingt ans, la protéomique ne s'arrête pas à la description des protéines. Si, au départ, elle se définit comme la discipline de la comparaison quantitative de protéomes similaires sous différents stimuli permettant une meilleure compréhension de processus biologiques complexes², son acception s'est élargie. Avec l'évolution des techniques, il s'agit désormais de comprendre les fonctions de chaque protéine exprimée par un ou plusieurs gènes et de mieux saisir les mécanismes de leur interaction. Par la comparaison de cellules malades et saines, on espère identifier les protéines exprimées ou modifiées lors de l'apparition d'une maladie et disposer ainsi de marqueurs efficaces. Sont attendus de cette connaissance de nouveaux modes de détection précoce de maladies et des médicaments ciblant leur action au niveau cellulaire. Cet espoir, qui a suscité une véritable ruée vers l'or de la

communauté scientifique, il y a une dizaine d'années, s'est atténué: l'horizon pour des retombées concrètes en pharmacie ou médecine s'est éloigné à cinq voire dix ans et les investisseurs se sont découragés.

Pourtant, l'évolution de la discipline au cours des quinze dernières années a été fulgurante, grandement conditionnée par le développement des techniques de séparation et d'analyse, dont la spectrométrie de masse et l'électrophorèse. Le premier noyau de recherche sur l'arc lémanique s'est constitué autour du professeur Denis Hochstrasser, actuel chef du département de pathologie clinique de l'Hôpital universitaire de Genève, qui le premier en Suisse a pressenti le potentiel de la recherche sur les protéines alors que le pays avait déjà raté le train de la génomique. Pour séparer les protéines, il s'est appuyé sur l'électrophorèse bidimensionnelle, développant patiemment cette méthode pour en faire un outil de diagnostic fiable et une interface utile à la spectrométrie de masse. Très tôt, il a prévu l'importance qu'allait prendre l'informatique dans le décryptage du protéome et a contribué à l'essor de la bio-informatique, pilier essentiel de cette évolution. Cette nouvelle discipline (voir article en pages 11 à 13) a pour rôle de traiter des masses de données considérables, de mettre à disposition des logiciels d'analyse et de reconnaissance et de stocker les informations acquises. L'équipe du professeur Hochstrasser a constitué les premières bases de données partagées de protéines et les a mises à disposition de la communauté internationale grâce à l'Internet. Lancée en 1986, *Swiss-Prot* est actuellement la plus grande base de données de protéines au monde, et le serveur dédié à cette activité se nomme *ExpASY*. En 1998, la création de l'Institut suisse de bio-informatique (SIB), structure sortant du cadre purement universitaire, a accéléré le développement d'outils informatiques, et suscité la création de deux start up, *GeneBio* et *GeneProt*.

Face à l'immense masse de protéines à répertorier et identifier, le défi réside dans la mise au point d'appareils d'analyse disposant d'un débit élevé et d'une grande sensibilité. Il y a dix ans, on examinait une protéine par jour. Aujourd'hui, la capacité analytique est cent fois meilleure. Les appareils actuels intègrent à la spectrométrie de masse - qui reste au cœur de l'analyse - des interfaces pour la préparation des échantillons (séparation, purification, etc.). Sensibles à la présence de quelques centaines ou milliers d'éléments, ces équipements offrent une vitesse de traitement de quelques minutes à quelques heures. Par contre, pour améliorer encore ces vitesses de traitement et la sensibilité des appareils, il faudra les développements conjoints en génomique, informatique et robotique. Dans un futur



2

¹ JEAN-CHARLES SANCHEZ: «Le cas de Genève», propos recueillis par Dimitrios Noukakis, *Biofutur*, Hors-Série N° 4, décembre 2002, pp. 6 à 10

² Ibidem, p. 7

proche, la protéomique comme outil de découverte et de sélection d'une protéine cible devrait se conjuguer encore plus à des stratégies pour la sur-expression, la purification, la cristallisation, la détermination de la structure, l'affinage des résultats et la comparaison à des bases de données existantes. Intégrant les fonctions de séparation de protéines, d'analyse et d'identification grâce à des outils bio-informatiques de pointe, le scanner moléculaire (encadré p. 13) développé sous l'impulsion de Denis Hochstrasser va dans cette direction avec l'ambition de traiter un millier de protéines à l'heure.

Dans cette passionnante quête aux protéines, d'autres institutions universitaires de l'arc lémanique se mobilisent à l'instar des Genevois et coordonnent leurs efforts. L'EPFL a créé, en 2002, sa faculté des sciences (voir l'édito). L'Université de Lausanne a lancé, il y a une année, sa plateforme protéomique (PAF, www.unil.ch/paf) à l'Institut de biochimie à Epalinges. Dirigée par Manfredo Quadroni, elle a pour but d'offrir un service et la mise à disposition de technologies perfectionnées à la communauté scientifique. La plate-forme dispose de deux spectromètres de masse à haute performance, mais aussi d'appareillages pour la chromatographie en phase liquide et l'électrophorèse (fig. 3 à 5). Durant l'année écoulée, cette structure a permis l'analyse de plus de quatre cents échantillons provenant d'une vingtaine de groupes de recherche différents, la plupart basés à Lausanne, mais aussi à Genève, Berne et Zurich. Et la demande ne fait que croître, tant de la part de cliniciens pour l'analyse d'échantillons, que de biologistes et microbiologistes, qui cherchent à mieux définir les composantes protéiques actives de leurs cellules ou tissus. Comme à Genève, plusieurs start-up sont installées autour des compétences académiques lausannoises: *Apotech*, *Apoxis*, *Dictagene*, etc..

Y a-t-il un marché pour la protéomique ?

Il est illusoire de s'attendre à des réponses simples et univoques pour un domaine aussi complexe que la protéomique.

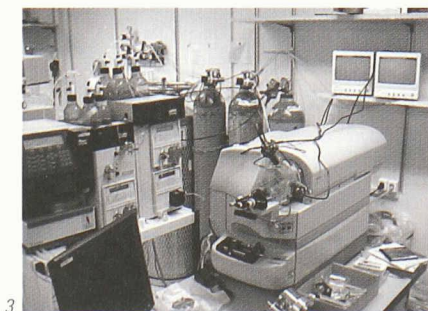
Comme toute discipline émergente, elle suscite des espoirs fous, tant auprès des grands groupes pharmaceutiques qui se sont engouffrés dans ce champ de recherche à la poursuite de nouveaux médicaments ou tests diagnostiques, que des chercheurs académiques qui ont créé leur start-up dans le but de développer des services ou des produits utiles au monde scientifique, hospitalier ou industriel.

Inutile de se limiter au marché suisse, beaucoup trop restreint par son volume et sa diversité. En revanche sur le marché européen et mondial, les perspectives paraissent bonnes dans plusieurs secteurs. On peut notamment distinguer les acteurs suivants :

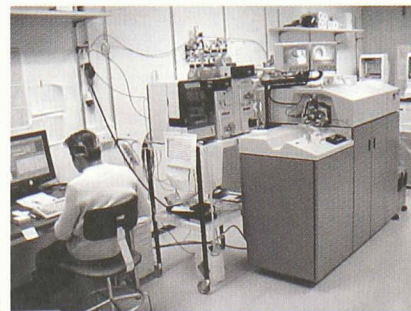
- les sociétés qui produisent et vendent de l'équipement de laboratoire, de séparation, de spectrométrie de masse, que ce soit des start-up avec des solutions spécifiques ou des entreprises bien établies avec une palette de produits ;
- les sociétés qui offrent des services (développement sur mesure, outils d'analyse, etc.) en général à de grands groupes ;
- les sociétés de bio-informatique qui gèrent et documentent d'importantes bases de données et commercialisent des logiciels permettant l'identification des protéines.

Ces domaines connaissent une évolution qualifiée de satisfaisante.

En revanche, la découverte de nouvelles molécules à des fins thérapeutiques ou diagnostiques s'avère plus laborieuse que prévu: les résultats sont pour l'instant peu spectaculaires malgré des pistes de recherche prometteuses. Les médicaments attendus devraient être plus spécifiques et efficaces. Nous admettons en effet aujourd'hui que chaque organisme offre une réponse personnelle à des stimuli identiques, et nous commençons à comprendre les raisons expliquant que certaines personnes résistent à l'infection du virus VIH, que certains fumeurs développent un cancer et d'autres non. La pharmacogénomique s'adressera de plus en plus à des collectifs de patients chez lesquels se déclenchent des mécanismes similaires face à une maladie. «De récentes



3



4

Fig. 3 et 4 : L'appareillage de la plate-forme protéomique mise sur pied par l'Université de Lausanne. Le QTRAP et le QSTAR, deux spectromètres de masse à haute sensibilité

Fig. 5 : Préparation d'échantillons
(Photos PAF, UNIL)

expériences nous permettent de supposer sans grand risque d'erreur que de nouveaux médicaments seront disponibles et auront un impact sur une large palette d'affections (tumeurs, diabète, maladie d'Alzheimer, arthrite, asthme, etc.). Par contre, de tels médicaments seront seulement applicables à certains segments pathologiques³.

En créant la Société Suisse de Protéomique, un groupe de scientifiques du bassin lémanique - composé de Christine Hoogland, Patricia Palagi, Joel Rossier, Jean-Charles Sanchez, Reto Stöcklin, et Jean-Daniel Tissot - s'est donné pour mission de promouvoir la nouvelle discipline, mais aussi d'établir des ponts entre ce monde universitaire en pleine ébullition et le monde industriel, soucieux d'anticiper les retombées économiques de leurs projets. En 2001, lors du premier congrès de la société à Genève, une bourse technologique a été mise sur pied, qui a certes éveillé la curiosité mais laissé les investisseurs attentistes. La version 2002 à Lausanne, à laquelle participaient une quarantaine de partenaires suisses et européens, a davantage insisté sur le transfert technologique, en créant une bourse technologique en partenariat avec l'EPFL et le réseau européen « Innovation » avec, là aussi, des résultats mitigés.

La protéomique au carrefour de nombreuses disciplines

Avancer encore dans la recherche protéomique nécessitera toujours plus l'intervention coordonnée des sciences fondamentales, soumises aux contraintes de complexité imposées par le vivant. Jean-Charles Sanchez⁴ explique à propos de la recherche genevoise⁵ : « Plus encore que l'amélioration des outils théoriques et expérimentaux, ce qui a beaucoup accéléré le processus de compréhension des systèmes biologiques a été l'émergence d'un véritable esprit

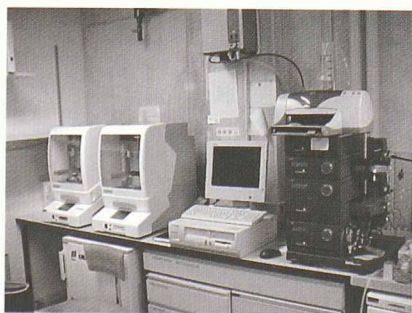
multidisciplinaire et le brassage de connaissances et de compétences qui s'en est suivi. On a vu des scientifiques venant d'horizons très différents, comme des biochimistes, des biologistes, des physiciens, des mathématiciens, des médecins, des biostatisticiens, des épidémiologues et même des sociologues mettre ensemble leurs compétences avec comme but le déchiffrement de la complexité des systèmes biologiques ».

Il est vrai que cette discipline a révolutionné la façon de travailler dans les laboratoires. Selon le docteur Dimitrios Noukakis, on se concentrait auparavant sur des champs limités, en s'attaquant à quelques protéines d'intérêt que l'on analysait de façon détaillée en suivant des protocoles de préparation bien précis et en les faisant passer dans une série d'appareils analytiques. On peut dire qu'on utilisait une longue-vue au champ limité pour repérer les protéines, une à la fois, en ayant une idée approximative de l'endroit où chercher. Maintenant, il est devenu possible d'entreprendre l'analyse simultanée de l'ensemble des protéines contenues dans une cellule ou un organisme. Les appareillages les plus récents permettent de faire d'affilée les phases de préparation, séparation, analyse, identification. De plus, ils s'intègrent aux outils bioinformatiques existants et facilitent la consultation des bases de données à disposition. On a troqué la longue-vue pour un zoom grossier et l'on perçoit un large spectre, mais avec moins de profondeur et de sensibilité. De l'avis de cet expert, les outils actuellement à disposition n'offrent pas une gamme dynamique suffisamment large pour répondre aux promesses de la protéomique. Et la déconvenue de certains s'explique par le fait que, malgré ses atouts, la protéomique demeure une méthode complémentaire à d'autres et non une solution miracle pour comprendre le vivant.

Françoise Kaestli, rédactrice responsable de la rubrique nouvelles technologies, avec la collaboration de MM. Dimitrios Noukakis et Manfredo Quadroni

Références

- JEAN-CHARLES SANCHEZ : « Le cas de Genève », propos recueillis par Dimitrios Noukakis, *Biofutur*, Hors-Série N° 4, décembre 2002, pp. 6 à 10
M. R. WILKINS, K. L. WILLIAMS, R. D. APPEL, D. F. HOCHSTRASSER (Eds.) : « Proteome Research : New Frontiers in Functional Genomics », Springer Verlag, 1997



5

Fig. 6 : Déposition de peptides digérés sur une plaque MALDI

Fig. 7 : Application de digestion de protéines sur la plate-forme robotique Freedom EVO (Photos Tecan)

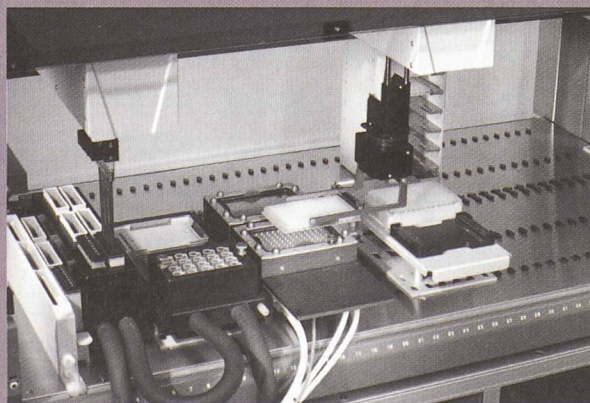
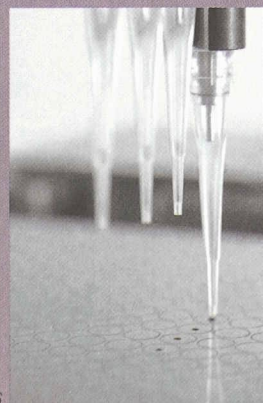
De la robotique à la protéomique, l'évolution d'une société

Fondée en 1980 par quatre ingénieurs, la société *Tecan* s'est donné pour mission le développement d'instruments automatisés de mesure et d'analyse. Forte de ses premiers succès, elle a rapidement étoffé sa palette en ajoutant la production de tels équipements à leur conception. Collant à l'évolution du domaine des sciences de la vie, *Tecan* s'est régulièrement lancée dans de nouveaux marchés: celui du diagnostic clinique depuis 1980, de la découverte de médicaments depuis 1995, de la génomique depuis 1999 et de la protéomique depuis 2002. La répartition des activités entre ces différentes spécialités se décline à raison de 42% pour le diagnostic, 35% pour la recherche de médicaments, et 23% pour la génomique et la protéomique. En 2002, *Tecan* réalise un chiffre d'affaires s'élevant à 332,2 millions de francs et compte 857 employés.

Comment une société vouée à des applications purement mécaniques au départ a-t-elle intégré de nouvelles compétences en sciences de la vie et en protéomique? C'est la question que nous avons posée à Walter Krebs, Product Manager Proteomics chez *Tecan Group Ltd*.

Quand et comment la société Tecan a-t-elle décidé d'entrer dans le marché de la protéomique?

Comme fournisseur leader de solutions automatisées pour l'industrie des sciences de la vie, *Tecan* a toujours scruté le marché à la recherche de domaines intéressants, à forte croissance, qui valorisent les compétences de base de la société, soit son savoir-faire en robotique, informatique et miniaturisation, ainsi que dans la manipulation de liquides et la construction d'appareils de détection. Par les solutions apportées, *Tecan* contribue à réduire les importants goulets d'étranglement de l'analyse d'échantillons. La protéomique est un marché de choix pour l'automation. Maintenant que le génome humain est décodé, cette discipline s'affirme comme le nouveau défi scientifique à relever.



Comment sont organisées vos équipes de développement?

Développer de l'équipement destiné à la protéomique nécessite une profonde compréhension des protéines, de leurs caractéristiques, de leurs interactions et aussi un savoir-faire dans la manière de les manipuler et de les analyser. *Tecan* a ajouté à ses compétences de base, l'expertise nécessaire par l'engagement de spécialistes en protéomique. La collaboration entre ces derniers et une équipe d'ingénieurs aboutit à une combinaison unique de compétences.

Tecan a fractionné son concept global en projets traitant du fractionnement, de l'identification et de la caractérisation de protéines. Chacun d'eux associe un ou deux spécialistes en protéomique et deux à six ingénieurs, ainsi que des spécialistes en application. Autour de ce noyau de compétences, les représentants « produit », « client », « achat », « qualité » et « production » interviennent dès les premières phases du projet. Grâce à cette approche, le délai de la mise sur le marché, pour des produits souvent très complexes à développer, peut être réduit à un ou deux ans, ce qui est un avantage indiscutable dans un domaine aussi dynamique et évolutif.

Quel est le positionnement de Tecan?

Tecan domine le marché des instruments automatisés de laboratoire destinés aux sciences de la vie, et la société maintient cette position grâce à une amélioration constante de ses produits. De récents produits, telle la plate-forme modulaire automatisée *Freedom EVO*, ont été bien reçus (fig. 6 et 7). *Tecan* se distingue en offrant des solutions sur mesure basées sur ses plates-formes de pipetage comme par exemple le système « ProTeam Digest », qui automatise la préparation d'échantillons pour l'analyse d'empreintes de protéines par spectromètre de masse.

Quelle collaboration existe avec des instituts de recherche?

Tecan a des collaborations régulières avec des équipes de recherche actives au sein de groupes pharmaceutiques et d'institutions académiques. Les exemples les plus importants touchent aux tests d'application et au programme « Early Access », dont l'objectif est de tester produits et solutions dès le développement et avant leur mise sur le marché. Ces collaborations contribuent au succès de la mise sur le marché de nouveaux produits.

Propos recueillis par FK

Tecan :
Info@tecan.com, 01 922 88 88, Dr Joseph Syfrig