

cellule, constituent les cibles des médicaments. Seules, mais nombreuses! On suppose que les milliers de gènes humains produisent plus d'un million de protéines différentes. Certains experts estiment qu'au cours de la prochaine décennie l'industrie pharmaceutique disposera de plus de 10 000 protéines humaines contre lesquelles on pourra chercher des principes actifs : c'est 25 fois plus de cibles que l'industrie pharmaceutique n'en a évaluées depuis qu'elle existe. Pour satisfaire leurs actionnaires, les

grandes sociétés pharmaceutiques doivent identifier trois à cinq nouveaux médicaments potentiels chaque année, soit deux à cinq fois plus qu'aujourd'hui. Aussi, elles s'associent avec des petites sociétés spécialisées qui leur fournissent des cibles potentielles de médicaments déjà testées.

Des machines à protéines

Des sociétés privées qui ont participé au séquençage du génome s'intéressent aujourd'hui à l'étude de

l'expression protéique. La Société *Celera genomics*, en association avec l'Institut suisse de bio-informatique, a créé une entreprise qui veut identifier tout le protéome humain. Simultanément, les techniques d'analyse se perfectionnent : en 1999, une équipe a ainsi publié les plans d'un scanner moléculaire qui automatiserait le processus fastidieux de séparation et d'identification des milliers de protéines d'une cellule.

Aujourd'hui, pour étudier les protéines, on utilise souvent la technique

La protéomique fonctionnelle

L'étape suivant le séquençage du génome et l'identification des gènes consiste à étudier les protéines que ces derniers codent. Cependant, les protéines n'interviennent pas de façon isolée dans les processus biologiques cellulaires : elles constituent avec d'autres protéines une ou plusieurs cascades d'interactions, qui sont l'expression de fonction biologiques. La caractérisation de ces interactions entre protéines est le champ d'application de la protéomique fonctionnelle qui met en correspondance les données du génome et les observations biologiques.

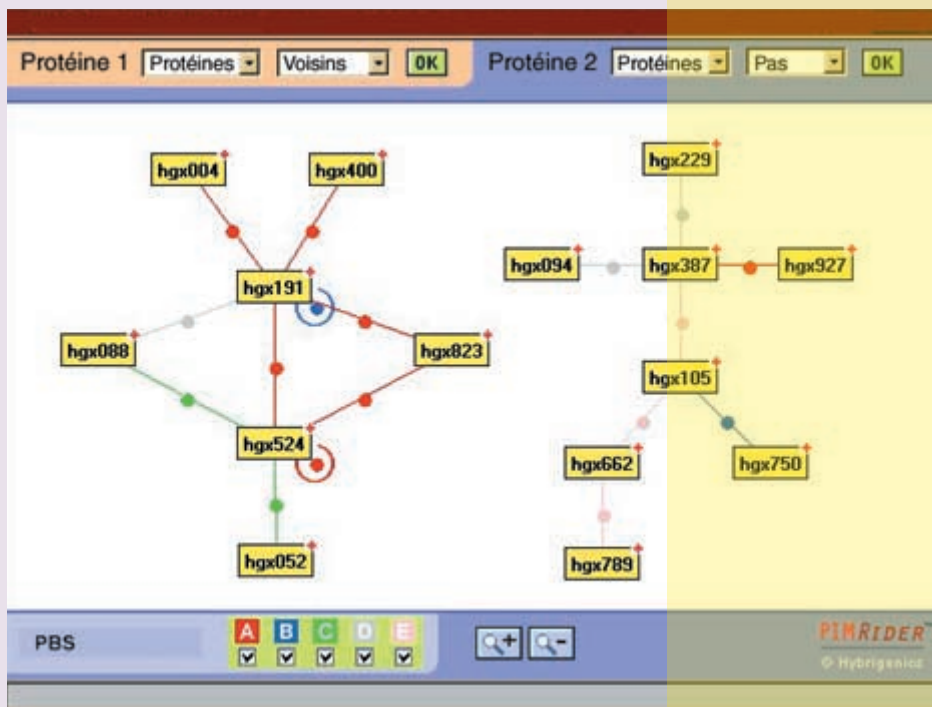
Les techniques de la protéomique fonctionnelle s'appliquent à trois niveaux de complexité croissante : l'identification des protéines qui agissent directement avec quelques protéines choisies ; l'identification des cas-

cades d'interactions complètes ; enfin, l'identification des connexions entre les différentes cascades d'interactions.

En France, la Société *Hybrigenics* met au point des méthodes d'étude de la protéomique fonctionnelle. Par exemple, elle a amélioré la technique de double hybride de la levure décrite dans l'article. Ainsi, au lieu de mettre en présence dans une levure deux protéines entières qui déclencheront une réaction observable lorsqu'elles interagissent, on segmente les protéines «proies» en de nombreux fragments, puis on cherche les éventuelles interactions de la protéine «appât» et ces nombreux «fragments proies». Les résultats obtenus sont plus fiables et plus précis. Grâce à cette méthode, on détermine quel fragment d'une «protéine proie» agit avec une protéine «appât» donnée.

En contrepartie, le nombre d'expérimentations et de

la complexité du traitement des données issues de ces expérimentations, augmente, en particulier lors de l'identification des réseaux d'interactions. Le nombre d'interactions étudiées atteint souvent plusieurs centaines de millions à quelques milliards : l'exploitation des données requiert alors des systèmes informatiques adaptés. Les systèmes bio-informatiques mis en œuvre effectuent un «criblage à haut débit», c'est-à-dire le tri de plusieurs centaines de millions d'interactions testées en quelques semaines. On obtient ainsi une cartographie des réseaux d'interactions protéiques (voir la figure) que les utilisateurs visualisent directement à partir de leur ordinateur via le réseau Internet.



Sur son ordinateur, un utilisateur obtient une cartographie d'interactions protéiques. Les rectangles jaunes représentent les protéines et les lignes de couleur, les interactions.

Donny STROSBURG, PDG de la Société *Hybrigenics*