

Stabiliser les protéines membranaires en solution



BIOLOGIE & SANTÉ 2011

Pierre Falson¹, Anthony Coleman², Jean-Michel Jault³, Nushin Aghajari¹, Rima Matar-Merheb¹, Moez Rhimi¹, Antoine Leydier², Frédéric Huché¹, Carmen Galían³, Elodie Mandon⁴, Julien Dauvergne¹, Damien Ficheux¹, David Flot⁴, Richard Kahn³, Attilio Di Pietro¹ & Emmanuel Dejean⁵

¹ Bases Moléculaires et Structurales des Systèmes Infectieux, UMR CNRS-UCBL1 5086, Lyon,

² Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces, UMR CNRS-UCBL1 5615, Lyon,

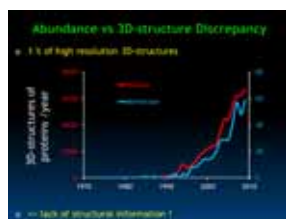
³ Institut de Biologie Structurale, UMR CNRS-CEA-UJF 5075, Grenoble,

⁴ European Synchrotron Radiation Facility,

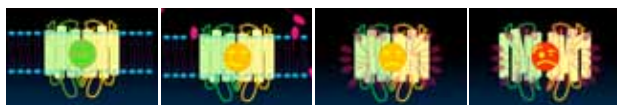
⁵ CALIXAR SAS, c/o IBCP, Lyon

Contexte

Les protéines membranaires représentent 1/3 des protéomes et 60% des cibles pharmaceutiques pour lesquelles le design structure-assisté des médicaments reste un challenge tant leur nombre de structures 3D est faible, avec 200 résolues contre plus de 20000 pour les protéines solubles.

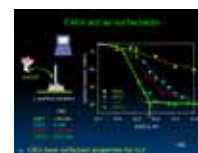


Une cause de ce déficit est la nécessité de maintenir ces protéines hydrophobes en solution aqueuse pour les cristalliser alors qu'elles sont particulièrement instables dans ce milieu. Les détergents utilisés pour les extraire des membranes biologiques sont en partie responsables car s'ils sont de bons compétiteurs des lipides, ils n'ont pas leur capacité de stabilisation. Les protéines membranaires tendent à se détruire une fois extraites, pouvant causer une perte de fonctionnalité.

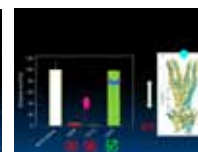
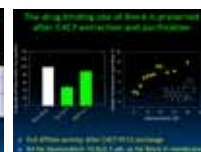


ANR-PCV 2006-9 « STABICALIX »

Pour apporter une solution à ce problème, nous avons développé un nouveau type de composés amphiphiles trianioniques sur une base de calix[4]arène. Ce design permet d'ajouter à la capacité d'interaction hydrophobe de ces composés celle de générer un réseau de ponts salins au-tour du domaine membranaire avec les résidus basiques qui sont particulièrement abondants à l'interface membrane-cytoplasme des protéines membranaires.



Ces composés ont été testés avec succès sur des transporteurs ABC, responsables du phénotype de chimiorésistance. Des protéines d'origine bactérienne et humaine ont été extraites en solution sous une forme active, i.e. capable de lier un anticancéreux tout en conservant leur capacité d'hydrolyse d'ATP.



Ils ont en outre facilité la cristallisation de ces protéines, avec des diffractions allant de 8 à 4 Å, notamment avec les molécules portant des chaînes aliphatiques courtes.



Références

Coleman, A., et al., Method for selectively extracting membrane proteins using calixarenes. Brevet WO 2009144419.
Suvinska, K., et al., Tri-Anionic Calix[4]arene Monoalkyl Derivatives: Synthesis, Solid-State Structures and Self-Assembly Properties. New Journal of Chemistry, 2008, 32, p. 1988-1998.
Falson, P. et al., Protein crystallization additives, use and process. Brevet WO2010116055.
Matar, R., et al., Structuring Detergents for Extracting Functional Membrane Proteins. Plos One, 2011, 6(3): p. e18036.

Potentiel, applications et valorisation

Ces composés peuvent se révéler efficaces sur les protéines membranaires qui présentent un enrichissement de charges basiques à l'interface membrane-cytoplasme, i.e. la très grande majorité.

Les applications concernent les thématiques liées à des protéines membranaires: récepteurs, canaux, pompes, de même que le secteur de l'immunologie lorsque les cibles sont des protéines membranaires.

La startup CALIXAR développe cette technologie.

CONTACT :

pierre.falson@ibcp.fr
edejean@calixar.com



Use your molecule to win a better view of life



FUNCTIONAL MEMBRANE PROTEINS FOR LIFE