

Inhibiteurs polypeptidiques bivalents rétractables

RÉSUMÉ

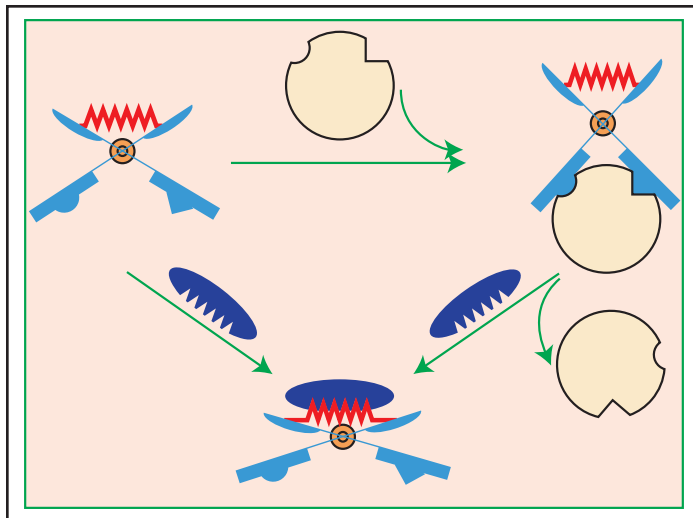
Les polypeptides bivalents sont particulièrement utiles pour l'inhibition de cibles pharmaceutiques difficiles telles que les interactions protéine-protéine. Lorsqu'ils sont construits à partir de fractions de liaison plus faibles, la liaison à haute affinité des molécules bivalentes est intrinsèquement inductible ou rétractable. Cette approche a été efficacement démontrée par la mise au point d'une nouvelle génération d'inhibiteurs de la thrombine. Ces inhibiteurs rétractables contrôlés par des interactions polypeptide-protéine avec le pont peptidique flexible qui lie les deux fragments de liaison peuvent constituer une solution de rechange à l'anticoagulation réversible par un antidote.

APPLICATIONS

- Contrôle des voies biologiques telles que les cascades de coagulation sanguine ou les réseaux de signalisation cellulaire.
- Activité pharmacologique localisée des molécules bivalentes.
- Stabilisation des enzymes telles que les protéases.
- Nouvelles approche de criblage pour la découverte de médicaments ciblant les interactions protéine-protéine.
- Mise au point de systèmes de purification par affinité ainsi que d'agents pour libérer les protéines ou les enzymes ciblées.

CONCEPT

Les modèles moléculaires multivalents sont devenus un important outil pour l'ingénierie des protéines et des polypeptides en complément des méthodes classiques de chimie médicinale et des anticorps recombinants. Si l'on pousse cette démarche un peu plus loin, des molécules multivalentes peuvent se voir conférer la capacité de lier une cible dans certaines conditions et de la libérer dans d'autres. Ces molécules consistent en deux fractions de liaison (FL) ayant une affinité pour différents sites



CONTACTS

Yves Quenneville

Tél. : (514) 496-8507

Agent de développement des affaires

Courriel : yves.quenneville@cnrc-nrc.gc.ca

Daniel Desmarteaux

Tél. : (514) 496-5300

Agent de développement des affaires

Courriel : daniel.desmarteaux@cnrc-nrc.gc.ca

D^r Feng Ni

Tél. : (514) 496-6729

Chef de groupe, RMN biomoléculaire

Courriel : feng.ni@cnrc-nrc.gc.ca

sur la cible. Les FL sont soudées par un agent de liaison oligomère ou polymère, ce qui crée un ligand bivalent ayant une plus grande affinité de liaison que chaque FL prise séparément. Le lieu polypeptidique flexible peut répondre de façon adaptée à un changement dans son environnement. Ainsi le lieu adoptera une conformation bien définie, au moment de la liaison avec une protéine spécifique (p. ex. un anticorps), empêchant le ligand d'agir de façon bivalente. Cette approche générale a été illustrée par la mise au point d'une nouvelle génération d'inhibiteurs bivalents de la thrombine, à l'aide de fractions liant l'exosite I de liaison du fibrinogène et le site actif de la thrombine. Le lieu était soit un des deux peptides bioactifs, l'un se liant à une protéine SH₂ et le second reconnaissant un anticorps. L'activation de la thrombine inhibée a pu être réalisée au moyen du peptide SH₂ et d'interactions anticorps-peptide.

CARACTÉRISTIQUES ET AVANTAGES

Liaison à haute affinité

Les constructions moléculaires multivalentes ont permis une liaison à haute affinité en liant ensemble des constituants monovalents (FL) qui n'ont que de faibles affinités lorsqu'ils agissent seuls.

Versatilité du concept

Ces « têtes » liantes (FL) et le lieu sont en principe interchangeables indépendamment l'un de l'autre. Ainsi, en changeant le lieu, on peut contrôler de nombreuses façons les activités inhibitrices. De plus, la liaison multivalente permet de manipuler à son gré l'affinité et la cinétique de liaison grâce à la présence de molécules monovalentes constituantes.

Liaison contrôlable

Un changement dans la flexibilité ou la conformation du lieu qui joint les fragments de liaison dans des ligands bivalents permet de les transformer en inhibiteurs rétractables. Ces inhibiteurs réagissent aux interactions polypeptide-protéine et peuvent être neutralisés par ces interactions avec leurs « antidotes » protéiques respectifs ou par un déclencheur externe tel que la température et les ondes de radiofréquence. Un tel contrôle de la liaison pourrait permettre, par exemple, de causer sélectivement l'activation d'un médicament dans une zone localisée du corps.

Concept validé

L'efficacité de l'approche faisant appel à des inhibiteurs bivalents rétractables a été démontrée au moyen de la thrombine humaine, une importante cible pharmaceutique, et de Cdc42, un réseau de signalisation cellulaire ubiquitaire qui contrôle la GTPase. L'activité de ces puissants inhibiteurs bivalents a été neutralisée par la liaison spécifique, mais beaucoup plus faible, de la fraction de liaison (lieu) à des antidotes protéiques.

PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Ligands polypeptidiques contenant des lieux (n° CNRC 11681).