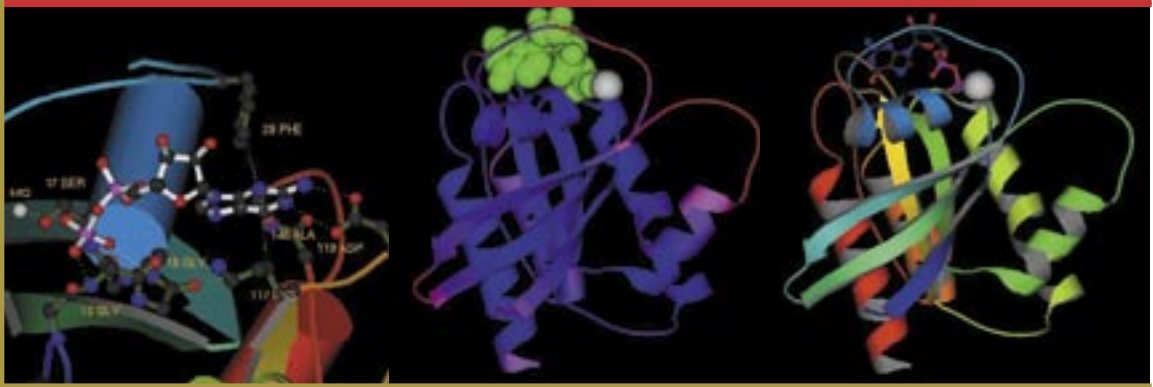


Rapport d'activités 1999-2002



La science des protéines à l'aube d'une ère nouvelle



Juillet 2002

Table des matières

Introduction

Historique

Caractéristiques du CREFSIP

Mission du CREFSIP

Structure organisationnelle

Ressources

Programmation de recherche

Animation scientifique

Réalisations

Concertation interne et externe

Plan de développement

Conclusion

Liste des annexes

Introduction

Le Centre de recherche sur la fonction, la structure et l'ingénierie des protéines CREFSIP est un Centre multifacultaire regroupant des chercheurs travaillant sur tous les aspects des protéines, de leur chimie à leurs rôles physiologiques. Les efforts de ce regroupement visent également à valoriser l'exploitation des connaissances provenant de ces études. Le créneau de recherche occupé par le CREFSIP représente un secteur stratégique en pleine croissance qui a des retombées économiques indéniables pour le Québec dans le secteur des industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques.

D'entrée de jeu, il importe de mentionner le caractère opportun du CREFSIP. En effet, la cartographie complète du génome humain et de plusieurs organismes importants (bactéries, levures, plantes) constitue une percée scientifique de grande importance. *Cependant, seule l'étude des protéines résultant de la transcription des gènes permettra d'expliquer le fonctionnement et le dysfonctionnement des organismes au niveau moléculaire.* La compréhension des protéines est donc le maillon fondamental qui mènera au développement de biocatalyseurs industriels acceptables pour l'environnement, d'agents thérapeutiques, de matériaux biodégradables, de bioréacteurs de détoxification, etc. Les protéines ont une structure beaucoup plus complexe que les acides nucléiques, et bon nombre d'entre elles doivent subir des modifications structurales post-traductionnelles majeures pour acquérir leur forme active. La fonction d'une protéine étant reliée à sa structure tridimensionnelle, l'étude des relations structure-fonction revêt une importance capitale. *Ces travaux fondamentaux sur les protéines constitueront la pierre angulaire des développements scientifiques les plus importants de la prochaine décennie.* La pertinence de relever ce défi scientifique et de former le personnel compétent pour s'y attaquer est d'ailleurs clairement identifiée dans la «Politique québécoise de la science et de l'innovation». Vu la complexité des protéines, l'étude des problématiques d'envergure touchant ces biomolécules demande la mise en commun de

multiples expertises diversifiées et d'infrastructures de recherche coûteuses. Il est donc particulièrement opportun de supporter un regroupement pluridisciplinaire dont la mission scientifique est l'étude des propriétés et la caractérisation des protéines. De tels regroupements existent déjà dans le monde et il est primordial de créer et de maintenir cet environnement scientifique au Québec où la majorité des entreprises de recherches pharmaceutiques et biopharmaceutiques canadiennes y sont concentrées.

C'est donc dans ce contexte de grands bouleversements scientifiques que le Fonds québécois de recherche sur la nature et les technologies (FQRNT) a reconnu la pertinence, l'opportunité et la qualité scientifique des membres et de leurs travaux en octroyant en janvier 2002 une subvention de 2 millions de dollars pour 6 ans au CREFSIP dans le cadre du programme Regroupement stratégique.

Historique

Dès 1994, des chercheurs de l'Université Laval ont entrepris des recherches en collaboration sur la relation structure-fonction de plusieurs protéines. Rapidement, les efforts de ce regroupement informel ont mené à d'importantes réalisations conjointes, de sorte que ces chercheurs ont proposé à l'Université Laval, en 1998, la reconnaissance du CREFSIP.

En 1999, sur recommandation de la Commission de la recherche, l'Université Laval a reconnu officiellement le CREFSIP comme centre de recherche multifacultaire relevant directement du Vice-rectorat à la recherche. Il regroupe présentement 20 chercheurs qui disposent pour la plupart de laboratoires et de salles communes d'instrumentation de pointe au Pavillon Marchand, dédié uniquement à la recherche en sciences biologiques, sur le campus de l'Université Laval.



Caractéristiques du CREFSIP

Depuis sa création, le CREFSIP a défini une programmation de recherche et une approche qui favorise la collaboration entre chercheurs et la mise en commun d'équipements. Bien qu'actuellement tous associés à l'Université Laval, les chercheurs proviennent de sept départements des Facultés des sciences et de génie, de médecine et des sciences de l'agriculture et de l'alimentation.

D'autres regroupements au Québec oeuvrent dans le domaine des protéines. Mais, le CREFSIP se distingue de ceux-ci par 1) sa programmation scientifique et 2) son approche pluridisciplinaire unique. La programmation de recherche proposée définit des créneaux précis et originaux d'intervention, où d'importantes percées sont envisagées.

Une des particularités du CREFSIP est la détermination à comprendre le fonctionnement des protéines en déchiffrant leurs structures avec la participation substantielle de chimistes de synthèse et de spectroscopistes. Leur

participation ajoute une dimension unique et pertinente aux activités de recherche plus biologiques, et permet une caractérisation plus complète des systèmes protéiques étudiés. La diversité des expertises retrouvées au CREFSIP lui permet aussi de se distinguer. En effet, aucun regroupement québécois ne rassemble des chercheurs d'une telle diversité d'expertises: biochimie, biologie cellulaire, biologie moléculaire, biophysique moléculaire, microbiologie, immunologie, enzymologie, spectroscopie RMN des protéines, spectroscopie RMN des protéines membranaires, spectroscopie FTIR/ATR, spectropolarimétrie de dichroïsme circulaire, stabilité conformationnelle, spectroscopie de résonance Raman, synthèse organique et peptidique, chimie combinatoire, biocatalyse, production de protéines à l'aide de levures, de cellules de mammifères et de bactéries, technique des doubles hybrides, séquençage et spectrométrie de masse de protéines, LC-MS, microscopie électronique, modélisation moléculaire, analyse génomique, bio-informatique, taxonomie évolutive des protéines.

Mission du CREFSIP

Le CREFSIP est un Centre multidisciplinaire qui regroupe les compétences d'équipes de recherche appartenant aux Facultés des sciences et de génie, de médecine et des sciences de l'agriculture et de l'alimentation.

La coordination et l'établissement de stratégies à long terme définies par les membres et les différentes instances décisionnelles visent à maintenir un centre d'expertise et d'excellence et assurer le leadership dans le domaine de la recherche sur les protéines, tant au niveau de la compréhension moléculaire de systèmes biologiques qu'à celui de l'exploitation de protéines à des fins biotechnologiques et biopharmaceutiques.

Ceci peut se traduire aussi par:

- Recruter de bons étudiants et contribuer à la formation de chercheurs dans ce domaine
- Établir des collaborations fructueuses avec d'autres équipes de recherche
- Réaliser une mise en commun harmonieuse des ressources intellectuelles, matérielles, logistiques et financières de ses membres dans la perspective de recherches scientifiques de haut niveau
- Fournir à la société et au secteur privé des expertises qui ne sont pas disponibles ailleurs.

Tout en permettant aux chercheurs d'accroître leurs collaborations et leurs réalisations par une structure de fonctionnement appropriée, l'objectif de recherche fondamental du CREFSIP vise la compréhension au niveau moléculaire de systèmes protéiques modèles pour que les résultats des travaux puissent s'appliquer à une multitude de protéines d'intérêt appliqué.

Cet objectif sera atteint en élucidant le rôle physiologique des protéines, en appliquant les approches du génie des protéines et en utilisant divers outils spectroscopiques de pointe, afin de mieux comprendre la relation entre l'expression, la structure et la fonction chez les protéines.

Structure organisationnelle

La structure de gestion mise en place par le CREFSIP prévoit une participation accrue des membres aux décisions importantes, ce qui favorise la transparence et crée une atmosphère de collégialité. De nature souple, elle permet au centre d'harmoniser ses orientations en fonction des politiques institutionnelles et gouvernementales et de celles des organismes subventionnaires. Cette structure repose sur un directeur, un Bureau de direction et une Assemblée des membres. Par ailleurs, un Comité de concertation comprenant les vice-doyens des facultés et les directeurs des départements participants, ainsi que le vice-recteur à la recherche a été mis en place pour assurer une bonne communication avec les intervenants universitaires. Finalement, un Comité aviseur scientifique externe analyse annuellement les activités du centre et formule des recommandations pour améliorer celles-ci.

Le directeur

Le directeur joue un rôle clé dans la structure de gestion et au sein du centre en général. C'est d'abord lui qui assure le leadership scientifique. Il coordonne les activités d'animation scientifique, établit des liens étroits avec les membres-étudiants du centre et est le premier responsable du rayonnement du CREFSIP. En tant que leader mondial en chimie bio-organique dans le domaine des protéines canaux artificielles, le directeur en poste a présenté, à titre d'invité, de nombreuses conférences prestigieuses. Ses travaux sont toujours publiés dans des revues renommées, dont deux publications (1997, 2000) dans *Angewandte Chemie International Edition in English*, la revue la plus prestigieuse en chimie. Reconnu pour son dynamisme et son leadership, il a fondé le Colloque des étudiants en chimie du Québec et organisé six symposiums importants. Il agit également comme consultant auprès d'organismes, tel Investissement Québec, et d'entreprises (Biopharmacopae Design International, Silicycle, Polygone Pharma). Il compte sur un secrétariat efficace pour l'administration courante. Élu par l'Assemblée

des membres, le directeur ne peut exercer que deux mandats consécutifs de quatre ans.

Le Bureau de direction

Le directeur se réfère régulièrement au Bureau de direction pour des avis et des décisions importantes. En plus du directeur, le Bureau de direction compte cinq personnes : quatre membres réguliers du CREFSIP (R. M. Tanguay, J. Lapointe, Y. Bourbonnais, S. Gagné) et un membre-étudiant (C. Lamarre). Les membres du Bureau de direction sont élus pour un mandat de deux ans par l'Assemblée des membres. Les diverses facultés (sciences et génie, sciences de l'agriculture et de l'alimentation, médecine) et les divers départements (biologie, biochimie, chimie, microbiologie, génie chimique, biologie médicale, médecine) y sont représentés. Le mandat de deux membres du Bureau de direction arrive à échéance tous les ans, ce qui assure une continuité dans le suivi des différents dossiers.

L'Assemblée des membres

Les décisions importantes touchant le CREFSIP, telles que l'adhésion de nouveaux membres et le budget annuel, doivent être entérinées par l'Assemblée des membres, qui se réunit au moins deux fois par année sur convocation du directeur. Une de ces réunions est une journée plénière qui se tient à l'extérieur de l'université dans un endroit favorisant les échanges et les discussions.

Le Comité aviseur scientifique

L'étude des protéines a connu récemment des changements majeurs sur tous les plans et tous s'entendent pour dire que ce domaine connaîtra un essor fulgurant. Pour maintenir le CREFSIP à l'avant-garde, il est impératif d'avoir des moyens concrets pour assurer un repositionnement rapide et constant des activités de recherche et des grandes

problématiques étudiées en fonction des progrès scientifiques.

désignés membre étudiant et membre stagiaire postdoctoral.

Le principal moyen adopté par le CREFSIP pour réévaluer périodiquement ses activités a été la mise sur pied d'un Comité aviseur (CA), constitué de trois universitaires de réputation internationale dans des domaines reliés aux protéines, d'un scientifique du milieu pharmaceutique/biopharmaceutique et d'un représentant d'organismes voués au financement d'entreprises technologiques possédant une formation scientifique. Le directeur participe aux réunions du CA, mais l'animation en est assurée par la vice-rectrice ou le vice-recteur à la recherche, de façon à favoriser l'expression des idées. Bien que le mandat du CA soit très large, le positionnement scientifique du CREFSIP en demeure l'aspect le plus important. Lors de la réunion annuelle, le comité analyse les activités de recherche, les activités d'animation scientifique et les activités du centre en général. À la suite de cette réunion, en tenant compte de la mission et des thèmes de recherche du CREFSIP ainsi que des développements scientifiques, le comité présente un rapport suggérant des mesures concrètes à prendre pour que la programmation de recherche du CREFSIP demeure à l'avant-garde et pour améliorer les activités en général. À ce sujet, les Drs. S. Roy (Merck Frosst) et C. Carter (UNC, Chapel Hill, USA) ont déjà répondu favorablement à notre invitation à participer au comité. D'autres scientifiques sont actuellement sollicités pour faire part du comité.



Catégories de membres

Il existe quatre catégories de membres : ceux qui consacrent plus de 60% de leur activité de recherche à des projets cadrant dans la programmation du CREFSIP sont des membres réguliers; ceux qui consacrent moins de 60% de leurs activités de recherche dans les créneaux du CREFSIP ou qui sont déjà membre régulier d'un autre centre, sont reconnus comme membres associés. Les étudiants et les stagiaires postdoctoraux travaillant sous la direction d'un membre du CREFSIP sont respectivement

Ressources

Ressources humaines

Depuis sa reconnaissance officielle en 1999, le CREFSIP n'a cessé de prendre de l'ampleur. Le centre compte maintenant plus d'une centaine de membres, soit 16 chercheurs réguliers et 4 chercheurs associés, 82 étudiants gradués, 8 stagiaires post-doctoraux, 14 professionnels de recherche et 2 assistants de recherche. Tous les chercheurs participent régulièrement aux activités de formation et d'animation scientifiques. De plus, le centre compte sur les services d'une secrétaire à temps plein et d'une technicienne en fermentation à mi-temps. Fait à noter, le CREFSIP compte sur la participation de deux jeunes chercheurs (S. Gagné, M. Couture) car leurs spécialités de recherche cadraient parfaitement avec un des axes de développement considérés comme prometteurs par la Faculté des sciences et de génie, la Faculté de médecine et l'Université Laval, soit la science et le génie des protéines.

Ressources matérielles et financières

En plus des services disponibles au Pavillon C.-E.-Marchand, les chercheurs du centre disposent de nombreux équipements communs nécessaires à la réalisation de travaux de recherche en science des protéines (presses de French, ultracentrifugeuses, etc). À ces équipements s'ajoutent plusieurs instruments spécialisés, obtenus par les membres auprès de différents organismes subventionnaires pour un montant supérieur à 2,5M\$. Les plus importants sont un spectromètre RMN 600 MHz, un microcalorimètre, un spectrofluorimètre stopped-flow, un système de purification FPLC, un synthétiseur automatique, un chromatographe liquide haute performance, un spectropolarimètre de dichroïsme circulaire, un appareil LC-MS et un fermenteur 30L avec centrifugeuse en continu.

Tous les membres du CREFSIP sont subventionnés pour leurs activités de recherche. En général, le niveau de subvention des chercheurs dépasse la moyenne nationale. En totalité, c'est plus de 2M\$ annuellement que les chercheurs du centre reçoivent de différents organismes subventionnaires et du secteur privé pour le fonctionnement de leur laboratoire.

Depuis la reconnaissance officielle du CREFSIP en janvier 1999, l'Université Laval l'a soutenu sans équivoque et à tous les points de vue. Jusqu'à ce jour, elle a investi plus de 500K\$ pour financer les activités directes du centre, ce qui inclut le budget total de \$130K attribué pour 2001-2002. Par ailleurs, un soutien financier très important a été consenti pour l'aménagement d'espaces de laboratoire, dont 500K\$ pour la construction d'une annexe au pavillon Marchand qui est dédiée exclusivement à la RMN des protéines à haut champ et dont l'inauguration officielle a eu lieu en mai dernier. On y a installé le spectromètre 600 MHz, obtenu par le CREFSIP à la FCI, dans un environnement maximisant son efficacité. L'université a aussi consenti 35K\$ pour la mise en place du service de fermentation du CREFSIP. Le support direct de fonctionnement du CREFSIP obtenu de l'Université Laval totalise près de 1,000K\$ depuis sa création.

Au budget direct de fonctionnement, il faut ajouter les montants investis indirectement par l'université pour soutenir les travaux de recherche du centre. L'Université Laval finance les activités de recherche du Pavillon Marchand à hauteur d'environ 750K\$ par année. Cette somme permet d'opérer et de maintenir des infrastructures de recherche de pointe (services de séquençage et de synthèse d'oligonucléotides, de bioinformatique, de microscopie électronique, etc) et de payer le personnel qualifié s'y rattachant. Si l'on tient compte du nombre de membres du CREFSIP oeuvrant dans ce pavillon (13 membres réguliers du CREFSIP sur 26 chercheurs résidents), on peut considérer qu'au moins 300K\$ par année sont consacrés au financement indirect des activités de recherche du CREFSIP.

Programmation de recherche

Le thème rassembleur du CREFSIP est la compréhension de la relation entre la structure des protéines et leurs fonctions biologiques. Nos activités se démarquent de celles d'autres groupes par le fait qu'au CREFSIP ce n'est pas tant l'identification empirique (la cartographie) d'une part et le fonctionnement d'autre part qui retiennent l'attention. En effet, nous cherchons à comprendre comment la structure influe sur les fonctions, comment des modifications de la structure peuvent améliorer ou inhiber le fonctionnement de protéines fondamentalement importantes non seulement en santé, mais aussi en environnement et dans bien d'autres secteurs. À cette fin, le CREFSIP doit obligatoirement réunir des scientifiques d'expertises complémentaires, une condition essentielle pour étudier des problématiques d'envergure en science des protéines.

Des activités de planification et de concertation au sein du CREFSIP ont permis d'identifier des programmes porteurs mettant en valeur l'action synergique de plusieurs chercheurs. Le financement obtenu vise à consolider, à améliorer et à renouveler ces programmes tout en cultivant la capacité des membres d'innover dans leurs domaines d'activité respectifs. Compte tenu des expertises des chercheurs, de leur complémentarité et des synergies prévisibles, les efforts de recherche communs s'inscrivent dans quatre axes stratégiques qui font intervenir la relation structure-fonction des protéines et où d'importantes percées sont à prévoir. Dans chacun des axes, des projets porteurs tirant profit de l'environnement pluridisciplinaire du CREFSIP ont été ciblés et sont décrits brièvement ci-dessous.

Axe-I Protéines de reconnaissance des acides nucléiques

Les interactions entre les acides nucléiques et les protéines sont à la base de la transcription génétique et de la synthèse

protéique. Ces processus vitaux sont extrêmement complexes et très mal connus. À cause de leur importance biologique et biotechnologique, il est primordial de mieux comprendre les phénomènes de reconnaissance des acides nucléiques par des protéines et de caractériser en détail les systèmes protéiques qui y participent.

• **Identification, inhibition et relation structure-fonction d' aminoacyl-ARNt-synthétases.** La synthèse protéique est une étape clé de la reproduction cellulaire. Dans ce processus, les aminoacyl-ARNt-synthétases jouent des rôles essentiels en reconnaissant les ARNs de transfert et en y greffant les acides aminés requis pour l'allongement de la chaîne protéique. Dans un grand nombre d'organismes, dont certaines bactéries pathogènes, l' aminoacylation correcte de certains ARNt requiert aussi la participation d' aminoacyl-ARNt amidotransférases. Ces enzymes sont des cibles prometteuses pour de nouveaux antibiotiques. Le projet vise 1) à identifier de nouvelles synthétases et amidotransférases par analyse bio-informatique des génomes de bactéries pathogènes; 2) à caractériser les activités de ces enzymes bactériennes par mutagenèse dirigée, enzymologie, spectroscopies RMN, FTIR et dichroïsme circulaire, et cristallographie; et 3) à découvrir des inhibiteurs de leur activité.

• **Mise en évidence et ingénierie de nouvelles endonucléases.** Les endonucléases sont des enzymes clés en génie génétique. La découverte et la caractérisation de nouvelles endonucléases ayant des spécificités de clivage uniques sont importantes pour la mise au point des outils nécessaires à l'amélioration des technologies de génie génétique. De telles endonucléases (endonucléases "homing") ont été identifiées et isolées par des chercheurs du CREFSIP qui poursuivront leurs travaux pour découvrir les caractéristiques structurales leur conférant la sélectivité de reconnaissance des acides nucléiques. Des études génomiques viseront à déceler, chez divers organismes, la présence de ces endonucléases et de nouvelles enzymes similaires. Sur la base de ces travaux fondamentaux, nous envisageons la construction d'enzymes chimériques hybrides ayant des sélectivités de reconnaissance inédites.

• **Fonction de l'ARN polymérase-II et phosphoprotéomique.** L'ARN polymérase-II est responsable de la transcription des gènes de classe II, soit ceux qui encodent les protéines. Il est primordial de connaître la relation entre la structure phosphorylée de l'enzyme et son activité pour comprendre des processus biologiques complexes reliés à la transcription et à la maturation des ARN messagers. Des chercheurs du CREFSIP ont développé des outils (anticorps spécifiques) reconnaissant différents isoformes phosphorylés de l'ARN polymérase-II qui permettent de les distinguer lors des différentes phases du processus transcriptionnel (amorçage, élongation, maturation des messagers, terminaison). De façon étonnante, certains de ces anticorps reconnaissent aussi des motifs phosphorylés portés par un sous-ensemble de phosphoprotéines lors de la mitose. Sur la base de ces découvertes, plusieurs travaux de collaboration viseront 1) à établir la relation entre la conformation de ces domaines phosphorylés et leur reconnaissance par les anticorps; 2) à utiliser les anticorps développés pour purifier et identifier les phosphoprotéines mitotiques (phosphoprotéomique); 3) à découvrir des partenaires d'interaction de ces modules phosphorylés.

Chercheurs participants

J. Lapointe (biologie moléculaire, biochimie, enzymologie), P. H. Roy (biologie moléculaire, enzymologie, bio-informatique), M. Turmel (biochimie, génomique fonctionnelle, enzymologie), C. Lemieux (caractérisation phylogénique, biochimie), M. Vincent (biologie cellulaire et moléculaire), G. Poirier (biologie cellulaire, spectrométrie de masse, protéomique), N. Voyer (dichroïsme circulaire, stabilité conformationnelle), S. Gagné (spectroscopie RMN), R. Chênevert (synthèse de sondes moléculaires), M. Pézolet (spectroscopie FTIR), P.-M. Charest (microscopie), A. Darveau (production d'anticorps), Y. Bourbonnais (biochimie, doubles hybrides).



Axe-II Métalloprotéines

Les métalloprotéines ont des rôles biologiques et des propriétés physiques intimement liées à la présence d'un ou de plusieurs atomes métalliques. L'étude de la relation fonction-structure de ces macromolécules requiert, encore une fois, des expertises et des équipements très particuliers. Des chercheurs du CREFSIP ont réalisé des percées importantes dans la compréhension de diverses métalloprotéines. À la suite de ces travaux, différents projets multidisciplinaires porteurs ont été identifiés.

• **Fonction, structure et modulation de l'activité d'hémoglobines tronquées (trHbs).** Les trHbs sont des protéines de structure analogue à celles des hémoglobines présentes chez les animaux. On les retrouve principalement chez les bactéries, dont plusieurs sont des pathogènes pour l'homme. Un projet d'envergure visera l'étude de deux trHbs, HbN et HbO, de la mycobactérie *M. tuberculosis*, l'agent étiologique de la tuberculose. On estime que le tiers de la population mondiale est infecté par *M. tuberculosis* et que 1.5 millions de personnes décèdent de la maladie chaque année. Selon les découvertes réalisées jusqu'à présent, HbN et HbO serviraient à détoxifier l'oxyde nitrique produit par les macrophages en nitrate. Par des études structurales, spectroscopiques et physiologiques, nous chercherons à établir le lien entre la structure de ces hémoglobines tronquées et la pathogénicité de l'organisme. Puis, sur la base des travaux réalisés, nous tenterons de découvrir de nouvelles molécules peptidiques et peptidomimétiques pouvant bloquer le mécanisme d'action et la pathogénicité.

• **Caractérisation et inhibition de la métallo- β -lactamase L-1.** Les β -lactamases sont très souvent responsables de la résistance aux antibiotiques. La mise au point de nouveaux antibiotiques plus efficaces nécessite la compréhension du mécanisme d'action moléculaire de ces enzymes. Des chercheurs du CREFSIP sont reconnus pour leurs travaux fondamentaux dans ce secteur de la microbiologie moléculaire. Sur la base de l'expertise développée, nous caractériserons en détail la structure et la fonction d'une métallo- β -lactamase ayant une grande efficacité

hydrolytique, la L-1, qui confère une résistance exceptionnelle à de nombreuses bactéries pathogènes. Cette enzyme et plusieurs mutants seront produits et caractérisés par spectroscopie RMN, cristallographie et dichroïsme circulaire. Simultanément, pour mieux comprendre le mode d'action de cette enzyme, nous réaliserons la synthèse par chimie combinatoire d'inhibiteurs pouvant être utilisés en RMN ou en cristallographie.

- **Superoxyde dismutase-3 de *Candida albicans*.** *C. albicans* est un pathogène opportuniste de l'humain qui attire actuellement l'attention de la communauté scientifique, et son génome vient d'être séquencé. La première ligne de défense contre les infections à la levure *Candida* repose sur les macrophages qui détruisent le pathogène en déclenchant un choc oxydatif à l'intérieur du phagosome. Toutefois, *C. albicans* est plus résistant au choc oxydatif que la plupart des levures, ce qui laisse croire que cette espèce dispose d'un mécanisme plus puissant pour la détoxification des radicaux libres. Des chercheurs du CREFSIP ont identifié une enzyme, la superoxyde dismutase-3, qui s'ajoute aux dismutases ubiquitaires chez tous les eucaryotes pour la décomposition des ions superoxydes avec une efficacité exceptionnelle. Bien qu'il soit connu que la présence d'un atome de Mn^{2+} est essentielle à l'activité catalytique de SOD-3, la structure détaillée de cette enzyme, son mécanisme et sa fonction physiologique demeurent mal connus. Dans ce contexte et vu l'importance accrue des infections à *C. albicans*, nous proposons la production de la SOD-3, la caractérisation de sa structure tridimensionnelle par RMN et la comparaison de celle-ci avec d'autres dismutases. Les résultats de ces travaux pourraient mener à la mise au point de nouveaux agents antifongiques.

Chercheurs participants

M. Guertin (biochimie, biologie moléculaire, spectrofluorimétrie stopped-flow), M. Couture (biologie moléculaire, enzymologie, spectroscopie de résonance Raman), R. C. Levesque (présentation phagique, biologie moléculaire, enzymologie, tests d'inhibition à haut débit), N. Voyer (dichroïsme circulaire, synthèse peptidique et peptidomimétique, chimie combinatoire), Y. Bourbonnais (biologie

moléculaire, production et purification d'enzymes), S. Gagné (spectroscopie RMN), M. Pézolet (spectroscopies FTIR et Raman), A. Garnier (génie biochimique, LC-MS).



Axe-III Protéines et peptides membranaires

Les membranes biologiques sont des sites où se produisent des phénomènes de transport et de signalisation vitaux pour les cellules, exécutés par des protéines spécialisées résidant à la surface ou incorporées aux membranes lipidiques. Les protéines membranaires sont très différentes des protéines globulaires, et leur étude requiert des techniques spectroscopiques particulières. Depuis plusieurs années, nos chercheurs ont développé des expertises dans des domaines précis d'étude de protéines et de peptides membranaires. Sur cette base, deux projets novateurs sont considérés comme porteurs.

- **Fonction et partenaires des protéines Rho.**

Les protéines G, associées aux membranes, jouent des rôles clés dans la signalisation cellulaire. Elles sont en effet à la base des modifications biochimiques des cellules en réaction à des stimuli externes et en fonction du cycle cellulaire. Leur étude permettra ainsi une meilleure compréhension et possiblement la modulation du comportement cellulaire. Des chercheurs du CREFSIP s'intéressent plus particulièrement aux protéines G du type *Rho-1* et *Rho-2* ayant des rôles importants dans la sécrétion, l'organisation du cytosquelette et l'assemblage des parois. Nous étudierons la relation entre la structure et la fonction de ces protéines (spectroscopies RMN solide, FTIR, dichroïsme circulaire) et tenterons d'identifier des protéines partenaires de celles-ci (technique des doubles hybrides, immunoprécipitation).

- **Développements de peptides membranaires actifs.**

Des peptides membranaires de structures hélicoïdales interviennent dans des processus biologiques aussi diversifiés que la fusion et la lyse cellulaires, l'endocytose, les mécanismes de sécrétion et le transport d'ions. Depuis plusieurs

années, des chercheurs du CREFSIP développent un programme de recherche unique au Québec visant à comprendre la relation entre la structure et l'activité membranaire de polypeptides naturels ayant des propriétés cytotoxiques ou antimicrobiennes. Ce programme se caractérise par l'utilisation d'un ensemble de techniques spectroscopiques (RMN solide, FTIR, ATR polarisée, dichroïsme circulaire, etc) en combinaison avec la synthèse de composés modèles permettant l'étude individuelle de certains facteurs. Sur cette base de recherche, nous réaliserons le design, la synthèse et l'étude de polypeptides antimicrobiens à large spectre, dépourvus d'activité cytotoxique. Ces travaux fondamentaux permettront de délimiter les caractéristiques structurales associées aux deux types d'activité.

Chercheurs participants

M. Auger (RMN solide), N. Voyer (design moléculaire, synthèse peptidique, dichroïsme circulaire), D. Pallotta (biologie cellulaire et moléculaire), Y. Bourbonnais (biochimie, protéomique fonctionnelle), R. C. Levesque (modélisation, microbiologie moléculaire, criblage d'antimicrobiens à haut débit), P.-M. Charest (microscopie), M. Pézolet (spectroscopie FTIR/ATR), A. Darveau (immunologie moléculaire), M. Vincent (biologie cellulaire, microscopie), A. Garnier (génie biochimique, LC-MS), G. Poirier (protéomique, spectrométrie de masse).

Axe-IV Protéines d'intérêt appliqué

Les protéines étant les usines moléculaires responsables de presque toutes les réactions chimiques d'un organisme, plusieurs travaux fondamentaux effectués au CREFSIP sont susceptibles de faire l'objet d'applications industrielles. Nous avons identifié au CREFSIP des forces dans trois voies de recherche orientée et défini des projets porteurs nécessitant la collaboration de plusieurs chercheurs.

•Utilisation d'anhydrases carboniques provenant de divers organismes. L'accumulation de CO₂ dans l'atmosphère fait

actuellement l'objet de nombreux débats. Or, à l'échelle cellulaire, l'élimination de ce gaz est réalisée avec une efficacité extraordinaire par l'anhydrase carbonique. En nous inspirant de la nature, nous déterminerons comment cette enzyme peut être utilisée dans des procédés industriels visant l'élimination et le recyclage du CO₂. Bien que la structure tridimensionnelle et le mécanisme d'action de l'anhydrase carbonique de certaines espèces soient connus, des études fondamentales sur leur stabilité conformationnelle sont nécessaires pour en améliorer les propriétés catalytiques et la stabilité à long terme à différentes températures. Nous utiliserons pour ce faire des techniques novatrices telle l'évolution dirigée. De plus, nous identifierons par bio-informatique des anhydrases carboniques d'extrémophiles et les étudierons pour mieux comprendre les facteurs responsables de leur stabilité structurale et déterminer leur utilité dans diverses applications concrètes.

•Structure et fonctionnement de la maléyl acétoacétate isomérase (MAAI). La tyrosinémie héréditaire de type 1 (TH-1) est une maladie métabolique grave liée à l'avant dernière enzyme du sentier de dégradation de la phénylalanine et de la tyrosine, la fumarylacétoacétate hydrolase (FAH), et se caractérise par une insuffisance hépatique en bas âge et une incidence de cancer hépatique élevée chez les adultes. La TH-1 est particulièrement fréquente dans le nord-est du Québec. En prévenant la formation du fumaryl acétoacétate (FAA), le composé toxique de cette pathologie, l'inhibition de la MAAI constituerait un traitement intéressant. Nous étudierons la structure de la MAAI (et de ses mutants) en solution et amorcerons le développement d'inhibiteurs. L'expertise accessible au CREFSIP permettra d'évaluer l'efficacité de ces inhibiteurs dans des modèles murins de la TH-1. La MAAI est de plus exprimée dans plusieurs tissus, ce qui laisse croire qu'elle joue d'autres rôles dans le métabolisme cellulaire. Elle agit comme transférase du glutathion et catalyse l'oxydation de contaminants environnementaux dont les alpha-haloacides. L'intérêt appliqué de cette enzyme sera renforcé par une bonne compréhension de la relation entre sa structure et ses diverses fonctions.

protéines et de générer un nombre substantiel de transferts technologiques.

•Production et caractérisation de nouveaux analogues de complexes TCR (T Cell receptors). De par leur capacité à reconnaître de façon spécifique différents peptides présentés au système immunitaire, les lymphocytes T jouent un rôle primordial dans la réponse immune acquise. Le développement de molécules protéiques analogues à celles trouvées à la surface des lymphocytes T est d'un grand intérêt pour la mise au point d'outils diagnostiques et thérapeutiques puissants. Cependant, de nombreux obstacles scientifiques restent à franchir pour produire *ex-vivo* des analogues actifs de complexes de TCR, molécules à l'origine de la spécificité de chacun des lymphocytes T. Dans cette optique, nous proposons de produire, par mutagenèse aléatoire, une banque d'analogues à chaîne unique de complexes de TCR en utilisant des levures (*S. cerevisiae*) ou des phages. Par la suite, la caractérisation structurale (RMN, dichroïsme circulaire) des molécules protéiques actives ainsi produites permettra l'ingénierie de ces sondes moléculaires.

Chercheurs participants

P.-M. Charest (biochimie, biologie moléculaire, enzymologie), R. Chênevert (biocatalyseurs), N. Voyer (dichroïsme circulaire, stabilité conformationnelle), J. Lapointe (enzymologie), P. H. Roy (bio-informatique), A. Darveau (immunologie moléculaire, biochimie), Y. Bourbonnais (production de protéines dans les levures), A. Garnier (génie biochimique, production de protéines dans des cellules de mammifères), R. C. Levesque (présentation phagique, biologie moléculaire), R. Tanguay (biologie moléculaire, enzymologie), S. Gagné (RMN des protéines).

Retombées escomptées de la programmation:

La réalisation de ces projets permettra d'acquérir d'importantes connaissances fondamentales sur plusieurs systèmes protéiques, de former des scientifiques hautement qualifiés, capables de mener des recherches fondamentales innovatrices et d'utiliser de façon concrète une panoplie de technologies d'avant-garde pour produire, caractériser et améliorer les propriétés de

Animation scientifique

Plusieurs activités d'animation scientifiques sont organisées pour créer un environnement scientifique stimulant et offrir une formation de qualité aux étudiants et chercheurs postdoctoraux du CREFSIP.

Conférences hebdomadaires

Le CREFSIP organise une série régulière de conférences où des scientifiques chevronnés de partout au monde présentent les développements les plus récents dans des domaines reliés à la science des protéines. Depuis trois ans, 46 chercheurs provenant de l'Australie (1), de l'Europe (7), des États-Unis (7), du Canada (6) et du Québec (25) ont participé à cette activité qui connaît un grand succès. Nous entendons intensifier notre programme de conférences pour en faire un lieu de culture scientifique et aussi un moment privilégié permettant à tous les membres de se rencontrer à chaque semaine et d'échanger sur divers sujets.

Symposium annuel

Le symposium annuel constitue une importante activité scientifique. Lors de cet événement, des conférenciers de réputation internationale présentent les domaines de recherche prometteurs en science des protéines. Le premier de cette série, le symposium inaugural du CREFSIP, a eu lieu le 4 mai 2001. Six conférenciers [G. MacBeath (Harvard), S. Roy (Merck Frosst), B. Sykes (Alberta), T. Mistelli (NIH), B. Stoddard (Fred Hutchison CRC) et S. Gagné (Laval)] y ont présenté leurs travaux dans divers domaines, dont les caspases et l'apoptose, les puces à protéines, la RMN des protéines et la structure d'endonucléases. En 2002, le symposium annuel a eu lieu durant le congrès de l'ACFAS sous le thème: "Aujourd'hui une protéine, demain un protéome". Plus de 250 scientifiques sont venus de l'ensemble du Québec pour participer au symposium. Il est à noter qu'une session d'affiches à la fin du symposium permet aux étudiants gradués, du centre et de plusieurs autres institutions, de

présenter les résultats de leurs travaux de recherche à de nombreux scientifiques chevronnés.

Colloques spécialisés

Le CREFSIP encourage également l'organisation par ses membres de rencontres d'envergure nationale et internationale dans des domaines ciblés de la science des protéines. Le centre a déjà supporté financièrement deux de ces activités: *Physarum 2000* organisé par D. Pallotta, et *Computer Applications in Biology VIII* organisé par A. Garnier. De plus, P.-M. Charest est président du comité organisateur de *Microscopy and Microanalysis 2002*, un événement majeur qui aura lieu à Québec en 2002. Dans la même lignée, le CREFSIP participera activement à l'organisation du Symposium international *Pseudomonas* en 2003 à Québec, sous la responsabilité de R. C. Levesque.

Séminaires pédagogiques

Ces séminaires font partie intégrante de la formation des étudiants gradués. Le CREFSIP tient à jour la liste des séminaires des étudiants membres et en fait la promotion à l'interne et à l'externe pour favoriser une plus grande participation des chercheurs de diverses expertises. Cette participation accrue valorise les séminaires et en rehausse le niveau scientifique. Cela contribue à améliorer la formation des étudiants et à développer chez eux une plus grande ouverture d'esprit face aux projets interdisciplinaires.

Cours gradués multidisciplinaires

Plusieurs cours de ce type sont déjà offerts à la clientèle étudiante du CREFSIP. Les cours "Reconnaissance moléculaire et enzymatique" (N. Voyer), "Spectroscopie des biomolécules" (M. Auger), "Biosynthèse des protéines" (J. Lapointe), "Progrès récents en biologie moléculaire" (resp. D. Pallotta), "Cinétique biochimique" (A. Garnier) et

“Génome” (R. Tanguay) sont suivis par des étudiants du CREFSIP oeuvrant dans divers secteurs. D'autres cours d'intérêt sont actuellement en préparation.



Journées plénières

Chaque année, le CREFSIP organise une journée d'auto-évaluation dans le but de réévaluer ses objectifs et mieux coordonner ses efforts. Cette journée regroupe les membres réguliers et associés et se tient à l'extérieur de l'université, dans un endroit favorisant les échanges. Les chercheurs y font état de leurs plus récents progrès et des idées nouvelles qui les animent. On y discute également des suites à donner au rapport du Comité aviseur, de projets d'avenir de grande envergure et des priorités en matière de recrutement et d'instrumentation.



Abonnements

Le centre est abonné à un bon nombre de revues scientifiques. Une partie des périodiques, d'ordre général (*Science, Current Opinion, Trends*), permet aux membres de suivre les grandes tendances dans des secteurs d'activités reliés aux protéines. Les autres périodiques favorisent les travaux interdisciplinaires (*Chemistry and Biology, Nature Biotechnology*). Bien que des abonnements électroniques soient aussi disponibles, les chercheurs du CREFSIP sont persuadés que la lecture régulière de ces périodiques plus généraux stimule la créativité et améliore la culture scientifique des étudiants.



Transfert des connaissances

Selon l'énoncé de la “Politique québécoise de la science et de l'innovation”, il est maintenant essentiel de valoriser la recherche fondamentale académique. Le CREFSIP est résolument engagé dans cette direction et entend développer à cet égard des partenariats stratégiques. Au moins une session d'information avec des représentants de Inno-Centre a lieu annuellement pour stimuler l'esprit d'entrepreneurship et les transferts

technologiques auprès des chercheurs et des étudiants du centre. D'autres activités de liaison sont prévues avec le Centre québécois de valorisation des biotechnologies (CQVB) et SOVAR.

Réalisations

Prix et distinctions

Depuis 1998, plusieurs membres du CREFSIP se sont vus décerner des prix et distinctions en guise de reconnaissance de leurs activités. Ces chercheurs se sont distingués par la récolte de prix divers, découlant de la qualité soit de leurs activités d'enseignement (M. Auger), soit de leurs activités scientifiques (M. Pézolet, A. Garnier, G.G. Poirier, C. Lemieux, M. Turmel) ou soit de leurs réalisations en recherche (M. Pézolet, Prix Gerhard-Herzberg, Société de Spectroscopie du Canada en 1999; R.M. Tanguay, Chimes Bell Award, Wuhan, Chine en 1999; N. Voyer, élu Fellow de l'Institut de chimie du Canada en 1999; M. Auger (Prix Barringer de la Société de spectroscopie du Canada en 2002; G. G. Poirier, Chaire du Canada en protéomique en 2002).

Il importe de plus de souligner que plusieurs étudiants gradués du centre ont décroché des bourses de recherche de nombreux organismes. Il serait trop long de les énumérer, soulignons cependant le Prix Berlex qui a été décerné à Mme Marguerite Massinga Loembé lors du congrès de l' « American Association of Hematologists », tenu à Orlando, Floride en 2001 et le prix pour la meilleure présentation lors de la dernière Journée de la recherche de la Faculté de médecine décerné à M. Amhed El Zoeiby en mai 2002.

Rayonnement des membres du CREFSIP

Certains membres du CREFSIP ont été invités comme professeur-visiteur dans diverses institutions:

- Alain Garnier, à l'Institut de Recherche Biotechnologique-CNRC, Montréal, QC
- Dominick Pallotta, au CNRS-Villejuif, France
- Paul H. Roy, à l'ASM de Buenos Aires
- Robert M. Tanguay, aux universités de Huazhong University of Science and Technology en Chine, de McGill et de Lyon, France
- Normand Voyer, à l'Université de Montpellier-II, France
- Michel Pézolet, à l'Université de Bordeaux

•Guy G. Poirier, au Burham Institute, San Diego et à l'Université de Rennes 1 en France.

Ces stages dans différentes institutions de prestige permettent un rayonnement international et favorisent les échanges et le recrutement de scientifiques hautement qualifiés.

Présentations et conférences invitées

Au cours des trois dernières années, les chercheurs du CREFSIP ont présenté leurs travaux dans le cadre de plusieurs rencontres scientifiques d'envergures provinciale, nationale et internationale. Lors de ces événements, un total de 230 communications ont été présentées, dont une quarantaine en Ontario et dans l'Ouest canadien, une quarantaine d'autre aux États-Unis, une vingtaine distribuée dans douze pays européens, une quinzaine dans les pays asiatiques, une en Argentine et une en Australie. Le reste des présentations (114) ont été des communications au Québec.

D'autre part, durant la même période, plusieurs membres du CREFSIP ont été invités à présenter pas moins de 51 conférences dans diverses institutions à travers le monde. Ces conférences invitées se répartissent au Québec (10), en France (10), en Ontario et dans l'Ouest (7), aux États-Unis (12), en Italie (1), en Angleterre (2), en Argentine (3), au Japon (4) et en Corée (1). Ces activités contribuent au rayonnement du Centre et démontrent que ses membres sont reconnus mondialement dans leurs domaines respectifs d'activités.

Publications

À travers l'augmentation du nombre d'étudiants et de stagiaires, l'amélioration des infrastructures de recherche et la mise en place de projets de collaboration novateurs, la productivité scientifique des membres est très stimulée. Le taux annuel de publication des chercheurs du CREFSIP a été de 4,7 en moyenne par chercheur. De 1998 à 2000, le nombre d'articles publiés dans des journaux scientifiques avec comité de lecture était de 198, alors qu'il était de 68 en 2001. Ce nombre devrait inévitablement augmenter dans les prochaines

années compte tenu de l'actualisation des projets de collaboration, du fait que les jeunes chercheurs vont atteindre leur vitesse de croisière et de la venue de nouveaux membres.

Du nombre de publications de 99-2001, on peut dénombrer 103 articles pour lesquels des étudiants (ou diplômés récents) sont coauteurs.

Concertation interne et externe



Collaboration entre les membres du CREFSIP

La structure du CREFSIP et son *modus operandi* ont été pensées pour faciliter et stimuler les collaborations entre chercheurs d'expertises complémentaires. De plus, le regroupement de la majorité des membres (13 sur 20) dans un même pavillon favorise les interactions, formelles et informelles. C'est pour ces raisons que les indicateurs du niveau de collaboration entre les membres sont très élevés, même si le centre n'en est qu'à sa troisième année d'existence. Depuis 98-99, le CREFSIP compte plus de 35 étudiants gradués et stagiaires postdoctoraux codirigés par des membres. De même, on dénombre au minimum 30 publications et 45 présentations scientifiques réalisées par deux co-auteurs membres ou plus. Aussi, il est pertinent de noter que les chercheurs ont obtenu plusieurs subventions conjointes (au moins 26 au cours des trois dernières années), ce qui leur a permis d'acquérir des équipements importants. Enfin, les membres font partie de 4 équipes financées par les Fonds FQRNT et FRSQ. Compte tenu de la programmation scientifique pluridisciplinaire proposée et du fait que le financement obtenu récemment vise l'amélioration de l'environnement scientifique du CREFSIP et la mise sur pied de projets de collaboration porteurs, il est clair que la collaboration entre les membres s'intensifiera au cours des prochaines années. De fait, le CREFSIP a adopté des mesures concrètes favorisant la collaboration scientifique : 1) une programmation de recherche ciblant des projets nécessitant l'apport de plusieurs chercheurs d'expertises complémentaires ; 2) un programme de bourses accordées prioritairement aux étudiants et stagiaires postdoctoraux codirigés; 3) l'octroi de fonds de démarrage ("seed money") visant des projets novateurs auxquels participent au moins deux membres.

Collaboration avec d'autres chercheurs de l'Université Laval et de Québec

Les sujets de recherche et la diversité des expertises des membres du CREFSIP lui confèrent un caractère unique au Québec. Combiné au fait que les protéines jouent des rôles importants en santé, en nutraceutique, en biologie végétale, en agriculture et dans plusieurs autres domaines, le caractère distinct du CREFSIP a permis à ses membres d'établir et de maintenir des collaborations fructueuses avec plusieurs autres regroupements de recherche de l'université et de la région de Québec.

Plusieurs regroupements à l'Université Laval ont des problématiques de recherche touchant aux protéines. Les principaux sont les centres de recherche du CHUL et de l'Hôtel-Dieu de Québec, le Groupe de recherche en écologie buccale (GREB), le Centre de recherche en horticulture (CRH) et l'Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels (INAF). Des membres du CREFSIP participent déjà activement à une vingtaine de projets en collaboration avec des chercheurs de ces regroupements et de la région de Québec. Un des objectifs du centre est d'intensifier les collaborations avec des chercheurs de l'Université Laval actifs dans des domaines de recherche complémentaires à ceux du CREFSIP. Plusieurs scientifiques des autres regroupements participent d'ailleurs à nos conférences et des chercheurs de Laval sont systématiquement invités comme conférenciers. De plus, ceux dont les activités de recherche sont reliées aux protéines sont invités à participer au symposium annuel. Ces stratégies favorisent l'établissement de nouvelles collaborations.



Travaux conjoints avec d'autres chercheurs québécois

Plusieurs membres du CREFSIP participent à des projets en collaboration avec des chercheurs québécois. On compte une quinzaine de collaborations actives entre des membres du centre et des chercheurs oeuvrant à l'Université McGill, à l'Université de Montréal, à l'Université de Sherbrooke, à l'Institut de recherche en biotechnologie et à l'Université du Québec à Trois-Rivières.



Coopération nationale et internationale

Les travaux de recherche réalisés au CREFSIP touchent des problématiques d'envergure et leurs résultats ont une portée mondiale. La plupart des membres du centre travaillent en collaboration avec des scientifiques canadiens et d'un peu partout dans le monde. Ainsi, on compte actuellement plus d'une trentaine de ces initiatives (6 au Canada, 13 aux USA, 9 en Europe, 2 en Asie et 1 en Océanie) qui assurent un rayonnement du CREFSIP et enrichissent la formation et la culture scientifique des étudiants qui y participent. Participer à des regroupements d'envergure est aujourd'hui une nécessité pour qui veut réaliser des travaux de recherche de pointe en science des protéines. Certains chercheurs du CREFSIP participent à des regroupements d'importance tels le CBDN et CANVAC. Cependant, la participation du CREFSIP en tant que regroupement à des initiatives d'envergure reste à développer.

Le CREFSIP considère qu'il est primordial de soutenir ces initiatives et d'encourager l'établissement de nouvelles collaborations, et ce à tous les niveaux. La collaboration avec des chercheurs externes permet un plus grand rayonnement des activités de recherche du CREFSIP et favorise le recrutement de chercheurs hautement qualifiés.

Plan de développement

Le CREFSIP entend devenir un joueur clé au Québec en recherche dans les sciences biologiques. Pour ce faire, le CREFSIP consolidera et améliorera dans le futur son leadership dans la recherche multidisciplinaire sur les protéines sur la base d'un plan de développement stratégique élaboré par les membres au cours de l'année 2001; celui-ci comprend cinq volets:

- **Recruter de nouveaux chercheurs (professeurs)**
- **Améliorer les infrastructures de recherche**
- **Intensifier l'effort de formation et de publication**
- **Promouvoir la concertation locale, nationale et internationale**
- **Encourager le transfert des connaissances**

• **Recrutement de nouveaux chercheurs stratégiques**

Pour maximiser nos performances, nous devons développer ou renforcer certains secteurs prometteurs. Les domaines stratégiques que nous avons identifiés sont: la cristallographie des protéines, la bio-informatique et modélisation biomoléculaire, l'évolution accélérée et la caractérisation rapide et à grand débit des protéines.

Les moyens que nous envisageons pour recruter des chercheurs dans ces créneaux sont:

- 1) des postes réguliers de professeurs rattachés aux départements de biochimie, de biologie, chimie ou de génie chimique;
- 2) le programme de professeurs-chercheurs stratégiques du Fonds FQRNT;
- 3) l'embauche via les Chaires de recherche du Canada.

Notre objectif est de recruter un chercheur annuellement durant les quatre prochaines années. Bien que le recrutement d'un cristallographe soit une priorité, l'ordre d'embauche sera basé principalement sur la qualité scientifique des

candidats. Pour mettre en oeuvre la stratégie de recrutement, faciliter le démarchage et monter les dossiers de candidature, un budget spécifique a été alloué. Par ailleurs, étant donné la vive compétition pour le recrutement de candidats exceptionnels, un montant de 25K\$ par chercheur sera utilisé comme incitatif pour bonifier les fonds de démarrage offerts par l'université.

• **Améliorer les infrastructures de recherche**

Depuis sa création, le CREFSIP s'est doté d'un parc d'instruments scientifiques de pointe. Le problème le plus pressant actuellement est le manque de personnel qualifié pour maintenir adéquatement ces instruments. Pour améliorer les activités de recherche, nous mettrons en place dès cette année une infrastructure humaine qualifiée pour faciliter la maintenance et maximiser l'utilisation des équipements. Le financement du FQRNT nous permet d'embaucher le personnel qualifié requis.

Par ailleurs, les techniques spectroscopiques et la modélisation biomoléculaire évoluent très rapidement. Pour demeurer concurrentiel à l'échelle mondiale, il faut constamment améliorer ses infrastructures. Nous ferons l'acquisition des instruments nécessaires pour soutenir les orientations de recherche par le biais des programmes de subventions du CRSNG, du FQRNT et de la Fondation canadienne pour l'innovation .

• **Intensifier l'effort de formation et de publication**

La formation de personnel hautement qualifié est une préoccupation constante du CREFSIP. Plusieurs activités, déjà en cours, favorisent une formation scientifique solide aux étudiants gradués en exploitant l'environnement multidisciplinaire unique du centre. Au cours des prochaines années, grâce au support du FQRNT, nous intensifierons ces activités et améliorerons constamment l'environnement de formation.

Nous mettrons en place un programme de professeurs-visiteurs qui permettra à des scientifiques de renom de passer de deux à douze mois dans les laboratoires du CREFSIP. Des bourses à cet effet ont été prévues pour permettre la venue d'au moins deux scientifiques annuellement. Ces chercheurs chevronnés seront appelés entre autres à présenter des cours de type "sujets spéciaux" sur leurs spécialités de recherche. Ce programme augmentera d'une part les possibilités de stages postdoctoraux pour nos finissants et, d'autre part, favorisera le recrutement de stagiaires postdoctoraux provenant des laboratoires des chercheurs visiteurs.

L'objectif concret du centre en matière de formation est de faire passer de 4 à 5 le ratio étudiants gradués/professeur, soit une augmentation d'environ 20%, pour atteindre un total de 100 gradués en 2007. En ce qui concerne les stagiaires post-doctoraux, l'objectif est de faire passer l'encadrement de 1 stagiaire post-doctoral pour 10 étudiants gradués à 1 pour 5. Nous encouragerons les co-directions, l'objectif étant d'atteindre un taux d'étudiants co-dirigés de plus de 25%.

• **Amélioration du taux de publication**

L'augmentation prévue d'étudiants et stagiaires de qualité, l'amélioration des infrastructures de recherche et la mise en place de projets de collaboration novateurs stimuleront inévitablement la productivité scientifique des membres. Le taux annuel de publication des chercheurs du CREFSIP est de 4,7 en moyenne par chercheur; nous espérons atteindre un taux de 6 avant la fin du financement de six ans du FQRNT, en faisant passer les publications conjointes de 9 à 20 par année.



• **Promouvoir la concertation locale, nationale et internationale**

Bien que le CREFSIP soit un regroupement de chercheurs de l'Université Laval, nous entendons développer un réseau stratégique de partenaires qui permettra aux

membres de faire encore plus et encore mieux. Nous avons identifié plusieurs moyens concrets pour favoriser un maillage efficace avec des regroupements ayant des activités de recherche en amont ou en aval de celles de notre centre.

• **Nous organiserons encore plus de conférences conjointes** avec d'autres regroupements ou départements. Ce type de conférences est déjà bien implanté au CREFSIP avec des conférences conjointes CREFSIP/GREB, CREFSIP/Chimie, CREFSIP/Biochimie-Microbiologie. Nous entendons augmenter le nombre de ces conférences thématiques au cours des prochaines années pour inclure des conférences conjointes avec d'autres groupes ayant des activités complémentaires aux nôtres.

• **Les mini-symposiums conjoints** avec d'autres groupes favorisent l'émergence de projets en collaboration. Ces journées plus ciblées constituent un lieu d'échanges où les chercheurs des deux regroupements présentent des conférences sur leurs travaux; elles se terminent par une session de présentation d'affiches par les étudiants et stagiaires postdoctoraux. Les regroupements thématiques prioritaires visés par le CREFSIP pour ce type d'activités sont l'Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels (INAF), le Centre de recherche en modélisation moléculaire (CERMM) de l'Université Concordia, et certains centres de recherche oeuvrant en génomique.

• **Les initiatives nationales et internationales** constituent un aspect important que le CREFSIP veut développer. Au Canada, des démarches ont déjà été entreprises pour établir des liens avec le Réseau de centres d'excellence en protéomique (National Proteomic Centre) qui regroupera les activités de l'ancien réseau sur le génie des protéines (PENGE). Aussi, envisageons-nous de jumeler nos activités avec celles de centres de recherche canadiens ayant des activités connexes ou complémentaires grâce à une subvention de réseau de recherche du CRSNG.

À l'échelle internationale, l'objectif principal du CREFSIP est de participer au Programme Cadre de Recherche de l'Union Européenne. Ce programme de grande envergure inclut un volet sur la recherche en

sciences biologiques et permet la participation de chercheurs et de regroupements étrangers. La stratégie du CREFSIP sera d'établir des collaborations étroites avec des regroupements européens ayant des activités proches des nôtres et participant à cette initiative. La signature d'ententes cadres avec ces regroupements est envisagée pour faciliter la mobilité des chercheurs et des étudiants et l'obtention de fonds de collaboration d'organismes tels l'Office franco-québécois pour la jeunesse, le Fonds France-Canada pour la Recherche, et autres programmes bilatéraux avec des pays de l'Union européenne. L'objectif du CREFSIP est de signer deux ententes cadres d'ici trois ans.



• Encourager le transfert des connaissances

Le CREFSIP encourage les chercheurs qui le souhaitent à participer à des activités de transfert technologique. Au moins sept chercheurs ont établi des partenariats de recherche avec des entreprises privées. Nous visons à doubler ce nombre et à mettre en place une stratégie efficace pour valoriser les applications découlant des travaux de recherche menés au CREFSIP. L'objectif à ce chapitre est d'organiser au moins deux activités de transfert technologique annuellement dès cette année. Le CREFSIP est déjà à mettre sur pied, avec le Centre québécois de valorisation des biotechnologies (CQVB), des activités de liaison auxquelles participeront des jeunes entreprises du secteur biotechnologique. Une première activité est prévue pour septembre 2002. De même, des montants seront attribués pour organiser des journées de présentation de nos activités de recherche aux sociétés québécoises qui soutiennent le démarrage d'entreprises technologiques (Innovatech, BioCapital, et T²C²), ainsi qu'aux organismes de promotion économique (SPEQM, Investissement Québec, GATIQ). Ces journées visent à faire connaître non seulement les travaux de recherche porteurs des membres du CREFSIP, mais aussi les expertises et les équipements scientifiques qu'offre le centre. Ainsi, des partenariats stratégiques découleront de ces journées et ils

favoriseront l'essor plus rapide d'entreprises biopharmaceutiques et biotechnologiques.

Le CREFSIP entend participer systématiquement aux activités de la nouvelle société de valorisation des applications de la recherche (SOVAR) de l'Université Laval et à différents événements comme BioContact (Québec), BioInnovation (Ottawa), Innovation (Toronto), dès l'automne 2002.

Positionnement stratégique à moyen terme

En incluant le personnel que nous prévoyons embaucher (4 professeurs-chercheurs, 2 professionnels, 4 techniciens) et l'augmentation visée du nombre d'étudiants (100) et de stagiaires postdoctoraux (20), le CREFSIP devrait regrouper plus de 150 personnes aux termes de son premier financement en 2007. L'amélioration des infrastructures et de l'environnement de recherche permettra au centre d'être reconnu au Canada et dans le monde comme leader en sciences des protéines. Le CREFSIP participera à au moins un grand réseau de recherche sur les protéines. D'autre part, les travaux novateurs auront conduit à des percées fondamentales importantes et à plusieurs transferts technologiques. Finalement, le CREFSIP sera reconnu comme un centre stratégique d'expertises pour les entreprises biotechnologiques et biopharmaceutiques.

Conclusion

Le CREFSIP est un jeune regroupement qui rassemble vingt chercheurs issus de trois facultés et de sept départements. Ceux-ci ont des expertises stratégiquement complémentaires et oeuvrent dans des domaines de recherche reliés aux protéines. Ce regroupement propose une approche novatrice, unique et trans-disciplinaire pour l'étude fondamentale de ces biomolécules clés que constituent les protéines. Depuis sa fondation, le CREFSIP n'a cessé de prendre de l'ampleur et est actuellement en plein essor. Ceci est dû à sa nouvelle approche de recherche et à la pertinence de l'étude des protéines dans le contexte scientifique actuel de l'ère post-génomique. Ce secteur de recherche est d'ailleurs clairement identifié comme prometteur par de nombreux gouvernements et est de grande importance pour l'industrie biotechnologique, biopharmaceutique et pharmaceutique, un secteur stratégique du développement économique du Québec. L'octroi au CREFSIP d'une subvention de 6 ans d'une valeur de 2M\$ au programme Regroupement Stratégique du FQRNT en 2002 constitue une reconnaissance éloquent de la qualité de ses structures, de ses membres et de leurs travaux, de la pertinence scientifique de sa programmation de recherche et de son approche novatrice mise en pratique.

Le CREFSIP entend bien continuer sur cette lancée et assurer le leadership scientifique en science des protéines au Québec et à travers le monde.

Normand Voyer, Ph. D., FCIC
Professeur titulaire
Directeur du CREFSIP

Québec, le 20 juillet 2002

Liste des annexes

1. Statuts du CREFSIP
2. Extraits des plans de développement
3. Curriculum vitae des membres réguliers
4. Tableaux

