

**Dr. Richard Desrosiers**

### **L'enzyme PIMT répare les protéines endommagées**

Le vieillissement, les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) et différents stress cellulaires sont des conditions qui favorisent l'émergence et l'accumulation des protéines endommagées au niveau des résidus aspartyls. Ces derniers perturbent la structure des protéines résultant en l'inactivation des protéines. La PIMT est une enzyme qui répare les résidus aspartyls anormaux des protéines endommagées. Ainsi, nous avons montré que des médicaments contre l'épilepsie (acide valproïque) et les désordres bipolaires (lithium et acide valproïque) augmentent l'expression et l'activité de la PIMT. Donc, la PIMT est une cible potentielle pour identifier les propriétés thérapeutiques de molécules naturelles ou de synthèse qui via leur capacité à stimuler l'expression et/ou l'activité de la PIMT peuvent réparer les protéines endommagées présentes dans divers états pathologiques et stress cellulaires.

### **Validation de la PIMT comme cible thérapeutique**

Pour démontrer que l'expression et/ou l'activité de la PIMT sont des cibles de l'action des médicaments et de molécules naturelles ou de synthèse, des stratégies de types ARN interférents (siRNA/shRNA) peuvent servir à valider le rôle de cette enzyme de réparation des protéines endommagées. Ainsi, nous avons montré que l'inhibition de la PIMT par siRNA favorise la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) démontant que cette enzyme agit comme une protéine antioxydante.

### **Identification des protéines anormales isomérisées dans les états pathologiques**

C'est l'accumulation des protéines isomérisées anormales lors du vieillissement, des maladies neurodégénératives et des stress cellulaires qui est dommageable pour les fonctions cellulaires. Cependant, très peu d'information est disponible sur l'identité des protéines isomérisées sur les résidus aspartyls *in vivo*. Donc, nous développons une stratégie de type protéomique pour identifier les protéines isomérisées anormales. Cette stratégie comprend a) la quantification totale des protéines isomérisées par essai de diffusion du méthanol radioactif, b) l'analyse des changements dans les profils de protéines isomérisées par fractionnement cellulaire et gels 2D (IEF/SDS), c) la localisation des protéines isomérisées par méthylation radioactive des résidus L-isoaspartyls « on blot » et d) l'identification de ces protéines réparées par spectrométrie de masse. Ces travaux permettront d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, les protéines isomérisées anormales, dans les maladies neurodégénératives et en réponse aux stress cellulaires.