

par **Sylvain Engilberge**

Institut de Biologie Structurale

Groupe Extremophiles et grands assemblages moléculaires

Nouveaux développements en biologie structurale basés sur des complexes de lanthanide

Thèse de Doctorat de l'Université de Grenoble

Depuis les premières structures de protéines déterminées dans les années 1950, la cristallographie aux rayons X s'est imposée comme une méthode de choix pour l'obtention de données structurales à l'échelle atomique. Malgré les progrès technologiques qui ont révolutionné cette méthode (sources synchrotron, détecteurs pixel, programmes informatiques performants), l'obtention d'une carte de densité électronique permettant de modéliser la structure d'une macromolécule demeure toujours limitée par deux goulots d'étranglement qui sont, l'obtention de cristaux de la macromolécule d'intérêt et la résolution du problème des phases inhérent à l'enregistrement des données de diffraction. Cette thèse présente un nouveau complexe de lanthanide appelé « crystallophore » (Tb-Xo4). Cette molécule a été développée en collaboration avec Olivier Maury et François Riobé du laboratoire de chimie Matériaux Fonctionnels et Photonique (ENS –Lyon). La conception de ce nouveau complexe est basée sur quinze années de développement dans le domaine de la biologie structurale. Cette thèse présente les effets uniques induits par de Tb-Xo4 sur la cristallisation et sur la détermination des structures de macromolécules biologiques. L'ajout de Tb-Xo4 au cours de la cristallisation permet d'induire un nombre important de conditions de cristallisation exploitables dont certaines sont propres à la présence du crystallophore. L'analyse des structures atomiques de différentes protéines co-cristallisées en présence de Tb-Xo4 a permis à la fois de mettre en avant le pouvoir phasant élevé de Tb-Xo4 mais également de décrire finement l'interaction supramoléculaire du complexe avec la surface des macromolécules. Ce travail a conduit à la mise en place de protocoles de cristallisation et de phasage des macromolécules biologique assistés par Tb-Xo4. Sur la base de la compréhension du mode d'interaction de ce nouveau composé, cette thèse aboutit à la proposition d'un modèle expliquant les propriétés uniques de ce nouveau complexe de lanthanide.