

Mercredi 31 octobre 2018

Premiers résultats pour le cryo-microscope électronique de l'ESRF

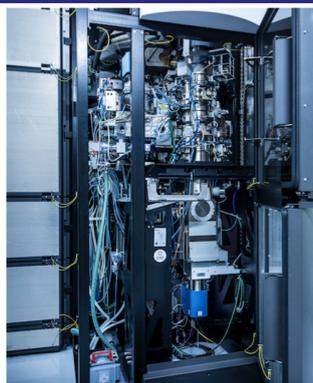
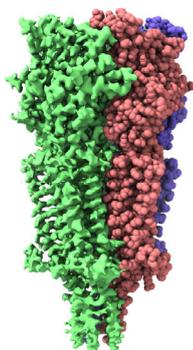
En novembre 2017, un cryo-microscope électronique Titan Krios (cryo-EM¹) était inauguré à l'ESRF, le synchrotron européen de Grenoble. Aujourd'hui, une première publication basée sur des données collectées sur cette plateforme de cryo-microscopie électronique est publiée dans *Nature*. Cette étude porte sur le comportement du récepteur 5-HT₃, un récepteur de la sérotonine essentiel pour la conception de nouveaux médicaments susceptibles de lutter contre la nausée et les vomissements, un des principaux effets secondaires des chimiothérapies et des radiothérapies.

« C'est une belle récompense : une première publication moins d'un an après l'inauguration. Nous espérons que beaucoup d'autres suivront, bientôt », souligne Isai Kandiah, scientifique à l'ESRF, en charge de la plateforme de cryo-microscopie électronique. *« Cela montre à quel point la technologie de cryo-microscopie électronique est à la pointe et révolutionne la biologie structurale »,* ajoute-t-elle. Grâce au Cryo-EM, les chercheurs peuvent maintenant geler les biomolécules et les observer dans leur mouvement, dans différentes conformations, à l'échelle atomique, y compris pour les protéines membranaires qui représentent un enjeu important dans le domaine médical. La technique de cryo-microscopie électronique permet ainsi aux chercheurs de produire des « clichés » instantanés révélant la dynamique des protéines lorsqu'elles interagissent avec d'autres molécules, des informations cruciales à la fois pour une compréhension de la chimie de la vie mais aussi pour le développement de médicaments plus efficaces.

Cette étude a été réalisée par une équipe internationale de l'Institut de biologie structurale (IBS - unité mixte de recherche CEA-CNRS et Université Grenoble Alpes), de l'Institut Pasteur, de l'Université de Lorraine, en collaboration avec l'Université de Copenhague au Danemark, l'Université de l'Illinois aux États-Unis et la société de biotechnologie Theranyx. Les scientifiques ont décrit le cycle d'activation du récepteur 5-HT₃, appartenant à la famille des récepteurs de la sérotonine. Ces récepteurs sont bien connus et participent à divers processus biologiques et neurologiques tels que l'anxiété, l'appétit, l'humeur, les nausées. Les récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont présents dans le cerveau, ainsi que dans le système nerveux entérique, qui contrôle la fonction digestive.

Ce récepteur est la cible principale des médicaments contre la nausée et les vomissements induits par les chimiothérapies ou les radiothérapies. En fait, les produits chimiques utilisés dans le traitement du cancer déclenchent une élévation de la signalisation de la sérotonine, ce qui à son tour provoque l'ouverture du canal ionique du récepteur 5-HT₃, engendrant des effets secondaires et sensations de nausées.

¹ Le programme d'utilisation scientifique de la plateforme de cryo-microscopie électronique de l'ESRF est mené conjointement avec le Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), l'Institut de biologie structurale (IBS) et l'Institut Laue-Langevin (ILL).



Gauche : Vue générale du récepteur 5-HT3, composé de 5 sous-unités. Crédit : Hugues Nury, IBS/CNRS/ESRF

Droite : ESRF cryo-microscope électronique Titan krios. Crédit : ESRF/Stef Candé

"Le récepteur a été largement étudié en raison de son importance, mais ce n'est que récemment que nous avons pu l'étudier à l'échelle atomique, notamment grâce à la technique de cryo-microscopie électronique", explique Hugues Nury, principal auteur de l'étude, scientifique CNRS à l'IBS.

Dans cette étude de *Nature*, les scientifiques ont réussi à décrire le récepteur 5-HT3 dans quatre conformations différentes. Les données de trois d'entre elles ont été obtenues au Center for Cellular Imaging and Nano Analytics en Suisse, tandis que la quatrième, qui a finalement permis une compréhension complète du mécanisme d'activation de la 5-HT3, a été obtenue à l'ESRF. Les données ainsi obtenues ouvrent de nouvelles perspectives pour la conception de médicaments anti nauséux plus efficaces pour le traitement des patients subissant un traitement contre le cancer.

« Ces résultats contribuent à améliorer notre connaissance du comportement des récepteurs 5-HT3. Ils fournissent une grille de lecture pour la myriade de mutations décrites dans la littérature : nous pouvons maintenant regarder où se trouvent ces mutations, quels sont les mouvements dans ces zones et pourquoi les mutations ont altéré la fonction du récepteur. Maintenant, nous pouvons également voir les sites où se fixent les médicaments avec un degré de détail sans précédent, ce qui pourrait aider à les améliorer », explique Hugues Nury.

Contacts Presse :

Contact scientifique pour la publication de *Nature*
Hugues Nury, hugues.nury@ibs.fr, +33 (0)4 57 42 85 93

Delphine CHENEVIER, Responsable de la Communication, ESRF
delphine.chenevier@esrf.fr, +33 (0)607161879

Bureau de Presse – CNRS
presse@cnrs.fr, +33 (0)1 44 96 51 51

A propos de l'ESRF :

L'ESRF, le synchrotron européen, est soutenu par 22 pays partenaires et est la plus intense des sources de lumière synchrotron. Fondé en 1988, l'ESRF fête cette année ses 30 ans, 30 ans d'excellence scientifique pour explorer les secrets de la matière. Chaque année, plus de 10 000 scientifiques du monde entier viennent à l'ESRF pour mener des expériences dans des domaines très variés, allant de la chimie et de la physique des matériaux, à l'archéologie et au patrimoine culturel, à la biologie et à la santé, aux sciences de la Terre et de l'environnement, en passant par les sciences de l'information et les nanotechnologies.

ESRF - Contact presse : Delphine Chenevier, delphine.chenevier@esrf.fr ou press@esrf.fr
+33 4 76 88 26 04 - <http://www.esrf.fr/> @esrfsynchrotron