

SOMMAIRE

ZOOMS SCIENTIFIQUES

- Remodelage du nucléoïde et variation de la dynamique de la protéine HU chez *Deinococcus radiodurans* en réponse au stress.....p. 2
- Comment l'hyperphosphorylation du domaine désordonné de la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2 inhibe la liaison à l'ARN.....p. 2
- Une affaire de famille : régulation en finesse de l'activation des cascades de kinases.....p. 2

PUBLICATIONS.....p. 3

CONTRATS OBTENUS COURANT 2024...p. 3-4

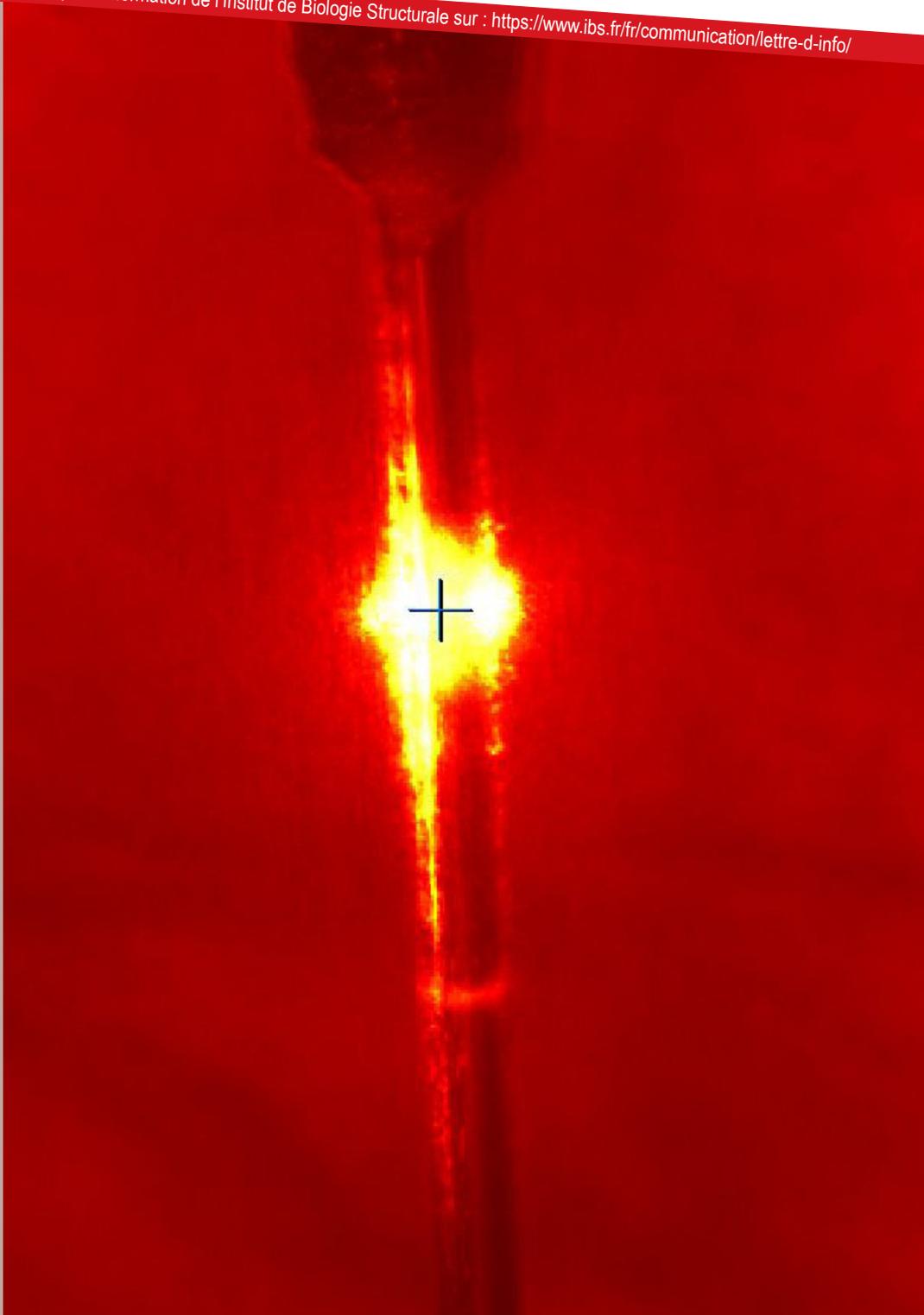
RENCONTRES SCIENTIFIQUES.....p. 4

SOUTENANCES.....p. 5

ANIMATION DES AXESp.5

DISTINCTIONS.....p. 5

FÊTE DE LA SCIENCE.....p. 5



Initiation de la photo-activité d'une protéine par laser visible sur un jet visqueux de microcristaux et collecte de données par cristallographie sérielle aux rayons-X au XFEL LCLS aux Etats Unis - © Giorgio Schiro (IBS/DYNAMOP)

Institut de Biologie Structurale
71 avenue des Martyrs, CS10090
F-38044 GRENOBLE Cedex 9
Tél. +33 (0)4 38 78 95 50- Fax +33 (0)4 38 78 54 94
www.ibs.fr



Directeur de la publication :

W. Weissenhorn

Comité de rédaction :

G. Audic, C. Breyton, O. Cavoret, JP. Colletier, S. Elsen, J. Kadlec, E. Neumann, A. Royant, P. Vauclare

Correspondants pour

P. Amara, M. Blackledge, A. Dessen, S. Elsen, F. Fieschi, F. Frachet, B. Franzetti, I. Gutsche, M. Jamin, H. Lortat-Jacob, C. Morlot, E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, P. Pognard, A. Royant, J.P. Simorre, N. Thielens, M. Weik, W. Weissenhorn

la rédaction des rubriques :

Contributeurs aux zooms :

M. Blackledge, M. Jensen, P. Vauclare

ZOOM SUR...

REMODELAGE DU NUCLEOÏDE ET VARIATION DE LA DYNAMIQUE DE LA PROTEINE HU CHEZ *DEINOCOCCUS RADIODURANS* EN RÉPONSE AU STRESS

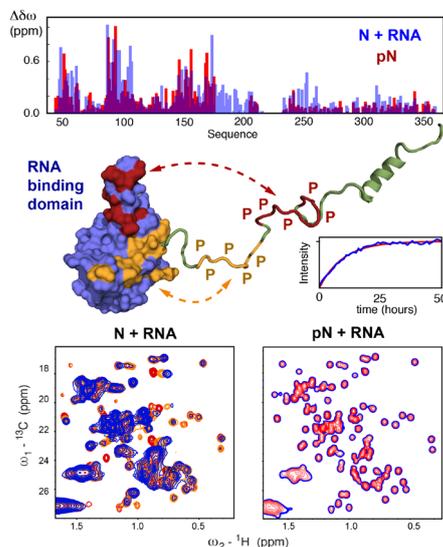
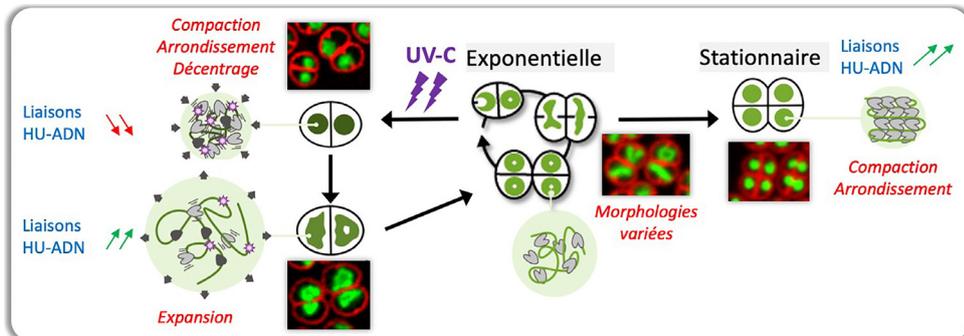
La réorganisation du nucléoïde est une stratégie commune de réponse au stress chez les bactéries afin de protéger leur patrimoine génétique. Ce processus est régulé par de petites protéines, les NAPs (Nucleoid-Associated Proteins), qui interagissent avec l'ADN et jouent un rôle clé dans l'organisation et la régulation du génome bactérien.

Par des approches de microscopie avancée, le groupe I2SR, en collaboration avec l'équipe de F. Confalonieri de l'I2BC,

a montré que chez la bactérie radiorésistante *Deinococcus radiodurans* l'exposition aux rayons UV-C ou l'entrée en phase stationnaire induit de profonds changements morphologiques et de volume du nucléoïde, ainsi que des modifications de la mobilité de la protéine HU, principale NAP de cette bactérie. Bien que ces deux stress provoquent une rapide compaction du nucléoïde, la diffusion de HU diminue en phase stationnaire alors qu'elle augmente suite aux UV-C, suggérant des réarrangements sous-jacents distincts.

De plus, l'exposition aux UV-C entraîne une réorganisation des nucléoïdes en trois étapes : une condensation rapide avec une augmentation de la diffusion de HU, suivie d'une décompaction plus lente pour restaurer la morphologie normale accompagnée d'un retour à la normale de la mobilité de HU, avant enfin la reprise de la division cellulaire. Ces observations illustrent la diversité des processus de remodelage des nucléoïdes et représentent une première étape vers la compréhension des mécanismes impliqués.

Stress-induced nucleoid remodeling in *Deinococcus radiodurans* is associated with major changes in Heat Unstable (HU) protein dynamics. Vauclaire P, Wulffélé J, Lacroix F, Servant P, Confalonieri F, Kleman JP, Bourgeois D, Timmins J. *Nucleic Acids Research* 2024; 52(11):6406-6423



COMMENT L'HYPERPHOSPHORYLATION DU DOMAINE DÉSORDONNÉ DE LA PROTÉINE DE LA NUCLÉOCAPSIDE DU SARS-COV-2 INHIBE LA LIAISON À L'ARN

La protéine de nucléocapside (N) du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) encapsule le génome viral et est essentielle à la réplication de cet important pathogène humain. La région centrale de la protéine est fortement désordonnée et est hyperphosphorylée dans les cellules infectées, une modification qui change la fonction de la protéine au cours du cycle viral. La protéine n'est pas phosphorylée dans la particule infectieuse (le virion).

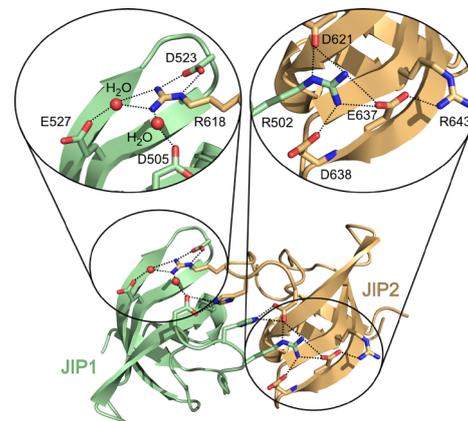
Les chercheurs du Groupe Flexibilité et Dynamique des Protéines par RMN de l'IBS ont étudié le changement de comportement conformationnel induit par l'hyperphosphorylation, qu'ils observent en temps réel, et à une résolution atomique, en utilisant la spectroscopie RMN. Ils révèlent que cette modification chimique entraîne l'inhibition et la libération de la liaison à l'ARN, suggérant un rôle dans le déballage de la particule virale lors de l'infection.

A specific phosphorylation-dependent conformational switch in SARS-CoV-2 nucleocapsid protein inhibits RNA binding. Botova M, Camacho-Zarco AR, Tognetti J, Bessa LM, Guseva S, Mikkola E, Salvi N, Maurin D, Herrmann T, Blackledge M. *Science Advances* 2024; 10(31):eaax2323.

UNE AFFAIRE DE FAMILLE : RÉGULATION EN FINESSE DE L'ACTIVATION DES CASCADES DE KINASES

Les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) sont des composants essentiels des réseaux eucaryotes de transduction du signal, coordonnant une réponse appropriée à différents stimuli extracellulaires. La voie de JNK (c-Jun N-terminal kinase) est l'une des trois voies MAPK identifiées et est impliquée dans la réponse à divers stress, l'apoptose, et plusieurs pathologies. Les protéines d'échafaudages JIP, composées de longues queues désordonnées et de domaines repliés, interviennent pour s'assurer de la spécificité de la signalisation en coordonnant l'assemblage simultané de plusieurs kinases de la voie de JNK.

Des chercheurs de l'IBS (groupe SIGNAL), de l'IAB (groupe d'Andrés Palencia) et de l'université de Massachusetts (groupe de Roger Davis) se sont associés pour comprendre comment l'hétérodimérisation de JIP1 et JIP2, dont la colocalisation a été mise en évidence *in cellulo* dans de précédentes études, était possible d'un point de vue structural. La résolution de la structure des homo- et hétéro-dimères par cristallographie aux rayons X a permis de montrer comment la nature a exploité les caractéristiques structurales des



deux interfaces pour permettre la formation d'un hétérodimère : échanges de ponts salins et intégration de résidus chargés dans l'interface de l'hétérodimère compensés par des liaisons H et des interactions électrostatiques supplémentaires. L'homodimérisation et hétérodimérisation sont caractéristiques de plusieurs protéines d'échafaudage des voies de signalisation, ce qui pourrait être un moyen d'assembler de larges complexes de signalisation de façon à fournir la réponse adéquate aux stimuli reçus.

Structural basis of homodimerization of the JNK scaffold protein JIP2 and its heterodimerization with JIP1. Mariño Pérez L, Ielasi FS, Lee A, Delaforge E, Juyoux P, Tengo M, Davis RJ, Palencia A, Jensen MR. *Structure* 2024; S0969-2126(24)00228-4.

PUBLICATIONS

Les dernières publications sont les suivantes :

Hereditary angioedema with normal C1 Inhibitor associated with Carboxypeptidase N deficiency. Vincent D, Parsopoulou F, Martin L, Gaboriaud C, Demongeot J, Loules G, Fischer S, Cichon S, Germentis AE, Ghannam, A., Drouet C. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global* 2024; 3(2):100223

Integrated Experimental and Theoretical Investigation of Copper Active Site Properties of a Lytic Polysaccharide Monooxygenase from *Serratia marcescens*. Munzone A, Pujol M, Tamhankar A, Joseph C, Mazurenko I, Réglie M, Jannuzzi SAV, Royant A, Sicoli G, DeBeer S, Orio M, Simaan AJ, Decroos C. *Inorganic Chemistry* 2024; 63:11063-11078.

Interaction Studies of Hexameric and Pentameric IgMs with Serum-Derived C1q and Recombinant C1q Mimetics. John MM, Hunjadi M, Hawlin V, Reiser J-B, Kunert R. *Life* 2024; 14(5):638.

Revisiting the interaction between complement lectin pathway protease MASP-2 and SARS-CoV-2 nucleoprotein. Bally I, Drumont G, Rossi V, Guseva S, Botova M, Reiser JB, Thépaut M, Dergan Dylon S, Dumestre-Pérard C, Gaboriaud C, Fieschi F, Blackledge M, Poignard P, Thielens NM. *Frontiers in Immunology* 2024; 15:1419165.

Rigid Cyclic Fluorinated Detergents: Fine-Tuning the Hydrophilic-Lipophilic Balance Controls Self-Assembling and Biochemical Properties. Soulié M, Deletraz A, Wehbie M, Mahler F, Chantemargue B, Bouchemal I, Le Roy A, Petit-Härtlein I, Fieschi F, Breyton C, Ebel C, Keller S, Durand G. *ACS Applied Materials & Interfaces Journal* 2024; 16(26):32971-32982.

Targeting a microbiota Wolbachian aminoacyl-tRNA synthetase to block its pathogenic host. Hoffmann G, Lukarska M, Clare RH, Masters EKG, Johnston KL, Ford L, Turner JD, Ward SA, Taylor MJ, Jensen MR, Palencia A. *Science Advances* 2024;10(28):eado1453.

Targeting the conserved active site of splicing machines with specific and selective small molecule modulators. Silvestri I, Manigrasso J, Andreani A, Brindani N, Mas C, Reiser JB, Vidossich P, Martino G, McCarthy AA, De Vivo M, Marcia M. *Nature Communications* 2024; 15(1):4980.

CONTRATS OBTENUS PAR L'IBS COURANT 2024

◇ ANR obtenues en 2024

CE11 - Caractérisation des structures et relations structure-fonctions des macromolécules biologiques

* PRC

- Projet CBC (Étude structure-fonction de l'export d'ARN médiée par le complexe de liaison à la coiffe nucléaire), coordinateur : J. Kadlec (IBS/EPIGEN) ;

- Projet CryptoTarget (Cibler la Poly-Adénosine Polymérase de *Cryptosporidium hominis* comme nouvelle approche thérapeutique pour traiter les maladies gastro-intestinales sévères), contact : M. Jensen (IBS/SIGNAL) ;

- Projet RSVlipo (Caractérisation structurale et fonctionnelle des nanodomains protéines-lipides de la plateforme d'assemblage du RSV), contact : I. Gutsche (IBS/MICA) ;

- Projet MAPEX (Analyse de l'expansion du peptidoglycane chez les bactéries à Gram positif par combinaison de la spectrométrie de masse et de la microscopie à haute résolution), contact : C. Morlot (IBS/PG) ;

* PRME

- Projet CryoQN (Nanoscopie quantitative à température cryogénique), coordinateur : D. Bourgeois (IBS/I2SR) ;

CE13 - Biologie cellulaire, biologie du développement et de l'évolution - PRC

- Projet NEUROMIP (Stabilisation des microtubules neuronaux par les protéines internes des microtubules (MIPs) : décryptage du rôle du motif universel Mn de liaison aux microtubules), contact : G. Schoehn (IBS/MEM) ;

CE15 - Immunologie, Infectiologie et Inflammation - PRC

- Projet Flu-vRNP-Escape (Bases génétiques et mécanistiques de l'échappement des virus influenza à des facteurs de restriction, interféron-induits, ciblant les ribonucléoprotéines virales), contact : T. Crépin (IBS/VRM) ;

CE29 - Chimie : analyse, théorie, modélisation - PRC

- Projet EnergyLandByNMR (Deciphering Complex Protein Energy Landscapes at Atomic Resolution with Novel AI-Enhanced and Advanced High-Pressure NMR Tools), contact : J. Boisbouvier (IBS/NMRLA).

◇ Autres financements

Contrat ANRS | Maladies Infectieuses Emergentes : Marjolaine Noirclerc (IBS/EPIGEN) a obtenu un financement auprès de l'ANRS-MIE CSS 11 «Recherches fondamentales sur le VIH-sida : du virus à l'hôte» pour une durée de 2 ans. Le projet REV-ANIMI, dont elle est coordinatrice, vise à étudier l'import nucléaire de la protéine Rev du VIH-1 par analyse structurale des interactions moléculaires avec les protéines de la cellule hôte.

Projets « amorçage à risque » : Cinq projets « amorçage à risque » issus de l'IRIG ont été retenus par le CEA, dont trois proviennent de l'IBS (durée 18 mois) :

- André Zapun (IBS/PG) : Marquage de structures subcellulaires nanométriques pour la cryo-microscopie électronique par photo-accumulation hyper-localisée d'agents contrastants ;
- Jacques-Philippe Colletier (IBS/DYNAMOP) : Conception basée sur l'intelligence artificielle de protéines thérapeutiques cristallines ;
- Pascal Fender (IBS/MEM) : Génération d'une technologie immunothérapeutique de rupture 'VLP' auto-embarquée.

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

ESONN 2024 - DU 25 AOÛT AU 07 SEPTEMBRE 2024 - GRENOBLE

Cette 21ème édition de l'école européenne de nanosciences et de nanotechnologies, organisée par l'UGA et Grenoble INP en partenariat avec le CNRS et le CEA, a permis à de jeunes scientifiques du monde entier de se former aux nanosciences et nanotechnologies appliquées à la physique, la chimie et la biologie. Informations sur www.esonn.fr

Plusieurs laboratoires de l'IBS sont impliqués dans l'organisation de travaux pratiques pour la session biologie, la moitié du programme de cette formation leur étant consacrée :

- Proteins and nanoparticle assemblies and interactions by AUC and SEC/MALS - by A. Le Roy (IBS/M&P) & C. Mas (IBS/VRM) ;
- Fluorescence Resonance Energy Transfer - Cell imaging analysis of protein interactions - par JP. Kleman, O. Glushonkov, J. Timmins & RL. Revel-Goyet (IBS/I2SR) ;
- Optical methods and biosensors for investigation of biomolecules and their interactions: SPR and BLI - par JB. Reiser (IBS/CAID) ;
- Cryo-Electron Microscopy: sample preparation and visualization using a Glacios and a Krios electron microscope both equipped with a direct electron detector - par G. Schoehn & E. Zarkadas (IBS/MEM).

JOURNÉES SCIENTIFIQUES DU CDP « ORIGINE DE LA VIE » - 04 ET 05 NOVEMBRE 2024 - CAMPUS DE SAINT-MARTIN-D'HÈRES

Les 4 et 5 novembre 2024 à l'amphithéâtre Kuntzmann sur le campus de Saint-Martin-d'Hères, se tiendront les prochaines journées scientifiques du CDP « Origine de la vie ». Cet événement, qui rassemble une centaine de personnes, est dédié à la présentation et au partage de nouveaux projets, travaux et résultats autour des thèmes de l'origine de la vie, de l'exobiologie et de la recherche de biosignatures extrasolaires. Les présentations se feront sous forme de communications orales ou de posters. La participation est gratuite mais obligatoire, et doit être effectuée avant le 7 octobre 2024 au plus tard : <https://forms.gle/WitqNFq6MS8dJEBh8>.

JOURNÉE DU CLUB CRYO-EM DE GRENOBLE - 08 NOVEMBRE 2024 - IBS

La 3ème rencontre du Club Cryo-EM de Grenoble, co-organisée par Felix Weis (IBS/MEM), Wojciech Galej (EMBL) et Eaazhisai Kandiah (ESRF), aura lieu le 08 novembre à partir de 14h avec pour orateur principal Helen Saibil (DR IGBMC Strasbourg). Ce symposium sera couplé avec l'inauguration du cryo-microscope Krios CM02.

JOURNÉE DES CLUBS INTERACTIONS HÔTE-PATHOGÈNES & DÉCOUVERTE DE MÉDICAMENTS DE GRENOBLE - 19 NOVEMBRE 2024, 9H30 À 17H - ESRF

Cette journée, organisée conjointement par les Clubs « Découverte de médicaments » et « Interactions hôte-pathogène » de Grenoble, est dédiée à la découverte de médicaments dans le domaine des maladies infectieuses. Plus de détails (orateurs, programme) sur les sites web des 2 clubs :

<https://hostpathogen.fr/> & <https://grenobledrugdiscovery.fr/>.

COLLOQUE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DES MICROSCOPIES JUNIOR - 26 AU 28 NOVEMBRE 2024 - IBS

La quatrième édition du colloque « SFμ Junior » organisé par la Société Française des Microscopies aura lieu du 26 au 28 novembre 2024 à l'IBS. Ce colloque, qui se déroulera sur 4 demi-journées, s'adresse principalement aux doctorants et post-doctorants qui auront la possibilité de présenter leurs travaux dans le cadre d'exposés oraux et de sessions posters. Cette manifestation réunira également des représentants du monde académique et du monde industriel, experts dans le domaine de la microscopie, qui interviendront pour partager leurs expériences et proposer des sessions de formation sous forme d'exposés sur des techniques particulières. Ce colloque a pour objet de permettre aux participants d'approfondir leurs connaissances dans le domaine de la microscopie mais également d'échanger avec des professionnels du domaine dans le cadre de tables rondes et de sessions d'exposition. L'inscription à ce colloque est gratuite pour les participants, plus de détails sur <https://sfmujunior.sciencesconf.org>.

ECOLE EUROPÉENNE HERCULES 2025 - DU 09 MARS AU 12 AVRIL 2025 - GRENOBLE

Coordonnée par l'UGA, l'école européenne HERCULES accueille de nombreux jeunes chercheurs internationaux (doctorants, postdoctorants) mais aussi des chercheurs confirmés utilisant les neutrons et le rayonnement synchrotron pour des applications en biologie, en chimie, en physique, en matière condensée dure et molle. D'une durée d'un mois, cette école comprend des conférences, des travaux pratiques et des tutorats à Grenoble, ainsi que des visites de grandes installations (les participants passeront une semaine dans une grande installation européenne) et une session posters.

L'école comprend une partie commune et deux sessions parallèles : Session A - Physique et chimie de la matière condensée & Session B - Structure biomoléculaire et dynamique. Giorgio Schiro (IBS/DYNAMOP) est co-directeur de l'école et responsable de la section biologie et plusieurs scientifiques de l'IBS (A. Ballandras-Colas, M. Blackledge, D. Bourgeois, E. De Zitter, G. Schiro, M. Spano, M. Weik, G. Zaccari) interviendront lors de la session B de l'édition 2025 à Grenoble, dont les inscriptions sont en cours jusqu'au 06 octobre 2024.

Plus d'informations sur : <https://hercules-school.eu/>.

SOUTENANCES DE THÈSE

- **Lundi 09 septembre à 14h, soutenance de thèse de Massilia Abbas (IBS/M&P)**, intitulée « Investigation of LPS recognition by immunity C-type lectin receptors in a cell-surface mimicking environment » ;
- **Lundi 23 septembre à 14h, soutenance de thèse de Marie Lorvellec (IBS/CAID et CBM/ProMIT)**, intitulée « Dialogue entre le complément C1 et l'alarmine HMGB1 dans l'inflammation » ;
- **Jeudi 26 septembre à 14h, soutenance de thèse de Ronald Rios-Santacruz (IBS/DYNAMOP)**, intitulée « Time-resolved X-ray crystallography of the vitamin B12-dependent CarH photoreceptor » ;
- **Mardi 15 octobre à 14h, soutenance de thèse de Hassan Dawi (IBS/EPIGEN)**, intitulée « Developing a novel antifungal strategy against a deadly emerging fungal superbug » ;
- **Vendredi 18 octobre à 14h, soutenance de thèse de Quentin Durieux (IBS/MEM)**, intitulée « Analyse structurale et fonctionnelle de la réplication et de la transcription des *Bunyavirus* » ;
- **Mercredi 23 octobre à 14h, soutenance de thèse de Perrine Rochas (IBS/M&P)**, intitulée « Développement d'une thérapie à base de protéoliposomes pour lutter contre les infections pulmonaires aiguës - Application à la maladie Granulomatose Septique Chronique » ;
- **Jeudi 24 octobre à 14h, soutenance de thèse de Lorenzo Gaifas (IBS/MICA)**, intitulée « Tools and methods for interactive visualization and analysis of superstructural biological assemblies by cryo-ET: a *Deinococcus radiodurans* case study » ;
- **Vendredi 25 octobre à 14h, soutenance de thèse de Aimé-Patrick Berwa (IBS/PB&RC)**, intitulée « Genome-wide identification of plasma resistance mechanisms in *Klebsiella pneumoniae*: Paving the way for the development of monoclonal antibodies against resistant bacteria » ;
- **Mardi 12 novembre 14h30, Salle 205 du CEA-G, soutenance de thèse d'Andrea Pinto (IBS/CAID)**, intitulée « Molecular and structural investigations of the complement C1 complex interactions with IgMs » ;
- **Mercredi 20 novembre 14h, soutenance de thèse de Mohammad Rida Hayek (IBS/I2SR)**, intitulée « Deciphering the crosstalk between the base excision and nucleotide excision repair pathways in *D. radiodurans* » ;
- **Vendredi 29 novembre 14h, soutenance de thèse de Florian Chenavier (IBS/MEM & VRM)**, intitulée « Dynamique d'assemblage de la nucléocapside du virus de la grippe ».

ANIMATION DES AXES

Au programme des séminaires d'axes cet automne :

- Séminaire Faits Marquants le 09/09 présenté par Arijit Maity & Jip Wulfelé (IBS/I2SR) ;
- Séminaire Faits Marquants le 07/10 présenté par P. Vauclare & Jip Wulfelé (IBS/I2SR) et M. Cherrier (IBS/METALLO) ;
- Séminaire Chef de groupe le 14/10 présenté par B. Brutscher (IBS/NMR) ;

- Séminaire Faits Marquants le 04/11 présenté par G. Audic (IBS/MEMBRANE) et A. Dessen (IBS/PATBAC) ;
- Séminaire Chef de groupe le 25/11 présenté par M. Weik (IBS/DYNAMOP) ;
- Séminaire Faits Marquants le 02/12 ;
- Séminaire Chef de groupe le 16/12.

FÊTE DE LA SCIENCE

La prochaine Fête de la science aura lieu du 04 au 14 octobre 2024 et, comme chaque année, les scientifiques de l'IBS ont préparé des actions en direction des scolaires : ateliers à l'IBS pour lycéens et présentation des métiers de la Recherche en ligne pour les lycées éloignés, ateliers ludiques et pédagogiques dans les classes de CM2.

Que vous soyez chercheurs, ingénieurs ou techniciens, partagez la science et suscitez des vocations en intégrant les équipes de volontaires ! A noter : les doctorants peuvent bénéficier de crédits dans leur programme de formation doctorale. Plus d'informations auprès d'Odile Cavoret.

Si vous souhaitez transmettre l'information aux enseignants de vos enfants (il reste des créneaux libres pour l'opération à destination des collégiens), consulter les détails sur :

<https://www.ibs.fr/seminaires-et-evenements/fete-de-la-science/>.

A noter également que les inscriptions sont ouvertes pour la conférence à trois voix « Comprendre les microbes pour mieux se soigner » à destination du grand public. Elle sera donnée par C. Breyton (IBS/M&P), A. Dessen (IBS/PATBAC) et M. Jamin (IBS/VRM) le 12 octobre à 14h à la Délégation Alpes du CNRS (<https://inscription.alpes.cnrs.fr>).

DISTINCTIONS



La plateforme internationale ScholarGPS, basée en Californie USA, et spécialisée dans l'analyse et le classement des chercheurs et institutions à travers le monde, vient de placer Juan Fontecilla-Camps, du groupe Métalloprotéines de l'IBS, parmi le 0,05 % des chercheurs les plus influents à l'échelle mondiale dans la catégorie « Site Actif/Chimie ». Juan Fontecilla-Camps apparaît en effet à la 12ème place dans le classement

mondial « Highly Ranked Scholars™ » 2022, établi par ScholarGPS dans cette catégorie. Pour cette reconnaissance, les données du classement ont été compilées sur l'ensemble de sa carrière.

Cette reconnaissance prestigieuse vient récompenser un bilan de 254 publications et 19968 citations qui souligne une contribution remarquable à l'étude des rapports structure/fonction des métalloprotéines !