



## Découverte : La science neutronique permet de révéler le secret du fonctionnement des protéines antigél des poissons de l'Arctique

**Des neutroniciens ont découvert pour la première fois comment les protéines « antigél » dans le sang des poissons de l'Arctique agissaient pour leur permettre de rester en vie à des températures négatives. Les résultats pourraient se révéler bénéfiques dans des domaines aussi divers que la cryogénie, l'industrie alimentaire et l'agriculture.**

Les protéines biologiques antigél (PAG) sont des protéines aux propriétés inhabituelles à plusieurs égards. Elles mettent les organismes à l'abri des effets mortels du gel en se liant aux germes des cristaux de glace dès qu'ils commencent à se former, empêchant ainsi la croissance de ces cristaux. Cependant, les PAG ne doivent pas se lier à de l'eau liquide ou l'organisme

se déshydraterait et mourrait. De nouvelles recherches utilisant les neutrons ont fourni les premières données expérimentales qui montrent comment les PAG de type-III, que l'on trouve dans le sang des poissons de l'Arctique, reconnaissent les germes des cristaux de glace. L'expérience réalisée a montré que des régions hydrophobes inhabituelles à la surface de la protéine s'intégraient dans des « trous » de la structure du germe du cristal de glace.

« Les PAG sont des protéines inhabituelles qui font un travail difficile. Nous voulions comprendre comment elles pouvaient travailler dans un environnement aqueux comme le sang mais n'interagir avec les molécules d'H<sub>2</sub>O que lorsque celles-ci commencent à geler. La

diffusion neutronique nous a fourni des informations essentielles sur le processus. Nous avons découvert que la clé se trouvait dans la manière dont la structure des PAG se différencie des protéines typiques et comment la structure de la glace se compare à celle de l'eau liquide », déclare Matthew Blakele, un scientifique instrumental de l'Institut Laue Langevin.

Les protéines biologiques ont habituellement des acides aminés hydrophobes dans le noyau (à l'écart des molécules d'eau dans le solvant) et des acides aminés hydrophobes à la surface. De manière inhabituelle, les PAG ont de nombreux acides aminés hydrophobes à la surface. Ils forment une partie de la surface de liaison spéciale qui ne se fixe qu'au germe de

glace, c'est-à-dire à de l'H<sub>2</sub>O solide mais pas à l'H<sub>2</sub>O liquide. Il existe un certain nombre de théories sur la manière dont cela fonctionne mais, jusqu'à présent, aucune observation expérimentale du mécanisme moléculaire n'avait pu être faite étant donné que l'hydrogène est presque « invisible » pour la plupart des techniques d'imagerie.

« Les neutrons « voient » très bien l'hydrogène, la diffusion neutronique était donc l'unique moyen qui nous permettait de localiser les positions des molécules d'H<sub>2</sub>O à la surface de liaison de la protéine. Nous avons identifié un cluster tétraédrique des eaux « de type glace » à la surface de liaison. Ce cluster reproduit l'arrangement des molécules d'eau dans la glace, nous avons donc reproduit ces positions comme point de départ pour former le reste du cristal de glace et modéliser l'interaction glace/PAG », déclare Alberto Podjarny, de l'IGBMC de Strasbourg<sup>1</sup>, qui a mené la recherche neutronique.

« Le modèle de glace est composé de six anneaux de quatre molécules d'H<sub>2</sub>O, qui laissent un espace, ou trou, dans le centre. Les régions hydrophobes des PAG de type-III s'intègrent dans ces trous et se lient à la surface de la glace. Ces « trous » sont ce qui distingue la structure des germes des cristaux de glace et explique comment les PAG peuvent être présents dans un solvant sans s'attacher aux molécules d'eau avant qu'elles ne commencent à geler », déclare Eduardo Howard de l'IFLYSIB (Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos) de Argentine<sup>2</sup>. « Cette connaissance a des implications importantes pour les applications biomédicales comme la cryochirurgie et la préservation des tissus ».

Il existe différentes applications commerciales pour les protéines antigél, par exemple dans les domaines suivants :

- Médecine – amélioration de la cryochirurgie ; meilleure préservation des tissus pour les transplantations ou les transfusions
- Industrie/production alimentaire – prolongation du temps de conservation des aliments congelés (Unilever utilise les PAG pour améliorer la consistance et le stockage de la crème glacée.)
- Agri/Aquaculture – Augmentation de la tolérance au gel des plantes de culture ; amélioration de la production de poissons d'élevage ; prolongation de la saison des récoltes dans les climats plus froids.

Maintenant que le mécanisme de reconnaissance est compris, la prochaine étape consiste à rechercher comment la PAG empêche le germe des cristaux de glace de croître en cristaux.

**NB :**

Les PAG de type-III se trouvent en forte concentration dans le sang des poissons de l'Arctique : la température de l'eau de mer environnante est d'environ -1°C (l'eau salée gèle à environ -1,5°C). Le sang des poissons est moins salé avec une température de congélation d'environ -0,5°C. Pour ne pas geler et



Visitez le site  
[www.density.com](http://www.density.com)  
et gagnez une chanson !

### Souriez !

### C'est une journée LiquiPhysics™ !

Grâce à LiquiPhysics™, réalisez vos mesures de densité et d'indice de réfraction en un clic !

- **Simplicité d'utilisation** : programme unique de sélection produit/méthodes par code-barres
- **Sécurité** : intégration LIMS/SAP aisée grâce au logiciel LabX™
- **Efficacité et modularité** : densité, indice de réfraction, couleur et pH en un seul clic

Mettler-Toledo SAS  
18/20 avenue de la Pépinière,  
78222 Viroflay Cedex

Tél : **N° Indigo 0 820 22 90 92**  
0,09 € TTC / MN

[www.mt.com/liquiphysics](http://www.mt.com/liquiphysics)

**METTLER TOLEDO**



mourir, le poisson doit éviter que des cristaux de glace ne se forment dans son sang.

#### A propos de L'Institut Laue-Langevin

L'ILL est un centre de recherche international situé à Grenoble, France. Il est le leader en science et technologies neutroniques depuis près de 40 ans, les premières expériences ayant été réalisées en 1972. L'ILL exploite l'une des sources de neutrons les plus puissantes au monde, qui alimente un parc de 40 instruments de pointe qui sont constamment modernisés. Chaque année, 1 200 chercheurs de plus de 40 pays viennent à l'ILL pour faire des recherches en physique de l'état condensée, chimie (verte), biologie, physique nucléaire et science des matériaux.

1 L' **IGBMC** – L'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire est l'un des tout premiers centres de recherche européens en biomédecine. L'IGBMC est une entreprise commune du CNRS, de l'INSERM, et de l'Université de Strasbourg.

2 L' **IFLYSIB** – L'Instituto de Física de Líquidos y Sistemas Biológicos (l'Institut de Physique des Fluides et des Systèmes Biologiques) étudie la structure, la fonction et les propriétés de l'eau et les phénomènes de transport dans les systèmes biologiques, les relations structure-fonction dans les biomolécules.

En savoir plus : [www.ill.eu](http://www.ill.eu)

## CRESCENDO, un projet européen coordonné par le CNRS. Quand génomique et bioinformatique font avancer l'étude des récepteurs nucléaires

Créé en mars 2006 et coordonné par Barbara DEMENEIX, professeur du Muséum national d'Histoire naturelle et directrice du laboratoire « Evolution des régulations endocriniennes » (UMR 7221 MNHN/CNRS), le projet CRESCENDO - Consortium for Research into Nuclear Receptors in Development and Aging - touche aujourd'hui à sa fin.

Le consortium réunit 22 laboratoires - issus de 7 états membres de l'Union européenne et de 3 pays associés -, 2 PME et le laboratoire pharmaceutique Servier. Soutenu par l'Union Européenne et par le CNRS, il a bénéficié d'un soutien financier de 10 millions d'euros sur cinq ans. Après cinq ans de travail collaboratif, CRESCENDO a permis d'identifier des réseaux de gènes, et de comprendre les mécanismes qui permettent à certains récepteurs nucléaires d'être essentiels au contrôle d'une cellule. L'ensemble des acteurs, soit près de 100 scientifiques, s'est donné rendez-vous au Muséum les 14 et 15 avril derniers, pour une réunion finale...

#### Les objectifs de CRESCENDO

Véritable aventure scientifique européenne, CRESCENDO reposait sur l'exploitation des nouvelles opportunités offertes par les avancées en génomique et en bioinformatique. Objectif visé ? Accroître la compréhension des mécanismes fondamentaux d'action des récepteurs nucléaires et leur traduction en régulation physiologique des processus du développement et du vieillissement.

Les récepteurs nucléaires sont en effet des protéines actives dans le noyau des cellules qui, pour un grand nombre, transmettent à celles-ci des signaux hormonaux spécifiques conduisant à la modulation de l'expression de gènes cibles. Ils jouent un rôle majeur dans les phénomènes de développement et de vieillissement, tels que la croissance, la reproduction ou le métabolisme.

#### Le têtard, un modèle complexe *in vivo*

Pour répondre à ces questions, les scientifiques ont utilisé plusieurs modèles : soit des cellules, telles des lignées tumorales, soit des modèles *in vivo* complexes comme le têtard d'une grenouille. La métamorphose des amphibiens s'avère être une étape du développement très prononcée, présentant des parallèles chez tous les vertébrés, et en particulier dans la période périnatale chez les êtres humains. L'amphibien passe du milieu aquatique au milieu aérien, comme l'être humain en naissant. Il constitue donc un excellent modèle, basé sur une bonne connaissance scientifique du signal endocrinien et des récepteurs nucléaires qui le gèrent. « Il s'agissait, en partant d'un tissu vivant, de voir comment un signal endocrinien tel que l'hormone thyroïdienne, transmet des informations multiples, indiquant à une partie du têtard de se transformer d'une façon et à une autre de faire autre chose », explique Barbara DEMENEIX.

#### La réussite de CRESCENDO

Le projet CRESCENDO a permis de réaliser de belles avancées scientifiques dans le domaine de la recherche sur les récepteurs nucléaires. Le défi a en effet été relevé au-delà de toute espérance et les résultats se sont concrétisés en fin de projet, raison pour laquelle un délai supplémentaire de six mois a été sollicité.

CRESCENDO aura ainsi permis de faire progresser les connaissances des scientifiques en matière de biologie moléculaire, de génétique et même d'informatique, et de comprendre un certain nombre de phénomènes naturels liés à la métamorphose des organismes au cours de leur développement, de la naissance à la mort. Cette aventure européenne montre que la recherche fondamentale menée à travers de grandes collaborations est particulièrement productive.

« Non seulement nous avons répondu - même si c'est parfois seulement partiellement - aux questions que nous nous posions, mais nous avons également ouvert plusieurs nouvelles pistes de recherche », conclut Barbara DEMENEIX.

#### Après CRESCENDO ?

« Il y aura deux suites collaboratives à CRESCENDO, toutes deux liées à un autre projet européen - Lifespan - mené en parallèle et avec lequel nous avons eu beaucoup d'interactions fructueuses ces dernières années », commente Barbara DEMENEIX. « Nous avons donc décidé de répondre ensemble à d'autres appels à projet récemment lancés par l'Europe ».

Lifespan et CRESCENDO se sont ainsi réorganisés en deux projets : Ideal et Switchbox. « Ideal » s'intéressera à certains problèmes identifiés au cours du développement et à la régulation génique, tandis que « Switchbox » s'interrogera sur les raisons expliquant que certains d'entre nous parviennent à maintenir une homéostasie physiologique et mentale pendant le vieillissement.

Les scientifiques français dans le domaine des Récepteurs Nucléaires se sont aussi réunis le 22 avril, au Muséum, tout juste une semaine après la réunion finale de CRESCENDO. L'aventure se poursuit...

SD

#### Contact :

Barbara DEMENEIX, coordinatrice du projet CRESCENDO et directrice du laboratoire « Evolution des Régulations Endocriniennes »  
[demeneix@mnhn.fr](mailto:demeneix@mnhn.fr)  
[www.mnhn.fr](http://www.mnhn.fr)



## Votre Partenaire en Chromatographie



#### De la seringue aux colonnes

Des seringues de haute précision adaptées à votre utilisation

Des colonnes polymères HPLC longue durée, stables en température pour applications variées

Une longue expérience en transfert de liquides et préparation d'échantillons

Pour plus d'informations rejoignez-nous sur : [www.hamiltoncompany.com/HPLC](http://www.hamiltoncompany.com/HPLC)

**HAMILTON**

HAMILTON Bonaduz AG  
CH-7402 Bonaduz • Suisse  
[contact@hamilton.ch](mailto:contact@hamilton.ch)  
[www.hamiltoncompany.com](http://www.hamiltoncompany.com)