

Programme Impulscience : que deviennent les recherches de Malene Jensen et Rebekka Wild ?

Soutenues par le programme Impulscience de la Fondation Bettencourt Schueller en 2022 et 2023, Malene Jensen et Rebekka Wild, respectivement directrice de recherche et chargée de recherche à l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble, dressent aujourd'hui le bilan des travaux et avancées scientifiques issus de cet accompagnement.

Le parcours des lauréates

Malene Jensen débute son parcours académique à l'Université de Copenhague, où elle suit un double cursus en chimie et mathématiques, avant d'y réaliser un doctorat. Ses travaux portent sur la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) appliquée aux protéines, avec le développement de nouvelles approches utilisant des sondes paramagnétiques

pour déterminer leur structure. Attirée par l'étude des protéines intrinsèquement désordonnées, elle rejoint ensuite l'Institut de Biologie Structurale (IBS) à Grenoble pour un post-doctorat. Recrutée au CNRS en 2010, elle poursuit depuis ses recherches sur les protéines désordonnées impliquées dans les mécanismes de signalisation cellulaire. En 2022, ses travaux sont récompensés par l'obtention du financement Impulscience de la Fondation Bettencourt Schueller.

De son côté, Rebekka Wild suit une formation en biochimie à l'Université de Tübingen, en Allemagne, avant de se spécialiser en biologie structurale lors de son doctorat. Sa thèse est consacrée aux mécanismes de signalisation et de détection du phosphate, étudiés par cristallographie chez les levures et les plantes. Elle poursuit ensuite sa carrière à l'ETH Zurich, où son post-doctorat l'amène à se tourner vers la glycobiologie et à se former aux techniques de microscopie électronique. Recrutée au CNRS au sein de l'IBS, elle obtient en 2021 un financement ATIP-Avenir lui permettant de créer sa propre équipe de recherche. Celle-ci s'intéresse à la biosynthèse des glycosaminoglycanes, de longues chaînes

de sucres jouant un rôle essentiel dans de nombreux processus biologiques. Ces travaux lui valent d'être lauréate du programme Impulscience en 2023.

Au cœur des mécanismes du vivant

Si leurs thématiques de recherche diffèrent, les deux chercheuses partagent une même ambition : mieux comprendre les mécanismes fondamentaux du vivant.

→ Comprendre la spécificité des voies de signalisation cellulaire

Les travaux de Malene Jensen visent à mieux comprendre la manière dont les cellules perçoivent et interprètent les signaux de leur environnement. Lorsqu'une cellule est soumise à un stress ou à une stimulation, une cascade de signalisation se met en place. Des enzymes, appelées kinases, activent successivement d'autres kinases pour déclencher une réponse adaptée. L'un des enjeux majeurs est alors de comprendre comment ces enzymes parviennent à identifier les bons partenaires, au sein d'un environnement cellulaire contenant des millions de protéines différentes.

Pour assurer cette spécificité, des protéines dites « d'échafaudage » jouent un rôle central. Elles rassemblent plusieurs enzymes au sein de complexes moléculaires, favorisant

une activation ciblée tout en limitant les interférences entre différentes voies de signalisation. Ces protéines présentent souvent de vastes régions intrinsèquement désordonnées, dont la grande flexibilité est essentielle à leur fonction.

→ Décrypter les mécanismes de biosynthèse des glycosaminoglycanes

Les recherches menées par Rebekka Wild portent sur les mécanismes moléculaires à l'origine de la biosynthèse des glycosaminoglycanes. Présentes à la surface des cellules et dans la matrice extracellulaire, ces molécules jouent un rôle majeur dans la signalisation cellulaire, la communication entre cellules, la prolifération et le développement des tissus.

L'équipe s'intéresse plus particulièrement aux premières étapes de leur synthèse pour comprendre comment les enzymes construisent le squelette polymérique de ces chaînes de sucres, et déterminer comment la cellule choisit le type de glycosaminoglycane qui sera finalement associé à une protéine.

Les premières retombées du programme Impulscience

Grâce au soutien du programme Impulscience, Malene Jensen et Rebekka Wild ont pu ►►►

accélérer leurs travaux, acquérir de nouvelles données et franchir des étapes décisives dans la compréhension de processus biologiques complexes.

→ Une meilleure compréhension des protéines d'échafaudage

Depuis l'obtention du financement Impulscience en 2022, l'équipe de Malene Jensen a réalisé plusieurs avancées majeures dans la compréhension des protéines d'échafaudage, des acteurs clés de la signalisation cellulaire.

Parmi les résultats majeurs figure la caractérisation à résolution atomique de la protéine JIP1, dont une région intrinsèquement désordonnée s'étend sur près de 450 acides aminés. Grâce à la RMN, l'équipe a pu cartographier avec précision les différents sites d'interaction présents dans cette région désordonnée. Elle a notamment mis en évidence la liaison d'une kinase spécifique à l'un de ces sites.

Les travaux ont également montré que les protéines d'échafaudage s'associent sous forme de dimères, et que leur assemblage avec diverses kinases est fortement dépendant de leur état de phosphorylation. En s'appuyant sur la RMN en temps réel, l'équipe a identifié treize sites de phosphorylation sur une même protéine et analysé la vitesse à laquelle chacun d'eux est modifié. Ces résultats apportent un éclairage inédit sur les mécanismes qui régulent les interactions protéiques et la transmission des signaux cellulaires.

À plus long terme, ces avancées pourraient ouvrir la voie aux développements de nouvelles stratégies thérapeutiques, ciblant de manière sélective certaines interactions protéiques impliquées dans les dérégulations de la signalisation cellulaire.

→ Une avancée majeure dans la biosynthèse des glycosaminoglycanes

Depuis l'obtention du financement Impulscience en 2023, l'équipe de Rebekka Wild a franchi plusieurs étapes importantes dans la compréhension des mécanismes de biosynthèse des glycosaminoglycanes. Elle est notamment parvenue à caractériser le processus de polymérisation des chaînes de chondroïtine sulfate, une étape essentielle de leur formation au sein de la cellule.

Ces travaux ont conduit à l'identification de quatre complexes protéiques hétérodimériques distincts impliqués dans cette étape. Produits de façon recombinante et purifiés, ces complexes ont ensuite été caractérisés expérimentalement, démontrant leur capacité à catalyser l'élongation des chaînes de sucres *in vitro*.

L'équipe a également obtenu, grâce à la microscopie électronique, la structure tridimensionnelle à haute résolution de l'un de ces complexes.

Cette avancée a permis de révéler son organisation moléculaire, ainsi que la localisation précise de ses sites catalytiques. Des expériences de mutagenèse ont ensuite permis d'attribuer des fonctions spécifiques à chacun de ces sites au sein d'une enzyme bifonctionnelle.

Les résultats ont par ailleurs mis en évidence une répartition inattendue des rôles entre les deux partenaires du complexe : une seule protéine porte l'activité enzymatique, tandis que l'autre agit comme une protéine d'échafaudage, ou chaperonne, indispensable à la stabilité, à l'assemblage et au bon fonctionnement de l'ensemble.

Ces découvertes apportent ainsi un éclairage inédit sur les mécanismes qui gouvernent la synthèse des glycosaminoglycanes et constituent une étape importante vers une meilleure compréhension du rôle de ces molécules essentielles dans le fonctionnement cellulaire.

La force d'une communauté scientifique

Au-delà de son soutien financier, Impulscience fait émerger un véritable collectif scientifique. Le programme réunit aujourd'hui 28 lauréats et lauréates, avec l'intégration de 7 nouveaux talents chaque année, et encourage activement les échanges grâce à l'organisation régulière de séminaires et de journées scientifiques.

Sa richesse disciplinaire constitue l'un de ses atouts majeurs. Elle stimule la confrontation des approches, élargit les perspectives et favorise l'émergence de collaborations interdisciplinaires. Impulscience s'affirme ainsi comme un véritable catalyseur d'idées et d'innovations collectives.

Pour en savoir plus :

Programme Impulscience

Malene Jensen : malene.jensen@ibs.fr
Rebekka Wild : rebekka.wild@ibs.fr
urlr.me/uRsQbr

J.S. Lopes

© La Gazette du Laboratoire



Groupe de recherche de Rebekka Wild - © Margaux Molinas

°LAUDA

56,82

LAUDA

Universa

LA TOUTE NOUVELLE DIMENSION
DE CONTRÔLE DE TEMPÉRATURE

MODULAIRE, PRÊTS POUR L'IA, ÉCO-RESPONSABLES, HAUTES PERFORMANCES

LAUDA Universa propose des thermostats à bain et à circulation pour des températures de -90 à 300 °C – de la version d'entrée de gamme Universa ECO en passant par le modèle polyvalent Universa PRO jusqu'au puissant Universa MAX. Tous les appareils disposent du Wi-Fi, d'Ethernet et d'USB, utilisent des réfrigérants naturels, sont certifiés NRTL et équipés de compresseurs à vitesse variable. La mise en réseau compatible cloud garantit une efficacité maximale avec une empreinte écologique minimale.

www.lauda.de/fr

°FAHRENHEIT. °CELSIUS. °LAUDA.