



Inserm



Communiqué de presse régional

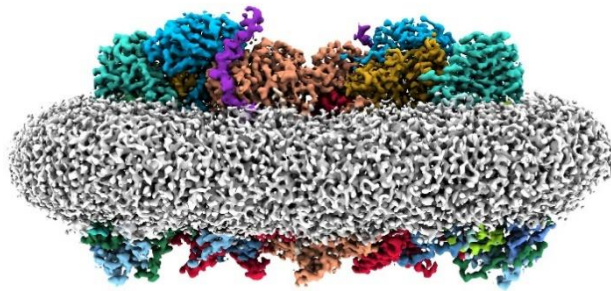
Strasbourg le 9 février 2022

La machinerie protéique de la respiration devient visible

Des chercheurs fournissent une analyse par microscopie électronique à haute résolution de la machinerie moléculaire au sein de la chaîne respiratoire.

Grâce à l'expertise de scientifiques français regroupés autour de la plateforme de biologie structurale intégrée, hébergée au Centre de biologie intégrative (CBI) à Illkirch, des chercheurs de Fribourg-en-Brisgau (Allemagne) ont publié une étude dans la revue *Nature Communications*, qui fournit une analyse par cryo-microscopie électronique à haute résolution d'une protéine membranaire clef qui constitue une des machines moléculaires de la chaîne respiratoire.

Ces connaissances sur le fonctionnement des molécules de la chaîne respiratoire observées sur les bactéries *Actinobacteria* sont transférables à de nombreux organismes et peuvent aider à développer de nouveaux agents actifs contre des bactéries apparentées - comme les agents pathogènes de la diphtérie et de la tuberculose.



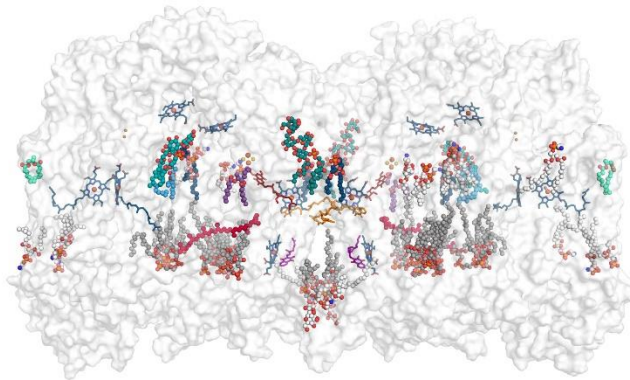
Visualisation du supercomplexe cytochrome bcc-aa3 par cryo-microscopie électronique, elle permet une compréhension détaillée de la structure moléculaire et de la fonction des enzymes respiratoires. Image : Wei-Chun Kao/CIBSS/Université de Freiburg

L'oxygène et le sucre sont la base de la vie des animaux, des plantes, des champignons et de nombreuses bactéries. Le processus métabolique appelé respiration permet de transformer les aliments en énergie pour les cellules. Carola Hunte, biochimiste, et son équipe du Pôle d'excellence CIBSS de l'Université de Fribourg ont visualisé pour la première fois avec une précision inégalée la structure et le fonctionnement d'un ensemble de machines protéiques, lesquelles fournissent également de l'énergie aux humains. Ceci comprend notamment la visualisation des substrats et des molécules d'eau impliquées dans le processus moléculaire. L'équipe a étudié deux complexes de chaînes respiratoires

fusionnés en un supercomplexe dans un groupe de bactéries appelé Actinobacteria. En plus de fournir une explication fondamentale des processus respiratoires, l'analyse par cryo-microscopie électronique pourrait aider à la mise au point de nouveaux médicaments pour traiter la tuberculose ou la diphtérie. "Ces images sont comme un voyage dans le fonctionnement interne de notre molécule et de ses règles particulières", explique Hunte. "En élucidant la structure, on éclaire simultanément le fonctionnement du supercomplexe". Les résultats de l'étude sont parus dans la revue *Nature Communications* et ont été réalisés en collaboration avec le Dr Bruno Klaholz, directeur de recherche au Centre de biologie intégrative (CBI) de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), affilié au CNRS, à l'Inserm et à l'Université de Strasbourg.

La monnaie énergétique de la cellule

L'adénosine triphosphate (ATP) est la monnaie énergétique de la cellule. Cette molécule est obtenue lors de la respiration et transfère l'énergie des aliments à tous les processus de la cellule. Grâce aux processus de la chaîne respiratoire, l'adénosine diphosphate est transformée en ATP, riche en énergie. Pour ce faire, les complexes protéiques de la chaîne respiratoire créent une force motrice électrochimique à travers une membrane avec des électrons et des protons dans un processus chimico-physique compliqué qui est alimenté par la combustion du sucre.



Visualisation du supercomplexe cytochrome bcc-aa3 par cryo-microscopie électronique, elle amène une compréhension détaillée de la structure moléculaire, de la fonction des enzymes et a même permis de visualiser les substrats et molécules d'eau impliquées dans la chaîne respiratoire. Image : Wei-Chun Kao/CIBSS/Université de Freiburg

"Nous avons analysé le supercomplexe du cytochrome respiratoire bcc-aa3. Vingt-six protéines composent cette machine. L'interaction exacte des forces et de la dynamique moléculaires n'est pas encore bien comprise, et c'est là qu'une description aussi détaillée nous aide", explique le premier auteur de l'étude, le Dr Wei-Chun Kao, de l'équipe de Hunte. La pompe à protons du complexe est très similaire à celle des humains, constatent les chercheurs, mais la partie où les électrons sont pris en charge par la quinone, un transporteur d'électrons, présente de nettes différences chez la bactérie. "C'est là que nous pourrions faire le lien et développer des agents spécifiques qui tuent les actinobactéries pathogènes comme la *Mycobacterium tuberculosis* ou la *Corynebacterium diphtheriae* en interférant avec la chaîne respiratoire", ajoute Hunte.

La cryo-microscopie électronique à haute résolution

La cryo-microscopie électronique (cryo-EM) est une technique qui permet d'examiner des échantillons en les préservant à des températures basses de - 183 ° Celsius dans un microscope à haute résolution et de résoudre des structures au niveau des acides aminés qui constituent les protéines. Au cours de ce processus, des algorithmes d'apprentissage automatique sont utilisés pour affiner les données recueillies. "Grâce à ces données, nous pouvons également mieux comprendre l'interaction entre le métabolisme et la signalisation, ce qui est une priorité pour le pôle d'excellence CIBSS", souligne Mme Hunte. Elle est membre de l'équipe de conférenciers du CIBSS, qui développe des approches intégratives de la recherche sur la signalisation biologique.

Les mesures cryo-EM ont été réalisées grâce au microscope Titan Krios du CBI de l'IGBMC à Illkirch. Ce centre de référence dans le domaine propose notamment un accès à des appareils à la pointe de la technologie ainsi qu'un accompagnement personnalisé aux projets de recherche en cryo-EM. Il héberge les infrastructures de recherches nationales et européennes FRISBI, Instruct-ERIC and iNEXT-Discovery. Le Freiburg Research Collaboration Program de FRIAS - Freiburg Institute of Advanced Studies a soutenu cette collaboration internationale.

Bibliographie : Kao, W.C., Ortmann de Percin Northumberland, C., Cheng, T.C. et al. Structural basis for safe and efficient energy conversion in a respiratory supercomplex. *Nat Commun* 13, 545 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28179-x>

Contacts

Prof. Dr. Carola Hunte, Dr. Wei-Chun Kao

Institute of Biochemistry and Molecular Biology, CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies, Faculty of Medicine
University of Freiburg

Tél : +49 (0)761 /203-5279

E-Mail : carola.hunte@biochemie.uni-freiburg.de,
wei-chun.kao@biochemie.uni-freiburg.de

DR Bruno Klaholz

Chercheur CNRS en biologie structurale

Centre de Biologie Intégrative - Institut de Génétique, Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC

Tél. : +33 (0)3 69 48 52 78

E-Mail : klaholz@igbmc.fr

Mathilde Bessert-Nettelbeck

Chargée de communication

CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies, University of Freiburg

Tél : 0761/203-97662

E-Mail: mathilde.bessert-nettelbeck@cibss.uni-freiburg.de

Théo Brisset

Chargé de communication

Institut de Génétique, Biologie Moléculaire et Cellulaire, IGBMC

Tél : +33 (0)3 69 48 32 11

E-Mail : brissett@igbmc.fr