



www.cnrs.fr



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 17 JANVIER 2012

Récepteur de la vitamine D : première observation 3D en intégralité

Pour la première fois, une équipe de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC, Université de Strasbourg/CNRS/Inserm) a réussi à photographier en entier, en 3D et à haute résolution¹, une petite molécule vitale, enfermée au cœur de nos cellules : le récepteur de la vitamine D (VDR). Publiée le 18 janvier 2012 dans la revue *The EMBO Journal*, cette étude apporte des informations clefs sur la structure 3D et le mécanisme d'action du récepteur au niveau moléculaire. Ces données sont cruciales pour la recherche pharmaceutique, le VDR étant impliqué dans de nombreuses maladies, comme les cancers, le rachitisme et le diabète de type 1.

Appartenant à ce que les biologistes appellent « la grande famille des récepteurs nucléaires », des protéines actives dans le noyau des cellules, dont font aussi partie les récepteurs « stéroïdiens » (récepteurs aux hormones sexuelles, etc.), le récepteur de la vitamine D (VDR pour *vitamine D receptor*) joue un rôle primordial. Il régule l'expression de gènes impliqués dans diverses fonctions biologiques vitales (croissance des cellules, minéralisation des os,...).

Jusqu'ici, les chercheurs n'avaient pu étudier de près que deux parties de ce récepteur : la région en interaction avec l'ADN et le domaine liant la vitamine D. Ces deux morceaux avaient été produits en laboratoire et leur structure étudiée individuellement avec la technique de cristallographie. Cette méthode n'avait pas permis de visualiser le VDR en entier car il s'est avéré difficile à cristalliser.

Pour relever ce défi - qui mobilise plusieurs équipes dans le monde depuis plus de 15 ans -, les groupes de Bruno Klaholz et de Dino Moras, tous deux directeurs de recherche CNRS à l'IGBMC, ont utilisé une technique innovante : la cryo-microscopie électronique (cryo-ME), qui nécessite un microscope électronique de dernière génération, dit « à haute résolution ». Ce bijou de technologie permet de visualiser des objets biologiques à l'échelle moléculaire, voire atomique. En France, le premier a été installé en 2008 à l'IGBMC². Avant ces travaux, beaucoup pensaient impossible l'étude du VDR avec la cryo-ME. En effet, jusqu'ici, les plus petites molécules visualisées avec cette technique pesaient plus de 300 kilodaltons³ (kDa), voire quelques milliers de kDa, soit beaucoup plus que le VDR, qui pèse 100 kDa et mesure tout juste 10 nm (10 x 10⁻⁹ m).

Concrètement, Bruno Klaholz et ses collègues ont produit en laboratoire de grandes quantités du récepteur VDR humain dans des bactéries *Escherichia coli* (l'un des modèles les plus utilisés en biologie pour produire des protéines). Puis ils ont isolé le récepteur dans une solution physiologique contenant de l'eau et un peu de sel. L'échantillon contenant le VDR a ensuite été congelé en le plongeant dans de l'éthane liquéfié, ce qui permet un refroidissement extrêmement rapide (en une fraction de seconde, l'échantillon passe de 25°C à environ -184°C). Il a

¹ 12 angströms : 12 x 10⁻¹⁰ mètres (Un angström correspond au diamètre moyen d'un atome).

² Le second a été inauguré en février 2011 à l'Institut de biologie structurale (CEA / CNRS / UJF) de Grenoble.

³ Un Dalton : c'est, avec une assez bonne précision, la masse d'un atome d'hydrogène. Un acide aminé de protéine représente environ 110 Da, un assemblage de 100 kDa contient environ 900 acides aminés.



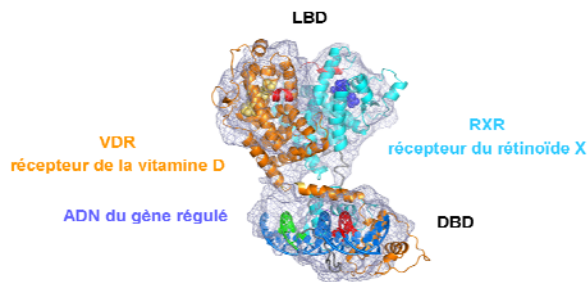
www.cnrs.fr



fallu, enfin, prendre 20 000 photos de particules du VDR dans différentes orientations à l'aide du microscope. Ce sont ces images qui, alignées et combinées grâce à un programme informatique, ont fourni, au final, une reconstruction en 3 D du VDR.

Cette image apporte des informations inédites sur le fonctionnement du récepteur. Elle révèle que le VDR et son partenaire RXR (récepteur du rétinol X, un dérivé de la vitamine A) forment une architecture ouverte, avec le domaine de liaison de la vitamine D orienté presque perpendiculairement au domaine de liaison à l'ADN (voir figure ci-dessous). Cette structure suggère une coopération entre les deux domaines, qui agiraient ensemble pour induire une régulation très fine de l'expression des gènes cibles.

Pionnier, ce travail ouvre la voie à l'étude de plusieurs autres récepteurs nucléaires vitaux encore mal étudiés. Notamment, les biologistes pensent désormais à utiliser la cryo-ME pour révéler la structure des récepteurs stéroïdiens.



Aperçu de l'architecture 3D de deux récepteurs, le VDR (récepteur de la vitamine D) et son partenaire RXR (récepteur du rétinol X, un dérivé de la vitamine A), après reconstruction 3D à partir des images des particules individuelles. Le filet mauve représente la carte 3D expérimentale obtenue par cryo-ME. Les sites de liaison spécifiques sur le fragment d'ADN (ou DNA en anglais) sont indiqués en vert et rouge, les domaines de liaison de l'ADN (DBD) et de liaison du ligand (LBD) sont indiqués.

© IGBMC (CNRS / Inserm / Université de Strasbourg)

Bibliographie

Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. Igor Orlov, Natacha Rochel, Dino Moras and Bruno Klaholz. *The EMBO Journal*. 18 janvier 2012 (version papier).

Contacts

Chercheur CNRS | Bruno Klaholz | T 03 88 65 57 55 | klaholz@igbmc.fr

Presse CNRS | Priscilla Dacher | T 01 44 96 46 06 | priscilla.dacher@cnrs-dir.fr