

INAUGURATION DU LABORATOIRE DE RADIOCRISTALLOGRAPHIE DU CAMPUS DE LA MONTAGNE SAINTE-GENEVIÈVE

MARDI 20 MAI 2003
Bibliothèque de l'IBPC

17h	Jean-Pierre HENRY Discours d'ouverture, quelques photos
17h15	Jean-Luc POPOT 1895-2003 : un siècle de rayons X Du cristal au médicament
18h	Présentation des posters et du diffractomètre
	Cocktail

Discours d'ouverture par Jean-Pierre Henry, directeur de l'Institut de Biologie Physico-Chimique (2002-2006)

Nous vous avons invité pour fêter avec nous le premier pas d'un bébé dont la gestation a été un peu longue, le Laboratoire de radiocristallographie de la Montagne Sainte-Genève. En fait, comme vous pourrez le voir après ces présentations, il ne s'agit que du premier pas car le diffractomètre est installé dans des locaux provisoires, plus petits que les locaux définitifs. Le Laboratoire sera installé dans des locaux neufs, qui seront réalisés à l'occasion de la rénovation de l'IBPC. Mais, il m'est apparu nécessaire de dissocier le démarrage de la radiocristallographie de l'opération lourde de rénovation et de construction, et cela pour la raison que la construction est soumise à de nombreux aléas, dont l'échantillonnage est toujours en cours.

Ce projet a été initié par mon prédécesseur Pierre Joliot, qui doit en porter tout le mérite. **Le projet repose sur une vision originale, créer une structure légère qui permette aux biologistes d'accéder directement aux données structurales qui les intéressent.** L'ère génomique a placé les séquences des protéines au centre des recherches biologiques. Mais, pour en savoir plus, pour comprendre le mécanisme d'action de ces entités « séquences », il est souhaitable de les transformer en ce qu'elles sont, c'est-à-dire des structures tridimensionnelles. C'est seulement avec la structure que les biologistes peuvent aborder efficacement la mutagenèse et le fonctionnement des protéines. C'est aussi à partir des structures qu'ils peuvent explorer les assemblages moléculaires, bases du fonctionnement des machines cellulaires.

Ce que je viens d'exposer est certainement une évidence pour tous les collègues biologistes ou cristallographes. Ce qui l'est moins, c'est le pari que nous prenons, que **la biologie structurale n'est**

Dés lors, il n'est pas étonnant de trouver dès 1936, un diffractomètre rayons X dans la maison. Et je cite encore le rapport d'activité, maintenant de 1937 :

« Monsieur Charbonnières qui est spécialement chargé de faire des diagrammes de diffraction des rayons X relatifs aux recherches exécutées dans notre Institut, a fait environ 500 diagrammes, tous parfaitement exécutés, et dont les différents chercheurs intéressés ont tiré un excellent parti. Les travaux auxquels ces diagrammes sont relatifs sont les suivants :

- Etudes sur les argiles par M. Pierre Urbain
- Etudes sur les complexes Molybdiques par Mme Chatelain
- Etudes sur les kératines par MM. Fauré-Fremiet et Champetier
- Etudes sur les celluloses et les chitines par M. Champetier
- Etudes sur l'amidon par M. Sutra.
- Etudes sur les sels basiques de Cuivre par M. Binder
- Etudes sur les dérivés sulfonés des phénols par Mlle Garreau
- Etudes sur les élastoïdines par M. Aubel
- Etudes sur les acides gras par M. Grignard.

M. Charbonnières fait encore une deuxième installation de rayons X, la première étant devenue insuffisante. Cette nouvelle installation pourra fonctionner au début de l'année 1938. »

Jean-Luc Popot vous présentera quelques exemples de ces diagrammes et les spécialistes pourront apprécier ce que parfaitement exécutés signifiait dans ces années.

Le survol rapide par le non spécialiste que je suis de ces travaux laisse apparaître un ensemble de données important, dans lequel G. Champetier, qui fut ensuite Directeur de l'ESPCI joue un rôle

pas nécessairement une affaire de spécialistes travaillant dans des grands laboratoires, avec comme objectif une génomique structurale, c'est-à-dire la détermination de la structure du maximum de composants du génome. Le pari que nous prenons est de démythifier la radiocristallographie et de chercher à faire passer devant le problème biologique. Le Laboratoire que nous souhaitons est un Laboratoire ouvert, offrant des facilités expérimentales et un environnement de compétences aux biologistes intéressés par un développement de leur recherche s'appuyant sur des structures atomiques.

Dans cette approche, on reconnaît la philosophie de Pierre Joliot. C'est une approche très à contre-courant, mais l'actualité semble dire que le pari peut être gagné car Daniel Picot, Jean-Luc Popot et leurs collaborateurs sont en passe d'obtenir un résultat important, la structure d'une protéine membranaire de grande taille, le cytochrome b6f. Youri Timsit vient lui aussi d'obtenir des résultats spectaculaires sur la structure d'un ribozyme.

Une raison d'espérer le succès de l'opération est d'ordre historique. **En effet, il y a déjà eu un diffractomètre à rayons X à l'IBPC. Une telle machine a fonctionné ici dès 1936, c'est-à-dire il y a bientôt 70 ans.** Je ne sais pas s'il y avait à l'époque de nombreux diffractomètres en France, mais je suis prêt à parier que l'IBPC a été le premier Laboratoire de Biologie bénéficiant de cet équipement en France. Je suis prêt à le parier, car l'idée à l'origine de la fondation de l'IBPC par E. de Rothschild et Jean Perrin, en 1930 était de rechercher l'interdisciplinarité, une notion nouvelle à cette époque.

Pour donner l'état d'esprit qui régnait dans la maison, je voudrais lire quelques lignes extraites du rapport d'activité de 1936 :

« A la lecture de ce rapport, on sera frappé de la fréquence de la collaboration d'un biologiste, d'un chimiste et d'un physicien. De moins en moins le chercheur, le biologiste surtout, travaille seul. C'est que fructueuse apparaît la mise en commun de connaissances techniques ou de modes de raisonnement procédant de disciplines scientifiques différentes. Très souvent la découverte ou l'invention résulte de ce que le problème envisagé le fût sous un angle inhabituel. Sans doute le point de vue nouveau, juste et fécond peut naître de l'exploration consciencieuse d'un domaine familier ; mais non moins souvent aussi il naît d'exemples fournis pour des domaines voisins et de l'excitation mentale qu'engendre la connaissance de brillantes réussites dans ces domaines. Mais ce n'est pas seulement l'idée juste et féconde qui a plus de chance d'éclorre à la faveur de tels échanges, c'est

important. aussi, était un physico-chimiste très impliqué dans la notion de chimie macromoléculaire, qu'il fut l'un des premiers à développer. Il a effectué de nombreux spectres de diffraction de Rayons X sur la cellulose, la chitine et l'amidon.

Dans le domaine des protéines, en collaboration avec Emmanuel Fauré-Fremiet, il s'est principalement tourné vers les protéines de structure capables de former des fibres. En effet, la part la plus importante de ces travaux concerne des fibres, irradiées perpendiculairement à leur axe pour rechercher des périodicités selon cet axe. Les auteurs ont ainsi étudié des kératines, des collagènes et des élastoïdines, protéines extraites de nageoires de poisson. On est frappé par la multiplicité des matériels utilisés qui forment un véritable inventaire à la Prévert. Pour les kératines, on note la muraille de sabot de veau, la corne de bœuf, la châtaigne de cheval (production de corne molle à la face interne des membres), le cheveu humain, le crin de cheval, mais aussi le byssus de moules ou l'enveloppe fibreuse des œufs de sélaciens ; l'élastoïdine est extraite des nageoires pectorales d'un poisson (*Carcharias glaucus*, requin), quant au collagène, il provient de la vessie natatoire de carpe ou d'esturgeon, de tendons de maquereau ou de germon (thon), de l'aiguillon de la nageoire dorsale du Chien de Mer. Derrière cette variété d'études, se cache le souci d'entrevoir l'universel, dans ce cas, la structure en hélice, qui viendra plus tard. On note aussi un souci de relier le vivant aux lois physico-chimiques générales, ici en comparant les propriétés d'élasticité des fibres biologiques à celles du caoutchouc ou d'autres polymères.

En fait, je n'ai trouvé qu'une seule étude consacrée à une protéine intracellulaire, l'ascaridine, qui apparaît sous forme de granulations réfringentes dans le cytoplasme des cellules sexuelles mâles de l'*Ascaris de Cheval*, protéine dont bien entendu j'ignore tout. Seul point intéressant, les auteurs ont noté que le spectre de la protéine fraîchement précipitée, encore imbibée d'eau était plus riche que celui de la préparation sèche. Malheureusement, l'importance de ce point a échappé aux chercheurs français qui n'ont pas su obtenir de bonnes données sur l'hémoglobine, alors que leurs collègues anglais travaillant sur des cristaux humides ont obtenu la première structure atomique.

Un autre facteur d'espoir de réussite du Laboratoire réside dans son ouverture vers la Montagne Ste Geneviève. Dans sa configuration actuelle, l'Association regroupe l'IBPC, l'école Normale Supérieure, l'école de Physique et Chimie, l'école de Chimie de Paris et l'Institut Curie. Cet ensemble comporte **une communauté puissante de biologistes, intéressés par la biologie structurale et la radiocristallographie. Ainsi, le laboratoire de cristallographie a vocation à devenir une plate-forme pour la Montagne**, au même titre que les autres plates-formes déjà

aussi l'invention technique, la méthode nouvelle, le nouveau moyen d'investigations qui permet la découverte de territoires inconnus et qu'on trouve toujours à l'origine des grandes découvertes. C'est ainsi que presque toutes les grandes découvertes biologiques ou médicales –depuis les méthodes analytiques de Lavoisier jusqu'aux rayons Roentgen ou le radium- furent faites par des physiciens ou des chimistes. Tout au moins ont-ils fourni les moyens de les faire.»

labellisées comme la spectrométrie de masse, la RMN ou les puces à ADN. Dans ces conditions, le développement d'une communauté d'utilisateurs et d'un centre de compétences apparaît comme intéressant politiquement et scientifiquement. C'est dans cet esprit que le projet a été conçu et que des financements ont été obtenus pour l'achat du diffractomètre. **Le laboratoire est aussi destiné à renforcer le potentiel en radiocristallographie présent sur Paris**, qui comporte déjà plusieurs centres actifs, à l'Institut Pasteur et à la Faculté de Pharmacie. Il est destiné à potentialiser le très gros investissement que représente Soleil. Si je n'avais pas peur de dire une bêtise prudhommesque, je dirai que la Montagne sera un Satellite de Soleil.

Pour terminer, je voudrais remercier ceux qui ont soutenu ce projet et permis ce premier pas : Jean-Luc Popot et Pierre Joliot, qui les premiers ont porté le projet, la Direction des Sciences de la Vie du CNRS et, en particulier, J. Samarut, J. Godet, C. Auclair et C. Branlant qui l'ont soutenu, les directeurs des institutions de la Montagne, qui ont donné leur soutien et permis le financement du projet et enfin, nos cristallographes qui croient au projet et le prouvent, Daniel Picot, Youri Timsit, Anne Houdusse et la dernière arrivée, mais certainement pas la moins active, Inès Gallay.

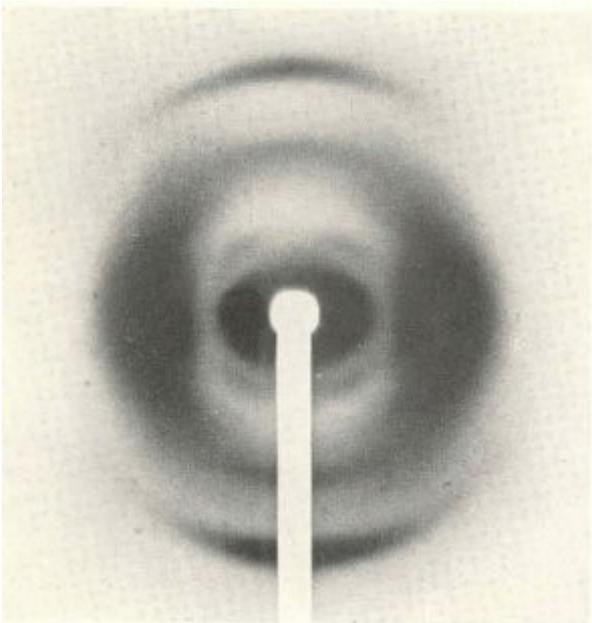
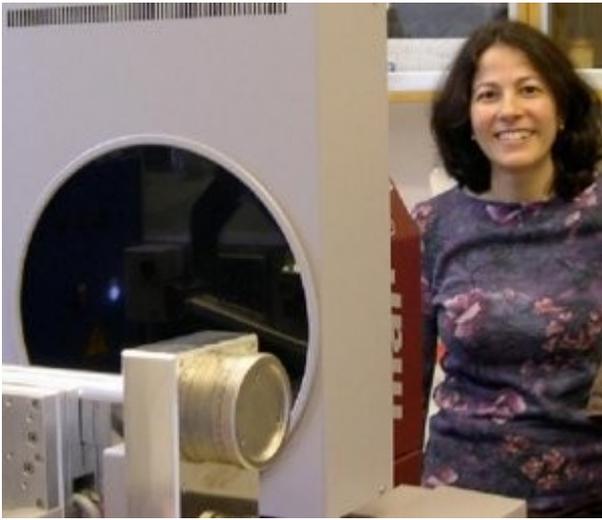


Fig. 1. — Cliché obtenu avec le tendon de Germon; radiation Cu K α (léger agrandissement).

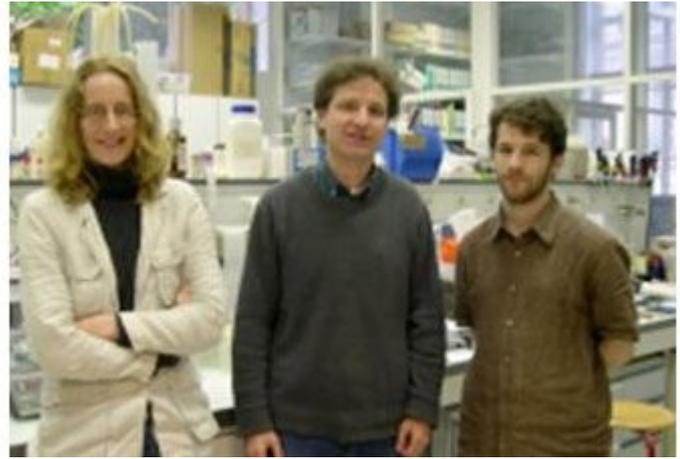
Cliché 1. Cliché de diffraction de fibres de collagène de thon germon publié en 1938 par G. Champetier & E. Fauré-Fremier ("Etude roentgenographique de quelques collagènes", J. Chim. Phys. 35:223-232, 1938).

Dans les années 30, physiciens et biologistes ont commencé à explorer la structure des macromolécules biologiques à l'aide de la diffraction des rayons X. Un cliché tel que celui-ci donne des indications sur l'existence de périodicités internes, donc sur l'organisation moléculaire du matériel étudié. C'est à l'aide d'indications fournies par des clichés de ce genre qu'ont été élucidés, mais seulement au début des années 50, d'une part les grands types d'organisation périodique dans les protéines, hélice alpha et feuillet bêta (aux USA, par L. Pauling), d'autre part la structure en double hélice de l'ADN (en Grande-Bretagne, par J. Watson et F. Crick). Entre-temps, la guerre avait malheureusement mis un terme aux études cristallographiques entreprises à l'IBPC, en dépit de leur parfaite adéquation à l'esprit dans lequel avait été fondé l'Institut.

Cliché 2. Les cristallographes du campus actuellement le plus fortement impliqués dans l'installation du laboratoire de cristallographie et leurs thèmes de recherche



[Inès Gallay](#) (IBPC, FRC 550 ; directeur Jean-Pierre Henry) est responsable du fonctionnement du laboratoire de cristallographie et de l'accueil des utilisateurs extérieurs.



Delphine Charvolin, Daniel Picot et David Stroebel (IBPC, UMR 7099 ; directeur. Jean-Luc Popot) travaillent sur les protéines membranaires.



Yuri Timsit (IBPC, UPR 9080 ; directeur. Richard Lavery) s'intéresse à la structure des acides nucléiques et des protéines qui interagissent avec eux.



L'équipe d'Anne Houdusse (Institut Curie, UMR 144 ; directeur Jean-Paul Thiéry) travaille sur les moteurs moléculaires responsables du trafic intracellulaire.