



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 28 SEPTEMBRE 2016

Attention, sous embargo jusqu'au 28 septembre 2016, 19h (heure de Paris).

La structure de la toxine BinAB révélée : un petit pas pour l'Homme, un gros tracas pour les moustiques !

Se débarrasser des moustiques sans polluer l'environnement ? C'est possible ! La toxine BinAB, produite sous la forme de cristaux par une bactérie, tue spécifiquement les larves des moustiques Culex et Anophèles. Elle est cependant inactive sur les moustiques tigres (ou Aedes), vecteurs de la dengue et du chikungunya. Pour élargir le spectre d'action de BinAB, une connaissance de sa structure moléculaire est nécessaire. Longtemps restée inaccessible, elle est publiée le 28 septembre 2016 dans la revue *Nature* par un consortium international de chercheurs dont des membres de l'Institut de biologie structurale (CNRS/CEA/Université Grenoble Alpes).

Les moustiques sont vecteurs de nombreuses maladies dévastatrices, parmi lesquelles le paludisme, transmis par les moustiques Anophèles, et la filariose, transmise par les moustiques Culex. La toxine BinAB, produite sous forme de nano-cristaux par la bactérie *Bacillus sphaericus*, cible spécifiquement les larves de ces deux groupes de moustiques. Une intoxication complexe en cinq étapes (voir encadré ci-après) explique la sureté environnementale de la toxine BinAB, inoffensive pour les autres insectes, les crustacés et l'être humain. BinAB est ainsi utilisée dans de nombreux pays pour réguler les populations de moustiques.

Hélas, la force de BinAB est aussi sa faiblesse : la toxine est inefficace sur les larves des moustiques Aedes, vecteurs de la dengue, du Zika et du chikungunya. Un remodelage de BinAB pourrait permettre d'étendre son spectre d'action, mais encore faudrait-il connaître sa structure. La cristallographie aux rayons X est une méthode de choix pour révéler la structure d'une protéine, mais elle s'applique généralement à de gros cristaux, d'un dixième de millimètre environ. Or les nano-cristaux de BinAB formés *in vivo* ne mesurent que quelques dix-millièmes de millimètre et la toxine dissoute ne recristallise pas.

Un consortium international de scientifiques réunis autour de Jacques-Philippe Colletier, chercheur CNRS à l'Institut de biologie structurale (CNRS/CEA/Université Grenoble Alpes), Brian Federici, professeur à l'Université de Californie à Riverside (UCR), et David Eisenberg, professeur à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA), vient de publier cette structure, résolue à partir des nano-cristaux naturels.

Face à la contrainte de la petitesse des cristaux, ils ont eu recours à une source de rayons X d'un nouveau type, un laser à électrons libres, dont la particularité est de délivrer des pulses de rayons X ultra-courts mais très intenses. Parce que rien n'était connu de la structure de BinAB, une approche purement expérimentale (*de novo*) a dû être envisagée – une approche qui n'avait jusqu'ici été utilisée que sur des échantillons de structures déjà connues, dans le but de démontrer sa faisabilité.

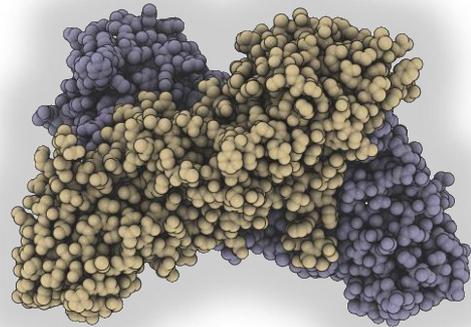
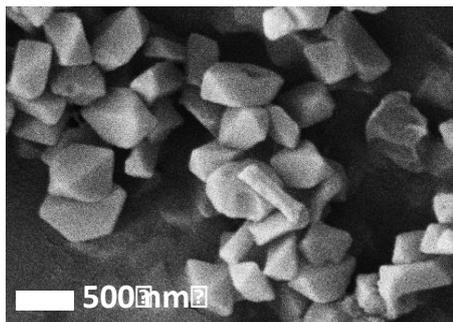


www.cnrs.fr



Ainsi, la structure de BinAB est non seulement la première structure résolue à partir de cristaux si petits, mais elle est aussi la première structure inconnue résolue *de novo* dans un laser à électrons libres. Elle autorise à rêver de la résolution des structures à partir d'assemblages naturels plus petits et plus complexes, tels les organelles, les constituants des cellules.

Plus immédiatement, connaître la structure de BinAB ouvre la voie vers une extension de son spectre d'action. Le but : développer une toxine « trois en un » visant les larves des trois types de moustiques : les *Aedes* (en vue notamment de contrer la progression du virus Zika), les *Culex* (vecteurs de la filiarose) et les *Anopheles* (vecteurs du paludisme).



C'est à partir de ces cristaux (observés en microscopie électronique à balayage, à gauche) que la structure de la toxine BinAB a été résolue (schéma, à droite).

© Mari Gingery (cliché de microscopie électronique, à gauche) / Jacques-Philippe Colletier (schéma, à droite)

Le fonctionnement de BinAB pour la régulation des populations de moustiques

La toxine BinAB est produite sous la forme de nano-cristaux par la bactérie *Bacillus sphaericus* lors de sa sporulation, c'est à dire quand ses ressources nutritives diminuent. Possiblement attirée par le cristal, la larve de moustique mange la spore. Le cristal se dissout dans les intestins de la larve, où règne un pH très élevé, libérant la toxine BinAB sous forme soluble. BinAB est une toxine binaire, composée de deux protéines dont l'une cible spécifiquement un récepteur à la surface des cellules intestinales (BinB), quand l'autre sert exclusivement à tuer la cellule (BinA). Après dissolution du cristal, BinA reste associée à BinB et les deux partenaires sont activés par la digestion (enzymatique) de leurs extrémités (pro-peptides). BinB se lie alors à son récepteur et chaperonne l'entrée de BinA à l'intérieur de la cellule – étape indispensable pour que celle-ci déclenche la formation d'un pore et tue ainsi la cellule de l'intérieur. Que gagne la bactérie ? Un garde-manger pour se reproduire et survivre.



Bibliographie

De novo phasing with X-ray laser reveals mosquito larvicide BinAB structure. Jacques-Philippe Colletier, Michael R. Sawaya, Mari Gingery, Jose A. Rodriguez, Duilio Cascio, Aaron S. Brewster, Tara Michels-Clark, Robert H. Hice, Nicolas Coquelle, Sébastien Boutet, Garth J. Williams, Marc Messerschmidt, Daniel P. DePonte, Raymond G. Sierra, Hartawan Laksmono, Jason E. Koglin, Mark S. Hunter, Hyun-Woo Park, Monarin Uervirojnangkoorn, Dennis K. Bideshi, Axel T. Brunger, Brian A. Federici, Nicholas K. Sauter, David S. Eisenberg. *Nature*, 28 septembre 2016. DOI: 10.1038/nature19825

Contacts

Chercheur CNRS | Jacques-Philippe Colletier | T 04 57 42 85 15 | jacques-philippe.colletier@ibs.fr
Presse CNRS | Véronique Etienne | T 01 44 96 51 51 | presse@cnrs.fr