

Dr. Sophie COMBET

née à Annecy le 1^{er} mai 1973 (45 ans)
française, mariée, 3 enfants (nés en 2002, 2005 et 2009)
Email : sophie.combet@cea.fr
Facteur h : 14 (Scholar)

Laboratoire Léon-Brillouin (LLB)
UMR 12 CEA/CNRS
CEA/Saclay
91191 Gif-sur-Yvette CEDEX
tél. : 01 69 08 67 20

Chercheuse à l'interface Physique-Biologie

*Conformation d'assemblages protéiques dans des environnements complexes :
interaction membranaire, encombrement cellulaire, dépliement sous pression*

Formation

- 2001 **Doctorat en Biophysique Moléculaire**
Université Paris 6 (France)
Doctorat en Sciences Biomédicales
Université catholique de Louvain (UCL, Belgique)
- 1997 **Master 2 de Biophysique Moléculaire**
Université Paris 6 - Ecole Centrale de Paris (France)
- 1997 **Diplôme d'Ingénieur Civil des Mines**
Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne (France)
option bio-ingénierie (1996-1997) à l'Ecole Centrale de Paris (France)

Expérience scientifique

- depuis déc. 2002 **Laboratoire Léon-Brillouin (LLB, UMR 12 CEA/CNRS)**
CEA/Saclay (France)
Chargée de recherches (CRCN) CNRS
- 2002 (5 mois) **Institut Curie**
Service de Biologie Cellulaire de l'Immunité Anti-Tumorale (INSERM U520),
Paris (France)
Post-doctorat "Rôle des corps multi-vésiculaires dans le trafic intra-cellulaire"
- 1997-2001 **Commissariat à l'Energie Atomique (CEA)**
Service de Biologie Cellulaire, CEA/Saclay (France)
Thèse de doctorat "Rôle des aquaporines et de l'oxyde nitrique dans la
physiopathologie du rein et du péritoine"
- 1997-2001 **Université catholique de Louvain (UCL)**
Service de Néphrologie, Faculté de Médecine, Bruxelles (Belgique)
Thèse de doctorat "Molecular mechanisms of peritoneal permeability:
interaction between nitric oxide and the water channel aquaporin-1"

Activités de recherche

Mes activités de recherche sont centrées sur l'**étude de la structure en solution d'assemblages protéiques dans des environnements complexes** (interaction membranaire, encombrement cellulaire, dénaturation thermique, chimique ou sous pression).

Les **techniques** que j'utilise principalement sont la diffusion cohérente de neutrons (diffusion de neutrons aux petits angles (SANS) et réflectivité de neutrons), la spectroscopie optique (spectrophotométrie, fluorescence et dichroïsme circulaire (CD)) et la deutération spécifique. La diffusion de neutrons est particulièrement bien adaptée à l'étude d'assemblages biologiques dans des environnements complexes, tels que les membranes, les milieux très encombrés ou les cellules haute pression. Cette technique permet en effet de "masquer" ces environnements pour **sonder spécifiquement la structure des protéines** d'intérêt.

Un projet ponctuel, réalisé dans le cadre du stage de Master 2 de C. Le Cœur, a concerné l'étude par SANS et variation de contraste de la structure en solution d'un substitut du sang, en corrélation avec des données physiologiques. Il s'agit d'hémoglobine humaine sur laquelle deux chaînes de PEG (hydrogéné ou deutéré) de différentes longueurs ont été greffées. Ce travail a donné lieu à une publication [P23] et plusieurs communications [C19, C27, C32].

Points forts et faits marquants

- **Structure des protéines en interaction avec des membranes**

Ce projet a commencé avec la thèse de R. Dos Santos Morais (financement [F4]) qui porte sur l'**interaction de la dystrophine avec la membrane musculaire**. L'absence de dystrophine conduit à la myopathie de Duchenne, une maladie génétique très invalidante. La dystrophine est une très longue protéine filamenteuse qui ne peut pas être étudiée par les méthodes structurales classiques. En utilisant des bicelles anioniques deutérées, rendues "invisibles" en SANS, nous montrons l'ouverture d'un "coiled coil" d'un fragment de dystrophine, suggérant un rôle d'ancrage de la protéine dans la membrane au cours du processus de contraction/élongation du muscle [P26, P29] [AP1, AP3] [C29, C34-38, C41-42, C46, C48, C50-51].

J'étudie plus précisément l'**interaction de protéines dans des membranes** par réflectivité spéculaire de neutrons. Nous avons ainsi mesuré l'adsorption de fragments de **dystrophine** en interaction avec une monocouche de phospholipides (en cuve de Langmuir à l'interface air/eau) ou avec des bicouches supportées (sur des wafers de silicium). Les données, issues de plusieurs expériences [F6], sont en bon accord avec les résultats de SANS (article en préparation). Je participe sur cette thématique à deux autres projets. Le premier a concerné l'insertion de différentes formes de la protéine **prion**, au cours de la formation de fibres amyloïdes neurotoxiques, dans une bicouche supportée, en collaboration avec S. Noinville (MONARIS, Paris) [P30]. Un second projet, plus récent, porte sur l'insertion de la magainine, un **peptide anti-microbien**, dans une monocouche de phospholipides zwitterioniques ou anioniques à l'interface air/eau, en collaboration avec A. Marquette et B. Bechinger (Institut de Chimie de Strasbourg) (expériences en cours).

- **Effet de l'encombrement cellulaire ou de la pression sur la stabilité des protéines**

J'étudie par SANS et CD l'effet de l'**encombrement moléculaire** sur le dépliement et la stabilité des protéines, en particulier de la myoglobine, une petite protéine globulaire. J'utilise pour mimer l'encombrement cellulaire, soit des polysaccharides (PEG, Ficoll), soit le TMAO, un petit osmolyte cellulaire. L'utilisation de PEG et de TMAO sous forme deutérée a permis des mesures de SANS pour sonder spécifiquement la myoglobine (à quelques mg/mL) dans des environnements très encombrés (plusieurs centaines de g/L) mais rendus "invisibles" [P33-P34] [C23-24, C26]. En complément d'expériences de dénaturation thermique et chimique, j'étudie l'**effet de la pression** sur les états de dépliement des protéines. Ce projet a débuté avec le post-doctorat d'A. Colas de la Noue [F3] et se poursuit avec le post-doctorat de S. Minic [F8]. L'objectif est d'étudier le rôle des ligands et des cavités hydrophobes dans la stabilité à la pression de protéines d'intérêt pour l'industrie agro-alimentaire (myoglobine, β -lactoglobuline, C-phycocyanine). Le paramètre thermodynamique "pression" reste encore trop peu utilisé pour étudier le dépliement des protéines à cause de la difficulté à "designer" des cellules

haute pression. Nous avons d'abord mis au point une cellule dédiée à des mesures SANS et capable de résister à des pressions jusqu'à 6 kbar. Les performances de cette nouvelle cellule haute pression est aujourd'hui unique dans les centres de neutrons [P31] [C20-22, C28, C30-31, C33, C39]. On peut noter que les expériences en pression sont particulièrement longues et difficiles techniquement.

Projets à venir

Interaction protéines/lipides. Je collabore, depuis début 2017, avec JB. Charbonnier (CEA/LBSR, Saclay) sur les interactions dystrophine/bicelles pour compléter des données de thermophorèse (K_d) [P22] et accéder aux constantes d'association (k_{on}) et de dissociation (k_{off}), grâce à une technologie de rupture, le "switchSense" (Dynamic Biosensors), basée sur des nano-leviers d'ADN fonctionnalisés dans un contexte microfluidique (financement [F6]). Les premiers résultats sont encourageants.

Interaction protéines/ADN. Nous avons mis en place, depuis en novembre 2018, dans le cadre de la thèse de S. Zahid, une collaboration avec JB. Charbonnier (LBSR) et L. Chavas (SOLEIL) sur l'étude du complexe Ku70-Ku80/ADN [F9]. La protéine Ku intervient dans la voie de réparation des cassures double-brin de l'ADN qui sont un frein aux traitements anti-cancéreux. Un enjeu de santé actuel est donc de trouver des inhibiteurs de cette voie de réparation. Nous avons effectué les premières mesures de Ku et Ku/ADN par SANS, SAXS (LLB) et SEC-SAXS (SWING, SOLEIL).

Interaction protéines membranaires/tensio-actifs. Depuis fin 2017, je collabore avec F. Bonneté (IBMM, Université d'Avignon), S. Abel (CEA/SB2SM, Saclay), S. Finet (IMPIC, Université Paris 6) et JJ. Lacapère (LBM, Université Paris 6) à un projet sur les interactions protéines membranaires/tensio-actifs. Plus particulièrement, nous étudions la structure en solution de canaux membranaires (ShuA et TSPO) et de leur bouée de détergents par SAXS, SANS et modélisation moléculaire, avec l'objectif d'améliorer les conditions de cristallisation de ces protéines membranaires. Ce projet a obtenu un premier financement [F7].

Dépliage des protéines sous pression. En collaboration avec A. Brûlet et B. Annighöger (LLB), C. Loupiac et A. Lerbret (Agrosup, Dijon) et C. Roumestand (CBS, Montpellier), nous avons le projet d'étudier la structure et la dynamique des états de dépliement de protéines sous pression en couplant le SANS, la RMN et la modélisation moléculaire. Nous avons soumis une pré-proposition à l'AAP 2019 de l'ANR. En parallèle, nous avons obtenu un financement de 18 mois de post-doctorat depuis septembre 2018 en interne au LLB [F8]. Le projet est d'étudier l'effet de ligands sur le dépliement de protéines d'intérêt pour l'industrie agro-alimentaire. Nous avons commencé notre étude avec la myoglobine et la β -lactoglobuline. Nous l'étendrons ensuite au dépliement de la C-phycoyanine, une protéine oligomérique qui se déplie en plusieurs étapes, de la dissociation des oligomères en monomères jusqu'au dépliement complet des sous-unités. C'est un système particulièrement intéressant tant du point de vue fondamental qu'appliqué car cette protéine est également utilisée dans l'industrie agro-alimentaire comme colorant naturel. De plus, c'est une protéine que j'ai déjà purifiée et étudiée (sous sa forme hydrogénée et deutérée) [P20].

Mobilités

J'ai connu une mobilité thématique importante à mon arrivée au LLB puisqu'au moment de mon embauche je ne connaissais pas la diffusion de neutrons. Depuis, j'ai connu une mobilité à la fois thématique et technique très importante. Les premières années ont été consacrées à la mise en place des outils de travail (laboratoire de biologie, formation à la diffusion neutronique et à des techniques biophysiques comme le CD), puis à la réorientation de mon projet de recherche initial et à la publication de mon travail portant sur la dynamique des protéines et de l'eau d'hydratation par diffusion incohérente de neutrons.

Depuis environ cinq ans, je me suis formée à la diffusion cohérente de neutrons (SANS et réflectivité de neutrons), et plus récemment au SAXS, pour développer des projets de biologie structurale en solution. L'outil "neutrons" a bien sûr guidé le choix des projets qui peuvent être regroupés autour des deux thématiques citées précédemment : (i) la structure de protéines en interaction avec un partenaire (polymère, membrane, tensio-actifs, ADN) ; (ii) l'influence de l'encombrement ou de la pression sur la structure de protéines.

Je reste cependant isolée thématiquement au LLB, où mes collègues sont pour la plupart des physico-chimistes de la “matière molle”. Je collabore donc avec des biologistes et des biophysiciens d’autres laboratoires en les incitant à faire des expériences de diffusion de neutrons ou en les accompagnant en tant que “local contact” [P22, P24-25, P27-28] [AP2].

Mes projets de recherche sont donc largement à l’interface Physique-Biologie ; j’ai pu bénéficier en juin 2017 d’un financement de la Mission pour l’Interdisciplinarité du CNRS [F5].

Enseignement – Vulgarisation

- Depuis 2012 : Higher European Research Courses for Users of Large Experimental Systems (HERCULES) et Formation A la diffusion Neutronique du LLB (FAN) : TP de diffusion de neutrons aux petits angles au LLB (2 à 4 journées/an).
- 2017-2018 : Master 2 “Microbiology and Physicochemistry for food and wine Processes”, AgroSup, Dijon : cours (2h/an) sur l’étude de la conformation des protéines par diffusion de neutrons, TP (2 journées/an) sur un appareil de diffusion de neutrons aux petits angles au LLB.
- 3^{ème} année de Licence “Biochimie”, UFR de Biologie, Université de Cergy-Pontoise : cours magistraux en “Biophysique des Macromolécules Biologiques”, organisation de TD et d’un examen (10h/an en 2008-2014).
- 3^{ème} année de Licence professionnelle “Biophotonique”, UFR de Physique, Université Paris 7 Cours d’introduction à la diffusion de neutrons aux petits angles, (2h/an en 2009-2013).
- Vulgarisation scientifique : Lab*Star (déc. 2015) : visite de la source de neutrons Orphée à du personnel travaillant au CEA de Saclay ; formation (mars 2016) auprès du Centre de Vulgarisation de la Connaissance ; manifestation scientifique auprès de jeunes à l’Université d’Orsay (mai 2016).

Encadrement

- **stagiaires de 3^{ème} année de Licence professionnelle** (des L3 professionnelles “Analyse Chimique” et “Biophotonique”, Université Paris 7) : quatre étudiants encadrés en 2014-2018.
- **étudiants de niveau Master** : trois étudiants en 3^{ème} année à l’Ecole Centrale de Paris (2007) et une étudiante en 2^{ème} année à l’Ecole Polytechnique (2009) sur des stages bibliographiques/découverte de la recherche. Une étudiante en Master 2, Clémence Le Cœur (2007), que j’ai encadrée ponctuellement pour l’étude hémoglobine/PEG [P23].
- **étudiants en thèse** :
 - **Sayma Zahid** (2018-2021) en contrat de thèse LLB-SOLEIL-CEA/I2BC/LBSR (Laboratoire de Biologie Structurale et de Radiobiologie, Saclay) en co-direction avec JB. Charbonnier (LBSR) et Léonard Chavas (SOLEIL) sur le projet “Structure d’assemblages multiprotéiques de la voie de réparation des cassures double-brin de l’ADN”.
 - **Raphael Dos Santos Morais** (2014-2017) en contrat de thèse LLB-SOLEIL-Région Bretagne, en co-direction avec JF. Hubert (Rennes). Il a soutenu sa thèse, intitulée “Interaction dystrophine/membrane : structure 3D de fragments de la dystrophine en présence de phospholipides”, le 27 octobre 2018. R. Dos Santos Morais a reçu le **Prix de Thèse 2018 du Groupe d’Etudes des Membranes (GEM)** de la Société Française de Biophysique (SFB). Il est en post-doctorat depuis avril 2018 au Laboratoire ImoPA, UMR 7365, CNRS-Université de Lorraine.
- **post-doctorants** :
 - **Simeon Minic** (18 mois, 2018-2020) sur le projet de l’influence des ligands sur le dépliement sous pression de protéines d’intérêt pour l’agro-alimentaire.
 - **Alexandre Colas de la Noue** (11 mois, 2014-2015) sur l’influence des ligands sur la stabilité et le dépliement de la myoglobine sous pression. Son post-doctorat a fait l’objet d’une publication [P31] et un article est actuellement en préparation. A. Colas de la Noue a été recruté en octobre 2015 comme maître de conférences au Laboratoire CIRAD, UMR QualiSud, à Montpellier.
- Participations à des **jurys** :

- 2 octobre 2018 : thèse de doctorat (Sorbonne Université) de S. Housni (“Floculation magnétiquement assistée appliquée au traitement des eaux : étude d’un système modèle argile/NP de maghémite”).
- 27 octobre 2017 : thèse de doctorat (Université de Rennes 1) de R. Dos Santos Morais (“Interaction dystrophine/membrane : structure 3D de fragments de la dystrophine en présence de phospholipides”).
- 3 octobre 2017 : thèse de doctorat (Université Paris 6) de Y. Sakhawoth (“Floculation - Formation et structure des agrégats entre les chaînes de polyélectrolytes et colloïdes argileux”).
- J’encadre régulièrement comme “**local contact**” des utilisateurs sur plusieurs appareils de diffusion de neutrons (SANS, réflectivité).

Financements

[F9] (2018-2021) **Contrat de thèse** (50% financé par un contrat LLB-Soleil, 50% par l’I2BC) obtenu conjointement avec JB. Charbonnier (LBSR, I2BC) et L. Chavas (Synchrotron Soleil) sur le projet *Interaction protéines/ADN*.

[F8] (2018-2010, 18 mois) **Contrat de post-doctorat** sur un AAP interne au LLB, obtenu avec A. Brûlet sur le projet *Dépliection des protéines sous pression*.

[F7] (2018) **Projet d’Excellence de l’Université d’Avignon** (porteur : F. Bonneté) : 3 k€ sur le projet *Interaction protéines membranaires/tensio-actifs*.

[F6] (2017) **Fédération de Neutrons** (porteur : S. Combet) : 5 k€ sur le projet *Interaction protéines/lipides*.

[F5] (2017) **Mission pour l’Interdisciplinarité du CNRS** (porteur : S. Combet) en collaboration avec JF. Hubert (IGDR-Université Rennes 1) et JB. Charbonnier (LBSR/I2BC, CEA Saclay) : 30 k€ sur le projet *Interaction protéines/lipides et protéines/ADN*.

[F4] (2014-2017) **Contrat de thèse** (50% financé par un contrat LLB-Soleil, 50% par la Région Bretagne) obtenu conjointement avec JF. Hubert (IGDR-Université Rennes 1) et J. Pérez (Synchrotron Soleil) sur le projet *Interaction protéines/lipides*.

[F3] (2014-2015, 1 an) **Contrat européen NMI3-II** (<http://nmi3.eu/>) : financement, obtenu avec A. Brûlet (LLB), d’un an de post-doctorat dans le cadre du “work package” (WP20) “Advanced Neutron Tools for Soft and Bio-Materials” pour le développement de cellules haute pression pour la diffusion de neutrons, sur le projet *Dépliection des protéines sous pression*.

[F2] (2008-2010) Participation à l’**ANR TRANSFOLDPROT** (porteur J. Pelta, Université de Cergy-Pontoise) : translocation, interactions et repliement de protéines en sortie de différents pores protéiques à l’échelle de la molécule unique.

[F1] (2006-2009) Participation à l’**ANR BIOSTAB**, (porteur A. Hédoux, Université Lille 1) : stabilisation sous pression de matériaux biologiques d’intérêt thérapeutique.

Demandes de financement (n’ayant pas abouti) :

[DF3] Soumission d’une pré-proposition d’**ANR** (AAPG2019) “Food proteins under pressure”, avec A. Brûlet (LLB), C. Roumestand (CBS, Montpellier) et C. Loupiac et A. Lerbret (AgroSup, Dijon) pour étudier par SANS, RMN et simulations par modélisation moléculaire le dépliement sous pression de protéines d’intérêt pour l’agro-alimentaire.

[DF2] Soumissions du projet “InWater” (en septembre 2014 et mars 2015, porteur : D. Nerukh, Université d’Aston, Grande-Bretagne) à l’appel à projets **FETOPEN** de la Commission Européenne (Horizon 2020). Le projet était d’étudier la structure et la dynamique de l’eau à l’interface avec les protéines.

[DF1] Soumission d’une **ANR** dans l’axe “Santé et bien-être” déposée en 2014 (porteur du projet : J. Guzzo, Université de Bourgogne) sur l’étude de la dynamique de protéines par HS-AFM et spectroscopie neutronique.

Organisation d'écoles et de conférences

- Co-organisatrice de l'Ecole Biology & Neutrons (<https://sites.google.com/view/bioneutrons2018>), Carqueiranne, 16-19 septembre 2018.
- Workshop NMX@ESS, Grenoble, 23-24 mars 2015 (participation ponctuelle).
- Membre du comité local d'organisation de la conférence "Horizons in Hydrogen Bond Research", Paris, 14-18 septembre 2009.

Publications

Publications soumises ou en préparation

- [P34] Longeville S, Appavou MS, **Combet S**. TMAO enhances myoglobin thermal stability without compaction of the unfolded state of the protein. En préparation pour *Biophys J*.
- [P33] **Combet S**, Borukcu S, Ferez Y, Chandrabalan P, Longeville S. Crowding effect on myoglobin unfolding and stability in subdenaturing urea concentration. En préparation pour *Phys Chem Chem Phys*.
- [P32] Mias-Lucquin D, Dos Santos Morais R, Chéron A, Chenuel T, Pérez J, Lagarrigue M, Winder S, Alviset G, Le Rumeur E, Czjzek M, **Combet S**, Hubert JF, Delalande O. How the central domain of dystrophin bridges F-actin to sarcolemma lipids. En préparation pour *J Struct Biol*.

Publications dans des revues à comité de lecture

- [P31] Annighöfer B, Héлары A, Brûlet A, Colas de la Noue A, Loupiac C, **Combet S**. High pressure cell to investigate protein unfolding up to 600 MPa by small-angle neutron scattering. *Rev Sci Instr*, 90, 025106, **2019**.
- [P30] **Combet S**, Cousin F, Rezaei H, Noinville S. Membrane interaction of off-pathway prion oligomers and lipid-induced on-pathway intermediates during prion conversion: a clue for neurotoxicity. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1861: 514, **2019**.
- [P29] Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, Mias-Lucquin D, Lagarrigue M, Martel A, Molza AE, Chéron A, Raguénès-Nicol C, Chenuel T, Bondon A, Appavou MS, Le Rumeur E, **Combet S**, Hubert JF. Human dystrophin structural changes upon binding to anionic membrane lipid. *Biophys J* 115: 1231, **2018**.
- [P28] Chevreuil M, Law-Hine D, Chen J, Bressanelli S, **Combet S**, Constantin D, Degrouard J, Möller J, Zeghal M, Tresset G. Nonequilibrium self-assembly dynamics of icosahedral viral capsids packaging genome or polyelectrolyte. *Nature Comm* 9: 3071, **2018**.
- [P27] Chen J, Chevreuil M, **Combet S**, Lansac Y, Tresset G. Investigating the thermal dissociation of viral capsid by lattice model. *J Phys Condens Matter* 29 : 474001, **2017**.
- [P26] Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, Mouret L, Bondon A, Martel A, Appavou MS, Le Rumeur E, Hubert JF, **Combet S**. Contrast-matched isotropic bicelles: a versatile tool to specifically probe the solution structure of peripheral membrane proteins using SANS. *Langmuir* 33: 6572-6580, **2017**.
- [P25] Golub M, **Combet S**, Wieland DCF, Soloviov D, Kuklin A, Lokstein H, Schmitt FJ, Olliges R, Hecht M, Eckert HJ, Pieper J. Solution structure and excitation energy transfer in phycobiliproteins of *Acaryochloris marina* investigated by small angle scattering. *Biochim Biophys Acta* 1858: 318-324, **2017**.
- [P24] Spinozzi F, Ceccone G, Moretti P, Campanella G, Ferrero C, **Combet S**, Ojea-Jimenez I, Ghigna P. Structural and thermodynamic properties of nanoparticle-protein complexes: a combined SAXS and SANS study. *Langmuir* 33: 2248-2256, **2017**.
- [P23] Le Coeur C, **Combet S**, Carrot G, Busch P, Teixeira J, Longeville S. Conformation of the polyethylene glycol chains in diPEGylated hemoglobin specifically probed by SANS: correlation with PEG length and *in vivo* efficiency. *Langmuir* 31: 8402-8410, **2015**.
- [P22] Drappier C, Oliveira H, Sandre O, Ibarboure E, **Combet S**, Garanger E, Lecommandoux S. Self-assembled core-shell micelles from peptide-b-polymer molecular chimeras towards structure-activity relationships. *Faraday Disc*, 166, 83-100, **2013**.
- [P21] Koutsioubas A, Lairez D, **Combet S**, Fadda GC, Longeville S, Zalczer G. Crowding effects on helix-coil transition: beyond entropic stabilization. *J Chem Phys*, 136, 215101-7, **2012**.

[P20] Combet S, Zanotti JM. Further evidence that hydration water is the main “driving force” of protein dynamics: a neutron scattering study on perdeuterated C-phycoyanin. *Phys Chem Chem Phys* 14: 4927-4934, **2012**.

[P19] Zanotti JM, Combet S, Klimko S, Longeville S, Coneggo F. Present and future of the quasi-elastic neutron spectroscopy at LLB. More than simply samples: devices. *Neutron News* 22: 24-27, **2011**.

[P18] Cousin F, Gummel J, Combet S, Boué F. The model Lysozyme-PSSNa system for electrostatic complexation: similarities and differences with complex coacervation. *Advances in Colloid and Interface Science* 167: 71-84, **2011**.

[P17] Combet S, Zanotti JM, Bellissent-Funel MC. Temperature- and hydration-dependent internal dynamics of stripped human erythrocyte vesicles studied by incoherent neutron scattering. *Biochim Biophys Acta – General Subjects* 1810: 202-210, **2011**.

[P16] Combet S, Pieper J, Coneggo F, Ambroise JP, Bellissent-Funel MC, Zanotti JM. Coupling of laser excitation and inelastic neutron scattering: attempt to probe light-induced dynamics of C-phycoyanin. *Eur Biophys J* 37: 693-700, **2008**.

[P15] Combet S, Gouraud S, Gobin R, Berthonaud V, Geelen G, Corman B, Verbavatz JM. Aquaporin-2 downregulation in the medulla of aging rats is posttranscriptional and can be corrected by dehydration. *Am J Physiol Renal Physiol* 294: F1408-F1414, **2008**.

[P14] Köper I, Combet S, Petry W, Bellissent-Funel MC. Dynamics of C-phycoyanin in various deuterated trehalose/water environments measured by quasielastic and elastic neutron scattering. *Eur Biophys J* 37: 739-748, **2008**.

[P13] Combet S, Geffroy N, Berthonaud V, Dick B, Teillet L, Verbavatz JM, Corman B, Trinh-Trang-Tan MM. Correction of age-related polyuria by dDAVP: molecular analysis of aquaporins and urea transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F199-F208, **2003**.

[P12] Ferrier ML, Combet S, van Landschoot M, Stoenoiu M, Cnops Y, Lameire N, Devuyst O. Inhibition of nitric oxide synthase reverses changes in peritoneal permeability in a rat model of acute peritonitis. *Kidney Int* 60: 2343-2350, **2001**.

[P11] Combet S, Teillet L, Geelen G, Pitrat B, Gobin R, Nielsen S, Trinh-Trang-Tan MM, Corman B, Verbavatz JM. Food restriction prevents age-related polyuria by vasopressin-dependent recruitment of aquaporin-2. *Am J Physiol Renal Physiol* 281: F1123-F1131, **2001**.

[P10] Combet S, Ferrier ML, van Landschoot M, Moulin P, Stoenoiu M, Moulin P, Miyata T, Lameire N, Devuyst O. Chronic uremia induces permeability changes, increased nitric oxide synthase expression, and structural modifications in the peritoneum. *J Am Soc Nephrol* 12: 2146-2157, **2001**.

[P9] Devuyst O, Combet S, Cnops Y, Stoenoiu M. Regulation of NO synthase isoforms in the peritoneum: implications for ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 675-678, **2001**.

[P8] Combet S, Miyata T, Moulin P, Pouthier D, Goffin E, Devuyst O. Vascular proliferation and enhanced expression of endothelial nitric oxide synthase in human peritoneum exposed to long-term peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 11: 717-728, **2000**.

[P7] Combet S, Balligand JL, Lameire N, Goffin E, Devuyst O. A specific method for measurement of nitric oxide synthase enzymatic activity in peritoneal biopsies. *Kidney Int* 57: 332-338, **2000**.

[P6] Combet S, van Landschoot M, Moulin P, Piech A, Verbavatz JM, Goffin E, Balligand JL, Lameire N, Devuyst O. Regulation of aquaporin-1 and nitric oxide synthase isoforms in a rat model of acute peritonitis. *J Am Soc Nephrol* 10: 2185-2196, **1999**.

[P5] Goffin E, Combet S, Jamar F, Cosyns JP, Devuyst O. Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidney Dis* 33:383-398, **1999**.

Chapitres d'ouvrages

[P4] Combet S, Geffroy N, Teillet L, Berthonaud V, Gobin R, Beckmann A, Corman B, Verbavatz JM. Renal aquaporin expression in aging rat: effect of food restriction. In: *Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport*, Hohmann and Nielsen ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, pp 63-68

[P3] Devuyst O, **Combet S**, Balligand JL, Goffin E, Verbavatz JM. Expression and regulation of aquaporin-1 and endothelial nitric oxide synthase in relationship with water permeability across the peritoneum. In: *Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport*, Hohmann and Nielsen ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2000**, pp 69-75

Thèses de Doctorat

[P2] **Combet S**. Rôle des aquaporines et de l'oxyde nitrique dans la physiopathologie du rein et du péritoine. *PhD thesis, Université Paris 6, 2001*.

[P1] **Combet S**. Molecular mechanisms of peritoneal permeability: interaction between nitric oxide and the water channel aquaporin-1. *PhD thesis, Université catholique de Louvain, Belgique, 2001*.

Autres publications

[AP3] Dos Santos Morais R, Delalande O, Martel A, Appavou MS, Pérez J, **Combet S**, Hubert JF. Human dystrophin structural changes upon binding to anionic membrane lipids. *MLZ Annual Report, 2019*.

[AP2] Chevreuil M, Law-Hine D, Chen J, Bressanelli S, **Combet S**, Constantin D, Degrouard J, Möller J, Zeghal M, Tresset G. Comment s'assemble un virus icosaédrique? *Actualité scientifique de l'INP (CNRS) (<http://www.cnrs.fr/inp/spip.php?article6205>), 2018*.

[AP1] **Combet S**. Des neutrons pour sonder le rôle de la dystrophine à la membrane du muscle. *Brèves du CEA/Iramis n°271 (<http://iramis.cea.fr/breves/index.php?annee=2017>), 2017*.

Communications

Conférences ou séminaires invités

[I4] **Combet S**. Use of contrast matching in SANS to probe protein conformation in complex environments. *Laboratoire de Biologie Structurale et Radiobiologie (I2BC/LBSR), Séminaire, Saclay, 23 février, 2017*.

[I3] **Combet S**. Structure de systèmes biologiques par diffusion de neutrons aux petits angles. *Réunion du CFCAM, Paris, 8-9 avril, 2013*.

[I2] **Combet S**. Les aquaporines : canaux à eau des membranes biologiques. *Ecole "L'eau dans les milieux biologiques", Roscoff, 25-28 octobre, 2006*.

[I1] **Combet S**. An introduction to the water channel aquaporins. Implication in aging kidney physiopathology. Symposium "Water in Cell Biology". *4th World Congress of Cellular and Molecular Biology, Poitiers, 7-12 octobre, 2005*.

Communications à des congrès

[C51] **Combet S**. Dystrophin: insertion into the muscle membrane? *Journée de la Fédération Française de Diffusion Neutronique (2FDN), Grenoble, 17 décembre, 2018* (courte communication orale).

[C50] **Combet S**, Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, Hubert JF. Structural analysis reveals opening of a coiled-coil repeat of human dystrophin upon binding to anionic membrane lipids. *XVII International Small-Angle Scattering Conference (SAS2018), Traverse City, USA, 7-12 octobre, 2018* (communication orale).

[C49] Chevreuil M, Law-Hine D, Chen J, Bressanelli S, **Combet S**, Constantin D, Degrouard J, Möller J, Zeghal M, and Tresset G. Nonequilibrium self-assembly dynamics of icosahedral viral capsids packaging genome. *Biophysical Society Annual Meeting, San Francisco, USA, 2 février, 2018* (poster).

[C48] **Combet S**. Dystrophin-membrane interactions: evidence of structural changes upon binding to phospholipids. *PALM - Journée Systèmes et Matières Complexes, ENS Cachan, 30 novembre, 2017* (courte communication orale).

[C47] Marichal L, Renault, JP, Cousin F, **Combet S**, Gatin A, Aude JC, Boulard, Y, Labarre J, Pin S. Importance of post-translational modifications in the interaction of proteins with the silica surface. *Colloque Bioadhésion, Biocontamination des Surfaces, Domaine de Frémigny, 15-16 novembre, 2017* (communication orale).

[C46] R. Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, Combet S, and Hubert JF. Conformational modification of dystrophin fragments in interaction with bicelles. *Groupe d'Etudes des Membranes XIX. Roscoff, 5-8 novembre, 2017* (communication orale).

[C45] Uhrikova D, Hubcik L, Kanjaková N, Calkovska A, M. Bastos M, Ivankov OI, Funari SS, **Combet S**, Teixeira J. Phospholipid bilayer in model membranes and drug delivery systems: SAXS and SAXD. *International Conference Condensed Matter Research at the IBR-2, Dubna, Russie, 9-12 octobre, 2017* (communication orale).

[C44] Marichal L, Renault, JP, Cousin F, **Combet S**, Gatin A, Aude JC, Boulard, Y, Labarre J, Pin S. Study of the hemoprotein corona on silica nanoparticles. *Journée de la Fédération Française de Chimie-Physique de Paris-Saclay (FR3510), 20 septembre 2017 à Evry, 2017* (communication orale).

[C43] Marichal L, Renault, JP, Cousin F, **Combet S**, Gatin A, Aude JC, Boulard, Y, Labarre J, Pin S. Study of the protein corona formed by the adsorption of hemoproteins on silica nanoparticles. *Congrès joint IUPAB et EBSA, Edimbourg, UK, 16-21 juillet, 2017* (poster).

[C42] R. Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, Martel A, Appavou MS, Hubert JF, and **Combet S**. Analysis of the 3D structure of dystrophin fragments in the presence of isotropic bicelles. *Neutrons in Structural Biology (NISB) International Conference, Grenoble, 6-9 juin, 2017* (communication orale).

[C41] Dos Santos Morais R, Le Rumeur E, Delalande O, Molza AE, Cheron A, Chenuel T, Pérez J, Hubert JF, **Combet S**. Membrane-interfacial protein interactions: analysis of dystrophin 3D structure in the presence of membrane lipids. *GDR 3696 ProMemMoCe, Protéines membranaires : aspects moléculaires et cellulaires, Porquerolles, 15-18 mai, 2017* (communication orale).

[C40] Annighöfer B, Bellissent-Funel MC, Brûlet A, Colas de la Noue A, **Combet S**, Gibrat G, Héлары A, and Loupiac C. SANS pressure cell with removable metallic windows. *10^{ème} forum "Technologie des Hautes Pressions", La-Londe-les-Maures, 10-13 octobre, 2016* (communication orale).

[C39] Gonthier J, Lelièvre-Berna E, Maurice J, Payre C, Schweins R, Annighöfer B, Brûlet A, Colas de la Noue A, **Combet S**, Loupiac C, Kamenev K, Falus P, Farago B, Lindner P, Peters J. New-generation of NSE & SANS pressure cells. *International Workshop on Sample Environment at Scattering Facilities, Gettysburg, USA, 19-22 septembre, 2016* (communication orale).

[C38] Dos Santos Morais R, Molza A-E, Delalande O, Le Rumeur E, Raguénès-Nicol C, Cheron A, Chenuel T, Pérez J, **Combet S**, Hubert J-F. Analysis of dystrophin central domain fragments 3D structure in the presence of bicelles. *Congrès de l'Association Française de Cristallographie, Marseille, 4-7 juillet, 2016* (poster).

[C37] Dos Santos Morais R, Le Rumeur E, Delalande O, Molza A-E, Raguénès-Nicol C, Cheron A, Pérez J, **Combet S**, Hubert J-F. Analysis of dystrophin 3D structure in the presence of membrane lipids. *24^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique 23, Carqueiranne, 3 mai, 2016* (communication orale).

[C36] Dos Santos Morais R, Molza A-E, Delalande O, Le Rumeur E, Raguénès-Nicol C, Cheron A, Chenuel T, Pérez J, **Combet S**, Hubert J-F. Analysis of dystrophin central domain fragments 3D structure in the presence of bicelles. *Biophysics of protein-membrane interactions : from model systems to cells, Bad Herrenalb, Allemagne, 11-14 avril, 2016* (poster).

[C35] Dos Santos Morais R, Le Rumeur E, Delalande O, Molza AE, Cheron A, Chenuel T, Pérez J, Hubert JF, **Combet S**. Membrane-interfacial protein interactions: SAXS, SANS, and molecular modeling analysis of dystrophin 3D structure in the presence of membrane lipids. *GDR 3696 ProMemMoCe, Protéines membranaires : aspects moléculaires et cellulaires, La Londe-les-Maures, 5 avril, 2016* (communication orale).

[C34] Dos Santos Morais R, Le Rumeur E, Delalande O, Molza A-E, Raguénès-Nicol C, Cheron A, **Combet S**, Pérez J, Hubert J-F. Membrane-interfacial protein interactions: SAXS, SANS, and molecular modeling analysis of dystrophin 3D structure in the presence of membrane lipids. *Institut Laue-Langevin (ILL), Grenoble, 20 octobre, 2015* (séminaire).

[C33] Annighöfer B, Brûlet A, Colas de la Noue A, Loupiac C, Héлары A, **Combet S**. Pressure cell for SANS: an update. Removable pressure cell windows in metallic alloys. "Advances neutron tools for soft and bio-materials" *JRA meeting, Copenhagen, Danemark, 14 octobre, 2015* (communication orale).

[C32] **Combet S**. Conformation of the polyethylene glycol chains in diPEGylated hemoglobin specifically probed by SANS: correlation with PEG length and *in vivo* efficiency. *23^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique, Evian-les-Bains, 7 octobre, 2015* (communication orale).

- [C31] Colas de la Noue A, **Combet S**, Annighöfer B, Hélyary A, Loupiac C, Brûlet A. Unfolding of apomyoglobin under pressure : a small angle neutron scattering study. *10th European Biophysics Congress, Dresde, Allemagne, 18-22 juillet, 2015* (poster).
- [C30] Annighöfer B, Brûlet A, Colas de la Noue A, **Combet S**, Hélyary A, Loupiac C. Pressure cell for SANS: an update. Removable pressure cell windows in metallic alloys. *JRA meeting, Saclay, 28 mai, 2015* (communication orale).
- [C29] Dos Santos Morais R, Delalande O, Pérez J, **Combet S**, Hubert J-F. Membrane-interfacial protein interactions: SAXS, SANS, and molecular modeling analysis of dystrophin 3D structure in the presence of membrane lipids. *Comité Scientifique et Instrumental (CSI), Laboratoire Léon-Brillouin (LLB), Saclay, 27 octobre, 2014* (communication orale).
- [C28] Annighöfer B, Brûlet A, **Combet S**, Hélyary A, Loupiac C. Prototype of pressure cell for NSE and SANS. "Advances neutron tools for soft and bio-materials" *JRA meeting, Eynsham Hall, Royaume-Uni, 15-16 octobre, 2014* (communication orale).
- [C27] Le Coeur C, **Combet S**, Carrot G, Busch P, Teixeira J, Longeville S. How to explain efficiency of PEGylated blood substitutes? a SANS study of Hb/PEG conformation. *22^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique, Oléron, 23-26 septembre, 2014* (poster).
- [C26] **Combet S**. Influence of macromolecular crowding on myoglobin unfolding and stability. *Neutrons & Food 3 International Conference, Paris, 10 juillet, 2014* (communication orale).
- [C25] Le Coeur C, **Combet S**, Carrot G, Busch P, Teixeira J, Longeville S. How to explain efficiency of PEGylated blood substitutes? a SANS study of Hb/PEG conformation. *Gordon Conference, Newport, USA, 1-6 juin, 2014* (poster).
- [C24] **Combet S**, Le Coeur C, Porcar L, Longeville S. Influence of macromolecular crowding on protein folding/unfolding and stability. *AERES du LLB, Saclay, 30-31 janvier, 2014* (poster).
- [C23] **Combet S**. Influence de l'encombrement macromoléculaire sur le dépliement et la stabilité de la myoglobine. *21^{èmes} Journées de la Diffusion Neutronique, Sète, 25 juin, 2013* (communication orale).
- [C22] Annighöfer B, Brûlet A, **Combet S**, Hélyary A, Loupiac C, Lairez D. Which metallic alloys can be used as pressure cell windows? The case of SANS. *NMI3 WP20 "Advances neutron tools for soft and bio-materials", Munich, Allemagne, 27 novembre, 2013* (communication orale).
- [C21] Annighöfer B, Brûlet A, **Combet S**, Hélyary A, Lairez D. Which metallic alloys can be used as pressure cells? Case of SANS. "Advances neutron tools for soft and bio-materials" *JRA meeting, Saclay, 29 janvier, 2013* (communication orale).
- [C20] Annighöfer B, Brûlet A, **Combet S**, Hélyary A, Lairez D. Tests on pressure cells for SANS. Measurements in soft matter and biophysics. "Advances neutron tools for soft and bio-materials" *JRA meeting, Munich, Allemagne, 7 décembre, 2012* (communication orale).
- [C19] **Combet S**, Le Coeur C, Porcar L, Longeville S. Influence of protein concentration on the thermal unfolding of holomyoglobin: a SANS study. "Biopolymers: in vitro, in silico and in the cell", *Gordon Conference, Newport, USA, 3-8 juin, 2012* (poster).
- [C18] **Combet S**, Zanotti JM, Bellissent-Funel MC. Temperature- and hydration-dependent dynamics of stripped human erythrocyte vesicles. *Congrès GEM XV, Paris, 2-4 avril, 2012* (poster).
- [C17] **Combet S**, Zanotti JM, Bellissent-Funel MC. Temperature- and hydration-dependent internal dynamics of stripped human red blood cell vesicles studied by incoherent neutron scattering. *Bilayers at the ILL (BILL), workshop, Grenoble, 12-14 janvier, 2011* (poster).
- [C16] Verbavatz JM, **Combet S**, Gouraud S, Gobin R, Berthonaud V, Geelen G, Corman B. Aquaporin-2 downregulation in the medulla of aging rats is post-transcriptional and can be corrected by water dehydration. *The 5th international conference of aquaporin, Nara, Japon, 13-16 juillet, 2007* (poster).
- [C15] Gibrat G, **Combet S**, Tehei M, Bellissent-Funel MC. Isotope effect of hydration solvent on C-phycocyanin dynamics. *International workshop Proteins on Work, Perugia, Italie, 28-30 mai, 2007* (communication orale).
- [C14] **Combet S**, Gouraud S, Gobin R, Berthonaud V, Verbavatz JM. Régulation de l'aquaporine-2 dans le rein âgé au cours de la déshydratation. *Ecole "L'eau dans les milieux biologiques", Roscoff, 25-28 octobre, 2006* (courte communication orale et poster).

- [C13] Gibrat G, **Combet S**, Tehei M, Bellissent-Funel MC. Effet du solvant d'hydratation sur la transition dynamique de la phycocyanine. *Ecole "L'eau dans les milieux biologiques", Roscoff, 25-28 octobre, 2006* (courte communication orale et poster).
- [C12] **Cousin F**, **Combet S**, Cassan C, Gummel J, Boué F. Modulation de l'activité enzymatique de protéines au sein de complexes protéines-polyélectrolytes. *Ecole "L'eau dans les milieux biologiques", Roscoff, 25-28 octobre, 2006* (courte communication orale et poster).
- [C11] **Combet S**, Zanotti JM, Pieper J, Bellissent-Funel MC. Etude par diffusion de neutrons de la dynamique d'une protéine photo-excitée. *Congrès national de la Société Française de Biophysique, Anglet, 14-19 octobre, 2006* (communication orale et poster).
- [C10] **Combet S**, Gibrat G, Tehei M, Bellissent-Funel MC. Influence du solvant d'hydratation sur la dynamique d'une protéine photosynthétique. *Congrès national de la Société Française de Biophysique, Anglet, 14-19 octobre, 2006* (courte communication et poster).
- [C9] Verbavatz JM, **Combet S**, Devuyst O, **Balligand JL**. Nitric oxide inhibits Aquaporin-1 water permeability through interaction on Cysteine 189. *Circulation 102: 157-157 756 Suppl. S, 31 octobre, 2000* (poster).
- [C8] **Combet S**, Ferrier ML, Stoenoiu M, Lameire N, Devuyst O. Chronic uremia induces permeability changes, nitric oxide synthase overproduction, and structural modifications in the peritoneum. *American Society of Nephrology, congrès annuel, Toronto, Canada, 12-16 octobre, 2000* (poster).
- [C7] **Combet S**, Teillet L, Geffroy N, Berthonaud V, Gobin R, Corman B, Verbavatz JM. Aquaporin-2 expression and targeting in aging rats fed *ad libitum* or food restricted. *European Kidney Research Association, congrès annuel, Nice, France, 17-20 septembre, 2000* (poster).
- [C6] **Combet S**, Geffroy N, Teillet L, Berthonaud V, Gobin R, Beckmann A, Corman B, Verbavatz JM. Renal aquaporin expression in aging rat: effect of food restriction. *Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport, congrès international, Göteborg, Suède, 1^{er}-5 juillet, 2000* (communication orale et poster).
- [C5] Devuyst O, **Combet S**, Balligand JL, Goffin E, Verbavatz JM. Expression and regulation of aquaporin-1 and endothelial nitric oxide synthase in relationship with water permeability across the peritoneum. *Molecular Biology and Physiology of Water and Solute Transport, congrès international, Göteborg, Suède, 1^{er}-5 juillet, 2000* (poster).
- [C4] **Combet S**, Ferrier ML, Stoenoiu M, van Landschoot M, Goffin E, Devuyst O, Lameire N. Chronic uremia in rats induces permeability changes, structural modifications and increased nitric oxide synthase (NOS) expression in the peritoneum. *Société Belge de Néphrologie, congrès annuel, Alost, Belgique, 8 avril, 2000* (communication orale).
- [C3] **Combet S**, van Landschoot M, Moulin P, Piech A, Balligand JL, Goffin E, Lameire N, Devuyst O. Regulation of aquaporin-1 and nitric oxide (NO) synthase isoforms in a rat model of peritonitis. *Société Belge de Néphrologie, congrès annuel, Bruxelles, Belgique, 24 avril, 1999* (communication orale).
- [C2] **Combet S**, Pouthier D, Malaise J, Goffin E, Devuyst O. Expression variable de la NO synthétase endothéliale dans le péritoine humain normal ou pathologique. *Société de Néphrologie, journées annuelles, Paris, France, 30 septembre-2 octobre, 1998* (poster).
- [C1] **Combet S**, Pouthier D, Malaise J, Goffin E, Devuyst O. Variable expression of endothelial NO synthase in normal and pathological human peritoneum. *Société Belge de Néphrologie, congrès annuel, Bruxelles, Belgique, avril, 1998* (communication orale).