

# IBS ACTUALITES

Lettre Scientifique  
d'Information de  
l'Institut de Biologie Structurale  
Jean-Pierre Ebel

Institut de Biologie Structurale J.P. Ebel  
41, rue Jules Horowitz  
F-38027 GRENOBLE Cedex 1  
Tél. +33 (0)4 38 78 95 50 - Fax +33 (0)4 38 78 54 94  
www.ibs.fr

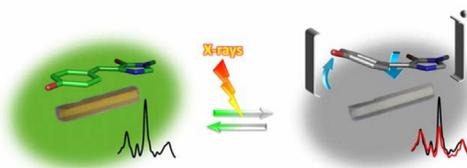
n°15

FEVRIER 2010

## Zoom sur ...

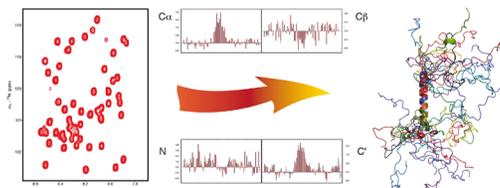
### Le mécanisme de scintillement des protéines fluorescentes

Les protéines fluorescentes de la famille GFP sont des marqueurs remarquables pour l'imagerie cellulaire. Leur faible photo-stabilité, cependant, constitue leur principal défaut : la fluorescence n'est pas constante dans le temps, mais alterne entre des périodes «allumées» et des périodes «éteintes». A l'observation cela se traduit par un scintillement, dont l'origine moléculaire et structurale reste mystérieuse. Des réactions à l'état excité peuvent générer une perte transitoire de fluorescence, comme le passage à l'état triplet, une protonation du chromophore, ou encore une isomérisation. Une autre possibilité consiste en un transfert d'électrons photo-induit, résultant en la production d'une espèce radicalaire instable et non fluorescente. Des chercheurs du Laboratoire de Cristallographie et Cristallogenèse des Protéines (IBS/LCCP) ont mis en évidence une telle espèce radicalaire, générée par les rayons X du Synchrotron Européen. En combinant cristallographie, spectroscopie Raman, et spectroscopie d'absorption et de fluorescence, ils ont pu montrer que l'état radicalaire s'accompagne d'une grande distorsion du chromophore, expliquant la perte de fluorescence. Il s'agit de la première étude montrant une protéine fluorescente dans un état transitoirement éteint. Cette étude pourrait permettre d'élaborer des variants dont la photo-stabilité serait améliorée. Elle montre aussi l'importance des réactions de transfert d'électrons dans les protéines fluorescentes.



**Structural basis of X-ray-induced transient photobleaching in a photoactivatable green fluorescent protein.** Adam V, Carpentier P, Violot S, Lelimosin M, Darnault C, Nienhaus GU and Bourgeois D. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 18063-18065

### La RMN au service de de la génomique structurale



Près de 40 % des protéines sont caractérisées par une structure intrinsèquement désordonnée qui n'autorise pas leur étude par les techniques classiques de biologie structurale. Or des chercheurs du groupe Flexibilité et Dynamique des Protéines (IBS/FDP) viennent de développer une approche

permettant d'interpréter directement les données de résonance magnétique nucléaire (RMN) pour comprendre la structure et la dynamique de ces protéines flexibles, souvent associées à des maladies humaines.

Dans une première étude, les chercheurs ont démontré que l'interprétation des couplages dipolaires résiduels permet une description des propriétés structurales de ces protéines flexibles à une résolution atomique.<sup>[1]</sup> Une deuxième étude, menée en collaboration avec les chercheurs de l'UVHCI, a permis de démontrer que les mêmes types de résultats peuvent être extraits des mesures les plus simples de RMN, les déplacements chimiques.<sup>[2]</sup> Ils viennent ainsi de décrire de façon précise les propriétés structurales et dynamiques de la nucléoprotéine du virus Sendai, qui joue un rôle essentiel dans la transcription et la réplication de ce virus à l'intérieur des cellules infectées.

Ainsi il est désormais possible d'envisager de caractériser de nombreuses protéines intrinsèquement désordonnées dans les environnements physiologiques ou même in cellulo, de mieux comprendre leur fonctionnement ou dysfonctionnement, et de développer à terme d'éventuels inhibiteurs pharmacologiques.

[1] **Quantitative description of backbone conformational sampling of unfolded proteins at amino acid resolution from NMR residual dipolar couplings.** Nodet G, Salmon L, Ozenne V, Meier S, Jensen MR and Blackledge M. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 17908-17918.

[2] **Defining conformational ensembles of intrinsically disordered and partially folded proteins directly from chemical shifts.** Jensen MR, Salmon L, Nodet G and Blackledge M. *Journal of the American Chemical Society*, 132: 1270-1272

### EDITO

Après les bonnes nouvelles sur l'avancement du projet IBS2 fin 2009, l'année 2010 commence de façon très intense.

Nous devons réfléchir rapidement aux aménagements futurs du bâtiment IBS2 afin d'établir d'ici fin février l'APS (Avant Projet Sommaire). Puis l'APD (Avant Projet Détaillé) devra être prêt en juin.

Cette réflexion se télescope avec la visite du comité de l'AERES pour l'évaluation de l'IBS. Je voudrais tous vous remercier de l'excellente qualité des présentations, qualité qui reflète un travail de préparation sérieux fait par tous les groupes et bien sûr un travail scientifique réalisé au quotidien par l'ensemble de l'IBS.

Eva Pebay-Peyroula

## Axes thématiques

### Axe «Nouvelles approches pour la biologie structurale intégrée»

C'est le nouveau nom de l'axe «Méthodologies et instrumentation», qui accueillera Erik Lindhal pour un séminaire de prestige, labellisé séminaire PSB, le vendredi 19 mars.

Erik Lindahl est professeur associé à l'Université de Stockholm dans le domaine de la biologie structurale computationnelle. Le but de ses recherches est d'utiliser la modélisation et la simulation à grande échelle pour mieux comprendre la fonction, les interactions et le repliement des protéines, en mettant l'accent sur les protéines membranaires. En plus de ces applications, Erik est un pionnier dans le développement des logiciels de très haute performance pour les simulations des macromolécules biologiques. Son séminaire aura pour titre : «Understanding Membrane Protein Insertion & Ion Channel Functionality from Molecular Simulation».

## Dernières publications

**Anisotropic collective motion contributes to nuclear spin relaxation in crystalline proteins.** Lewandowski JR, Sein J, Blackledge M and Emsley L. *Journal of the American Chemical Society*, 132: 1246-1248

**A cell-penetrating peptide derived from human lactoferrin with conformation-dependent uptake efficiency.** Duchardt F, Ruttekolk IR, Verdurmen WP, Lortat-Jacob H, Burck J, Hufnagel H, Fischer R, van den Heuvel M, Lowik DW, Vuister GW, Ulrich A, de Waard M and Brock R. *Journal of Biological Chemistry*, 284: 36099-36108

**Cloning, recombinant production, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of SDF2-like protein from *Arabidopsis thaliana*.** Radzimanowski J, Ravaud S, Schott A, Strahl S and Sinning I. *Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications* 66: 12-14

**Crystal structure of the outer membrane complex of a type IV secretion system.** Chandran V, Fronzes R, Duquerroy S, Cronin N, Navaza J and Waksman G. *Nature*, 462: 1011-1015

**Enhanced conformational space sampling improves the prediction of chemical shifts in proteins.** Markwick PR, Cervantes CF, Abel BL, Komives EA, Blackledge M and McCammon JA. *Journal of the American Chemical Society*, 132: 1220-1221

**Genetic and structural analysis of MBL2 and MASP2 polymorphisms in south-eastern African children.** Vallès X, Sarrias MR, Casals F, Farnos M, Piner R, Suarez B, Morais L, Mandomando I, Sigauque B, Roca A, Alonso PL, Torres A, Thielens N and Lozano F. *Tissue Antigens*, 74: 298-307

### Axe thématique «Immunité et interactions hôte-pathogènes»

L'IBS invitera le 26 mars, à 11h, un conférencier de prestige en la personne d'Edgar Pick, professeur émérite de l'Université de Tel Aviv. Dans les années 70, il a fortement contribué au développement du concept de «cytokine» dans le domaine de l'inflammation. Depuis 1980, il s'est investi dans la compréhension des mécanismes de production des radicaux oxygénés dans les phagocytes pour l'élimination des pathogènes. Ainsi depuis 30 ans, il est notamment à l'origine d'avancées majeures sur le complexe de la NADPH oxydase des neutrophiles. Edgar Pick a publié plus d'une centaine de publications dans des revues prestigieuses et a été éditeur de nombreuses revues dans le domaine de l'immunité. Son séminaire s'intitulera «Fateful attraction - when P67phox meets NOX2».

**HABA-based ionic liquid matrices for UV-MALDI-MS analysis of heparin and heparan sulfate oligosaccharides.** Przybylski C, Gonnet F, Bonnaffe D, Hersant Y, Lortat-Jacob H and Daniel R. *Glycobiology*, 20: 224-234

**Human astrovirus coat protein binds C1q and MBL and inhibits the classical and lectin pathways of complement activation.** Hair PS, Gronemus JQ, Crawford KB, Salvi VP, Cunnion KM, Thielens NM, Arlaud GJ, Rawal N and Krishna NK. *Molecular Immunology*, 47: 792-798

**Investigating alternative acidic proteases for H/D exchange coupled to mass spectrometry : plasmepsin 2 but not plasmepsin 4 is active under quenching conditions.** Marcoux J, Thierry E, Vives C, Signor L, Fieschi F and Forest E. *Journal of the American Society for Mass spectrometry*, 21: 76-79

**NADPH oxidase activator p67(phox) behaves in solution as a multidomain protein with semi-flexible linkers.** Durand D, Vives C, Cannella D, Perez J, Pebay-Peyroula E, Vachette P and Fieschi F. *Journal of Structural Biology*, 169: 45-53

**New generation of cross-linkers for protein conformation approach using selective detection by MALDI mass spectrometry.** Paramelle D, Cantel S, Enjalbal C, Amblard M, Forest E, Heymann M, Geourjon C, Subra G and Martinez J. *Proteomics*, 9: 5384-5388

**Overcoming merohedral twinning in crystals of bacteriorhodopsin grown in lipidic mesophase.** Borshchevskiy V, Efremov R, Moiseeva E, Buldt G and Gordeliy V. *Acta Crystallographica D Biological Crystallography*, 66: 26-32

**Relating diffusion along the substrate tunnel and oxygen sensitivity in hydrogenase.** Liebgott PP, Leroux F, Burlat B, Dementin S, Baffert C, Lautier T, Fourmond V, Ceccaldi P, Cavazza C, Meynial-Salles I, Soucaille P, Fontecilla-Camps JC, Guigliarelli B, Bertrand P, Rousset M and Léger C. *Nature Chemical Biology*, 6(1):63-70.

**Site-directed mutagenesis reveals a conservation of the copper-binding site and the crucial role of His-24 in CopH from *Cupriavidus metallidurans* CH34.** Sendra V, Gambarelli S, Bersch B and Coves J. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103: 1721-1728

**Structural basis of host cell recognition by the pilus adhesin from *Streptococcus pneumoniae*.** Izoré T, Contreras-Martel C, El Mortaji L, Manzano C, Terrasse R, Vernet T, Di Guilmi AM and Dessen A. *Structure*, 18: 106-115

**Structural determinants of product specificity of sucrose isomerases.** Ravaud S, Robert X, Watzlawick H, Haser R, Mattes R and Aghajari N. *FEBS Letters*, 583: 1964-1968

**Structural insights into the recognition properties of human ficolins.** Garlatti V, Martin L, Lacroix M, Gout E,

Arlaud G, Thielens N and Gaboriaud C. *Journal of Innate Immunity*, 2: 17-23

**Structure of the heme/hemoglobin outer membrane receptor ShuA from *Shigella dysenteriae*: Heme binding by an induced fit mechanism.** Cobessi D, Meksem A and Brillet K. *Proteins*, 78: 286-294

**Synergy between ficolin-2 and PTX3 boost innate immune recognition and complement deposition.** Ma YJ, Doni A, Hummelshoj T, Honore C, Bastone A, Mantovani A, Thielens NM and Garred P. *Journal of Biological Chemistry*, 284: 28263-28275

**Trapping and stabilization of integral membrane proteins by hydrophobically grafted glucose-based telomers.** Bazzacco P, Sharma KS, Durand G, Giusti F, Ebel C, Popot JL and Pucci B. *Biomacromolecules*, 10: 3317-3326

**Visible light-driven H<sub>2</sub> production by hydrogenases attached to dye-sensitized TiO<sub>2</sub> nanoparticles.** Reisner E, Powell DJ, Cavazza C, Fontecilla-Camps JC and Armstrong FA. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 18457-18466

## Distinctions et nominations

• Eva Pebay-Peyroula, directrice de l'IBS, a été nommée membre du comité de rédaction de la revue *Journal of the Royal Society Interface* depuis début janvier.

• Depuis le 1er janvier, Andrea Dessen, Martin Blackledge, Hugues Lortat-Jacob et Michel Vivaudou font partie de comités scientifiques de l'ANR.

## Rencontres scientifiques

**Cours EMBO sur la caractérisation structurale de complexes macromoléculaires, Grenoble du 31 mai au 5 juin.** Ce cours (co-organisé par Carlo Petosa de l'équipe Mécanismes Moléculaires des Infections et Pathologies (MMIP)) vise à enseigner l'utilisation

stratégique des techniques biochimiques et biophysiques afin d'accélérer les études structurales de complexes macromoléculaires. Pour plus de détails, consulter <http://cp.embo.org/pc10-20/>.

## Soutenances de thèses

Le 25 mars à 14h, Julien Marcoux (IBS/LSMP) soutiendra sa thèse intitulée «Analyse structurale et fonctionnelle de la NADPH Oxydase des neutrophiles : utilisation de la

spectrométrie de masse pour caractériser les changements conformationnels de p47phox lors de son activation».

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants dans les labos

E.Pebay-Peyroula

G.Arlaud, J.Boisbouvier, G.Eminet, E.Forest, O.Kaikati, J.L.Parouty

J.P.Andrieu, M.Blackledge, J.Boisbouvier, A.Dessen, M.Field,

J.Fontecilla, E.Forest, I.Garcia-Saez, E.Neumann, J.Peters,

C.Petosa, T.Vernet

Contributeurs aux Zooms de fév. : D.Bourgeois, M.Blackledge

