

IBS ACTUALITES



Retrouvez la Lettre Scientifique d'Information de
l'Institut de Biologie Structurale sur :
<http://www.ibs.fr/presentation/lettre-d-info/>

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

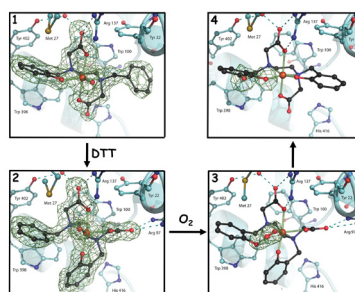
n°19

DECEMBRE 2010

Zoom sur ...

Comment décrypter les mécanismes réactionnels catalysés par des complexes inorganiques en utilisant la cristallographie des protéines

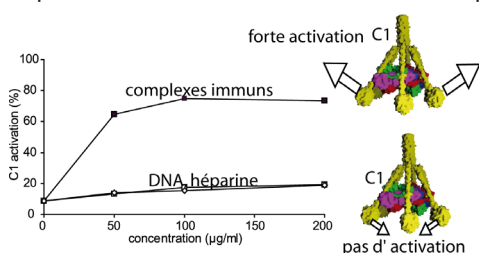
En chimie inorganique, piéger des intermédiaires par cristallographie est relativement compliqué puisque chacun doit être stabilisé et cristallisé séparément. Des chercheurs du Laboratoire de Cristallographie et Cristallogénèse des Protéines, en collaboration avec des chercheurs de l'IRTSV, ont donc décidé de mettre au point un nouveau concept qui consiste à combiner la chimie bioinspirée et la cristallographie des protéines, appliqué à l'étude du mécanisme d'hydroxylation d'arènes par activation du dioxygène assistée par un ion ferreux. Pour cela, ils ont inséré un complexe de fer au sein de NikA, une protéine périplasmique impliquée dans le transport de nickel chez *Escherichia coli*, créant ainsi une monooxygénase artificielle. Ils ont pu ainsi obtenir les structures tridimensionnelles de quatre états intermédiaires et le produit final de la réaction, qui correspondent à la formation d'un catéchol par dihydroxylation du noyau benzyl du ligand. Ces travaux montrent que les deux hydroxylations se produisent de façon séquentielle, et non simultanée, et sont précédées par la formation d'une espèce oxygénée Fe(III)-(hydro)peroxo.



Crystallographic snapshots of the reaction of aromatic C-H with O₂ catalysed by a proteinbound iron complex. Christine Cavazza, Constance Bochot, Pierre Rousselot-Pailley, Philippe Carpentier, Mickaël V. Cherrier, Lydie Martin, Caroline Marchi-Delapierre, Juan C. Fontecilla-Camps and Stéphane Ménage. *Nature Chemistry*, 2(12):1069-76

Lien entre localisation des sites de fixation et activation de C1 : un nouvel éclairage sur notre système immunitaire

Des chercheurs du Laboratoire de Cristallographie et Cristallogénèse des Protéines et du Laboratoire d'Enzymologie Moléculaire déchiffrent depuis plus de dix ans les relations structure/fonction des complexes moléculaires qui déclenchent la cascade d'activations et de signalisations du complément, un système moléculaire impliqué dans la surveillance immunitaire, le développement et la réparation des tissus. Des sites de fixation voisins ont été observés récemment par cristallographie dans la protéine de reconnaissance C1q pour des fragments d'héparine ou le déoxy-D-ribose, motif structural de l'ADN reconnu par le complexe C1. Or l'ADN et l'héparine n'activent pas ou peu C1, contrairement aux complexes immuns, pour lesquels un site de fixation extérieur a été proposé (cf figure). Ces observations suggèrent un contrôle direct du degré d'activation de C1 en fonction de la position du site de reconnaissance impliqué, ce qui permet de réconcilier les nombreuses



fonctions de cette protéine qui est à la fois un très puissant activateur de l'inflammation en présence de complexes immuns mais aussi un acteur de la tolérance en présence de cellules apoptotiques, présentant de l'ADN à leur surface. Ces informations pourraient également aider à concevoir des inhibiteurs capables de contrecarrer spécifiquement les effets nocifs de l'activation de C1 dans certaines pathologies.

Cutting edge: C1q binds deoxyribose and heparan sulfate through neighboring sites of its recognition domain. Garlatti V, Chouquet A, Lunardi T, Vives R, Paidassi H, Lortat-Jacob H, Thielens NM, Arlaud GJ and Gaboriaud C. *Journal of Immunology*, 185: 808-812

EDITO

L'année 2010 a été chargée d'événements qui nous ont tous mobilisés : évaluation par le comité AERES, finalisation des plans du bâtiment IBS2, et pour finir les projets du programme d'Investissement d'Avenir, Equipex, Infrastructure et LABEX. L'organisation de nos plates-formes est une autre tâche importante à laquelle nous travaillons depuis plusieurs mois. Leur ouverture au moins partielle mettant à disposition d'utilisateurs externes instruments et expertises est une opportunité unique. L'ensemble des actions : certification, création de l'UMS, projet Infrastructure et programme Instruct, permettra de réaliser avec nos partenaires du PSB un ensemble de plates-formes très innovantes sur lesquelles pourront s'appuyer des projets de recherche de haut niveau.

Après de nombreuses années d'engagement total pour un bon fonctionnement de la recherche, Jacques SAUDRAIX, adjoint à la directrice, a quitté ses fonctions. Je tiens à le remercier très chaleureusement pour son travail et l'ensemble de l'IBS lui souhaite une très bonne retraite.

Eva Pebay-Peyroula

Axes thématiques

Axe «Nouvelles approches pour la biologie structurale intégrée»

Un symposium intitulé «NMR and Biomolecular Dynamics: Describing Functionally Important Motions in Biology»

a eu lieu à l'IBS le 26 novembre. Une quarantaine de personnes ont pu suivre des conférences présentées par des spécialistes mondialement renommés du domaine.

Dernières publications

Ab initio high-resolution single-particle 3D reconstructions: The symmetry-adapted-functions way. Estrozi LF and Navaza J. *Journal of Structural Biology*, 172(3):253-60

CD91 interacts with mannan-binding lectin (MBL) through the MBL-associated serine protease-binding site. Duus K, Thielens NM, Lacroix M, Tacnet P, Frachet P, Holmskov U and Houen G. *FEBS Journal*, 277: 4956-4964

Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M and Lortat-Jacob H. *Glycobiology*, 20: 1380-1388

Co-chaperone BAG3 and adenovirus penton base protein partnership. Gout E, Gutkowska M, Takayama S, Reed JC and Chroboczek J. *Journal of Cellular Biochemistry*, 111: 699-708

Co-chaperone interactions in export of the type III needle component PscF of *Pseudomonas aeruginosa*. Ple S, Job V, Dessen A and Attree I. *Journal of Bacteriology*, 192: 3801-3808

Combining independent drug classes into superior, synergistically acting hybrid molecules. Muller-Schiffmann A, Marz-Berberich J, Andreyeva A, Ronicke R, Bartnik D, Brener O, Kutzsche J, Horn AH, Hellmert M, Polkowska J, Gottmann K, Reymann KG, Funke SA, Nagel-Steger L, Moriscot C, Schoehn G, Sticht H, Willbold D, Schrader T and Korth C. *Angewandte Chemie International Edition*, 49: 8743-8746

Conformational dynamics of the bovine mitochondrial ADP/ATP carrier isoform 1 revealed by hydrogen/deuterium exchange coupled to mass spectrometry. Rey M, Man P, Clemençon B, Trezeguet V, Brandolin G, Forest E and Pelosi L. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 34981-34990

Data storage based on photochromic and photoconvertible fluorescent proteins. Adam V, Mizuno H, Grichine A, Hotta JI, Yamagata Y, Moeyaert B, Nienhaus GU, Miyawaki A, Bourgeois D and Hofkens J. *Journal of Biotechnology*, 149: 289-298

Desorption electrospray ionization mass spectrometry of glycosaminoglycans and their protein noncovalent complex. Przybylski C, Gonnet F, Hersant Y, Bonnaffe D, Lortat-Jacob H and Daniel R. *Analytical Chemistry*, 82: 9225-9233

Direct interaction between CD91 and C1q. Duus K, Hansen EW, Tacnet P, Frachet P, Arlaud GJ, Thielens NM and Houen G. *FEBS Journal*, 277: 3526-3537

Discovery of novel 5-benzylidenerhodanine and 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione inhibitors of MurD ligase. Zidar N, Tomasic T, Sink R, Rupnik V, Kovac A, Turk S, Patin D, Blanot D, Contreras Martel C, Dessen A, Muller Premru M, Zega A, Gobec S, Peterlin Masic L and Kikelj D. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53: 6584-6594

Dynamic properties of a reconstituted myelin sheath. Knoll W, Natali F, Peters J, Nanekar R, Wang P and Kursula P. *Spectroscopy*, 24: 585-592

Gradual adaptive changes of a protein facing high salt concentrations. Coquelle N, Talon R, Juers DH, Girard É, Kahn R and Madern D. *Journal of Molecular Biology*, 404, 493-505

Hydration dependent studies of highly aligned multilayer lipid membranes by neutron scattering. Trapp M, Gutberlet T, Juranyi F, Unruh T, Deme B, Tehei M and Peters J. *Journal of Chemical Physics*, 133: 164505

Large scale purification of linear plasmid DNA for efficient high throughput cloning. Noirclerc-Savoye M, Gallet B, Bernaudat F and Vernet T. *Biotechnology Journal*, 5: 978-985

Mapping surface accessibility of the C1r/C1s tetramer by chemical modification and mass spectrometry provides new insights into assembly of the human C1 complex. Brier S, Pflieger D, Le Mignon M, Bally I, Gaboriaud C, Arlaud GJ and Daniel R. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 32251-32263

New adhesin functions of surface-exposed pneumococcal proteins. Frolet C, Beniazza M, Roux L, Gallet B, Noirclerc-Savoye M, Vernet T and Di Guilmi AM. *BMC Microbiology*, 10: 190

NMR structure and ion channel activity of the p7 protein from hepatitis C virus. Montserret R, Saint N, Vanbelle C, Salvay AG, Simorre JP, Ebel C, Sapay N, Renisio JG, Bockmann A, Steinmann E, Pietschmann T, Dubuisson J, Chipot C and Penin F. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 31446-31461

Oral treatment with the D-enantiomeric peptide D3 improves the pathology and behavior of alzheimer's disease transgenic mice. Funke SA, van Groen T, Kadish I, Bartnik D, Nagel-Steger L, Brener O, Sehl T, Batra-

Safferling R, Moriscot C, Schoehn G, Horn AHC, Muller-Schiffmann A, Korth C, Sticht H and Willbold D. *ACS Chemical Neuroscience*, 1: 639-648

Reaction mechanisms of DNA photolyase. Brettel K and Byrdin M. *Current Opinion in Structural Biology*, 20, 693-701

Regulation of NADPH oxidase activity in phagocytes: relationship between FAD/NADPH binding and oxidase complex assembly. Debeurme F, Picciocchi A, Dagher MC, Grunwald D, Beaumel S, Fieschi F and Stasia MJ. *Journal of Biological Chemistry*, 285: 33197-33208

Relocation of Aurora B and survivin from centromeres to the central spindle impaired by a kinesin-specific MKLP-2 inhibitor. Tcherniuk S, Skoufias DA, Labriere C, Rath O, Gueritte F, Guillou C and Kozielski F. *Angewandte Chemie International Edition*, 49: 8228-8231

Structural and functional characterization of the recombinant human mitochondrial trifunctional protein. Fould B, Garlatti V, Neumann E, Fenel D, Gaboriaud C and Arlaud GJ. *Biochemistry*, 49, 8608-8617

Structure of the K-turn U4 RNA: a combined NMR and SANS study. Falb M, Amata I, Gabel F, Simon B and Carlomagno T. *Nucleic Acids Research*, 38: 6274-6285

Rencontres scientifiques

• **Inauguration du nouvel équipement de microscopie électronique de l'IBS (Polara 300 kV), le 11 février à 14h :** à cette occasion trois conférences scientifiques portant sur les résultats et possibilités de cet instrument auront lieu (par Dr Bruno Klahotz, IGBMC Strasbourg ; Dr Sergio Marco, Institut Curie, Paris; Dr Guy Schoehn, UVHCI / IBS Grenoble).

• **PSB Science Day le 18 février de 13h30 à 18h :** Cette journée scientifique aura pour thème «Genome sequencing and evolution». Jean Weissenbach (Genoscope Evry), Peer Bork (EMBL, Heidelberg) et Chris Tyler-Smith (Sanger Wellcome Trust Institute, UK) en seront les orateurs. Plus de détails sur <http://www.psb-grenoble.eu>.

Contrats

◆ Contrats de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)

En 2010, dans le cadre de ses appels à projets, l'ANR a sélectionné les projets suivants impliquant l'IBS :

- Programme Blanc, projet MIT-2M, coordinateur : Eva Pebay-Peyroula,
- Programme Blanc, projet NucExp, coordinateur : Carlo Petosa,
- Programme «Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées, projet TAU STRUCT, coordinateur : Martin Blackledge,
- Programme Jeunes chercheurs, projet ProteinDisorder, coordinateur : Malene Ringkjober-Jensen,
- Programme Retour Post-doctorants, projet ProtDynByNMR, coordinateur : Paul Schanda,
- Programme Blanc, Projet NiFe-cat, contact IBS : Martin Field,

- Programme Blanc, Projet Living Deep, contact IBS : Bruno Franzetti,
- Programme Blanc, Projet Glyco-path, contact IBS: Anne-Marie Di Guilmi,
- Programme Blanc, projet DYN-FHAC, contact IBS: Christine Ebel,

◆ Autres contrats

Citons notamment :

- ERC Starting Grant «SeeNanoLifeInAction», coordinateur: Jérôme Boisbouvier,
- FP7/Marie Curie-ITN, projet IDPbyNMR, contact IBS: Bernhard Brutscher,
- financement Netherlands Organization for Scientific Research, contact IBS : Andrea Dessen,
- FINOVI, projet «Innate immune defence against *S. pneumoniae*», coordinateur : Nicole Thielens.

Soutenances

- le 06 décembre à 10h, Christine Cavazza (IBS/LCCP) a soutenu son habilitation à diriger des recherches, intitulée "Une pincée de métal pour rehausser la saveur des protéines",
- le 09 décembre à 14h, Marcus Trapp (IBS/LBM) a soutenu sa thèse, intitulée "Neutron scattering studies

of the dynamics of biological systems as a function of hydration, temperature and pressure",

- le 10 décembre à 14h, Lamya El Mortaji (IBS/LIM) a soutenu sa thèse, intitulée "Mécanismes moléculaires de la biogenèse du pilus chez *Streptococcus pneumoniae*".

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants dans les labos

E.Pebay-Peyroula

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

JP.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 décembre : C.Cavazza et C.Gaboriaud

