

IBS ACTUALITES



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

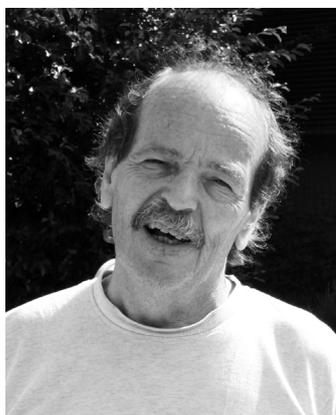
Institut de Biologie Structurale J.P. Ebel
41, rue Jules Horowitz
F-38027 GRENOBLE Cedex 1
Tél. +33 (0)4 38 78 95 50 - Fax +33 (0)4 38 78 54 94
www.ibs.fr

n°23

OCTOBRE 2011

Hommage à Richard Kahn

Richard Kahn nous a brutalement quittés le 3 Octobre 2011



Ingénieur-chimiste de formation, Richard choisit la recherche et effectue ses premiers travaux à l'antenne d'Orsay du Laboratoire de Chimie-Physique de Paris, sur la structure cristalline et le polymorphisme de cristaux moléculaires obtenus par croissance à basse température (cyclohexane I & II à titre d'exemple, en 1973). Puis l'équipe émigre à l'Université Paris-Val de Marne à Créteil où il est nommé maître-assistant. Pourtant, Richard effectue l'essentiel de sa recherche au LURE à Orsay, où s'installent alors, sur l'anneau de collisions DCI, plusieurs lignes de rayons X. C'est à cette période qu'il s'oriente vers la cristallographie des protéines. Il participe à l'installation d'un montage expérimental comportant une chambre à rotation de Arndt, où apparaissent immédiatement les limites de la détection par film photographique. Aussi, dès 1975, Richard s'implique, en collaboration

avec l'équipe de Georges Charpak au CERN, dans un projet de chambre proportionnelle multifils pour la biocristallographie, un compteur électronique de photons. Ce projet est pour l'époque une gageure : tout est à développer, tant au niveau technique qu'informatique, un des points forts de Richard.

Ces développements conduisent à la détermination en 1985 de la structure d'une protéine (une parvalbumine de poisson dont des cristaux marqués au terbium sont préparés par Otto Dideberg à Liège) en utilisant la diffusion anormale de la terre rare. C'est de fait le premier phasage *ab initio* par la méthode MAD. Suite à un développement logiciel coordonné par Gérard Bricogne, la seconde version du diffractomètre à chambre à fils (Pénélope II) permet la détermination en 1991 d'une structure qui est considérée comme une autre étape de référence dans la maturation de la méthode MAD (Structure of the calcium-dependent lectin domain from a rat mannose-binding protein determined by MAD phasing. W.I. Weis, R. Kahn, R. Fourme, K. Drickamer & W. Hendrickson. *Science* 254, 1608).

Ayant rejoint l'IBS peu après sa création et nommé Directeur de Recherche au CNRS, Richard assure un lien étroit entre l'Institut et les grands instruments. L'utilisation du rayonnement synchrotron en biocristallographie et les développements instrumentaux et méthodologiques associés sont des thèmes qui continuent de structurer son œuvre scientifique. Ainsi, il a contribué à la construction de plusieurs lignes de lumière. Il a participé au projet de développement du MASC (une méthode de phasage à basse résolution utilisant la dispersion anormale), touché à la diffraction de poudres, poursuivi - après les travaux pionniers au LURE - le développement de l'utilisation des lanthanides pour le phasage par dispersion anormale, exploré avec H. Stuhmann l'utilisation des photons de basse énergie. Enfin, il a été l'un des artisans du développement de la biocristallographie sous haute pression depuis 2000, avec des retombées imprévues portant sur l'utilisation des photons de hautes énergies.

Richard était un chercheur pluridisciplinaire d'une très grande rigueur scientifique, un curieux infatigable, un enseignant dans l'âme, épris de musique et de français châtié, un gourmet en quête du café parfait. Local contact hors pair, il était toujours prêt à aider, tout cela avec une modestie empreinte d'une pointe de fierté. En bref, Richard était un humaniste, un homme de progrès, un gentilhomme et un ami fidèle. Son départ est une terrible perte pour nous tous.

Eric Girard, Romain Talon et Roger Fourme

EDITO

L'actualité récente a été marquée par deux événements majeurs.

La disparition brutale de Richard Kahn a été pour tous un choc terrible. Richard avait rejoint l'IBS peu après le début. Il était l'un des piliers de la cristallographie, toujours disponible pour aider dans les cas de structures difficiles et désireux de faire comprendre les fondements de la diffraction. Nos pensées vont vers ses enfants dont il parlait toujours avec beaucoup de fierté.

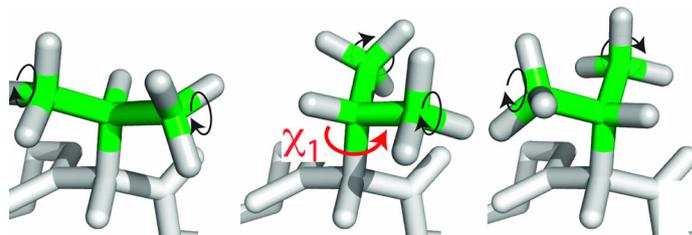
La même semaine, nous célébrons la pose de la première pierre du nouveau bâtiment IBS en présence du ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche, Laurent Wauquiez, et de nombreuses personnalités. Nous reviendrons sur cet événement dans le prochain numéro.

Eva Pebay-Peyroula

Zoom sur ...

La RMN du solide détaille la dynamique des protéines

La RMN est un outil puissant pour étudier la dynamique des protéines, en solution comme à l'état solide, avec une résolution atomique. Généralement, les mouvements moléculaires sont complexes, c'est le cas pour les « couplages dipolaires » (interactions entre atomes). Mais jusqu'à présent, les couplages dipolaires en RMN du solide ont toujours été interprétés par un modèle imprécis, qui décrivait le mouvement, par exemple d'un groupement méthyle, à l'aide d'un seul paramètre. Une nouvelle méthode, combinant un marquage isotopique sélectif et de nouvelles expériences RMN, a été développée par le groupe NMR de l'IBS, en collaboration avec l'ETH de Zurich. Cette méthode augmente énormément la précision avec laquelle les couplages dipolaires peuvent être mesurés, et a montré pour la première fois leur asymétrie. Les résultats, obtenus pour le moment sur une protéine modèle, ont mis en évidence les transitions des chaînes latérales entre différents états rotamériques. Cette avancée importante de la spectroscopie par RMN à l'état solide sera très utile pour des objets qui ne peuvent pas être étudiés par diffraction par rayons-X ou RMN en solution, tels que les fibres amyloïdes, ou les protéines membranaires dans leur membrane native.

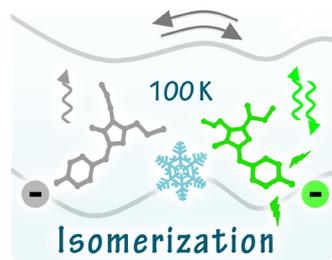


Une nouvelle méthode, combinant un marquage isotopique sélectif et de nouvelles expériences RMN, a été développée par le groupe NMR de l'IBS, en collaboration avec l'ETH de Zurich. Cette méthode augmente énormément la précision avec laquelle les couplages dipolaires peuvent être mesurés, et a montré pour la première fois leur asymétrie. Les résultats, obtenus pour le moment sur une protéine modèle, ont mis en évidence les transitions des chaînes latérales entre différents états rotamériques. Cette avancée importante de la spectroscopie par RMN à l'état solide sera très utile pour des objets qui ne peuvent pas être étudiés par diffraction par rayons-X ou RMN en solution, tels que les fibres amyloïdes, ou les protéines membranaires dans leur membrane native.

Solid-State NMR Measurements of Asymmetric Dipolar Couplings Provide Insight into Protein Side-Chain Motion. Schanda P, Huber M, Boisbouvier J, Meier BH, Ernst M. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011. doi: 10.1002/anie.201103944.

Une protéine fluorescente pour la « cryonanoscopie »

La microscopie de fluorescence super-résolution («nanoscopie») ouvre un vaste champ de recherche pour la biologie structurale intégrée. La nanoscopie «PALM» (Photo-Activated Localization Microscopy) permet d'atteindre des résolutions d'environ 20 nm et repose sur l'utilisation de protéines fluorescentes «photoactivables». La mise au point du «cryoPALM», prévue dans le projet Labex « GRAL », pourrait ouvrir la porte à des études corrélatives très fines avec la cryomicroscopie électronique. Il est donc important de trouver des protéines fluorescentes qui puissent être activées à basse température. Or, les mécanismes d'activation sont liés à des changements conformationnels importants du chromophore et de la matrice protéique, en général bloqués à température cryogénique. Dans ce travail, réalisé au sein de la nouvelle équipe Pixel (IBS/iRTSV), nous avons étudié le mécanisme d'activation de la protéine « Padron », en combinant cristallographie, spectroscopie, et dynamique moléculaire. Nous avons découvert que Padron était capable de s'activer à 100 K par isomérisation de son chromophore, au sein d'une matrice protéique presque rigide. Un si grand changement conformationnel n'avait jamais été observé à température cryogénique chez une protéine.



Low-temperature chromophore isomerization reveals the photoswitching mechanism of the fluorescent protein Padron. Regis-Faro A, Carpentier P, Jonasson G, Pompidor G, Arcizet D, Demachy I, Bourgeois D. *Journal of the American Chemical Society*, 10.1021/ja207001y

Axes thématiques

Axe «Nouvelles approches pour la biologie structurale intégrée» (NABI)

• Un atelier théorique/pratique de découverte de la technologie Biacore a eu lieu le 11 octobre, organisé par les responsables de la plate-forme (Isabelle Bally et Nicole Thielens),

• L'axe NABI a accueilli le 27 juillet, pour un séminaire de prestige, Ilme Schlichting, directrice du Département des Mécanismes Biomoléculaires à l'Institut Max-Planck de Recherche Médicale de Heidelberg et titulaire de nombreux prix scientifiques. Elle a présenté une technique émergente qui peut révolutionner la biologie structurale : les lasers rayons-X à électrons libres.

Dernières publications

Accurate measurement of one-bond H-X heteronuclear dipolar couplings in MAS solid-state NMR. Schanda P, Meier BH and Ernst M. *Journal of Magnetic Resonance*, 210: 246-259

An optimized isotopic labelling strategy of isoleucine- $\gamma(2)$ methyl groups for solution NMR studies of high molecular weight proteins. Ayala I, Hamelin O, Amero C, Pessey O, Plevin MJ, Gans P and Boisbouvier J. *Chemical Communications (Camb)*, in press

Characterization of the elongosome core PBP2 : MreC complex of *Helicobacter pylori*. El Ghachi M, Mattei PJ, Ecobichon C, Martins A, Hoos S, Schmitt C, Colland F, Ebel C, Prevost MC, Gabel F, England P, Dessen A and Boneca IG. *Molecular Microbiology*, in press

Crenarchaeal CdvA forms double-helical filaments containing DNA and interacts with ESCRT-III-like CdvB. Moriscot C, Gribaldo S, Jault JM, Krupovic M, Arnaud J, Jamin M, Schoehn G, Forterre P, Weissenhorn W and Renesto P. *PLoS ONE*, 6: e21921

Cxcl12 evolution - subfunctionalization of a ligand through altered interaction with the chemokine receptor. Boldajipour B, Doitsidou M, Tarbashevich K, Laguri C, Yu SR, Ries J, Dumstrei K, Thelen S, Dorries J, Messerschmidt EM, Thelen M, Schwille P, Brand M, Lortat-Jacob H and Raz E. *Development*, 138: 2909-2914

Fullerene-functionalized carbon nanotubes as improved optical limiting devices. Mackiewicz N, Bark T, Cao B, Delaire JA, Riehl D, Ling WL, Foillard S and Doris E. *Carbon*, 49: 3998-4003

Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition. Païdassi H, Tacnet-Delorme P, Verneret M, Gaboriaud C, Houen G, Duus K, Ling WL, Arlaud GJ and Frchet P. *Journal of Molecular Biology*, 408: 277-290

Luminescence of polyethylene glycol coated CdSeTe/ZnS and InP/ZnS nanoparticles in the presence of copper cations. Beaune G, Tamang S, Bernardin A, Bayle-Guillemaud P, Fenel D, Schoehn G, Vinet F, Reiss P and Texier I. *Chemphyschem*, 12: 2247-2254

NADPH oxidase (NOX) isoforms are inhibited by celastrol with a dual mode of action. Jaquet V, Marcoux J, Forest E, Leidal KG, McCormick S, Westermaier Y, Perozzo R, Plastre O, Fioraso-Cartier L, Diebold B, Scapozza L, Nauseef WM, Fieschi F, Krause KH and Bedard K. *British Journal of Pharmacology*, 164: 507-520

Optimized purification of a heterodimeric ABC transporter in a highly stable form amenable to 2-D

crystallization. Galián C, Manon F, Dezi M, Torres C, Ebel C, Lévy D and Jault JM. *PLoS ONE*, 6: e19677

Pseudosaccharide functionalized dendrimers as potent inhibitors of DC-SIGN dependent ebola pseudotyped viral infection. Luczkowiak J, Sattin S, Sutkevičiute I, Reina JJ, Sánchez-Navarro M, Thépaut M, Martínez-Prats L, Daggetti A, Fieschi F, Delgado R, Bernardi A and Rojo J. *Bioconjugate Chemistry*, 22: 1354-1365

Rapid measurement of residual dipolar couplings for fast fold elucidation of proteins. Rasia RM, Lescop E, Palatnik JF, Boisbouvier J and Brutscher B. *Journal of Biomolecular NMR*, in press

Reaction of cresyl saligenin phosphate, the organophosphorus agent implicated in aerotoxic syndrome, with human cholinesterases: mechanistic studies employing kinetics, mass spectrometry, and X-ray structure analysis. Carletti E, Schopfer LM, Colletier JP, Froment MT, Nachon F, Weik M, Lockridge O and Masson P. *Chemical Research in Toxicology*, 24: 797-808

Second generation of fucose-based DC-SIGN ligands: affinity improvement and specificity versus Langerin. Andreini M, Doknic D, Sutkevičiute I, Reina JJ, Duan JX, Chabrol E, Thepaut M, Moroni E, Doro F, Belvisi L, Weiser J, Rojo J, Fieschi F and Bernardi A. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 9: 5778-5786

Short range ballistic motion in fluid lipid bilayers studied by quasi-elastic neutron scattering. Armstrong CL, Trapp M, Peters J, Seydel T and Rheinstadter MC. *Soft Matter*, 7: 8358-8362

Snapshots of enzymatic baeyer-villiger catalysis: oxygen activation and intermediate stabilization. Orru R, Dudek HM, Martinoli C, Torres Pazmino DE, Royant A, Weik M, Fraaije MW and Mattevi A. *Journal of Biological Chemistry*, 286: 29284-29291

Softness of atherogenic lipoproteins: A comparison of very low density lipoprotein (VLDL) and low density lipoprotein (LDL) using elastic incoherent neutrons scattering (EINS). Mikl C, Peters J, Trapp M, Kornmueller K, Schneider WJ and Prassl R. *Journal of the American Chemical Society*, 133: 13213-13215

Structural characterization and membrane localization of ExsB from the type III secretion system (T3SS) of *Pseudomonas aeruginosa*. Izoré T, Perdu C, Job V, Atree I, Faudry E and Dessen A. *Journal of Molecular Biology*, in press

Structure/function analysis of *Neisseria meningitidis* PilW, a conserved protein that plays multiple roles

in type IV pilus biology. Szeto TH, Dessen A and Pelicic V. *Infection and Immunity*, 79: 3028-3035

Structure-based design of a new series of d-glutamic acid based inhibitors of bacterial UDP-N-acetylmuramoyl-l-alanine: D-glutamate ligase (MurD). Tomašić T, Zidar N, Šink R, Kovač A, Blanot D, Contreras-Martel C, Dessen A, Müller-Premru M, Zega A, Gobec S, Kikelj D and Peterlin Mašič L. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54: 4600-4610

Structure-guided design of cell wall biosynthesis inhibitors that overcome beta-Lactam resistance in Staphylococcus aureus (MRSA). Contreras-Martel C, Amoroso A, Woon EC, Zervosen A, Inglis S, Martins A, Verlaine O, Rydzik AM, Job V, Luxen A, Joris B, Schofield CJ and Dessen A. *ACS Chemical Biology*, 6: 943-951

The major leucyl aminopeptidase of Trypanosoma cruzi (LAPTc) assembles into a homohexamer and belongs to the M17 family of metallopeptidases. Cadavid-Restrepo G, Gastardelo TS, Faudry E, de Almeida H, Bastos IM, Negreiros RS, Lima MM, Assumpcao TC, Almeida KC, Ragno M, Ebel C, Ribeiro BM, Felix CR and Santana JM. *BMC Biochemistry*, 12: 46

X-ray-radiation-induced changes in bacteriorhodopsin structure. Borshchevskiy VI, Round ES, Popov AN, Buldt G and Gordeliy VI. *Journal of Molecular Biology*, 409: 813-825

Nouvelle plate-forme

La plateforme MP3 est désormais opérationnelle. Elle a pour but de vous apporter un soutien à l'optimisation de vos procédures de purification pour votre protéine préférée ou la mise au point d'une procédure de purification automatisée multi-étape pour une augmentation de débit de production pour les projets le nécessitant. La plateforme

est ouverte aux protéines membranaires (prioritaires) et solubles. Le formulaire de demande d'étude est disponible en ligne sur www.ibs.fr, à la page de la plate-forme MP3. Contact : Franck Fieschi et Michel Thépaut (IBS/Groupe Membrane & Pathogènes).

Rencontres scientifiques

Réunion du GDR "protéines membranaires", Agde, 17-21 octobre 2011 : cette réunion, co-organisée par Eva Pebay-Peyroula, rassemble chaque année toutes les équipes de France impliquées dans l'étude des protéines membranaires et de leur environnement.

Symposium de cristallisation des protéines membranaires, ILL Grenoble, 14 novembre 2011: retrouvez le programme prévisionnel et les conditions d'accès à ce symposium, organisé par Eva Pebay-Peyroula et Valentin Gordeliy, sur <http://www.ibs.fr/seminaires-et-evenements/congres-et-ateliers/>

Technologies innovantes et valorisation

Une technologie innovante de détection d'agents pathogènes a été mise au point par Thierry Vernet et Claire Durmort du groupe Pneumocoque de l'IBS, ainsi que par Thierry Livache et son équipe au laboratoire SPrAM de l'INAC. Le but de Prestodiag est de développer, produire et commercialiser des dispositifs de diagnostic compacts, rapides, fiables et robustes, pour la détection de bactéries dans différents fluides pour l'industrie agro-

alimentaire ou le secteur médical. Le projet Prestodiag est porté par Thibaut Mercey de l'INAC. Ce projet bénéficie du soutien du programme transverse CEA «Technologies pour la Santé ». Il a été primé au 13e concours d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes organisé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche, dans la catégorie « émergence ».

Prix et distinctions

- Eva Pebay-Peyroula a été reconduite comme membre senior de l'Institut Universitaire de France pour cinq ans à partir de septembre 2011,
- Francesca Coscia (en 1ère année de thèse dans le groupe Infection Virale et Cancer) a reçu le prix du meilleur poster dans la catégorie « Design of nano and microstructured

materials for cell biology » lors du second « Workshop on Nano & Micro Environment for Cell Biology » organisé le 24 juin par la Fondation Nanosciences. Son sujet de thèse porte sur la symétrisation des protéines comme nouvel outil de biologie structurale.

Soutenances

- le 06 octobre, Eric GIRARD (IBS/ELMA) a soutenu son HDR, intitulée "A la recherche de nouvelles enzymes dans le génome de la flavobactérie marine *Zobellia galactanivorans*",
- le 10 octobre, Thierry IZORE (IBS/ELMA) a soutenu sa thèse, intitulée "Etude structurale et fonctionnelle de protéines impliquées dans la virulence chez *S. pneumoniae* et *P. aeruginosa*",
- le 18 novembre à 14h, Juliette TREPPEAU (IBS/METALLO) soutiendra sa thèse, intitulée " Perception du stress métallique (nickel/cobalt) par le système de signalisation transmembranaire Cnr chez *Cupriavidus metallidurans* CH34".

Mouvements de personnel

- Calogero FRANGIAMONE a rejoint l'équipe Direction. Venant des services financiers du CEA Grenoble, il prendra en charge la gestion financière de l'IBS ce qui permettra à Jean-Claude Barbier de consacrer plus de temps aux fonctions RH, logistique et administration générale de l'IBS,
- Fabienne HANS rejoint le groupe VIC comme Maître de conférence UJF, en provenance de l'Institut Albert Bonniot. Elle va travailler sur l'interaction entre le transport nucléaire et la mitose,
- Elisabetta BOERI a été recrutée en CDD dans le groupe VIC pour diriger une nouvelle équipe de recherche focalisée sur l'analyse des complexes protéiques par spectrométrie de masse native,
- Jérôme DUPUY rejoint le groupe Membrane & Pathogènes (équipe MIT) en tant que Maître de conférence de l'UFR de Biologie. Il va développer un projet sur des homologues bactériens des enzymes membranaires de la famille des NADPH oxydases,
- Antoine PICCIOCCI a été embauché en CDD comme Ingénieur de Recherche dans le groupe Membrane & Pathogènes (équipe MIT). Il travaillera avec Franck Fieschi sur le composant membranaire de la NADPH oxydase des neutrophiles,
- Ali FLAYHAN a été recruté comme Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche de l'UFR de Biologie pour un an dans l'équipe SSIMPA du groupe Membrane & Pathogens. Il travaillera avec C. Breyton sur l'étude des premières étapes de l'infection de coli par le phage T5,
- Denis CHAIX a démarré un post-doc avec les groupes Membrane et MEM. Il étudie les mitochondries,
- Karen FULAN DISCOLA, de l'Université de Sao Paulo, arrive en tant que post-doc, dans le groupe Pathogénie Bactérienne, pour travailler sur la formation du pore de sécrétion du système de sécrétion de type III de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*,
- Rime KERFAH, Mathieu PEGEOT, Zsofia SOLYOM démarrent leur thèse dans le groupe de spectroscopie RMN Biomoléculaire. Sofia travaillera dans le contexte de l'étude des protéines intrinsèquement désordonnées, sous la direction de Bernhard Brutscher. Rime étudiera les interactions et l'auto-assemblages de nanomachines biologiques, sous la direction de Jérôme Boissbouvier. Mathieu étudiera par RMN les interactions entre protéines et glycosaminoglycanes, sous la co-direction de Pierre Gans et Rabia Sabir (SAGAG),
- Christine HAJJAR démarre une thèse dans le groupe Membrane & Pathogènes, sous la direction de Franck Fieschi (équipe MIT). Elle travaillera sur la production et la caractérisation biochimique, enzymatique de la NADPH oxydase NOX2 et son processus d'activation,
- Vitaly POLOVINKIN démarre une thèse dans le groupe Membrane, sous la direction de Valentin Gordeliy. Son sujet porte sur « Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) for Photoactive Membrane Protein Studies and Sensing ». Il est l'un des 4 lauréats à avoir obtenu une bourse de la Fondation Nanosciences pour la durée de sa thèse,
- Didier SPITTLER va démarrer sa thèse sous la direction de C. Petosa dans le groupe VIC. Il étudiera l'import nucléaire des protéines Rev et Tat du VIH.

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants de groupes

E. Pebay-Peyroula

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

J.P. Andrieu, M. Blackledge, J. Boissbouvier, A. Dessen, J.L. Ferrer, F. Fieschi, J. Fontecilla, B. Franzetti, H. Lortat-Jacob, E. Neumann, J. Peters, C. Petosa, A. Remeeva, T. Vernet, M. Vivaudou

Contributeurs aux Zooms d'octobre : P. Schanda et D. Bourgeois

