

IBS ACTUALITES



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

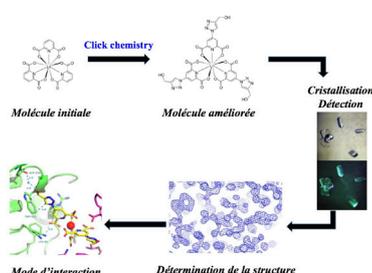
Institut de Biologie Structurale J.P. Ebel
41, rue Jules Horowitz
F-38027 GRENOBLE Cedex 1
Tél. +33 (0)4 38 78 95 50 - Fax +33 (0)4 38 78 54 94
www.ibs.fr

n°28

NOVEMBRE 2012

Zoom sur ...

Complexes de lanthanide en bio-cristallographie



Pour déterminer la structure d'une protéine par cristallographie des rayons X, les méthodes dites *de novo* sont mises en œuvre lorsque la structure d'une protéine homologue n'est pas disponible. En particulier, celles mettant à profit la diffusion anormale (méthodes MAD et SAD) sont actuellement les méthodes de choix. Dans ce contexte, le groupe ELMA de l'IBS développe l'utilisation de complexes de lanthanide car ces atomes présentent une forte diffusion anormale, notamment dans leur seuil d'absorption L. Cependant sous forme d'ions, les lanthanides

sont difficiles à incorporer au sein des protéines justifiant une approche basée sur des complexes dans lesquels l'ion lanthanide est entouré par des ligands.

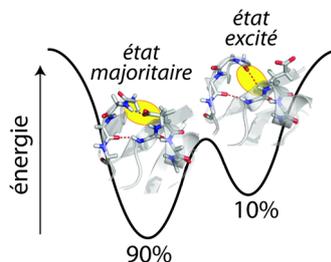
Parmi les complexes proposés, le complexe luminescent, tris-dipicolinate de lanthanide, se fixe fortement aux protéines. En collaboration avec l'équipe SEESIB de l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, nous avons modifié ce complexe par chimie clic, afin de produire de nouvelles molécules utilisables à très faible concentration. Cette étude montre que l'approche modulaire utilisée permettra d'élargir le champ d'application des complexes basés sur les dipicolinates pour la détermination structurale.

Clicked europium dipicolinate complexes for protein X-ray structure determination. Talon R, Nauton L, Canet JL, Kahn R, Girard E and Gautier A. *Chemical Communications (Camb)*, in press

Détection d'états « invisibles » par RMN du solide

De nombreux processus biologiques, comme la catalyse, l'allosterie ou le repliement, dépendent de façon critique de la dynamique des protéines. Souvent, la fonction d'une protéine est réalisée par des conformations de plus haute énergie qui sont différentes de l'état majoritairement peuplé, et qui sont en échange dynamique avec ce dernier. Néanmoins, les approches de biologie structurale normalement mettent en évidence uniquement un seul état - l'état le plus peuplé. La caractérisation des « états excités » est très difficile, en raison à leur courte durée de vie et faible population.

Des chercheurs du groupe NMR de l'IBS ont développé une méthode par résonance magnétique nucléaire (RMN), qui permet de caractériser ces états pour les protéines à l'état solide — comme par exemple les fibres amyloïdes ou les protéines cristallines. Dans une première application à une protéine microcristalline, nous avons pu montrer qu'un état faiblement peuplé existe au sein du cristal. De plus, une comparaison avec des études RMN de cette protéine en solution, montre que l'environnement cristallin modifie le paysage énergétique et change les paramètres cinétiques et thermodynamiques de cet échange conformationnel.



EDITO

Les visites du nouveau bâtiment proposées aux personnels de l'IBS viennent de démarrer et s'étaleront jusqu'à Noël. C'est l'occasion pour chacun d'entre nous de nous approprier ce nouvel espace et de rêver sur les m2 supplémentaires qui nous font tant défaut aujourd'hui.

La construction de ce nouveau bâtiment avance de façon remarquable. Je tiens à remercier tous les intervenants, chef de projet, équipes administratives et support de l'IBS et du CEA, et personnels IBS qui contribuent avec beaucoup d'enthousiasme à l'avancée remarquable à la réussite de ce projet.

Eva Pebay-Peyroula

Site-resolved measurement of microsecond-to-millisecond conformational-exchange processes in proteins by solid-state NMR spectroscopy.

Tollinger M, Sivertsen AC, Meier BH, Ernst M and Schanda P. *J Am Chem Soc*, 134: 14800-14807

Axes thématiques

Axe «Nouvelles approches pour la biologie structurale intégrée»

Le cycle de cours sur les méthodes émergentes à l'IBS a commencé, il est reconnu par les écoles doctorales. Le programme des prochains cours, donnés en anglais et ouverts à tous, est le suivant :

- Electron Tomography : 5 décembre
- Analytical Ultracentrifugation: 19 décembre.
- In crystallo optical spectroscopy : 9 janvier
- Solid-state NMR : 23 janvier
- Membrane proteins : 6 février
- Nanocrystallography : 20 février

- Single-particle electron microscopy and reconstruction: 6 mars
- Characterization of intrinsically disordered proteins at atomic resolution using NMR : 20 mars
- SAXS/SANS/WAXS: 3 avril
- Super-resolution fluorescence microscopy :17 avril
- Simulating protein chemistry with reaction path finding with QM/MM hybrid methods : 22 mai
- H/D exchange associated with mass spectrometry: 5 juin
- Surface Plasmon Resonance: 19 juin
- Kinetic protein crystallography : 03 juillet
- XFEL and femtosecond crystallography : 17 juillet

Dernières publications

A new C-Xyloside induces modifications of GAG expression, structure and functional properties.

Vassal-Stermann E, Duranton A, Black AF, Azadiguiian G, Demaude J, Lortat-Jacob H, Breton L and Vives RR. *PLoS ONE*, 7: e47933

A novel peptide inhibitor of classical and lectin complement activation including ABO incompatibility.

Mauriello CT, Pallera HK, Sharp JA, Woltmann JL, Jr, Qian S, Hair PS, van der Pol P, van Kooten C, Thielens NM, Lattanzio FA, Cunnion KM and Krishna NK. *Molecular Immunology*, 53: 132-139

Active detergent solubilized H⁺,K⁺-ATPase is a monomer.

Dach I, Olesen C, Signor L, Nissen P, le Maire M, Moller JV and Ebel C. *J Biol Chem*, in press

Activity and molecular dynamics relationship within the family of human cholinesterases.

Peters J, Trovaslet M, Trapp M, Nachon F, Hill F, Royer E, Gabel F, van Eijck L, Masson P and Tehei M. *Phys Chem Chem Phys*, in press

Alteration of fluorescent protein spectroscopic properties upon cryoprotection.

von Stetten D, Batot GO, Noirclerc-Savoye M and Royant A. *Acta Crystallographica*, 68: 1578-1583

Continuous evolution profiles for electronic-tongue-based analysis.

Hou Y, Genua M, Tada Batista D, Calemczuk R, Buhot A, Fornarelli P, Koubachi J, Bonnaffe D, Saesen E, Laguri C, Lortat-Jacob H and Livache T. *Angewandte Chemie*, 51: 10394-10398

Des microbes qui repoussent les limites de la vie.

Oger P and Franzetti B. *Biofutur*, 336: 36-39

Effects of deletion of the *Streptococcus pneumoniae* lipoprotein diacylglycerol transferase gene Lgt on ABC transporter function and on growth *in vivo*.

Chimalapati S, Cohen JM, Camberlein E, MacDonald N, Durmort C, Vernet T, Hermans PWM, Mitchell T and Brown JS. *PLoS ONE*, 7: e41393

ESCRT-III CHMP2A and CHMP3 form variable helical polymers *in vitro* and act synergistically during HIV-1 budding.

Effantin G, Dordor A, Sandrin V, Martinelli N, Sundquist WI, Schoehn G and Weissenhorn W. *Cell Microbiol*, in press

GFP-Like phototransformation mechanisms in the cytotoxic fluorescent protein killerRed unraveled by structural and spectroscopic investigations.

de Rosny E and Carpentier P. *J Am Chem Soc*, 134: 18015-18021

Heterologous expression of membrane proteins: choosing the appropriate host.

Bernaumat F, Frelet-Barrand A, Pochon N, Dementin S, Hivin P, Boutigny S, Rioux JB, Salvi D, Seigneurin-Berny D, Richaud P, Joyard J, Pignol D, Sabaty M, Desnos T, Pebay-Peyroula E, Darrouzet E, Vernet T and Rolland N. *PLoS ONE*, 6: e29191

High-pressure macromolecular crystallography and NMR: status, achievements and prospects.

Fourme R, Girard E and Akasaka K. *Current Opinion in Structural Biology*, 22: 636-642

Homeostatic and tissue reparation defaults in mice carrying selective genetic invalidation of CXCL12/ proteoglycan interactions.

Rueda P, Richart A, Recalde A, Gasse P, Vilar J, Guerin C, Lortat-Jacob H, Vieira P, Baleux F, Chretien F, Arenzana-Seisdedos F and Silvestre JS. *Circulation*, 126: 1882-1895

Human and pneumococcal cell surface GAPDH proteins are both ligands of human C1q.

Terrasse R, Tacnet-Delorme P, Moriscot C, Perard J, Schoehn G, Vernet T, Thielens NM, Di Guilmi AM and Frachet P. *J Biol Chem*, in press

Limits of metastability in amorphous ices: the neutron scattering Debye-Waller factor.

Amann-Winkel K, Low F, Handle PH, Knoll W, Peters J, Geil B, Fujara F and Loerting T. *Phys Chem Chem Phys*, in press

Location of the dsRNA-dependent polymerase, VP1, in rotavirus particles.

Estrozi LF, Settembre EC, Goret

G, McClain B, Zhang X, Chen JZ, Grigorieff N and Harrison SC. *J Mol Biol, in press*

Microbiology: sensing stability. Neves D and Dessen A. *Nat Chem Biol*, 8: 681-682

PatA and PatB form a functional heterodimeric ABC multidrug efflux transporter responsible for the resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones. Boncoeur E, Durmort C, Bernay B, Ebel C, Di Guilmi AM, Croize J, Vernet T and Jault JM. *Biochemistry*, 51: 7755-7765

Potassium acts as a GTPase-activating element on each nucleotide-binding domain of the essential *Bacillus subtilis* EngA. Foucher AE, Reiser JB, Ebel C, Housset D and Jault JM. *PLoS ONE*, 7: e46795

Structural and functional characterization of an SMC-like protein RecN: New insights into double-strand

break repair. Pellegrino S, Radzimanowski J, de Sanctis D, Erba EB, McSweeney S and Timmins J. *Structure, in press*

The structural basis for the integrity of adenovirus ad3 dodecahedron. Szolajska E, Burmeister WP, Zochowska M, Nerlo B, Andreev I, Schoehn G, Andrieu JP, Fender P, Naskalska A, Zubieta C, Cusack S and Chroboczek J. *PLoS ONE*, 7: e46075

Time dependent kinetic complexities in cholinesterase catalyzed reactions. Masson P. *Biochemistry (Moscow)*, 77: 1147-1161

Toward libraries of biotinylated chondroitin sulfate analogues: From synthesis to *in vivo* studies. Despras G, Bernard C, Perrot A, Cattiaux L, Prochiantz A, Lortat-Jacob H and Mallet J-M. *Chemistry – A European Journal, in press*

Prix et distinctions

Un jeune chercheur de l'IBS est lauréat d'un contrat «Starting Grant» du Conseil européen de la recherche (ERC) : Paul Schanda, chercheur dans le groupe de RMN Biomoléculaire (NMR), verra son projet de recherche sur

l'étude de la dynamique fonctionnelle des protéines financé pour un montant total de 1.49 M€ sur les cinq prochaines années.

Rencontres scientifiques

● «**Platform Exposé**», le 30 novembre à l'ILL : le PSB organise un «Platform Exposé» le 30 novembre à 14h dans l'amphithéâtre Chadwick de l'ILL. Il s'agit de courtes présentations par les responsables des plateformes sur leurs techniques et instruments, ainsi que sur les modalités d'accès. Plus de vingt plateformes seront présentées, dont au moins une douzaine de l'IBS. Cet exposé est destiné à faire connaître les plateformes à l'ensemble du personnel du PSB, particulièrement aux nouveaux arrivants.

● **Atelier INSERM : «Méthodes avancées en biologie structurale intégrée de protéines membranaires», du 08 au 10 avril 2013 à Bordeaux :** cet atelier, organisé par Eva Pebay-Peyroula et Christophe Moreau de l'IBS et Daniel Picot de l'IBPC comportera également une phase pratique fin mai-début juin 2013. La date limite d'inscription est fixée au 25 janvier 2013. Pré-programme, modalités et dossier d'inscription sur <http://www.ibs.fr/seminaires-et-evenements/congres-et-ateliers/>

Nouveaux instruments

● La plateforme de microscopie électronique commune à l'IBS et à l'UVHCI a fait l'acquisition d'équipements de pointe pour la préparation et l'analyse d'échantillons biologiques « épais » (cellules, bactéries, tissus...). Les instruments, récemment installés, comprennent un automate de congélation sous haute pression, un automate de cryo-substitution, un ultra-(cryo-) microtome et un automate d'immunomarquage. Actuellement, la plateforme propose un service de contrôle qualité d'échantillon d'assemblages macromoléculaires par coloration négative et une mise à disposition des microscopes pour les utilisateurs expérimentés. Désormais la plateforme permettra, grâce à ces nouveaux instruments d'obtenir des informations structurales concernant des objets trop épais pour la microscopie électronique conventionnelle. Les instruments ont été acquis grâce au Labex Gral (porteur R Ruigrok, partenaires : UVHCI, IBS, iRTSV) dans le but de développer la biologie structurale et cellulaire intégrée. Ils permettront également de mettre en place et de développer la microscopie corrélative au sein de la plateforme (corrélation

des informations obtenues par microscopie à fluorescence avec la microscopie électronique). Les instruments sont désormais fonctionnels et les personnes intéressées peuvent contacter la plateforme.

Contact : Benoît Gallet, Christine Moriscot, Guy Schoehn (ibs-plateforme-em.contact@ibs.fr)

Site Web : <http://www.ibs.fr/plates-formes/autres-instruments-et/imagerie-cellulaire-electronique/>

● Le groupe CHANNELS s'est doté de deux nouveaux équipements : le robot RoboInject pour la micro-injection d'ovocytes de xénope et le robot HiClamp pour les mesures électrophysiologiques sur les ovocytes de xénope. Ces robots permettent des études à moyen débit sur la fonction et la pharmacologie des protéines membranaires comme les canaux ioniques, les récepteurs, et les transporteurs. Ils viennent renforcer la plateforme «Electrophysiology» qui est ouverte à la communauté pour tout projet scientifique pertinent ou contrat industriel.

Fête de la science

Les 12 et 13 octobre dernier, les ateliers lycéens et primaires proposés par l'IBS pour la fête de la science affichaient complet. Des élèves de CM2 de Saint Pierre de Chartreuse, Saint Martin d'Uriage, Grenoble et Eybens ont eu le plaisir de pouvoir manipuler, poser des questions et visiter des laboratoires. Accompagnés de leur enseignant et de quelques parents, cette opération permet d'aiguiser la curiosité scientifique jusque dans les familles.



Les lycéens de Grenoble, Villard Bonnot et Pont de Beauvoisin n'étaient pas en reste avec un programme destiné à leur faire découvrir les grandes méthodes de résolution de structures de protéine et des échanges nourris sur les métiers scientifiques.



Un grand merci aux 38 volontaires (IBS et INAC) qui se sont mobilisés pour accueillir près de 260 élèves.

Nouveaux arrivants

Nous souhaitons bonne chance à Marie-Laure GUERANT, qui a rejoint la Maison des Sciences de l'Homme sur le domaine universitaire.

- Marie-Anne FAVRE a été embauchée pour un CDD de 18 mois pour prendre en charge l'aménagement intérieur du nouveau bâtiment IBS et le déménagement vers EPN Campus,
- Ali SASSI a été recruté dans le groupe CHANNELS comme chercheur pour un CDD de 6 mois pour travailler sur un contrat industriel,
- Xavier HENRI démarre un post-doc dans le groupe PG sur un projet industriel de protéines membranaires, supervisé par Thierry Vernet,
- Stéphane RENAULD commence un post-doc de 2 ans dans le groupe M&P, pour travailler sur les canaux potassiques,
- Celine LAFAYE a rejoint le groupe Dynamop pour un post-doc de 2 ans et demi portant sur l'ANR SOxygen,
- Maria-Antonietta PRINCIPALI démarre une thèse dans le groupe CHANNELS co-dirigée par Michel Vivaudou et

Jean Revilloud. Elle travaillera sur la structure et fonction du canal potassique sensible à l'ATP (thèse Irtelis),

- Charlotte HAAS commence un BTS en alternance dans le groupe CHANNELS,
- Louise REMY démarre un BTS en alternance dans le groupe M&P,
- Jens HALLER a rejoint le groupe de RMN biomoléculaire en tant que stagiaire Erasmus pour une durée de 1 an. Jens travaille sur l'étude par RMN du solide de la dynamique des protéines sous la direction de Paul Schanda,
- Petya KALCHEVA est arrivée dans le groupe PG pour effectuer un stage M2 de 6 mois (Erasmus), sous la direction d'Anne Marie Di Guilmi, sur l'interaction du pilus du pneumocoque avec les protéines du système immunitaire inné,
- Alice TISSOT, étudiante en Master 2 de Biochimie, a commencé un stage de 8 mois dans le groupe M&P, elle sera encadrée par Cécile Breyton.

Soutenances

- le 28 novembre à 14h30, Valéry Ozenne (IBS/FDP) soutiendra sa thèse, intitulée "Etude de la dynamique conformationnelle des protéines intrinsèquement désordonnées par résonance magnétique nucléaire",
- le 29 novembre à 14h, Lauriane Lecoq (IBS/NMR) soutiendra sa thèse, intitulée "Etude par RMN des L,D-transpeptidases bactériennes: structure, dynamique et caractérisation de leur inhibition par les β -lactames",
- le 05 décembre à 10h, Joanna Timmins (IBS/VIS) soutiendra son HDR, intitulée "Structural studies of the DNA repair machinery of *Deinococcus radiodurans*",

- le 14 décembre à 14h, Thomas Cutuil (IBS/NMR) soutiendra sa thèse, intitulée "Folding of proteins studied by real-time NMR and other biophysical methods: the example of beta2-microglobulin",
- le 14 décembre à 14h30, Ieva Sutkeviciute (IBS/M&P) soutiendra sa thèse, intitulée "Development of glycomimetic antagonists of the C-type lectin receptor DC-SIGN: a new anti-HIV preventive strategy". Exceptionnellement cette soutenance aura lieu au CERMAV sur le domaine universitaire.

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants de groupes

E. Pebay-Peyroula

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

J.P. Andrieu, M. Blackledge, J. Boisbouvier, 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 de novembre : Paul Schanda & Eric Girard

