

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

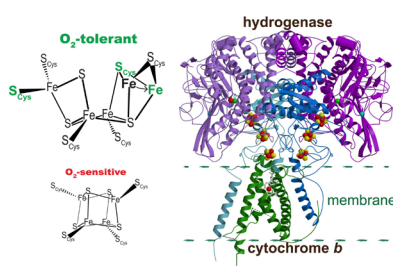
n°29

JANVIER 2013

Zoom sur ...

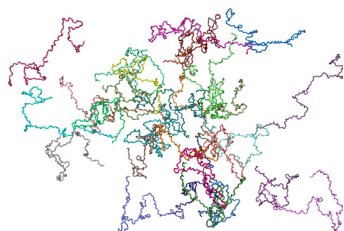
Facteurs de la tolérance à l'oxygène des hydrogénases ancrées dans la membrane

Dans la plupart des hydrogénases à NiFe, le site actif bimétallique est endommagé par l'oxygène (O₂). Mais il existe une sous classe d'hydrogénases exceptionnellement tolérantes à O₂ qui peuvent oxyder l'hydrogène (H₂) à l'air. En collaboration avec le groupe du Pr. Armstrong de l'Université d'Oxford, le groupe Métalloprotéines a résolu la structure cristallographique de l'hydrogénase 1 (Hyd-1) d'*Escherichia coli*, en complexe avec le cytochrome *b*, son partenaire physiologique (1). La tolérance à l'oxygène d'Hyd-1 semble résulter de deux caractéristiques particulières de cette protéine : i) la présence d'un nouveau type d'agrégat [4Fe3S]6Cys avec une géométrie déformée ; des calculs effectués en collaboration avec le Dr. Mouesca (CEA/INAC) montrent que cette plasticité permet une super-oxydation à un bas potentiel rédox (2) et ii) la structure en dimère permet, grâce à un mécanisme coopératif de réparation, de réduire O₂ en eau en utilisant les électrons produits au site actif du monomère encore fonctionnel (1). Ces études devraient aider à la conception de catalyseurs à H₂ avec des performances accrues en milieu oxydant.



1. **Crystal structure of the O₂-tolerant membrane-bound hydrogenase 1 from *Escherichia coli* in complex with its cognate cytochrome *b*.** Volbeda A, Darnault C, Parkin A, Sargent F, Armstrong FA and Fontecilla-Camps JC. *Structure*, 21: 184-190 (2013).
2. **The structural plasticity of the proximal [4Fe3S] cluster is responsible of O₂ tolerance of membrane-bound [NiFe] hydrogenases.** Mouesca JM, Fontecilla-Camps JC and Amara P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, DOI: 10.1002/anie.201209063.

Les protéines flexibles enfin déchiffrées



Le visage des protéines humaines a singulièrement changé aux yeux des chercheurs ces dix dernières années. Connues tout d'abord pour être dotées de conformations fixes, détectables par des méthodes classiques, beaucoup d'entre elles (environ 40 %) se sont avérées être au contraire très souples, avec des régions non structurées essentielles à leur fonction, c'est à dire à leur action dans l'organisme. Des chercheurs du groupe FDP de l'IBS développent des techniques de RMN permettant de cartographier ces protéines intrinsèquement désordonnées dans leurs

différentes conformations, et ce à l'échelle atomique. Ces méthodes quantitatives évaluent la probabilité pour la protéine de se trouver dans une conformation ou dans une autre. Cette information se révèle nécessaire pour comprendre la fonction de la protéine, directement liée à la conformation dans laquelle elle se trouve. Les paramètres expérimentaux (les couplages dipolaires résiduels) mesurés par RMN apportent de l'information sur l'échantillonnage local – telle la probabilité à se replier en structure secondaire – mais aussi à longue portée, par exemple les interactions transitoires entre régions distantes dans la séquence. Cette nouvelle étude permet d'identifier rapidement ces informations pour mieux décrire le paysage conformationnel de ces protéines.

Direct prediction of NMR residual dipolar couplings from the primary sequence of unfolded proteins. Huang JR, Ozanne V, Jensen MR and Blackledge M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2013) 52: 687-690

EDITO

Avec près de 150 publications dans des revues à comité de lecture, dont trois ont fait l'objet d'un communiqué de presse, seize soutenances de thèse et plusieurs nouveaux contrats (dont un «ERC starting grant» et une dizaine de contrats ANR), l'activité scientifique de l'année 2012 a été très fructueuse.

Par ailleurs, l'Unité Mixte de Service (UMS 3518) regroupant les plates-formes de IBS et de l'UVHCI vient d'être officiellement créée et fonctionne sous la direction de Darren Hart. Elle constitue un ensemble impressionnant d'outils performants pour la biologie structurale intégrée ouverts aux communautés scientifiques nationale et internationale, ainsi qu'au monde industriel.

J'espère que 2013 apportera de nouvelles satisfactions et je vous souhaite à tous, ainsi qu'à vos proches, une excellente année 2013.

Eva Pebay-Peyroula

Dernières publications

En 2012, l'Institut de Biologie Structurale a fait paraître 149 publications, avec un facteur d'impact moyen de 5.25. Les dernières publications en date sont les suivantes :

Atomic-resolution structural dynamics in crystalline proteins from NMR and molecular simulation. Mollica L, Baias M, Lewandowski JR, Wylie BJ, Sperling LJ, Rienstra CM, Emsley L and Blackledge M. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 3: 3657-3662

Crystal structure and functional studies of an unusual l-cysteine desulfurase from *Archaeoglobus fulgidus*. Yamanaka Y, Zeppieri L, Nicolet Y, Marinoni EN, de Oliveira JS, Odaka M, Dean DR and Fontecilla-Camps JC. *Dalton Transactions*, in press

Energy landscapes of human acetylcholinesterase and its huperzine A-inhibited counterpart. Trapp M, Trovaslet M, Nachon F, Koza MM, van Eijck L, Hill F, Weik M, Masson P, Tehei M and Peters J. *Journal of Physical Chemistry B*, 116: 14744-14753

How the diameter and structure of (OH)₃Al₂O₃Si_xGe_{1-x}OH imogolite nanotubes are controlled by an adhesion versus curvature competition. Thill A, Guiose B, Bacia-Verloop M, Geertsen V and Belloni L. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116: 26841-26849

Inflammatory chemokines direct and restrict leukocyte migration within live tissues as glycan-bound gradients. Sarris M, Masson JB, Maurin D, Van der

Aa LM, Boudinot P, Lortat-Jacob H and Herbomel P. *Current Biology*, 22: 2375-2382

Protein surface and core dynamics show concerted hydration-dependent activation. Wood K, Gallat F-X, Otten R, van Heel AJ, Lethier M, van Eijck L, Moulin M, Haertlein M, Weik M and Mulder FAA. *Angewandte Chemie International Edition*, 25: 693-696

Regulation of cardiac ATP-sensitive potassium channel surface expression by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. Sierra A, Zhu Z, Sapay N, Sharotri V, Kline CF, Luczak ED, Subbotina E, Sivaprasadarao A, Snyder PM, Mohler PJ, Anderson ME, Vivaudou M, Zingman LV and Hodgson-Zingman DM. *Journal of Biological Chemistry*, in press

Second double-stranded RNA binding domain of dicer-like ribonuclease 1: Structural and biochemical characterization. Burdisso P, Suarez IP, Bologna NG, Palatnik JF, Bersch B and Rasia RM. *Biochemistry*, 51: 10159-10166

The binding mode of Ni-((L)-His)₂ in NikA revealed by X-ray crystallography. Lebrette H, Iannello M, Fontecilla-Camps JC and Cavazza C. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 121C: 16-18

Timing and related artifacts in multidimensional NMR. Marion D. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 40A: 326-340

Rencontres scientifiques

● **Atelier pratique EMBO «Small Angle Neutron & X-ray Scattering from Proteins in Solution», du 6 au 10 mai 2013 à Grenoble :** ce cours portera sur l'utilisation de la diffusion aux petits angles (SAS) à la fois des neutrons et des rayons X pour la détermination des structures des macromolécules biologiques. Cet atelier pratique est organisé par les partenaires du PSB (ESRF, ILL, EMBL, UVHCI et IBS). Frank Gabel (IBS) fait partie du comité d'organisation. Frank Gabel, Joe Zaccai et Guy Schoehn (IBS) donneront également des cours lors de cet atelier. Retrouver toutes les informations sur <http://events.embo.org/13-SAXS/>,

● **International Conference of Bioinorganic Chemistry, du 22-26 juillet 2013 à Grenoble :** ICBIC est un congrès international qui a lieu tous les deux ans et regroupe environ 900 scientifiques du monde entier. Il sera organisé pour la première fois en France en Juillet 2013, à Grenoble. C. Cavazza de l'IBS fait partie du comité d'organisation de ce congrès, qui couvre tous les aspects de la chimie bio-inorganique autour des thèmes suivants : Métalloprotéines et enzymes ; Métaux en médecine et santé ; Trafic et homéostasie des métaux ; Métaux et acides nucléiques ; Chimie organométallique ; Catalyse bio-inspirée. Pour plus d'informations, consulter: <http://icbic16.com>. Date limite : 30 Avril pour proposer un résumé pour une communication orale ou poster.

Prix et distinctions

● Guy Schoehn a été nommé membre du comité d'évaluation SVSE8 « Biochimie, biologie moléculaire et structurale » de l'ANR pour 2013,

● Il a également été élu au conseil de la société française des microscopies, pour une durée de 3 ans.

Nouveaux instruments

Trois nouveaux instruments ont été installés à l'IBS grâce au programme national des Investissements d'avenir «Infrastructures nationales de recherche en biologie et santé» FRISBI :

- Un nouveau spectromètre de masse (Q-TOF Ultima) a été installé à l'IBS fin 2012. Cet instrument va permettre l'analyse des liens non covalents au sein de complexes de protéines natives. La masse des complexes de protéines intactes, leur stoechiométrie précise (un aspect inaccessible par d'autres techniques), les interactions entre les sous-unités, la position des sous-unités au sein des complexes (sous-unités de base et périphériques) et la force des interactions peut désormais être établie. Cet instrument est capable d'analyser des complexes protéiques de grande taille (jusqu'à 2,5 MDa). Pour ce faire, le spectromètre de masse a été spécialement modifié par la société néerlandaise Vision MS. Après une installation réussie, l'appareil est pleinement opérationnel et ses performances en termes de sensibilité et de résolution sont exceptionnelles,
- Un détecteur en fluorescence sur FDS fluorescence detector (Aviv) a été implémenté sur la plateforme

d'ultracentrifugation analytique (AUC) en mai 2012. Il permet la détection de molécules fluorescentes à 488 nm, dans une gamme de concentration d'environ 3 pM à 15 µM. La spécificité de la détection permet notamment de déterminer, à partir d'expériences de vitesse de sédimentation sur des extraits cellulaires et sans purification, l'homogénéité et l'état d'association de protéines surexprimées en fusion avec la GFP, ainsi que leur capacité à former des complexes avec des protéines non-marquées,

- La plate-forme SPR de l'IBS dispose, depuis septembre 2012, d'un nouvel appareil Biacore de dernière génération (T200, GE Healthcare). Dans le cadre de sa mise en service, une formation a été assurée les 13 et 14 septembre 2012 par un ingénieur applications Biacore. Une demi-journée de formation théorique a été suivie de deux demi-journées de formation pratique pour deux groupes de six utilisateurs. Le T200 peut être réservé par l'ensemble du personnel du PSB selon les mêmes modalités que les autres appareils Biacore de la plate-forme SPR.

Logiciel développé à l'IBS

Flexible-meccano, un logiciel dédié aux protéines désordonnées : afin d'étudier les protéines désordonnées, l'équipe Flexibilité et Dynamique des Protéines de l'IBS a développé, en collaboration avec le GIPSE, équipe de support en informatique scientifique du CEA, le logiciel Flexible-meccano. Ce logiciel permet de prédire les paramètres mesurables par RMN et par SAXS, dans des protéines désordonnées et de comparer ces valeurs prédites avec des valeurs expérimentales. Il est téléchargeable sur le site de l'IBS.

Pour plus d'informations :

- <http://www.ibs.fr/science/production-scientifique/logiciels/flexible-meccano-678/>
- Flexible-meccano : a tool for the generation of explicit ensemble descriptions of intrinsically disordered proteins and their associated experimental observables, Valery Ozenne ; Frederic Bauer ; Loic Salmon ; Jie-rong Huang ; Malene Ringkjober Jensen ; Stephane Segard ; Pau Bernado ; Celine Charavay ; Martin Blackledge, Bioinformatics 2012 28 : 1463-1470

Contrats obtenus par l'IBS en 2012

En 2012, l'IBS a remporté plusieurs contrats financés entre autres par la Communauté Européenne et par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) :

◆ Contrats nationaux

- ANR Blanc, projet ARCHELYSE, coordinateur : B. Franzetti (groupe ELMA),
- ANR Blanc, projet SULF, coordinateur : R. Vivès (groupe SAGAG),
- ANR Blanc, projet ComplexDynamics, coordinateur : M. Blackledge (groupe FDP),
- ANR Blanc, projet SelArom, coordinateur : J. Fontecilla (groupe METALLO),
- ANR Blanc, projet PVLSuscept, contact IBS : A.M. Di Guilmi (Groupe PG),
- ANR Blanc, projet NNViPol, contact IBS : M.Blackledge (groupe FDP),
- ANR Blanc, projet Multi-click, contact IBS : J.P. Colletier (groupe DYNAMOP),

- ANR Blanc, projet NADBIO, contact IBS : J.Fontecilla (groupe METALLO),
- ANR Blanc, projet F1Fo-Struct, contact IBS : V.Gordeliy (groupe MEMBRANE),
- ANR Blanc, projet PiBaKi, contact IBS : J.M. Jault (groupe M&P),
- ANR JCJC, projet HeplibScreen, coordinateur : C. Laguri (groupe SAGAG),
- Programme Labex du Grand Emprunt, projet LabEx ICST, contact: M Vivaudou (Groupe CHANNELS),

◆ Contrats internationaux

- ERC Sating Grant, projet ProtDyn2Function, coordonnateur P. Schanda (groupe NMR),
- NIH, projet 'Sniffer sensors', contact : M. Vivaudou (groupe CHANNELS),
- ANR Blanc international avec l'Autriche, projet LDLPRESS, coordinatrice : Judith Peters (groupe VIC).

Nouveaux arrivants

- Nous souhaitons une bonne retraite à Georges Eminet, ingénieur sécurité de l'IBS depuis 2002. Il sera remplacé à partir du 1er février par Nathalie CARDESI, après une mutation en provenance de l'équipe ISE du CEA Grenoble,
- Alain ROUX a été recruté, sur un poste de technicien UJF, pour prendre en charge les achats mutualisés et le magasin du futur bâtiment,
- Ludivine LAMERAT a été recrutée en CDD pour assurer le secrétariat de direction de l'IBS en l'absence de Blandine Cadiou,
- Julien LUPO, assistant praticien hospitalier universitaire, a rejoint le groupe VIC comme chercheur invité pour un an. Il a été délégué à l'IBS par le Pr. P. Morand du CHU Grenoble dans le cadre d'une collaboration sur la recherche de molécules inhibant le cycle lytique du virus d'Epstein-Barr,
- Violaine LANTEZ a quitté le groupe PG fin décembre et a rejoint l'équipe de D. Housset dans le groupe IRPAS, pour un CDD d'Assistant Ingénieur de 2 ans financé par l'ANR. Elle va travailler sur le projet pMHCantigenicity, dont l'objet est l'étude des bases cellulaires et structurales de l'antigénicité des complexes CMH/peptide chez l'homme,
- Charles SOLARD travaille comme technicien en CDD dans l'équipe HMS du groupe METALLO, sur le projet FUR financé par CEA/NRBC,
- Elena FERRI, thésarde de l'University of Southern California, va passer 7 mois dans le groupe VIC, financée par une bourse Chateaubriand dans le cadre d'une collaboration avec le Pr. C. McKenna. Elle travaillera sur la structure et la recherche des inhibiteurs des

bromodomains de la famille BET,

- Rim OSMAN a démarré une thèse (financée par le Liban), dans le groupe IRPAS, sous la direction de P. Frchet. Elle travaillera sur l'étude biochimique et cellulaire des complexes multimoléculaires de la surface cellulaire impliqués dans la reconnaissance et l'élimination des cellules du soi altéré,
- Georgy DEREVYANKO a commencé une thèse (sur un contrat du FZJ Julich) dans le groupe MEMBRANE,
- Hind BASBOUS et Salif Komani YIRAMPO démarrent leur stage M2 dans le groupe DYNAMOP, sous la supervision de J-Ph. Colletier,
- Flavien GREGOIRE, Bénédicte LAFUMAT, Vanessa PORKOLAB et Kai WANG effectuent actuellement leur stage M2 dans le groupe M&P, sous la direction respective de C. Breyton, J. Dupuy, F. Fieschi et C. Ebel. Gina Catalina REYES MEJIA effectue quant à elle un stage volontaire supervisé par J.M. Jault,
- Marti NINOT PEDROSA effectue son stage M2 dans le groupe METALLO, sous la supervision de A. Volbeda,
- Alexis LECOEUR effectue son stage M2 dans le groupe ELMA, sous la supervision de B. Franzetti (ELMA) et S. Hourdez (Station Biologique de Roscoff),
- Benjamin DUCHENE commence son stage M2 dans le groupe PG, il est encadré par C. Durmort,
- Pierre HARDOUIN démarre son stage M2 dans le groupe PATBAC, encadré par V. Job et C. Contreras,
- Romain BERARDOZZI et Apolline WALENCZAK effectuent leur stage de M2 dans le groupe DYNAMOP sous la direction de V. Adam.

Soutenances de thèses

- le 29 janvier à 14h30, Els Saesen (IBS/SAGAG) a soutenu sa thèse, intitulée «Bases structurales des interactions entre Interféron-gamma et Héparane Sulfate»,
- le 08 février à 9h en salle Accueil du CEA Grenoble, Valentin Borshchevskiy (IBS/Membrane) soutiendra sa thèse, intitulée «Obtaining high-quality X-ray data of bacteriorhodopsin functional states»,
- le 08 février à 14h en salle Accueil du CEA Grenoble, Alina Remeeva (IBS/Membrane) soutiendra sa thèse, intitulée «Development of new approaches for nano volume crystallization of membrane proteins».

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants de groupes

E. Pebay-Peyroula

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

M. Blackledge, J. Boisbouvier, A. Dessen, J.L. Ferrer, F. Fieschi, J. Fontecilla

B. Franzetti, D. Housset, H. Lortat-Jacob, E. Neumann, J. Peters, C. Petosa, A. Remeeva, T. Vernet, M. Vivaudou

Contributeurs aux Zooms de janvier : P. Amara et M. Blackledge

