

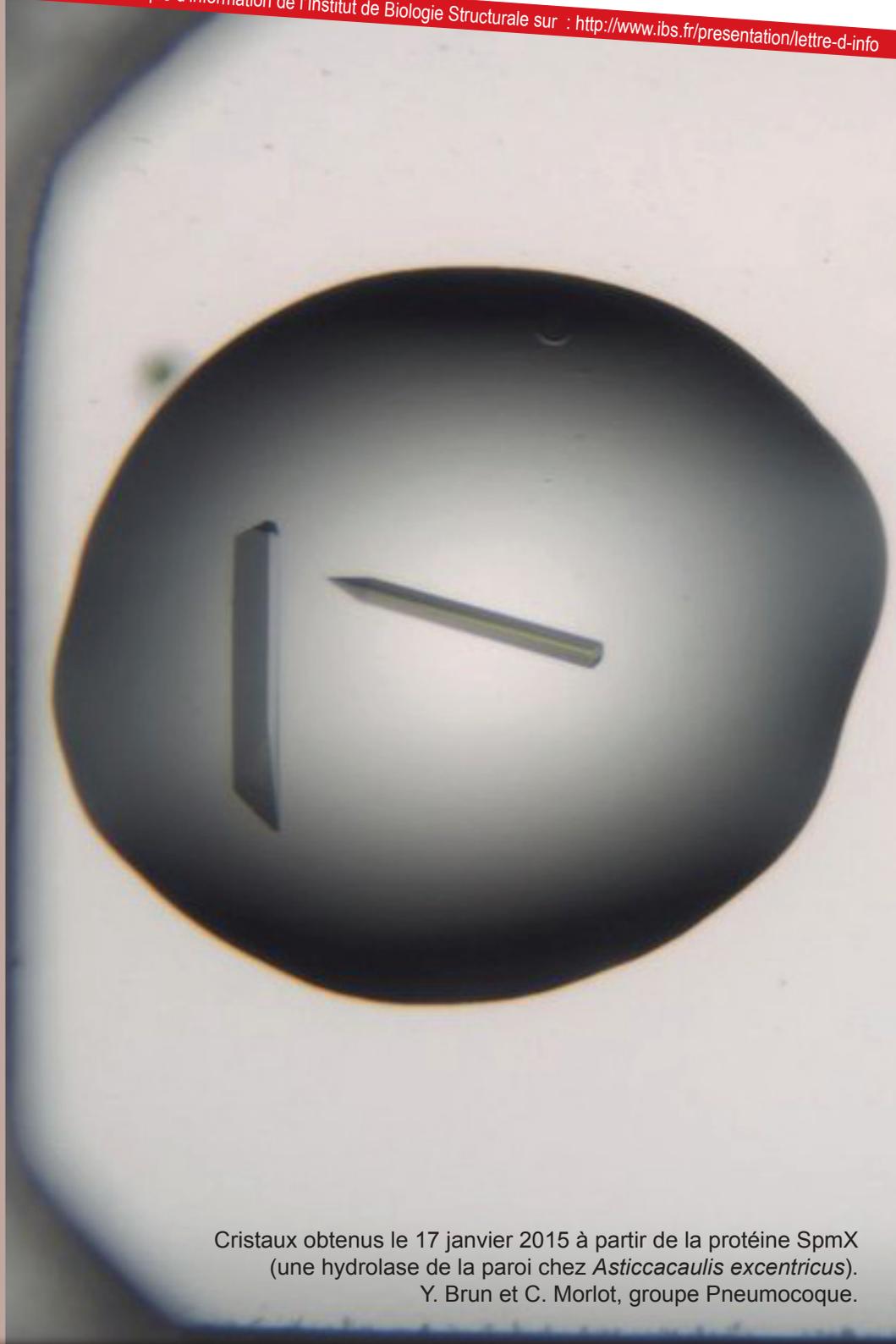
## EDITO

Les quatre prochaines années, nous allons travailler ensemble pour déterminer la direction scientifique de l'IBS. Avec votre aide, nous poursuivrons nos objectifs d'une manière collégiale afin d'assurer une ambiance de travail inspirante et « fun » pour tous.

Nous avons le privilège de travailler sur des projets innovants, de développer et d'appliquer de nouvelles technologies pour faire progresser la science, en particulier la biologie structurale. L'IBS excelle dans de nombreux domaines scientifiques et technologiques et a l'occasion de participer et de façonner de nouveaux développements passionnants en microscopie électronique, en laser X à électrons libres et en cristallographie sérielle. Dans cet esprit, nous accueillons chaleureusement l'équipe de Jean-Luc Pellequer, qui apporte la microscopie à force atomique à l'institut.

L'IBS bénéficie d'excellentes conditions de travail et est prêt à poursuivre des projets difficiles en biologie structurale intégrée. Je voudrais profiter de l'occasion pour remercier Eva Pebay-Peyroula pour avoir bien préparé l'IBS aux défis de la prochaine décennie. Je vous invite à tirer tout le bénéfice de travailler à l'IBS et je vous souhaite beaucoup de succès tant au niveau professionnel et personnel pour l'année 2015.

Winfried Weissenhorn



Cristaux obtenus le 17 janvier 2015 à partir de la protéine SpmX (une hydrolase de la paroi chez *Asticcacaulis excentricus*).  
Y. Brun et C. Morlot, groupe Pneumocoque.

Institut de Biologie Structurale

71 avenue des Martyrs, CS10090

F-38044 GRENOBLE Cedex 9

Tél. +33 (0)4 38 78 95 50- Fax +33 (0)4 38 78 54 94

[www.ibs.fr](http://www.ibs.fr)



**Directeur de la publication :**

**Comité de rédaction :**

**Correspondants**

**pour la rédaction des rubriques :**

**Contributeurs aux zooms de ce numéro :**

W. Weissenhorn

C. Breyton, O. Kaïkati, D. Madern, J. Neyton, C. Petosa, M. Ringkjøbing-Jensen, J.P. Simorre

P. Amarra, M. Blackledge, D. Bourgeois, A. Dessen, J.L. Ferrer, F. Fieschi, B. Franzetti, D. Housset, H. Lortat-Jacob, E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, J.P. Simorre, T. Vernet, M. Vivaudou

M. Blackledge, J. Peters, J-P. Simorre

**EVA PEBAY-PEYROULA, DIX ANNÉES À LA DIRECTION DE L'IBS**

Après dix années à la tête de l'IBS, Eva Pebay-Peyroula a considéré qu'il était opportun pour l'IBS comme pour son équilibre personnel de laisser la place à un nouveau directeur.

Sous sa direction, l'IBS aura connu un essor remarquable. Cet essor peut être mesuré quantitativement dans le recrutement de personnel permanent chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens (+25%), l'accroissement de surface de l'institut obtenu avec le nouveau bâtiment (+75%) et l'apport de financements importants dans le cadre de partenariats industriels et des programmes Investissements d'Avenir. Cet essor se manifeste au niveau scientifique par une réorganisation profonde de la structuration de l'institut autour de thématiques scientifiques porteuses, un renouvellement des thématiques et des approches expérimentales avec l'arrivée de nouvelles équipes (cristallisation des protéines membranaires, transport nucléoplasmique, réparation de l'ADN, spectrométrie de masse native, RMN du solide, microscopie de force atomique) et un soutien sans faille au développement et à l'ouverture vers les utilisateurs externes des plateformes technologiques de l'IBS. Cet essor a été accompagné d'un travail politique constant pour accroître la visibilité et l'influence de l'IBS aussi bien au niveau local (Partnership for Structural Biology sur le Campus EPN et Labex GRAL sur le polygone scientifique) qu'aux niveaux national (mise en place du réseau FRISBI) et européen (entrée de l'IBS dans le réseau Instruct).



*Cérémonie de remise de la Médaille d'argent 2005*



*Exposition des activités du CEA Grenoble (janvier 2009)*



*GTBio à l'Institut Pasteur (septembre 2009)*



*Pose de la 1<sup>ère</sup> pierre du nouveau bâtiment IBS (06 octobre 2011)*



*Teme journée scientifique et 20 ans de l'IBS (juin 2012)*



*Inauguration du nouveau bâtiment (21 février 2014)*



*Sur le départ pour la Norvège (janvier 2015)*

Ce bilan impressionnant demandait une vision à long terme et il a impliqué des changements importants dans la vie de l'IBS. Le management d'Eva Pebay-Peyroula, ferme sur les objectifs mais participatif sur leur mise en œuvre et attentif aux besoins et difficultés des personnels a permis de faire évoluer l'IBS en conservant l'adhésion de son personnel.

Dans un contexte budgétaire extrêmement contraint pour la recherche publique française, Eva Pebay-Peyroula confie à Winfried Weissenhorn la direction d'un institut doté d'une structuration dynamique, et bénéficiant d'un environnement de travail exceptionnel.

Elle a décidé de reprendre un travail de chercheur à la pailasse et nous serons tous ravis de la retrouver comme collègue après son séjour sabbatique en Norvège.

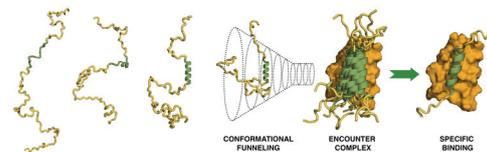
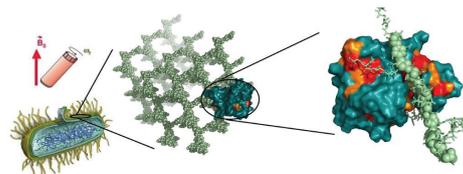
**ZOOM SUR...**
**PROTÉINES DÉSDORDONNÉES : UNE INTERACTION «FILMÉE»**

De nombreuses protéines, tant chez les eucaryotes que chez les virus, ne possèdent pas de structure tridimensionnelle fixe. Ces molécules «intrinsèquement désordonnées» changent de conformation en permanence. Les méthodes classiques de la biologie structurale peinent à les décrire, et encore plus à rendre compte de leurs interactions avec d'autres molécules.

Le groupe FDP de l'IBS a caractérisé l'interaction d'une telle protéine avec son partenaire en utilisant la technique de dispersion de relaxation RMN. En combinant des données sensibles au repliement de structures secondaires avec d'autres sensibles plutôt à la formation d'interfaces intermoléculaires, les chercheurs ont pu visualiser comment la partie désordonnée de la nucléoprotéine (NT) du virus *Sandai* se lie au domaine PX de la phosphoprotéine (deux protéines du virus *Sandai*, virus proche de celui de la rougeole chez l'Homme). En cours de cette interaction, une des conformations déjà existantes dans la forme libre de NT est stabilisée dans un complexe intermédiaire et dynamique avec PX, avant de se fixer sur le site d'interaction. Les chercheurs ont pu reconstituer le «film» des événements, à l'échelle atomique et déterminer la vitesse des événements.

Ces résultats sont d'autant plus importants que la liaison entre NT et PX est indispensable à la réplication du virus. De manière générale, les protéines désordonnées interviennent dans beaucoup de mécanismes biologiques essentiels comme la signalisation cellulaire, la transcription de l'ADN, ainsi que dans de nombreux processus pathologiques. D'où l'intérêt de mieux comprendre leur fonction et éventuellement de développer de nouvelles approches pharmacologiques.

**Visualizing the Molecular Recognition Trajectory of an Intrinsically Disordered Protein Using Multinuclear Relaxation Dispersion NMR.** Schneider R, Maurin D, Communie G, Kragelj J, Flemming Hansen D, Ruigrok R, Ringkjøbing Jensen M and Blackledge M. *Journal of the American Chemical Society*, 137 (3), 1220–1229


**VOYAGE MOLÉCULAIRE AU SEIN DE LA PAROI BACTÉRIENNE**


Le peptidoglycane est un composé majeur de la paroi bactérienne. Les protéines interagissant avec ce polymère jouent un rôle important dans sa morphogénèse et donc dans la survie des bactéries. Elles représentent des cibles potentielles pour de nouveaux antibiotiques. De part sa taille, sa flexibilité et son organisation, la paroi bactérienne est difficile à étudier par les méthodes classiques de biologie structurale (diffraction des rayons X, RMN en solution, microscopie).

Le groupe de RMN Biomoléculaire de l'IBS a réussi à surmonter cet obstacle en utilisant une nouvelle méthode d'analyse basée sur la « spectroscopie RMN du solide ». A l'aide de cette dernière, ils ont décrit avec précision les mécanismes de reconnaissance entre le peptidoglycane et la L,D-transpeptidase, enzyme responsable du « maillage » du peptidoglycane.

En effet, par comparaison avec les résultats obtenus en RMN du liquide sur la protéine libre, ils ont obtenu un modèle atomique de la protéine en interaction avec le peptidoglycane complet. Ce modèle a montré que le positionnement du substrat dans la poche active dépend d'interactions entre les deux domaines de la protéine (catalytique et de reconnaissance du peptidoglycane) et plusieurs briques élémentaires formant le polymère.

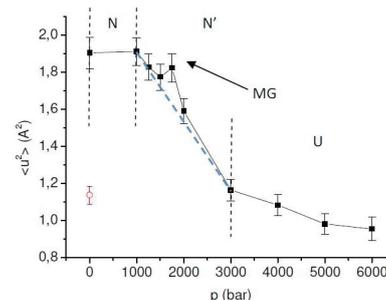
Cette méthode permettra à terme d'étudier d'autres enzymes interagissant avec la paroi lors des différentes étapes de la croissance bactérienne et d'apporter des éléments importants de compréhension sur leur mécanisme de fonctionnement.

**Atomic model of a cell-wall cross-linking enzyme in complex with an intact bacterial peptidoglycan.** Schanda P, Triboulet S, Laguri C, Bougault C, Ayala ., Callon M, Arthur M and Simorre JP. *Journal of the American Chemical Society*;136(51):17852-60

**L'ÉTAT GLOBULE FONDU DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRISE HUMAINE INDUIT PAR LA PRESSION**

Certaines protéines ne présentent pas uniquement un état replié natif et un état déplié dénaturé, mais aussi un état intermédiaire, méta-stable, appelé globule fondu. Les caractéristiques principales d'un tel état sont une structure secondaire conservée en grandes parties, mais un manque de structure tertiaire spécifique, un gonflement du rayon de giration de 10 – 30% et la présence d'un cœur hydrophobe peu compact qui augmente la surface hydrophobe accessible au solvant.

Les états globule fondu peuvent permettre de mieux comprendre le mécanisme de repliement d'une protéine, mais ils participent aussi à des fonctions cellulaires importantes. Pour étudier cet état de l'acétylcholinestérase humaine (hAChE), accessible sous haute pression, nous avons utilisé de la diffusion neutronique aux petits angles (instrument D22 à l'ILL) et la spectroscopie neutronique (instrument IN13 à l'ILL). L'étude structurale a montré une compression de l'enzyme jusqu'à 900 bar, suivi d'un gonflement jusqu'à 2.1 kbar. En parallèle, nous avons pu déterminer un pic dans les déplacements carrés moyens autour de 1750 bar (voir figure), qui indique une dynamique renforcée dans cet état. Sur cette base, nous avons proposé un modèle à quatre états pour décrire les transitions suivies par la protéine.



**Pressure-induced molten globule state of human acetylcholinesterase: Structural and dynamical changes monitored by neutron scattering.** Marion J, Trovaslet M, Martinez N, Masson P, Schweins R, Nachon F, Trapp M and Peters J. *Physical Chemistry Chemical Physics*;17(5):3157-63.

**PUBLICATIONS**

Les dernières publications parues depuis novembre 2014 sont les suivantes :

**Bacteriorhodopsin: Would the real structural intermediates please stand up?** Wickstrand C, Dods R, Royant A & Neutze R. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1850, 536–553

**C5-epimerase and 2-O-sulfotransferase associate in vitro to generate contiguous epimerized and 2-O-sulfated heparan sulfate domains.** Prechoux A, Halimi C, Simorre JP, Lortat-Jacob H and Laguri C. *ACS Chemical Biology*, in press

**Deep sea microbes probed by incoherent neutron scattering under high hydrostatic pressure.** Peters J, Martinez N, Michoud G, Cario A, Franzetti B, Jebbar M and Oger P. *Z. Phys. Chem.* 228, 1121-1133.

**Direct Evidence for a Peroxide Intermediate and a Reactive Enzyme-Substrate-Dioxygen Configuration in a Cofactor-free Oxidase.** Bui S, von Stetten D, Jambrina PG, Prangé T, Colloc'h N, de Sanctis D, Royant A and Rosta E and Steiner RA. *Angewandte Chemie-International Edition* 53, 13710-13714

**Experimental evidence for a liquid-liquid crossover in deeply cooled confined water.** Cupane A, Fomina M, Piazza I, Peters J and Schirò G. *Physical Review Letters*; 113(21):215701.

**Expression, purification and crystallization of two endonuclease III enzymes from *Deinococcus radiodurans*.** Sarre A, Okvist M, Klar T, Moe E and Timmins J. *Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications*, 70:1688-92.

**In crystallo optical spectroscopy (icOS) as a complementary tool on the macromolecular crystallography beamlines of the ESRF.** von Stetten D, Giraud T, Carpentier P, Sever F, Terrien M, Dobias F, Juers DH, Flot D, Mueller-Dieckmann C, Leonard GA, de Sanctis D. & Royant A. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 71, 15-26

**Influence of myelin proteins on the structure and dynamics of a model membrane with emphasis on the low temperature regime.** Knoll W, Peters J, Kursula P, Gerelli Y and Natali F. *Journal of Chemical Physics*; 141(20):205101

**Interface Matters: The Stiffness Route to Stability of a Thermophilic Tetrameric Malate Dehydrogenase.** Kalimeri M, Girard E, Madern D and Sterpone F. *Plos one*; 9(12):e113895

**Intrinsic disorder within the erythrocyte binding-like proteins from *Plasmodium falciparum*.** Blanc M, Coetzer TL, Blackledge M, Haertlein M, Mitchell EP, Forsyth VT and Jensen MR. *Biochimica et Biophysica Acta*;1844(12):2306-2314.

**La microscopie de fluorescence à super-résolution : un outil révolutionnaire pour imager le vivant à l'échelle nanométrique.** Adam V and Bourgeois D. *Photoniques*, 74, 34-39

**Nanoparticle surface-enhanced Raman scattering of bacteriorhodopsin stabilized by amphipol A8-35.** Polovinkin V, Balandin T, Volkov O, Round E, Borshchevskiy V, Utrobin P, von Stetten D, Royant A, Willbold D, Arzumanyan G, Chupin V and Popot J-L & Gordeliy V. *Journal of Membrane Biology*; 247, 971-980 (2014)

**PscI is a type III secretion needle anchoring protein with *in vitro* polymerization capacities.** Monlezun L, Liebl D, Fenel D, Berry A, Schoehn G, Faudry E and Atrée I. *Molecular Microbiology*; doi: 10.1111/mmi.12947

**Rapid automated detergent screening for the solubilization and purification of membrane proteins and complexes.** Lantéz V, Nikolaidis I, Rechenmann M, Vernet T and Noirclerc-Savoye M. *Engineering in Life Sciences*, Volume 15, Issue 1, Pages: 39–50.

**Rational Design of Enhanced Photoresistance in a Photoswitchable Fluorescent Protein.** Duan C, Byrdin M, El Kathib M, Henry X, Adam V and Bourgeois D. *Methods and Applications in Fluorescence*; 3, 014004.

**Scrambling free combinatorial labeling of alanine- $\beta$ , isoleucine- $\delta$ 1, leucine-proS and valine-proS methyl groups for the detection of long range NOEs.** Kerfah R, Plevin MJ, Pessey O, Hamelin O, Gans P and Boisbouvier J. *Journal of Biomolecular NMR*; 61(1):73-82.

**The stereochemical basis of the genetic code and the (mostly) autotrophic origin of life.** Fontecilla-Camps JC. *Life* 4: 1013-25.

**Uniqueness of models from small-angle scattering data: the impact of a hydration shell and complementary NMR restraints.** Kim HS and Gabel F. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* 71, 57-66.

**NOUVEAUTÉS**
**L'IBS accueille un nouveau groupe et une nouvelle équipe**

L'IBS s'enrichit de l'arrivée d'un nouveau groupe : le groupe Entrée et bourgeonnement des virus à enveloppe (EBEV), que dirige Winfried Weissenhorn, depuis 2007 à l'UVHCI. Leurs travaux visent à comprendre la plasticité de conformation de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH-1.



Le groupe de Microscopie Electronique et Méthodes (IBS/MEM) s'agrandit, quant à lui, avec l'arrivée d'une nouvelle équipe. Il s'agit de l'équipe Microscopie à force atomique (AFM) de Jean-Luc Pellequer, en provenance du Service de Biochimie et Toxicologie Nucléaire de Marcoule (CEA/IBEB/SBTN).

Vous trouverez plus de détails sur leurs activités dans le prochain numéro.

**RENCONTRES SCIENTIFIQUES**
**ATELIER INTERNATIONAL SUR LE MARQUAGE ISOTOPIQUE EN BIOLOGIE STRUCTURALE INTÉGRÉE - DU 02 AU 05 FÉVRIER, IBS**

Cet atelier, co-organisé par l'IBS, a mis l'accent sur le développement de techniques de marquage isotopique et leur application à l'étude de la structure et de la dynamique biomoléculaire. Il a regroupé 125 chercheurs et industriels, venant pour près des deux tiers de l'étranger. Cet atelier, labélisé Ecole Thématique CNRS a permis de favoriser des échanges d'idées sur les dernières avancées scientifiques dans l'utilisation des isotopes stables en biologie structurale intégrée. Plus d'informations sur [www.ailm2015.fr](http://www.ailm2015.fr)


**URS HERCULES 2015, 1ER MARS-1ER AVRIL 2015, EPN CAMPUS, GRENOBLE**

Organisée par l'université Joseph Fourier (UJF) et Grenoble INP, l'école européenne HERCULES accueille de nombreux jeunes chercheurs internationaux pour une initiation à l'utilisation des neutrons et du rayonnement synchrotron menée par les grands instruments. F.Gabel, du groupe ELMA de l'IBS, est co directeur de l'école et responsable de la section biologie. Par ailleurs, plusieurs scientifiques de l'institut donneront des cours et des travaux pratiques lors de l'édition 2015 (David Cobessi, Adrien Favier, Eric Girard, Monika Spano et Elisabetta Boeri-Erba). Pour en savoir plus : <http://hercules-school.eu/>

**ATELIER INSTRUCT FRISBI PSB SUR LES INTERACTIONS MOLÉCULAIRES : COMPLÉMENTARITÉ DES MÉTHODES BIOPHYSIQUES, DU 1ER AU 05 JUIN 2015, EPN CAMPUS, GRENOBLE**

L'objectif de cet atelier est de fournir les bases théoriques, pratiques et analytiques des différentes méthodes modernes

pour détecter et quantifier les interactions moléculaires en biology (SEC-MALLS, UAC, SPR, ITC...). Le workshop est organisé autour de courtes introductions aux concepts et théories biophysiques, de travaux pratiques pour la mise en place des expériences utilisant les instruments les plus récents et d'une introduction aux méthodes d'analyse des données. Le nombre de participant est limité à 20. La date limite d'inscription est fixé au 8 mars 2015. Pour plus d'informations et inscriptions, <http://workshops.ibs.fr/molecular-interactions/applications>

**RÉUNION DES UTILISATEURS DE LA STATION DE BIO-CRISTALLOGRAPHIE NEUTRONIQUE DE L'ESS, 23 ET 24 MARS, IBS**

La France a décidé de contribuer au projet de Source Européenne à Spallation (ESS). Cette réunion a donc pour objectif :

- de présenter les possibilités qu'offrira la future ligne de cristallographie aux neutrons de l'ESS à la communauté française des cristallographes des macromolécules biologiques
- de présenter les premiers choix effectués au niveau du dispositif expérimental, et donc de recueillir les avis afin d'affiner ces choix
- de recenser les besoins, afin d'aider à orienter les choix budgétaires.

Details à venir sur [www.ibs.fr](http://www.ibs.fr)

**SOUTENANCES**

**Vendredi 30 Janvier à 14h, soutenance de thèse de Gianluca Santoni (IBS/Groupe Dynamique et Cinétique des processus moléculaires)**, intitulée « Structural dynamics of acetylcholinesterase and its implications in reactivator design ».

**Mercredi 11 mars à 14h15, soutenance de thèse de Yann Fichou (IBS/Groupe Dynamique et Cinétique des processus moléculaires)**, intitulée « Dynamique de l'eau d'hydratation de la protéine tau dans ses formes native et amyloïde ».

