

## EDITO

### IBS Actualités : déjà 50 numéros !

Cette publication accompagne nos travaux depuis 2007, mettant en lumière des recherches passionnantes que nous avons eu plaisir à découvrir entre collègues et également à diffuser à l'extérieur de l'institut. Après tout, voir nos résultats publiés est l'une des grandes récompenses que nous tirons de notre travail. Au fil de ces 50 numéros, *IBS Actualités* témoigne aussi de l'évolution rapide de la recherche. Bien que les approches de biologie structurale, notamment la cryo-microscopie électronique à haute résolution et les méthodes XFEL, continuent de contribuer à d'importantes découvertes, les approches intégrées sont devenues de plus en plus essentielles aujourd'hui.

Cette 50<sup>ème</sup> édition est une bonne occasion pour remercier Odile Cavoret, qui coordonne ces numéros depuis le début, près d'une soixantaine de contributeurs différents aux zooms, les correspondants qui font remonter les nouvelles des groupes, ainsi que les membres qui se sont succédé au comité de rédaction de cette lettre d'information.

Continuons à alimenter *IBS Actualités* avec des rapports de recherche passionnants !

*Winfried Weissenhorn*

## SOMMAIRE

ZOOMS SCIENTIFIQUES.....	p. 2
PUBLICATIONS.....	p. 3
NOUVELLES DES AXES.....	p. 3
RENCONTRES SCIENTIFIQUES.....	p. 4
SOUTENANCES.....	p. 4
ON EN PARLE.....	p. 5
NOUVEAUX EQUIPEMENTS.....	p. 5
SECURITE.....	p. 6
SAVE THE DATE .....	p. 6
NOUVEAUX ARRIVANTS.....	p. 6
MOUVEMENTS DE PERSONNEL.....	p. 6

50<sup>ème</sup>  
édition

Diffusion de la lumière dans une bouteille de LB © IBS D. Madern

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

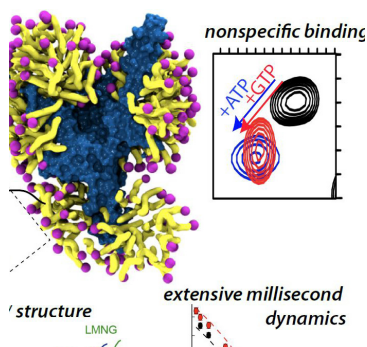
C. Breyton, O. Cavoret, D. Madern, J. Neyton, C. Petosa,  
M. Ringkjøbing-Jensen

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

E. Girard, V. Rossi, P. Schanda

## ZOOM SUR...

## L'IMPACT DU DÉTERGENT SUR LES PROTÉINES MEMBRANAIRES



De nombreux processus cellulaires impliquent des protéines membranaires et la caractérisation de leur structure, interactions et dynamique reste un défi pour la biologie structurale. La difficulté est liée à la nécessité d'extraire ces protéines de leur membrane biologique pour pouvoir les étudier. Les détergents sont fréquemment utilisés mais leurs propriétés physiques diffèrent de celles des lipides. Mais à quel point la conformation des protéines membranaires en détergent est-elle comparable à celle dans la membrane ?

Dans cette étude, une famille de protéines membranaires, les transporteurs mitochondriaux, a été analysée en détail dans un détergent courant, le dodecylphosphocholine (DPC). Plusieurs études sur ces transporteurs mitochondriaux en DPC avaient déjà proposé des détails sur la structure, la dynamique et les interactions et ont interprété ces observations d'un point de vue biologique, mais leur pertinence biologique a été controversée. Les études du groupe NMR et MEMBRANE, en collaboration avec des chercheurs à Nancy et Cambridge croisent des méthodes de RMN, biochimie et simulations MD pour clarifier la situation et obtenir une vue réaliste des effets du détergent. Les résultats montrent une subtile

balance des interactions entre protéine et détergent, qui induit une perturbation importante de la protéine; la spécificité d'interaction avec des substrats est fortement impactée, et la protéine échantillonne des conformations partiellement dépliées. Une revue sur un nombre de structures obtenues en DPC illustre que ces effets sont relativement généraux, et permet de clarifier un débat sur l'impact des détergents.

1) How Detergent Impacts Membrane Proteins: Atomic-Level Views of Mitochondrial Carriers in Dodecylphosphocholine. Kurauskas V, Hessel A, Ma P, Lunetti P, Weinhäupl K, Imbert L, Brutscher B, King MS, Sounier R4, Dolce V, Kunji ERS, Capobianco L, Chipot C, Dehez F, Bersch B, Schanda P. *Journal of Physical Chemistry Letters*;9(5):933-938

2) Perturbations of Native Membrane Protein Structure in Alkyl Phosphocholine Detergents: A Critical Assessment of NMR and Biophysical Studies. Chipot C, Dehez F, Schnell JR, Zitzmann N, Pebay-Peyroula E, Catoire L, Miroux B, Kunji ERS, Veglia G, Cross TA, Schanda P. *Chemical Reviews*;118(7):3559-3607

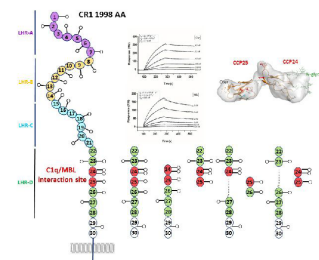
3) Dynamics and interactions of ADP/ATP transporter AAC3 in DPC detergent are not functionally relevant. Kurauskas V, Hessel A, Dehez F, Chipot F, Bersch B, Schanda P. *Nature Structural & Molecular Biology* (accepté)

## LES OPSONINES C1Q ET MBL UTILISENT UN SITE D'ANCRAGE COMMUN SUR LE RÉCEPTEUR CR1

CR1 (Complement receptor 1) est une glycoprotéine membranaire polymorphique impliquée dans l'élimination des agents nocifs pour l'organisme. En fixant des cibles étiquetées par des opsonines du système du complément, le récepteur CR1 à la surface des érythrocytes contribue à leur élimination par transport vers le foie puis phagocytose par des monocytes, macrophages ou neutrophiles.

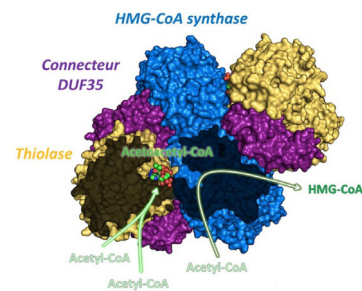
CR1 est un récepteur de type I de 30 modules CCP homologues qui servent de station d'ancrage des opsonines C3b et C4b du complément. Si C3b et C4b sont connues depuis longtemps comme ligands de CR1, ce n'est que plus récemment qu'il a été montré que les collagènes de défense C1q et MBL ont également un rôle d'opsonine. Dans cette étude, l'équipe IRPAS a localisé le site de fixation de C1q et de la MBL à CR1 grâce à une stratégie de dissection moléculaire particulièrement adaptée à l'étude des protéines multi-modulaires. Le site de fixation identifié est commun pour C1q et MBL et se réduit à une paire de modules CCP24 et 25 parmi les 30 de CR1.

Cette étude contribue à élargir les connaissances sur le rôle multifonctionnel des collagènes de défense du complément humain et plus particulièrement sur cette nouvelle fonction d'opsonine qui permet le transfert d'agents étrangers ou du soi modifié sur divers récepteurs cellulaires en vue de leur élimination.



**C1q and MBL interact with CR1 in the same region on CCP24-25 modules.** Jacquet M, Cioci G, Fouët G, Bally I, Thielens NM, Gaboriaud C, Rossi V. *Frontiers in Immunology*; 9, 453.

## LA CLÉ DE LA RÉACTION DE BIOSYNTHESE DU MÉVALONATE CHEZ LES ARCHÉES DÉVOILÉE



Les membranes lipidiques des archées sont constituées d'isoprènes qui sont produits à partir de mévalonate. La synthèse du mévalonate est coordonnée par trois enzymes : la thiolase, l'HMG-CoA synthase (HMGCS) et l'HMG-CoA réductase.

La première réaction, qui produit de l'HMG-CoA à partir de trois molécules d'acétyl-CoA, est énergétiquement défavorable (réaction endergonique) ce qui est en contradiction avec la vitesse de croissance rapide des archées. Pour dévoiler l'astuce moléculaire qui permet aux archées d'accélérer la vitesse de la thiolase, les chercheurs de l'institut Max Planck pour la microbiologie terrestre à Marburg en Allemagne (équipes des docteurs S. Shima et T. Erb) ont purifié la thiolase directement à partir de cellules d'archée. Ils se sont aperçus que cette enzyme formait un complexe naturel avec l'HMGCS, la deuxième enzyme de la biosynthèse. Les deux enzymes sont, de plus, maintenues ensemble par une troisième petite protéine connecteur (appelée DUF35). En utilisant un nouvel outil

moléculaire, le crystallophore, développé conjointement par des chercheurs du groupe ELMA de l'Institut de Biologie Structurale et du laboratoire de chimie de l'ENS de Lyon, la structure de ce complexe protéique a été déterminée. L'étude structurale et biochimique a ainsi révélé la clé de la réaction, la thiolase et l'HMGCS utilisent le même site de fixation pour leur substrat. Ce site unique permet un « effet tunnel » qui permet à la réaction endergonique de la thiolase d'être facilitée par la réaction énergétiquement favorable (exergonique) de l'HMGCS.

**Archaeal acetoacetyl-CoA thiolase/HMG-CoA synthase complex channels the intermediate via a fused CoA-binding site.** Vögeli B, Engilberge S, Girard E, Riobé F, Maury O, Erb TJ, Shima S, Wagner T. *Proc Natl Acad Sci U S A*;115(13):3380-3385

**PUBLICATIONS**

Les dernières publications en date sont les suivantes :

**Archaeal acetoacetyl-CoA thiolase/HMG-CoA synthase complex channels the intermediate via a fused CoA-binding site.** Vögeli B, Engilberge S, Girard E, Riobé F, Maury O, Erb T.J, Shima S, Wagner T. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*;115(13):3380-3385

**C1q and MBL interact with CR1 in the same region on CCP24-25 modules.** Jacquet M, Cioci G, Fouët G, Bally I, Thielens NM, Gaboriaud C, Rossi V. *Frontiers in Immunology*;9, 453

**Characterizing Intact Macromolecular Complexes Using Native Mass Spectrometry.** Boeri Erba E, Signor L, Oliva MF, Hans F, Petosa C. *Methods in Molecular Biology*;1764:133-151

**Characterizing Protein-Protein Interactions Using Solution NMR Spectroscopy.** Ortega-Roldan JL, Blackledge M, Jensen MR. *Methods in Molecular Biology*;1764:73-85

**Crystallographic Trapping of Reaction Intermediates in Quinolinic Acid Synthesis by NadA.** Volbeda A, Saez Cabodevilla J, Darnault C, Gigarel O, Han TH, Renoux O, Hamelin O, Ollagnier de Choudens S, Amara P, Fontecilla-Camps JC. *ACS Chemical*;13(5):1209-1217

**Dynamic self-assembly of DNA minor groove-binding ligand DB921 into nanotubes triggered by an alkali halide.** Mizuta R, Devos J.M, Webster J, Ling WL, Narayanan T, Round A, Munnur D, Mossou E, Farahat AA, Boykin DW, Wilson WD, Neidle S, Schweins R, Rannou P, Haertlein M, Forsyth VT, Mitchell EP. *Nanoscale* 10, 5550-5558

**Increasing Polarity in Tacrine and Huprine Derivatives: Potent Anticholinesterase Agents for the Treatment of Myasthenia Gravis.** Galdeano C, Coquelle N, Cieslikiewicz-Bouet M, Bartolini M, Pérez B, Clos MV, Silman I, Jean L, Colletier JP, Renard PY, Muñoz-Torrero D. *Molecules*; 23(3)

**Photochemical mechanism of an atypical algal phytochrome.** Scrutton N, Choudry U, Heyes D, Hardman S, Sakuma M, Sazanovich I, Woodhouse J, De La Mora E, Pederson M, Wulff M, Weik M, Schiro G. *ChemBiochem*; doi: 10.1002/cbic.201800016

**The New Kid on the Block: A Specialized Secretion System during Bacterial Sporulation.** Morlot C, Rodrigues CDA. *Trends in Microbiology*; doi:10.1016/j.tim.2018.01.001

**CONSORTIUM ORIGIN OF LIFE**

Dans le cadre de l'IDEX grenoblois, le projet interdisciplinaire 'Origin of Life' (COoL) a reçu un support financier important pour aborder un certain nombre de questions relatives à l'émergence de la vie sur Terre, et au-delà. Répondre à la question de l'origine de la vie sur Terre, et de son éventuelle présence sur d'autres astres, a été un rêve pour les philosophes et les penseurs des siècles passés. Cela devient aujourd'hui une véritable question scientifique qui peut être abordée grâce aux récents progrès dans plusieurs domaines. L'exploration spatiale a généré un considérable intérêt pour la question de l'habitabilité actuelle et passée des astres du Système solaire. Les nouvelles découvertes d'exoplanètes ont également révolutionné nos idées sur la possibilité de vie au-delà de notre système solaire. Le projet est organisé autour de 3 thèmes principaux :

- Les origines de la vie sur Terre
- Le concept d'habitabilité hors de la Terre
- La recherche de vie dans l'univers

La question de l'origine de la vie est un sujet de recherche naturellement au carrefour de nombreuses disciplines impliquant des recherches en chimie, biologie, planétologie, astrophysique, géologie ou paléontologie et regroupe une cinquantaine de chercheurs issus des laboratoires grenoblois IPAG, ISTERRE, LECA, PCV, IBS, DCM, GRESEC et TIMC-IMAG. A l'IBS, les groupes ELMA et METALLO sont partenaires d'Origin of Life au côté de chimistes et d'astronomes.

La réunion de lancement qui a eu lieu le 25 avril 2018 a permis aux participants de se rencontrer et d'échanger en priorité sur les thèmes qui ont été proposés pour des bourses de thèse ou de post-doc. Certains séminaires labélisés 'Origin of Life' seront proposés à l'IBS et l'ensemble du personnel qui serait intéressé sera le bienvenu.

**NOUVELLES DES AXES**
**◇ Axe Frontières pour la Biophysique et la Chimie en Biologie Structurale (BCBS)**

Les PDF des cours «Méthodes avancées pour la biologie structurale intégrée» de la saison 2017-2018 ont été mis à disposition des personnes qui ont suivi ces cours entre Janvier 2017 et mars 2018.

**◇ Axe Membrane**

Isabel Alvès de l'université de Bordeaux (CBMN: Chimie et biologie des Membranes et nano-objets) a donné un séminaire le 28 mai intitulé «Shedding light into membrane receptor functioning and lipid interactions by plasmon waveguide resonance».

## RENCONTRES SCIENTIFIQUES

### RENCONTRE « PSB SPOTLIGHT » SUR LES PROTÉINES MEMBRANAIRES – 13 JUIN 2018 – CAMPUS EPN

Le but de cette rencontre est d'informer étudiants et chercheurs sur les méthodes et outils qui sont disponibles pour l'étude des protéines membranaires. Plusieurs conférenciers, dont Vadim Cherezov (SCRIPPS, USA) et Selma Maric (U. Malmö, Suède), présenteront leurs travaux dans l'amphithéâtre Chadwick le matin et deux sessions pratiques sont également prévues l'après-midi, sur la cristallisation par phase cubique lipidique et sur la collecte de données à l'ESRF par la méthode « Mesh and Collect ». Plus d'informations et l'inscription à la journée, sur le lien suivant: <https://workshops.ibs.fr/psb-spotlight-on-membrane-proteins>.

### DEMI-JOURNÉE DES UTILISATEURS RHONE-ALPINS DES SYSTÈMES SPR ET BLI - 14 JUIN - IBS

Pour cet événement, organisé en collaboration avec DCM/I2BM et ICMG/PCI de l'Université Grenoble-Alpes, l'inscription gratuite est obligatoire avant le 1er juin 2018 par email à [jean-baptiste.reiser\[at\]ibs.fr](mailto:jean-baptiste.reiser[at]ibs.fr) ou [anne.chouquet\[at\]ibs.fr](mailto:anne.chouquet[at]ibs.fr).

Nous vous invitons aussi à présenter vos travaux lors de cette demi-journée. Merci de contacter les coordinateurs scientifiques ([jean-baptiste.reiser\[at\]ibs.fr](mailto:jean-baptiste.reiser[at]ibs.fr) ou [jerome.dejeu\[at\]univ-grenoble-alpes.fr](mailto:jerome.dejeu[at]univ-grenoble-alpes.fr)) avant le 1er juin avec un court résumé.

### PREMIÈRE ÉCOLE PSB EN CRYO-MICROSCOPIE ELECTRONIQUE - 14-20 JUIN 2018 - CAMPUS EPN

La première école de cryo-microscopie électronique organisée par le PSB aura lieu du 14 au 20 juin 2018 sur le campus EPN. Cette formation consistera de cours théoriques dispensés tous les matins dans l'amphithéâtre Chadwick (sauf le vendredi 15 dans la salle de séminaire IBS) et de plusieurs sessions pratiques qui auront lieu les après-midis (préparation des échantillons, collecte de données, analyse d'images, ...). Les cours du matin sont ouverts à tous, mais les sessions pratiques sont limitées à un maximum de 20 participants qui seront sélectionnés. Pour plus d'informations, voir le lien suivant: <https://workshops.ibs.fr/1st-psb-tutorial-school-in-cryo-electron-microscopy>.

### JOURNÉE DES ETUDIANTS PSB - 28 JUIN - IBS

Tous les étudiants PSB et leurs encadrants sont invités à participer à cette journée qui aura lieu dans la salle de séminaire de l'IBS le 28 juin 2018. Les doctorants de 1ère et 2ème année se présenteront lors d'une session de clips de deux minutes et les 2ème et 3ème année présenteront leurs travaux sous forme de posters lors de la pause déjeuner qui consistera en un grand buffet gratuit et ouvert à tous. Lors de la journée, plusieurs doctorants de 3ème année donneront des conférences scientifiques et Eva Kowalinski (nouvelle responsable d'équipe à l'EMBL) et Rime Kerfah (PDG de NMR-BIO) ont également été invitées à venir présenter leurs activités et partager leurs expériences avec les étudiants. En fin de journée, un grand barbecue sera organisé au chalet par le comité du PSB Get Together. Pour plus d'informations : <http://www.psb-grenoble.eu/>

### ÉCOLE D'ÉTÉ DES GLYCOSCIENCES STRUCTURALES - 02 AU 04 JUILLET 2018 - GRENOBLE

L'édition 2018 de l'École d'Été des Glycosciences Structurales aura lieu du 02 au 04 juillet, à l'IBS sur le campus EPN et au CERMAV sur le campus UGA. Cette université d'été est co-organisée par le projet [Glyco@Alps](mailto:Glyco@Alps) CDP de l'index UGA et le réseau européen PhD4GlycoDrug. Les glyco-sciences sont un

domaine en pleine expansion, qui touche de nombreux domaines de la chimie, de la biologie et de la médecine. Les structures des complexes glycanes ou protéines/glycanes sont d'une grande importance puisqu'elles sont des éléments structuraux clés dans les cellules et dans les événements de signalisation à leur surface. L'atelier présentera et formera de jeunes scientifiques, issus du milieu de la chimie ou de la biologie, aux approches les plus récentes pour déterminer les propriétés structurales et dynamiques des glucides, des récepteurs de liaison aux glycanes et analyser leurs complexes. De jeunes chercheurs de Grenoble et de toute l'Europe participeront à des conférences, ainsi qu'à des travaux pratiques de modélisation et de techniques expérimentales et visiteront les lignes de faisceaux à l'ESRF. Plus d'informations sur [glycoalps.univ-grenoble-alpes.fr](http://glycoalps.univ-grenoble-alpes.fr).

### ÉCOLE « NEUTRONS ET BIOLOGIE » - 16 SEPTEMBRE 2018 - CARQUEIRANNE

L'école « Neutrons et biologie » présentera une vue d'ensemble de l'utilisation des neutrons pour sonder la structure et la dynamique des systèmes biologiques. Les exposés seront présentés par des chercheurs d'installations internationales de neutrons et d'universités et comprendront des tutoriels de base sur les principes de la diffraction et de la diffusion des neutrons, une description des sources de neutrons et de l'instrumentation, ainsi que des séminaires sur l'application de la diffraction et de la diffusion des neutrons à différents sujets biologiques. Les étudiants seront également initiés à la réduction, l'analyse et l'interprétation des données expérimentales et à la rédaction d'une proposition expérimentale.

Le public cible comprend les étudiants des cycles supérieurs, les étudiants au doctorat et les postdoctorants ou les scientifiques expérimentés qui ne sont pas familiers avec l'application des neutrons à la biologie.

Tous les détails peuvent être trouvés sur le site web de l'école: <https://sites.google.com/view/bioneutrons2018>. La date limite d'inscription est le 30 juin 2018. Cette école, promue par la Société Française des Neutrons (SFN), est co-organisée par IBS, ILL & LLB. G. Schirò (IBS/DYNAMOP) donnera une conférence et fait partie du Comité d'organisation.

### ATELIER EFFETS DES RAYONS-X SUR LES MACROMOLÉCULES BIOLOGIQUES – DU 13 AU 14 SEPTEMBRE 2018, BROOKHAVEN NATIONAL LABORATORY

La dixième édition de cet atelier international est un forum pour présenter et discuter les effets des radiations ionisantes sur des macromolécules biologiques, en particulier sur des cristaux de protéines lors d'expériences de diffraction d'électrons ou de rayons X lors d'expériences aux synchrotrons ou aux XFELs. Cet atelier est co-organisé par Elspeth Garman (U Oxford) et Martin Weik (DYNAMOP).

## SOUTENANCES

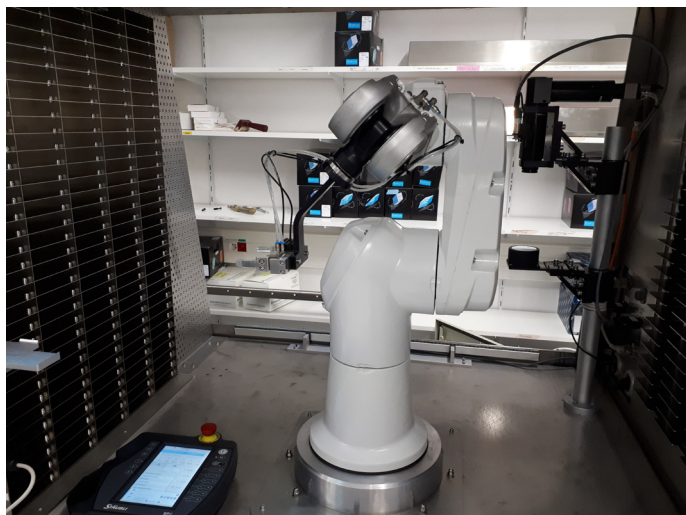
**Mardi 26 juin 2018 à 09h, soutenance de thèse de Silvia Achilli (IBS/Groupe M&P)**, intitulée « Recombinant C-type Lectin Receptors production and selective ligand identification: new tools towards immune system tailoring ».

**NOUVEAUX EQUIPEMENTS**
**◇ Bras robot pour les boîtes à gants**

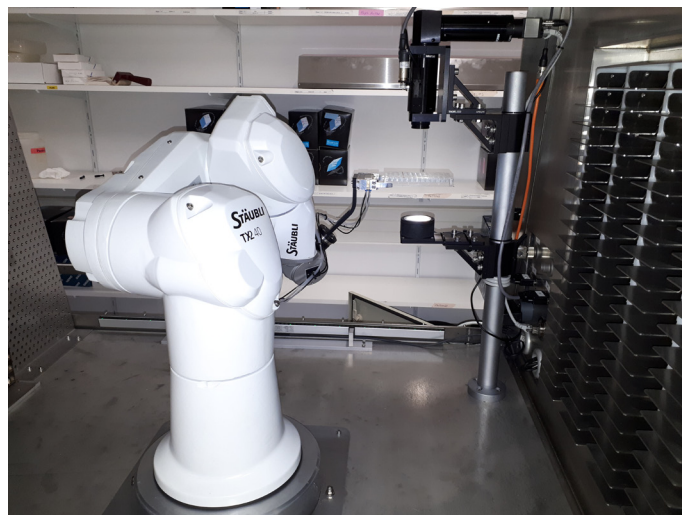
Le groupe Metallo est en train de finaliser l'installation d'un bras robotisé dans une boîte à gants contenant déjà un robot de cristallisation. L'ensemble permettra de faire des photos automatiquement de toutes les gouttes de cristallisation à des fréquences programmées, les cristallographes disposeront de ces photos directement depuis leur ordinateur de bureau. Le bras robotisé gèrera donc complètement l'ensemble des plaques de cristallisation dans leur rangement (capacité 238 places) avec des trajectoires précises et adaptées à l'enceinte. Il passera les plaques sous une caméra avec optique de qualité (similaire aux lignes de lumière de l'ESRF), de façon programmée, principalement la nuit et le week-end de façon à ne pas interférer avec les utilisateurs. Des photos supplémentaires à différents grossissements seront également possibles à la demande, l'enceinte étant sécurisée par des barrières infra-rouges devant les gants. Le logiciel associé intégrera une analyse statistique des conditions de cristallisation du type 'plan factoriel incomplet' afin de faciliter l'identification des paramètres les plus pertinents pour la recherche de conditions de cristallisation.



Rangement de la plaque



Le robot en position home



Scan de la plaque sous la caméra



Prise en charge de la plaque

**ON EN PARLE**

- Eve de Rosny, du groupe Métalloprotéines de l'IBS, a participé à une émission de radio «On the Slab» sur Radio Campus Grenoble pour parler de Aminocraft, une application ludique pour apprendre les acides aminés et qui a déjà été téléchargée plus de 5000 fois (sur Android et Apple). Retrouvez son intervention sur <http://campusgrenoble.org/podcast/on-the-slab-12> (de la minute 6:10 à 17:00). Et n'hésitez pas à faire connaître l'application auprès des étudiants étrangers.