

EDITO

La nouvelle année a commencé et nous devons préparer l'IBS pour le prochain quinquennal. J'invite chacun à participer aux discussions en cours sur l'orientation future de nos activités de recherche et de notre organisation interne. Il est important que chacun trouve sa place afin de contribuer au succès continu de l'IBS. Nous apprécions l'arrivée récente de deux nouveaux instruments importants sur nos plateformes, le cryomicroscope électronique Glacios et le MALDI-TOF-TOF, qui nous permettront de rester à la pointe de la recherche en biologie structurale intégrée. J'aimerais également profiter de l'occasion pour remercier tous les membres du groupe support de l'IBS pour leur excellent travail, qui nous permet de continuer à exceller dans notre recherche. Dans cet esprit, je vous souhaite beaucoup de succès, tant au niveau professionnel que personnel, pour l'année 2019.

Winfried Weissenhorn

SOMMAIRE

| | |
|--|------|
| ZOOMS SCIENTIFIQUES..... | p. 2 |
| • Comment contrôler une espèce réactive | |
| • Detournement d'une lectine soluble de l'immunité innée ar le virus Ebola | |
| PUBLICATIONS..... | p. 3 |
| CONTRATS..... | p. 3 |
| RENCONTRES SCIENTIFIQUES..... | p. 4 |
| SOUTENANCES..... | p. 4 |
| NOUVEAUX EQUIPEMENTS..... | p. 5 |
| DISTINCTIONS..... | p. 5 |



Microscope électronique Glacios en cours de montage

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



Directeur de la publication :

W. Weissenhorn

Comité de rédaction :

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

Correspondants

P. Amara, M. Blackledge, D. Bourgeois, A. Dessen, J.L. Ferrer,
F. Fieschi, B. Franzetti, M. Jamin, H. Lortat-Jacob, C. Morlot,
E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, P. Pognard, J.P. Simorre,
N. Thielens, M. Vivaudou

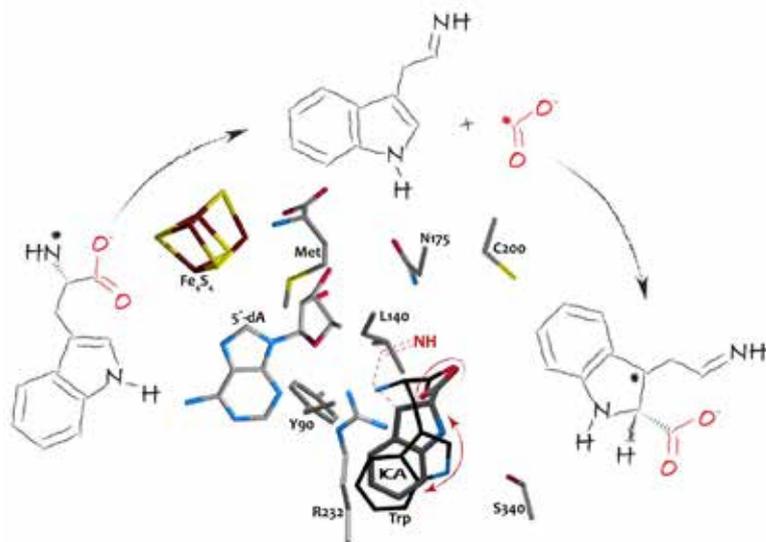
pour la rédaction des rubriques :

Y. Nicolet, N. Thielens

Contributeurs aux zooms :

ZOOM SUR...

COMMENT CONTRÔLER UNE ESPÈCE RÉACTIVE



le mécanisme de migration d'un radical carboxyle $\cdot\text{CO}_2^-$ haut en énergie lors de cette réaction. Ils ont démontré qu'un site actif pré-organisé et des mouvements contraints permettent une réaction efficace en évitant la perte du radical. Ces résultats posent les bases structurales pour l'ingénierie de la protéine NosL en vue de permettre la production de variants chimiques du Nosiheptide. Ces travaux s'inscrivent dans la quête de nouveaux antibiotiques efficaces contre un certain nombre de pathogènes multirésistants.

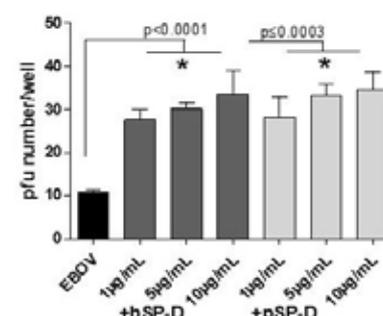
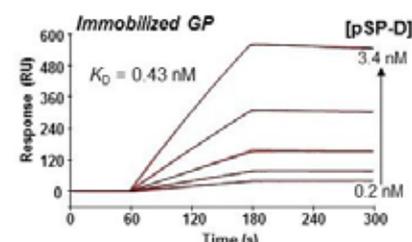
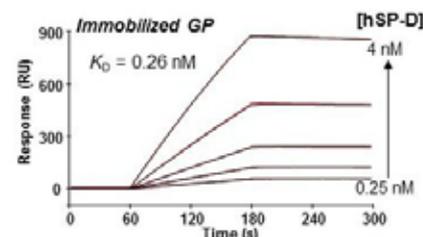
Radical SAM tryptophan lyase (NosL): how the protein controls the carboxyl radical $\cdot\text{CO}_2^-$ migration. Amara P, Mouesca JM, Bella M, Martin L, Saragaglia C, Gambarelli S, Nicolet Y. *Journal of the American Chemical Society*; doi: 10.1021/jacs.8b09142.

LE VIRUS EBOLA DÉTOURNE À SON PROFIT UNE LECTINE SOLUBLE DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Depuis l'épidémie de fièvre hémorragique à virus Ebola qui a sévi en Afrique de l'Ouest de 2014 à 2016, la compréhension des mécanismes d'infection virale reste une priorité pour avancer dans la lutte contre la maladie. La première étape de l'infection est l'attachement du virus à la cellule hôte, dans lequel la glycoprotéine (GP) virale joue un rôle essentiel. Cette protéine fortement glycosylée est reconnue par des récepteurs de type lectine à la surface des cellules immunitaires, ou par des lectines de défense solubles de l'immunité innée comme les collectines, capables de servir d'intermédiaire entre le virus et des récepteurs des cellules hôtes.

Des chercheurs de l'IBS, en collaboration avec le Centre International de Recherche en Infectiologie de Lyon, l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées et l'Université d'Utrecht aux Pays-Bas, ont identifié un nouveau partenaire de la GP du virus Ebola Zaïre, la protéine SP-D, une collectine principalement exprimée dans le foie et les poumons. La SP-D (humaine ou porcine) interagit avec la GP avec une forte affinité et cette interaction, au lieu de contribuer à la neutralisation du virus, augmente l'infection virale dans plusieurs modèles *in vitro*. La SP-D est également capable de lier la GP du virus Ebola Reston, lequel infecte les primates, mais pas l'homme ou le porc en l'absence de co-infection, et d'augmenter l'infection de cellules épithéliales et pulmonaires *in vitro*. Ces travaux confirment qu'une des armes du virus Ebola est la subversion du système immunitaire de l'hôte.

Involvement of Surfactant Protein D in Ebola Virus Infection Enhancement via Glycoprotein Interaction. Favier A-L, Reynard O, Gout E, van Eijk M, Haagsman HP, Crouch E, Volchkov V, Peyrefitte C, Thielens N.M. *Viruses* 11(1), 15.



PUBLICATIONS

Les dernières publications en date sont les suivantes :

CC2D1B Coordinates ESCRT-III Activity during the Mitotic Reformation of the Nuclear Envelope. Ventimiglia LN, Cuesta-Geijo MA, Martinelli N, Caballe A, Macheboeuf P, Miguet N, Parnham IM, Olmos Y, Carlton JG, Weissenhorn W, Martin-Serrano J. *Developmental Cell*; 47(5):547-563.e6.

CCR5 structural plasticity shapes HIV-1 phenotypic properties. Colin P, Zhou Z, Staropoli I, Garcia-Perez J, Gasser R, Armani-Tourret M, Benureau Y, Gonzalez N, Jin J, Connell BJ, Raymond S, Delobel P, Izopet J, Lortat-Jacob H, Alcamí J, Arenzana-Seisdedos F, Brelot A, Lagane B. *PLoS Pathogens*; 14(12):e1007432.

Chaperonin CCT checkpoint function in basal transcription factor TFIID assembly. Antonova SV, Haffke M, Corradini E, Mikuciunas M, Low TY, Signor L, van Es RM, Gupta K, Scheer E, Vos HR, Tora L, Heck AJR, Timmers HTM, Berger I. *Nature Structural & Molecular Biology*; 25:1119-1127.

Characterization of intrinsically disordered proteins and their dynamic complexes: From *in vitro* to cell-like environments. Milles S, Salvi N, Blackledge M, Jensen MR. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; 109:79-100.

Elucidating binding mechanisms and dynamics of intrinsically disordered protein complexes using NMR spectroscopy. Schneider R, Blackledge M, Jensen MR. *Current Opinion in Structural Biology*; 54:10-18.

Fine Mapping the Interaction Between Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-3-Grabbing Nonintegrin and the Cytomegalovirus Envelope Glycoprotein B. Chéneau C, Coulon F, Porkolab V, Fieschi F, Laurant S, Razanajaona-Doll D, Pin JJ, Borst EM, Messerle M, Bressollette-Bodin C, Halary F. *Journal of Infectious Diseases*; 218 (3), pp.490 - 503.

Functionally specific binding regions of microtubule-associated protein 2c exhibit distinct conformations and dynamics. Melková K, Zapletal V, Jansen S, Nomilner E, Zachrdla M, Hritz J, Nováček J, Zweckstetter M, Jensen MR, Blackledge M, Žídek L. *Journal of Biological Chemistry*; 293(34):13297-13309.

Mechanistic Insights into Microsecond Time-Scale Motion of Solid Proteins Using Complementary (15)N and (1)H Relaxation Dispersion Techniques. Rovó P, Smith CA, Gauto D, de Groot BL, Schanda P, Linser R. *Journal of the American Chemical Society*; doi: 10.1021/jacs.8b09258.

Mouse REC114 is essential for meiotic DNA double-strand break formation and forms a complex with MEI4. Kumar R, Oliver C, Brun C, Juarez-Martinez AB, Tarabay Y, Kadlec J, de Massy B. *Life Science Alliance*; 1(6):e201800259.

Probing Protein Dynamics Using Multifield Variable Temperature NMR Relaxation and Molecular Dynamics Simulation. Busi B, Yarava JR, Hofstetter A, Salvi N, Cala-De Paepé D, Lewandowski JR, Blackledge M, Emsley L. *Journal of Physical Chemistry B*; 122(42):9697-9702.

The conformational changes coupling ATP hydrolysis and translocation in a bacterial DnaB helicase. Wiegand T,

Cadalbert R, Lacabanne D, Timmins J, Terradot L, Böckmann A, Meier BH. *Nature Communications*; 10(1):31.

X-ray structure of full-length human RuvB-Like 2 - mechanistic insights into coupling between ATP binding and mechanical action. Silva STN, Brito JA, Arranz R, Sorzano CÓS, Ebel C, Douth J, Tully MD, Carazo JM, Carrascosa JL, Matias PM, Bandeiras TM. *Scientific Reports*; 8(1):13726

CONTRATS OBTENUS PAR L'IBS EN 2018

◇ ANR 2018

Outre les 14 contrats ANR déjà cités dans notre lettre n°51 de septembre, un nouveau projet a été retenu par l'Agence Nationale de la Recherche :

- ANR générique international, Projet MitoMemProtImp (Etudes structurales et fonctionnelles de l'import et le transfert à travers l'espace inter-membranaire des protéines membranaires mitochondriales), contact : P. Schanda (groupe NMR),

◇ DRF Impulsion

Deux projets seront financés par l'appel d'offre CEA « DRF Impulsion Grenoble » :

- Projet DynamicFRET, contact : Sigrid Milles (IBS/FDP)
- Projet InChroma, contact : Jan Kadlec (IBS/VIC)

◇ Autres contrats obtenus

- Subvention Région Auvergne-Rhône-Alpes, Pack Ambition Recherche 2018 - projet ACMAB - contact : P. Poignard (IBS/HIV&HPV), période 2018-2023
- Contrat Melinda Gates, projet 'Optimization of the LN02 Anti HIV Broadly Neutralizing Antibody', contact : W. Weissenhorn (IBS/EBEV), période 2018-2020
- FINOVI Projet «Exploring the link between the human microbiome and colorectal cancer», contact A. Dessen (IBS/PATBAC), période 2018-2020
- Fondation DORMEUR, contact : P. Poignard (IBS/HIV&HPV), période 2018
- Fondation ARSEP, projet APRIL « un inhibiteur de plusieurs mécanismes de réparation de myéline ? », Contact : H. Lortat-Jacob (IBS/ SAGAG), période 2018
- IDEX UGA - Projet DisRegulate «Intrinsically disordered regulators of endocytosis - Integrating single molecule fluorescence and nuclear magnetic resonance spectroscopies»- contact : Sigrid Milles (IBS/FDP), période 2018-2020

RENCONTRES SCIENTIFIQUES
JOURNÉE DES ÉTUDIANTS DU PSB - LUNDI 11 FÉVRIER 2019 - AMPHITHEATRE CHADWICK ILL

Lors de cet événement, les doctorants de première et deuxième année de tous les instituts partenaires du Partenariat pour la biologie structurale (PSB), donneront une courte présentation (2 minutes, 2 diapositives) pour se présenter et présenter leurs projets de recherche. Les étudiants de deuxième et troisième année et les doctorants de troisième cycle présenteront également des affiches. Tous les étudiants et leurs superviseurs sont fortement encouragés à y assister.

COURS EN CRISTALLOGRAPHIE MACROMOLÉCULAIRE - DU 04 AU 08 MARS 2019 - EPN CAMPUS

Ce cours, donné en anglais, traitera les aspects fondamentaux de la cristallographie à travers des sessions théoriques et 3 sessions pratiques d'études de cas de 2h chacune. Les sessions théoriques seront un mélange de cours magistraux et de résolution de problèmes.

Le tutoriel (limité à 20 participants) s'adresse en premier lieu aux étudiants de l'Université Grenoble-Alpes et du campus de l'EPN. Le tutorat compte pour 3 crédits ECTS nécessaires à l'Ecole doctorale de l'UGA. Le tutoriel est également ouvert aux post-docs et au personnel des partenaires de l'EPN/PSB. Inscription par mail à wim.burmeister@ibs.fr.

40 ANS DE DÉVELOPPEMENTS EN RMN POUR LA BIOLOGIE - LUNDI 25 MARS 2019 - GRENOBLE

Le groupe de spectroscopie biomoléculaire RMN est heureux d'annoncer l'organisation d'un symposium, satellite de l'AILM2019, organisé en l'honneur du départ en retraite de Dominique Marion. Ce sera une occasion unique d'avoir un aperçu des progrès fantastiques réalisés au cours des 40 dernières années dans le domaine de la résonance magnétique nucléaire appliquée à l'étude des macromolécules biologiques. La participation à ce symposium est gratuite, le déjeuner sera offert à tous les participants le lundi. Pour des raisons de logistique et de capacité de la salle, une inscription est nécessaire sur [https://www.ailm2019.org/satellite-symposium/](https://www.ailm2019.org/satellite-symposium/registration-to-marion-s-symposium/). Par ailleurs, n'oubliez pas que les inscriptions à AILM 2019 sont ouvertes jusqu'au 26 février sur <https://www.ailm2019.org/>.

JOURNÉE PSB SUR L'IMAGERIE EN BIOLOGIE STRUCTURALE - MARDI 19 MARS 2019 - EPN CAMPUS

Une journée dédiée à l'imagerie en biologie structurale se tiendra le 19 mars prochain sur le campus EPN. Cette journée est organisée par Florent Bernaudat (ESRF), Sylvain Bohic (ESRF/Inserm), Dominique Bourgeois (IBS), Wojtek Galej (EMBL), Guy Schoehn (IBS) et Alessandro Tengattini (ILL) sous l'égide du PSB. La matinée sera consacrée à des séminaires scientifiques portant sur différents types d'imagerie : microscopie électronique, nanoSIM, fluorescence X, holographie aux rayons X, imagerie super résolution, tomographies neutronique cryo-électronique et nano-tomographie. Plusieurs TP pour un nombre limité de personnes seront proposés l'après midi : AFM, microscopie super résolution, microscopies 4D, microscopie cellulaire (préparation d'échantillons), cryo-microscopie électronique et traitement des données de tomographie aux rayons X et neutronique. Les séminaires sont ouverts à tous, l'inscription aux TP s'effectuera via le site web en cours de construction (<https://workshops.ibs.fr/PSB/psb-spotlight-on-imaging>).

6ÈME ÉCOLE DE BIOLOGIE STRUCTURALE INTÉGRATIVE - DU 21 AU 28 JUIN 2019 - OLÉRON

Cette école, organisée par le réseau RéNaFoBIS, propose une formation théorique et appliquée aux différentes approches utilisées en biologie structurale (diffraction et diffusion des rayons X, RMN, cryo-microscopie, préparations des échantillons en vue des études structurales, interactions macromoléculaires). Elle met l'accent sur l'intégration de plusieurs de ces méthodes pour répondre aux grandes questions de la biologie fonctionnelle à l'échelle atomique. Destinée principalement à un public de doctorants ou de jeunes chercheurs, cette formation a pour but de montrer les apports et les limites de chaque méthode et leur complémentarité. Elle inclue des sessions théoriques le matin et des travaux pratiques en groupes l'après-midi. Cette école est ouverte aux techniciens et ingénieurs (domaine académique et industriel) dans le cadre de la formation continue. Les conférences sont données principalement en français. Les supports des présentations sont en anglais, afin de permettre aux participants non-francophones de suivre plus facilement. Lors des sessions pratiques (TP), des groupes anglophones peuvent être proposés si besoin. Le nombre de places étant limité (25 participants), les participants seront sélectionnés sur la base d'un CV et d'une lettre de motivation. Les dossiers seront examinés et validés au fur et à mesure de leur déposition.

D. Housset, du groupe MEM de l'IBS, en est co-organisateur, il est également, ainsi que Catherine Bougault du groupe NMR, conférencier/formateur.

Plus d'informations le site <http://www.renafobis.fr/>.

SYMPOSIUM « MACROMOLÉCULES EN ACTION » - DU 04 AU 05 JUILLET 2019 - EPN CAMPUS

Cette réunion, organisée par le PSB, a pour but d'illustrer comment de grandes questions biologiques peuvent être résolues en biologie structurale par l'application d'approches interdisciplinaires, améliorant notre compréhension du comportement dynamique des complexes macromoléculaires dans la cellule. Vous aurez la possibilité de présenter votre propre recherche dans le cadre d'une séance d'affiches et les résumés sélectionnés auront l'occasion de présenter un court exposé. Les inscriptions débutent le 15 janvier, mais les places seront limitées pour les membres d'EPN Campus (15 personnes/institut). L'inscription est gratuite pour les scientifiques de PSB, sauf si vous souhaitez participer au dîner-conférence du 5 juillet (45€). Un Prix du jeune chercheur du PSB sera attribué durant le symposium. Plus d'informations sur : www.esrf.fr/psbsymposium.

SOUTENANCES DE THESE

Vendredi 08 février à 14h, soutenance de thèse de Kevin Floch (cotutelle VIC & DYNAMOP), intitulée « *Deinococcus radiodurans* cell morphology and nucleoid organisation & dynamics ».

DISTINCTIONS

Pascal Poignard, responsable du Groupe VIH et Virus Humains Persistants et Professeur des universités-praticien hospitalier (CHUGA & UGA), figure sur la liste 2018 des 3 300 chercheurs les plus cités dans le monde. Cette liste est établie à partir d'une étude de Clarivate Analytics, qui analyse les articles scientifiques couvrant 21 champs disciplinaires, publiés au cours des 11 dernières années dans des revues internationales et établit une liste des 1% de chercheurs les plus cités dans leurs domaines respectifs.

NOUVELLES DES GROUPES

- L'équipe d'Irina Gutsche devient un groupe à part entière, intitulé «Microscopic Imaging of Complex Assemblies» (MICA),
- Hugues Nury devient responsable du groupe « Transport membranaire» (MEMBRANE) en remplacement d'Eva Pebay-Peyroula.

NOUVEAUX EQUIPEMENTS

Microscope électronique Glacios



En remplacement du microscope électronique Polara, un nouveau microscope électronique a été livré à l'IBS le 07 décembre 2018.

Ce microscope électronique, un Glacios de la marque ThermoFisher, a été financé par le CEA, le CNRS, l'ESRF et FRISBI. Le Glacios est un microscope électronique ultra stable de dernière génération, 200 kV, FEG, équipé d'un système de chargement automatique d'échantillons, d'un système porte grille compatible avec les microscopes Krios, d'une caméra à détection directe d'électrons Falcon II couplée à un système automatique de prise de vue et d'une caméra CMOS CETA. La caméra à détection directe d'électrons K2 Summit déjà en notre possession sera également réinstallée sur ce microscope prochainement et le fonctionnement de la caméra CETA améliorée par l'installation de l'option « SPEED ». Grâce à ce microscope, nous pourrions collecter des données à haute résolution mais également cribler différentes grilles et choisir la meilleure avant de la transférer éventuellement vers un microscope encore plus puissant de type Krios. C'est pour cette

dernière option et dans le cadre de la collaboration étroite que nous entretenons avec l'ESRF que ce dernier aura accès au microscope Glacios. Ce microscope sera utilisé en imagerie cryo classique « particules isolées », en cryo tomographie et, grâce à l'option speed de la caméra CETA, pour optimiser les conditions de congélation/collecte en micro diffraction électronique.



L'installation du microscope s'est étalée sur le mois de décembre, et est aujourd'hui terminée. Les tests de performance qui ont débuté le 07 janvier devraient arriver à leur terme fin janvier. La mise en production du Glacios est donc actuellement prévue pour début février. Ce microscope, comme le Polara, sera également accessible directement, via Instruct ou FRISBI pour les utilisateurs nationaux ou internationaux.

« Autoflex maX » : un nouveau spectromètre de masse pour séquencer des protéines intactes

La spectrométrie de masse (SM) permet d'évaluer la masse des biomolécules avec une grande précision, sensibilité et rapidité d'analyse. Mi-novembre 2018, un spectromètre de masse de pointe a été installé sur la plateforme SM de l'IBS. Il s'agit d'un instrument MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation) à temps de vol (TOF/TOF), dont le nom commercial est « Autoflex maX ». Ce spectromètre de masse est le premier instrument de cette sorte installé par Bruker en France.

L'utilisation de maX permettra à la plateforme SM de l'IBS de séquencer des protéines intactes, de déterminer le type, le nombre et la position des modifications post-traductionnelles (PTM). Ces types d'analyses SM sont connus sous le nom « top-down approaches ». L'installation a pour objectif d'établir des méthodes sensibles et précises pour étudier les protéines solubles et les protéines membranaires. La méthode de séquençage basée sur spectrométrie de masse vise à remplacer le service de dégradation d'Edman, offert par la plateforme de séquençage de protéines, qui prendra fin au cours de l'été 2019.

Après une phase de mise en place et de développement, le « séquençage SM » sera disponible pour les académiques et l'industrie (i) pour les analyses de routine et (ii) sur une base collaborative.

