

SOMMAIRE

ZOOMS SCIENTIFIQUES.....p. 2

- *Un simple électron peut contrôler l'adaptation des bactéries à leur environnement*
- *L'interaction des adénovirus avec leur récepteur visualisée par cryo-microscopie électronique*
- *Structure et assemblage des nucléocapsides du virus de la rougeole*

PUBLICATIONS.....p. 3

NOMINATIONS.....p. 4

RENCONTRES SCIENTIFIQUES.....p. 4

SOUTENANCES.....p. 4

NOUVELLES DES PLATEFORMES.....p. 5

NOUVELLES DES AXES.....p. 5

40 ANS DE RMN AU SERVICE DE LA BIOLOGIE.....p. 5

BENEVOLES D'UN JOUR.....p. 5



AIML 2019

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 :

Comité de rédaction :

**Correspondants
pour la rédaction des rubriques :**

Contributeurs aux zooms de ce numéro :

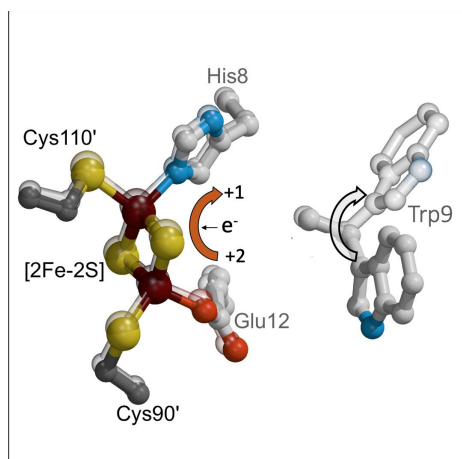
W. Weissenhorn

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

M. Blackledge, P. Fender, J. Fontecilla-Camps

ZOOM SUR...

UN SIMPLE ÉLECTRON PEUT CONTRÔLER L'ADAPTATION DES BACTÉRIES À LEUR ENVIRONNEMENT



Environ 40% des protéines fixent des ions métalliques qui interviennent dans des réactions métaboliques d'une très grande importance pour la cellule. Un exemple de ce type de coordination est constitué par les agrégats fer-soufre [Fe-S], présents chez les animaux, les plantes et les bactéries. Ces agrégats peuvent être impliqués dans le transfert d'électrons (respiration, photosynthèse) et la régulation de l'expression des certains gènes. Ainsi la protéine bactérienne RsrR, qui comporte un centre [2Fe-2S], capte ou libère un électron en fonction de l'état d'oxydo-réduction de la cellule. Étonnamment, ce changement d'une seule charge négative module sa fixation à l'ADN qui régule la synthèse du cofacteur NAD, élément central de la régulation de l'oxydo-réduction cellulaire. Afin de comprendre comment un effecteur aussi petit est capable d'induire des changements structuraux responsables de moduler cette fixation, les chercheurs du groupe Métalloprotéines de l'IBS ont déterminé la structure cristalline de RsrR. Cette structure a montré que l'agrégat [2Fe-2S] est lié à RsrR par deux cystéines, un glutamate et une histidine, une coordination jusque-là jamais observée. Par ailleurs, en fonction de la forme cristalline de la protéine et son état d'oxydation, on constate la rotation d'un résidu de tryptophane qui pourrait être responsable de sa fixation à l'ADN puisque elle modifie la région de RsrR qui reconnaît l'acide nucléique. Ces résultats expliquent comment RsrR participe au contrôle de l'expression de certains

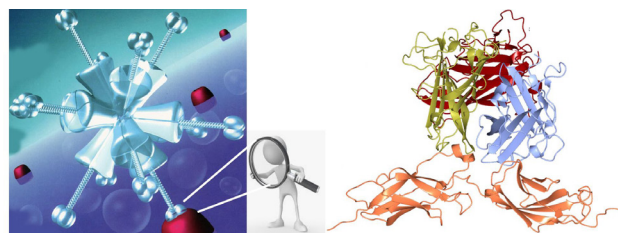
gènes grâce à une utilisation sans précédent de son agrégat [2Fe-2S].

The Crystal Structure of the Transcription Regulator RsrR Reveals a [2Fe-2S] Cluster Coordinated by Cys, Glu and His Residues.

Volbeda A, Pellicer Martinez MT, Crack JC, Amara P, Gigarel O, Munnoch JT, Hutchings MI, Darnault C, Le Brun NE, Fontecilla-Camps JC. *Journal of the American Chemical Society*; 141(6), 2367-2375

L'INTERACTION DES ADÉNOVIRUS AVEC LEUR RÉCEPTEUR VISUALISÉE PAR CRYO-MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

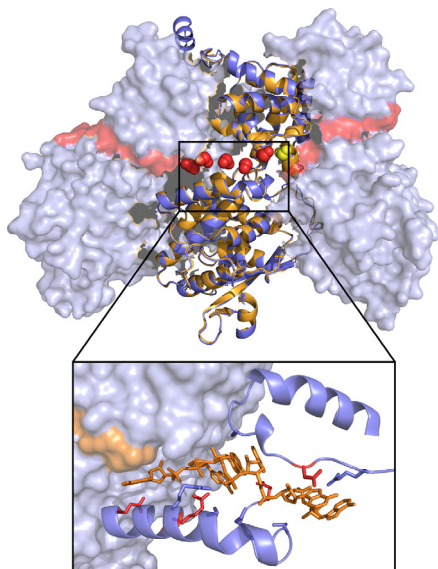
Bien qu'ils ne représentent pas à proprement parler un problème de santé publique majeure, plusieurs sérotypes d'adénovirus comme l'Ad3, Ad7, Ad11 et Ad14 (objet de l'étude) sont parfois mortels. Fin 2018, 11 des 35 jeunes patients infectés par un adénovirus de type 7 sont décédés dans un centre de réhabilitation dans le New Jersey. En modifiant ces virus, ils peuvent également devenir de redoutables tueurs de cellules cancéreuses. Les adénovirus sont d'ailleurs à ce jour les vecteurs les plus utilisés dans les essais cliniques chez l'homme. Rien qu'en Europe, deux sociétés (TargoVax et PsiOxus) réalisent des essais cliniques de phase II en cancérologie avec des adénovirus dérivés des sérotypes 3 et 11.



Obtenir des images par cryo-microscopie électronique d'un complexe non-symétrique de moins de 100 kDa entre la fibre de l'adénovirus et son récepteur la desmogléine 2 paraissait, il y a peu de temps, encore inenvisageable. Le groupe MEM vient de franchir cette limite en visualisant grâce à un microscope Krios, le mécanisme moléculaire sous-jacent à cette interaction. Ils ont montré qu'une mutation ponctuelle dans la fibre était suffisante pour abolir totalement la reconnaissance de ce récepteur (stratégie de décbilage). Cette découverte ouvre la voie au développement de vecteurs anti-tumoraux de nouvelle génération à tropisme modifié (stratégie de reciblage).

Cryo-EM structure of adenovirus type 3 fibre with desmoglein 2 shows an unusual mode of receptor engagement. Vassal-Stermann E, Effantin G, Zubieta C, Burmeister W, Iséni F, Wang H, Lieber A, Schoehn G, Fender P. *Nature Communications*; 10(1):1181

STRUCTURE ET ASSEMBLAGE DES NUCLÉOCAPSIDES DU VIRUS DE LA ROUGEOLE



Le virus de la rougeole est un pathogène humain extrêmement contagieux. La maladie provoquée par ce virus connaît actuellement une résurgence très forte dans beaucoup de pays du monde, dont la France. La réplication de ce virus nécessite l'encapsidation du génome à ARN par la nucléoprotéine virale dans des supra structures moléculaires nommées les nucléocapsides. Les chercheurs de l'IBS ont développé des méthodes expérimentales pour encapsider un ARN particulier *in vitro*, permettant ainsi la détermination de la structure tridimensionnelle à haute résolution (3.3Å) de ces nucléocapsides par cryo-microscopie électronique. Cette structure révèle les positions et la nature des interactions fines entre l'ARN et la nucléoprotéine. L'importance de ces interactions pour l'encapsidation du génome a ensuite été démontrée par RMN et mutagenèse. La structure permet aussi de décrire pour la première fois la nature et le type de liaison de l'ARN du génome au sein d'une nucléocapside, révélant comment la polymérase à ARN du virus va pouvoir répliquer le virus.

Assembly and cryo-EM structures of RNA-specific measles virus nucleocapsids provide mechanistic insight into paramyxoviral replication. Desfosses A, Milles S, Jensen MR, Guseva S, Colletier JP, Maurin D, Schoehn G, Gutsche I, Ruigrok RWH, Blackledge M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; doi: 10.1073/pnas.1816417116. [Epub ahead of print]

PUBLICATIONS

Les dernières publications en date sont les suivantes :

◇ Publications

A molecular mechanism for transthyretin amyloidogenesis.

Yee AW, Aldeghi M, Blakeley MP, Ostermann A4, Mas PJ, Moulin M, de Sanctis D, Bowler MW, Mueller-Dieckmann C, Mitchell EP1,6, Haertlein M, de Groot BL, Boeri Erba E, Forsyth VT. *Nature Communications*;10(1):925

A proliferation-inducing ligand-mediated anti-inflammatory response of astrocytes in multiple sclerosis.

Baert L, Benkhoucha M, Popa N, Ahmed MC, Manfroi B, Boutonnat J, Sturm N, Raguenez G, Tessier M, Casez O, Marignier R, Ahmadi M, Broisat A, Ghezzi C, Rivat C, Sonrier C, Hahne M, Baeten D, Vives RR, Lortat-Jacob H, Marche PN, Schneider P, Lassmann HP, Boucraut J, Lalive PH, Huard B. *Annals of Neurology*;85(3):406-420

Algal Remodeling in a Ubiquitous Planktonic Photosymbiosis.

Decelle J, Stryhanyuk H, Gallet B, Veronesi G, Schmidt M, Balzano S, Marro S, Uwizeye C, Jouveau PH, Lupette J, Jouhet J, Maréchal E, Schwab Y, Schieber NL, Tucoulou R, Richnow H, Finazzi G, Musat N. *Current Biology*; doi: 10.1016/j.cub.2019.01.073.

Aromatic SOFAST-HMBC for proteins at natural (13)C abundance.

Vallet A, Favier A, Brutscher B. *Journal of Magnetic Resonance*;doi: 10.1016/j.jmr.2019.01.009.

Assemblies of lauryl maltose neopentyl glycol (LMNG) and LMNG-solubilized membrane proteins.

Breyton C, Javed W, Vermot A, Arnaud CA, Hajjar C, Dupuy J, Petit-Hartlein I, Le Roy A, Martel A, Thépaut M, Orelle C, Jault JM, Fieschi F, Porcar L, Ebel C. *Biochimica et Biophysica Acta Biomembrane*; 1861(5):939-957

BEST and SOFAST experiments for resonance assignment of histidine and tyrosine side chains in 13C / 15N labeled proteins.

Christou NE, Brutscher B. *Journal of Biomolecular NMR*;72:115–124.

Expression and purification of recombinant extracellular sulfatase HSulf-2 allows deciphering of enzyme sub-domain coordinated role for the binding and 6-O-desulfation of heparan sulfate.

Seffouh A, El Masri R, Makshakova O, Gout E, Hassoun ZEO, Andrieu JP, Lortat-Jacob H, Vivès RR. *Cellular and Molecular Life Sciences*;doi: 10.1007/s00018-019-03027-2

Functionality of membrane proteins overexpressed and purified from E. coli is highly dependent upon the strain.

Mathieu K, Javed W, Vallet S, Lesterlin C, Candusso MP, Ding F, Xu XN, Ebel C, Jault JM, Orelle C. *Scientific Reports*;9(1):2654.

High resolution cryo-EM structure of the helical RNA-bound Hantaan virus nucleocapsid reveals its assembly mechanisms.

Arragain B, Reguera J, Desfosses A, Gutsche I, Schoehn G, Malet H. *Elife*;doi: 10.7554/eLife

Hydrogenated diglucose detergents for membrane-protein extraction and stabilization.

Guillet P, Mahler F, Garnier K, Nyame Mendendy Boussambe G, Igonet S, Vargas C, Ebel C, Soulié M, Keller S, Jawhari A, Durand G. *Langmuir*;doi: 10.1021/acs.langmuir.8b02842

Induction of Tier 1 HIV Neutralizing Antibodies by Envelope Trimers Incorporated into a Replication Competent Vesicular Stomatitis Virus Vector.

Bresk CA, Hofer T, Wilmschen S, Krismer M, Beierfuß A, Effantin G, Weissenhorn W, Hogan MJ, Jordan APO, Gelman RS, Montefiori DC, Liao HX, Schmitz JE, Haynes BF, von Laer D, Kimpel J. *Viruses*;11(2)

Mass spectrometry analysis of the human endosulfatase HSulf-2.

Seffouh I, Przybylski C, Seffouh A, El Masri R, Vivès RR, Gonnet F, Daniel R. *Biochemistry and Biophysics Reports*; 18:100617

Mechanism of action of the moonlighting protein Eftu as a Substance P sensor in Bacillus cereus.

N'Diaye AR, Borrel V, Racine PJ, Clamens T, Depayras S, Maillot O, Schaack B, Chevalier S, Lesouhaitier O, Feuilloley MGJ. *Scientific Reports*;9(1):1304

Minimal nanodisc without exogenous lipids for stabilizing membrane proteins in detergent-free buffer.

Salvador D, Glavier M, Schoehn G, Phan G, Taveau JC, Decossas M, Lecomte S, Mongrand S, Garnier C, Broutin I, Dauray L, Lambert O. *Biochimica et Biophysica Acta Biomembrane*;1861(4):852-860.

Negative impact of carbapenem methylation on the reactivity of β -lactams for cysteine acylation revealed by quantum calculations and kinetic analyses.

Bhattacharjee N, Triboulet S, Dubée V, Fonvielle M, Edoz Z, Hugonnet JE, Ethève-Quellejeu M, Simorre JP, Field MJ, Arthur M, Bougault CM. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*;doi: 10.1128/AAC.02039-18.

On the operational aspects of measuring nanoparticle sizes.

Teulon JM, Godon C, Chantalat L, Moriscot C, Cambedouzou J, Odorico M, Ravaux J, Podor R, Gerdil A, Habert A, Herlin-Boime N, Chen SW, Pellequer JL. *Nanomaterials*; 9(1)

Pressure-induced activation of latent dihydroorotase from Aquifex aeolicus as revealed by high pressure protein crystallography.

Prangé T, Girard E, Fourme R, Dhaussy AC, Edwards B, Vaishnav A, Patel C, Guy-Evans H, Hervé G, Evans DR. *FEBS Journal*;286(6):1204-1213

Recognition of Peptidoglycan Fragments by the Transpeptidase PBP4 From Staphylococcus aureus.

Maya-Martinez R, Alexander JAN, Otten CF, Ayala I, Vollmer D, Gray J, Bougault CM, Burt A, Laguri C, Fonvielle M, Arthur M, Strynadka NCJ, Vollmer W, Simorre JP. *Frontiers in Microbiology* ; 9:3223

Substrate binding mode and catalytic mechanism of human heparan sulfate D-glucuronyl C5 epimerase.

Debarnot C, Monneau Y R, Roig-Zamboni V, Delauzun V, Le Narvor C, Richard E, Hénault J, Goulet A, Fadel F, Vivès R R, Priem B, Bonnaffé D, Lortat-Jacob H, Bourne Y. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; doi: 10.1073/pnas.1818333116

The role of VPS4 in ESCRT-III polymer remodeling.

Caillat C, Maity S, Miguet N, Roos WH, Weissenhorn W. *Biochemical Society Transactions*;47(1):441-448

The structure of the nucleoprotein of Influenza D shows that all Orthomyxoviridae nucleoproteins have a similar NP CORE, with or without a NP TAIL for nuclear transport.

Donchet A, Oliva J, Labaronne A, Tengo L, Miloudi M, C A Gerard F, Mas C, Schoehn G, W H Ruigrok R, Ducatez M, Crépin T. *Scientific Reports*;9(1):600

NOMINATIONS & DISTINCTIONS



Le Conseil européen de la recherche (European Research Council, ERC) vient de décerner une bourse «Advanced Grant» à **Martin Blackledge** (IBS/FDP), dans le cadre du projet « DynamicAssemblies » visant à étudier les assemblages moléculaires très dynamiques et leur rôle dans la réplication des virus. Ce projet s'attachera notamment à décrire le comportement structural et dynamique des machines de réplication

virale hautement désordonnées, leur cinétique d'interaction avec leurs partenaires viraux et au sein de l'hôte, les effets des modifications post-traductionnelles, leur assemblage et leurs mécanismes fonctionnels. Le développement de méthodes basées sur la RMN, combiné aux progrès de la spectroscopie de fluorescence, la cryo-microscopie électronique et la diffusion aux petits angles, soutenu par des développements parallèles en simulation moléculaire, fournira les outils essentiels pour étudier les mécanismes fonctionnels de ces complexes jusqu'à inaccessible.



Philippe Frachet (IBS/IRPAS) est membre élu du conseil scientifique de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS depuis le 1er janvier 2019 et pour une durée de 5 ans.

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

ATELIER INTERNATIONAL DE PRÉPARATION D'ÉCHANTILLON POUR LA CRYO-MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE - DU 21 AU 23 MAI 2019 - EPN CAMPUS

Un atelier pratique de deux jours et demi sur la préparation des échantillons en coloration négative et en cryo-microscopie électronique sur particules isolées est organisé conjointement par l'ESRF, l'EMBL de Grenoble et l'IBS. Il s'agit du deuxième atelier pratique d'une série commencée en 2018. Cet atelier s'adresse aux doctorants, aux post-doctorants et aux jeunes scientifiques débutant dans le domaine de la cryo-EM. Il se tiendra à l'ESRF, à l'EMBL et à l'IBS du 21 au 23 mai 2019. Les participants pourront apprendre les aspects théoriques et pratiques de la préparation des échantillons en coloration négative et en cryo-microscopie, puis tester les résultats obtenus sur différents microscopes électroniques de l'ESRF, EMBL et IBS. Organismes et instructeurs : Grégory Effantin (IBS), Michael Hons (EMBL), Isai Kandiah (ESRF), Guy Schoehn (IBS) et Christoph Mueller-Dieckmann (ESRF). La société ThermoFisher Scientific soutient activement cet atelier en mettant à disposition un instructeur et un robot de congélation Vitrobot.

SYMPOSIUM OXFORD-GRENOBLE : 30 ANS DE RECHERCHE COLLABORATIVE SUR LES MATÉRIAUX AVANCÉS ET LES STRUCTURES BIOLOGIQUES - 27-28 MAI 2019 - AMPHITHÉÂTRE CHADWICK, ILL.

Cette rencontre est co-organisée par l'ILL, l'EMBL, l'ESRF et l'IBS, ainsi que par l'Université d'Oxford et l'Alliance Grenoble-

Oxford. Elle contribuera aux célébrations du jumelage de 30 ans des villes d'Oxford et de Grenoble, qui vont avoir lieu entre le 04 et le 29 mai, y compris la performance des chorales jumelées des deux villes (25-26 mai) et le changement de nom du tramway de la Presqu'île (18 mai). Les intervenants de ce symposium sont des chercheurs d'Oxford et de Grenoble qui entretiennent des étroits liens de collaboration avec la ville soeur dans les domaines de la chimie, des sciences des matériaux, de la matière condensée molle et de la biologie structurale. Pour en savoir plus: <https://workshops.ill.fr/e/oxford-grenoble-symposium>

ATELIER INTERNATIONAL «BIOLOGIE DES GLYCOSAMINOGLYCANES» - DU 19 AU 21 JUIN 2019 - BORDEAUX

◇ L'objectif de cet atelier, organisé par Romain Vives (IBS, Grenoble) et Dulce Papy Garcia (Gly-CRRET, UPEC, Créteil), est de mettre l'accent sur les développements et les avancées technologiques qui ont permis de progresser dans la compréhension de la structure et des fonctions biologiques des Glycosaminoglycanes (GAGs), ainsi que des perspectives d'applications en diagnostic et thérapie.

L'atelier comprendra 4 sessions principales axées sur :

- Biosynthèse et métabolisme des GAGs
- Interactions GAG-protéines et conditions physiopathologiques
- Approches technologiques et méthodologiques pour l'analyse des GAGs
- GAGs : de la paille au chevet du patient

Les inscriptions sont ouvertes jusqu'au 15 avril sur <http://ateliers256-inserm.evenium-site.com/>

RAPPEL

- 6ème Ecole de biologie structurale intégrative (Renafobis) - du 21 au 28 juin 2019 - Oleron
- Symposium « macromolécules en action » - du 04 au 05 juillet 2019 – EPN Campus

SOUTENANCES

◇ **Le 02 avril à 14h, soutenance de thèse de Elisa Colas-Debled (IBS/NMR), intitulée « Etude du repliement des protéines au sein d'une chaperonine »,**

◇ **Le 28 juin 2019 à 13h30, soutenance HDR de Wai-Li LING (IBS/MEM), intitulée « Cryo-transmission electron microscopy studies of nano-crystals ».**

NOUVELLES DES PLATEFORMES

Fermeture de la plate-forme Seq3A

La plate-forme Seq3A (séquençage NTER et analyse d'acides aminés), sous la responsabilité de Jean-Pierre Andrieu (IBS/IRPAS) depuis 1995, a définitivement cessé son activité le 28 février 2019. Jean-Pierre avait fait valoir ses droits à la retraite au 01/04/2017, mais a poursuivi une partie de son activité sous forme de vacations pendant presque deux années supplémentaires.

En 24 ans, ce sont 7300 échantillons dont la séquence N-terminale a été déterminée, dont 1550 pour des industriels et le reste pour des laboratoires académiques, dont l'IBS. La composition en acides aminés de 3621 échantillons a également été analysée, dont 400 pour des industriels. L'activité de Jean-Pierre a donné lieu à 32 publications dont il est co-auteur et à de nombreuses publications dans lesquelles il est remercié.

Le rayonnement de la plate-forme s'étendait non seulement au niveau national (Museum d'Histoire Naturelle, Institut Pasteur, Universités de Lille, Angers, etc...), mais également au-delà de nos frontières, en Europe (Universités de Lausanne, Bruxelles, Milan,...) et sur d'autres continents (Universités de Rabat, Alger, Montréal...). A côté d'échantillons protéiques « classiques », Jean-Pierre a eu l'occasion de travailler sur des échantillons plus « exotiques » issus de perles d'huitres d'eau douce pour la Chine, de venins de serpent et de scorpion pour le Maroc et l'Algérie, ou de latex de papaye.

Le séquençage de protéines sera prochainement possible grâce au nouveau spectromètre de masse Autoflex maX installé fin 2018 sur la plateforme de spectrométrie de masse de l'IBS.

NOUVELLES DES AXES

◇ Séminaires d'axe

Les rencontres communes aux axes vont redémarrer sous deux nouveaux formats alternatifs :

- 1) Des présentations dynamiques de faits marquants récents chaque 1er lundi du mois à 11h incluant trois présentations de 15 min chacune.
- 2) Des présentations par des chefs de groupe chaque milieu de mois à 11h. La première présentation par Winfried Weissenhorn aura lieu le 15 avril 2019.

◇ Axe Membrane

Hugues Nury (IBS/MEMBRANE) est conférencier invité à la conférence Jacques Monod «Canaux ioniques activés par les ligands : de la structure atomique à la transmission synaptique», qui aura lieu à Roscoff (Bretagne) du 20 au 24 mai 2019.

40 ANS DE RMN AU SERVICE DE LA BIOLOGIE



Dominique Marion a fait valoir ses droits à la retraite au 1er janvier. Dominique a été recruté dès la création de l'IBS par Jean-Pierre Ebel pour démarrer un groupe de RMN dédié à la biologie structurale. A cette époque, l'objectif de l'IBS était d'offrir à la communauté française une structure regroupant les meilleurs spécialistes dans les différentes techniques de biologie structurale. Avant de rejoindre l'institut,

Dominique était déjà un acteur majeur du développement des méthodes multidimensionnelles de RMN permettant la résolution de la structure et de la dynamique des biomolécules. Il avait, entre autres, travaillé dans le laboratoire de K. Wüthrich, qui obtiendra quelques années plus tard le prix Nobel pour ses développements en RMN biostructurale. Il fut ensuite au sein du groupe d'A. Bax au NIH l'un des pionniers des expériences 3D hétéronucléaires. En attirant à l'IBS toute une équipe de jeunes chercheurs, Dominique a su mener une recherche de pointe et développer un groupe reconnu internationalement. De par ses innovations, son équipe a mis au point de nombreuses méthodes et a travaillé sur de nombreuses thématiques biologiques. C'est pour rendre hommage à sa contribution scientifique que de nombreux collègues français et étrangers se sont retrouvés lors d'un symposium organisé en son honneur le 25 mars 2019 à l'IBS. Nous lui souhaitons une retraite bien méritée et aussi fructueuse que sa carrière professionnelle.

BÉNÉVOLES D'UN JOUR

◇ Le Campus EPN est prêt pour la Coupe du Monde Féminine de foot qui se déroulera en France, et à Grenoble au stade des Alpes, avec une équipe de 7 bénévoles motivés : Lison Lafon, Thierry Morel et Stéphane Juliot (ESRF), Carla Dos Santos Silva (IBS), Valerie Barrett (ILL), ainsi qu'Elise Bralet et Youssef Ferdaouss (EMBL). Ils ont tous participé à la journée de cohésion du 15 mars destinée à réunir les 207 volontaires retenus dans la région, pour apprendre à se connaître et travailler ensemble.

