

# IBS ACTUALITES

Lettre Scientifique  
d'Information de  
l'Institut de Biologie Structurale  
Jean-Pierre Ebel

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° 9 SEPTEMBRE 2008

## Zoom sur ...



### La structure des «Kissing complexes» dévoilée : application au virus du Sida

Lors de la réplication du virus du Sida, plusieurs facteurs cellulaires importants doivent se fixer à une séquence d'ARN régulatrice du génome du VIH nommée TAR. La recherche de ligands ayant une forte affinité pour cette séquence constitue un important champ d'investigation dans la lutte contre le Sida. Des chercheurs de l'IBS en collaboration avec les équipes de l'Institut Européen de Chimie et Biologie (Bordeaux) et de l'université d'Ottawa, ont déterminé la structure à haute résolution d'un complexe formé par la séquence régulatrice TAR du VIH et son ligand d'ARN de plus forte affinité. Ces résultats, qui ont été publiés le 8 juillet dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, ont permis d'identifier, au niveau atomique, les interactions clés à l'origine de la reconnaissance spécifique de cet aptamère

d'ARN pour sa cible virale. Ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour l'élaboration de drogues dirigées contre des séquences d'ARN viraux et la conception de nouveaux outils biochimiques ciblant les boucles d'ARN impliquées dans des fonctions cellulaires importantes.

**Liquid-crystal NMR structure of HIV TAR RNA bound to its SELEX RNA aptamer reveals the origins of the high stability of the complex.** Van Melckebeke H, Devany M, Di Primo C, Beaurain F, Toulme JJ, Bryce DL and Boisbouvier J. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 105: 9210-9215

### La cible de médicaments anti-Alzheimer observée en pleine action

L'acétylcholinestérase est une enzyme essentielle à la transmission du signal nerveux, en charge notamment des fonctions cognitives (mémoire, jugement, langage, ...), qui sont affectées au cours de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la plupart des traitements actuellement disponibles ont pour cible l'acétylcholinestérase, dont la fonction est la dégradation spécifique et très rapide d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qu'elle coupe en deux parties, terminant ainsi la transmission des influx nerveux. Les chercheurs de l'IBS ont réussi à observer l'acétylcholinestérase au cours de la dégradation du neurotransmetteur en utilisant une méthode originale qui permet d'initier et de suivre la réaction de clivage par absorption et diffraction des rayons X. Ils se sont servis du rayonnement intense de l'ESRF pour créer une cassure ciblée dans un analogue de l'acétylcholine, simulant de la sorte l'étape de coupure par l'enzyme. Cette dernière adopte alors la conformation qu'elle prend naturellement au cours de la catalyse. L'utilisation de températures cryogéniques comprises entre -120 et -170°C a permis de ralentir significativement la réaction de façon à analyser successivement les différentes conformations adoptées par l'acétylcholinestérase au cours d'une des réactions de clivage enzymatique les plus rapides de la nature.

**Shoot-and-Trap: use of specific x-ray damage to study structural protein dynamics by temperature-controlled cryo-crystallography.** Colletier JP, Bourgeois D, Sanson B, Fournier D, Sussman JL, Silman I and Weik M. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 105: 11742-11747

### Accord entre l'IBS et le centre de recherche de Jülich signé le 10 juillet

Faisant suite au contrat cadre signé en février entre le CEA et Helmholtz Gemeinschaft (organisme de recherche allemand), l'IBS a conclu un accord spécifique de coopération pour 5 ans avec le centre de recherche de Jülich et plus particulièrement INB-2 (Institute of Structural Biology).

Deux domaines d'étude sont visés : les protéines membranaires et les protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives et les mécanismes de vieillissement. Des premières interactions ont déjà eu lieu entre INB-2 et les chercheurs du LRMN et du LPM, qui se concrétiseront par des projets communs, d'autres devraient suivre.

Un tel accord permet une ouverture privilégiée vers l'Europe et contribuera à renforcer notre place dans les projets de recherche européens. Les échanges d'étudiants et de post-docs ou les visites long-terme de personnel statutaire, seront également l'occasion d'avoir un regard sur d'autres schémas de fonctionnement de la recherche.

Eva Pebay-Peyroula

## Dernières publications

**AdcAll: A new pneumococcal Zn-binding protein homologous with ABC transporters: biochemical and structural analysis.** Loisel E, Jacquamet L, Serre L, Bauvois C, Ferrer JL, Vernet T, Di Guilmi AM and Durmort C. *Journal of Molecular Biology*, 381: 594-606

**A QM/MM study of proton transport pathways in a [NiFe] hydrogenase.** Fdez Galvan I, Volbeda A, Fontecilla-Camps JC and Field MJ. *Proteins*, 73: 195-203

**Biochemistry. A natural choice for activating hydrogen.** Armstrong FA and Fontecilla-Camps JC. *Science*, 321: 498-499

**Complex oligomeric structure of a truncated form of DdrA: A protein required for the extreme radiotolerance of *Deinococcus*.** Gutsche I, Vujicic-Zagar A, Siebert X, Servant P, Vannier F, Castaing B, Gallet B, Heulin T, de Groot A, Sommer S and Serre L. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins & Proteomics*, 1784: 1050-1058

**Docking, synthesis, and NMR studies of mannosyl trisaccharide ligands for DC-SIGN lectin.** Reina JJ, Diaz I, Nieto PM, Campillo NE, Paez JA, Tabarani G, Fieschi F and Rojo J. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 6: 2743-2754

**Down to atomic-scale intracellular water dynamics.** Jasnin M, Moulin M, Haertlein M, Zaccai G and Tehei M. *EMBO Reports*, 9: 543-547

**Dynamical heterogeneity of specific amino acids in bacteriorhodopsin.** Wood K, Grudinin S, Kessler B, Weik M, Johnson M, Kneller GR, Oesterhelt D and Zaccai G. *Journal of Molecular Biology*, 380: 581-591

**Dynamics of hydration water in deuterated purple membranes explored by neutron scattering.** Wood K, Plazanet M, Gabel F, Kessler B, Oesterhelt D, Zaccai G and Weik M. *European Biophysical Journal*, 37: 619-626

**Establishment of cell-cell junctions depends on the oligomeric states of VE-cadherin.** Bibert S, Ayari H, Riveline D, Concord E, Hermant B, Vernet T and Gulino-Debrac D. *Journal of Biochemistry*, 143: 821-832

**Experimental approaches to kinetics of gas diffusion in hydrogenase.** Leroux F, Dementin S, Burlat B, Cournac L, Volbeda A, Champ S, Martin L, Guigliarelli B, Bertrand P, Fontecilla-Camps J, Rousset M and Leger C. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 105: 11188-11193

**Flexibility of aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase: X-ray versus molecular dynamics.** Xu Y, Colletier JP, Weik M, Jiang H, Moulton J, Silman I and Sussman JL. *Biophysical Journal*, 95: 2500-2511

**Folding of the KIX domain: Characterization of the equilibrium analog of a folding intermediate using <sup>15</sup>N/<sup>13</sup>C relaxation dispersion and fast <sup>1</sup>H/<sup>2</sup>H amide exchange NMR spectroscopy.** Schanda P, Brutscher B, Konrat R and Tollinger M. *Journal of Molecular Biology*, 380: 726-741

**In vivo measurement of internal and global macromolecular motions in *Escherichia coli*.** Jasnin M, Moulin M, Haertlein M, Zaccai G and Tehei M. *Biophysical Journal*, 95: 857-864

**Linear phase slope in pulse design: Application to coherence transfer.** Gershenson NI, Skinner TE, Brutscher B, Khaneja N, Nimbalkar M, Luy B and Glaser SJ. *Journal of Magnetic Resonance*, 192: 235-243

**Molecular biophysics: understanding living processes.** Peters J and Tehei M. *Neutrons and Health, ESS Scandinavia report*, 6-7

**Molecular structure and metal-binding properties of the periplasmic CopK protein expressed in *Cupriavidus metallidurans* CH34 during copper challenge.** Bersch B, Favier A, Schanda P, van Aelst S, Vallaes T, Coves J, Mergeay M and Wattiez R. *Journal of Molecular Biology*, 380: 386-403

**Relationships between glycosaminoglycan and receptor binding sites in chemokines-the CXCL12 example.** Laguri C, Arenzana-Seisdedos F and Lortat-Jacob H. *Carbohydrate Research*, 343: 2018-2023

**Solution structure of the C-terminal nucleoprotein-RNA binding domain of the vesicular stomatitis virus phosphoprotein.** Ribeiro EA, Favier A, Gerard FCA, Leyrat C, Brutscher B, Blondel D, Ruigrok RW, Blackledge M and Jamin M. *Journal of Molecular Biology*, 382: 525-538

**Solvent isotope effect on macromolecular dynamics in *E. coli*.** Jasnin M, Tehei M, Moulin M, Haertlein M and Zaccai G. *European Biophysical Journal*, 37: 613-617

**Structural basis for natural lactonase and promiscuous phosphotriesterase activities.** Elias M, Dupuy J, Merone L, Mandrich L, Porzio E, Moniot S, Rochu D, Lecomte C, Rossi M, Masson P, Manco G and Chabriere E. *Journal of Molecular Biology*, 379: 1017-1028

**Structure of the C-terminal head domain of the fowl adenovirus type 1 short fibre.** El Bakkouri M, Seiradake E, Cusack S, Ruigrok RWH and Schoehn G. *Virology*, 378: 169-176

**A structure refinement protocol combining NMR residual dipolar couplings and small angle scattering restraints.** Gabel F, Simon B, Nilges M, Petoukhov M, Svergun D and Sattler M. *Journal of Biomolecular NMR*, 41: 199-208

**Synthesis of novel DC-SIGN ligands with an alpha-fucosylamide anchor.** Timpano G, Tabarani G, Anderlüh M, Invernizzi D, Vasile F, Potenza D, Nieto PM, Rojo J, Fieschi F and Bernardi A. *ChemBiochem*, 9: 1921-1930

**The HIV-1 envelope glycoprotein gp120 features four heparan sulfate binding domains, including the co-receptor binding site.** Crublet E, Andrieu JP, Vives RR and Lortat-Jacob H. *Journal of Biological Chemistry*, 283: 15193-15200

**The lectin-like activity of human C1q and its implication in DNA and apoptotic cell recognition.** Paidassi H, Tacnet-Delorme P, Lunardi T, Arlaud GJ, Thielens

NM and Frachet P. *FEBS Letters*, 582: 3111-3116

**Three C-terminal residues from the sulphonylurea receptor contribute to the functional coupling between the K(ATP) channel subunits SUR2A and Kir6.2.** Dupuis JP, Revilloud J, Moreau CJ and Vivaudou M. *Journal of Physiology*, 586: 3075-3085

**Ultrafast heme-residue bond formation in six-coordinate heme proteins: implications for functional ligand exchange.** Vos MH, Battistoni A, Lechauve C,

## Rencontres scientifiques

**Atelier sur la physique appliquée à la biologie dans les grands instruments - Grenoble, 19 au 23 octobre 2008**

Cet atelier international, conjointement organisé par l'ESRF, l'ILL et l'IBS, réunira les communautés de biologistes et physiciens pour des discussions sur l'état de l'art et les perspectives offertes par les méthodes et instrumentations physiques proposées par les grands instruments, pour l'étude de la structure et de la dynamique d'échantillons biologiques.

## Prix et distinctions

• **Un projet issu de l'IBS primé au 10ème concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes, catégorie «émergence» :** Le projet NatX, piloté par Nathalie Ferrer, accompagnée de Jean-Luc Ferrer, Xavier Vernede et Franck Borel, issu du LCCP, vise à mettre sur le marché (synchrotrons, laboratoires, industrie pharmaceutique) des systèmes robotisés intégrés ainsi que l'offre de services associée permettant de réduire significativement les temps d'enregistrement et d'analyse des clichés de diffraction sous rayons X.

## Ça bouge à l'IBS...

**Création de nouvelles équipes à l'IBS**

Deux jeunes équipes viennent d'être créées, préfigurant la réorganisation de l'IBS en une vingtaine d'équipes d'ici 2010 :

• Equipe Flexibilité et Dynamique des Protéines (FDP) dirigée par Martin Blackledge

## Soutenances de thèses

• le 4 septembre à 14h, Georges Tabarani (IBS/LPM) a soutenu sa thèse, intitulée "DC-SIGN, un récepteur détourné par de nombreux pathogènes : Caractérisation biochimique, structurale et développement d'inhibiteur".

• le 8 septembre à 14h, Julien Dupuis (IBS/LPM) a soutenu sa thèse, intitulée "Couplage fonctionnel entre un récepteur et un canal ionique: étude du canal KATP et application pour la création de biocapteurs".

Marden MC, Kiger L, Desbois A, Pilet E, de Rosny E and Liebl U. *Biochemistry*, 47: 5718-5723

**X-ray structure of the [FeFe]-hydrogenase maturase hydE from *thermotoga maritima*.** Nicolet Y, Rubach JK, Posewitz MC, Amara P, Mathevon C, Atta M, Fontecave M and Fontecilla-Camps JC. *Journal of Biological Chemistry*, 283: 18861-18872

Informations et inscriptions sur <http://www.ill.eu/news-events/workshops-events/biological-physics-at-large-facilities/>

**IN13 Users Meeting - ILL, 18-19 octobre 2008**

Cette rencontre donnera lieu à une présentation des résultats obtenus sur IN13, ainsi qu'à des discussions portant sur l'amélioration des performances de l'instrument. Enfin ce sera l'occasion de développer des collaborations plus étroites entre les groupes.

• **Prix Paoletti 2008**

Jérôme Boisbouvier (chargé de recherche au LRMN) s'est vu décerner le prix Paoletti qui récompense un jeune chercheur en biologie, toutes disciplines confondues.

• **Une récompense de l'Académie des Sciences**

Gergely Katona (post-doc LCCP) a été récompensé par l'Académie des Sciences pour son travail à l'IBS sur la superoxyde réductase (Science, 2007), dans le cadre de la journée «les grandes avancées françaises en biologie, année 2007» qui a eu lieu le 10 juin à Paris.

• Equipe Mécanismes Moléculaires des Infections et Pathologies (MMIP) dirigée par Carlo Petosa

**Brevets**

Deux demandes de brevets européens ont été déposées cet été.

• le 29 septembre à 14h, Daouda Traore (IBS/LPM et iRTSV/LCBM) soutiendra sa thèse, intitulée "Etudes structurales de la protéine PerR: une métalloprotéine senseur de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>".

• Jérôme Boisbouvier (IBS/LRMN) soutiendra, le mercredi 22 octobre à 14h, son HDR intitulée "Etudes des assemblages biomoléculaires par RMN".

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants dans les labos

E.Pebay-Peyroula

G.Arlaud, J.Boisbouvier, G.Eminet, E.Forest, O.Kaikati, J.L.Parouty

J.P.Andrieu, M.Blackledge, J.Boisbouvier, A.Dessen, M.Field, J.Fontecilla, E.Forest, I.Garcia-Saez, E.Neumann, J.Peters, C.Petosa, T.Vernet

Contributeurs aux Zooms de septembre : J.Boisbouvier, M.Weik



CENTRE NATIONAL  
DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES TECHNOLOGIE SANTÉ

