

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

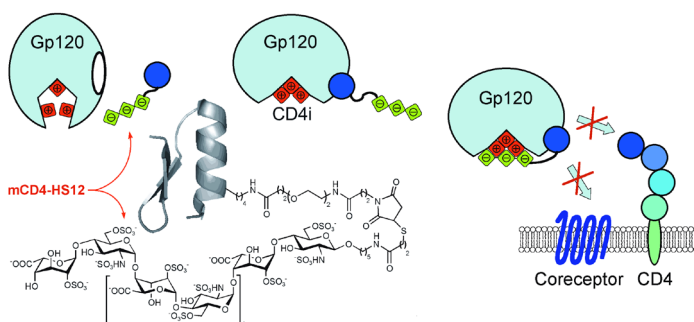
n°14 DECEMBRE 2009

Zoom sur ...

Protéines et sucres s'allient contre le VIH

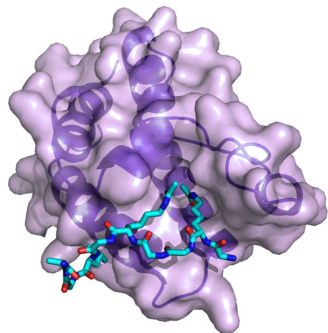
Des chercheurs du Laboratoire d'Enzymologie Moléculaire (IBS/LBM-GAG) en collaboration avec l'Institut Pasteur et l'Université d'Orsay ont développé une molécule anti VIH, appelée mCD4-HS12, capable de bloquer simultanément la reconnaissance de l'ensemble des récepteurs (CD4, CCR5 et CXCR4) utilisés par le virus. Le développement de ce composé repose sur les travaux précédents du laboratoire, montrant que l'interface entre la gp120 du VIH et les récepteurs cellulaires peut être efficacement ciblée par des molécules d'héparanes sulfates (HS).

mCD4-HS12, dont la production se fait par synthèse chimique, comprend un peptide mimétique de CD4 lié à un dodécasaccharide d'HS. mCD4-HS12, dépourvue d'effet cytotoxique a une activité antivirale très importante (IC90 = 5 nM). Contrairement aux traitements actuels qui visent à bloquer la réplication du virus, cette alliance originale entre un sucre et un peptide représente une nouvelle stratégie thérapeutique visant à agir en amont des étapes d'attachement et d'entrée dans la cellule.



A synthetic CD4-heparan sulfate glycoconjugate inhibits CCR5 and CXCR4 HIV-1 attachment and entry.
Baleux F, Loureiro-Morais L, Hersant Y, Clayette P, Arenzana-Seisdedos F, Bonnaffe D and Lortat-Jacob H. *Nature Chemical Biology*, 5: 743-748

Des chercheurs découvrent une nouvelle façon de lire le code des histones en étudiant l'ADN des spermatozoïdes



Les histones - des protéines s'associant à l'ADN et permettant l'organisation de celui-ci en une structure complexe appelée chromatine - sont marquées par différents étiquettes chimiques qui agissent comme un code dirigeant les changements dans la structure de la chromatine.

Des chercheurs de l'IBS ainsi que du Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (EMBL) et de l'Institut Albert Bonniot ont découvert un nouveau mode de lecture de ce code. Leurs études sur une protéine appelée Brdt, impliquée dans le développement de spermatozoïdes, ont montré qu'un seul domaine de Brdt est capable de reconnaître deux de ces étiquettes simultanément, à différence des

autres protéines se fixant à la chromatine, qui ne reconnaissent qu'une étiquette à la fois. Cette découverte pourrait permettre de mieux comprendre certaines maladies, y compris l'infertilité masculine.

Cooperative binding of two acetylation marks on a histone tail by a single bromodomain. Morinière J, Rousseaux S, Steuerwald U, Soler-Lopez M, Curtet S, Vitte AL, Govin J, Gaucher J, Sadoul K, Hart DJ, Krijgsveld J, Khochbin S, Müller CW and Petosa C. *Nature*, 461: 664-668

UNE ETAPE CLE POUR L'IBS

en septembre 2006 une demande de financement pour le projet d'agrandissement (et/ou de relocation) de notre bâtiment avait été déposée dans le cadre du CPER (contrat de projets état-région). Depuis, un ensemble important d'actions a été accompli : réflexion en interne à l'IBS, dialogue avec nos tutelles, rencontres avec les directeurs des instituts partenaires du PSB et avec les acteurs politiques locaux.

Début décembre, nous venons de franchir deux étapes majeures pour ce projet : d'une part l'obtention du terrain sur le site des grands instruments européens ESRF/ILL et d'autre part la validation de toutes nos demandes financières. À nous maintenant, en lien avec le cabinet d'architecte qui a été sélectionné lors du concours et avec l'aide de notre chef de projet, Jo Sedita, d'affiner les plans du futur bâtiment.

Eva Pebay-Peyroula

Axes thématiques

Axe « Processus intra-cellulaires fondamentaux »

Vendredi 15 janvier, l'axe «FICEP» - nouveau nom de l'axe «Division cellulaire» - organise un mini-symposium PSB à l'amphithéâtre Chadwick de l'ILL, intitulé «Molecular architectures in cell division». Marcel Knossow (L.E.B.S., Gif sur Yvette) et Simon Forster (University of Sheffield, UK) donneront un séminaire. Pour y assister, il est nécessaire de demander un badge d'entrée à Mme Villot (villot@embl.fr)

Axe thématique «Limites du Vivant»

A l'initiative de l'axe LDV, l'IBS a organisé un séminaire de prestige le 4 décembre. Le professeur Mike Dyall Smith de l'Université de Melbourne, actuellement chercheur visiteur

au Max Planck Institut de Munich, est un spécialiste de réputation internationale de la microbiologie et la biologie moléculaire des virus et Archae halophiles. Sa conférence s'intitulait «Haloarchaea and their viruses: life in 3rd Domain »

Axe «Méthodologies et Instrumentations»

Un atelier franco-hollandais portant sur la RMN et la diffusion de neutrons s'est tenu le 9 novembre en Isère. Il a réuni 20 chercheurs et permis d'évaluer la complémentarité de ces deux techniques. Frank Gabel, Martin Blackledge et François-Xavier Gallat de l'IBS ont chacun donné des présentations orales.

Dernières publications

◆ Articles

A self-consistent description of the conformational behavior of chemically denatured proteins from NMR and small angle scattering. Bernadó P and Blackledge M. *Biophysical Journal*, 97: 2839-2845

Conformational changes specific for pseudophosphorylation at serine 262 selectively impair binding of tau to microtubules. Fischer D, Mukrasch MD, Biernat J, Bibow S, Blackledge M, Griesinger C, Mandelkow E and Zweckstetter M. *Biochemistry*, 48: 10047-10055

Crystallographic Snapshots of Nonaged and Aged Conjugates of Soman with Acetylcholinesterase, and of a Ternary Complex of the Aged Conjugate with Pralidoxime. Sanson B, Nachon F, Colletier JP, Froment, MT, Toker L, Greenblatt HM, Sussman JL, Ashani Y, Masson P, Silman I and Weik M. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52:7593-7603.

Cyanine-loaded lipid nanoparticles for improved in vivo fluorescence imaging. Texier I, Goutayer M, Da Silva A, Guyon L, Djaker N, Josserand V, Neumann E, Bibette J and Vinet F. *Journal of Biomedical Optics*, 14: 054005

Electrochemical kinetic investigations of the reactions of [FeFe]-hydrogenases with carbon monoxide and oxygen: comparing the importance of gas tunnels and active-site electronic/redox effects. Goldet G, Brandmayr C, Stripp S, Happe T, Cavazza C, Fontecilla Camps JC and Armstrong FA. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 14979-14989

High-chloride concentrations abolish the binding of adenine nucleotides in the mitochondrial ADP/ATP carrier family. Krammer EM, Ravaud S, Dehez E, Pebay-Peyroula E and Chipot C. *Biophysical Journal*, 97: L25-L27

Infection kinetics of human adenovirus serotype 41 in HEK 293 cells. Siqueira-Silva J, Yeda FP, Favier AL, Mezin P, Silva ML, Barrella KM, Mehnert DU, Fender P and Harsi CM. *Memoris do Instituto Oswaldo Cruz*, 104: 736-744

Intrinsic dynamics in ECFP and cerulean control fluorescence quantum yield. Lelimosin M, Noirclerc-Savoie M, Lazareno-Saez C, Paetzold B, Le Vot S, Chazal R, Macheboeuf P, Field MJ, Bourgeois D and Royant A. *Biochemistry*, 48: 10038-10046

Introduction of methionines in the gas channel makes [NiFe] hydrogenase aero-tolerant. Dementin S, Leroux F, Cournac L, de Lacey AL, Volbeda A, Leger C, Burlat B, Martinez N, Champ S, Martin L, Sanganas O, Haumann M, Fernandez VM, Guigliarelli B, Fontecilla-Camps JC and Rousset M. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 10156-10164

Photoconversion of the fluorescent protein EosFP: A hybrid potential simulation study reveals intersystem crossings. Lelimosin M, Adam V, Nienhaus GU, Bourgeois D and Field MJ. *Journal of the American Chemical Society*, 131: 16814-16823

Quantitative determination of the conformational properties of partially folded and intrinsically disordered proteins using NMR dipolar couplings. Jensen MR, Markwick PRL, Meier S, Griesinger C, Zweckstetter M, Grzesiek S, Bernadó P and Blackledge M. *Structure*, 17: 1169-1185

Raman-assisted X-ray crystallography for the analysis of biomolecules. Bourgeois D, Katona G, de Rosny E and Carpentier P. *Methods in Molecular Biology*, 544: 253-267

Recombinant immobilized rhizopuspepsin as a new tool for protein digestion in hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry. Rey M, Man P, Brandolin G, Forest E and Pelosi L. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 23 : 3431-3438

Sortase activity is controlled by a flexible lid in the pilus biogenesis mechanism of gram-positive pathogens. Manzano C, Izore T, Job V, Di Guilmi AM and Dessen A. *Biochemistry*, 48: 10549-10557

The central domain of DivIB caps the C-terminal regions of the FtsL/DivIC coiled-coil rod. Masson S, Kern T, Le Gouellec A, Giustini C, Simorre JP, Callow P, Thierry V, Gabel F and Zapun A. *Journal of Biological Chemistry*, 284: 27687-27700

The molecular basis and functional implications of chemokine interactions with heparan sulphate. Lortat-Jacob H. *Current Opinion in Structural Biology*, 19: 543-548

The Zn center of the anaerobic ribonucleotide reductase from E. coli. Luttringer F, Mulliez E, Dublet B, Lemaire D and Fontecave M. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 14 : 923-933

Toward a unified representation of protein structural dynamics in solution. Markwick PR, Bouvignies G, Salmon L, McCammon JA, Nilges M and Blackledge M.

Journal of the American Chemical Society, 131: 16968-16975

Two crystal structures of Pneumococcal pilus sortase C provide novel insights into catalysis and substrate specificity. Neiers F, Madhurantakam C, Fälker S, Manzano C, Dessen A, Normark S, Henriques-Normark B and Achour A. *Journal of Molecular Biology*, 393: 704-716

Unexpected electron transfer mechanism upon AdoMet cleavage in radical SAM proteins. Nicolet Y, Amara P, Mouesca JM and Fontecilla-Camps JC. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 106: 14867-14871

Watching CO enmeshed in hemoglobin. Bourgeois D. *Structure*, 17: 1427-1428

◇ Chapitres de livres

Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. Zapun A, Macheboeuf P and Vernet T. In *Antimicrobial Drug Resistance: Principles for the Clinic and Bench*, edited by D. Mayers, J. Sobel, M. Ouellette and S. Lernerpp.

Contrats

◇ Contrats de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR)

Sur la période 2005-2008, l'IBS se classe en troisième position des laboratoires ayant reçu les financements ANR les plus importants (4,4 M€ au total pour des projets non thématiques).

En 2009, dans le cadre de ses appels à projets, l'ANR a sélectionné les projets suivants impliquant l'IBS :

- Programme Blanc, projet « SECOM », contact IBS : A. Dessen,
- Programme Blanc, projet ReAChE, contact IBS : M. Weik,
- Programme MIE, projet « EBV-Lyt », coordinateur et contact IBS : C. Petosa,
- Programme Piribio, projet « Hepaferon », coordinateur et contact IBS : H. Lortat-Jacob,
- Programme Piribio, projet « ICCR », coordinateur et contact IBS : M. Vivaudou,
- Programme Piribio, projet « Nanolife@work », coordinateur et contact IBS : J. Boisbouvier,

- Programme Piribio, projet « STR-ASS-DEF-COL », coordinateur et contact IBS : C. Gaboriaud,
- Programme Piribio, projet « AddX », contact IBS : J.M. Jault

◇ Autres contrats

Citons notamment :

- le programme «plateformes 2008» financé par le GIS-IBiSA, contact IBS: E.Pebay-Peyroula,
- le projet «Investigating the Molecular Basis of Paramyxoviral Replication» financé par la Fondation Finovi, coordinateur et contact IBS: M. Blackledge,
- le projet «New ABC transporters of *S. pneumoniae*» financé par la Fondation Finovi, contact IBS : J.M. Jault,
- le projet «New reactivators for poisoned acetylcholinesterase», financé par la DGA et le Programme NRBC du CEA, contact IBS : M.Weik.

Collaboration avec l'industrie

Un accord de collaboration de trois ans a été signé fin septembre entre la société Servier et le CEA. Par cette collaboration, Servier s'associe à un projet de l'IBS portant sur le développement d'une plateforme de production et de détermination de structures tridimensionnelles de protéines membranaires : PAMPS (Platforms Accelerating Membrane Protein Structures). Ce programme vise à

accélérer considérablement la difficile résolution de structure de protéines membranaires, qui sont les cibles de 70% des médicaments. Cette opération, porteuse de larges retombées pharmacologiques et biotechnologiques potentielles, est co-pilotée par Christine Ebel, Franck Fieschi, Valentin Gordeliy, Eva Pebay-Peyroula et Thierry Vernet.

Prix et distinctions

• L'équipe d'Andrea Dessen a reçu le label « Equipe FRM 2009 » de la Fondation pour la Recherche Médicale dans le cadre du programme « Espoirs de la recherche », pour ses travaux sur «Le mécanisme de biosynthèse de la paroi cellulaire des bactéries, une cible pour le développement de nouveaux antibiotiques».

Le programme « Espoirs de la recherche » accorde des financements récurrents sur trois ans à une vingtaine d'équipes de recherches labellisées « Équipes FRM », sélectionnées sur la base de projets particulièrement innovants porteurs d'espoir de progrès dans le domaine de la santé.

Manifestations scientifiques

◆ Fête de la Science à l'IBS

Du 18 au 20 novembre, l'IBS a reçu une centaine de lycéens de première S. Ceux-ci ont pu suivre une présentation générale sur les protéines, les méthodes employées à l'IBS pour connaître leur structure et également les métiers de la recherche. Ils ont ensuite visité un laboratoire et mené des expérimentations.

Le samedi 21 novembre, un public familial important (158 personnes) a profité d'un large éventail d'animations proposées par l'IBS, l'IRTSV et l'INAC : visite de labo, stands et atelier « Découverte des protéines » pour les enfants de 8 à 12 ans étaient au menu. Au total une cinquantaine

de volontaires se sont mobilisés pour accueillir grands et petits et diffuser la culture scientifique, un effort de mobilisation sans précédent qui a été largement couronné de succès.

◆ Exposition «Giant»

L'IBS participera le 16 janvier à l'exposition «Giant» destinée aux salariés des différents partenaires du projet Giant et leur famille. Cette exposition présentera les activités qui seront développées dans le cadre de ce projet d'envergure internationale.

Soutenances de thèses

Benjamin Fould (IBS/LEM) soutiendra sa thèse, intitulée "Caractérisation fonctionnelle et structurale de la protéine trifonctionnelle (TFP) humaine, impliquée dans la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras à chaîne longue", le 17 décembre à 14 h.

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 déc. : H. Lortat-Jacob et C.Petosa