

EDITO

Après bientôt 2 ans d'interruption, voici le premier numéro d'*IBS Actualités* depuis notre installation sur le campus EPN. Les parfaites planification et réalisation de notre aménagement dans le nouveau bâtiment nous ont permis d'être très vite opérationnels. Les grands équipements ont été installés sans problème majeur et quelques publications marquantes sont déjà parues en 2014. L'achèvement des travaux sur l'avenue des Martyrs et la venue du tram améliorent également notre environnement. Après quelques ajustements nécessaires après un déménagement, j'espère que chacun a retrouvé un cadre de travail agréable. Nous voici donc prêts pour l'évaluation par l'AERES de notre projet pour le prochain quinquennal.

Eva Pebay-Peyroula

SOMMAIRE

ZOOMS SUR...	p. 2
PUBLICATIONS	p. 3 - 4
NOUVEAUTES	
RENCONTRES SCIENTIFIQUES	p. 5
PRIX & DISTINCTIONS	
SOUTENANCES	
SECURITE	
INFOS PRATIQUES	p. 6
NOUVEAUX ARRIVANTS	p. 7



© CEA, Patrick Avavian

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 :

E. Pebay-Peyroula

Comité de rédaction :

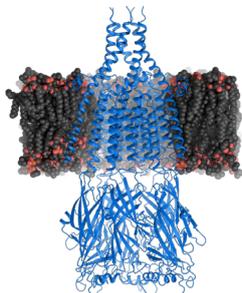
J. Boisbouvier, C. Breyton, O. Kaikati, D. Madern, J. Neyton, C. Petosa, J.P. Simorre

Correspondants pour la rédaction des rubriques :

M. Blackledge, J. Boisbouvier, A. Dessen, J.L. Ferrer, F. Fieschi, J. Fontecilla, B. Franzetti, D. Housset, H. Lortat-Jacob, E. Neumann, J. Peters, C. Petosa, A. Remeeva, T. Vernet, M. Vivaudou

Contributeurs aux zooms de ce numéro :

A. Dessen, F. Gabel, H. Nury

ZOOM SUR...
LA STRUCTURE D'UN RÉCEPTEUR À LA SÉROTONINE DÉVOILÉE


Dans le cerveau, la communication entre les neurones est assurée notamment par des récepteurs, protéines de la membrane cellulaire, sur lesquels peuvent se lier des neurotransmetteurs. La sérotonine est l'un des neurotransmetteurs les plus connus. Pour la première fois, des chercheurs du groupe MEMBRANE de l'IBS et des chercheurs suisses de l'EPFL, en collaboration avec des chercheurs de l'AFMB (CNRS/Université Aix-Marseille), de l'Institut Pasteur et de la société Théranyx, ont établi la structure complète d'un récepteur à la sérotonine chez un mammifère, la souris, dont les récepteurs sont structurellement proches de ceux de l'homme. Auparavant, les récepteurs de la famille «cys-loop» n'avaient pu être étudiés qu'à partir d'homologues présents chez certaines bactéries.

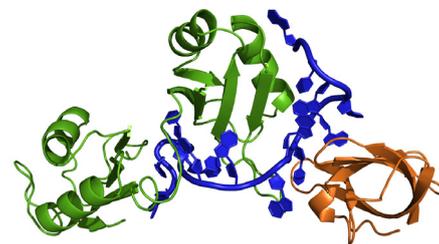
Pour déterminer la structure complète du récepteur sérotoninergique, les chercheurs ont dû relever plusieurs défis, de sa production à partir de lignées cellulaires cultivées *in vitro* à sa purification et à sa cristallisation. Ils ont ensuite imagé la protéine par diffraction des rayons X et révélé la position et l'organisation de chacun des acides aminés qui composent sa structure.

Ce résultat permet de mieux comprendre le fonctionnement du récepteur, la manière dont il fixe la sérotonine et dont il transmet les signaux neuronaux. Il ouvre la voie à la conception de nouveaux médicaments susceptibles de lutter contre la nausée, un des principaux effets secondaires des chimiothérapies et des anesthésies. Ce récepteur est également une cible potentielle pour d'autres troubles touchant le système nerveux digestif (le syndrome du côlon irritable par exemple) ou le système nerveux central (comme certains types de dépression).

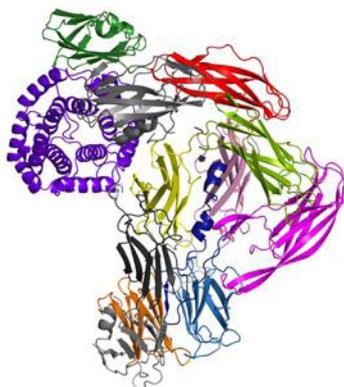
X-ray structure of the mouse serotonin 5-HT₃ receptor. Hassaine G, Deluz C, Grasso L, Wyss R, Tol MB, Hovius R, Graff A, Stahlberg H, Tomizaki T, Desmyter A, Moreau C, Li XD, Poitevin F, Vogel H, Nury H. *Nature*; 512(7514):276-81.

STRUCTURE D'UN COMPLEXE REGULATEUR DES CHROMOSOMES SEXUELS CHEZ LA DROSOPHILE

Dans une collaboration internationale, le groupe RMN du Prof. Michael Sattler (Helmholtz Zentrum et Technische Universität München, Allemagne), le Dr. Fátima Gebauer (Centre de Regulació Genòmica, Barcelone, Espagne) et le Dr. Frank Gabel (ELMA/IBS et ILL) ont déterminé la structure d'un complexe ternaire protéine-protéine-ARN impliqué dans le mécanisme de compensation de dose chez la mouche du vinaigre. Ce complexe est un acteur clef pour assurer le bon équilibre des protéines exprimées par les paires chromosomiques sexuelles XX des femelles et XY des mâles chez *Drosophila melanogaster*. Composé des protéines SXL et UNR et un ARN messager intercalé entre elles, sa structure tridimensionnelle inhabituelle représente un nouveau mécanisme de régulation génomique au niveau de la traduction des protéines. Elle a été déterminée par une combinaison sophistiquée de résonance magnétique nucléaire (RMN), de cristallographie et des petits angles de rayons X (SAXS) et neutrons (SANS).



Structural basis for the assembly of the Sxl-Unr translation regulatory complex. Janosch Hennig, Cristina Miliuti, Grzegorz M. Popowicz, IrenWang, Miriam Sonntag, Arie Geerlof, Frank Gabel, Fatima Gebauer & Michael Sattler. *Nature* doi:10.1038/nature13693

LES BACTÉRIES ONT-ELLES UN SYSTÈME IMMUNITAIRE ?


Les α -2-macroglobulines (A2M) sont des protéines de plus de 1500 acides aminés, souvent organisées en oligomères, qui jouent le rôle d'inhibiteurs de protéases à large spectre et qui interviennent, entre autres, dans l'immunité innée. Elles font partie de la superfamille de macromolécules qui comprend les protéines du complément comme C3 et C4. Les protéases, sécrétées par les microorganismes infectieux ou « self », reconnaissent et clivent la région «appât» des A2Ms, ce qui génère un changement conformationnel qui les piège, inhibant leur activité.

Etonnamment, des analogues d'A2M ont été repérés dans le génome de nombreuses bactéries pathogènes ou invasives. L'équipe PATBAC a résolu la structure de l'A2M de *Salmonella enterica* et a déterminé son mécanisme d'action. La structure comprend 13 domaines liés par des boucles flexibles dont 11 sont similaires à ceux observés dans les protéines du complément eucaryote. Le fait que l'A2M bactérienne soit monomérique suggère que le mécanisme de piégeage des protéases est plus simple que celui employé par les eucaryotes, mais indique néanmoins que les bactéries utilisent l'A2M pour mimer une caractéristique essentielle du processus d'immunité innée. Ceci pourrait être de protéger la cellule bactérienne de protéases de l'hôte lors du processus d'infection.

Structure of a bacterial α 2-macroglobulin reveals mimicry of eukaryotic innate immunity. Wong SG, Dessen A. *Nat Commun*; 5:4917

PUBLICATIONS

Les dernières publications parues depuis mai 2014 sont les suivantes :

Appolaire, A., Dura, M.A, Ferruit, M., Andrieu, J.P., Godfroy, A., Gribaldo S and Franzetti, B . The TET2 and TET3 aminopeptidases from *Pyrococcus horikoshii* form a hetero-subunit peptidosome with enhanced peptide destruction properties. *Mol Microbiol.* (In press)

Chaze T, Guillot A, Valot B, Langella O, Chamot-Rooke J, Di Guilmi AM, Trieu-Cuot P, Dramsi S, Mistou MY. O-glycosylation of the N-terminal region of the serine-rich adhesin Srr1 of *Streptococcus agalactiae* explored by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics. Mol Cell Proteomics.* 13(9):2168-82.

Dalonneau F, Liu XQ, Sadir R, Almodovar J, Mertani HC, Bruckert F, Albiges-Rizo C, Weidenhaupt M, Lortat-Jacob H and Picart C. The effect of delivering the chemokine SDF-1 α in a matrix-bound manner on myogenesis. *Biomaterials* 35: 4525-4535.

Diotti RA, Mancini N, Clementi N, Sautto G, Moreno GJ, Criscuolo E, Cappelletti F, Man P, Forest E, Clementi M, Burioni R. Cloning of the first human anti-JCPyV/VP1 neutralizing monoclonal antibody: epitope definition and implications in risk stratification of patients under natalizumab therapy. *Antiviral Research.* (In press)

Egan AJ, Jean NL, Koumoutsi A, Bougault CM, Biboy J, Sassine J, Solovyova AS, Breukink E, Typas A, Vollmer W, Simorre JP. Outer-membrane lipoprotein LpoB spans the periplasm to stimulate the peptidoglycan synthase PBP1B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(22):8197-8202

Fribourg PF, Chami M, Sorzano COS, Gubellini F, Marabini R, Marco S, Jault JM, Lévy D. 3D cryo-electron reconstruction of BmrA, a bacterial multidrug ABC transporter in an inward-facing conformation and in a lipidic environment. *Journal of Molecular Biology* 426 (10):2059-2069

Gabel, F., Lensink, M.F., Clantin, B., Jacob Dubuisson, F., Villeret, V. and Ebel, C. Probing the conformation of the membrane protein FhaC with small angle neutron scattering and molecular modelling. *Biophysical Journal* 107 (1):185-196

Hassaine G, Deluz C, Grasso L, Wyss R, Tol MB, Hovius R, Graff A, Stahlberg H, Tomizaki T, Desmyter A, Moreau C, Li X-D, Poitevin F, Vogel H, Nury H. X-ray structure of the mouse serotonin 5-HT₃ receptor. *Nature*;512(7514):276-81

Hennig J, Militti C, Popowicz GM, Wang I, Sonntag M, Geerlof A, Gabel F, Gebauer F, Sattler M. Structural basis for the assembly of the Sxl-Unr translation regulatory complex. *Nature.* 2014 Sep 7. doi: 10.1038/nature13693.

Hou-BROUTIN Y, Genua M, Garçon LA, Buhot A, Calemczuk R, Bonnaffé D, Lortat-Jacob H and Livache T. Electronic Tongue Generating Continuous Recognition Patterns for Protein Analysis. *J. Vis. Exp.*, e51901, doi:10.3791/51901.

Huang J-R, Warner LR, Sanchez C, Gabel F, Madl T, Mackereth CD, Sattler M and Blackledge M. Transient Electrostatic Interactions Dominate the Conformational Equilibrium Sampled by Multidomain Splicing Factor U2AF65: A Combined NMR and SAXS Study. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 7068–7076.

Jean NL, Bougault CM, Lodge A, Derouaux A, Callens G, Egan AJF, Ayala I, LewisRJ, Vollmer W, Simorre JP. Elongated structure of the outer-membrane activator of peptidoglycan synthesis LpoA: implications for PBP1A-stimulation. *Structure* 22(7):1047-54

Jensen MR, Zweckstetter M, Huang JR, Blackledge M. Exploring free-energy landscapes of intrinsically disordered proteins at atomic resolution using NMR spectroscopy. *Chem Rev.*;114(13):6632-60.

Maillard AP, Girard E, Ziani W, Petit-Härtlein I, Kahn R, Covès J. The Crystal Structure of the Anti- σ Factor CnrY in Complex with the σ Factor CnrH Shows a New Structural Class of Anti- σ Factors Targeting Extracytoplasmic Function σ Factors. *J Mol Biol.* 426 (12):2313-27.

Malet H, Liu K, El Bakkouri M, Chan SW, Effantin G, Bacia M, Houry WA and Gutsche I. Assembly principles of a unique cage formed by hexameric and decameric *E. coli* proteins. *Elife.* 3:e03653.

Migliorini E, Thakar D, Sadir R, Pleiner T, Baleux B, Lortat-Jacob H, Guerente L and Richter RP. Well-defined biomimetic surfaces to characterize glycosaminoglycan-mediated interactions on the molecular, supramolecular and cellular level. *Biomaterials* 35, 8903-8915

Muñoz-García JC, Carrero P, Canales A, Jiménez-Barbero J, Martín-Lomas M, Imberty A, de Paz JL, Angulo J, Lortat-Jacob H and Nieto PM. Importance of the polarity of the glycosaminoglycan chain on the interaction with FGF-1. *Glycobiology* Jul 11. pii: cwu071

Nogly P, Gushchin I, Remeeva A, Esteves AM, Borges N, Ma P, Ishchenko A, Grudinin S, Round E, Moraes I, Borshchevskiy V, Santos H4, Gordeliy V, Archer M. X-ray structure of a CDP-alcohol phosphatidyltransferase membrane enzyme and insights into its catalytic mechanism. *Nat Commun.* 2014 Jun 19;5:4169.

Peters J, Martinez N, Michoud G, Cario, A, Franzetti B, Oger, P and Jebbar M. Deep sea microbes probed by incoherent neutron scattering under high hydrostatic pressure. *Z. Phys. Chem.* (In press).

Philippe J, Vernet T, Zapun A. The elongation of ovococci. *Microb Drug Resist.* 2014 Jun;20(3):215-21.

Shaik, MM, Maccagni, A, Tourcier, G, Di Guilmi, AM, and Dessen, A. Structural basis of pilus anchoring by the ancillary pilin RrgC of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Biol. Chem.* 289: 16988-16997

Sutkeviciute I, Thépaut M, Sattin S, Berzi A, McGeagh J, Grudinin S, Weiser J, Le Roy A, Reina JJ, Rojo J, Clerici M, Bernardi A, Ebel C, Fieschi F. Unique DC-SIGN clustering activity of a small glycomimetic: a lesson for ligand design. *ACS Chemical Biology* 9 (6):1377-1385

Tosi, T, Estrozi, LF, Job, V, Guilvout, I, Pugsley, AP, Schoehn, G, and Dessen, A. Structural similarity of secretins from type II and type III secretion systems. *Structure* 22: 1348-1355

Trapp M, Tehei M, Trovaslet M, Nachon F, Martinez N, Koza MM, Weik M, Masson P and Peters J. Correlation of the Dynamics of Native Human Acetylcholinesterase and its inhibited Huperzine A counterpart from sub-picoseconds to nanoseconds. *Journal of the Royal Society Interface* 11, 20140372.

Wong SG, Dessen A. Structure of a bacterial $\alpha 2$ -macroglobulin reveals mimicry of eukaryotic innate immunity. *Nat Commun*; 5:4917

NOUVEAUTÉS

Un spectromètre RMN de dernière génération à l'IBS

Le spectromètre 950 MHz de l'IBS est opérationnel depuis octobre 2013. Il génère en chaque point de l'échantillon un champ magnétique de 22.3 Teslas avec une précision de l'ordre de 20 micro-Tesla. Ce rapport puissance/précision en fait le deuxième spectromètre de RMN le plus performant au monde à l'heure actuelle. Cet instrument est ouvert à la communauté scientifique française via l'infrastructure nationale de recherche IR-RMN. Il est équipé d'une sonde cryogénique dédiée aux applications liquide et de sondes permettant d'étudier les molécules biologiques en phase solide.

Une caméra unique en France pour le microscope Polara

Une nouvelle caméra à détection directe d'électrons est en cours d'installation sur le microscope électronique Polara. Dans le but de maintenir le microscope Polara à un niveau compatible avec la norme mondiale, l'IBS, l'ISBG et l'EMBL ont, avec l'aide des fonds FEDER, investi pour permettre l'acquisition d'une caméra K2 summit. Cette caméra, unique en France, représente une révolution dans le domaine de la microscopie électronique en particulier et de la biologie structurale en général. Sa technologie permet en effet non seulement la détection directe de chacun des électrons ayant interagi avec l'échantillon mais est également caractérisée par une vitesse d'acquisition très élevée. Des séquences de 40 images de la même zone peuvent être enregistrées en quelques secondes puis réalignées et moyennées pour obtenir une image finale beaucoup plus résolutive et beaucoup moins bruitée que les images actuelles. Une fois l'installation et la prise en main terminées, cette caméra va produire des images permettant d'atteindre une résolution quasi-atomique des objets biologiques étudiés. Contact : G Schoehn UVHCI/IBS.

La plateforme d'imagerie cellulaire dispose d'une nouvelle caméra

Une nouvelle caméra a été installée sur le microscope time-lapse de la plateforme d'imagerie cellulaire (M4D, pièce 547). Elle remplace une CCD vieillissante. Il s'agit d'une CMOS (Hamamatsu ORCA Flash4 V2, 4 Megapixels, 16bits) qui permet des acquisitions avec une sensibilité accrue (10x environ), et une zone observable augmentée de plus de 180%. Associée à une carte d'acquisition, elle est capable d'atteindre 100 images par secondes. Cet équipement permet de diminuer notablement la phototoxicité de vos observations sur cellules vivantes, et améliore le rendu même pour des fluorescences faibles.

Un diffractomètre aux rayons X à nouveau disponible

Le diffractomètre aux rayons X est un équipement refait à neuf (source et détecteur) et mis à disposition des scientifiques de l'IBS depuis l'été 2014. Il permet aux biologistes de tester leurs cristaux avant passage au synchrotron (cristaux de sel, criblage des meilleurs cristaux) ainsi que d'enregistrer des jeux de données. Pour toute utilisation, veuillez contacter Florine Dupeux (florine.dupeux@ibs.fr ou 04 57 42 87 29).

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

Ecole des Houches : Biologie structurale et cellulaire intégrée, juillet 2014

Du 7 juillet au 1er août, Eva Pebay-Peyroula a organisé une Ecole d'été aux Houches. A l'interface entre la biologie et la physique, et s'adressant aux jeunes chercheurs des deux sensibilités, elle a rassemblé 45 participants et une vingtaine d'enseignants. Les participants ont visiblement apprécié le contenu et le format de l'Ecole d'été, qui offrait des cours et des conférences dans des domaines très variés couvrant la biologie et ses approches par la physique de la molécule jusqu'aux organismes, en passant par l'échelle cellulaire (plus de détails sur www.leshouches2014.eu).

Congrès FEBS-EMBO 2014, 30 août-04 septembre, Paris

A l'occasion du centenaire de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire (SFBBM) et du cinquantième des deux grandes organisations européennes de la discipline, la FEBS et l'EMBO, le congrès FEBS-EMBO 2014 a rassemblé à Paris 2500 chercheurs, de haut niveau ou jeunes scientifiques, dans le but de présenter les dernières découvertes scientifiques du domaine des sciences du vivant. De l'avis général, ce congrès d'ouverture scientifique a été particulièrement réussi, les conférenciers ayant réussi à faire part très pédagogiquement de leurs avancées scientifiques. Près de 200 conférenciers ont présenté leurs travaux, en sessions plénières ou parallèles, et 2000 sous forme de posters. En outre, le congrès a comporté des sessions sur la politique, l'édition, la carrière, l'éducation scientifique, la place des femmes en science, et des activités pour les scientifiques aux premiers stades de leur carrière. Christine Ebel (IBS/M&P) a fait partie du comité d'organisation de cet événement incontournable pour cette discipline en Europe.

ESONN 2014, 24 août - 13 Septembre 2014, Grenoble

Cette école européenne de nanosciences et de nanotechnologies, organisée par l'UJF et Grenoble INP en partenariat avec le CNRS et le CEA, permet à de jeunes scientifiques du monde entier de se former aux nanosciences et nanotechnologies appliquées à la physique, la chimie et la biologie. Plusieurs scientifiques de l'IBS sont impliqués dans l'organisation de TP pour la session biologie (Christine Ebel, Jean-Philippe Kleman, Françoise Lacroix, Aline Le Roy, Rose-Laure Revel-Goyet & Nicole Thielens).

16ème course spécialisée HERCULES (HSC), 15-19 Septembre, EPN Campus Grenoble

Ce cours traite des techniques de diffusion des rayons X et neutrons non cristallographiques pour la biologie structurale et la matière molle avec un accent sur la diffusion aux petits angles, la réflectométrie et la diffraction de fibre. Il est co-organisé par l'EMBL, l'ESRF, l'IBS et l'ILL, Frank Gabel (IBS) fait partie du comité d'organisation.

Fête de la science, 02, 03 et 18 octobre, IBS

Pour la 23ème fête de la science, l'IBS propose des ateliers délocalisés pour les classes de CM2 les 02 et 03 octobre, ainsi que des visites grand public le 18 octobre. Plus d'informations sur <http://www.ibs.fr/seminaires-et-evenements/fete-de-la-science/>.

GTBio2014, 07-10 octobre 2014, EPN Campus Grenoble

La communauté francophone de biologie structurale se réunira du 7 au 10 Octobre 2014 pour participer au GTBio 2014. Ce congrès, organisé par l'Institut de Biologie Structurale en partenariat avec l'ESRF et sous l'égide de l'Association Française de Cristallographie, se tiendra à l'IBS et dans l'auditorium de l'ESRF, sur le campus EPN de Grenoble (plus de détails sur : <http://gtbio2014.ibs.fr>)

6ème Réunion des Utilisateurs des Infrastructures de Recherche de RMN, 16 octobre, IBS

Cette journée rassemblera les utilisateurs et les responsables du TGIR RMN THC pour présenter des résultats, les nouveautés et faire le point sur le fonctionnement et les attentes des utilisateurs. Inscription sur <http://www.ir-rmn.fr/evenements/reunions-d-utilisateurs/4-6e-reunion-des-utilisateurs>.

Symposium PSB «Biomembranes et protéines membranaires», 14 Novembre, 2014, Auditorium Chadwick, ILL, Grenoble

Les objectifs de cet atelier sont d'échanger des informations sur des projets scientifiques, la méthodologie et l'instrumentation en lien avec les protéines membranaires et la membrane, ainsi que de fournir des informations sur le PSB et les activités locales dans le domaine afin de développer des synergies dans le domaine de la recherche sur les protéines membranaires.

Inscription : <http://psbbiomembranes.ibs.fr/> (gratuite mais obligatoire avant le 1er novembre)

Comité d'organisation Christine EBEL, Valentin GORDELIY, Ekaterina ROUND, Cecile BREYTON, Christophe MOREAU
 Contact : PSBWorkshop2014@ibs.fr

Ecole pratique Avancée de Marquage isotopique pour la RMN, 26/01-30/01/2015, IBS

Une vingtaine de chercheurs seront formés aux techniques les plus récentes de marquage isotopique des ARNs et protéines. Les stagiaires pourront être formés en utilisant leurs propres constructions. Date limite d'inscription 15 Octobre. Renseignements et inscription : www.aim2015.fr/practical-school/

International Workshop on Advanced Isotopic Labelling Methods for Integrated Structural Biology, 02/02-05/02/2015, IBS.

Les thèmes principaux de ce workshop porteront sur les développements récents des stratégies de marquage isotopique pour la spectroscopie RMN, mais également la spectrométrie de masse, la diffusion et diffraction des neutrons, ainsi que des approches méthodologiques, telles que la co-expression, le marquage segmentaire, le marquage spécifique et la production d'échantillons *in vitro* ou dans des cellules eucaryotes. Nous prévoyons également de mettre en valeur les applications élégantes de ces méthodes à des systèmes tels que les protéines membranaires, les protéines de haut poids moléculaire ou des acides nucléiques. Date limite d'inscription 15 Novembre. Renseignements et inscription : www.aim2015.fr

SOUTENANCES

Le 05 septembre à 13h, Ivan Gushchin (IBS/Membrane) a soutenu sa thèse, intitulée « Structural studies of microbial rhodopsins and other membrane proteins by means of X-ray crystallography and computer modeling »,

Le 19 septembre à 14h, Laurène Marchand (IBS/MEMBRANE) a soutenu sa thèse, intitulée « Etude fonctionnelle et structurale d'un transporteur d'ATP/ADP chloroplastique »,

Le 26 septembre à 14h, Rime Kerfah (IBS/NMR) a soutenu sa thèse, intitulée « Développement de stratégies de marquage isotopique des groupements méthyles pour l'étude d'assemblages protéiques de grande taille par RMN »,

Le 29 septembre à 14h, Jules Philippe (IBS/PG) a soutenu sa thèse, intitulée « Pneumococcus Morphogenesis and resistance to beta-lactams »,

Le 28 octobre à 14h, Christophe Moreau (IBS/CHANNELS) soutiendra son HDR intitulée « Etudes structure-fonction de protéines membranaires appartenant aux familles des canaux ioniques, des transporteurs ABC et des récepteurs couplés aux protéines G. »,

