

SOMMAIRE

ZOOMS SUR

La dynamique inédite du transport d'une molécule dans le noyau d'une cellule p. 2

Structure cristallographique de la FNR, régulateur global du métabolisme anaérobie p. 2

Virus H5N1 : Comment la dynamique d'une protéine lui permet de multiplier ses fonctionnalités p. 2

PUBLICATIONS

..... p. 3

NOUVEAUTÉS

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

PRIX & DISTINCTIONS

SOUTENANCES

..... p. 4



© Dominique Madern (IBS)

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 :

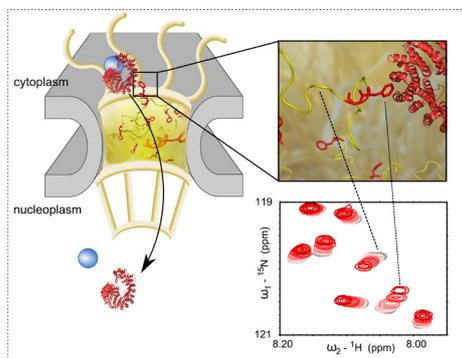
Contributeurs aux zooms de ce numéro :

W. Weissenhorn

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

P. Amarra, M. Blackledge, D. Bourgeois, A. Dessen, J.L. Ferrer, F. Fieschi, B. Franzetti, D. Housset, H. Lortat-Jacob, E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, J.P. Simorre, T. Vernet, M. Vivaudou

M. Blackledge, J. Fontecilla et A. Volbeda

ZOOM SUR...
LA DYNAMIQUE INÉDITE DU TRANSPORT D'UNE MOLÉCULE DANS LE NOYAU D'UNE CELLULE


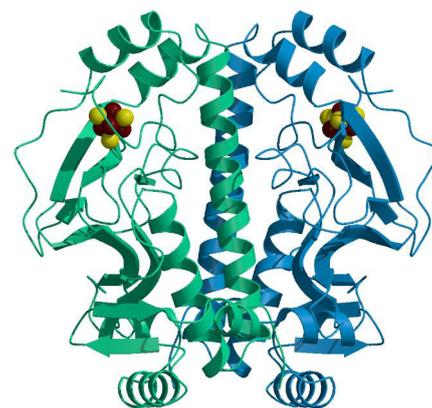
Le mécanisme du transport d'une molécule à l'intérieur du noyau cellulaire, sanctuaire de l'information génétique, a été mis en évidence par une collaboration internationale impliquant des chercheurs du groupe Flexibilité et Dynamique des Protéines par RMN de l'IBS. Les chercheurs ont utilisé la RMN afin d'identifier, à une résolution atomique, les zones et les mécanismes d'interactions des nucléoporines avec les transporteurs. L'équipe a ensuite cherché à identifier, par fluorescence, les dynamiques moléculaires d'interaction (repliement, changement de configurations...) entre les nucléoporines et les transporteurs. Ainsi en combinant des observations *in vitro* et *in vivo*, cette équipe a montré que les nucléoporines, protéines flexibles présentes dans les pores de l'enveloppe du noyau, constituent une barrière sélective grâce à des interactions faibles, mais très rapides et très spécifiques, avec des protéines chargées du transport de molécules.

Plasticity of an Ultrafast Interaction between Nucleoporins and Nuclear Transport Receptors. Milles S, Mercadante D, Aramburu IV, Jensen MR, Banterle N, Koehler C, Tyagi S, Clarke J, Shammas SL, Blackledge M, Gräter F, Lemke EA. *Cell*; 163(3):734-45

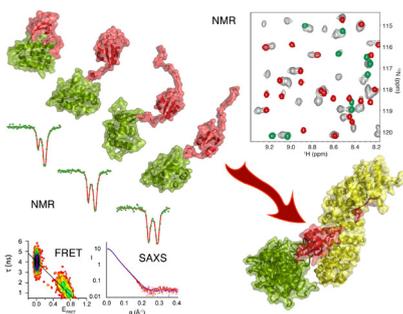
STRUCTURE CRISTALLOGRAPHIQUE DE LA FNR, RÉGULATEUR GLOBAL DU MÉTABOLISME ANAÉROBIE

De nombreux pathogènes bactériens anaérobies facultatifs contrôlent leur virulence, mais aussi leur défense contre le système immunitaire de leur hôte, grâce à des régulateurs de transcriptions protéiques qui contiennent des centres FeS sensibles à l'oxygène. C'est le cas notamment de bactéries responsables de gastroentérites, d'infections urinaires et de la maladie du charbon. Le groupe Métalloprotéines de l'IBS a déterminé la première structure cristalline d'un de ces régulateurs, la FNR (pour Fumarate Nitrate Reduction regulator). Cette protéine est étudiée depuis plus de 20 ans afin de comprendre, comment l'action de l'oxygène affecte l'intégrité des centres FeS et comment cette dégradation régule la fixation de la FNR à l'ADN, et ainsi le contrôle de l'expression génique. L'obtention de cette structure est une étape clé dans la compréhension du fonctionnement de la FNR et permettra la recherche de molécules antibiotiques ciblées contre ce régulateur.

The crystal structure of the global anaerobic transcriptional regulator FNR explains its extremely fine-tuned monomer-dimer equilibrium. A. Volbeda, C. Darnault, O. Renoux, Y. Nicolet, J.C. Fontecilla-Camps. *Science Advances*; Vol. 1, no. 11, e1501086


VIRUS H5N1 : COMMENT LA DYNAMIQUE D'UNE PROTÉINE LUI PERMET DE MULTIPLIER SES FONCTIONNALITÉS

Les chercheurs du groupe Flexibilité et Dynamique des Protéines par RMN de l'IBS, en collaboration avec leurs collègues de l'UVHCI, l'EMBL et l'ILL, ont utilisé la RMN, en combinaison avec la fluorescence (résonance de Förster) et la diffusion aux petits angles pour révéler la présence de grandes réorganisations structurales dans le domaine 627-NLS de la polymérase du virus H5N1 de l'influenza. Ce domaine est capable d'adopter deux conformations très différentes, ajustables en fonction des besoins du virus. Selon la température, cette protéine adopte une conformation « fermée », permettant à la polymérase de fonctionner et aux protéines virales d'être synthétisées, ou une conformation « ouverte », observée ici pour la première fois, lui conférant la capacité d'interagir avec d'autres protéines et de parvenir ainsi à pénétrer dans le noyau des cellules infectées. Le basculement d'une conformation à l'autre, permet ainsi à la polymérase virale d'atteindre le noyau pour fabriquer des virus. Cette étude souligne l'efficacité avec laquelle les virus exploitent la flexibilité conformationnelle de leurs protéines pour étendre leur diversité fonctionnelle.



Large-Scale Conformational Dynamics Control H5N1 Influenza Polymerase PB2 Binding to Importin α . Delaforge E, Milles S, Bouvignies G, Bouvier D, Boivin S, Salvi N, Maurin D, Martel A, Round A, Lemke EA, Ringkjøbing Jensen M, Hart DJ, Blackledge M. *Journal of the American Chemical Society* 2015 Oct 16 [Epub ahead of print].

PUBLICATIONS

Les dernières publications parues depuis septembre 2015 sont les suivantes :

◇ Articles

A novel expression cassette delivers efficient production of exclusively tetrameric human butyrylcholinesterase with improved pharmacokinetics for protection against organophosphate poisoning. Terekhov S, Smirnov I, Bobik T, Shamborant O, Zenkova M, Chernolovskaya E, Gladkikh D, Murashev A, Dyachenko I, Palikov V, Palikova Y, Knorre V, Belogurov A Jr, Ponomarenko N, Blackburn GM, Masson P, Gabibov A. *Biochimie*; 118:51-9

AUC and Small-Angle Scattering for Membrane Proteins. Le Roy A, Wang K, Schaack B, Schuck P, Breyton C, Ebel C. *Methods in Enzymology* 562:257-286.

Biophysical and physiological characterization of ZraP from *Escherichia coli*, the periplasmic accessory protein of the atypical ZraSR two-component system. Petit-härtlein I, Rome K, de Rosny E, Molton F, Duboc C, Gueguen E, Rodrigue A, Covès J. *Biochemical Journal*; ;472(2):205-16

Combining a NHS ester and glutaraldehyde improves crosslinking prior to MALDI MS analysis of intact protein complexes. Boeri Erba E, Klein PA, Signor L. *Journal of Mass Spectrometry*; 50(10):1114-9. doi: 10.1002/jms.3626

Investigating protein conformational energy landscapes and atomic resolution dynamics from NMR dipolar couplings: a review. Salmon L, Blackledge M. *Reports on Progress in Physics*; 78(12):126601

Mapping the conformation of a client protein through the Hsp70 functional cycle. Sekhar A, Rosenzweig R, Bouvignies G, Kay LE. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 112(33):10395-400

Molecular adaptation and salt stress response of *Halobacterium salinarum* cells revealed by neutron spectroscopy. Vauclare P, Marty V, Fabiani E, Martinez N, Jasnin M, Gabel F, Peters J, Zaccai G, Franzetti B. *Extremophiles*; 19(6):1099-107

Molecular Dynamics Simulations of a Powder Model of the Intrinsically Disordered Protein Tau. Fichou Y, Heyden M, Zaccai G, Weik M, Tobias DJ. *Journal of Physical Chemistry B* 119: 12580-12589

Peptide Inhibitor of Complement C1 (PIC1) rapidly inhibits complement activation after intravascular injection in rats. Sharp J.A., Hair P.S., Pallera H.K., Kumar P.S., Mauriello C.T., Nyalwidhe J.O., Phelps C.A., Park D., Thielens N.M., Pascal S.M., Chen W., Duffy D.M., Lattanzio F.A., Cunnion K.J. and Krishna N.K. *PLoS ONE* 10(7): e0132446.

TET peptidases: A family of tetrahedral complexes conserved in prokaryotes. Appolaire A, Colombo M, Basbous H, Gabel F, Girard E, Franzetti B. *Biochimie*; doi: 10.1016/j.biochi.2015.11.001.

The Disordered Region of the HCV Protein NS5A: Conformational Dynamics, SH3 Binding, and Phosphorylation. Z. Solyom, P. Ma, M. Schwarten, M. Bosco, A. Polidori, G. Durand, D. Willbold, B. Brutscher. *Biophysical Journal* 109, 1483-1496.

The emerging role of native mass spectrometry in characterizing the structure and dynamics of macromolecular complexes. Boeri Erba E, Petosa C. *Protein Science*; 24(8):1176-92

The thiostrepton A tryptophan methyltransferase TsrM catalyses a cob(II)alamin-dependent methyl transfer reaction. Benjdia A, Pierre S, Gherasim C, Guillot A, Carmona M, Amara P, Banerjee R, Berteau O. *Nature Communications*; 6:8377. doi: 10.1038/ncomms937

◇ Chapitres de livres

Biomarkers of Exposure to Organophosphorus Poisons: A New Motif for Covalent Binding to Tyrosine in Proteins That Have No Active Site Serine. Masson P. In *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, chapter 64, pp 953-965 (edited by Ramesh C. Gupta).

Catalytic Bioscavengers: The New Generation of Bioscavenger-Based Medical Countermeasures. Masson P. In *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*, chapter 75, pp 1107-1123 (edited by Ramesh C. Gupta).

NMR Methods for the Study of Intrinsically Disordered Proteins Structure, Dynamics, and Interactions: General Overview and Practical Guidelines. B. Brutscher, I. Felli, S. Gil-Caballero, T. Hosek, R. Kümmerle, A. Piai, R. Pierattelli, Z. Solyom. In *Intrinsically disordered proteins studied by NMR spectroscopy*, Book Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol: 870 pp: 49-122 (I.C. Felli & R. Pierattelli Editors)

Ensemble Calculation for Intrinsically Disordered Proteins Using NMR Parameters. Kragelj J, Blackledge M, Jensen MR. In *Intrinsically disordered proteins studied by NMR spectroscopy*, Book Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol : 870 pp:123-47

NOUVEAUTÉS

Accord de collaboration DSV/USC

La DSV et l'University of Southern California (USC) ont signé un Mémoire d'accord. Cette action a été initiée grâce à une collaboration impliquant l'équipe de Carlo Petosa à l'IBS, celle de Jérôme Govin à l'iRTSV et celle du Professeur Charles McKenna à USC. L'objectif général de ce protocole est de faciliter la coopération entre la DSV et l'USC dans les domaines de la chimie et des sciences de la vie (notamment les activités conjointes de formation et de recherche, l'échange d'étudiants, de doctorants et post-doctorants et de chercheurs, la participation conjointe à des demandes de subvention ou l'échange d'échantillons et de matériel de recherche).

Contrat de collaboration avec l'Oréal

Le groupe SAGAG a signé un contrat de collaboration de deux ans avec le groupe l'Oréal.

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

Cours NanoMem, du 07 au 09 Decembre, IBS & ESRF

Ce cours européen est organisé dans le cadre du réseau ITN Nanomem les 7, 8 et 9 décembre, et intitulé : Structural biology of membrane proteins : from expression, to crystallization and serial crystallography.

Ce cours de deux jours et demi, conçu par Eva Pebay-Peyroula, Stephanie Ravaud, Hugues Nury (IBS) et Manfred Burghammer (ESRF), s'adresse en priorité aux étudiants du réseau Nanomem, mais peut accueillir quelques étudiants supplémentaires les jours 1 et 3. La première journée permettra de dresser le panorama des systèmes d'expression utilisés pour produire les protéines membranaires, et de s'intéresser, en partant d'exemples, à leur purification. La seconde journée est dédiée à la cristallographie sérielle utilisant le rayonnement synchrotron et se déroulera sur ID-13. Enfin une matinée est consacrée aux méthodes de stabilisation des protéines membranaires. Des visites de plateformes compléteront le cours.

ATELIER INSERM : approches avancées pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques, Phase I : 01-04 mars 2016 Bordeaux - Phase II : 9-11 mars 2016 Grenoble

L'atelier portera sur les dernières approches multidisciplinaires pour lutter contre la résistance aux antibiotiques des bactéries en limitant leur émergence et la propagation ainsi que la détection et la lutte contre la résistance actuelle de micro-organismes pathogènes les plus répandus. Plus d'informations sur cet atelier, organisé par Thierry Vernet, André Zapun (IBS) et Max Maurin (CHU Grenoble), sont disponibles sur <http://www.ibs.fr/seminaires-et-evenements/congres-et-ateliers/> (inscriptions jusqu'au 11 janvier).

PRIX ET DISTINCTIONS

Le Prix Claude Paoletti 2015 sera remis le 02 décembre à Hugues Nury, membre du groupe Transporteurs Membranaires de l'IBS, pour son travail sur la structure des récepteurs pentamériques aux neurotransmetteurs.

Le Prix Claude Paoletti récompense un jeune chercheur en biologie, toutes disciplines confondues. Il a été créé en mémoire de Claude Paoletti, ancien directeur scientifique du département des sciences de la vie du CNRS, qui a pris de nombreuses initiatives pour soutenir les jeunes chercheurs.



Dimitrios Skoufias (groupe VIC) a été nommé membre de l'*Editorial Advisory Board* du journal *Biochemical Pharmacology*.

SOUTENANCES

- **Lundi 02 Novembre à 14h30, soutenance de thèse de Adrien Pagnier (IBS/METALLO)**, intitulée « Maturation de sites métalliques de protéines par les machineries d'assemblage des centres fer-soufre ISC et Hyd »,
- **Mardi 17 Novembre à 14h15, soutenance de thèse de Nicolas Jean (IBS/ NMR)** intitulée « NMR studies of mechanisms regulating the biosynthesis of the bacterial cell wall »,
- **Lundi 23 Novembre à 14h, soutenance de thèse de Rim Osman (IBS/IRPAS)**, intitulée « Etude de la calréticuline de la cellule en apoptose précoce et son interaction avec C1q et le phagocyte »,
- **Vendredi 27 Novembre à 14h, soutenance de thèse de Yann Huon de Kermadec (IBS/MEMBRANE)**, intitulée « Les nanodisques comme outil pour l'étude de protéines membranaires intégrales »,
- **Jeudi 3 décembre à 14h, soutenance de thèse de Guillaume Mas (IBS/groupe NMR)**, intitulée « Étude structurale et fonctionnelle par RMN d'une chaperonine de 1 MDa en action »,
- **Vendredi 4 décembre à 14h, soutenance de thèse de Elise Delaforge (IBS/groupe FDP)**, intitulée « Dynamique structurale et fonctionnelle du domaine C-terminal de la protéine PB2 du virus de la grippe A ».