

SOMMAIRE

ZOOMS SUR

Une protéine prise en flagrant délit
d'évolution p. 2

La cristallographie sérielle de la protéine
fluorescente commutable IrisFP p. 2

Les glyoxylate/hydroxypyruvate
réductases p. 2

PUBLICATIONS

NOUVEAUTÉS
..... p. 3

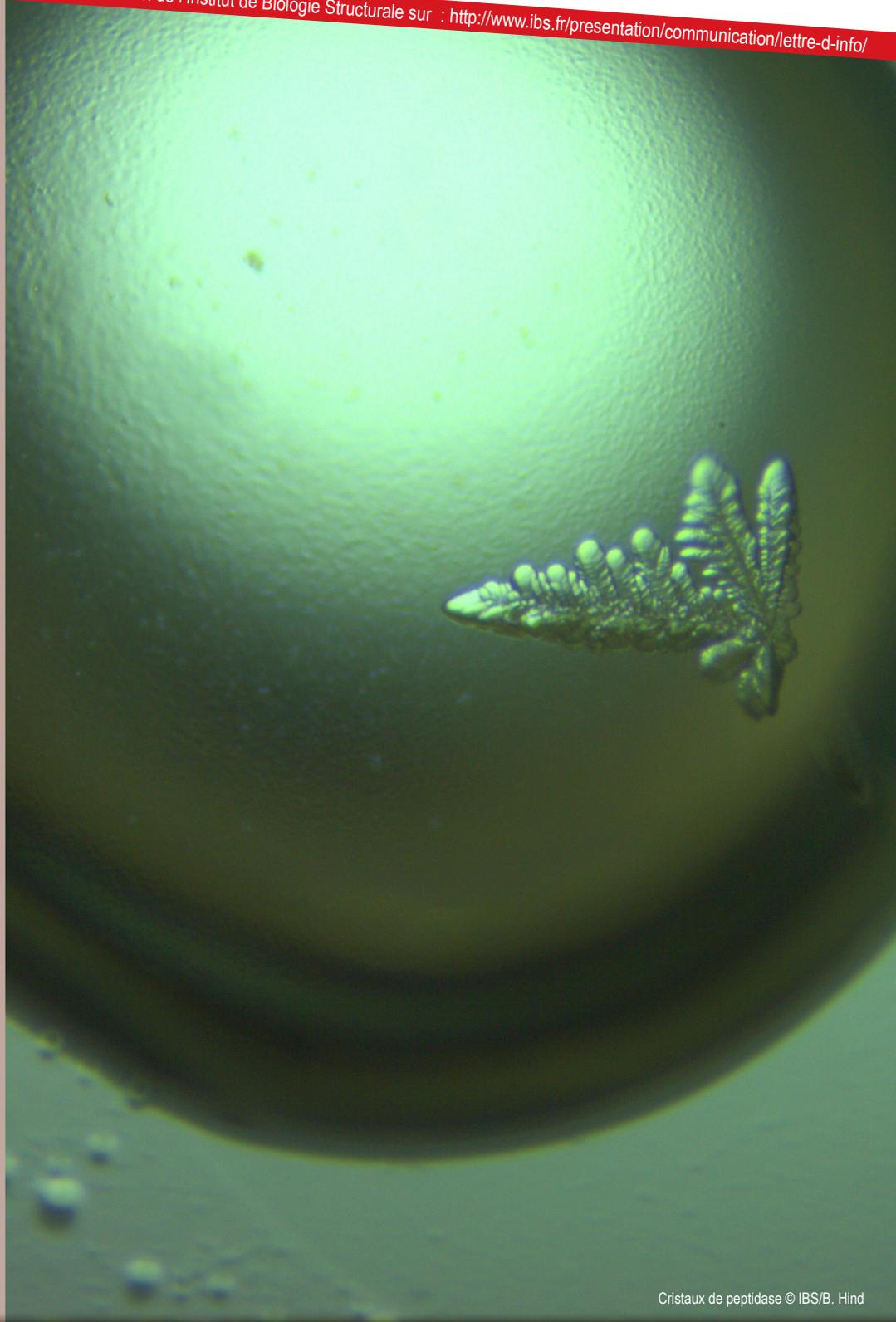
NOUVEAUTÉS

EVENEMENTS
..... p. 4

EVENEMENTS

PRIX & DISTINCTIONS

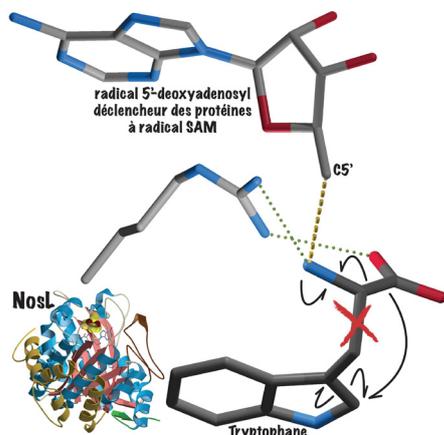
SOUTENANCES
..... p. 5



Cristaux de peptidase © IBS/B. Hind

ZOOM SUR...

UNE PROTÉINE PRISE EN FLAGRANT DÉLIT D'ÉVOLUTION



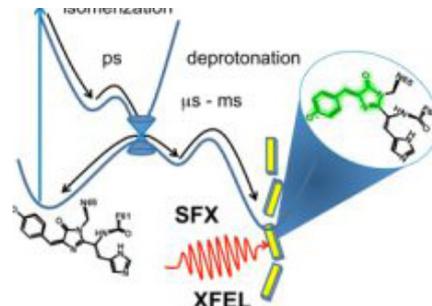
Des chercheurs du groupe Métalloprotéines de l'IBS, en collaboration avec un groupe de l'INAC, ont découvert une nouvelle propriété de la protéine NosL, qui appartient à la famille des protéines dites 'à radical SAM' (qui utilisent la chimie radicalaire pour effectuer des réactions chimiques difficiles qui, souvent, restent des défis pour les chimistes). Ces protéines sont notamment retrouvées aux étapes clés de synthèse de la plupart des cofacteurs et vitamines mais elles sont aussi nombreuses à être impliquées, et c'est le cas de la protéine NosL, dans la synthèse d'antibiotiques. En capturant et caractérisant un intermédiaire de la réaction de la protéine NosL, les chercheurs ont observé que cette dernière pouvait briser une liaison chimique différente d'une liaison carbone carbone (C-C) pour laquelle elle était initialement optimisée. Ainsi, NosL est un exemple frappant de l'évolution d'une enzyme pour s'adapter à une nouvelle fonction en dépit de contraintes structurales héritées. Notamment, les équipes ont démontré qu'un regain de flexibilité de l'enzyme module très finement la liaison qui sera coupée. Cependant, l'activité ancestrale existe toujours et elle est en compétition avec la nouvelle fonction physiologique de la protéine. Cette flexibilité suggère que les enzymes à radical SAM pourraient être modifiées pour une utilisation contrôlée en biologie de synthèse.

Fine-tuning of a radical-based reaction by radical S-adenosyl-L-methionine tryptophan lyase. Sicoli G, Muesca JM, Zeppieri L, Amara P, Martin L, Barra AL, Fontecilla-Camps JC, Gambarelli S, Nicolet Y. *Science*; 351(6279):1320-3.

LA CRISTALLOGRAPHIE SÉRIELLE DE LA PROTÉINE FLUORESCENTE COMMUTABLE IRISFP

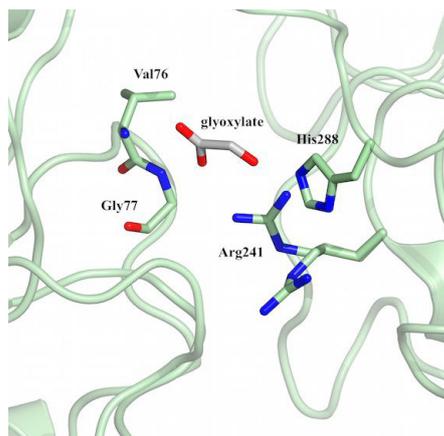
La cristallographie sérielle à l'échelle de la femtoseconde (SFX) est une nouvelle variante de la cristallographie qui exploite les impulsions très intenses produites par les lasers à électrons libres (XFEL) pour collecter des données de diffraction à partir de multiples micro ou nano cristaux. La nature ultra-courte de ces impulsions permet par ailleurs de caractériser la dynamique structurale avec une résolution de 100 femtosecondes. Une telle résolution est nécessaire pour comprendre certains événements complexes de la photochimie des protéines fluorescentes, par exemple comment s'opère la transition entre les états allumé et éteint des protéines photo-commutables. Ces protéines sont d'une importance majeure pour la microscopie de super-résolution.

Dans cette étude, le groupe DYNAMOP de l'IBS et ses collaborateurs de SACLA (Japon), du Max-Planck à Heidelberg, des Universités de Lille et Rennes et de l'ESRF, offrent une preuve de principe pour la conduite de ce type d'étude, en prenant comme protéine modèle la protéine fluorescente commutable IrisFP, développée à l'IBS. Grâce à la spectroscopie d'absorption ultrarapide, des états intermédiaires de photo-commutation ont été caractérisés de la picoseconde à milliseconde, qui suggèrent un processus séquentiel d'isomérisation et de transfert d'un proton. La structure SFX d'IrisFP, résolue à partir d'une quantité minimale d'échantillons (7µl de protéine cristallisée), montre un chromophore parfaitement défini, offrant le point de départ pour des expériences temps-résolu.



Serial Femtosecond Crystallography and Ultrafast Absorption Spectroscopy of the Photoswitchable Fluorescent Protein IrisFP. Colletier JP, Sliwa M, Gallat FX, Sugahara M, Guillon V, Schiro G, Coquelle N, Woodhouse J, Roux L, Gotthard G, Royant A, Martinez Uriarte L, Ruckebusch C, Joti Y, Byrdin M, Mizohata E, Nango E, Tanaka T, Tono K, Yabashi M, Adam V, Cammarata M, Schlichting I, Bourgeois D and Weik M. *Journal of Physical Chemistry Letters*;7(5):882-7..

LES GLYOXYLATE/HYDROXYPYRUVATE RÉDUCTASES RÉVÈLENT LEUR MÉCANISME DE DISCRIMINATION DES SUBSTRATS



Le glyoxylate est une molécule très réactive synthétisée dans la majorité des organismes. Cette molécule est considérée comme un intermédiaire toxique. Elle est donc métabolisée par une enzyme, la glyoxylate/hydroxypyruvate réductase (GRHPR). Chez l'homme, des mutations mineures du gène codant pour la GRHPR conduit à une pathologie, l'hyperoxalurie de type 2 (accumulation d'oxalate de calcium). La GRHPR catalyse la réduction du glyoxylate en glycolate, mais cette enzyme est aussi capable de convertir l'hydroxypyruvate en D-glycerate. Il s'agit donc d'une enzyme capable de reconnaître deux substrats mais elle est aussi capable d'utiliser aussi bien le NADH que le NADPH en tant que donneur d'électrons (afin d'effectuer la réaction de conversion). La structure de la GRHPR humaine est connue et a été obtenue en présence de l'hydroxypyruvate. En s'intéressant aux GRHPR issues d'archées hyperthermophiles, notre étude a, en particulier, permis d'obtenir la première structure d'une GRHPR en présence de glyoxylate, mettant en lumière les déterminants de la discrimination entre les deux substrats.

New insights into the mechanism of substrates trafficking in Glyoxylate/Hydroxypyruvate reductases. Lassalle L, Engilberge S, Madern D, Vauclare P, Franzetti B, Girard E. *Scientific Reports*; 6:20629.

PUBLICATIONS

Les dernières publications parues depuis février 2016 sont les suivantes :

Asymmetric Preorganization of Inverted Pair Residues in the Sodium-Calcium Exchanger. Giladi M, Almagor L, van Dijk L, Hiller R, Man P, Forest E, Khananshvili D. *Scientific Reports*; 6:20753.

Data publication with the structural biology data grid supports live analysis. Meyer PA, Socias S, Key J, Ransey E, Tjon EC, Buschiazzi A, Lei M, Botka C, Withrow J, Neau D, Rajashankar K, Anderson KS, Baxter RH, Blacklow SC, Boggon TJ, Bonvin AM, Borek D, Brett TJ, Caflich A, Chang CI, Chazin WJ, Corbett KD, Cosgrove MS, Crosson S, Dhe-Paganon S, Di Cera E, Drennan CL, Eck MJ, Eichman BF, Fan QR, Ferré-D'Amaré AR, Christopher Fromme J, Garcia KC, Gaudet R, Gong P, Harrison SC, Heldwein EE, Jia Z, Keenan RJ, Kruse AC, Kvangsakul M, McLellan JS, Modis Y, Nam Y, Otwinowski Z, Pai EF, Pereira PJ, Petosa C, Raman CS, Rapoport TA, Roll-Mecak A, Rosen MK, Rudenko G, Schlessinger J, Schwartz TU, Shamoo Y, Sondermann H, Tao YJ, Tolia NH, Tsodikov OV, Westover KD, Wu H, Foster I, Fraser JS, Maia FR, Gonen T, Kirchhausen T, Diederichs K, Crosas M, Sliz P. *Nature Communications* 7:10882.

Domain organization of vaccinia virus helicase-primase D5. Hutin S, Ling WL, Round A, Effantin G, Reich S, Iseni F, Tarbouriech N, Schoehn G, Burmeister WP. *Journal of Virology*; 2016 Feb 24. pii: JVI.00044-16. [Epub ahead of print]

Online data analysis at the ESRF bioSAXS beamline, BM29. Brennich ME, Kieffer J, Bonamis G, De Maria Antolinos A, Hutin S, Pernot P and Round A. *Journal of Applied Crystallography*; 49, 203-212.

Quaternary Structure of Fur Proteins, a New Subfamily of Tetrameric Proteins. Perard J, Coves J, Castellan M, Solard C, Savard M, Miras R, Galop S, Signor L, Crouzy S, Michaud-Soret I, de Rosny E. *Biochemistry*; 55(10):1503-15.

Remodeling of the conformational ensemble of the repeat domain of tau by an aggregation enhancer. Akoury E, Mukrasch MD, Biernat J, Tepper K, Ozenne V, Mandelkow E, Blackledge M, Zweckstetter M. *Protein Science* 2016 Mar 3. doi: 10.1002/pro.2911. [Epub ahead of print]

Solution Behavior of Amphiphilic Glycodendrimers with a Rod-Like Core. Ordanini S, Zanchetta G, Porkolab V, Ebel C, Fieschi F, Guzzetti I, Potenza D, Palmioli A, Podlipnik Č, Meroni D, Bernardi A. *Macromolar Biosciences* 2016 Feb 22. doi: 10.1002/mabi.201500452. [Epub ahead of print]

Structural and Functional Characterization of a Single-Chain Form of the Recognition Domain of Complement Protein C1q. Moreau C, Bally I, Chouquet A, Bottazzi B, Ghebrehiwet B, Gaboriaud C, Thielens N. *Frontiers in Immunology*; 7:79.

Studying dynamics by magic-angle spinning solid-state NMR spectroscopy: Principles and applications to biomolecules. Schanda, P and Ernst M. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; 96, 1-46.

TET peptidases: A family of tetrahedral complexes conserved in prokaryotes. Appolaire A, Colombo M, Basbous H, Gabel F, Girard E, Franzetti B. *Biochimie*; 122:188-96.

Tuned by metals: the TET peptidase activity is controlled by 3 metal binding sites. Colombo M, Girard E, Franzetti B. *Scientific Reports*; 6:20876.

Xanthan exopolysaccharide: Cu²⁺ complexes affected from the pH-dependent conformational state; implications for environmentally relevant biopolymers. Causse B, Spadini L, Sarret G, Faure A, Travelet C, Madern D, Delolme C. *Environmental Science and Technology* 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]

NOUVEAUTÉS

- **La start-up NMR-Bio est lancée**

Créée le 08 Janvier 2016, la start-up NMR-Bio, dirigée par Rime Kerfah, est hébergée dans les locaux de l'IBS. Cette structure s'appuie sur une équipe dont les expertises sont complémentaires et qui se compose de deux conseillers scientifiques, Olivier Hamelin (UGA/BIG) et Jérôme Boisbouvier (CNRS/IBS) et d'une responsable R&D-marquage isotopique, Elodie Crublet, qui a rejoint NMR-Bio en mars.

Issue du savoir-faire de l'IBS et de BIG (ex iRTSV) sur le marquage isotopique et la protonation spécifique des protéines deutérées, la société NMR-Bio repose sur une technologie de rupture qui permet de repousser les frontières de la RMN pour étudier, à l'échelle atomique, des assemblages de protéines de haut poids moléculaire. Dans ce cadre, elle distribue d'une part, des précurseurs permettant de marquer spécifiquement des protéines et propose d'autre part, un service de protéines à façon/analyses de données RMN pour des partenaires

industriels. Fidèle au milieu dont elle est issue, elle revendique, de plus, une forte implication dans le domaine de la R&D pour continuer à développer des techniques de marquage innovantes et promouvoir les travaux de recherche fondamentale menés aussi bien par le groupe de RMN de l'IBS que le LCBM de BIG.

La relation IBS-BIG/NMR-Bio est conçue de manière à être parfaitement symbiotique. En effet, la volonté de NMR-Bio est incontestablement de promouvoir les travaux de recherche fondamentale menés en collaboration avec l'IBS et BIG. Son activité, bénéficiera d'une part de l'expertise des plateformes de l'IBS et des chercheurs impliqués dans le développement de la spectroscopie RMN et de méthodes de marquage isotopique avancé, et apportera, en retour, des financements d'origine industrielle pour financer les travaux de recherche des collaborateurs académiques et participera à la pérennisation du fonctionnement de la plateforme RMN haut champ de l'IBS.

• **Renouvellement du Laboratoire international associé Backwall**

Le LIA BACWAL dirigé par Andrea Dessen a été renouvelé pour 3 ans (jusqu'en 2018). Initié en 2012 pour créer une antenne de l'équipe PATBAC au Laboratório Nacional de Biotecnologia (LNBio) à Campinas, Brésil, ce nouveau laboratoire est soutenu financièrement par la Fondation brésilienne FAPESP, dans le cadre du programme 'São Paulo Excellence Chairs (SPEC)'. Le projet du LIA BACWALL a pour but principal la compréhension de mécanismes de formation de la paroi bactérienne ainsi que la découverte/le développement de nouveaux antibiotiques potentiels, capables de bloquer ou contrôler ces processus. Pour arriver à ce but, les chercheurs du LIA criblent des bibliothèques d'extraits et de molécules pures de la biodiversité brésilienne, uniques au LNBio. Par conséquent, la recherche développée dans le cadre de ce LIA peut être considérée comme étant fondamentale à la base, mais avec des applications possibles pour le développement de nouveaux agents anti-infectieux.

EVENEMENTS

◆ **CONSEIL SCIENTIFIQUE DU PSB**

Les 05 et 06 avril a eu lieu la visite du Conseil Scientifique du PSB, composé de Anthony Watts (Université d'Oxford, chair du comité), Jean Cavarelli (IGBMC, Illkirch), Titia Sixma (NKI Amsterdam), Helen Saibil (Birkbeck College, U. Londres), Vladimir Sklenar (Masaryk University Brno), Michael Sattler (Technische Universität München), Gunter Schneider (Karolinska Institute, Stockholm), Henning Stahlberg (Université de Bâle). Ce comité a évalué le PSB et ses plateformes pendant une journée et demi de présentations et de visites aux instituts.

◆ **RENCONTRES SCIENTIFIQUES**

RENCONTRE DU GROUPE RÉGIONAL DE RECHERCHE EN MICROBIOLOGIE DES INTERACTIONS, 24 MARS 2016, IBS

Une soixantaine de personnes ont assisté à la rencontre du groupe G-RREMI (Groupe Régional de Recherche En Microbiologie des Interactions, <http://g-rremi.univ-lyon1.fr/>) le 24 mars à l'IBS. La première partie de la rencontre avait pour thème 'Les apports des techniques de microscopie à l'étude des interactions procaryotes-eucaryotes'; la seconde partie était ouverte à tous les champs disciplinaires couverts par notre groupe. Les conférenciers invités étaient Irina Gutsche (groupe 'Methods and Electron Microscopy', IBS, Grenoble) et Philippe Normand (groupe 'Symbiose actinorhizienne', Ecologie Microbienne, Villeurbanne). Des communications orales de 20 minutes et une session poster pendant le temps du repas étaient également au programme.

ATELIER LES HOUCHES-TSRC SUR LA DYNAMIQUE DES PROTÉINES, 03-08 AVRIL 2016, LES HOUCHES

Cet atelier est un forum pour la présentation, l'enseignement et la discussion des résultats issus des approches expérimentales et théoriques pour étudier la dynamique des protéines (spectroscopie optique, spectroscopie RMN, cristallographie aux rayons X, méthodes XFEL, microscopie électronique, AFM, méthodes de diffusion, etc).

Le programme comporte une trentaine de présentations orales incluant une introduction pédagogique à la méthodologie employée, suivie par les applications issues du propre travail des conférenciers. Chaque présentation de 30 minutes est suivie de 15 minutes de discussion. En plus des 30 conférenciers invités, une session posters pour 30 étudiants / participants postdoctoraux est prévue (sur la base premier inscrit, premier servi). Cet atelier est organisé par Paul Schanda and Martin Weik (IBS, Grenoble), Arwen Pearson (CFEL, Hamburg), Douglas Tobias (UC Irvine). Pour plus d'informations, voir <https://www.sites.google.com/site/houches2016/>.

7EME CONFÉRENCE AFM BIOMED, 11-15 AVRIL 2016, PORTO

Cette conférence est dédiée aux sciences de la vie et aux applications de nanomédecine et étudie comment la microscopie à force atomique peut résoudre des problèmes biologiques et apporter des solutions innovantes en matière de santé. Elle s'adresse aux biologistes, biophysiciens et scientifiques ayant un intérêt dans les cellules, les interactions cellulaires, la reconnaissance de molécule unique, l'affinité, les études fonctionnelles. Cette conférence consiste en une quarantaine d'interventions orales et deux sessions posters. Jean-Luc Pellequer (IBS/MEM) est le co-créateur de cette conférence et l'un des organisateurs permanents. Infos et inscription sur <http://www.afmbiomed.org/>

ECOLE NATIONALE RÉNAFOBIS, DU 20 AU 27 MAI 2016, OLÉRON

RéNaFoBIS (Réseau National de Formation en Biologie Structurale Intégrative) organise sa troisième école nationale sur l'île d'Oléron. L'objectif de cette école est de proposer une formation théorique et appliquée aux différentes méthodes et techniques utilisées pour répondre à des questions biologiques (diffraction et diffusion des rayons X, RMN biologique, cryo-microscopie, techniques d'imagerie cellulaire et moléculaire, méthodes biophysiques d'étude et de caractérisation des interactions macromoléculaires). Il s'agira ici d'expliquer à un public essentiellement constitué de doctorant(e)s ou de jeunes chercheurs/euses, les apports et les limites de chaque méthode et de montrer leur complémentarité et les développements à venir. D. Housset du groupe IRPAS de l'IBS en est co-organisateur. Pour plus d'informations et inscription : <https://www.renafobis.fr/ecoles-thematiques/ecole-doleron/ecole-renafobis-oleron-2016>.

ATELIER PRATIQUE EMBO SUR LA CARACTÉRISATION STRUCTURALE DES COMPLEXES MACROMOLÉCULAIRES, 21 AU 27 MAI 2016, CAMPUS EPN

Cet atelier est co-organisé par M. Marcia (EMBL), T. Forsyth (ILL), M. Soler-López (ESRF), D. DeSanctis (ESRF), D. Hart (IBS) et C. Petosa (IBS). Les conférences seront ouvertes à tous les membres du PSB. Pour plus d'infos: <http://events.embo.org/16-characterization/>.

GDR ARCHÉES 2016, 25-27 MAI, IBS

Les systèmes moléculaires issus des archées se révèlent d'excellents modèles pour déterminer les structures et le mode d'action de machineries cytosoliques et membranaires complexes présentes dans les cellules eucaryotes. Par ailleurs, l'étude des mécanismes moléculaires responsables du succès des archées dans des milieux «hostiles» nous renseignent sur les limites du vivant et sur sa capacité d'expansion dans l'univers. Enfin dans un contexte de crise écologique, alimentaire et énergétique, les génomes et les cellules d'archées représentent un gisement important pour la recherche de nouveaux biocatalyseurs. L'ensemble de ces thèmes sera abordé au cours du troisième colloque du GDR 3635 «Archaea», qui comportera également une conférence grand public. L'inscription à ce colloque, organisé par le groupe ELMA de l'IBS, est gratuite. Contactez-vous dès à présent sur <http://gdrarchees2016.sciencesconf.org> pour vous inscrire et déposer une demande pour un poster ou une présentation orale.

ATELIER «APPROCHES STRUCTURALES EN GLYCOSCIENCES», 28-30 JUIN 2016, IBS

La glycoscience est un domaine en expansion rapide intéressant de nombreux domaines comme la chimie, la biologie et la médecine. Cet atelier donnera aux jeunes chercheurs un aperçu intégratif / multidisciplinaire des différentes approches qui peuvent être utilisées pour caractériser les structures tridimensionnelles et les propriétés dynamiques des glycanes, glycoconjugués ou des protéines / complexes glycoconjugués, éléments structurels clés dans la cellule et dans les événements de signalisation à sa surface. L'inscription à cet atelier, organisé par le groupe M&P de l'IBS et le CERMAV. Date limite d'inscription : 29 avril 2016. Contact et informations : gwendoline.vallez@ujf-grenoble.fr

PRIX ET DISTINCTIONS

Hugues Lortat-Jacob a été nommé Directeur Adjoint Scientifique de l'INSB du CNRS le 1er janvier 2016. Il a en charge les activités liées à la biochimie, la biologie moléculaire et la biologie structurale et, en particulier, le suivi des unités relevant de la section 20 (à l'exception de l'IBS).

SOUTENANCES

- **Le 14 avril à 14h, soutenance de thèse de Ibrahim ZIAD** (IBS/Groupe ELMA), intitulée «Etude de la structure et du mécanisme d'action du complexe unfoldase PAN, un activateur du protéasome 20S».
- **Le 18 avril à 14h, soutenance de thèse de Maxime Jacq** (IBS/Groupe Pneumocoque), intitulée «Etude de la morphogénèse et de la division chez *Streptococcus pneumoniae*».
- **Le 28 avril à 14h, soutenance de thèse de Jaroslav VORAC** (IBS/Groupe Pneumocoque), intitulée «Functioning mechanism of an ABC transporter from *Streptococcus pneumoniae* involved in the resistance towards antimicrobial peptides».
- **Le 18 mai à 14h, soutenance de thèse de Roman ROHAC** (IBS/Groupe Métalloprotéines), intitulée «Étude structurale et fonctionnelle de la protéine à radical SAM HydE».