

## EDITO

Les développements récents en microscopie électronique, notamment les caméras à détection directe d'électrons et de nouvelles méthodes d'analyse d'images sont entrain de révolutionner la biologie structurale. Aujourd'hui une résolution de 3 Å peut déjà être atteinte avec l'équipement installé à l'IBS.

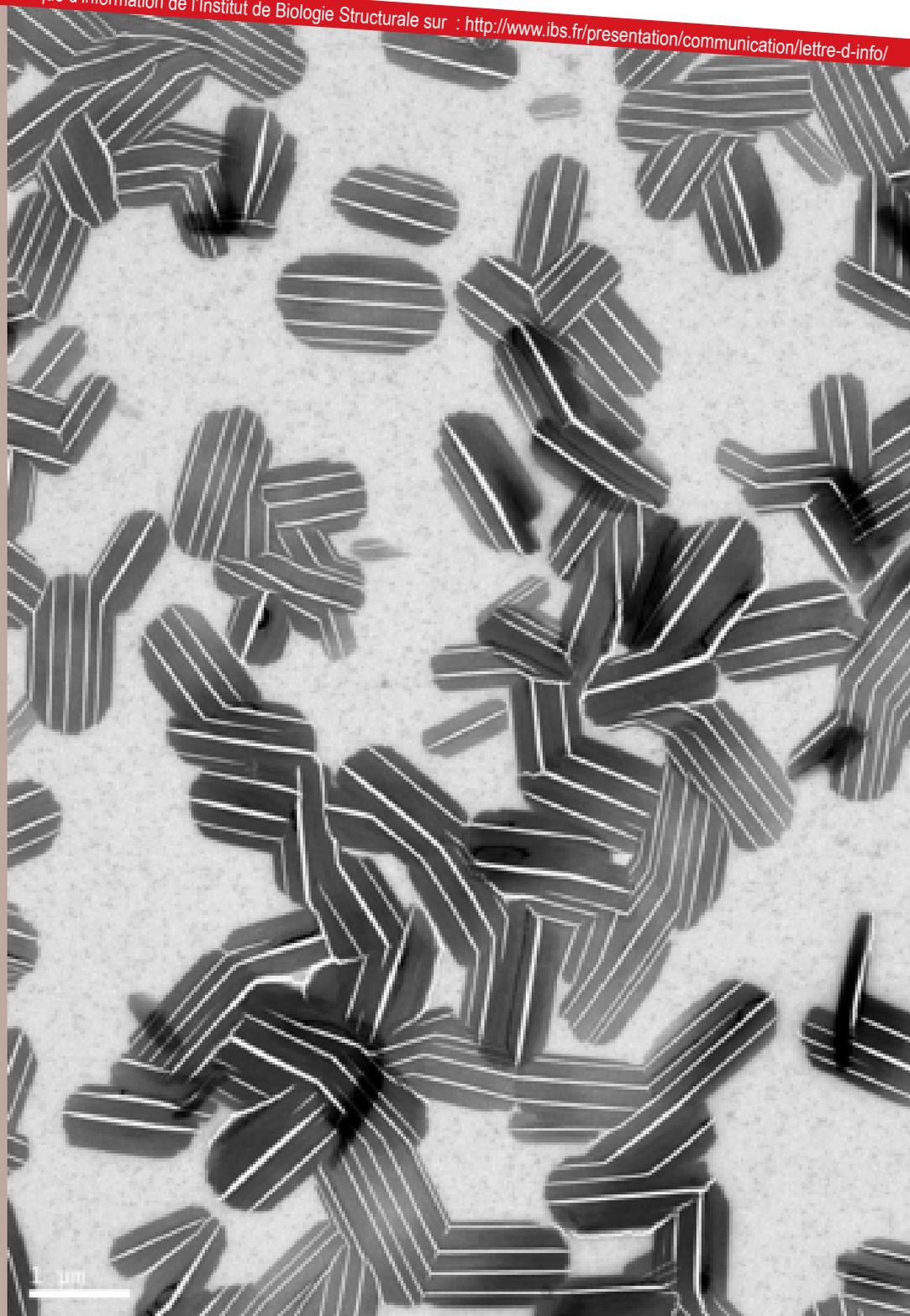
En 2017, les équipements actuels seront complétés par l'installation à l'ESRF d'un microscope électronique haute résolution de dernière génération : le Titan Krios2. Ce microscope de la société FEI sera équipé de phase plate (pour augmenter le contraste dans les images sans perdre de l'information) et d'un filtre d'énergie couplé à une caméra à détection directe d'électrons de type K2 summit (Gatan). Ces deux dernières options permettront, dans le contexte d'une colonne électronique ultra stable, non seulement d'obtenir des reconstructions tridimensionnelles de particules isolées à résolution atomique (2-3 Å) mais également de faire des expériences de tomographie.

Cette nouvelle plateforme de microscopie électronique à l'ESRF sera exploitée selon un mode identique aux lignes de lumière avec accueil d'utilisateurs européens et une équipe de support composée par des experts de l'ESRF, de l'IBS et de l'EMBL. La plateforme de microscopie électronique de l'IBS/ISBG est parfaitement complémentaire du microscope de l'ESRF et reste dans une position idéale non seulement pour optimiser la préparation des échantillons avant de collecter des données sur le Krios mais également pour obtenir directement des données à résolution quasi-atomique à l'aide du Polara. Nous vous encourageons à participer à cette révolution passionnante en biologie structurale avec vos projets de recherche innovants.

Guy Schoehn et Winfried Weissenhorn

## SOMMAIRE

ZOOMS SCIENTIFIQUES.....	p. 2
PUBLICATIONS.....	p. 3
RENCONTRES SCIENTIFIQUES.....	p. 4-5
NOUVEAUTES.....	p. 5
PRIX & DISTINCTIONS.....	p. 5
SOUTENANCES.....	p. 5



Artéfact visualisé lors d'une observation par coloration négative

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](http://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. Ringjobing-Jensen, J.P. Simorre

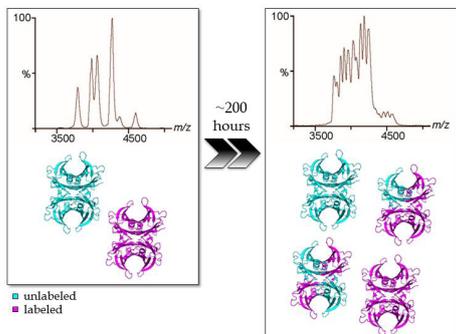
P. Amarra, M. Blackledge, D. Bourgeois, A. Dessen, J.L. Ferrer,  
F. Fieschi, B. Franzetti, D. Housset, M. Jamin, H. Lortat-Jacob,  
E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, P. Pognard, J.P. Simorre,  
T. Vernet, M. Vivaudou

E. Boeri-Erba, G. Effantin, J.P. Simorre

## ZOOM SUR...

**CINÉTIQUE DE L'ASSEMBLÉE DE LA TRANSTHYRÉTINE SURVEILLÉE PAR SPECTROMÉTRIE DE MASSE NATIVE**

La protéine homotetramérique Transthyréline (TTR), responsable du transport de thyroxine et du retinol, est impliquée dans l'amylose, une maladie qui se caractérise par la présence de dépôts d'agrégats moléculaires insolubles dans les tissus. L'aggrégation du type sauvage (WT) de la protéine TTR déclenche une amylose systémique sénile affectant principalement le cœur et provoquant une polyneuropathie et/ou une cardiomyopathie amyloïde familiale. Au fil des années, de nombreuses techniques ont été employées pour étudier cette protéine et son repliement, et il existe plus de 200 structures de la TTR. Malheureusement, aucune de ces données n'explique en détail le mécanisme de la formation de fibrilles amyloïdes.



Les scientifiques du groupe VIC, en collaboration avec l'ILL, l'ESRF et Wolfson Institute for Biomedical Research (London, UK), ont utilisé la spectrométrie de masse, la fluorescence avec thioflavine T et la cristallographie pour étudier l'effet de la deutération sur TTR WT. Ils ont montré que, bien que les structures de TTR obtenues aux rayons X sur la protéine non marquée et marquée au deutérium sont pour l'essentiel identiques, la cinétique d'échange de sous-unités et la formation d'amyloïde sont accélérées pour la protéine deutérée. Ces observations sont importantes non seulement pour l'interprétation des études cinétiques impliquant la deutération, mais aussi pour découvrir le mécanisme de l'amylose. Sans aucun doute, les détails de structure de solvant et l'état de protonation des acides aminés seraient cruciaux pour une meilleure compréhension de l'amylose. Des études cristallographiques aux neutrons de mutations pathologiques de TTR sont actuellement en cours.

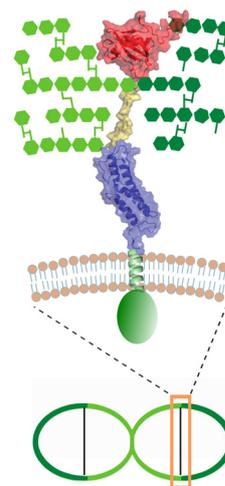
**Impact of Deuteration on Assembly Kinetics of Transthyretin Monitored by Native Mass Spectrometry and Implications for Amyloidosis.** Yee AW, Moulin M, Breteau N, Haertlein M, Mitchell EP, Cooper JB, Boeri Erba E\*, Forsyth VT\* (\*Corresponding authors). *Angew Chem Int Ed Engl*;55(32):9292-6.

**DÉCRYPTAGE D'UN SYSTÈME DE GUIDAGE CELLULAIRE POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS À PNEUMOCOQUE**

La plupart des bactéries se divisent par fission binaire afin de donner naissance à deux cellules filles identiques. Pour cela, la machinerie de division cellulaire doit être positionnée très précisément au centre de la cellule mère. Récemment, un processus inédit de régulation dans lequel la localisation de la machinerie de division est attirée au centre de la cellule par la protéine membranaire MapZ a été décrit chez *Streptococcus pneumoniae*. MapZ joue donc le rôle d'une balise moléculaire qui identifie de manière permanente le centre de la cellule.

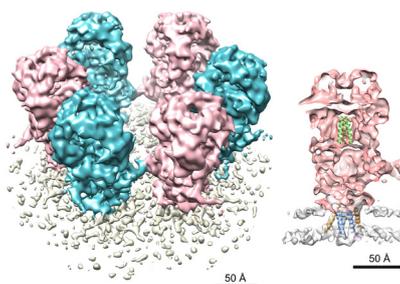
La caractérisation structurale du domaine extracellulaire de MapZ par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) a permis de démontrer l'existence de deux sous-domaines structurés et séparés par un lien flexible. Par des approches de microscopie optique in bacterio et de biochimie des protéines, il a ensuite été démontré que l'un des deux sous-domaines servait de piédestal au second sous-domaine pour que ce dernier puisse être correctement positionné grâce au linker flexible et ainsi interagir avec le peptidoglycane. Une analyse plus précise du second sous-domaine a permis de caractériser une signature conservée et comprenant les acides aminés indispensables à l'interaction avec le peptidoglycane.

Ce travail, réalisé par les chercheurs de l'Unité Microbiologie Moléculaire et Biochimie Structurale à Lyon et du groupe de NMR de l'Institut de Biologie Structurale, a permis de décrypter au niveau structural et cellulaire les rouages moléculaires du déplacement et positionnement de MapZ au centre de la cellule et laisse entrevoir le développement futur de nouveaux types d'antibiotique pour lutter contre les infections bactériennes par les streptocoques.



**Structure-function analysis of the extracellular domain of the pneumococcal cell division site positioning protein MapZ.** Manuse S, Jean NL, Guinot M, Lavergne JP, Laguri C, Bougault CM, VanNieuwenhze MS, Grangeasse C, Simorre JP. *Nature Communication*; 7:12071.

**Cell division of *Streptococcus pneumoniae*: think positive!** Garcia PS, Simorre JP, Brochier-Armanet C, Grangeasse C. *Current Opinion in Microbiology* 3;34:18-23. doi: 10.1016/j.mib.2016.07.014.

**CARACTÉRISATION DU VIRUS SPUMEUX HUMAIN PAR MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE**


Les virus Foamy ou spumeux appartiennent à la famille des rétrovirus qui comprend notamment le virus du SIDA. Ils établissent des infections persistantes dans de nombreuses espèces animales (primates, dont l'homme, bovidés, chats, hamsters, et otaries) mais ne n'engendrent pas de symptômes. De ce fait, ils sont considérés comme de potentiels vecteurs en thérapie génique. De manière à mieux comprendre leur structure, les scientifiques des groupes EBIV et MEM ont caractérisé le virus spumeux humain ou Prototype Foamy Virus (PFV) par cryo-microscopie et cryo-tomographie électronique à l'aide du microscope électronique Polara de l'IBS et de sa caméra à détection directe d'électrons. La forme mature et infectieuse (bien que fixée au glutaraldéhyde dans notre cas) du PFV est de structure complexe et contient une nucléocapside en son centre ainsi qu'un réseau dense de glycoprotéines insérées dans la membrane virale. Ces dernières forment des trimères qui peuvent s'organiser en réseaux hexagonaux. La structure 3D de la glycoprotéine obtenue à 9 Å de résolution dans son contexte

virale a permis la mise en évidence d'une partie s'arrangeant en superhélice (typique des protéines de fusion des rétrovirus de classe I) ainsi que de six hélices trans membranaires, une caractéristique propre aux virus spumeux. Ces résultats permettent des avancées dans la compréhension du cycle de vie de PFV qui aideront au développement de ce dernier comme vecteur en thérapie génique.

**Cryo-electron Microscopy Structure of the Native Prototype Foamy Virus Glycoprotein and Virus Architecture.** Effantin G, Estrozi LF, Aschman N, Renesto P, Stanke N, Lindemann D, Schoehn G, Weissenhorn W. *PLoS Pathogens*;12(7):e1005721

**PUBLICATIONS**

 ◇ **Articles**

**A decahaem cytochrome as an electron conduit in protein-enzyme redox processes.** Lee CY, Reuillard B, Sokol KP, Laftoglou T, Lockwood CW, Rowe SF, Hwang ET, Fontecilla-Camps JC, Jeuken LJ, Butt JN, Reisner E. *Chemical Communications (Camb)*; 31;52(46):7390-3

**A simple acoustofluidic chip for microscale manipulation using evanescent Scholte waves.** Aubert V, Wunenburger R, Valier-Brasier T, Rabaud D, Kleman JP, Poulain C. *Lab on a Chip*, 16 :2532-2539.

**Crystal Structures of Quinolate Synthase in Complex with a Substrate Analog, the Condensation Intermediate and Substrate-derived Product.** Volbeda A, Darnault C, Renoux O, Reichmann D, Amara P, Ollagnier de Choudens S, Fontecilla-Camps JC. *Journal of the American Chemical Society*;138(36):11802-9

**Fe4S4-quinolate synthase (NadA).** Mickaël V Cherrier, Sandrine Ollagnier de Choudens and Juan C Fontecilla-Camps. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry 2016* DOI: 10.1002/9781119951438.eibc2442

**First MPER-Specific Anti-HIV1 Broadly Neutralizing Monoclonal IgA1 Presenting Short CDRH3 and Low Somatic Mutations.** Benjelloun F, Oruc Z, Thielens N, Verrier B, Champier G, Vincent N, Rochereau N, Girard A, Jospin F, Chanut, B, Genin C, Cogne M, Paul S. *Journal of Immunology*, 2016, 197, 1979-1988.

**Fusion to a homo-oligomeric scaffold allows cryo-EM analysis of a small protein.** Coscia F, Estrozi LF, Hans F, Malet H, Noirclerc-Savoye M, Schoehn G, Petosa C. *Scientific Reports* 6, 30909

**Interplay between transglutaminases and heparan sulphate in progressive renal scarring.** Burhan I., Furini G., Lortat-Jacob H., Atobatele A.G., Scarpellini A., Schroeder N., Atkinson J., Maamra M., Nutter F.H., Watson P., Vinciguerra M., Johnson T.S. and Verderio E.A.M. *Scientific Reports in press (2016)*

**Multi-Timescale Dynamics in Intrinsically Disordered Proteins from NMR Relaxation and Molecular Simulation.** Salvi N, Abyzov A, Blackledge M. *The Journal of Physical Chemistry Letters*;7(13):2483-9

**Neutrons describe ectoine effects on water H-bonding and hydration around a soluble protein and a cell membrane.** Giuseppe Zaccai<sup>1</sup>, Irina Bagyan, Jérôme Combet, Gabriel J. Cuello, Bruno Demé, Yann Fichou, François-Xavier Gallat, Victor M. Galvan Josa, Susanne von Gronau, Michael Haertlein, Anne Martel, Martine Moulin, Markus Neumann, Martin Weik & Dieter Oesterhelt. *Scientific Reports*; 6:31434

**Recombinant expression of the precursor of the hemorrhagic metalloproteinase HF3 and its non-catalytic domains using a cell-free synthesis system.** Menezes MC, Imbert L, Kitano ES, Vernet T, Serrano SM. *Amino Acids*;48(9):2205-14

**Cross-Correlated Relaxation of Dipolar Coupling and Chemical-Shift Anisotropy in Magic-Angle Spinning R(1ρ) NMR Measurements: Application to Protein Backbone Dynamics Measurements.** Kurauskas V, Weber E, Hessel A, Ayala I, Marion D, Schanda P. *Journal of Physical Chemistry B*;120(34):8905-13

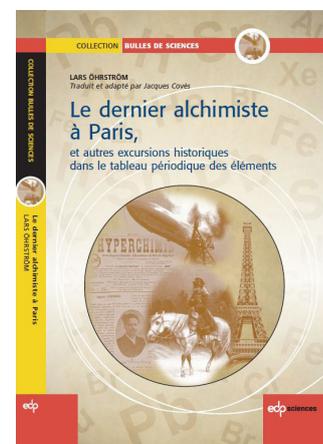
**Sensitive proton-detected solid-state NMR spectroscopy of large proteins with selective CH<sub>3</sub> labelling: application to the 50S ribosome subunit.** Kurauskas V, Crublet E, Macek P, Kerfah R, Gauto DF, Boisbouvier J, Schanda P. *Chemical Communications (Camb)*;52(61):9558-61

**Structures of parasite calreticulins provide insights into their flexibility and dual carbohydrate/peptide-binding properties.** Moreau, C., Cioci, G., Iannello, M., Laffly, E., Chouquet, A., Ferreira, A., Thielens, N.M. & Gaboriaud, C. *IUCrJ* 3, doi:10.1107/S2052252516012847.

**The sweet spot: how GAGs help chemokines guide migrating cells.** Y. Monneau, F. Arenzana-Seisdedos, H. Lortat-Jacob. *Journal of Leukocyte Biology, Society for Leukocyte Biology*, 99 (6), pp.935-953

 ◇ **Livres**

Signalons la sortie en librairie le 1er septembre, dans la Collection BULLES DE SCIENCES, du livre «Le dernier alchimiste à Paris, et autres excursions historiques dans le tableau périodique des éléments» de LARS ÖHRSTRÖM, traduit et adapté par Jacques Covès (IBS/ELMA).



**RENCONTRES SCIENTIFIQUES**
**16TH EUROPEAN MICROSCOPY CONGRESS (EMC2016), LYON DU 28 AOUT AU 2 SEPTEMBRE 2016**

Ce congrès, organisé sous l'égide de la Société Française des Microscopies, couvre tous les types de microscopies (électronique, photonique, à champ proche etc...), aussi bien en sciences de la Matière qu'en sciences de la Vie. Guy Schoehn (IBS/MEM), président de la Sfm, faisait partie des organisateurs de ce congrès qui a accueilli plus de 2000 participants. Dans le cadre de ce congrès, la plateforme de microscopie électronique de l'IBS organisait le 26 août, une journée de formation à la cryo-microscopie électronique. En savoir plus sur <http://www.emc2016.fr>.


**JOURNÉE IBS, 16 SEPTEMBRE 2016, SAINT MARTIN D'HÈRES**

La 9ème édition de notre journée scientifique a eu lieu le 16 septembre 2016 à l'espace Congrès du Centre technique du papier sur le domaine universitaire de Saint Martin d'Hères. Tout le personnel était encouragé à y participer. Ce fut l'occasion pour les équipes et les étudiants de présenter leurs travaux et pour tous d'interagir lors des sessions posters et des pauses. Tous les doctorants et postdoctorants au dessus de la 1ère année ont présenté un poster, les 2èmes années présentaient en outre un flash de 2 min.


**100 YEARS OF HEPARIN: THE SUCCESS OF A CARBOHYDRATE, 10 OCTOBRE, PARIS**

Une journée scientifique est organisée le 10 octobre prochain à Paris par le groupe SAGAG, sous l'égide d'Aviesan, pour célébrer le 100ème anniversaire de la découverte de l'héparine. Cette journée (programme détaillé sur <https://bmsv2016.sciencesconf.org/>) vise à faire rencontrer les spécialistes des Glycosaminoglycanes et des chercheurs non spécialistes mais travaillant sur des systèmes biologiques dans lesquels ces molécules interviennent. Cette journée sera suivie par la première réunion du GDR 3739 «Gagoscience» du CNRS (<https://gagosciences.ibs.fr/>). L'inscription, obligatoire, est gratuite.

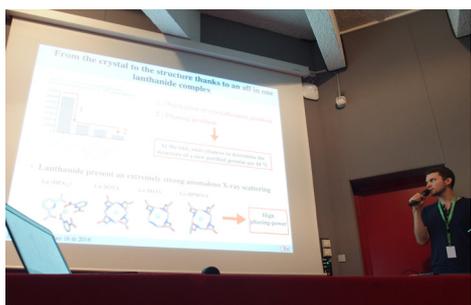
**JOURNÉES CRISTECH 2016, DU 10 AU 12 OCTOBRE 2016 À AUTRANS**

Le réseau CRISTECH (Mission pour l'Interdisciplinarité - CNRS) organise, tous les deux ans, des journées consacrées aux technologies et aux méthodes du domaine général et pluridisciplinaire de la croissance cristalline et de la caractérisation des monocristaux. La session 7 (Biomatériaux) est animée par Monika Spano (IBS/GSY). La liste des sessions avec leurs intervenants est disponible sur le site Cristech, sur lequel il est aussi possible de s'inscrire : <http://cristech.cnrs.fr>.


**FETE DE LA SCIENCE, 08-15 OCTOBRE 2016, IBS**

La Fête de la Science 2016 se déroulera en Isère du 08 au 16 octobre. A cette occasion, l'Institut de Biologie Structurale proposera trois manifestations :

- «Parvis des Sciences» : l'IBS se joint à ses partenaires du campus EPN, le samedi 08 octobre, pour faire découvrir au grand public l'activité scientifique des instituts ESRF, ILL, EMBL, IBS. Dans ce tour d'horizon des recherches en biologie, nanotechnologie, physique, chimie, microélectronique, faites «Toute la lumière sur la matière» sur le stand d'EPN Campus,



Le prix du meilleur poster a été remis à Sylvain Engilberge du groupe ELMA.



- «Le Vivant à la loupe» : des ateliers pour 4 classes de CM2 les 10 et 11 octobre (à raison d'une classe par demi-journée, dans un laboratoire du domaine universitaire car EPN campus ne reçoit pas les jeunes de moins de 15 ans),

- «Dans le secret des protéines» : des ateliers pour 4 classes de lycée les 13 et 14 octobre (à raison d'une classe par demi-journée, à l'IBS).

Si cette aventure vous tente, vous pouvez encore rejoindre l'équipe de volontaires qui animera ces ateliers. Voir tous les contacts sur [http://plone.ibs.fr/dir/communication/manifestations\\_IBS/fete-de-la-science-2016](http://plone.ibs.fr/dir/communication/manifestations_IBS/fete-de-la-science-2016).

### **MXIS 2016 PART II: COURS PRATIQUE EN CRISTALLOGRAPHIE IN SITU, 30 NOVEMBRE-02 DECEMBRE 2016, IBS**

Les cours pratiques MXIS sont dédiés à la cristallographie des protéines *in situ*. Cette 3ème édition (d'une durée de 3 jours), inclura des exposés magistraux et des sessions pratiques à l'ESRF sur les lignes de lumière FIP-BM30A et BM14. Les cours auront lieu le 1er jour, et les formations pratiques par sous groupes les 2ème et 3ème jours (sujets : dépôt des ligands, cristallogénèse, essais de diffraction pour criblage de cristaux et résolution de structure, traitement de données). Les participants auront la possibilité de tester leurs propres échantillons. MXIS 2016 Part I est organisée au CBS, à Montpellier, en vue de la préparation des plaques de cristallisation par la technique de «dry coating», suivie des tests de cristallisation. La participation à l'un ou l'autre des modules, ou aux deux, est possible. Merci de le préciser. Atelier limité à 8 participants. Remplir le formulaire et envoyer un CV à Jean-Luc Ferrer ou Gilles Labesse avant le 30 septembre.

### **CONGRÈS GTBIO/SFB, OBERNAI, 13-16 DECEMBRE 2016**

Ce congrès est destiné à promouvoir un dialogue scientifique entre les chercheurs dont l'activité se situe à l'interface entre la physique et la biologie. L'objectif est de réunir étudiants et chercheurs intéressés par les aspects fondamentaux des mécanismes du vivant comme les interactions entre hôtes et pathogènes, la compartimentation cellulaire, la signalisation cellulaire ou encore l'intégrité du génome. Ils pourront à cette occasion faire le point sur les dernières méthodes développées dans le domaine de la biologie structurale, de la physique moléculaire, des spectroscopies et de l'imagerie. Dominique Bourgeois (DYNAMOP), Juan Fontecilla (METALLO) et Guy Schoehn (MEM) font partie du comité scientifique. Plus d'infos sur <http://sfb-gtbio2016.u-strasbg.fr>

## **NOUVEAUTÉS**

L'IBS est partenaire dans un projet européen intitulé BISON (Twinning Action de H2020, initiée pour 3 ans début 2016) et dont le coordinateur est le CEITEC à Brno, République Tchèque.

## **PRIX ET DISTINCTIONS**

**Nicole Thielens** (IRPAS) est membre du comité exécutif de la Fondation FINOVI depuis juin 2016.

## **SOUTENANCES**

**Lundi 19 septembre à 14h, soutenance de thèse de Aleksandra Woźnicka (IBS/Groupe Membrane)**, intitulée « An investigation and characterization of different ADP/ATP Carrier homologs »,

**Vendredi 23 septembre à 14h, soutenance de thèse de Gina Cataline Reyes-Meija (IBS/Groupe Channels)**, intitulée «Molecular studies of ATP-sensitive potassium channels: Gating, pathology, and optogenetics»,

**Mardi 11 octobre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Vanessa Porkolab (IBS/Groupe M&P)**, intitulée «Développement de ligands multivalents de type glycomimétiques dirigés contre les récepteurs-lectines de type-C»,

**Jeudi 17 novembre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Amal Seffouh (IBS/Groupe SAGAG)**, intitulée «Caractérisation Biochimique et fonctionnelle de l'enzyme HSULF»,

**Vendredi 18 novembre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Niels Junius (IBS/Groupe GSY)**, intitulée «Développements instrumentaux pour le contrôle de la cristallisation par la dialyse : approche microfluidique et analyse aux rayons X»,

**Vendredi 02 décembre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Romain Berardozi (IBS/Groupe DYNAMOP)**, intitulée «Étude photophysique des protéines fluorescentes photoconvertibles utilisées en microscopie super-résolution»,

**Lundi 05 décembre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Catarina Tomé (IBS/Groupe IRPAS)**, intitulée «Understanding ribosome binding interactions and conformational changes of the EngA bacterial GTPase, a potential target for new antibiotics»,

**Lundi 19 décembre 2016 à 14h, soutenance de thèse de Hind Basbous (IBS/Groupe ELMA)**, intitulée «Études structurales et propriétés enzymatiques de deux nouvelles aminopeptidases TETs auto-compartimentées chez les archées».