

SOMMAIRE

ZOOMS SUR.....

- La structure d'une particule fondamentale de la chromatine.....p. 2
- Un mécanisme moléculaire permettant aux bactéries de lutter contre la réponse immunitaire humaine à l'infection.....p. 2
- Le développement de stratégies innovantes pour observer la formation des machineries biologiques.....p. 2

PUBLICATIONS.....p. 3

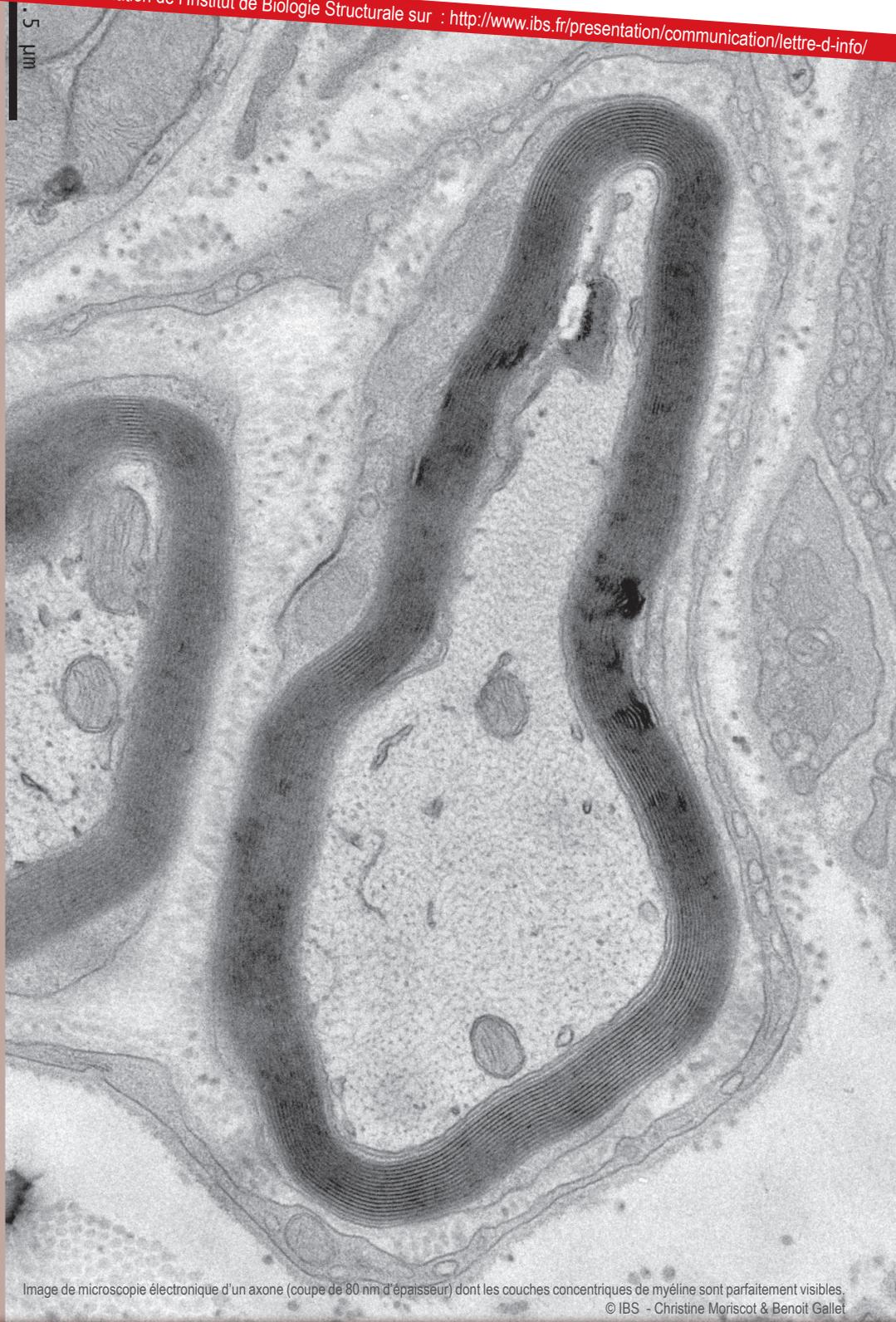
RENCONTRES SCIENTIFIQUES...p.3-4

SOUTENANCES.....p.4

DISTINCTIONS.....p. 4

NOUVEAUX EQUIPEMENTS.....p.4

ALBUM JEUNESSE.....p.4



© IBS - Christine Moriscot & Benoit Gallet

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 :**

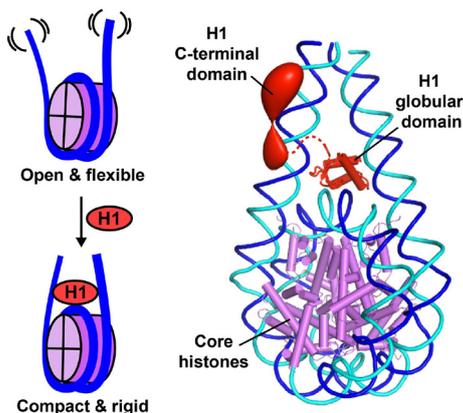
Contributeurs aux zooms de ce numéro :

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, M. Jamin, H. Lortat-Jacob,
E. Neumann, H. Nury, C. Petosa, P. Poignard, J.P. Simorre,
T. Vernet, M. Vivaudou

J. Boisbouvier, J. Fontecilla-Camps, C. Petosa

ZOOM SUR...
STRUCTURE D'UNE PARTICULE FONDAMENTALE DE LA CHROMATINE
Nucleosome structure bound to linker histone H1


Notre ADN est empaqueté dans le noyau cellulaire sous forme de chromatine. L'élément de base de la chromatine est la particule de cœur du nucléosome, qui comprend 147 paires de bases d'ADN enroulées autour d'un octamère d'histones comme du fil autour d'une bobine. Le prochain niveau d'organisation de la chromatine est le nucléosome, qui comprend la particule de cœur plus ~50 paires de bases d'ADN et une histone supplémentaire appelée histone de liaison (H1). Bien que la structure atomique de la particule de cœur soit connue depuis 20 ans, la structure du nucléosome entier restait jusqu'alors non résolue.

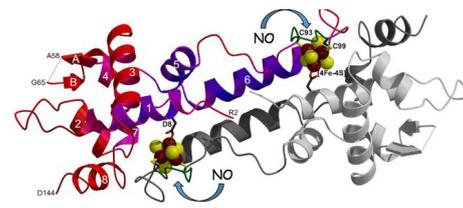
Dans le cadre d'un consortium impliquant des chercheurs de Grenoble, Lyon, Strasbourg, États-Unis et Japon, nous avons déterminé la structure atomique du nucléosome entier par cristallographie aux rayons X et cryo-microscopie électronique. Cette étude révèle que la présence de l'histone H1 rend le nucléosome plus rigide et compact, permettant ainsi à la chromatine de former une fibre condensée. Bien que la particule de cœur possède une symétrie d'ordre deux, la structure du nucléosome complet est fortement asymétrique. Ceci est dû au domaine C-terminal de l'histone H1 qui se fixe uniquement sur l'un des deux bras de l'ADN dépassant de la particule de cœur. On s'attend à ce que cette asymétrie ait des conséquences importantes sur l'assemblage de structures chromatiniennes d'ordre

supérieur. La structure du nucléosome devrait permettre d'approfondir les connaissances moléculaires importantes en lien avec de nombreux processus nucléaires, tels que l'expression des gènes, la réplication de l'ADN et la réparation de l'ADN endommagé.

Structure and dynamics of a 197 base-pair nucleosome in complex with linker histone H1. Bednar J, García-Sáez I, Tonchev O, Cutter A, Papai G, Reymer A, Syed SH, Lone IN, Boopathi R, Crucifix C, Menoni H, Papin C, Skoufias D, Kurumizaka H, Lavery R, Hamiche A, Hayes JJ, Schultz P, Angelov D, Petosa C, Dimitrov S. *Molecular Cell*; 66(3): 384-397

DÉCOUVERTE D'UN MÉCANISME MOLÉCULAIRE PERMETTANT AUX BACTÉRIES DE LUTTER CONTRE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE HUMAINE À L'INFECTION

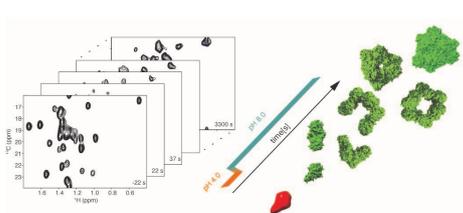
L'organisme est doté de plusieurs parades pour résister à une infection bactérienne. Par exemple, la réponse immunitaire initiale à une infection est médiée par des globules blancs qui produisent de l'oxyde nitrique (NO), très toxique pour les organismes vivants. Au cours de leur évolution, certaines bactéries pathogènes ont développé un arsenal pour lutter contre cette réponse immunitaire. Elles synthétisent notamment NsrR, une protéine qui joue un rôle clé dans la détection de l'NO et la résistance de la bactérie à ce gaz. Cette protéine régulatrice « repère » en effet les molécules NO et contrôle l'activation ou l'inactivation de certains gènes.



Les chercheurs du groupe Metalloprotéines de l'IBS, en collaboration avec des collègues de l'Université d'East Anglia (UEA, Royaume Uni), ont déterminé la structure de NsrR par radiocristallographie et montré comment cette protéine détecte l'NO. NsrR contient un type spécialisé de cofacteur - une composante supplémentaire d'une protéine nécessaire à son activité - appelée agrégat fer-soufre. Malgré la fragilité des différentes configurations de la protéine, les chercheurs ont pu accéder à son architecture lorsque le cofacteur est lié au reste de la protéine ou lorsqu'il est absent. Les différences observées ont permis de comprendre le mécanisme de repérage des molécules NO. Plus précisément, les changements structuraux entre les deux formes montrent comment NsrR bascule entre une configuration liant l'ADN et une configuration non-liante, ce qui lui permet de réguler l'activation ou la désactivation de la production d'enzymes qui combattent le NO en le neutralisant.

Les processus permettant aux agents pathogènes de survivre aux réponses immunitaires humaines est complexe, et ces résultats sont une étape supplémentaire vers le développement de stratégies d'intervention qui désactivent cette réponse telles que la conception de nouveaux antibiotiques.

Crystal structures of the NO sensor NsrR reveal how its iron-sulfur cluster modulates DNA binding. Volbeda A, Dodd EL, Darnault C, Crack JC, Renoux O, Hutchings MI, Le Brun NE, and Fontecilla-Camps JC. *Nature Communications*; DOI: 10.1038/ncomms14678

DÉVELOPPEMENT DE STRATÉGIES INNOVANTES POUR OBSERVER LA FORMATION DES MACHINERIES BIOLOGIQUES


Le suivi des changements conformationnels et des états d'oligomérisation intermédiaires impliqués dans la maturation de grands assemblages de protéines, est un challenge pour la biologie structurale, en raison de la nature transitoire des intermédiaires impliqués et de leur faible abondance. Dans cette étude, les chercheurs de l'IBS ont développé des approches innovantes afin d'observer en temps réel le processus d'oligomérisation d'une aminopeptidase sans introduire de perturbations artificielles dans sa séquence primaire. Pour cela les équipes ont intégré 3 approches de biologie structurale : la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), la Microscopie Electronique (ME) et la Spectrométrie de Masse native (SM).

Des techniques de marquages isotopiques spécifiques ont été développées à l'IBS pour permettre l'étude par RMN de ces assemblages de grandes tailles. Des méthodes de RMN rapides associées à la SM ont permis de caractériser l'état initial de courte durée de vie dans la voie d'autoassemblage. Une stratégie de ME résolue en temps a été mise en place pour identifier la forme des intermédiaires oligomériques plus grands apparaissant progressivement au cours du phénomène d'autoassemblage. Cette étude illustre le potentiel d'intégration d'approches structurales résolues dans le temps telles que la RMN, l'EM et la MS, pour suivre et comprendre les processus d'auto-assemblages et de maturation des machineries protéiques, assurant les fonctions essentielles dans les cellules.

Unraveling self-assembly pathways of the 468-kDa proteolytic machine TET2. Macek P, Kerfah R, Erba EB, Crublet E, Moriscot C, Schoehn G, Amero C, Boisbouvier J. *Science Advances* 3, e1601601

PUBLICATIONS

Les dernières publications en date sont les suivantes :

Autocatalytic association of proteins by covalent bond formation: a Bio Molecular Welding toolbox derived from a bacterial adhesion. Bonnet J, Cartannaz J, Tourcier G, Contreras-Martel C, Kleman JP, Morlot C, Vernet T, Di Guilmi AM. *Scientific Reports*;7:43564

Efficient conversion of alkenes to chlorohydrins by a Ru-based artificial enzyme. Lopez S, Rondot L, Cavazza C, Iannello M, Boeri Erba E, Burzlauff N, Strinitz F, Jorge-Robin A, Marchi-Delapierre C, Ménage S. *Chemical Communications*; 53(25):3579-3582

Epithelial chemokine CXCL14 synergizes with CXCL12 via allosteric modulation of CXCR4. Collins PJ, McCully ML, Martínez-Muñoz L, Santiago C, Wheeldon J, Caucheteux S, Thelen S, Cecchinato V, Laufer JM, Purvanov V, Monneau YR, Lortat-Jacob H, Legler DF, Ugucioni M, Thelen M, Piguet V, Mellado M, Moser B. *FASEB Journal*; pii: fj.201700013R

Fast Collisional Lipid Transfer Among Polymer-Bounded Nanodiscs. Cuevas Arenas R, Danielczak B, Martel A, Porcar L, Breyton C, Ebel C, Keller S. *Scientific reports* 7:45875.

Fragment-Based NMR Study of the Conformational Dynamics in the bHLH Transcription Factor Ascl1. Baronti L, Hošek T, Gil-Caballero S, Raveh-Amit H, Calçada EO, Ayala I, Dinnyés A, Felli IC, Pierattelli R, Brutscher B. *Biophysical Journal*; 112(7):1366-1373

High hydrostatic pressure specifically affects molecular dynamics and shape of low-density lipoprotein particles. Golub M, Lehofer B, Martinez N, Ollivier J, Kohlbrecher J, Prassl R, Peters J. *Scientific Reports*;7:46034

Insights into the molecular architecture and histone H3-H4 deposition mechanism of yeast Chromatin assembly factor 1. Sauer PV, Timm J, Liu D, Sitbon D, Boeri-Erba E, Velours C, Mücke N, Langowski J, Ochsenbein F, Almouzni G, Panne D. *Elife* ;6. pii : e23474.

Mobility of a Mononucleotide within a Lipid Matrix: A Neutron Scattering Study. Misuraca L, Natali F, da Silva L, Peters J, Demé B, Ollivier J, Seydel T, Laux-Lesourd V, Haertlein M, Zaccai G, Deamer D, Maurel MC. *Life (Basel)*;7(1)

Precision optogenetic tool for selective single- and multiple-cell ablation in a live animal model system. Makhijani K., To TL, Ruiz-González R, Lafaye C, Royant A, Shu X. *Cell Chemical Biology*; 4, 110-119

Protein conformational dynamics studied by 15N and 1H R1ρ relaxation dispersion: application to wild-type and G53A ubiquitin crystals. Gauto DF, Hessel A, Rovó P, Kurauskas V, Linser R, Schanda P. *Solid-state Nuclear Magnetic Resonance*; doi.org.insb.bib.cnrs.fr/10.1016/j.ssnmr.

RNA binding and chaperone activity of the E. coli cold-shock protein CspA. Rennella E, Sara T, Juen, M, Wunderlich C, Imbert L, Solyom Z, Favier A, Ayala I, Weinhaupl K, Schanda P, Konrat R, Kreutz C, Brutscher B. *Nucleic acids research* DOI:10.1093/nar/gkx044

Structural analysis of the bright monomeric yellow-green fluorescent protein mNeonGreen obtained by directed evolution. Clavel D, Gotthard G, von Stetten D, De Sanctis D, Pasquier H, Lambert GG, Shaner NC, Royant A. *Acta Crystallographica section D*. D72, 1298-1307

Structural intermediates in the fusion-associated transition of vesiculovirus glycoprotein. Baquero E, Albertini AA, Raux H, Abou-Hamdan A, Boeri Erba E, Ouldali M, Buonocore L, Rose JK, Lepault J, Bressanelli S, Gaudin Y. *EMBO Journal*;36(5):679-692

Studies on the Interaction of Tumor-Derived HD5 Alpha Defensins with Adenoviruses and Implications for Oncolytic Adenovirus Therapy. Vragneau C, Hübner JM, Beidler P, Gil S, Saydaminova K, Lu ZZ, Yumul R, Wang H, Richter M, Sova P, Drescher C, Fender P, Lieber A. *Journal of Virology*; 91(6).

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

8EME MEETING DU RESEAU EFOR - 02 ET 03 MAI - PARIS

Au cours de la 8ème réunion annuelle du réseau EFOR à Paris, un atelier consacré aux modèles d'ovocytes *Xenopus* a été coorganisé par Christophe Moreau (IBS/Channels), Christophe Heligon (Centre de Ressources Biologiques Xénopes) et Pierre Charnet (Institut des Biomolécules Max Mousseron). Plus d'informations sur le site: <http://www.efor.fr/pages/events/>.

SÉMINAIRE BIACOR™ - 30 MAI 14H - IBS

La Plateforme SPR de l'IBS et GE Healthcare Life Sciences organise à l'IBS un séminaire Biacore™, le mardi 30 mai 2017 de 14h à 16h. Ce séminaire vous permettra de découvrir ou de redécouvrir les différentes applications qu'offre la SPR, une méthode qui permet l'étude des interactions biomoléculaires en temps réel et sans marquage. C'est également l'opportunité de rencontrer nos utilisateurs, experts dans leur domaine, et de partager vos expériences et vos interrogations. Dans un souci d'organisation, merci de manifester votre intention de participer à ce séminaire auprès du responsable de la plateforme SPR, Jean-Baptiste Reiser.

FLUODAY 2017 - MARDI 20 JUIN 2017 - IBS

L'IBS accueillera le FluoDay 2017 le mardi 20 juin de 8:30 à 17:00. L'objectif de cette journée, organisée par l'IBS, BIG et l'IAB, est de réunir les utilisateurs amateurs et experts de la microscopie optique de fluorescence de Grenoble, et de présenter les activités des plateformes de microscopie, notamment à travers la présentation de projets biologiques qui en ont bénéficié. Une table ronde permettra par ailleurs de discuter de questions et problèmes couramment rencontrés par les utilisateurs de la microscopie de fluorescence, et la pause déjeuner offrira la possibilité de prendre contact avec les plateformes. La réunion est ouverte à tous, et est principalement destinée aux microscopistes souhaitant explorer de nouvelles techniques ainsi qu'aux scientifiques qui projettent d'utiliser la microscopie à fluorescence dans un avenir proche. Inscription gratuite et obligatoire sur le site web : <http://fluoday2017.strikingly.com/>

ECOLE D'ÉTÉ INTERNATIONALE AFM BIOMED 2017- DU 21 AU 25 AOUT 2017- IBS

L'école d'été international AFMBioMed offre une introduction à la microscopie à force atomique dans les sciences du vivant et de la santé. Etudiants, post-doctorants, chercheurs, techniciens

et ingénieurs de plateformes viennent approfondir leurs connaissances mais aussi s'initier aux nouveaux développements de pointe tant au niveau instrumental qu'applicatif. L'école couvre aussi bien les fondamentaux que les questions d'experts avec la possibilité aux étudiants d'apporter leurs échantillons. Cette école d'été permet grâce au réseau AFMBioMed de prendre des contacts et d'établir des collaborations scientifiques entre tous les participants et encadrants. L'école se déroule sur une semaine entière, généralement du dimanche au samedi et comprends des cours le matin (10 x 1h30) ainsi que des travaux pratiques les après-midi (entre 4 et 5h par groupe chaque après-midi). En fonction du nombre de machines disponibles, l'école cible environ 20 étudiants. Cette école est organisée en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille et l'ILL. En savoir plus: <http://www.afmbiomed.org/grenoble-2017.aspx>. Contact : jean-luc.pellequer@ibs.fr.

ESONN 2017 - DU 27 AOÛT AU 16 SEPTEMBRE 2017 - GRENOBLE

Cette école européenne de nanosciences et de nanotechnologies, organisée par l'UGA 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 laboratoires de l'IBS sont impliqués dans l'organisation de TP pour la session biologie, la moitié du programme de cette formation étant consacrée à des travaux pratiques :

«Proteins and nanoparticle assemblies and interactions by AUC and SEC/MALS» par Christine Ebel & Aline Le Roy (IBS/M&P),
 «Cell imaging analysis of protein interactions and dynamics in living cells» par Françoise Lacroix, Rose-Laure Revel-Goyet & Jean-Philippe Kleman (IBS/IRPAS),

«Study of biomolecular interactions by surface plasmon resonance biosensor analysis (BIAcore technology)» par Jean-Baptiste Resiser (IBS/IRPAS).

Informations et inscriptions, jusqu'au 17 mai 2017, sur www.esonn.fr

SOUTENANCES

- **le 15 mai 2017 à 09h, soutenance de thèse de Diego Carriel** (IBS/Groupe de Microscopie Electronique et Méthodes), intitulée « Structure-function relationships of the lysine decarboxylase LdcA of *Pseudomonas aeruginosa* »,
- **le 23 mai 2017 à 14h, soutenance de thèse d'Oliva Mizar** (IBS/Groupe Infection virale et cancer), intitulée « Biochemical and mass spectrometry analysis of an HIV-1 ribonucleoprotein export complex »,
- **le 07 juin à 14h, soutenance HDR de Thibaut Crepin** (IBS/Groupe Machines de Réplication Virale),
- **le 08 juin à 14h, soutenance de thèse d'Alice La Baronne** (IBS/Groupe VRM), intitulée « Caractérisation structurale et biochimique de la nucléoprotéine des virus grippaux de type A, B et D »,
- **le 30 juin à 13h30, soutenance HDR de Cécile Morlot** (IBS/Groupe Pneumocoque), intitulée « Morphogenèse et division bactérienne: une approche multidisciplinaire ».

DISTINCTIONS

Laura LEMEL, en 2ème année de doctorat dans le groupe Channels, a remporté le prix du meilleur poster lors de la Journée annuelle des étudiants du PSB.

NOUVEAUX EQUIPEMENTS

Une sonde de RMN du solide pour rotation à ultra-haute vitesse a été installée sur la plateforme RMN. Cet équipement, parmi les premiers au monde, permet d'étudier des protéines avec une meilleure sensibilité de détection.

Cette spécificité de rotation de l'échantillon à 111 kHz se traduit par une augmentation de la résolution et de la sensibilité des expériences. Cet équipement va permettre d'étudier de plus gros systèmes protéiques et nécessitera une moindre quantité d'échantillon (environ 0.5 mg).

Les premières expériences réalisées avec ce type d'équipement sur des assemblages moléculaires formés de protéines de 40 à 50 kDa, confirment les possibilités de repousser les frontières de la RMN du solide.

ALBUM JEUNESSE

Parution de l'album jeunesse «La Sorcière Microba», écrit par Naïma Guerziz et illustré par Nomen Zophrenski, avec la participation de Cécile Morlot (IBS/Groupe Pneumocoque) pour une brève présentation vulgarisée des bactéries. Ce livre est disponible à la vente auprès des éditions Thot (<http://editionthot.com/catalogue/livres-en-souscription/la-sorciere-microba>) ou auprès de C. Morlot.

La rédaction de ce livre par l'enseignante N. Guerziz a été inspirée par les «Ateliers Microbes» mis en place par C. Morlot dans des écoles maternelle et primaire de Saint Egrève. Initialement centrés autour des bactéries, ces ateliers ont par ailleurs été complétés par Cécile Breyton pour introduire les virus.

Ces interventions proposent une introduction simple à la microbiologie à travers 10 ateliers adaptables à des classes de maternelle et primaire:



1. présentation du métier de chercheur et des outils du microbiologiste (microscope, pipette, oese, boîte de Pétri, ...)
2. découverte de bactéries pathogènes et commensales et outils de défense (savon, antibiotiques, vaccins, alimentation, ...)
3. exercices de corrélations image des bactéries - nom des bactéries (pour les primaires) - niche écologique - outils associés
4. dessins, modelages de formes microbiennes en pâte à sel
5. travaux expérimentaux (boîtes de Pétri)
6. observation et description (catégorisation sur la base des couleurs et des formes) des cultures sur boîtes de Pétri
7. lecture d'un livre de vulgarisation imagé des microbes (<http://www.les-editions-des-elephants.com/produit/microscopique/>)
8. notions sur la division bactérienne (pour les primaires)
9. coloriage, découpage et construction d'un icosaèdre (forme de virus)
10. découverte du monde invisible avec une binoculaire