

Fête de la science 2018

La relève est prête ! Pendant quatre jours, écoliers et lycéens ont plongé au cœur des protéines sous la houlette des scientifiques de l'IBS. Les CM2 ont pu extraire l'ADN de banane, utiliser un microscope ou des pipettes grâce à des ateliers de découverte des protéines. De leur côté, quatre classes de lycée (premières et terminales générales ou technologiques) ont pu découvrir l'univers habituellement inaccessible des laboratoires et plateformes de l'IBS (spectroscopes RMN, microscope électronique, diffractomètre aux rayons X), en effectuant leurs propres manipulations imaginées pour illustrer les notions sur la structure des protéines ou les phages, mais aussi la diversité des métiers scientifiques. Le samedi, le grand public a pu découvrir, sur le stand EPN du Parvis Minatec, l'activité scientifique des partenaires du PSB. Un grand bravo aux bénévoles qui se sont mobilisés pour offrir un programme riche, accessible à tous et en évolution constante. Ils ont permis ainsi à un large public d'observer, d'expérimenter et d'échanger dans une ambiance conviviale et ont généré beaucoup de curiosité.

Odile Cavoret

SOMMAIRE

| | |
|-------------------------------|------|
| ZOOMS SCIENTIFIQUES..... | p. 2 |
| HOMMAGE A ROLAND DOUCE..... | p. 3 |
| PUBLICATIONS..... | p. 3 |
| RENCONTRES SCIENTIFIQUES..... | p. 4 |
| SOUTENANCES..... | p. 4 |
| DISTINCTIONS..... | p. 4 |
| PROFESSEUR INVITE..... | p. 4 |
| NOUVELLE EQUIPE..... | p. 4 |
| NOUVEAUX EQUIPEMENTS..... | p. 5 |



Ateliers de la Fête de la Science organisés par l'IBS pour les scolaires - © IBS /O. Cavoret

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 :

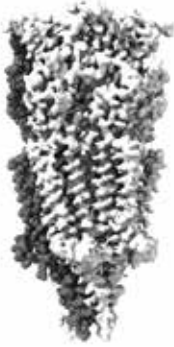
**Correspondants
pour la rédaction des rubriques :**

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

H. Nury, C. Petosa, P. Schanda

ZOOM SUR...
NOUVEL ÉCLAIRAGE SUR LE RÉCEPTEUR 5-HT3 DE LA SÉROTONINE


Les récepteurs 5-HT3 de la sérotonine sont présents dans le cerveau, ainsi que dans le système nerveux entérique, qui contrôle la fonction digestive. Les récepteurs 5-HT3 sont la cible principale des médicaments anti-nausée et anti-vomissement largement utilisés pour lutter contre les effets secondaires des chimiothérapies.

Des chercheurs de l'IBS, en collaboration avec l'Institut Pasteur, l'Université de Lorraine, l'Université de Copenhague au Danemark, l'Université de l'Illinois aux États-Unis et la société de biotechnologie Theranox, ont réussi à obtenir la structure du récepteur 5-HT3 dans quatre conformations différentes. Les données de trois de ces conformations ont été obtenues au Center for Cellular Imaging and Nano Analytics en Suisse, tandis que la quatrième, qui a finalement permis une compréhension complète du mécanisme d'activation du récepteur 5-HT3, a été obtenue sur le cryo-microscope électronique Titan Krios de l'ESRF.

L'étude donne donc à voir différents instantanés du récepteur et permet de décrire son cycle d'activation. Elle offre également un cadre structural à la pharmacologie, ouvrant de nouvelles perspectives pour la conception de médicaments anti-émétiques plus efficaces.

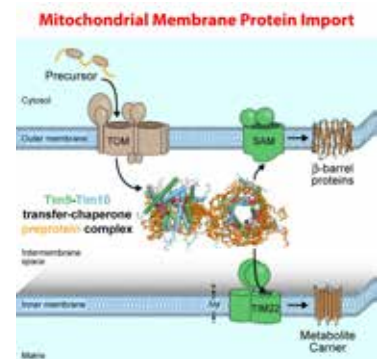
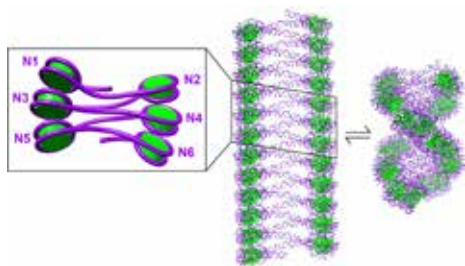
Conformational transitions of the serotonin 5-HT3 receptor. Polovinkin L, Hassaine G, Perot J, Neumann E, Jensen AA, Lefebvre SN, Corringier PJ, Neyton J, Chipot C, Dehez F, Schoehn G, Nury H. *Nature* 563(7730):275-279

UNE ÉTAPE CLÉ DANS LA BIOGÈNESE DES MITOCHONDRIES DÉVOILÉE PAR LA BIOLOGIE STRUCTURALE

Les mitochondries synthétisent la molécule d'énergie adénosine triphosphate (ATP) de nos cellules. Chaque jour, la quantité d'ATP transportée à travers les membranes mitochondriales pour alimenter nos cellules correspond approximativement à notre poids corporel. Ce transport d'ATP des mitochondries est réalisé par des protéines membranaires, produites elles-mêmes à l'extérieur des mitochondries, et qui doivent être insérées dans la membrane, là où elles «travaillent». Ce transport est d'autant plus difficile que ces protéines membranaires sont insolubles dans le milieu aqueux de la cellule, et qu'elles risquent donc de s'agréger, ce qui constituerait un grand danger pour la cellule. Ces cellules ont donc développé des transporteurs de ces protéines membranaires, des «chaperonnes». La façon dont ces chaperonnes escortent les protéines membranaires à travers l'espace intermembranaire des mitochondries était à ce jour très peu caractérisé.

Des chercheurs du groupe NMR, en collaboration avec l'EMBL Grenoble et les universités de Fribourg et de Tübingen en Allemagne et de Copenhague au Danemark, ont utilisé une approche de biologie structurale intégrée pour révéler le principe fonctionnel de ces chaperonnes : de multiples sites de liaison en forme de pinces maintiennent les protéines membranaires de manière très dynamique avant de les libérer à destination finale. Une combinaison de méthodes de résonance magnétique nucléaire et SAXS a permis d'obtenir ces détails structuraux. Cette découverte apporte des pistes de réflexion pour lutter contre des maladies causées par l'accumulation de molécules de protéine, notamment le syndrome de Mohr-Tranebjærg, un trouble neurologique de surdité et de dystonie, provoqué par un dysfonctionnement de ces chaperonnes.

Structural Basis of Membrane Protein Chaperoning Through the Mitochondrial Intermembrane Space. Weinhäupl K, Lindau C, Hessel A, Wang Y, Schütze C, Jores T, Melchionda L, Schönfisch B, Kalbacher H, Bersch B, Rapaport D, Brennich M, Lindorff-Larsen K, Wiedemann N, Schanda P. *Cell* 175, 1365–1379


LA FIBRE DE CHROMATINE DANS TOUS SES ÉTATS !


Notre information génétique est portée par l'ADN, qui est emballé dans le noyau cellulaire sous forme de chromatine. L'élément de base de la chromatine est le nucléosome, formé par l'enroulement de l'ADN autour d'un cœur de protéines basiques nommées histones. Les nucléosomes s'empilent pour constituer un filament nucléosomique, dont la structure est très dynamique et dont la conformation joue un rôle crucial dans l'expression des gènes. En effet, la formation d'une fibre compacte de 30 nm de diamètre est associée à l'inactivation de l'expression génétique. Cependant, la manière dont la chromatine change de conformation reste mal connue. En collaboration avec des chercheurs de Grenoble, Lyon et Strasbourg, les chercheurs de l'IBS ont étudié la structure d'un filament de six nucléosomes par une combinaison d'approches structurales, biophysiques et biochimiques.

Le filament de six nucléosomes forme une superhélice étonnamment plate, dont la densité des nucléosomes est la moitié de celle de la fibre de 30 nm. De plus, un changement mineur de conditions ioniques induit une conformation compacte qui correspond à celle de la fibre de 30 nm. Cela montre comment un changement subtil dans l'environnement local, pouvant survenir par exemple par des modifications post-traductionnelles des histones, peut induire un changement radical de conformation de la chromatine. Ce travail permet de mieux comprendre la plasticité structurale de la chromatine qui est au cœur de la régulation de l'expression des gènes.

Structure of an H1-bound 6-nucleosome array reveals an untwisted two-start chromatin fiber conformation. Garcia-Saez I, Menoni H, Boopathi R, Shukla MS, Soueidan L, Noirclerc-Savoye M, Le Roy A, Skoufias DA, Bednar J3, Hamiche A, Angelov D, Petosa C, Dimitrov S. *Molecular Cell*, doi: 10.1016/j.molcel.2018.09.027.

HOMMAGE A ROLAND DOUCE

Roland Douce s'est éteint le 04 novembre 2018 à 79 ans, laissant une empreinte scientifique très importante dans le domaine de la biologie végétale, mais aussi à l'IBS dont il a été directeur de 2002 à 2004.

Roland Douce a consacré ses travaux à l'étude du métabolisme de la cellule végétale. Spécialiste du métabolisme du carbone, de la biologie de la mitochondrie et du chloroplaste, il a été précurseur de l'étude fonctionnelle des complexes protéiques végétaux par des approches structurales. Après un début de carrière comme Maître-assistant à la Sorbonne, Roland a effectué un postdoctorat à la Johnson Research Foundation à Philadelphie de 1970 à 1972. Il a ensuite été «Assistant Professor» à l'université de Californie San Diego (Scripps Institution of Oceanography) jusqu'en 1974, avant de devenir Professeur de l'Université Joseph Fourier (UJF) la même année. Il y enseignait avec passion et de nombreux chercheurs grenoblois lui doivent la compréhension des processus biologiques les plus complexes.

Nommé conseiller scientifique auprès du CEA en 1979, il a fondé sur le Centre CEA de Grenoble le Laboratoire de Physiologie Cellulaire Végétale (PCV) qu'il a dirigé de 1979 à 1991. Il a également été nommé conseiller scientifique de l'INRA en 1990, Directeur de la Recherche à l'École normale supérieure de Lyon de 1995 à 1998, «Senior Scientist» à l'Université d'Oxford (2001), avant de terminer sa carrière comme directeur de l'IBS de 2002 à 2004. Médaille d'argent du CNRS en 1982, membre de l'Académie des Sciences depuis 1996, et de « American Academy of Sciences » depuis 1997, il avait été fait Officier de la Légion d'Honneur en 2009.

Très tôt, Roland Douce avait compris l'apport de la biologie structurale dans la compréhension des mécanismes enzymatiques. Il avait ainsi collaboré avec des équipes de l'IBS dès sa création, entraînant d'autres collaborations en particulier entre IBS et le laboratoire mixte CNRS/Rhône-Poulenc Agrochimie qu'il avait mis en place. Ces collaborations ont ouvert des liens privilégiés durables entre IBS et PCV. Référence scientifique internationalement reconnue, Roland a su convaincre nos partenaires européens (ESRF, EMBL et ILL), ainsi que la présidence de l'UJF, pour que l'IBS intègre le Partenariat pour la Biologie Structurale créé en 2002. Il a également fortement œuvré pour joindre les forces de l'Institut de Virologie Moléculaire et Structurale (IVMS) et de l'IBS contribuant ainsi à l'édification du bâtiment Carl Ivar Bränden, inauguré en 2006 sur le campus EPN. Notre institut lui doit beaucoup, tant sur le plan scientifique que pour ses qualités humaines.

La Direction de l'IBS et son personnel saluent la mémoire de cet esprit brillant et visionnaire et adressent leurs sincères condoléances à sa famille et à ses proches.



PUBLICATIONS

Les dernières publications en date sont les suivantes :

Active human complement reduces the Zika virus load via formation of the membrane-attack complex. Schiela B, Bernklau S, Deutschmann D, Koske I, Banki Z, Thielens N, Würzner R, Speth C, Weiss G, Stiasny K, Steinmann E, Stoiber H. *Frontiers in Immunology*; 9, 2177.

DET1-mediated degradation of a SAGA-like deubiquitination module controls H2Bub homeostasis. Nassrallah A, Rougée M, Bourbousse C, Drevensek S, Fonseca S, Iniesto E, Ait-Mohamed O, Deton-Cabanillas AF, Zabulon G, Ahmed I, Stroebel D, Masson V, Lombard B, Eeckhout D, Gevaert K, Loew D, Genovesio A, Breyton C, de Jaeger G, Bowler C, Rubio V, Barneche F. *Elife*, doi: 10.7554/eLife.37892.

Extreme amyloid polymorphism in *Staphylococcus aureus* virulent PSM α peptides. Salinas N, Colletier JP, Moshe A, Landau M. *Nature Communications*; 9(1):3512

Multi-target-directed ligands for treating Alzheimer's disease: Butyrylcholinesterase inhibitors displaying antioxidant and neuroprotective activities. Knez D, Coquelle N, Pišlar A, Žakelj S, Jukič M, Sova M, Mravljak J, Nachon F, Brazzolotto X, Kos J, Colletier JP, Gobec S. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 156:598-617

On-Chip Screening of a Glycomimetic Library with C-Type Lectins Reveals Structural Features Responsible for Preferential Binding of Dectin-2 over DC-SIGN/R and Langerin. Medve L, Achilli S, Serna S, Zuccotto F, Varga N, Thépaut M, Civera M, Vivès C, Fieschi F, Reichardt N, Bernardi A. *Chemistry*;24(54):14448-14460

Recognition protein C1q of innate immunity agglutinates nanodiamonds without activating complement. Belime A, Thielens NM, Gravel E, Frachet P, Ancelet S, Tacnet P, Caneiro C, Chuprin J, Gaboriaud C, Schoehn G, Doris E, Ling WL. *Nanomedicine-Nanotechnology, Biology and Medicine*; doi: 10.1016/j.nano.2018.09.009

RIP2 filament formation is required for NOD2 dependent NF- κ B signaling. Pellegrini E, Desfosses A, Wallmann A, Schulze WM, Rehbein K, Mas P, Signor L, Gaudon S, Zenkeviciute G, Hons M, Malet H, Gutsche I, Sachse C, Schoehn G, Oschkinat H, Cusack S. *Nature Communications*; 9(1):4043

Structural characterization of the sporulation protein GerM from *Bacillus subtilis*. Trouve J, Mohamed A, Leisico F, Contreras-Martel C, Liu B, Mas C, Rudner DZ, Rodrigues CDA, Morlot C. *Journal of Structural Biology*; doi: 10.1016/j.jsb.2018.09.010

RENCONTRES SCIENTIFIQUES

SPOTLIGHT PSB SUR LA DIFFUSION DE LUMIÈRE - MARDI 20 NOVEMBRE 2018 - EPN

L'objectif de cette réunion est de présenter différentes techniques expérimentales utilisant des mesures de diffusion de lumière statique ou dynamique couplées à une technique de séparation chromatographique et leurs applications en biochimie. Pour plus d'informations : <https://workshops.ibs.fr/PSB/psb-event-ndeg1>.

ATELIER INTERNATIONAL SUR LE MARQUAGE ISOTOPIQUE EN BIOLOGIE STRUCTURALE INTÉGRÉE (AILM 2019) - DU 26 AU 29 MARS 2019 - EPN CAMPUS

Cet atelier met l'accent sur le développement de techniques de marquage isotopique et leur application à l'étude de la structure et de la dynamique biomoléculaire. Il est destiné à favoriser des échanges d'idées sur les dernières avancées scientifiques dans l'utilisation des isotopes stables en biologie structurale intégrée. Il sera suivi d'une école pratique au 1er au 05 avril. Informations et inscriptions (avant le 26 février) sur <https://www.ailm2019.org/>. Contact à l'IBS : jerome.boisbouvier@ibs.fr.

ÉCOLE DES HOUCHES - BIOLOGIE À DIFFÉRENTES ÉCHELLES : UNE INTERACTION ENTRE LA PHYSIQUE ET LA BIOLOGIE - DU 27 MAI AU 07 JUIN 2019 - LES HOUCHES

Cette école se concentre sur l'interaction entre la physique et la biologie pour comprendre les processus biologiques à différentes échelles, du niveau moléculaire aux organismes vivants. L'école s'adresse aux doctorants et aux chercheurs en début de carrière formés dans divers domaines et s'intéressant à la biologie. Les participants apprennent comment aborder un problème biologique à l'aide d'une approche intégrée. L'école vise également à montrer comment la physique et les mathématiques peuvent contribuer à modéliser les processus biologiques.

L'interaction entre la physique et la biologie sera illustrée dans deux domaines de recherche :

- Morphogenèse végétale des gènes aux fleurs
- Exocytose, morphologie et transport à la synapse

Date limite d'inscription : 31 janvier 2019.

Cette école, co-organisée par R. Jahn, H. Nury, F. Parcy, E. Pebay-Peyroula, se déroule près de Chamonix (aux Houches). Consultez le site web de cet événement : <http://leshouches.strikingly.com/>

SOUTENANCES

- **Le vendredi 16 novembre 2018 à 14h, soutenance de thèse de Raleb Taher (IBS/groupe Métalloprotéines)**, intitulée « Etude de l'activation du système Zra : régulation de l'activation de ZraS par ZraP la protéine accessoire du système »,
- **Le vendredi 30 novembre 2018 à 14h, soutenance de thèse de Lynda Djerbal (IBS/groupe SAGAG)**, intitulée « Characterisation of semaphorin 3A-chondroitin sulphate interaction in the central nervous system »,
- **Le lundi 10 décembre 2018 à 14h, soutenance de HDR de Rabia Sadir (IBS/groupe SAGAG)**, intitulée « Interactions protéines/héparanes Sulfate : Structure et Régulation ».

DISTINCTION

Cécile Morlot lauréate de la Médaille de bronze CNRS



Chercheuse au sein du groupe Pneumocoque de l'IBS, Cécile Morlot est lauréate de la Médaille de bronze du CNRS pour l'année 2018. Cette médaille récompense le premier travail d'un(e) chercheur, qui fait de elle/lui un(e) spécialiste de talent dans son domaine. En l'occurrence Cécile mène ses recherches sur la morphogenèse et la division bactérienne, par une combinaison d'approches de biologie structurale et cellulaire.

Au cours de sa thèse, elle a mis au point une méthode de marquage fluorescent pour localiser, par microscopie optique, les protéines en charge de la division cellulaire chez le pneumocoque - un important pathogène humain. Ce travail a permis de voir pour la première fois ces grands assemblages protéiques dans la cellule, à une résolution de quelques centaines de nanomètres. Douze ans plus tard elle a développé l'usage de la microscopie de fluorescence super-résolue chez cette même bactérie, pour révéler des détails moléculaires inaccessibles à basse résolution. Cette technique, basée sur la localisation de molécules uniques, lui permet aujourd'hui d'imager l'assemblage et l'activité de machineries protéiques à une résolution d'une dizaine de nanomètres.

PROFESSEUR INVITE A L'IBS



En 2018, l'UGA accueille Christopher Jarionec comme professeur invité. Dans ce cadre, il a déjà passé un mois à l'IBS en juin et revient pour un mois en fin d'année.

Professeur à l'université de l'Ohio (Columbus) et directeur adjoint de la Recherche pour le Département de Biochimie et Chimie, Christopher vient pour renforcer des collaborations RMN du solide avec l'IBS (Paul Schanda) et mettre en place un partenariat entre UGA et l'université de l'Ohio. Il donnera un séminaire à l'IBS le 21 décembre, ainsi qu'un cours pour les M2 Biologie Structurale Intégrée.

NOUVELLE ÉQUIPE

Romain Vives a créé une équipe au sein du groupe SAGAG, centrée sur l'analyse des mécanismes post-synthétiques, catalysés par les sulfatases de la famille des Sulfs, régulant la structure et l'activité des héparanes sulfate.

NOUVEAUX EQUIPEMENTS

• La plateforme SPR évolue et devient SPR/BLI

La plateforme de l'ISBG dédiée à la caractérisation des interactions biomoléculaires par Résonance des Plasmons de Surface (SPR) évolue pour vous proposer l'accès à une nouvelle technologie de détection et de mesure en temps réel et sans marquage : la technologie BLI (BioLayer interferometry). La plateforme s'appellera dorénavant « plateforme SPR/BLI ».

Grâce à ses deux instruments de dernière technologie (Biacore T200/GE Healthcare Lifesciences pour la SPR et OctetRED96e/ FortéBio pour la BLI), la plateforme vous permet de caractériser les interactions entre molécules biologiques de nature très diverse : depuis les petites molécules (min 200 Da), les sucres, lipides, peptides, protéines, acides nucléiques jusqu'aux objets plus complexes comme les liposomes, particules virales et même bactéries et cellules. La mesure en temps réel et sans marquage par SPR ou BLI permet de détecter avec précision la quantité de molécules à la surface des « sensors », de monitorer ainsi la formation de complexes et d'avoir accès aux paramètres la gouvernant (cinétiques, affinités, thermodynamiques, concentrations).

La plateforme propose un service de mise à disposition des instruments, c'est à dire que vous travaillez en toute autonomie après :

- Une réunion préalable à tout nouveau projet organisée avec les responsables scientifiques et techniques de la plateforme pour évaluer la faisabilité du projet, pour vous orienter vers la technologie la plus adaptée, pour définir la stratégie et les protocoles expérimentaux, pour vous informer du fonctionnement de la plateforme et du coût d'utilisation de l'instrument,
- Une formation à l'utilisation de l'instrument, à l'acquisition des données et à l'analyse des données,
- La réservation par les utilisateurs référencés et formés.

Le personnel de la plateforme reste disponible pour vous assister dans la mise au point expérimentale et l'analyse des données. Suivant son implication dans vos projets, une collaboration peut aussi être envisagée suivant les termes discutés avec le responsable scientifique.

Le système OctetRED96e fraîchement installé (novembre 2018) sera disponible à tous les utilisateurs de l'IBS, du PSB et académiques extérieurs au site à partir du 1er Janvier 2019.

Le système Biacore T200 est quant à lui toujours disponible et ouvert à tous.

Le coût global correspondant à votre utilisation réelle sera facturée et comprend :

- Pour le Biacore T200 : le cout des consommables communs fournis par la plateforme (tubes, produits chimiques, kits couplage amine et de maintenance hebdomadaire) et de contrat de maintenance de l'instrument. Les puces (sensorchips) et kits spécifiques à votre utilisation doivent être achetés et fournis indépendamment.

- Pour l'OctetRED96e : le cout des consommables communs (plaques, produits chimiques, kits couplage amine et de maintenance hebdomadaire). Les capteurs et kits spécifiques à votre utilisation doivent être achetés et fournis indépendamment. Toutefois, la plateforme propose des capteurs (biosensors amine-coupling chemistry, Streptavidine/biotin capture) facturés en sus du cout d'accès.

Pour les utilisateurs provenant du Partenariat pour la Biologie Structurale (PSB) ou d'un laboratoire financé par GRAL ou FRISBI, le coût d'utilisation est directement subventionné (environ 50%). La plateforme fait aussi partie de l'infrastructure INSTRUC-ERIC : les coût d'accès peuvent donc être subventionnés pour les académiques extérieurs qui en font la demande.

Pour toute information, vous pouvez consulter les pages web sur le site de l'ISBG dédiées à chaque instrument (<http://www.isbg.fr/caracterisations-biophysiques/>) ou vous pouvez contacter le personnel de la plateforme (jean-baptiste.reiser@ibs.fr; anne.chouquet@ibs.fr).

