

IBS ACTUALITES

Lettre Scientifique
d'Information de
l'Institut de Biologie Structurale
Jean-Pierre Ebel

Institut de Biologie Structurale J.P. Ebel
41, rue Jules Horowitz
F-38027 GRENOBLE Cedex 1
Tél. +33 (0)4 38 78 95 50 - Fax +33 (0)4 38 78 54 94
www.ibs.fr

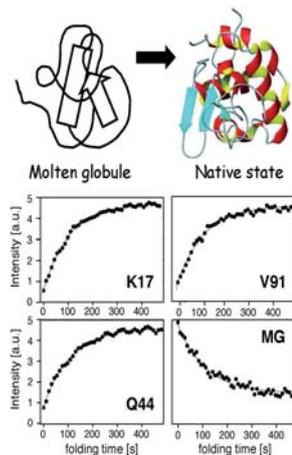
n° 4 SEPTEMBRE 2007

Zoom sur ...

Une nouvelle méthode pour étudier le repliement des protéines avec une résolution atomique

La spectroscopie RMN multidimensionnelle est la méthode de choix pour étudier les propriétés structurales et dynamiques de protéines en solution. Mais l'étude de processus cinétiques comme le repliement ou le dépliement de protéines par cette technique est limitée par les temps de mesure importants qui la caractérisent.

Les chercheurs de l'IBS et de l'IRTSV, ont réussi à réduire les temps d'acquisition de spectres RMN bidimensionnels de quelques minutes à quelques secondes, en combinant des avancées technologiques (sondes cryo-géniques, injecteur rapide) avec des développements spectroscopiques (expériences de RMN rapide). Ceci a permis pour la première fois d'observer les changements conformationnels au niveau atomique à l'échelle de la seconde pendant le repliement ou dépliement de deux protéines modèles, qui sont l'ubiquitine et l' α -lactalbumine.



Cette nouvelle technique est applicable aux études de processus cinétiques, comme le repliement ou dépliement, certaines réactions enzymatiques, ou des échanges chimiques de toute protéine ayant une masse moléculaire inférieure à environ 20 kDa. Combinée à des avancées récentes dans le domaine de la RMN en cellule, cette approche devrait aussi permettre de caractériser des cinétiques moléculaires

Protein folding and unfolding studied at atomic resolution by fast two-dimensional NMR spectroscopy
Schanda P, Forge V, Brutscher B. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jul 3;104(27):11257-62

Bases structurales et mécanisme de l'inhibition des penicillin-binding protein (PBP) par les lactivicines

Les antibiotiques de la famille des β -lactamines, comme les pénicillines et les céphalosporines, inhibent des enzymes responsables de la biosynthèse de la paroi bactérienne connues sous le nom de penicillin-binding protein (PBP). Ces enzymes étant spécifiques du monde bactérien, elles sont des cibles idéales pour le développement de nouveaux antibiotiques. Or, depuis l'introduction de la pénicilline en 1941, les bactéries pathogènes n'ont eu de cesse de développer des mécanismes de résistance contre ces antibiotiques. Les mécanismes de résistance, chez les bactéries Gram positives comme *S. pneumoniae*, sont caractérisés entre autres par des mutations dans le site actif des PBP, leur permettant de diminuer leur affinité pour les β -lactamines.

La lactivicine, molécule contenant des cycles cyclosérine et γ -lactone, découverte il y a 20 ans, est la seule molécule non β -lactame capable d'inhiber les PBP. Cette étude montre que la lactivicine ainsi qu'un analogue, la phénoxyacétyl-lactivicine sont des molécules actives contre des souches résistantes de *S. pneumoniae* isolées de patients dans les hôpitaux de Grenoble, Briançon et Chambéry. Des études cristallographiques sur PBP1b de *S. pneumoniae* ont également permis d'élucider le mécanisme d'action de ces nouveaux inhibiteurs potentiels.

Ces données collectées en collaboration entre les universités d'Oxford, de Liège en Belgique et l'institut de Biologie Structurale à Grenoble permettent d'ouvrir la voie de la mise au point rationnelle de nouveaux médicaments pour combattre l'avancée des bactéries résistantes à l'arsenal classique d'antibiotiques.

Structural and mechanistic basis of penicillin-binding protein inhibition by lactivins. Macheboeuf P, Fischer DS, Brown Jr. T, Zervosen A, Luxen A, Joris B, Dessen A., Schofield CJ. Nature Chem. Biol. Sep;3(9):565-569.

Fête de la Science 2007 à l'IBS

Du 8 au 14 octobre aura lieu la 16ème édition de la Fête de la Science (FdS), avec pour thème : les frontières de la connaissance et les instruments scientifiques qui permettent de les atteindre.

A cette occasion, l'IBS proposera une enquête au cœur du vivant, de la cellule à l'atome.

Cette opération «portes ouvertes» permet de faire connaître au grand public le travail de la recherche scientifique en biologie, elle offre une belle occasion de débat autour de questions scientifiques et renforce le lien entre la science et la société. C'est également l'opportunité de faire découvrir aux jeunes (lycéens et étudiants) la diversité des métiers de la recherche. Notre implication est donc très importante.

Les détails de cette opération sont disponibles sur notre site web externe: www.ibs.fr/content/ibs/information/Fete_Science_2007/.

Odile KAIKATI

Dernières publications

1,2-Mannobioside Mimic: Synthesis, DC-SIGN Interaction by NMR and Docking, and Antiviral Activity.

Reina JJ, Sattin S, Invernizzi D, Mari S, Martinez-Prats L, Tabarani G, Fieschi F, Delgado R, Nieto PM, Rojo J, Bernardi A. Chem Med Chem. 2:1030-1036.

Crystal structure of a cyanobacterial sucrose-phosphatase in complex with glucose-containing disaccharides

Fieulaine S, Lunn J, Ferrer JL. Proteins. 68:796-801.

Sequence and expression differences underlie functional specialization of Arabidopsis microRNAs miR159 and miR319.

Palatnik JF, Wollmann H, Schommer C, Schwab R, Boisbouvier J, Rodriguez R, Warthmann N, Allen E, DeZulian T, Huson D, Carrington JC, Weigel D. Developmental Cell. 13:115-125.

Opening the black box: Lessons from cell-free systems on the phagocyte NADPH-oxidase.

Dagher MC, Pick E. Biochimie. 2007 Sep;89(9):1123-32.

New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5.

Klein E, DeBonis S, Thiede B, Skoufias DA, Kozielski F, Lebeau L. Bioorg Med Chem. 15:6474-88.

Mapping the conformational landscape of urea-denatured ubiquitin using residual dipolar couplings.

Meier S, Grzesiek S, Blackledge M. J Am Chem Soc. 129:9799-9807.

NMR provides evidence for dynamic hydrogen bonding in proteins.

Blackledge M. Protein Sci. 16:1247-1248.

Conformational and thermodynamic changes of the repressor/DNA operator complex upon monomerization shed new light on regulation mechanisms of bacterial resistance against beta-lactam antibiotics.

Boudet J, Duval V, Van Melckebeke H, Blackledge M, Amoroso A, Joris B, Simorre JP. Nucleic Acids Res. 35:4384-4395.

¹H, ¹³C and ¹⁵N resonance assignments of YajG, an Escherichia coli protein of unknown structure and function

Boudet J, Chouquet A, Chahboune A, Giustini C, Joris B, Simorre J.-P, Bougault C. Biomol NMR Assign. 1:89-91.

Influence of an anion-binding site in the stabilization of halophilic malate dehydrogenase from Haloarcula marismortui.

Madern D, Ebel C. Biochimie 89:981-987.

Adaptation to high temperatures through macromolecular dynamics by neutron scattering.

Tehei M, Zaccai G. FEBS Journal 274, 4034 – 4043.

Fine-tuning of intrinsic N-Oct-3 POU domain by regulatory DNA targets

Alazard R, Mourey L, Ebel C, Konarev PV, Petoukhov MV, Svergun DI, Erard M. Nucleic Acids Research, 35, 4420-32.

Characterization of the DNA repair spore photoproduct lyase enzyme from Clostridium acetobutylicum: A radical-SAM enzyme.

Chandor A, Douki T, Gasparutto D, Gambarelli S, Sanakis Y, Nicolet Y, Ollagnier-de-Choudens S, Atta M, Fontecave M. Comptes Rendus Chimie 10: 756-765

Rencontres scientifiques

• Thierry Vernet fait parti du comité scientifique du **Forum Nouvelles Technologies pour la Santé**, qui se tiendra à Grenoble les 30 et 31 octobre 2007.

• Rappel : la **10ème Journée Rhône-Alpes de RMN** aura lieu vendredi 5 octobre, à l'Hôtel de la Poste de Charavines en Isère. Cette journée réunit chaque année les spectroscopistes RMN de la région Rhône-Alpes, l'édition 2007 est organisée par Dominique Marion (IBS/LRMN). Inscriptions : <http://www.ibs.fr/content/ibs/information/congress/>.

Axes thématiques

Axe «Méthodologies et Instrumentations»

Après le succès de la présentation pratique en microscopie électronique, une présentation de la ligne FIP aura lieu prochainement. Au programme : pêche aux cristaux, lancement d'une collecte, traitement des données.

Axe «Limites du Vivant»

La 1ère rencontre de l'axe LDV aura lieu mardi 18 septembre, à partir de 9H, dans la salle des séminaires. L'objectif est de permettre à chacun de mieux se connaître afin de tisser de nouvelles synergies au sein de l'institut. Il est prévu une présentation des tous les membres (projets en cours ou à développer, compétences de chacun, etc..), le format de présentation est libre.

Directeur de la publication

Comité de rédaction

Correspondants dans les labos

E.Pebay-Peyroula

G.Arlaud, J.Boisbouvier, G.Eminet, E.Forest, O.Kaikati, JL.Parouty

P.Amara, JP.Andrieu, J.Boisbouvier, A.Dessen, E.Forest, F.Gabel,

I.Garcia-Saez, E.Neumann, J.Peters, D.Skoufias, T.Vernet,

LCCP : correspondant à désigner

Autres contributeurs B.Brutscher, A.Dessen