

## SOMMAIRE

### ZOOMS SUR.....

- Une nouvelle stratégie pour lutter contre les infections fongiques mortelles.....p. 2
- La désagrégation sélective des nanotubes de carbone par la protéine de l'immunité innée C1q .....p. 2
- Un mécanisme de signalisation transmembranaire par les capteurs histidine kinases.....p. 2

### PUBLICATIONS.....p. 3

### NOUVELLES DES AXES.....p. 4

### RENCONTRES SCIENTIFIQUES.....p. 4

### DISTINCTIONS.....p. 4

### SECURITE.....p. 4

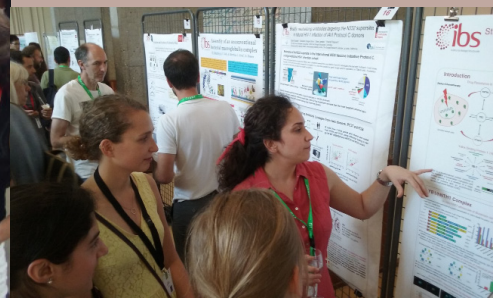
### MOUVEMENTS DE PERSONNEL .....p.4

### DIVERS.....p. 4



10<sup>ème</sup> journée scientifique de l'IBS

16 juin 2017 - Domaine universitaire



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 :**

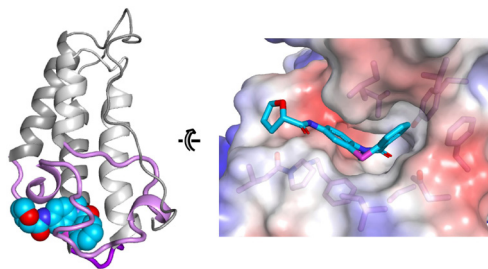
**Correspondants  
pour la rédaction des rubriques :**

**Contributeurs aux zooms de ce numéro :**

W. Weissenhorn

C. Breyton, O. Cavoret, D. Madern, J. Neyton, C. Petosa,  
M. 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. Pognard, J.P. Simorre,  
T. Vernet, M. Vivaudou

WL. Ling, J. Neyton, E. Pebay-Peyroula, C. Petosa

**ZOOM SUR...**
**UNE NOUVELLE STRATÉGIE POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS FONGIQUES MORTELLES**


Les champignons pathogènes sont responsables d'infections généralisées, en particulier chez les personnes immunodéprimées, provoquant 2 millions de malades et 800 000 décès par an. L'arsenal de médicaments disponibles se limite à quatre classes de molécules antifongiques. Leur utilisation massive liée à l'augmentation des patients à risque a favorisé l'émergence de souches résistantes contre lesquelles il est urgent de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques.

Dans le cadre d'un consortium collaboratif réunissant trois instituts de Grenoble, l'Institut Pasteur et l'Université de Californie du Sud, nous avons étudié la protéine Bdf1, membre de la famille de protéines BET. Conservées au cours de l'évolution et retrouvées à la fois chez la levure et chez l'homme, ces protéines BET régulent l'expression des gènes en se liant à la chromatine. Récemment, des molécules ont été développées pour inhiber l'action

des protéines BET humaines. Plusieurs essais cliniques évaluent actuellement leur efficacité pour le traitement des cancers, du diabète, de maladies inflammatoires et cardiovasculaires.

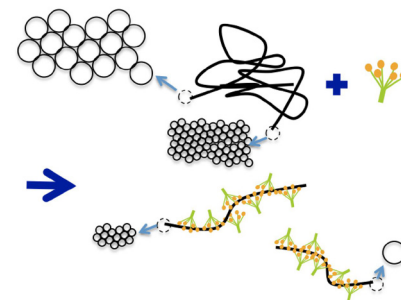
Notre étude s'est focalisée sur la protéine BET Bdf1, non pas chez l'homme, mais chez le champignon pathogène *Candida albicans*. Nous avons montré que cette protéine est essentielle à la survie et la virulence de *Candida albicans*. En analysant la structure atomique des deux domaines de Bdf1 se liant à la chromatine, nous avons pu exploiter leur spécificité structurale pour découvrir des inhibiteurs sélectifs, distincts de ceux ciblant les protéines humaines. Ces résultats très prometteurs ouvrent la voie au développement d'une nouvelle classe de médicaments antifongiques.

**Selective BET bromodomain inhibition as an antifungal therapeutic strategy.** Mietton F, Ferri E, Champlébourg M, Zala N, Maubon D, Zhou Y, Harbut M, Spittler D, Garnaud C, Courçon M, Chauvel M, d'Enfert C, Kashemirov BA, Hull M, Cornet M, McKenna CE, Govin J, Petosa C. *Nature Communications* 8:15482.

**LA DÉSAGRÉGATION SÉLECTIVE DES NANOTUBES DE CARBONE PAR LA PROTÉINE DE L'IMMUNITÉ INNÉE C1Q**

La protéine de l'immunité innée C1q est une protéine multifonctionnelle. En tant qu'élément de la première ligne de défense immunitaire, C1q peut interagir avec divers corps étrangers et déclencher une réaction de défense plus ou moins puissante, tout en jouant un rôle essentiel dans de nombreux processus physiopathologiques. Vu les récents développements des nanotubes de carbone (NTC) en vue d'applications biomédicales, il nous paraît essentiel d'étudier leur interaction avec C1q. Alors que cette question a déjà été abordée d'un point de vue toxicologique ou clinique, aucun travail antérieur ne l'a abordé du point de vue de la physique.

Cette étude quantifie pour la première fois par un calcul théorique la force de liaison du domaine globulaire de la protéine C1q aux NTC en solution. Ce calcul valide en particulier une observation expérimentale claire: la désagrégation sélective par C1q de NTC de diamètre suffisant. En effet, les résultats des calculs théoriques, réalisés avec des modèles atomiques, prédisent sans équivoque que les molécules C1q dissocient les faisceaux de NTC uniquement si les diamètres de NTC sont supérieurs à ~ 10 nm. Ces prédictions sont en accord avec les observations réalisées par microscopie électronique en transmission. Comme la dispersion des NTC a été un problème de longue date, cette propriété de C1q à les disperser, ainsi que les autres résultats de notre étude, peuvent s'avérer utiles pour le développement d'applications biomédicales des NTC.

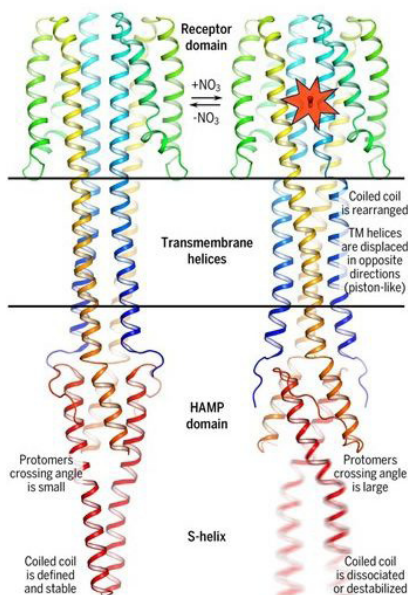


**Human Immune Protein C1q Selectively Disaggregates Carbon Nanotubes.** Saint-Cricq M, Carrete J, Gaboriaud C, Gravel E, Doris E, Thielens N, Mingo N, Ling WL. *Nano Letters* DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b00289.

**UN MÉCANISME DE SIGNALISATION TRANSMEMBRANAIRE PAR LES CAPTEURS HISTIDINE KINASES**

L'une des classes majeures et essentielles de récepteurs transmembranaires, présents dans tous les domaines de la vie, sont les récepteurs histidine kinases (HK), qui font partie des systèmes de signalisation à deux composants (TCS). Les mécanismes structuraux de la signalisation transmembranaire par ces récepteurs sont mal compris. Nous avons résolu ici les structures cristallines des domaines périplasmique, transmembranaire et cytoplasmique (domaine HAMP) du senseur de nitrate / nitrite de *Escherichia coli* HK NarQ dans les états ligandé et sans ligand. Ces structures révèlent que la liaison du ligand induit des réarrangements significatifs et des déplacements de type piston d'hélices transmembranaires. Les protomères des domaines HAMP subissent des mouvements de levier et convertissent les mouvements de type piston en rotation hélicoïdale. Ces résultats permettent de mieux comprendre la signalisation transmembranaire des TCS et pourraient conduire au développement de traitements antimicrobiens ciblant les TCS.

**Mechanism of transmembrane signaling by sensor histidine kinases.** Gushchin I, Melnikov I, Polovinkin V, Ishchenko A, Yuzhakova A, Buslaev P, Bourenkov G, Grudinin S, Round E, Balandin T, Borshchevskiy V, Willbold D, Leonard G, Büldt G, Popov A, Gordeliy V. *Science*;356(6342



**PUBLICATIONS**

 ◇ **Articles**

**A Combined NMR and SAXS Analysis of the Partially Folded Cataract-Associated V75D  $\gamma$ D-Crystallin.** Whitley MJ, Xi Z, Bartko JC, Jensen MR, Blackledge M, Gronenborn AM. *Biophysical Journal* 112 (6), 1135-1146.

**A Versatile Electronic Tongue Based on Surface Plasmon Resonance Imaging and Cross-Reactive Sensor Arrays.** Garçon LA, Genua M, Hou Y, Buhot A, Calemczuk R, Livache T, Billon M, Le Narvor C, Bonnafé D, Lortat-Jacob H, Hou Y. *Sensors* 17, 1046.

**Chronic treatment with minoxidil induces elastic fiber neosynthesis and functional improvement in the aorta of aged mice.** Coquand-Gandit M, Jacob MP, Fhayli W, Romero Ruiz de la Hermosa B, Georgieva M, Bouillot S, Estève E, Andrieu JP, Brasseur S, Bouyon S, Garcia-Honduvilla N, Huber P, Bujan J, Atanasova M, Faury G. *Rejuvenation Research*. doi: 10.1089/rej.2016.1874.

**Crystallophore: a versatile lanthanide complex for protein crystallography combining nucleating effects, phasing properties, and luminescence.** Engilberge S, Riobe F, Di Pietro S, Lassalle L, Coquelle N, Arnaud CA, Pitrat D, Mulatier JC, Madern D, Breyton C, Maury O, Girard E. *Chemical Science* DOI: 10.1039/c7sc00758b.

**Determinants of neuroglobin plasticity highlighted by joint coarse-grained simulations and high pressure crystallography.** Colloc'h N, Sacquin-Mora S, Avella G, Dhaussy AC, Prangé T, Vallone B, Girard E. *Scientific Reports* 7, Article number: 1858

**Dynamic Descriptions of Highly Flexible Molecules from NMR Dipolar Couplings: Physical Basis and Limitations.** Salvi N, Salmon L, Blackledge M. *Journal of the American Chemical Society*, 139 (14), pp 5011–5014.

**Low phosphate activates STOP1-ALMT1 to rapidly inhibit root cell elongation.** Balzergue C, Dartevelle T, Godon C, Laugier E, Meisrimler C, Teulon J-M, Creff A, Bissler M, Brouchoud C, Hagège A, Müller J, Chiarenza S, Javot H, Becuwe-Linka N, David P, Péret B, Delannoy E, Thibaud M-C, Armangaud J, Abel S, Pellequer J-L, Nussaume L and Desnos T. *Nature Communications* 8 : 15300.

**Molecular Characterization of Netrin-1 and APP Receptor Binding: New Leads to Block the Progression of Senile Plaques in Alzheimer's Disease.** Borel F, Marzocca F, Delcros J-G, Rama N, Mehlen P, Ferrer J-L. *Biochemical and Biophysical Research Communications*;488(3):466-470.

**Observation of CH $\cdots$  $\pi$  Interactions between Methyl and Carbonyl Groups in Proteins.** Perras FA, Marion D, Boisbouvier J, Bryce DL, Plevin MJ. *Angewandte Chemie-International Edition England* doi: 10.1002/anie.201702626

**Optimized fast-mixing device for real-time NMR applications.** Franco R, Favier A, Schanda P, Brutscher B. *Journal of Magnetic Resonance* DOI: 10.1016/j.jmr.2017.05.016

**Plastid thylakoid architecture optimises photosynthesis in diatoms.** Flori S, Jouneau PH, Bailleul B, Gallet B, Estrozi LF, Moriscot C, Bastien O, Eicke S, Schober A, Río Bártulos C, Maréchal E, Kroth PG, Petroustos D, Zeeman

S, Breyton C, Schoehn G, Falconet D and Finazzi G. *Nature Communications*;8:15885.

**Polyvalent C-glycomimetics based on l-fucose or d-mannose as potent DC-SIGN antagonists.** Bertolotti B, Sutkeviciute I, Ambrosini M, Ribeiro-Viana R, Rojo J, Fieschi F, Dvořáková H, Kašáková M, Parkan K, Hlaváčková M, Nováková K, Moravcová J. *Organic & biomolecular chemistry*; 15(18):3995-4004.

**Providencia stuartii form biofilms and floating communities of cells that display high resistance to environmental insults.** El Khatib M, Tran QT, Nasrallah C, Lopes J, Bolla JM, Vivaudou M, Pagès JM, Colletier JP. *PLoS One*; 23;12(3):e0174213.

**Segmental, domain-selective perdeuteration and small angle neutron scattering for structural analysis of multi-domain proteins.** Sonntag M, Jagtap P, Simon B, Appavou MS, Geerlof A, Stehle R, Gabel F, Hennig J, Sattler M. *Angewandte Chemie-International Edition England* 2017 Jun 21. doi: 10.1002/anie.201702904.

**Structural insights into the substrate recognition and reaction specificity of the PLP-dependent fold-type I isoleucine 2-epimerase from *Lactobacillus buchneri*.** Awad R, Gans P, Reiser JB. *Biochimie*, 137, 165-173.

**Structural Insight into Ubiquitin-Like Protein Recognition and Oligomeric States of JAMM/MPN+ Proteases.** Cao S, Engilberge S, Girard E, Gabel F, Franzetti B, Maupin-Furlow JA. *Structure*. pii: S0969-2126(17)30103-X.

**Structures of the inactive and active states of RIP2 kinase inform on the mechanism of activation.** Pellegrini E, Signor L, Singh S, Boeri Erba E, Cusack S. *PLoS One* 18;12(5):e0177161.

 ◇ **Livres et chapitres de livres**

**Crystallographic Analyses of the Active Site Chemistry and Oxygen Sensitivity of [NiFe(Se)]-Hydrogenases.** Volbeda A and Fontecilla-Camps JC. In *The Biological Chemistry of Nickel*, chapter 6, 98-120. Editors: Deborah Zamble, Magdalena Rowińska-Żyrek, Henryk Kozłowski.

**Cross-Talk Between Nickel and Other Metals in Microbial Systems.** Nies DH, Covès J and Sawers RG. In *The Biological Chemistry of Nickel*, chapter 15, 306-338. Editors: Deborah Zamble, Magdalena Rowińska-Żyrek, Henryk Kozłowski.

**Methods in Molecular Biophysics, Structure, Dynamics, Function for Biology and Medicine - 2nd Edition - Zaccai J, Zaccai NR, Serdyuk IN - Cambridge University Press.**

Ce livre couvre une très large gamme de techniques biophysiques modernes et est aussi bien apprécié par des physiciens travaillant en biologie que par des biologistes travaillant avec des techniques physiques. Cette deuxième édition révisée inclut désormais les derniers développements en spectrométrie de masse, microscopie électronique, résonance magnétique nucléaire et imagerie médicale.

## NOUVELLES DES AXES

### ◇ **Axe Frontières pour la Biophysique et la Chimie en Biologie Structurale (BCBS)**

L'axe BCBS propose depuis début 2017 une série d'ateliers pratiques accessibles à tout le personnel de l'IBS. Chacun peut ainsi apprendre à «démystifier» un vaste ensemble de techniques de pointe disponibles à l'Institut ! Des ateliers sur la spectroscopie RMN, l'imagerie cellulaire MD4, la résonance plasmonique de surface (Biacore) et la spectrométrie de masse ont déjà été proposés, respectivement par B. Brutscher, JP. Kleman, JB. Reiser et E. Boeri. L'atelier du 29 juin, organisé par JL. Pellequer, était consacré à la microscopie à force atomique (AFM). L'inscription à ces ateliers est gratuite mais obligatoire car le nombre de participants est limité et diffère selon les techniques présentées. Inscriptions sur <http://plone.ibs.fr/entites/axe-bcbs/practicals-axe-bcbs>.

### ◇ **Axe Membrane**

Lucie Bergdoll visitera l'IBS le 12 Septembre et donnera un séminaire exceptionnel. Lucie a fait sa thèse sous la direction de Daniel Picot à l'IBPC sur le complexe b6f. Elle est actuellement en post-doc aux Etats-Unis et vient en France pour prendre des contacts.

## DISTINCTIONS

- Depuis octobre 2016, **Nicole Thielens** (IRPAS) est directrice-adjointe de l'Ecole Doctorale Chimie et Sciences du Vivant (EDCSV) de l'UGA, ainsi que membre du comité HDR,



- Frank Gabel** (ELMA) a été nommé à la «Small Angle Scattering Validation Task force (SASvtf)». Ce comité est composé d'experts internationaux et a pour but de faire des recommandations à la «world wide protein data bank» (wwPDB) concernant le format et la validation du dépôt de structures obtenues à l'aide de la diffusion de rayons X et neutrons aux petits angles (SAXS/SANS),



- Rana El Masri**, en 2ème année de doctorat dans le groupe SAGAG, a remporté le prix du meilleur poster lors de la journée scientifique annuelle de l'IBS.

## RENCONTRES SCIENTIFIQUES

### **SYMPOSIUM DE CRYO-MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE - 06 & 07 JUILLET 2017 - EPN CAMPUS**

Un symposium avec des interventions des leaders mondiaux dans le domaine de la cryo-microscopie électronique aura lieu les 06 et 07 juillet dans l'auditorium de l'ESRF. Le but de cette conférence est de promouvoir les avancées apportées en Biologie Structurale par la cryo-microscopie électronique et de présenter la nouvelle plateforme de cryo-microscopie du Campus EPN. Guy Schoehn, Hugues Nury et Winfried Weissenhorn de l'IBS font partie du comité organisateur de cette conférence et Grégory Effantin et Irina Gutsche donneront une présentation au cours de ces 2 journées.

## DIVERS

Trois équipes du CEA Grenoble, dont une issue de l'IBS, ont participé à Sport2Job à la patinoire Pôle Sud le 27 juin. Ce challenge sportif interentreprises est dédié au handicap et à l'emploi. Il vise à faire changer de regard sur le handicap et incite à agir en faveur de l'emploi des personnes en situation de handicap à travers des rencontres avec des candidats dont les profils correspondent aux besoins du CEA/Grenoble.

