

Biocapteur olfactif

Les composés organiques volatils (COV) sont les principaux composants des odeurs et abondent dans notre environnement. Au cours des dernières décennies, leur surveillance est devenue une préoccupation, notamment dans le contrôle de la qualité de l'air, dans les procédés industriels de fabrication, la sécurité publique, la santé, etc. Pour répondre à ce besoin croissant, des capteurs inspirés du nez biologique, tels que les biocapteurs olfactifs et les nez électroniques, sont développés.

Afin d'améliorer les performances de ces capteurs, notamment la sensibilité et la sélectivité, deux familles de protéines issues du système olfactif des animaux retiennent particulièrement l'attention des chercheurs : les récepteurs olfactifs et les protéines de liaison aux odorants (OBP). Ces dernières sont des candidats idéaux pour de telles applications. Elles sont stables aux variations de température et de pH, aux solvants organiques, elles sont solubles, donc faciles à produire et à purifier, et leurs propriétés de liaison à leurs ligands sont modifiables par mutagenèse.

En collaboration avec le Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA) de Dijon, des chercheurs du laboratoire Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé de l'Irig ont utilisé des OBP de rat pour réaliser des biocapteurs olfactifs sensibles. Après avoir conçu plusieurs variants génétiques de ces protéines, ils ont été en mesure de montrer leur capacité à fixer et reconnaître le β -ionone, l'hexanal et l'acide hexanoïque.

Les biocapteurs olfactifs ainsi obtenus présentent des limites de détection très faibles tant en concentration qu'en poids moléculaire. Pour expliquer une telle sensibilité, les chercheurs proposent que la liaison des COV aux sites actifs de ces OBP induirait un changement

de conformation de ces protéines. Ce changement entraînerait une variation de l'indice de local réfraction à laquelle l'imagerie par résonance plasmonique de surface (SPRI), ici utilisée en tant que transducteur, est extrêmement sensible. Autres atouts de ces biocapteurs : ils présentent une sélectivité élevée, en particulier à des concentrations de COV relativement faibles, et permettent une grande reproductibilité des mesures, ainsi qu'une bonne stabilité avec une durée de vie pouvant atteindre près de deux mois.

D'autres travaux pourraient ouvrir la voie à la conception et à l'utilisation de nouvelles protéines olfactives fabriquées sur mesure pour cibler spécifiquement un plus large éventail de COV à fort impact sociétal.

RÉFÉRENCE

Hurot C, Brenet S, Buhot A, Barou E, Belloir C, Briand L and Hou Y. Highly sensitive olfactory biosensors for the detection of volatile organic T compounds by surface plasmon resonance imaging. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019

Le β -ionone est un composé aromatique rencontré dans une variété d'huiles essentielles qui contribue de façon significative à l'odeur de framboise.

L'hexanal se retrouve dans le vin. Elle provient de la pellicule du raisin. Elle serait selon sa maturité, responsable des notes plus ou moins herbacées qu'on retrouve quelques fois dans le vin. L'acide hexanoïque donne une odeur grasse et fromagère.

Contact : [Yanxia Hou-Broutin](#)
[Symmes](#)

Laboratoire Système Moléculaires et
nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé
UMR 5819 - CEA - CNRS - UGA

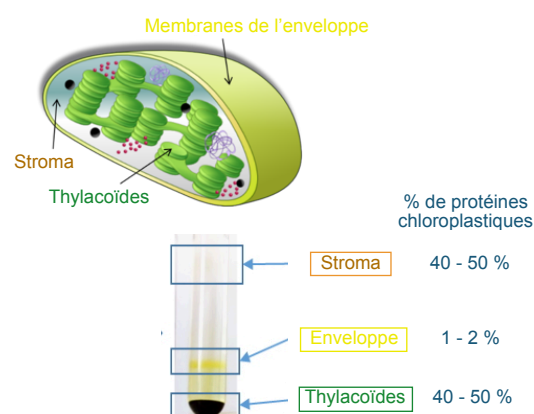
Mieux comprendre la régulation du fonctionnement du chloroplaste

À l'intérieur des cellules des plantes et des algues se trouve un compartiment spécifique au règne végétal : le chloroplaste. Il est le siège de la production de l'oxygène, des vitamines, acides aminés, acides gras, lipides, de l'amidon... composés entrant dans notre alimentation et sources de bioénergie. Pour synthétiser ces molécules, le chloroplaste a besoin de CO₂, d'eau, de minéraux et de quelques métaux. L'énergie utilisée pour catalyser l'ensemble de ces réactions provient essentiellement de la conversion de l'énergie solaire en énergie chimique au travers de la photosynthèse. Toutefois, les mécanismes qui régulent les échanges dynamiques entre le chloroplaste et les autres compartiments de la cellule végétale restent largement mal compris.

Les estimations actuelles suggèrent que le chloroplaste contient environ 3500 protéines différentes. Les variations des conditions environnementales (lumière, température...) perçues par les plantes impliquent des adaptations constantes de la composition du chloroplaste pour optimiser son fonctionnement global. Or la grande majorité de ces 3500 protéines doit être importée dans le chloroplaste par des mécanismes qui, pour certains, restent inconnus. Ces mécanismes sont catalysés eux-mêmes par d'autres protéines localisées dans deux membranes biologiques (ou enveloppes) qui entourent le chloroplaste. Ces protéines de l'enveloppe étant très peu abondantes à l'échelle du chloroplaste et de la cellule végétale, leur identification nécessite d'utiliser des approches de fractionnement cellulaire (pour les enrichir, Figure) et de protéomique (pour les inventorier). Au cours de cette étude, des chercheurs du laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale et du laboratoire Biologie à Grande Échelle de l'Irig ont utilisé des approches de biochimie, d'imagerie, de spectrométrie de masse, de bioinformatique et de statistique, pour révéler des composants protéiques, jusqu'alors inconnus, présents dans ces membranes.

Cette étude apporte un nouvel éclairage sur les composants présents dans l'enveloppe, et ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes qui régulent la dynamique de la biogenèse

et du fonctionnement du chloroplaste. Les travaux visant à caractériser la fonction des protéines issues de ces analyses sont en cours dans ces mêmes laboratoires.



Fractionnement du chloroplaste et abondance relative des protéines présentes chaque sous-compartiment.

RÉFÉRENCE

Bouchnak I, Brugière S, Moyet L, Le Gall S, Salvi D, Kuntz M, Tardif M and Rolland N. Unravelling hidden components of the chloroplast envelope proteome: Opportunities and limits of better MS sensitivity. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2019

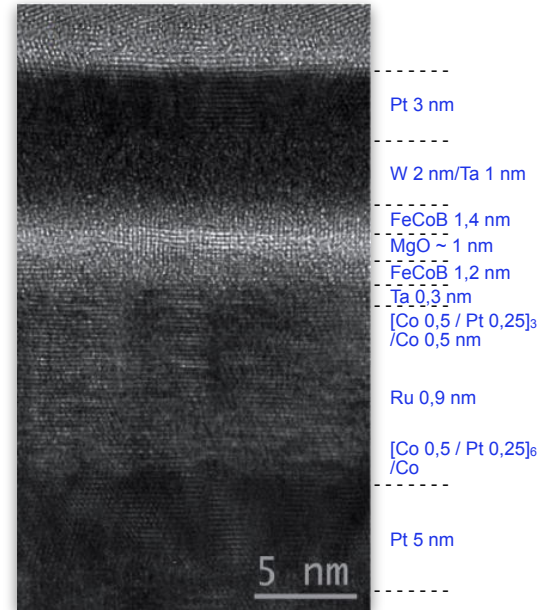
Contact : [Norbert Rolland](#)

[LPCV](#)
Laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale
UMR 5168 - CEA - CNRS - Inra - UGA

Intégrer la MRAM dans les process standards de la microélectronique

La MRAM est une catégorie de mémoire qui utilise l'orientation de l'aimantation comme unité élémentaire de l'information, le bit. Dans les MRAM de dernière génération, l'aimantation est orientée perpendiculairement au plan des couches (empilements successifs de matériaux) utilisées dans les jonctions tunnels magnétiques (JMT). Les propriétés de ces couches sont améliorées par un recuit après dépôt. Mais la température maximale de recuit d'une telle jonction est limitée à 300°C. Or certains procédés de fabrication de l'industrie de la microélectronique nécessitent des températures de recuit de 400°C. Comment lever cette contrainte qui limite l'extension de l'utilisation des MRAM ?

Au cœur de la MRAM se trouve la jonction tunnel magnétique perpendiculaire à base d'un empilement de CoFeB/MgO/CoFeB (Figure) pour laquelle les chercheurs du laboratoire Spintronique et Technologie des Composants (Spintec) de l'Irigr sont en pointe. Afin d'en améliorer les propriétés magnétiques et électriques, une étape dite de recuit après dépôt est nécessaire. **Lors de ce recuit**, les atomes de bore des couches de CoFeB migrent et permettent une cristallisation de la jonction. Pour limiter la diffusion du bore dans d'autres parties de la JMT, du tantale (Ta) à forte affinité pour le bore est utilisé au niveau de la couche protectrice des MRAM. Or, pendant ce recuit, le tantale capture une partie des atomes de fer de la JMT ce qui altère la MRAM. Cette capture indésirable apparaît au-delà des 300°C. Des chercheurs de Spintec ont eu l'idée de remplacer le Ta par du tungstène aux propriétés plus réfractaires. Ils ont alors observé que, après recuit à 400°C, le tungstène avait une propension moindre à capturer le fer. Les couches restent alors plus homogènes, ce qui améliore les propriétés observées au niveau de leurs interfaces. Il devient même possible d'augmenter la température de recuit jusqu'à 450°C tout en améliorant de façon significative les performances magnétiques de la partie active des jonctions. Intégrer les MRAM dans les process standards de la microélectronique devient ainsi une réalité.



Empilement et épaisseur en nm des différentes couches de matériaux utilisés dans les jonctions tunnels magnétiques après recuit à 425°C.

Contact : [Ricardo Sousa](#)
Spintec

Spintronique et Technologie des
Composants
UMR 8191 CEA - CNRS - UGA - G-IRP

Pendant ce **recuit**, le tantale tend à absorber le bore de l'électrode en FeCoB. Il absorbe aussi une partie du fer de l'électrode magnétique et en modifie la composition chimique. La magnétorésistance et la durée de stockage de l'information de la MRAM sont alors dégradées. Le tungstène quant à lui capte moins de fer lors des recuits.

RÉFÉRENCE

Chatterjee J, Gautier E, Veillerot M, Sousa RC, Auffret S and Diény B. Physicochemical origin of improvement of magnetic and transport properties of STT-MRAM cells using tungsten on FeCoB storage layer. *Applied Physics Letters*, 2019

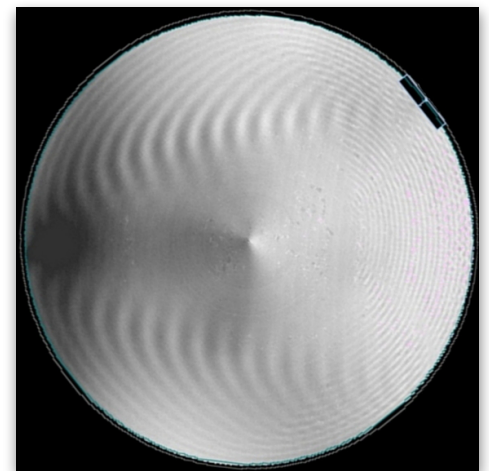
Quand la rupture fait des vagues

Les substrats de silicium-sur-isolant SOI utilisés pour la fabrication de composants électroniques haute performance / basse consommation comprennent un film de silicium monocristallin obtenu par fissuration d'un silicium massif. Pour contrôler avec précision ce plan de fracture, une fine couche de minuscules cavités est créée à la profondeur désirée par implantation d'ions hydrogène à l'intérieur de la plaquette (**SmartCut™**). La surface ainsi mise à jour par la fracture présente une alternance de textures rugueuses et lisses. Or, ces inhomogénéités peuvent impacter les performances du circuit qui sera gravé sur cette surface.

Une équipe du laboratoire Modélisation et Exploration des Matériaux de l'Irigr, en collaboration avec des chercheurs de la DRT et Soitec (un leader mondial de la production de matériaux semi-conducteurs innovants) ont décrypté le mécanisme à l'origine des défauts observés à la surface des plaques de silicium lors de la fabrication de substrats SOI.

Sur les images de plaquettes prises après fracturation, des motifs analogues aux ondes naissant dans le sillage d'un bateau ont mis les chercheurs sur la piste des ondes sonores. Ils ont donc mesuré la vitesse de propagation de la fissure ainsi générée par le clivage (quelques km/s) grâce à un dispositif optique infra-rouge et analysé avec des capteurs piézo-électriques les ondes acoustiques émises. Ces ondes se propagent d'un côté à l'autre du front de fracture et se réfléchissent à l'extrémité de la plaquette de silicium, qui se comporte comme un filtre ou un résonateur. Le système ne sélectionne ainsi que certaines ondes sonores de flexion dont les vitesses sont en phase avec celle de la fracture. Ces ondes de flexion produisent des déformations périodiques de la lame de silicium qui dévient la fracture de sa trajectoire nominale, d'où les variations de rugosité observées. Un modèle simple permet de vérifier que la périodicité des motifs est en accord ce qui est observé expérimentalement.

Cette découverte va permettre d'aller encore plus loin dans l'amélioration de ce procédé de fabrication de composants électroniques. Plus largement, elle va aider à la compréhension de la dynamique de la rupture fragile des matériaux.



Motifs d'ondes observés sur les images de plaquettes SOI après fracturation.

Smart Cut™ est un procédé générique de transfert de couches minces utilisé pour la fabrication des substrats silicium sur isolant à l'échelle industrielle inventé par Michel Bruel au CEA-Leti. L'implantation d'ions légers dans un substrat de silicium oxydé mène à la formation d'une zone fragilisée enterrée au sein du cristal.

Contact : [François Rieutord](#)
MEM

Laboratoire Modélisation et
Exploration des Matériaux
UMR CEA - UGA

RÉFÉRENCE

Massy D, Mazen F, Landru D, Ben Mohamed N, Tardif S, Reinhardt A, Madeira F, Kononchuk O and Rieutord F. Crack front interaction with self-emitted acoustic waves. *Physical Review Letters*, 2018

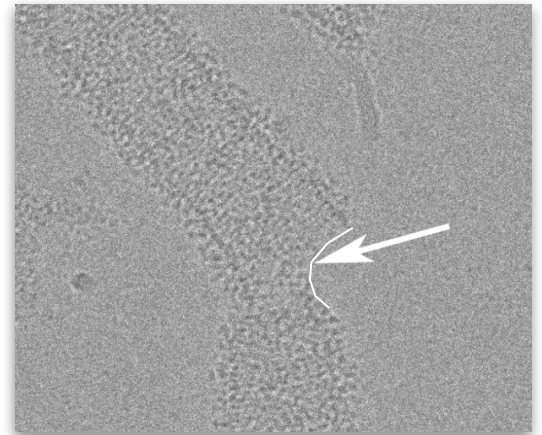


Comment un virus enveloppé sort d'une cellule ?

Nombre de virus (VIH, rougeole, grippe, etc.) possèdent une enveloppe lipidique qui protège leur information génétique. La particule virale forme une vésicule lipidique au niveau de la membrane plasmique de la cellule infectée portant l'information génétique du virus avant qu'il ne s'échappe en clivant la membrane virale de la membrane de la cellule hôte, un processus appelé fission de la membrane. Serait-il possible d'observer ce phénomène afin d'observer la fission membranaire ?

Lorsqu'un virus émerge d'une cellule, un processus membranaire complexe est mis en place, appelé bourgeonnement, qui se termine par la séparation de deux structures enveloppées par la membrane, la cellule intacte et un virion nouvellement formé. La dernière étape du bourgeonnement est catalysée par des filaments en spirale constitués de protéines issues des machines ESCRT (*Endosomal Sorting Complex Required for Transport* ESCRT-III) qui construisent la membrane jusqu'au point de fission ou de clivage grâce à une protéine qui agit comme un moteur moléculaire et fournit l'énergie nécessaire, VPS4B.

Des chercheurs de l'Irigr ont développé un système *in vitro* qui permet de reconstituer les filaments d'ESCRT-III. Ils ont ensuite utilisé la fois la microscopie à force atomique pour suivre l'évolution du diamètre de ces tubes en temps réel et la microscopie électronique pour obtenir des informations concernant la structure à plus haute résolution de ces filaments. Ils ont alors été en mesure de montrer que l'action de VPS4B se déroulait en deux temps : dans un premier, la protéine agit pour diminuer de façon progressive le diamètre des filaments (constriction) ; dans un second temps VPS4B permet de cliver les filaments en deux de façon asymétrique, avec une des extrémités adoptant la forme d'un dôme. Ces deux phénomènes contraindraient la membrane, ce qui *in fine* aboutirait au décrochage de la vésicule virale de la cellule hôte.



Structure des tubes formés par les protéines ESCRT-III. La flèche montre l'endroit où un tube est sectionné, avec un des deux côtés en forme de dôme. Image de microscopie électronique. © CEA

Contact : [Christophe Caillat](#)
IBS

Institut de Biologie Structurale
UMR 5075 - CEA - CNRS - UGA

RÉFÉRENCE

Maity S, Caillat C, Miguet N, Sulbaran G, Effantin G, Schoehn G, Roos WH and Weissenhorn W. VPS4 triggers constriction and cleavage of ESCRT-III helical filaments. *Science Advances*, 2019

Nouvelles cibles thérapeutiques pour le cancer de la prostate

Les micro-ARN (miARN ou miR) sont des acides ribonucléiques simple-brin très courts (en général de 21 à 24 nucléotides), capables d'inhiber l'expression d'un gène cible par appariement à une séquence complémentaire de l'ARN messager conduisant à sa répression traductionnelle ou à sa dégradation. Les recherches menées sur les miARN ont mis en évidence leurs multiples rôles dans la régulation (négative et parfois positive) de l'expression des gènes. L'expression aberrante de miARN serait également impliquée dans de nombreuses pathologies, et des thérapies fondées sur les miARN sont actuellement à l'étude.

En étroite collaboration avec l'équipe du Dr Charlotte Bevan à l'Imperial College of London, et plus particulièrement le Dr Claire Fletcher qui a passé 6 mois dans cette équipe, les chercheurs du laboratoire Biologie à Grande Échelle ont participé à la caractérisation de plusieurs microARN (miR) qui jouent un rôle dans la cancérogenèse prostatique.

Les androgènes et leur récepteur (AR) jouent un rôle prépondérant dans le cancer de la prostate. Afin d'identifier systématiquement les microARN (miR) susceptibles de moduler l'activité de AR dans les cancers prostatiques, une lignée cellulaire exprimant le gène d'AR fusionné à la luciférase (une protéine luminescente permettant de suivre l'expression du gène AR dans les cellules) a été **transfectée** (génétiquement modifiée de manière temporaire) en présence d'une collection d'inhibiteurs de tous les miR connus du génome humain. Soixante-dix-huit inhibiteurs ont conduit à une modulation de l'expression d'AR. Parmi eux, trois ont réduit de façon significative à la fois la transcription du gène d'AR, les taux d'ARNm et de protéine.

En résumé, cette étude a permis d'identifier des miR qui modulent l'activité AR dans les cancers de la prostate, y compris le cancer de la prostate résistant à la castration hormonale. De nouveaux mécanismes susceptibles d'ouvrir des voies thérapeutiques originales sont à l'origine de ces observations.

Les résultats de cette étude en détail :
Parmi les 78 inhibiteurs de miR, les inhibiteurs de miR-346, miR-361-3p et miR-197 ont réduit de façon marquée la transcription du gène d'AR, les taux d'ARNm et de protéines, tout en induisant l'apoptose et en inhibant la prolifération, la transition épithélio-mésenchymateuse, la migration et l'invasion des cellules prostatiques transfectées. A l'inverse, les mimiques de miR correspondants ont augmenté l'activité AR grâce à un nouveau mécanisme antidogmatique mis au jour par cette étude, d'association directe avec la région 3'UTR du gène d'AR et la stabilisation de la transcription. L'analyse des cibles miR identifiées par AGO-PAR-CLIP a révélé des rôles dans la réplication et la réparation de l'ADN, le cycle cellulaire, la transduction du signal et la fonction immunitaire. Comme attendu, la déplétion de ces cibles, y compris les gènes suppresseurs de tumeurs ARHGAP2 et TAGLN2, a permis de « phénotyper » l'effet des miR.

On appelle **transfection** le processus de transfert de gènes, c'est-à-dire l'introduction de matériel génétique exogène dans des cellules eucaryotes.

Contact : [Xavier Gidrol](#)
BGE

Laboratoire Biologie à Grande Échelle
UMR 1038 - CEA - Inserm - UGA

RÉFÉRENCE

Fletcher CE, Sulpice E, Combe S, Shibakawa A, Leach DA, Hamilton MP, Chrysostomou SL, Sharp A, Welti J, Yuan W, Dart DA, Knight E, Ning J, Francis JC, Kounatidou EE, Gaughan L, Swain A, Lupold SE, de Bono JS, McGuire SE, Gidrol X and Bevan CL. Androgen receptor-modulatory microRNAs provide insight into therapy resistance and therapeutic targets in advanced prostate cancer. *Oncogene*, 2019



Les laboratoires

Biologie du Cancer
et de l'Infection
UMR_S 1036
CEA/Inserm/UGA
www.BCI-lab.fr

Biologie à Grande
Échelle
UMR_S 1038
CEA/Inserm/UGA
www.BGE-lab.fr

Chimie et Biologie
des Métaux
UMR 5249
CEA/CNRS/UGA
www.CBM-lab.fr

Institut de Biologie
Structurale
UMR 5075
CEA/CNRS/UGA
www.IBS.fr

Modélisation et
Exploration des Matériaux
UMR CEA/UGA
www.MEM-lab.fr

Photonique Electronique
et Ingénierie Quantiques
UMR CEA/UGA
www.Pheligs.fr

Physiologie Cellulaire
& Végétale
UMR 5168
CEA/CNRS/UGA/Inra
www.LPCV.fr

Département des Systèmes
Basses Températures
UMR CEA/UGA
www.d-SBT.fr

Spintronique et Technologie
des Composants
UMR 8191
CEA/CNRS/UGA/G-INP
www.Spintec.fr

Systèmes Moléculaires et
nanoMatériaux pour
l'Énergie et la Santé
UMR CEA/CNRS/UGA
www.Symmes.fr

Directeur
de la publication
Jérôme Garin

Éditeur et format électronique
Pascal Martinez
Pascal.Martinez@cea.fr

Comité de rédaction
**Christophe Caillat, Yanxia
Hou-Broutin, Xavier Gidrol,
François Rieutord, Norbert
Rolland, Ricardo Sousa**

irig.cea.fr

Institut de recherche interdisciplinaire de Grenoble
CEA-Grenoble
17 avenue des Martyrs | 38054 Grenoble cedex 9

www.cea.fr/drf/irig/actu/lettres
Responsables : Jérôme Garin et
Pascale Bayle-Guillemaud