INSTITUT DE RECHERCHE INTERDISCIPLINAIRE DE GRENOBLE

Lettre scientifique

ÉTÉ 2020

Regarder les usines virales de la rougeole à l'œuvre

Il a été démontré depuis plusieurs années que la séparation de phases liquide-liquide, induite par de faibles interactions faisant souvent intervenir des ***protéines intrinsèquement désordonnées*** ou de l'ARN, offre un moyen très efficace de contrôler spatialement et temporellement les processus cellulaires. Les propriétés physicochimiques de ces micro-environnements fournissent des conditions optimales permettant d'améliorer des interactions moléculaires spécifiques, non seulement en protégeant les molécules de leur environnement, mais également sans la nécessité de former des membranes. Les bases moléculaires de la stabilisation de ces micro-environnements restent peu comprises. Les chercheurs de l'Irig ont caractérisé la façon dont ces processus sont utilisés par les protéines du virus de la rougeole.

Contact : Martin Blackledge
IBS
Institut de Biologie Structurale

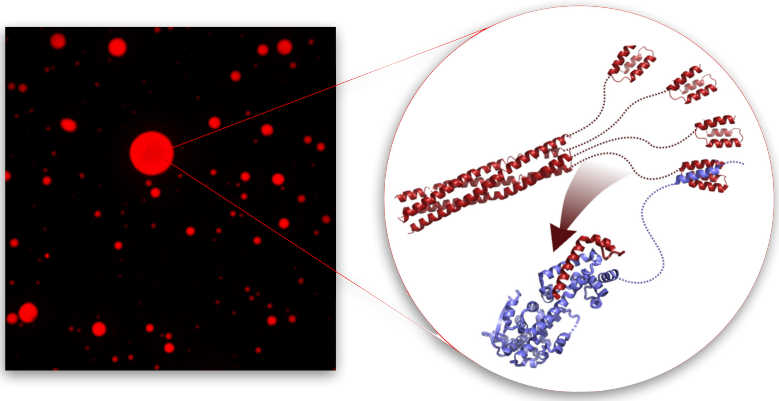
De nombreux virus forment des compartiments dans les cellules qu'ils infectent. Dans cette étude, des chercheurs de notre institut montrent que lorsque les nucléo-protéines (N) et les phospho-protéines (P) du virus de la rougeole sont mélangées *in vitro*, elles forment des organites liquides sans membrane, telles des gouttelettes d'huile dans l'eau. Pour appréhender ce processus, ils utilisent la résonance magnétique nucléaire (RMN) afin d'identifier les interactions faibles impliquant des domaines intrinsèquement désordonnés de N et de P et montrent que l'une de ces interactions s'avère être essentielle à la séparation des phases. Les chercheurs suivent la modulation de la dynamique de N et P lors de la formation des gouttelettes par fluorescence, et étudient la thermodynamique de ce processus par RMN.
Ils observent ainsi que lorsque de l'ARN est ajouté à une suspension de gouttelettes, il se localise dans celles-ci où il induit une ***étape essentielle*** du cycle de réplication du virus : l'assemblage des nucléocapsides virales. Ils mesurent d'autre part que la vitesse à laquelle cet assemblage a lieu dans ces gouttelettes est plus élevée que dans la phase diluée. À la suite de ces travaux, ils sont alors en mesure de comprendre la raison pour laquelle les virus forment ces gouttelettes dans les cellules infectées. Les virus les fabriqueraient pour créer de véritables usines éphémères et transitoires, où ils synthétisent à grande vitesse des nucléocapsides qui assurent leur réplication, dans un environnement favorable et protégé.

Cette étude révèle que la réplication virale pourrait être diminuée en inhibant la formation de gouttelettes, et que la formation de ces phases pourrait représenter une cible pharmacologique nouvelle pour lutter contre ces virus.

Les ***protéines intrinsèquement désordonnées*** sont dépourvues de structure tridimensionnelle stable et sont fonctionnelles dans leur état désordonné. Leur grande flexibilité leur permet de s'adapter facilement à la surface de leurs partenaires. Elles sont alors capables de se replier lors d'une interaction.
Cette ***étape essentielle*** est l'assemblage des protomères N en particules de type nucléocapside qui encapsident les molécules d'ARN.

RÉFÉRENCE

Guseva S, Milles S, Jensen MR, Salvi N, Kleman JP, Maurin D, Ruigrok RWH and Blackledge M. Measles virus nucleo- and phosphoproteins form liquid-like phase-separated compartments that promote nucleocapsid assembly. *Science Advances*, 2020



Caractérisation par fluorescence et résonance magnétique nucléaire des gouttelettes sans membrane formées par les protéines de réplication du virus de la rougeole.

MAP6, une protéine neuronale dans la lumière des microtubules

Les microtubules sont des bio-polymères, minuscules tubes creux présents à l'intérieur des cellules. Ils forment un réseau dense appelé cytosquelette, littéralement « squelette de la cellule ». Ils déterminent la forme des cellules et participent à des événements essentiels comme la division et la mobilité cellulaires. Les microtubules sont abondants dans les neurones : ils sont nécessaires au maintien des prolongements de ces cellules, les axones et dendrites qui assurent la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau. Par ailleurs, les microtubules sont des structures dynamiques : ils sont capables de s'allonger et de raccourcir. Ce remodelage des microtubules permet de moduler l'architecture et l'activité des cellules. Dans les neurones, les microtubules dynamiques co-existent avec des microtubules ultra-stables, ces derniers garantissant le maintien des prolongements neuronaux à la base du câblage du système nerveux. Cette stabilité des microtubules est assurée par des protéines spécialisées qui se lient aux microtubules et qu'on appelle des MAP (pour Protéines associées aux microtubules). Élucider les mécanismes d'action de ces MAP constituent donc un enjeu majeur dans la compréhension du comportement des microtubules, et plus particulièrement dans le contexte du neurone.

Des chercheurs de l'Institut des Neurosciences de Grenoble et de notre institut s'intéressent à MAP6, une protéine neuronale découverte pour sa capacité à stabiliser les microtubules. Des souris déficientes en MAP6 souffrent de troubles sévères proches de ceux observés chez les patients atteints de schizophrénie, ce qui est dû, au moins en partie, à une altération de la stabilité des microtubules.

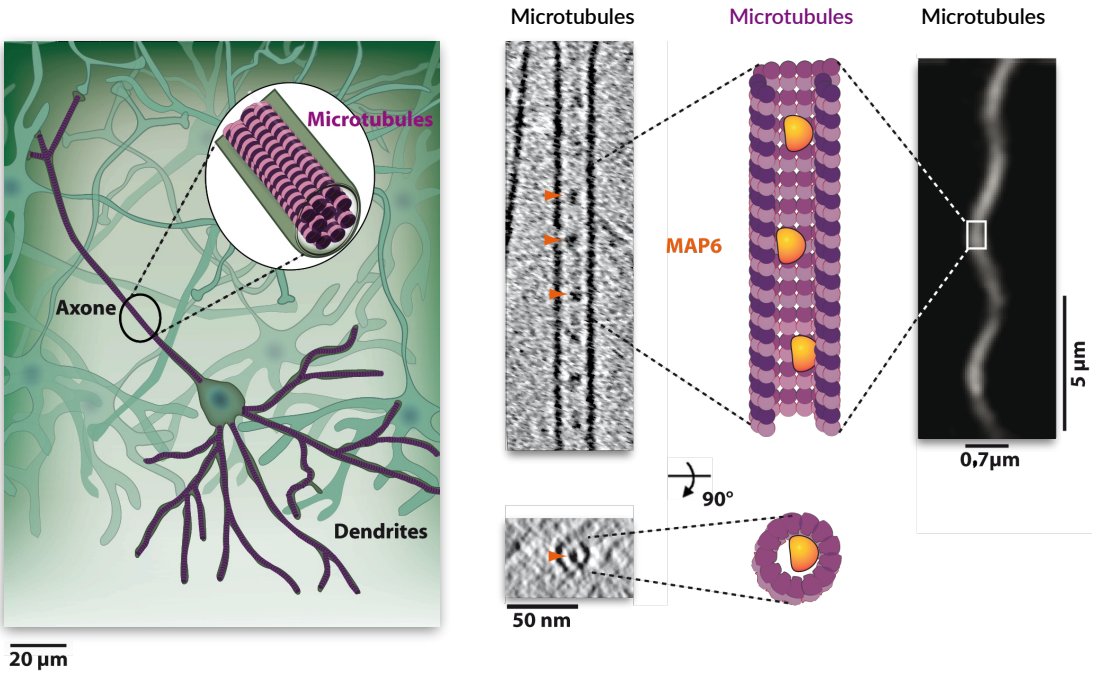
Dans ce contexte, les chercheurs ont identifié de nouvelles propriétés de MAP6. Ils ont découvert que cette protéine se localise dans la lumière des microtubules, identifiant ainsi le premier composant localisé à l'intérieur des microtubules neuronaux. Cette localisation de MAP6 induit la croissance des microtubules sous forme d'hélice, une structure très particulière jamais observée auparavant. Les microtubules en hélices générés par MAP6 ont une largeur équivalente à celle des axones ; ils pourraient donc définir le diamètre des axones et/ou conférer aux axones une résistance physique face aux forces de compression qu'ils rencontrent dans les tissus du cerveau au cours de leur croissance.

Cette découverte pionnière de la première protéine présente dans la lumière des microtubules neuronaux ouvre un tout nouveau champ d'investigation pour comprendre cette face cachée des microtubules. Explorer la vie intérieure des microtubules neuronaux, jusqu'à ce jour inconnue, devrait révéler de nouvelles fonctions de ces bio-polymères.

Les ***microtubules*** sont des filaments rigides qui font partie du squelette des cellules. Ils sont en renouvellement permanent et leur temps de vie moyen ne dépasse pas quelques minutes. En effet, les microtubules poussent régulièrement, depuis le centre de la cellule vers la périphérie, mais peuvent à tout instant se désassembler complètement et de façon aléatoire. Le processus de reconstruction permanent permet au réseau de microtubules d'adapter son architecture et d'accompagner les changements morphologiques des cellules.

RÉFÉRENCE

Cuveillier C, Delaroche J, Seggio M, Gory-Fauré S, Bosc C, Denarier E, Bacia M, Schoehn G, Mohrbach H, Kulić I, Andrieux A, Arnal I and Delphin C. MAP6 is an intraluminal protein that induces neuronal microtubules to coil. *Science Advances*, 2020



La protéine neuronale MAP6 est présente à l'intérieur des microtubules (cryo-microscopie électronique) et induit leur croissance en hélice (microscopie à fluorescence par réflexion totale interne, TIRF).
© Christophe Bosc, Camille Cuveillier et Julie Delaroche.

Contact : Annie Andrieux
GPC
Groupe Physiopathologie du Cytosquelette

Une protéine « thermomètre » qui contrôle la floraison des plantes

Il n'est plus rare de voir des arbres fleurir en plein hiver. Les plantes sont très sensibles à leur environnement et peuvent détecter des changements de température de l'ordre de quelques degrés seulement. Cette légère élévation de température due au réchauffement climatique déclenche la floraison de certaines plantes de plus en plus tôt dans la saison. Ceci peut avoir des effets néfastes sur les plantes sauvages et cultivées, notamment une réduction de la production de graines, des fruits de plus en plus petits et une diminution de la biomasse. Pour ces raisons, il est fondamental de comprendre comment les plantes perçoivent et réagissent à la température dans la mesure où la ***phénologie*** des plantes, leur croissance et leur développement saisonniers, changent avec l'évolution de l'environnement.

L' «*Evening Complex*» (EC) est un complexe protéique qui agit comme un répresseur de l'expression génique. Il est essentiel à l'horloge circadienne de la plante et aide à réguler l'expression de gènes impliqués dans la croissance et la floraison, en fonction de la température extérieure. L'EC est composé de trois protéines : LUX ARRHYTMO (LUX), EARLY FLOWERING 3 (ELF3) et EARLY FLOWERING 4 (ELF4). Dans cette étude, des chercheurs de l'Irig ont examiné le rôle de ces trois protéines *in vitro* et leur activité de liaison à l'ADN en fonction de la température. Ils ont montré que LUX se lie à l'ADN (*Figure*) avec une grande spécificité et qu'il recrute ELF3 et ELF4 dans l'ADN. *In fine*, seule l'activité d'ELF3 dépend directement de la température : lorsque la température augmente, ELF3 empêche le complexe de se lier à l'ADN ; celui-ci devient alors moins actif et ne peut plus réprimer la croissance et la floraison.

En se basant sur la structure cristallographique de LUX, une mutation a été conçue qui diminue la liaison de l'EC à l'ADN. Il en résulte que les plantes poussent plus vite et fleurissent plus tôt, même à des températures plus basses. Ces données indiquent qu'une modification de l'affinité de LUX à l'ADN a un effet sur l'ensemble du complexe EC entraînant alors une modification de la sensibilité des plantes à des températures plus élevées, qui se traduit par des effets sur leur croissance et leur période de floraison.

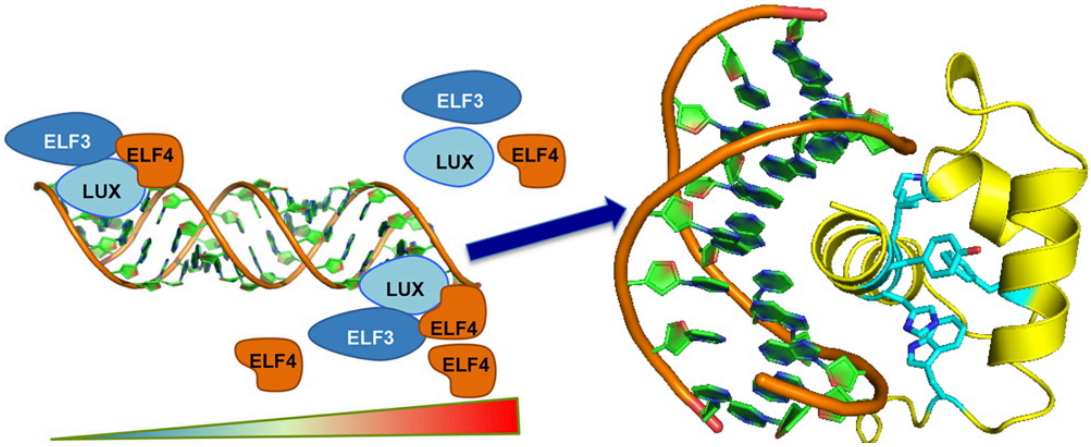
La compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'activité de l'EC, en particulier la façon dont les différents partenaires protéiques contribuent à son activité de liaison à l'ADN, permet d'expliquer comment de petits changements de température entraînent de profonds changements dans la croissance des plantes.

Chez les végétaux, la ***phénologie*** est l'étude de leurs phases de développements saisonniers : feuillaison, floraison, fructification, jaunissement automnal. Ces développements sont liés à certains paramètres climatiques.

RÉFÉRENCE

Silva CS, Nayak A, Lai X, Hutin S, Hugouvieux V, Jung JH, López-Vidriero I, Franco-Zorrilla JM, Panigrahi KCS, Nanao MH, Wigge PA and Zubieta C. Molecular mechanisms of Evening Complex activity in *Arabidopsis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2020

Contact : Chloe Zubieta
LPCV
Laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale



L' « Evening Complex » (EC) agit comme un thermo-capteur en fixant l'ADN à basse température et en réprimant ses gènes cibles. Mais lorsque la température augmente, le complexe se dissocie de l'ADN et l'expression des gènes se produit, ce qui entraîne une floraison précoce. La structure de la protéine EC, LUX ARRYTHMO, liée à l'ADN, est illustrée ci-dessus : à gauche, l'EC est présenté autour de l'ADN. À droite la structure de la protéine LUX est représentée fixée à la double-hélice d'ADN.

La multi-omique pour appréhender la régulation de l'expression des gènes

Au sein d'un organisme vivant, un type cellulaire se différencie d'un autre par un programme d'expression de gènes qui lui est propre. Les gènes sont codés par l'ADN qui s'enroule autour de protéines nommées ***histones*** afin de former une structure appelée la chromatine. L'expression des gènes est étroitement contrôlée par la modification dynamique des histones *via* l'ajout de groupes chimiques covalents sur certains acides aminés. Les modifications les plus connues sont la méthylation et l'acétylation des lysines d'histones. Leur diversité s'est largement accrue ces dix dernières années avec la découverte d'une large palette d'acylations, structures assez proches de l'acétylation mais qui confèrent aux lysines modifiées des propriétés physico-chimiques différentes. Ces acylations sont ajoutées sur les lysines à partir des petites molécules (métabolites) Acyl-CoA correspondantes. Une question clef, qui a émergé de la découverte de ces nouvelles modifications que l'on appelle ***marques épigénétiques***, est de savoir si elles assurent des fonctions redondantes avec l'acétylation ou si elles sont dotées de rôles spécifiques, notamment dans la dynamique de la structure de la chromatine (ouverte ou compactée) et le contrôle de l'expression des gènes.

Parmi les acylations, la crotonylation est une modification des résidus lysine qui consiste en l'ajout d'un groupe crotonyle dont la particularité est sa structure rigide plane. Pour mieux comprendre le rôle de cette marque épigénétique ignorée jusqu'en 2011, des chercheurs de notre institut ont analysé sa dynamique au cours du processus de différentiation cellulaire que constitue la spermatogenèse murine. Par analyse protéomique, ils ont en particulier observé que la crotonylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27cr) était d'abondance similaire à l'acétylation de ce même acide aminé (H3K27ac). L'acétylation des lysines d'histones a été explorée depuis plus de 50 ans, et H3K27ac est connue pour être un marqueur de l'expression active des gènes lorsqu'elle est présente en amont de leur séquence. Étant donnée l'abondance notable de H3K27cr, il semblait très opportun de mettre enfin en lumière ses fonctions cellulaires par rapport à celles de H3K27ac. Les chercheurs ont alors obtenu la localisation sur le génome de cette nouvelle marque d'histone et l'ont comparée à celle de H3K27ac, ainsi qu'à celle de protéines impliquées dans la régulation de la transcription des gènes. Ils ont observé que ces deux marques fonctionnaient souvent en synergie, induisant une expression génique maximale. Cependant, certaines régions du génome portent davantage l'une ou l'autre marque, ce qui a pour effet d'attirer préférentiellement des types différents de régulateurs de la transcription.

Cette analyse intégrée des données de type « omique » fournit un niveau de compréhension de la régulation de l'expression génique de ces deux marques jamais atteint à ce jour, et révèle les actions synergiques et spécifiques de chaque modification d'histone. Connaître l'ensemble des formes modifiées, ainsi que les protéines qui s'y lient, est essentiel à la compréhension des mécanismes moléculaires régulant la transcription des gènes à l'œuvre dans des processus de développement normaux, mais aussi dans de nombreuses pathologies.

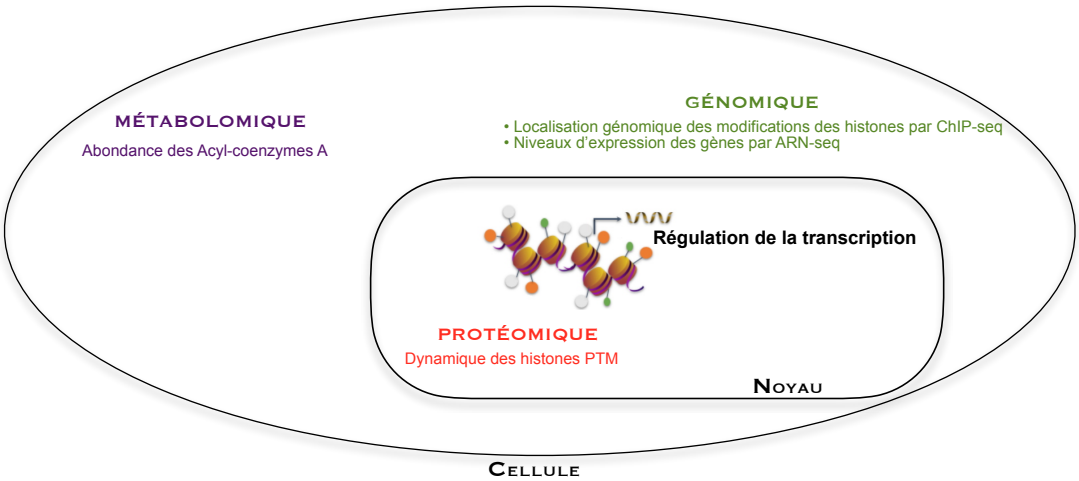
Les ***histones*** sont des protéines localisées dans le noyau des cellules eucaryotes. Elles sont les principaux constituants protéiques des chromosomes et sont étroitement associées à l'ADN dont elles permettent la compaction. L'ADN est en effet enroulé autour des histones comme du fil autour d'une bobine. Les histones sont très riches en acides aminés basiques lysine et arginine.

Les ***marques épigénétiques*** sont apposées sur le génome, et servent à sélectionner les gènes à exprimer. Ce sont des « post-it » qui marquent les synthèses de biomolécules ARN à réaliser.

Collaboration Institut Cochin et CEA-Saclay

RÉFÉRENCE

Crespo M, Damont A, Blanco M, Lastrucci E, Kennani SE, Ialy-Radio C, Khattabi LE, Terrier S, Louwagie M, Kieffer-Jaquinod S, Hesse AM, Bruley C, Chantalat S, Govin J, Fenaille F, Battail C, Cocquet J and Pflieger D. Multi-omic analysis of gametogenesis reveals a novel signature at the promoters and distal enhancers of active genes. *Nucleic Acids Research*, 2020



L'expression des gènes est analysée par analyse génomique de type RNA-seq (une technique de séquençage). Elle est régulée par des modifications d'histones, en particulier sur des lysines dont la position sur la séquence des histones et le niveau de modification peuvent être appréhendés par analyse protéomique. Les acylations de lysines sont ajoutées à partir des cofacteurs Acyl-CoA, dont les abondances sont quantifiées par analyse métabolomique. La position d'une marque d'histone sur le génome (comme H3K27cr), est obtenue par un autre type d'analyse génomique (ChIP-seq, une technique permettant d'étudier les interactions ADN/protéine à l'échelle du génome). Ces diverses analyses ont été combinées dans ce travail pour mieux comprendre les mécanismes de régulation de l'expression de gènes.

Contacts : Delphine Pflieger
BGE
Laboratoire Biologie à Grande Échelle
Christophe Battail
BCI
Laboratoire Biologie du Cancer et de l'infection

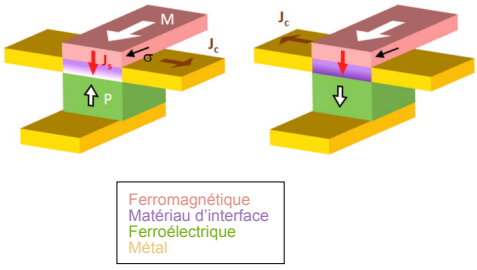
Vers une rupture énergétique en micro-électronique : contrôler et détecter des courants de spin par la ferroélectricité

Le spin de l'électron, propriété quantique par excellence, est au cœur du magnétisme des matériaux ainsi que d'une technologie appelée spintronique, qui exploite des ***courants de spin*** en sus des courants de charge utilisés en électronique conventionnelle. Après avoir révolutionné le stockage numérique avec les disques durs magnétiques, la spintronique pourrait jouer un rôle important dans la réalisation de nouveaux processeurs surpassant la technologie actuelle basée sur le silicium. Pour générer et détecter des courants de spin, la spintronique recourt traditionnellement à des matériaux ferromagnétiques, au sein desquels les spins sont tous alignés suivant la même direction (*spin up* ou *spin down*). Le ferromagnétisme a l'avantage de conférer aux dispositifs spintroniques un caractère ***non-volatil***, qui permet de réduire le coût énergétique de stockage de l'information. Cependant l'énergie nécessaire pour renverser l'aimantation par application d'un champ magnétique ou d'un courant électrique reste importante.

Contacts : Jean-Philippe Attané et Laurent Vila
Spintec
Spintronique et Technologie des Composants

Des chercheurs de notre institut ont mis au point, en collaboration avec l'Unité Mixte de Physique CNRS/Thales, une nouvelle approche permettant de générer et de détecter à façon des courants de spin, en exploitant les propriétés électroniques particulières présentes à l'interface entre deux matériaux non-magnétiques. Dans ces systèmes, l'injection d'un courant de charge dans une direction donnée génère des spins dans une direction transverse ; réciproquement, l'injection de spins selon une direction donne naissance à un courant de charge dans la direction transverse. La façon dont les courants de spin et de charge sont ainsi interconvertis (et en particulier leur signe) est fixée par la nature de l'interface.

En conférant à ces interfaces un caractère ferroélectrique, les chercheurs ont réussi à contrôler *via* la polarisation électrique le signe de l'interconversion. Pour ce faire, ils ont appliqué un fort champ électrique afin d'induire un caractère ferroélectrique à l'oxyde utilisé, et d'obtenir pour la première fois un contrôle électrique non-volatil de la conversion entre courant de charge et courant de spin. Il devient ainsi possible de coder l'information dans la polarisation de l'élément ferroélectrique, et d'utiliser la conversion spin-charge pour lire cet état de polarisation.



Exemple de dispositif réalisable grâce aux résultats obtenus par les chercheurs.
Un matériau ferromagnétique permet de générer un courant de spin vertical J_S et de l'injecter dans un matériau d'interface dans lequel il est converti en un courant de charge J_C latéral. Les spins σ sont représentés par la petite flèche noire et leur direction est fixée par celle de l'aimantation du matériau ferromagnétique **M** représentée par la grosse flèche blanche. Traditionnellement, pour changer le signe du courant de charge produit, il faut renverser l'aimantation du ferromagnétique en lui appliquant un champ magnétique ou un fort courant. Ici, ceci est réalisé en renversant la polarisation **P** du matériau ferroélectrique agissant sur l'interface grâce à un champ électrique.

Ces travaux ouvrent la voie vers des dispositifs spintroniques dans lesquelles la non-volatilité serait apportée non pas par le ferromagnétisme mais par la ferroélectricité, et pour lesquels la consommation électrique serait ainsi typiquement réduite d'un facteur 1000.

Courant polarisé en spin : un courant électrique traversant un matériau ferromagnétique va voir sa proportion d'électrons spin down et spin up se modifier. On dit que ces électrons sont polarisés en spin. Par ce fait, on arrive à inscrire une information dans le spin des électrons. Dans un matériau non magnétique, un courant peut être également polarisé en spin par des effets spin-orbite.
Non-volatilité : conservation des données en l'absence d'alimentation électrique.

RÉFÉRENCE

Noël P, Trier F, Arche LMV, Bréhin J, Vaz DC, Garcia V, Fusil S, Barthélémy A, Vila L, Bibes M and Attané JP. Non-volatile electric control of spin-charge conversion using a $SrTiO_3$ Rashba system. *Nature*, 2020

Photosynthèse artificielle : hybrider molécules et matériaux à base d'éléments abondants pour la production d'hydrogène

L'hydrogène (H_2) est un carburant prometteur et un bon moyen de stockage des énergies renouvelables qu'il restituera ultérieurement par combustion avec de l'oxygène moléculaire (O_2) au sein de piles à combustibles. Mais comment produire de l'hydrogène vert, c'est-à-dire sans empreinte carbone? Une idée est d'imiter la photosynthèse, qui n'utilise que de l'eau et de l'énergie solaire. La durabilité de cette technologie à venir repose toutefois sur le développement de nouveaux matériaux à la fois actifs, stables et basés sur des éléments abondants et bon marché. Dans le cadre de l'initiative « Make Our Planet Great Again », les chercheurs de notre institut [***collaboration***] ont fait un pas de plus vers la préparation d'une photo-électrode durable pour la production d'hydrogène. Cette photo-électrode repose sur une architecture hybride, basée sur un ***semi-conducteur de type p*** qui absorbe la lumière et qui est interfacé avec un catalyseur moléculaire. L'ensemble ne renferme que des éléments non toxiques et retrouvés en quantité abondante dans la croûte terrestre.

Contacts : Cristina Tapia-Garcia et Vincent Artero
CBM
Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

La stratégie suivie consiste à utiliser un oxyde mixte semi-conducteur composé de fer et de cuivre pour absorber la lumière visible (*Figure 1*) et générer un flux d'électrons depuis l'électrode où il est déposé jusqu'à sa surface. Ce matériau, composé uniquement d'éléments abondamment trouvés sur Terre, a été protégé de la corrosion par une fine couche d'oxyde de titane (TiO_2) amorphe (non cristalline) de moins de 10 nm d'épaisseur qui a été déposée par Atomic Layer Deposition (ALD), un procédé de référence utilisé pour déposer des films très minces. Cette fine couche de TiO_2 permet également le transfert d'électrons vers un catalyseur moléculaire, une cobaloxime (*Figure 1*) greffée à sa surface. Ce catalyseur et son greffage ont été précédemment mis au point et décrits par ces chercheurs.

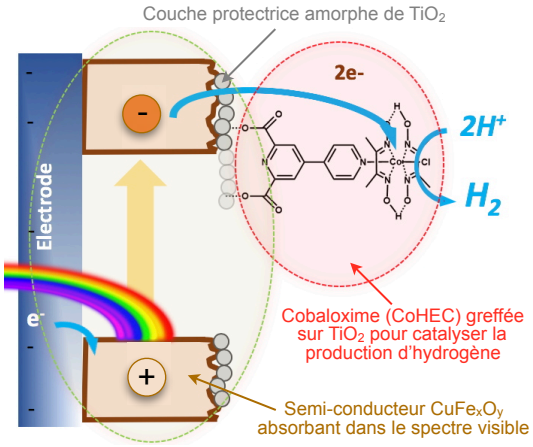


Figure 1 : Schéma du cheminement des électrons au sein de la photo-cathode hybride $CuFe_xO_y|TiO_2$-CoHEC.

La ***collaboration*** avec des chercheurs de l'institut Néel et de l'EPFL a permis d'entreprendre une caractérisation détaillée de l'architecture de cette photo-électrode hybride et une meilleure compréhension de ses performances. Cette photo-électrode s'avère capable de produire de l'hydrogène à partir de solutions aqueuses lorsqu'on lui applique un potentiel beaucoup plus positif que ce que demande la thermodynamique pour l'électrolyse de l'eau (*Figure 2*). Cette valeur permet de quantifier la capacité du système à stocker l'énergie solaire sous forme d'hydrogène. Le photo-courant généré est un autre paramètre important qui quantifie, quant à lui, la fraction des photons réellement convertis et donc la vitesse de production d'hydrogène. Globalement, le photo-courant généré et la valeur du potentiel d'apparition de ce photo-courant confèrent à cette architecture hybride des performances très prometteuses qui se comparent bien avec celles d'autres systèmes récemment décrits à base de silicium ou d'oxydes de cuivre.

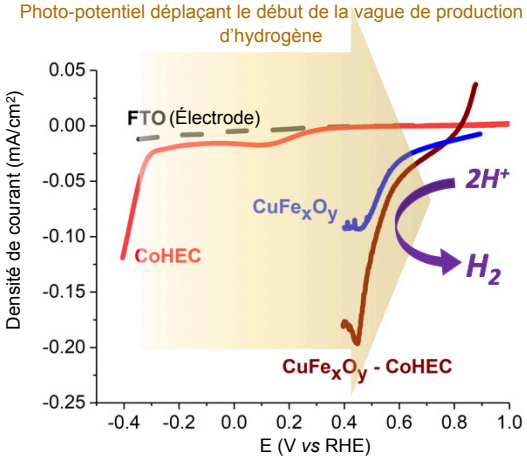


Figure 2 : Voltammogrammes à balayage linéaire montrant le déplacement de la vague de production d'hydrogène catalysée par CoHEC suite au photo-potentiel généré au niveau du semi-conducteur $CuFe_xO_y$. (RHE : Reversible Hydrogen Electrode)

Les travaux futurs viseront à améliorer les performances de la photo-cathode et à l'intégrer dans un système photo-électrochimique complet. Ce système comportera une photo-anode capable de produire des électrons et des protons à partir d'eau, en utilisant une partie complémentaire du spectre solaire, afin d'effectuer une production autonome d'hydrogène solaire.

REFERENCE

Tapia C, Bellet-Amalric E, Aldakov D, Boudoire F, Sivula K, Cagnon L and Artero V. Achieving visible light-driven hydrogen evolution at positive bias with a hybrid copper–iron oxide | TiO_2-cobaloxime photocathode. *Green Chemistry*, 2020

Collaboration : LCBM (Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux, UGA, CNRS, CEA), Institut Néel (UGA, CNRS), PHELIQS (Laboratoire PHotonique ELectronique et Ingénierie QuantiqueS, UGA, CNRS, CEA), SyMMES (Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé, UGA, CNRS, CEA), LIMNO (Laboratory for Molecular Engineering of Optoelectronic Nanomaterials, EPFL, Suisse).

Un ***semi-conducteur de type p*** possède, du fait de défauts intrinsèques ou d'impuretés ajoutées (dopants) en petites quantités un léger déficit en électron, ou un excès de trous positivement chargés.

Le ***projet Solar-Hybrid*** est soutenu par le programme postdoctoral MOPGA 2018 (Make our planet great again) et le programme DRF Impulsion 2018.

De nouveaux yeux pour un nez optoélectronique

La surveillance des composés organiques volatils (COV) est devenue une préoccupation, notamment dans le contrôle de la qualité de l'air, dans les procédés industriels, la sécurité publique, la santé, etc. Les nez électroniques sont des candidats prometteurs pour une analyse et une surveillance de ces composés omniprésents dont certains sont nocifs à l'environnement et parfois dangereux pour la santé humaine. La résonance de plasmons de surface (SPR) est une technique optique largement utilisée dans le développement de biocapteurs pour la détection de composés chimiques et biologiques. L'utilisation de l'imagerie SPR en phase gazeuse est novatrice et intéressante en raison de ses capacités de détection multiparamétriques particulièrement adaptée à la détection de COV.

Dans le but d'améliorer les performances du nez optoélectronique, des chercheurs de notre institut se proposent d'étudier les aspects fondamentaux liés à l'optique tels que la longueur d'onde, la température et l'épaisseur des dépôts métalliques sur le prisme SPR. Pour ce faire, ils ont étudié l'influence de la longueur d'onde de la source lumineuse (généralement une LED) sur la sensibilité du système [1]. Une étude théorique complète a été corroborée par une étude expérimentale connexe. Dans la gamme de longueurs d'onde étudiée (530 nm à 740 nm), ils ont ainsi mis en évidence une augmentation de la sensibilité à mesure que la longueur d'onde augmente, avec une bonne cohérence entre les résultats théoriques et expérimentaux. Avec la longueur d'onde optimale des LED, les limites de détection de leur nez optoélectronique sont de l'ordre du ppb (partie par milliard) pour des COV tels que le 1-butanol, limites qui sont similaires à celles du nez humain.

Pour aller plus loin dans la caractérisation optique, les chercheurs ont analysé l'effet des différentes couches métalliques déposées sur les prismes SPR en termes de performances optiques [2]. Ils ont développé un modèle théorique prenant en compte chaque épaisseur des couches métalliques mesurées lors du dépôt (réalisé à la Plateforme Technologique Avancée du CEA) ainsi que la rugosité de surface telle qu'analysée par microscopie à force atomique (réalisé à la Plate-Forme de Nano-Caractérisation du CEA). Afin de comparer la théorie aux expériences, ils ont établi une nouvelle méthode de caractérisation des performances optiques des prismes d'imagerie SPR en phase gazeuse. Cette méthode permet d'obtenir une mesure générique de la sensibilité, indépendante de la nature des gaz porteurs. Les sensibilités expérimentales ainsi obtenues se comparent quantitativement aux résultats théoriques sans paramètre ajustable sur une plage de température allant de 5°C à 45°C.

Ces résultats sont importants pour l'utilisation des nez optoélectroniques en condition réelle et notamment sur le terrain afin d'envisager des mesures correctives lors des variations saisonnières ou régionales de températures.

Avec le soutien de la Fondation Nanosciences (thèse de J. Weerakkody), du Labex Arcane (post-doc de F.-X. Gallat), de la DGA et le CEA (thèse de S. Brenet) mais également de BPI France (FUI WISE) et de la société Aryballe Technologies.

RÉFÉRENCES

[1] **Weerakkody JS, Brenet S, Livache T, Herrier C, Hou Y and Buhot A.** Optical index prism sensitivity of Surface Plasmon Resonance Imaging in gas phase: Experiment versus theory. *The Journal of Physical Chemistry*, 2020

[2] **Brenet S, Weerakoddy JS, ABuhot A, Gallat FX, Mathey R, Leroy L, Livache T, Herrier C and Hou Y.** Improvement of sensitivity of surface plasmon resonance imaging for the gas-phase detection of volatile organic compounds. *Talanta*, 2020

Contacts : Yanxia Hou-Broutin
et Arnaud Buhot
SyMMES
Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé

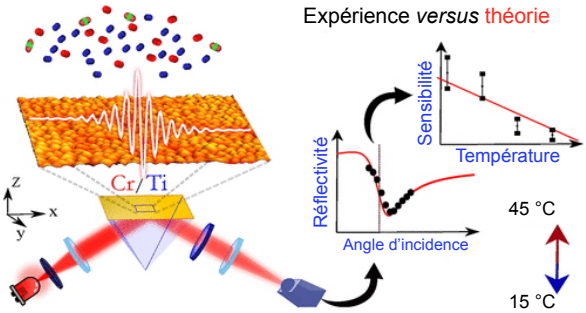


Schéma de principe du dispositif optique pour l'imagerie SPR.

Le chrome (Cr) et le titane (Ti) ont été testés comme métaux pour la couche d'adhésion de l'or déposé sur le prisme SPR. L'information sur la rugosité de la surface, analysée par microscopie à force atomique, est utilisée dans le modèle pour prédire la courbe de réflectivité en fonction de l'angle d'incidence. La sensibilité à l'indice optique est obtenue en fonction de la température entre 5 °C et 45 °C. Un accord quantitatif entre théorie (courbes rouges) et expériences (points noirs) est observé.

Vers des LED efficaces et sans mercure

La convention internationale de Minamata, qui est entrée en application le 16 août 2017, a pour objectif de proscrire à terme l'usage du mercure et des dispositifs à base de cet élément hautement toxique pour le système nerveux. Ceci concerne les lampes à mercure qui constituent les sources traditionnelles de lumière UV pour une large gamme d'applications incluant le traitement de l'eau et de l'air, la désinfection, le blanchiment du psoriasis, la détection des faux billets, l'agriculture etc... Ce contexte affecte de façon favorable le marché en forte croissance des diodes électroluminescentes (LED) dans la gamme de l'UV et stimule fortement la recherche et le développement dans ce secteur. L'irruption récente du Covid-19 et la probabilité d'émergence d'autres virus hautement pathogènes dans le futur, rendent particulièrement urgente la recherche de solutions « sans mercure » efficaces et faciles à mettre en œuvre pour la désinfection des surfaces par irradiation aux UV-C.

Les LED UV sont élaborées à partir de nitrures d'éléments III (troisième colonne du tableau périodique des éléments), soit le GaN, l'AlN et leur alliage AlGaN. Avec l'interdiction progressive du mercure, un intérêt grandissant s'exprime pour ce type de LED au niveau international, illustré par le nombre rapidement croissant des acteurs du domaine. Cependant, l'***efficacité quantique externe*** de la plupart des LED UV produites reste faible. Un nombre très réduit d'acteurs a pu démontrer une efficacité supérieure à 10 %, mais la plupart des dispositifs dans la gamme de l'UV-C utilisée pour des applications sanitaires (230-280nm) présentent une efficacité inférieure à 5%. Les principales causes de cette réduction de l'efficacité pour les longueurs d'onde de plus en plus courtes (atteintes en augmentant la fraction molaire d'AlN dans l'alliage AlGaN) sont attribuées à la présence de défauts cristallins tels que les « dislocations » et à la recombinaison non radiative associée, autrement dit les « pertes » optiques, si la densité des dislocations excède $10^8/cm^2$. Cette limitation est également liée à des limites d'extraction de la lumière et aux difficultés du ***dopage de type p*** pour une fraction molaire d'AlN croissante, qui augmentent la résistance électrique et rendent le contact électrique de la LED de plus en plus difficile à réaliser.

C'est dans ce contexte que des chercheurs de l'Irig et de l'institut Néel ont récemment obtenu un résultat spectaculaire en démontrant que l'incorporation d'une faible fraction d'indium dans l'AlN conjointement au magnésium (qui est le matériau de dopage) conduisait à une augmentation considérable de la quantité de magnésium incorporée et donc du niveau de dopage de type p des nanofils d'AlN utilisés. Le fait d'utiliser des nanofils, et non des couches minces, facilite en outre la relaxation des contraintes générées par le dopant. Ce résultat est en rupture avec l'état de l'art. Il a été confirmé par la réalisation d'une jonction p-n à nanofils d'AlN et ouvre la voie à la réalisation d'un nouveau type de LED UV-C dont le procédé a été breveté. Il laisse également envisager la réalisation de LED hybrides pour l'UV-C, approche également brevetée par les chercheurs.

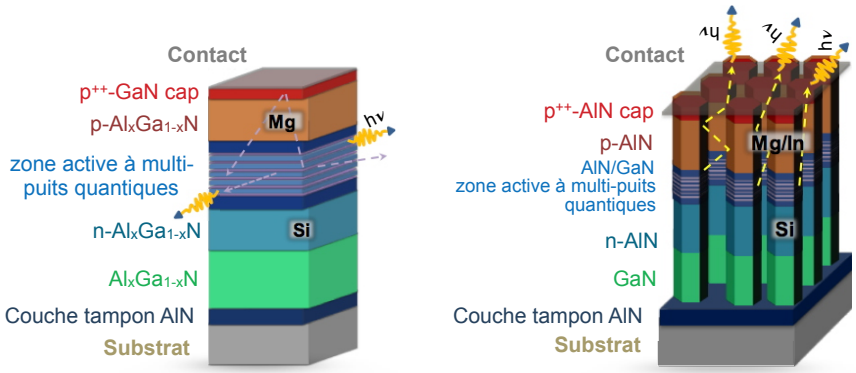
L'***efficacité quantique externe*** est le rapport entre le nombre de photons extraits d'une LED par rapport au nombre de charges injectées.

Le ***dopage*** est l'ajout à un semi-conducteur d'impuretés en petites quantités afin de modifier ses propriétés de conductivité. Il existe deux types de dopage. Le dopage de type n consiste à augmenter la densité d'électrons. Le dopage de type p permet au contraire de réduire la densité électronique, et de créer des électrons manquants ou « trous », qui se comportent comme des particules positivement chargées.

RÉFÉRENCE

Siladie AM, Jacopin G, Cros A, Garro N, Robin E, Caliste D, Pochet P, Donatini F, Pernot J and Daudin B. Mg and In codoped p–type AlN nanowires for pn junction realization. *Nano Letters*, 2019

Contact : Bruno Daudin
Phelqs
Photonique Électronique et Ingénierie Quantiques



À gauche, structure d'une LED « standard ». À droite, structure d'une LED à nanofils (brevetée) tirant parti du dopage de type p réalisé pour les nanofils d'AlN.

miRViz : Visualiser et analyser les données de microARN

Nous savons depuis plus de 70 ans que les gènes codés par l'ADN sont transcrits en ARN messagers puis traduits en protéines. Mais le mode de fonctionnement de nos cellules s'est avéré bien plus complexe. Participant à cette complexité et découverts chez de nombreux organismes eucaryotes au début des années 2000, les microARN sont des ARN qui ne codent pas pour une protéine. Ces microARN, longs d'une vingtaine d'acides nucléiques, répriment l'expression des gènes et en sont donc des régulateurs majeurs. Leur rôle a été démontré dans de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques. Dans certains cancers, par exemple, des microARN participent à l'initiation et à la progression tumorales ainsi qu'à la formation des métastases. Chez l'homme, 2500 microARN sont répertoriés. Les mesures expérimentales de leur niveau d'expression ainsi que de leur rôle fonctionnel génèrent de grandes quantités de données qui sont difficiles à analyser en l'absence d'outils bioinformatiques dédiés.

Dans une précédente étude, des chercheurs de l'Irig ont construit des ***Réseaux de microARN***. L'objectif était de réutiliser les théories mathématiques développées avec l'essor des réseaux sociaux afin d'appréhender la complexité des liens entre l'ensemble des microARN humains. Dans ces réseaux de microARN, chaque nœud (représenté par un cercle) correspond à un microARN ; deux nœuds sont reliés si les microARN correspondants présentent des similarités. L'objectif de miRViz est de fournir un site web en accès libre à tous les biologistes afin de leur permettre d'utiliser la puissance des réseaux pour analyser visuellement leurs données de microARN. Cette nouvelle étude présente plusieurs exemples concrets d'utilisation impliquant des cellules cancéreuses, des cellules souches ou des données issues de patients atteints de cancers.

Grâce à ce site web, les chercheurs ont repris les données publiques de patients atteints du carcinome cortico-surrénalien pour les analyser sous un nouvel angle. Ils ont ainsi pu retrouver visuellement les résultats initialement publiés, et ceci sans avoir besoin d'une expertise en programmation. Ils ont également pu mettre en évidence, pour la première fois, que l'expression de miR-29, un microARN exprimé dans ces tumeurs, est un facteur pronostic favorable à la survie.

Parmi les propriétés de miRViz, il y a sa capacité à visualiser la redondance des microARN (*Figure*), c'est-à-dire de savoir si les microARN qui ont le même rôle physiologique ou pathologique sont co-exprimés.

À ce jour, miRViz est le seul site Internet à proposer une analyse des données de microARN avec des réseaux pré-établis, et ce pour 11 espèces différentes (Homme, souris, drosophile, etc.).

Réseau de microARN : représentation mathématique et graphique où chaque microARN est représenté par un cercle. Deux cercles sont reliés si les microARN correspondants sont voisins sur l'ADN ou réprimer des gènes similaires, en fonction de la matrice choisie.m

Exosomes : nano-vésicules exportées par les cellules pour agir comme messagers de la communication entre cellules, et permettant également d'expulser hors de la cellule, des composants cellulaires.

RÉFÉRENCE

Giroux P, Bhajun R, Segard S, Picquenot C, Charavay C, Desquilles L, Pinna G, Ginestier C, Denis J, Cherradi N and Guyon L. miRViz: A novel webserver application to visualize and interpret microRNA datasets. *Nucleic Acids Research*, 2020

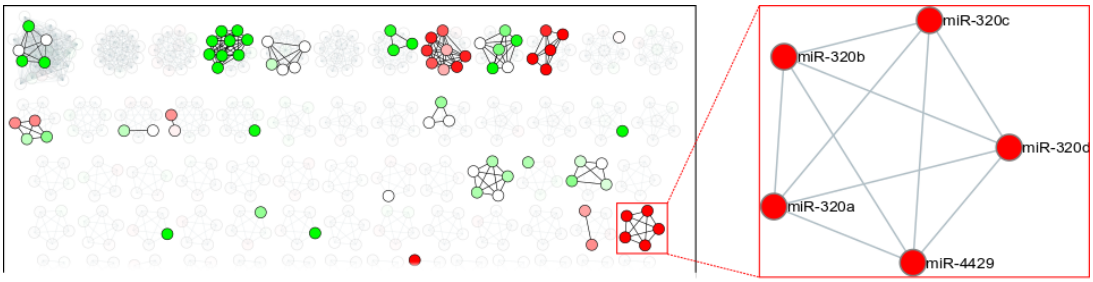


Image extraite de l'analyse des microARN des ***exosomes*** de cellules cancéreuses avec miRViz.
Chaque nœud (représenté par un cercle) correspond à un microARN. Dans ce réseau, on identifie du premier coup d'œil les familles de microARN, et l'on remarque que l'expression des microARN ne se répartit pas de façon aléatoire. La famille miR-320 par exemple est préférentiellement exportée dans les exosomes des cellules de cancer du côlon, export préférentiel représenté par la couleur rouge.

Contact : Laurent Guyon
BCI
Laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection

Qualité cristalline, ferroélasticité et performance des cellules photovoltaïques à base de pérovskites hybrides

Dans le contexte d'une transition énergétique incontournable qui impose de progresser vers une décarbonation de la production d'énergie, les filières renouvelables se développent, parmi lesquelles les technologies solaires. Le soleil fournit chaque année à la Terre une quantité d'énergie équivalente à plus de 8 000 fois la consommation énergétique mondiale. Mais cette énergie est peu concentrée d'où les enjeux technologiques que représente sa récupération efficace. En 2018, le solaire (photovoltaïque et thermique) représentait 3 % de la production mondiale d'électricité. Au cours des dix dernières années son taux de croissance est proche de 50 %, essentiellement du fait du développement massif du photovoltaïque. Le semi-conducteur le plus couramment utilisé dans les technologies photovoltaïques est le silicium. Mais depuis une dizaine d'années des travaux importants sont consacrés à d'autres matériaux très prometteurs comme les ***pérovskites*** hybrides halogénées. Ceux-ci présentent toutefois des défis de stabilité et de reproductibilité à relever.

$MAPbI_3$ (MA = CH_3NH_3) est le matériau pérovskite emblématique pour ses applications dans le domaine photovoltaïque. Mais la faible valeur de son énergie de formation entraîne une dépendance forte aux conditions de synthèse, ce qui fait de la reproductibilité des propriétés chimiques et structurales des couches minces synthétisées, un casse-tête pour les expérimentateurs. Or, la maîtrise de ces propriétés est un prérequis à l'optimisation des performances des cellules photovoltaïques.

Dans le cadre d'une ***collaboration***, des équipes de l'Irig et de l'Institut National de l'Énergie Solaire (Ines) ont étudié les mécanismes de formation de couches minces de $MAPbI_3$. Elles ont mis en évidence les effets de l'instabilité intrinsèque de la pérovskite iodée qui se décompose sous l'effet d'une contrainte. Dans cette étude, les chercheurs élucident par diffraction des rayons X (DRX) *in situ*, le processus de cristallisation de couches minces de $MAPbI_3$ en présence de chlore. Le chlore est effectivement connu pour avoir un effet bénéfique sur la qualité cristalline, les mécanismes en jeu n'étant toutefois pas encore clairement identifiés.

Ces équipes démontrent (*Figure 1*) que l'iodure de méthyl ammonium (MAI) et le chlorure de plomb $PbCl_2$ forment spontanément une couche de pérovskite $MAPbCl_3$, qui se transforme progressivement en une couche de MAPbI3, par substitution des halogènes lors du recuit thermique à 100 °C. La couche de $MAPbI_3$ ainsi formée est fortement contrainte du fait de la différence de paramètre de maille entre les deux pérovskites (environ 10%) si bien qu'au-delà d'un seuil critique, la pérovskite se décompose pour former, entre autres, de l'iodure de plomb PbI_2.

Des cellules photovoltaïques ont été réalisées à partir de couches minces de $MAPbI_3$ dont la synthèse a été arrêtée à différents stades du processus de substitution ionique. L'influence de la composition chimique (présence ou non de PbI_2) et des propriétés cristallines (notamment la déformation) de la couche active sur les performances des dispositifs a ainsi pu être étudiée.

Par ailleurs, comme fréquemment observé avec les composés de structure pérovskite, $MAPbI_3$ est un ***matériau ferroïque*** : il subit vers 57 °C une ***transition de phase cubique/tétragonale ferroélastique*** (*Figure 2*). Les chercheurs ont mis en évidence une conséquence importante de cette ferroélasticité qui induit une variabilité des propriétés cristallines: l'état de contrainte de $MAPbI_3$ atteint lors de sa formation à 100 °C, dans la phase cubique, conditionne l'orientation cristalline de la couche à température ambiante, dans la phase tétragonale.

Cette étude confirme le caractère intrinsèque de l'instabilité et de la variabilité structurale des couches minces de $MAPbI_3$. L'introduction de différents types de cations au lieu du seul MA est une voie prometteuse d'amélioration de la stabilité. L'étude de tels matériaux complexes bénéficiera de l'approche développée dans cette étude corrélant mécanismes de cristallisation, propriétés structurales et efficacité des dispositifs.

RÉFÉRENCE

Medjahed AA, Dally P, Zhou T, Lemaitre N, Djurado D, Reiss P and Pouget S. Unraveling the formation mechanism and ferroelastic behavior of $MAPbI_3$ Perovskite thin films prepared in the presence of chloride. *Chemistry of Materials*, 2020

Contact : Stéphanie Pouget
MEM
Modélisation et Exploration des Matériaux

La structure cristalline ***pérovskite*** est commune à de nombreux oxydes, de formule générale ABO_3. Ce type de matériaux suscite depuis longtemps un grand intérêt du fait notamment de fréquentes propriétés ferroïques. Pour les applications photovoltaïques, il ne s'agit pas d'oxydes mais de matériaux dans lesquels A et B sont, respectivement, des ions organiques et inorganiques et l'oxygène est remplacé par des halogènes, comme dans le composé emblématique $MAPbI_3$ (MA = CH_3NH_3).

Collaboration : équipes SGX et STEP, respectivement des laboratoires MEM et SyMMES de l'Irig, et équipe SMPV/LMPO de l'Institut National de l'Énergie Solaire.

Un ***matériaux ferroïques*** possède plusieurs états stables énergétiquement équivalents. Le passage d'un état stable à un autre peut être obtenu par application temporaire d'une force extérieure magnétique, électrique ou mécanique respectivement dans le cas de matériaux ferromagnétiques, ferroélectriques et ferroélastiques.

$MAPbI_3$ et ferroélasticité. Lors de la transition de phase structurale que subit $MAPbI_3$ vers 57 °C, la transformation de la maille cubique hautement symétrique en maille tétragonale moins symétrique induit, pour une orientation spécifique du réseau cubique, plusieurs orientations possibles équivalentes du réseau tétragonal, d'où l'existence de défauts cristallins appelés mâcles. Un matériau ferroélastique se caractérise, entre autres, par le fait que dans la phase de basse symétrie, l'application d'une contrainte peut transformer l'orientation d'un domaine cristallin en une orientation différente équivalente.

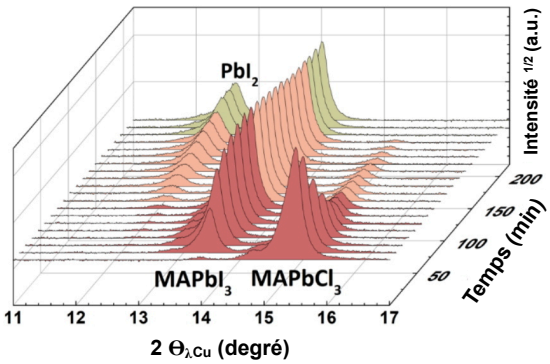


Figure 1 : Évolution des diffractogrammes obtenus au cours du recuit à 100 °C.
Les couleurs représentent les étapes successives au cours du recuit : partant d'une couche de $MAPbCl_3$ la première étape (marron foncé) est caractérisée par la coexistence des deux pérovskites $MAPbCl_3$ et $MAPbI_3$; elle est suivie par une étape où se forme en plus la phase de dégradation PbI_2 (marron clair) ; la pérovskite chlorée finit ensuite par disparaître dans une troisième étape (vert).

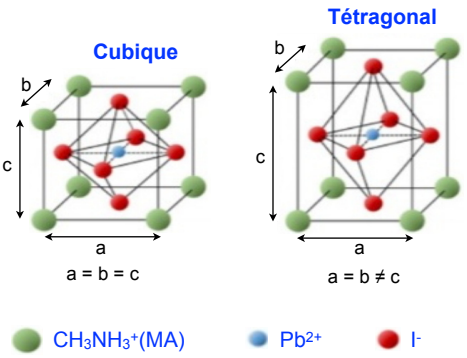


Figure 2 : Vers 57 °C le matériau $MAPbI_3$ subit une transition de phase structurale passant d'une symétrie cubique à haute température à une symétrie tétragonale.

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 Électronique et Ingénierie Quantiques
UMR
CEA/UGA
www.Pheliqs.fr

Physiologie Cellulaire & Végétale
UMR
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 5819
CEA/CNRS/UGA
www.Symmes.fr

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

Directeur de la publication
Jérôme Garin
Éditeur et format électronique
Pascal Martinez

Comité de rédaction
Annie Andrieux, Vincent Artero, Jean-Philippe Attané, Martin Blackledge, Ariel Brenac, Arnaud Buhot, Yanxia Hou-Broutin, Bruno Daudin, Laurent Guyon, Delphine Pflieger, Stéphanie Pouget, Cristina Tapia-Garcia, Laurent Vila, Chloe Zubieta

© CEA [2019]. Tous droits réservés. Toute reproduction totale ou partielle sur quelque support que ce soit ou utilisation du contenu de ce document est interdite sans l'autorisation écrite préalable du CEA. Design : supernova-design.fr