

Biogenèse des centres fer-soufre, une origine très ancienne

Les centres Fe-S résultent de l'assemblage entre des ions ferreux et/ou ferriques et des ions sulfure. Ils sont présents au sein des protéines et sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires essentiels. Il est proposé depuis longtemps que l'assemblage des centres Fe-S se forme de façon spontanée dans une atmosphère sans oxygène, riche en fer et en soufre. Puis, il y a 2,4 milliards d'années, les mécanismes de formation des centres Fe-S ont changé du fait de l'apparition d'une forte concentration en oxygène sur Terre, notamment à cause de l'oxydation de fer biodisponible et de la présence d'espèces réactives de l'oxygène. Ainsi, les organismes se seraient adaptés en élaborant des systèmes protéiques spécifiques (NIF, ISC et SUF) pour contrôler la biosynthèse des centres Fe-S.

Cependant, une étude récente des équipes de l'Institut Pasteur et de l'Institut Irig, propose un scénario différent concernant cette histoire évolutive des machineries de biogenèse des centres Fe-S. Les chercheurs ont analysé plus de 10 000 génomes par une approche de génomique. Ils ont ainsi identifié deux nouvelles machineries MIS et SMS, présentes chez de nombreux procaryotes, et qui datent du dernier ancêtre commun universel (last universal common ancestor LUCA). Les scientifiques ont alors caractérisé la machineries SMS au niveau moléculaire par des approches de biochimie, pour montrer que ce système est effectivement impliqué dans l'assemblage des centres Fe-S. Très anciennes, les machineries MIS et SMS ont ensuite évoluées chez les bactéries pour donner naissance aux trois machineries NIF, ISC et SUF.

Ces travaux montrent comment les machineries d'assemblage des centres Fe-S sont apparues bien avant l'oxygénation sur Terre. Ils ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension des tous premiers métabolismes en lien avec l'origine de la vie.

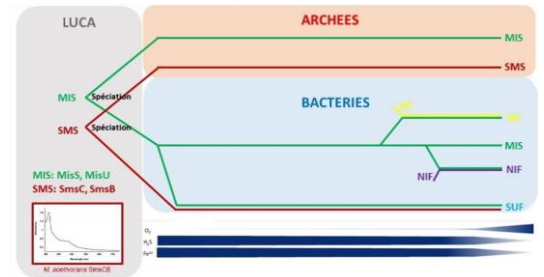


Figure : Scénario pour l'origine et évolution des machineries de biogenèse des clusters Fer-Soufre avec reconstruction des systèmes ancestraux et des principaux événements évolutifs.

RÉFÉRENCE

García PS, D'Angelo F, Ollagnier de Choudens S, Dussouchaud M, Bouveret E, Gribaldo S and Barras F
An early origin of iron-sulfur cluster biosynthesis machineries before Earth oxygenation.
Nature Ecology & Evolution 2022

Contact : Sandrine OLLAGNIER
LCBM
Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

NIF : Nitrogen Fixation System
ISC : Iron Sulfur Cluster
SUF: SUIFur

SMS : Suf-like Minimal
MIS : Minimal Iron Sulfur

Révélation du mécanisme de clivage du col de la membrane d'ESCRT-III

Les membres de ESCRT-III sont présents dans l'évolution depuis les procaryotes jusqu'aux métazoaires. Ils polymérisent sur les membranes puis se remodelent jusqu'au point de fission de la membrane grâce à l'intervention de l'ATPase VPS4. Or, différentes pathologies comme le cancer et des déficiences neuronales sont liés au dysfonctionnement de la machinerie ESCRT. Il est donc important d'étudier la structure du complexe ESCRT dans son environnement membranaire, afin de détailler le mécanisme de remodelage et de clivage des membranes, impliqué notamment dans la réparation des membranes, le bourgeonnement des virus enveloppés, et la cytokinèse.

Les chercheurs de l'Irig [collaboration Institut Curie, Paris ; et Université de Groningen, Pays-Bas] révèlent, par cryomicroscopie électronique, les premières structures à haute résolution de ESCRT-III (composé de CHMP2A et CHMP3) associées à des membranes lipidiques. Ces assemblages tubulaires reconstitués *in vitro* sont similaires aux architectures de filaments d'ESCRT-III présents *in vivo* au niveau des sites de bourgeonnement des virus, des vésicules ou des corps intermédiaires cytokinétiques. Les structures obtenues respectivement à 3,3 Å et 3,6 Å de résolution apportent des détails moléculaires sur la polymérisation des filaments hélicoïdaux et l'interaction avec la membrane. Les analyses de ces structures soutiennent un modèle théorique dans lequel le remodelage par VPS4 engendre une constriction grâce au glissement progressif des filaments de CHMP2A-CHMP3.

De plus, des études de molécules isolées ont confirmé que les polymères ESCRT-III sont resserrés et clivés par VPS4 *in vitro*, ce qui suggère que les membres d'ESCRT-III, CHMP2 et CHMP3, avec l'aide de VPS4, constituent une machinerie minimale capable de cliver des cols membranaires par la fission des membranes.

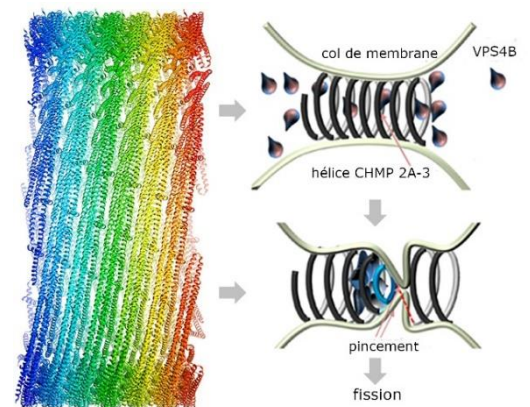


Figure : Modèle de la constriction membranaire par ESCRT-III. A gauche, modèle atomique des filaments d'ESCRT-III composé d'un hétérodimère de CHMP2A et CHMP3. La surface extérieure des filaments interagit avec les membranes de manière similaire à la topologie des cols membranaires comme indiqué dans le schéma (à droite). VPS4 resserre les filaments qui, à leur tour, resserrent la membrane jusqu'au point de clivage par fission membranaire.

Contact : Winfried WEISSENHORN
IBS
Institut de Biologie Structurale

ESCRT = Endosomal Sorting Complex Required for Transport est une machinerie de transport cellulaire endosomale, constituée de complexes protéiques cytosoliques.

Cytokinèse = division du cytoplasme dans les phases de la méiose et de la mitose, pour former des cellules filles.

CHMP2A = la protéine de corps multivésiculaire chargée 2a est codée par le gène CHMP2A.

CHMP3 = La protéine de corps multivésiculaire chargée 3 est codée par le gène VPS24.

RÉFÉRENCE

K.Azad, D.Guilligay, C.Boscheron, S.Maity, N.De Franceschi, G.Sulbaran, G.Effantin, H.Wang, JP.Kleman, P.Bassereau, G.Schoehn, WH.Roos, A.Desfosses and W.Weissenhorn

True-atomic-resolution insights into the structure and functional role of linear chains and low-barrier hydrogen bonds in proteins,
Nature Structural & Molecular Biology, 2023

Editer les histones pour explorer la régulation épigénétique du développement des plantes

Chez les eucaryotes, l'ADN, en s'associant aux histones, s'organise en une structure appelée chromatine. Sur cette chromatine, les marques dites épigénétiques, permettent un contrôle précis et dynamique de l'expression des gènes nécessaires au bon déroulement des programmes développementaux. Parmi ces marques, les modifications post-traductionnelles portées par les histones ont jusqu'à maintenant été étudiées à l'aide de mutants pour les enzymes qui les catalysent. Cette stratégie a permis des avancées significatives dans le domaine de l'épigénétique. Cependant, les fonctions variées et redondantes des enzymes étudiées rendent difficile la révélation du rôle précis des résidus d'histone et des marques qu'ils portent.

Des scientifiques de l'Irig [collaboration] ont cherché à décrypter plus en détail la véritable fonction de la lysine 27 sur l'histone H3 (H3K27), en développant une approche inédite, parue dans *New Phytologist*.

Cette approche consiste à faire exprimer à la plante modèle *Arabidopsis thaliana* un variant de l'histone H3 portant une alanine au lieu d'une lysine en position 27, induisant une diminution drastique du niveau de méthylation sur H3K27. Une analyse phénotypique détaillée a révélé de forts effets développementaux dans les lignées correspondantes, certains rappelant les observations déjà faites chez des mutants enzymatiques, d'autres singuliers et encore jamais mis en évidence. Outre une floraison précoce, des feuilles recourbées, et la prolifération accélérée de « cals » à partir de cellules indifférenciées, les lignées obtenues présentent des tiges raccourcies dont l'organisation en types cellulaires est altérée. Des analyses de transcriptomique et de métabolomique indiquent que ce dernier phénotype est le résultat d'une dérégulation des flux métaboliques dans la voie de biosynthèse des phénylpropanoïdes, et de la lignine.

Ainsi, avec cette nouvelle étude, les scientifiques apportent un éclairage inédit sur les différents rôles joués par la Lysine 27 de l'histone H3 chez les plantes, incluant la régulation de voies métaboliques impliquées dans la composition en lignine et le contrôle de l'élongation de la tige.

Cette approche, appliquée à d'autres résidus de protéines histones ou chez d'autres espèces végétales, devrait révéler de nouvelles fonctions dans la régulation de l'expression des gènes du développement et de réponse aux signaux environnementaux.

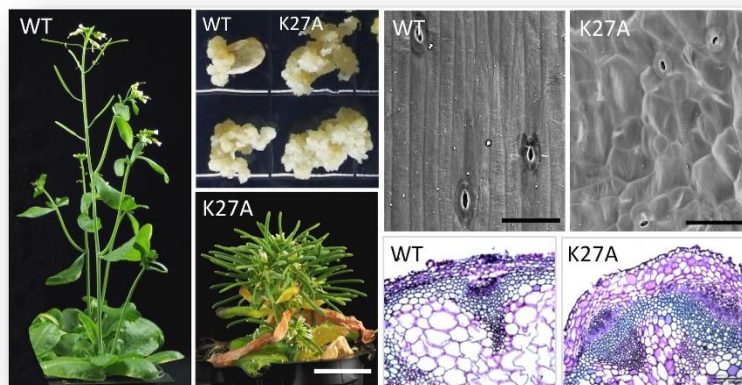
RÉFÉRENCE

Fal K, Berr A, Le Masson M, Faigenboim A, Pano E, Ishkhneli N, Moyal N-L, Villette C, Tomkova D, Chabouté M-E, Eshed Williams L and Carles CC

Lysine 27 of histone H3.3 is a fine modulator of developmental gene expression and stands as an epigenetic checkpoint for lignin biosynthesis in *Arabidopsis*.

New Phytologist 2023

Contact : Christel CARLES
LPCV
Laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale



En images, la comparaison des plantes d'*Arabidopsis* exprimant une forme modifiée de l'histone H3 (K27A substitution de la lysine 27 en alanine) avec les plantes contrôles exprimant une histone H3 non modifiée (WT) permet de distinguer les différences morphologiques suivantes : floraison précoce et tige raccourcie, meilleure prolifération des cals, défauts de types cellulaires sur l'épiderme et dans les couches inférieures de la tige.

Collaboration :

Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (IBMP)
CNRS de Strasbourg, et
Robert H. Smith Institute of Plant Sciences & Genetics in Agriculture - Université de Jérusalem.

Réseau de neurones composé de memristors spintroniques

Les réseaux de neurones convolutifs (convolutional neural network CNN) sont efficaces pour réaliser certaines tâches comme la reconnaissance d'images ou de textes. Cependant, la conception classique d'un ordinateur dans lequel le processeur et la mémoire sont physiquement séparés, n'est pas compatible avec un réseau neuronal. En effet, les synapses échangent fréquemment les informations stockées dans la mémoire entre les neurones (on parle de poids synaptique) pour effectuer les calculs qui provoquent ainsi un fort ralentissement. Les chercheurs de l'Irig ont donc utilisé des dispositifs spintroniques qui permettent une implémentation parallèle des réseaux dans laquelle le calcul et le stockage sont intégrés dans un même bloc.

Les chercheurs ont développé des mémoires électroniques appelées memristors dont la résistance change de manière continue en fonction du courant appliqué. Dans une architecture mémoire appelée « crossbar », les memristors codent le poids synaptique comme une résistance électrique, afin d'effectuer les calculs avec des courants analogiques qui seront convertis en valeur numérique. Le but est de réaliser un réseau de neurones convolutifs à base de memristors qui conserve les mêmes performances tout en minimisant la complexité et sans surcoût matériel. Cependant, le procédé de fabrication de ces dispositifs spintroniques étant récent, il restait encore à fiabiliser la précision du calcul. De plus, les poids synaptiques peuvent prendre uniquement deux états binaires qui rendent difficile l'accès à différents niveaux de résistance dans le but de mimer une synapse.

Pour contourner ces écueils, les chercheurs ont testé une architecture utilisant deux concepts. Le premier est un réseau d'ensemble, selon le concept de « sagesse des foules ». Le réseau global y est remplacé par plusieurs petits réseaux moins précis mais beaucoup plus simples, qui sont entraînés avec différents échantillons extraits du même ensemble de données. Les résultats obtenus par ces réseaux sont ensuite comparés pour obtenir une décision, dont la précision est comparable avec celle d'un réseau unique. Le second concept est un réseau de type binaire dans lequel les poids synaptiques prennent uniquement deux états, contrairement au réseau classique dont les poids varient de

manière continue. Grâce à ces deux concepts, les dispositifs spintroniques permettent des calculs quasiment sans perte de précision.

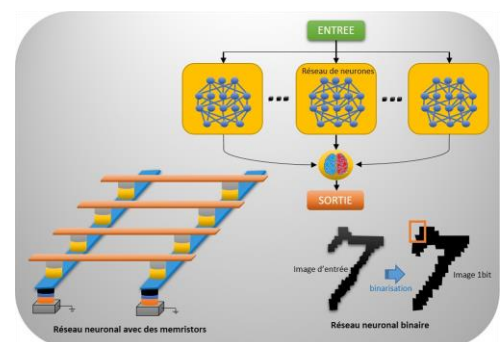


Figure : Architecture des réseaux de neurones intégrant des memristors spintroniques (à gauche), avec un réseau de neurones d'ensemble (en haut) combiné avec un réseau de neurones binaire (à droite).

Cette solution a été évaluée sur différents jeux de données pour la reconnaissance d'images. L'architecture du réseau d'ensemble a permis une optimisation du coût matériel, car le nombre de neurones est réduit de 92 % et le nombre de synapses de 95 %, et ceci avec une précision semblable à celle d'un seul réseau convolutif équivalent. De plus, il a été observé une réduction de 95 % du nombre de cycles d'horloge et de 97 % du nombre d'accès à la mémoire. Enfin, l'utilisation de dispositifs à couplage spin-orbite permet de diminuer encore de trois ordres de grandeur la consommation grâce à la réduction des courants de calcul.

Contact : Guillaume PRENAT
Spintec
Spintronique et Technologie des Composants

Réseau de neurones convolutif (convolutional neural network CNN en anglais) est un réseau spécialement conçu pour traiter des images. Le réseau est constitué de plusieurs couches de neurones connectées entre elles.

Un memristor agit comme une mémoire électronique. Sa résistance change de manière permanente selon le courant qui lui est appliqué ; elle peut ensuite être lue comme une donnée.

RÉFÉRENCE

Tchendjou GT, Danouchi K, Prenat G and Anghel A

Spintronic memristor based binarized ensemble convolutional neural network architectures. *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems* 2022.

L'étude d'une protéine de mouche révèle un rôle non catalytique de l'ARN méthyltransférase PCIF1 dans l'expression des gènes

Chez les organismes vivants, l'expression génique est un processus complexe qui aboutit à la production de protéines à partir du génome de manière régulée dans le temps et l'espace. Cette expression dépend strictement de la synthèse d'ARN messagers spécifiques de chaque gène à partir de la molécule d'ADN, selon un mécanisme appelé transcription, puis de leur traduction en protéines par les ribosomes. Au fur et à mesure de leur synthèse, les ARN messagers subissent des modifications chimiques qui garantissent leur stabilité, leur adressage aux ribosomes et finalement, leur traduction en protéines. Ces modifications incluent l'ajout d'une coiffe à l'extrémité 5' et d'une queue de poly adénosines à l'extrémité 3', et l'addition de groupements méthyl sur les différents nucléotides. Elles apportent un niveau d'information supplémentaire pour le contrôle de la production de protéines et forment collectivement l'épitranscriptome.

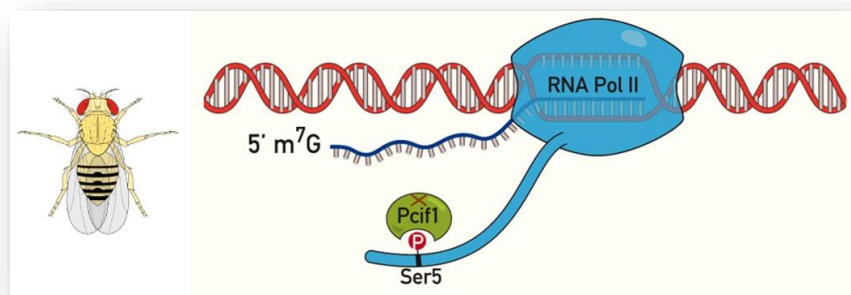
Les chercheurs de l'Irig, en collaboration avec l'université de Genève, se sont intéressés à une ARN méthyltransférase de mammifères, la protéine PCIF1 (homologue à la protéine Pcf1 de drosophile), qui ajoute un groupement méthyl supplémentaire à la m⁶A (m⁶ adénosine) pour former la m⁶Am lorsque le premier nucléotide transcrit est une adénosine. Chez la souris, la mutation du gène codant PCIF1 provoque une dérégulation de l'expression d'un ensemble de gènes ainsi qu'une diminution du poids. Au cours de l'évolution, cette protéine a naturellement perdu son activité catalytique chez la mouche drosophile où Pcf1 est, comme son homologue humain, exprimée dans le noyau et associée au domaine C-terminal de l'ARN polymérase (RNA Pol II). Les travaux de ces chercheurs montrent que la mutation du gène *Pcf1* chez la drosophile entraîne une dérégulation de l'expression de nombreux gènes, une diminution du poids ainsi qu'une baisse significative de fertilité, ce qui indique un rôle important de cette protéine dans la physiologie de l'organisme. En accord avec ces observations, la protéine Pcf1 est distribuée tout au long des **chromosomes polytènes** au niveau de zones de transcription active et interfère avec la régulation de l'expression génique dépendante de l'état de la chromatine. Cette protéine se lie à la forme phosphorylée de la sérine 5 de la RNA polymérase II (Figure) et pourrait donc directement moduler son activité ou encore favoriser le recrutement de composants de la chromatine.

Ces résultats suggèrent une contribution similaire de PCIF1 à une régulation fine de l'activité de l'ARN polymérase II chez les mammifères, en plus de son activité de méthylation de l'ARNm dont le rôle dans l'efficacité de la traduction des ARNm est activement étudié mais encore sujet à controverse.

Cette étude démontre l'importance de ne pas réduire la fonction des enzymes à leur seul rôle catalytique dans le monde vivant et illustre l'intérêt d'examiner de façon approfondie l'évolution des protéines chez les eucaryotes afin de découvrir des mécanismes d'action insoupçonnés ou masqués.

Les **chromosomes polytènes** résultent d'une succession de duplications de chromatides qui restent associées sans qu'il y ait de division cellulaire concomitante. Ils sont constitués de plusieurs centaines ou milliers de chromatides. On peut observer des régions de chromatine condensée (appelées hétérochromatine, en rouge sur la figure), et des régions moins condensées de la chromatine (appelées euchromatine) qui correspondent à des sites de transcription active de l'ADN en ARN.

Avec le soutien des LabEX GRAL, ANR-10-LABX-49-01 et IDEX PhD international grant, Université de Grenoble Alpes (Ecoles Universitaires de Recherche) CBH-EUR-GS (ANR-17-EURE-0003) et la Région Rhône-Alpes (programme international).



L'absence d'activité catalytique de Pcf1 chez la drosophile révèle un nouveau mécanisme de régulation de l'expression génique

Figure A : Chez les mammifères, PCIF1 catalyse la méthylation (m⁶Am) du premier nucléotide transcrit d'un ARN messager, lorsqu'il s'agit d'une adénosine, tandis que son homologue Pcf1 chez la mouche est naturellement dépourvue d'activité catalytique. Cependant, comme son homologue PCIF1, la protéine Pcf1 s'exprime dans le noyau et se lie au domaine C-terminal (CTD) phosphorylé de l'ARN Pol II (au niveau de la Sérine 5 phosphorylée).

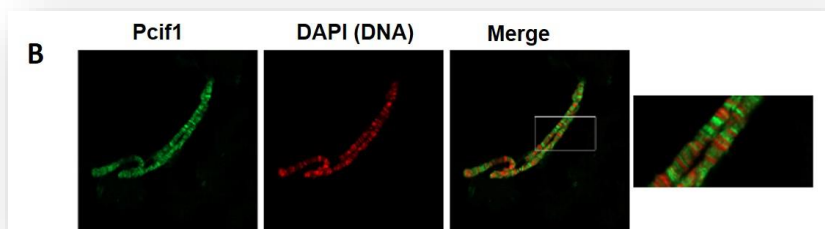


Figure B : Une analyse par immunofluorescence avec des anticorps anti-Pcf1 a révélé la présence de la protéine Pcf1 (en vert) le long du chromosome au niveau de sites d'euchromatine actifs (c'est-à-dire exclus de la coloration dense de l'ADN par DAPI, en rouge). D'après le travail décrit dans Pandey *et al.* 2020 ; Franco *et al.* 2023.

RÉFÉRENCES

Franco G, Taillebourg E, Delfino E, Homolka D, Gueguen N, Brassat E, Raman Pandey RR, Pillai RS, and Fauvarque MO
The catalytic-dead Pcf1 regulates gene expression and fertility in *Drosophila*.
RNA 2023

Pandey RR, Delfino E, Homolka D, Roithova A, Chen KM, Li L, Franco G, Vågbø CB, Taillebourg E, Fauvarque MO and Pillai RS
The mammalian cap-specific m⁶Am RNA methyltransferase PCIF1 regulates transcript levels in mouse tissues.
Cell Report 2020

Dispositifs médicaux implantés : Autonomes demain ?

Les dispositifs médicaux implantés bénéficient de l'amélioration de l'autonomie des piles et batteries. Cependant, leur autonomie demeure insatisfaisante pour le confort du patient. Par exemple, la batterie d'un cœur artificiel doit être rechargée toutes les 24 heures ! Une solution idéale serait que le dispositif médical utilise la même source d'énergie que l'organe qu'il remplace, c'est-à-dire pour le cœur le glucose et l'oxygène sanguin. Ainsi, la conversion de l'énergie chimique en électricité pour alimenter le dispositif médical peut être réalisée grâce à une pile à combustible qui n'a pas été conçue à l'origine pour être implantée dans un organisme vivant, puisque le glucose et l'oxygène ne sont pas les réactifs les plus adaptés à son fonctionnement.

Contact : Lionel DUBOIS
SymMES
Système Moléculaires et nanoMatériaux
pour l'Énergie et la Santé

RÉFÉRENCES

Menassol G, Dubois L, Nadolska M, Vadgama P, Martin DK and Zebda A

A biocompatible iron doped graphene based cathode for an implantable glucose biofuel cell.

Electrochimica Acta 2023

Ghodhbane M, Menassol G, Beneventi D, Chaussy D, Dubois L, Zebda A and Belgacem MN

Flexible doctor blade-coated abiotic cathodes for implantable glucose/oxygen biofuel cells.

RSC Adv. 2023

Il faut donc prendre en compte les deux verrous suivants :

i. Pour pouvoir être alimentées en glucose et en oxygène, les électrodes de la pile sont nécessairement au contact du corps ; elles doivent donc être totalement biocompatibles pour éviter toute réaction inflammatoire.

ii. Comme chaque électrode est en contact avec le milieu biologique dont les deux réactifs que sont le glucose et l'oxygène, il est nécessaire que les catalyseurs utilisés pour la conversion de l'énergie chimique en électricité soient très sélectifs.

Malgré leur manque de stabilité, seules les enzymes présentent à ce jour la sélectivité nécessaire pour la réalisation de piles à combustibles implantables.

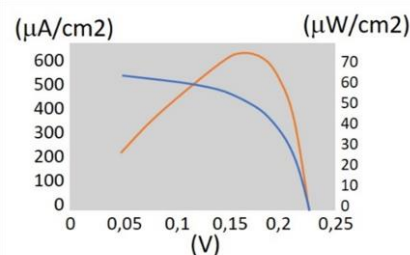
Des chercheurs de l'IrIg travaillant sur les dérivés du graphène, ont mis au point des catalyseurs chimiques sans platine, très sélectifs vis-à-vis de la réduction de l'oxygène. En **collaboration** avec plusieurs laboratoires académiques et une entreprise, l'efficacité des catalyseurs a été améliorée en conditions physiologiques. Ces catalyseurs à base de graphène se sont avérés biocompatibles et ouvrent la voie vers la preuve de concept sur l'animal. La fabrication des électrodes a été optimisée en vue de maîtriser leurs porosités pour une bonne diffusion des réactifs, notamment à l'aide de techniques d'impression 3D. Enfin de nouvelles membranes ont été mises au point pour éviter l'encrassement des électrodes par des cellules (biofouling), et ainsi éviter la perte des performances des piles à combustibles implantables.



Photographie de la pile à combustible après 5 mois d'implantation.
La flèche désigne un très faible niveau de bio-encrassement.

Ces nouvelles piles implantables ont d'abord été testées *in vitro* durant plus d'une année afin de démontrer qu'elles conservent bien leur performance électrochimique et leur biocompatibilité. Puis, elles ont été implantées dans des rats durant plus de 6 mois. Les piles sont restées opérationnelles et intactes durant toute cette longue période d'implantation. Autre résultat remarquable, elles n'ont pas provoqué de phénomène de rejet ni de réactions inflammatoires.

Ainsi, ces études ont permis de lever des verrous importants concernant le développement de piles à combustibles bioimplantables. Même si des défis importants existent encore, notamment concernant les catalyseurs d'oxydation du glucose, elles ouvrent la voie à la mise au point de dispositifs médicaux implantés plus efficaces et surtout autonomes en énergie.



Courbe de polarisation de la pile à combustible après explantation. En bleu, le courant, axe de gauche. En orange, la puissance, axe de droite.

Collaboration

TIMC (Recherche Translationnelle et Innovation en Médecine et Complexité) Université Grenoble Alpes-CNRS-INSERM, Grenoble) : laboratoire spécialisé dans les technologies implantables.

IC2MP (Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers) : développe des catalyseurs à bases de nanoparticules d'or, sélectifs de l'oxydation du glucose.

LGP2 (Laboratoire de Génie des Procédés Papiers, Grenoble) : réalise les électrodes par des procédés d'impression ou de lithographie.

BIOPIC (Normandie) : l'entreprise commercialise des capteurs implantés pour le suivi en temps réel de la santé des animaux de ferme.

L'enzyme laccase pour détoxifier les aflatoxines alimentaires

Les aflatoxines sont connues pour être hautement toxiques car elles peuvent avoir de graves conséquences sur la santé des hommes et des animaux. Ce sont des métabolites fongiques toxiques qui peuvent contaminer un large éventail de cultures destinées à l'alimentation humaine et animale, notamment les arachides, le maïs et les fruits à coque. Elles sont produites par certaines espèces de champignons *Aspergillus* qui se développent sur les cultures avant ou après la récolte, en particulier dans des conditions chaudes et humides. L'exposition aux aflatoxines a été associée à un risque accru de différents cancers, notamment ceux du poumon et de l'appareil digestif.

La prévention de la contamination par les aflatoxines constitue donc un défi majeur pour les industries de l'alimentation humaine et animale. Diverses stratégies sont utilisées pour réduire leur occurrence, et la compréhension du mode d'action de la laccase est essentielle.

Pour évaluer la capacité de cette enzyme à détoxifier les aflatoxines, des chercheurs de l'IrIg ont réalisé une étude basée sur des approches expérimentales et théoriques combinées.

Tout d'abord, les expériences *in vitro* ont montré que la laccase était capable d'oxyder efficacement les aflatoxines, conduisant à leur détoxification.

Des simulations informatiques ont ensuite été réalisées pour étudier les mécanismes sous-jacents au processus de détoxification, notamment grâce au code **BigDFT**. Les simulations ont confirmé que la laccase était capable de se lier aux aflatoxines et de les oxyder par le biais d'un mécanisme basé sur les radicaux.

Les résultats de cette étude positionnent la laccase comme une enzyme prometteuse pour détoxifier les aflatoxines. Des recherches supplémentaires seront nécessaires pour explorer les applications potentielles, et déployer des stratégies de détoxification basées sur la laccase, dans l'industrie alimentaire.

Contact : Luigi GENOVESE
MEM
Modélisation et Exploration des Matériaux

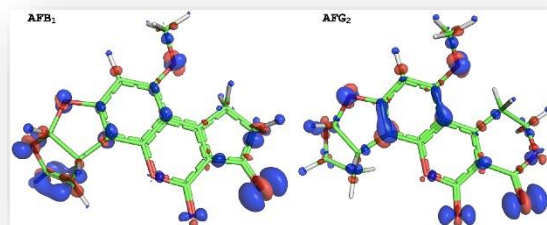


Figure : Indications des zones sensibles à l'oxydation pour deux configurations différentes de la molécule d'aflatoxine, en faisant apparaître les isosurfaces dites de Fukui.

BigDFT est un logiciel libre pour physiciens ou chimistes, qui permet de calculer l'énergie totale et la structure électronique de molécules, surfaces ou solides, dans le cadre de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et d'une base d'ondelettes.

RÉFÉRENCE

Zaccaria M, Dawson W, Russel Kish D, Reverberi M, Bonaccorsi di Patti CM, Domin M, Cristiglio V, Chan B, Dellafiora L, Gabel F, Nakajima T, Genovese L and Momeni B

Experimental-theoretical study of laccase as a detoxifier of aflatoxins.

Scientific Report 2023

La protéine NLRP7 masque le cancer du placenta chez la mère

Le cancer du placenta, ou choriocarcinome gestationnel, peut malheureusement causer le décès de la mère, même plusieurs années après la grossesse. Les chercheurs de l'Irig étudient le comportement de la protéine NLRP7 impliquée dans des processus inflammatoires suspectés dans le développement de ce cancer. En 2021, ils avaient montré que la surexpression de NLRP7 dans les cellules cancéreuses du placenta contribuait à leurs métastases vers d'autres organes, comme le foie, le poumon ou le cerveau.

Poursuivant ces travaux, les chercheurs de l'Irig ont commencé par comparer les mécanismes de fonctionnement de la protéine NLRP7 dans une cellule normale du placenta et dans une cellule cancéreuse. La cellule normale a été collectée dans le placenta d'une femme enceinte, et la cellule tumorale récupérée chez une patiente décédée suite à un choriocarcinome.

Dans la cellule normale (Figure A), la protéine NLRP7 fonctionne en mode dépendant de sa machinerie inflammatoire dénommée, inflammasome, qui permet de produire des cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-1 β (IL-1 β).

Dans la cellule tumorale (Figure B), les chercheurs ont montré que la surexpression de NLRP7 bloque l'activation de la protéine NF- κ B, acteur majeur des processus inflammatoires et qui permet dans une cellule normale de produire du précurseur de l'IL-1 β , la pro-IL-1 β .

De plus, les chercheurs ont démontré que NLRP7 augmente la survie et le camouflage des cellules tumorales. En effet, ils ont injecté des cellules tumorales du choriocarcinome exprimant ou non le gène *Nlrp7* dans la queue d'une souris. Les résultats ont montré que les cellules surexprimant *Nlrp7* étaient moins exposées au système de défense immunitaire de la souris, et que les souris injectées par ces cellules développaient des tumeurs plus grosses et présentaient plus de métastases. L'analyse des tumeurs et de leurs environnements a confirmé la diminution des voies d'activation du système immunitaire de l'hôte.

Ces études ont permis de démontrer que la protéine NLRP7 contribue à la croissance et à la tumorigenèse du cancer du placenta. La protéine NLRP7 contribue à l'élaboration par la cellule tumorale d'un masque entravant l'élimination de la tumeur par le système immunitaire maternel.

Ces résultats ciblent la protéine NLRP7 ouvrent la voie à de nouvelles thérapies qui seront proposées en particulier aux femmes qui développent des résistances aux traitements conventionnels.

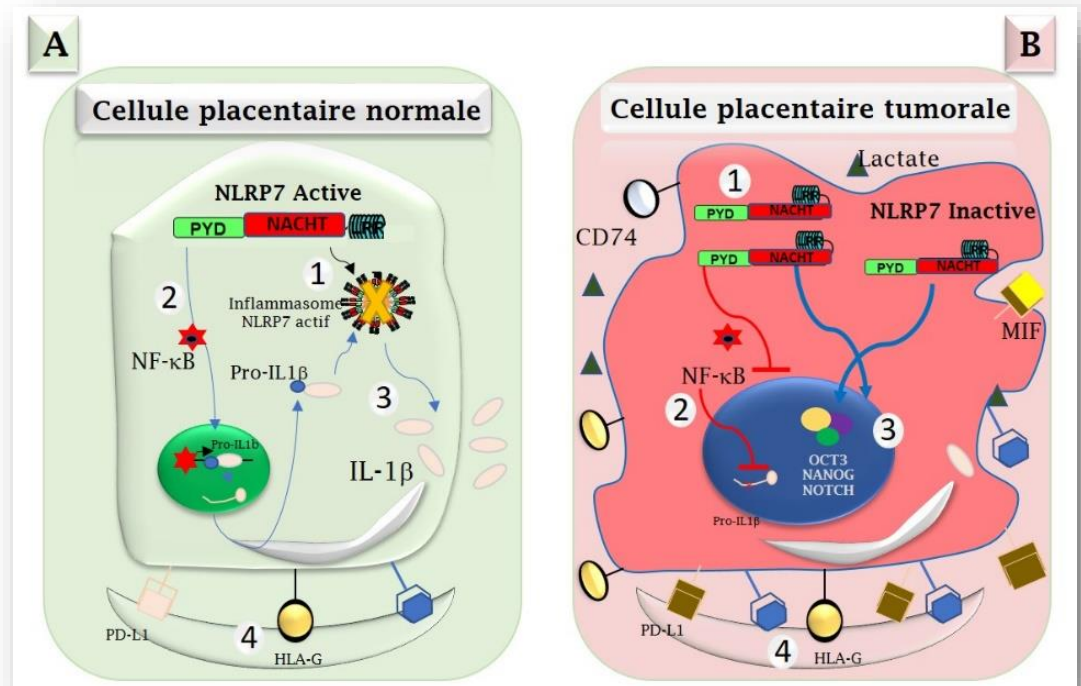
Contact : Nadia ALFAIDY
Biosanté
Biologie et Biotechnologie pour la Santé

RÉFÉRENCE

Reynaud D, Alfaidy N, Collet C, Lemaitre N, Frederic Sergent F, Mieg C, Soleilhac E, Al Assi A, Murthi P, Courtois G, Fauvarque MO, Slim R, Benharouga M and Abi Nahed R

NLRP7 enhances choriocarcinoma cell survival and camouflage in an inflammasome independent pathway.

Cells 2023



Modèle sommaire illustrant le mécanisme par lequel NLRP7 contribue à la tumorigenèse du choriocarcinome.

Figure A, cellule placentaire non tumorale :

- (1) NLRP7 est exprimée à des niveaux normaux et fonctionne de manière dépendante de l'inflammasome.
- (2) NLRP7 active la voie NF- κ B et induit sa translocation dans le noyau, ce qui induit la transcription de Pro-IL-1 β qui se transforme en IL-1 β .
- (3) NLRP7 régule également l'expression de HLA-G et de PD-L1, contribuant ainsi à la tolérance du trophoblaste par le système immunitaire maternel (4).

Tous ces événements contribuent au bon déroulement de la grossesse.

Figure B, cellule placentaire tumorale :

- (1) NLRP7 est surexprimée et fonctionne de manière indépendante de l'inflammasome.
- (2) Il inhibe la production d'IL-1 β en diminuant l'activation de NF- κ B.
- (3) NLRP7 intervient également dans la surexpression des protéines HLA-G, PD-L1 et OCT3, NANOG et NOTCH.
- (4) Ces événements augmentent la tolérance immunitaire maternelle des cellules tumorales, ce qui crée un environnement anti-inflammatoire favorable qui contribue à la croissance de la tumeur.

Suivez bien la marche pendant la croissance des nanofils

Le développement des nanostructures de semi-conducteurs nécessite une excellente maîtrise de leur élaboration, en particulier de la technique d'épitaixie par jet moléculaire (MBE). Pendant longtemps, cette technique a été limitée à la croissance de structures planes, comme les puits quantiques, qui induisent un confinement des porteurs de charge suivant la direction perpendiculaire au plan de croissance. Or, les nouveaux défis, comme la réalisation d'émetteurs à photon unique pour les communications quantiques, nécessitent un confinement selon deux ou même trois directions. Ceci peut être obtenu par la fabrication de nanofils et de boîtes quantiques.

En général, la croissance des nanofils est amorcée sur une gouttelette de liquide de quelques nanomètres, qui détermine le diamètre final du nanofil. Au cours de la croissance, des boîtes quantiques peuvent être insérées en changeant rapidement la composition du faisceau moléculaire. Ce mécanisme « Vapeur-Liquide-Solide » combine une phase vapeur dans le faisceau, une phase liquide dans la gouttelette et une phase solide dans le nanofil. A l'interface goutte-nanofil, la croissance était supposée avoir lieu par la nucléation d'une monocouche suivie de sa propagation le long de l'interface. Mais il s'agissait d'une simple hypothèse. L'équipement Nanomax, du Centre de Nanosciences et Nanotechnologie à Palaiseau, permet maintenant d'observer ce processus *in-situ* dans un microscope électronique adapté.

Les chercheurs de l'Irig, et de l'Institut Néel (Laboratoire NanoPhysique et Semi-Conducteurs NPSC, Grenoble), étudient les semi-conducteurs II-VI, en combinant un métal (Zn ou Cd colonne II du tableau de Mendelèïev) et un chalcogène (Se ou Te colonne VI). Ces matériaux sont particulièrement intéressants comme éléments optiques actifs, pour l'émission de lumière ou pour le photovoltaïque. Les chercheurs obtiennent la croissance des nanofils II-VI à partir d'une nanoparticule d'or solide et cristalline (Figure 1a). Cette croissance « Vapeur-Solide-Solide » est susceptible de produire des interfaces plus abruptes lors de l'insertion de la boîte quantique. L'observation de la croissance de nanofils de ZnTe avec le microscope Nanomax a révélé deux aspects

originaux : le rôle de la différence de paramètre de maille à l'interface nanofil-nanoparticule, et une autorégulation de la dynamique des marches.

Les cristaux d'or et de ZnTe présentent le même réseau cristallin, mais la maille élémentaire du ZnTe est 3/2 fois plus grande que celle de l'or. Lorsque la monocouche d'or située à l'interface est progressivement remplacée par une monocouche de ZnTe, une forte contrainte de désaccord de maille apparaît au niveau de la marche, ce qui crée une barrière empêchant la formation de la marche.

En revanche, une autre configuration, constituée de 2 monocouches de ZnTe faisant face à 3 monocouches d'or, ne présente pratiquement aucun désaccord de maille, ce qui rend cette configuration plus favorable.

Cette étude a confirmé ce mode de croissance pour les nanoparticules solides (Figure 1b et [Movie 1](#)). Lorsque la nanoparticule est liquide, des marches apparaissent alors à une ou deux monocouches ([Movie 2](#))

Contacts : Edith BELLET-AMALRIC
Pheliqu
Photonique Électronique et Ingénierie
Quantiques

Joël CIBERT
Institut Néel
NPSC
NanoPhysique et SemiConducteurs

RÉFÉRENCE

Bellet-Amalric E, Panciera F, Patriarche G, Travers L, Den Hertog M, Harmand JC, Glas F and Cibert J

Regulated dynamics with two-monolayer steps in Vapor-Solid-Solid Growth of nanowires.

[ACS Nano](#), 2022

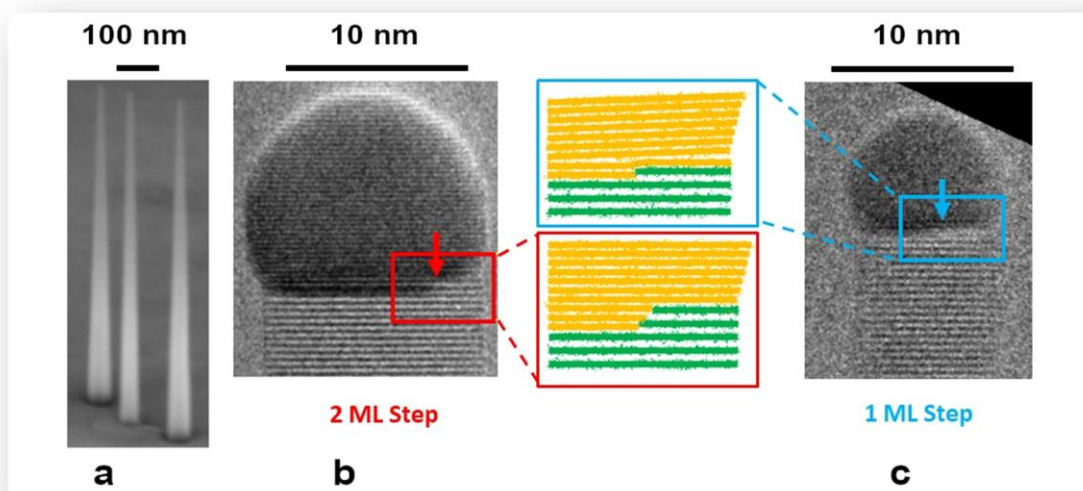
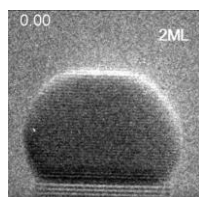
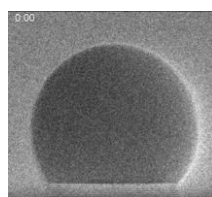


Figure 1 : images de microscopie électronique

(a) nanofils de ZnTe obtenus par épitaixie par jet moléculaire MBE ; (b) image Nanomax montrant une nanoparticule d'or au sommet d'un nanofil de ZnTe, avec une marche de deux monocouches à l'interface (indiquée par la flèche); (c) idem, avec une marche d'une monocouche. Les schémas intermédiaires montrent les plans atomiques de l'or (en jaune) et les plans du ZnTe (en vert) pour ces deux configurations.




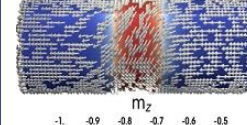
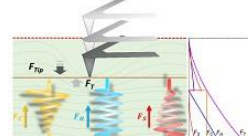
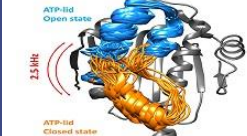
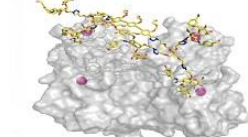
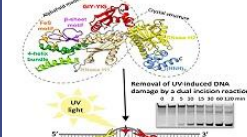
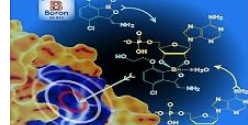


[Vidéo 1](#)



[Vidéo 2](#)

Autres actualités scientifiques des laboratoires de l'Irig

	<p>Dynamique des électrons dans un supraconducteur</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>		<p>Deux protéines s'unissent pour faire des fleurs</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
	<p>Identification et caractérisation des protéines de liaison à l'uranyle de la plante modèle Arabidopsis thaliana</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>		<p>Micromagnétisme des modulations chimiques dans les nanofils cylindriques</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
	<p>La théorie trimécanique</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>		<p>HSP90, une protéine contorsionniste</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
	<p>Au coeur de la multivalence : démêler le mécanisme moléculaire de l'avidité pour le développement rationnel de nouveaux antiviraux</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>		<p>UVRC doit s'ouvrir pour réparer les lésions de l'ADN UV-induites</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>
	<p>Un nouveau mécanisme d'activation d'un promédicament</p> <p>EN SAVOIR PLUS</p>		

Communiqués de presse - Prix - Autres

<p>Première intrication entre un photon et un qubit de spin de trou dans le silicium</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>Les biologistes de l'Université d'Amsterdam mettent au point une nouvelle protéine fluorescente rouge vivif record</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>Nicolas Kaeffer, lauréat du prix Chercheur Junior 2022 de la Division Transversale Energie de la Société Chimique de France</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>
<p>Programme de recherche exploratoire Numérique pour l'Exascale (PEPR NumPEX)</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>Johan Decelle - ERC consolidator 2022</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>	<p>Prix de Thèse de la Division Transversale Energie de la SCF à Caroline Keller</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>
<p>Elke De Zitter - Prix européen du jeune scientifique XFEL 2023</p>  <p>EN SAVOIR PLUS</p>		

Biosciences et
bioingénierie pour la
Santé
Unité Inserm13
CEA-Inserm-UGA
BGE-lab.fr

Biologie et
Biotechnologie pour
la Santé
UMR_S 1292
CEA-Inserm-UGA
biosante-lab.fr

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

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

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

Photonique
Électronique et
Ingénierie Quantiques
UMR
CEA-UGA
Pheliqs.fr

Physiologie
Cellulaire &
Végétale
UMR
CEA-CNRS-UGA-
Inrae
LPCV.fr

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

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

Systèmes
Moléculaires et
nanoMatériaux pour
l'Énergie et la Santé
UMR 5819
CEA-CNRS-UGA
Symmes.fr

irig.cea.fr

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

- Responsables :
- Pascale Bayle-Guillemaud et Annie
Andrieux
-
-
-

- Directrice de la publication
- Pascale Bayle-Guillemaud
- Éditeur et format électronique
- Alain Farchi & Pascal Martinez
- Comité de rédaction
- Nadia Alfaidy, Annie Andrieux, Lorena
Anghel, Edith Bellet-Amalric, Christel
Carles, Pascale Delangle, Thierry Deutsch,
Lionel Dubois, Alain Farchi, Marie-Odile
Fauvarque, Olivier Fruchart, Sandrine
Ollagnier De Choudens, Guillaume Prenat,
Winfried Weissenhorn

