

## « Imager » les molécules dans un matériau nanocomposite bio-inspiré pour les piles à combustible hydrogène

Le développement de nouvelles technologies de l'énergie repose entre autres sur des dispositifs tels que les piles à combustible faisant appel à des catalyseurs permettant de convertir l'hydrogène en électricité. Pour ce faire, une famille de catalyseurs moléculaires à base de nickel offre une alternative crédible aux métaux nobles utilisés dans les piles à hydrogène classiques. Ces catalyseurs moléculaires inspirés de la structure des sites actifs des hydrogénases surpassent les catalyseurs traditionnels à la fois en termes d'efficacité par atome métallique et d'impact environnemental. Afin de collecter efficacement le courant produit lors de l'oxydation de l'hydrogène, le catalyseur doit être greffé sur un support conducteur. Or, la façon dont les catalyseurs interagissent avec leur support est mal comprise.

Plusieurs équipes de recherche de l'Irig développent différentes stratégies de greffage afin de maximiser les performances du dispositif final. Le support conducteur devra notamment offrir une grande porosité afin de permettre l'accès au gaz hydrogène, ainsi qu'un réseau de conduction pour transporter les ions. Du fait de ce cahier des charges, les nanotubes de carbone comptent parmi les supports les plus appropriés pour immobiliser les nouveaux catalyseurs [1]. Or, ces catalyseurs, de composition essentiellement organique et de structure à la fois mobile et flexible, ne peuvent pas être modifiés sans que leur capacité catalytique soit impactée. Par ailleurs, une fois intégrés dans la couche catalytique composite, ils échappent aux méthodes classiques de détection ou d'imagerie.

Un *consortium* de 3 laboratoires de l'Irig et un laboratoire du CEA-Liten s'est penché sur cette structure évasive en croisant des techniques de caractérisation avancées fortement complémentaires. L'ensemble des résultats obtenus converge vers une image inédite de l'association du catalyseur moléculaire avec son support : une couverture homogène de toute la surface disponible du nanotube à laquelle se rajoute une distribution régulière et nanostructurée de petits agglomérats de catalyseurs. Sur la base de ces observations, des chercheurs de l'Irig, en collaboration avec l'institut Joliot, ont mis en place un contrôle fin de la concentration de surface en catalyseur. Ils ont également pu optimiser le niveau d'hydratation de la couche active, une caractéristique critique qui assure à la fois la diffusion des substrats gazeux et des produits ioniques. Grâce à ces améliorations, ils viennent d'obtenir des densités de courant de 0,4 A/cm<sup>2</sup> s'approchant des standards industriels [2] de 1 A/cm<sup>2</sup> atteints par les électrodes classiques à base de platine.

L'intégration de cette nouvelle électrode dans des piles à hydrogène compactes sera le prochain défi.

Les **laboratoires impliqués** sont :

- ☑ le laboratoire CBM de l'Irig (**Vincent Artero, Bertrand Reuillard**) avec une équipe du CEA-Joliot pour la préparation des échantillons et les études électrochimiques,
- ☑ le laboratoire Symmes de l'Irig (**Pascale Chenevier, Sandrine Lyonnard**) pour son expertise en caractérisation de surface et la diffusion des neutrons aux petits angles qui a permis d'observer à l'échelle nanométrique l'auto-assemblage catalyseur/nanotubes en présence de solvant,
- ☑ la plate-forme de nanocaractérisation, le laboratoire MEM de l'Irig (**Hanako Okuno**) avec le LCEA du Liten-DTNM (**Laure Guetaz**) pour l'utilisation de la microscopie électronique à transmission pour imager la couche catalytique sur des nanotubes de carbone individuels.

Ces travaux s'inscrivent dans le projet PTC Matériaux et Procédés BioPAC intitulé « Caractérisation physique multi-échelle pour l'optimisation de matériaux bio-inspirés d'anode de PEMFC », et dans le projet FCH-JU CRESCENDO (GN 779366) « Critical Raw material Electrocatalysts replaCement ENabling Designed pOst-2020 PEMFC ».

Contacts : [Vincent Artero](#)  
CBM

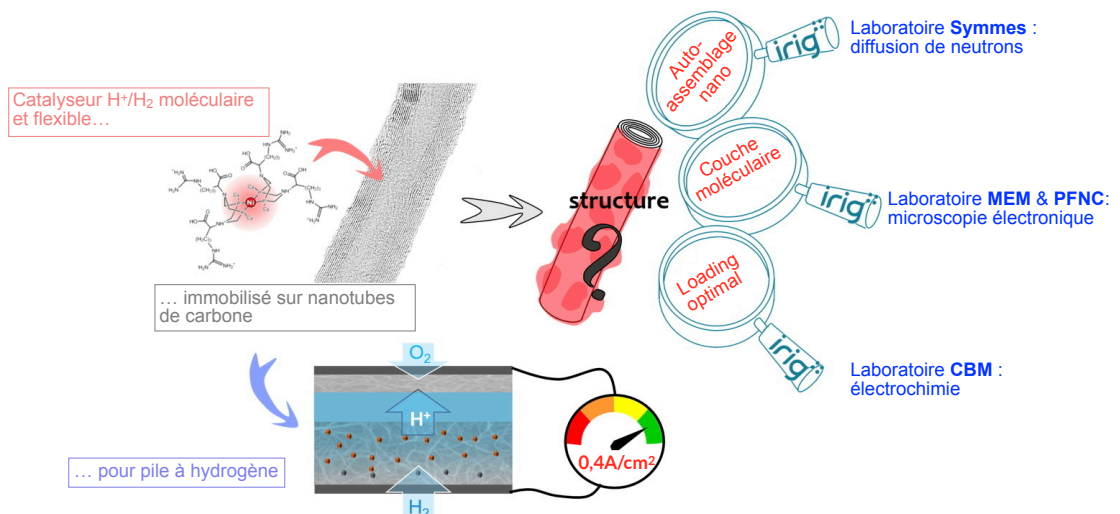
Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

[Pascale Chenevier](#)  
Symmes

Laboratoire Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé

### RÉFÉRENCES

- [1] Ghedjati A, Coutard N, Calvillo L, Granozzi G, Reuillard B, Artero V, Guetaz L, Lyonnard S, Okuno H and Chenevier P. How do H<sub>2</sub> oxidation molecular catalysts assemble onto carbon nanotube electrodes? A crosstalk between electrochemical and multi-physical characterization techniques. *Chemical Science*, 2021
- [2] Schild J, Reuillard B, Morozan A, Chenevier P, Gravel E, Doris E and Artero V. Approaching industrially relevant current densities for hydrogen oxidation with a bioinspired molecular catalytic material. *Journal of the American Chemical Society*, 2021



# Un candidat vaccin protège de l'infection au SARS-CoV-2

Des anticorps ciblant la **glycoprotéine S** (protéine S) ont été identifiés lors de la **séroconversion** du SARS-CoV-2. Ils ciblent principalement une région immunodominante de S: le domaine de liaison au récepteur (**RBD** : *Receptor Binding Domain*). Nombre de ces anticorps confèrent une protection *in vivo* mais l'ampleur des réponses en anticorps contre la protéine S à la suite d'une infection naturelle varie considérablement. Ainsi, les réponses basales sont généralement maintenues pendant des mois mais peuvent diminuer quelques semaines après l'infection, notamment chez les individus asymptomatiques. Une approche vaccinale qui induirait une immunité durable capable d'empêcher l'infection et la transmission du virus constituerait un atout majeur pour lutter contre la pandémie.

Contact : [Winfried Weissenhorn](#)  
IBS  
Institut de Biologie Structurale

La stabilité de la protéine S native est limitée et sa stabilité est pourtant essentielle pour la présentation d'épitopes pertinents dans le cadre d'une vaccination. Des chercheurs de l'Irig ont utilisé la réticulation chimique au formaldéhyde, largement utilisée dans les formulations de vaccins cliniquement approuvés, afin d'augmenter la stabilité de la protéine S et ainsi préserver sa conformation native pour des périodes de stockage prolongées.

En collaboration avec l'Institut de biologie François Jacob, l'Université d'Amsterdam et l'Institut Pasteur, les chercheurs de l'Irig ont ensuite présenté ces antigènes S sous la forme de nanoparticules lipidique par le biais de liposomes. Ceux-ci offrent en effet un degré de multivalence et de stabilité très contrôlable ainsi qu'une demi-vie de circulation prolongée *in vivo*.

Des études précliniques menées à l'aide de ces liposomes chargés en protéine S ont permis d'induire des titres d'anticorps élevés, après deux immunisations, avec une puissante activité neutralisante contre la souche vaccinale (variants alpha, beta et gamma). Bien que la réponse initiale prédominante consiste en la production d'anticorps dirigés contre RBD, une troisième immunisation a permis d'augmenter de façon significative la production d'anticorps dirigés contre d'autres régions de la protéine S, codées par des séquences moins enclines à des mutations. La vaccination avec les nanoparticules lipidiques a conduit à une protection complète contre une infection par le

SARS-CoV-2. En fait les données indiquent une immunité stérilisante. En effet, aucune réplication virale n'a pu être détectée lors de l'infection virale du groupe vacciné par rapport au groupe témoin non vacciné. Cette protection est très probablement corrélée à la présence de titres d'anticorps importants au niveau des muqueuses nasopharyngées.

La création d'un candidat vaccin *via* des nanoparticules lipidiques s'avère donc être une approche efficace, basée sur une démarche classique et éprouvée. En outre l'étude fournit une voie pour induire une immunité stérilisante en corrélation avec une réponse immunitaire des muqueuses qui est souhaitée pour empêcher la propagation du virus.

## RÉFÉRENCE

Sulbaran G, Maisonnasse P, Amen A, Effantin G, Guilligay D, Dereuddre-Bosquet N, Burger JA, Poniman M, Buisson M, Dergan Dylon S, Naninck T, Lemaître J, Gros W, Gallouët A, Marlin R, Bouillier C, Contreras V, Relouzat F, Fenel D, Thepaut M, Bally I, Thielens N, Fieschi F, Schoehn G, van der Werf S, van Gils MJ, Sanders RW, Poignard P, Le Grand R and Weissenhorn W. Immunization with synthetic SARS-CoV-2 S glycoprotein virus-like particles protects Macaques from infection. *Cell Reports Medicine*, 2022

**La glycoprotéine S** est le principal acteur dans l'infection des cellules. Elle est constituée de deux sous-unités : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. S1 contient deux domaines dont **RBD**, chacun reconnaissant des récepteurs cellulaires différents. Le principal domaine utilisé jusqu'à présent par le SARS-CoV-2 est le RBD qui permet la liaison au récepteur ACE2, présent notamment à la surface des cellules pulmonaires.

**Séroconversion** : phase au cours de laquelle les anticorps circulants sont en quantité suffisante pour être dosés.

# Identification d'un nouvel acteur de l'acclimatation à la lumière chez des microalgues marines

Le processus de photosynthèse mis en œuvre entre autres par les diatomées est une véritable prouesse biochimique car il permet la conversion d'une énergie électromagnétique – portée par des photons – en une énergie chimique directement utilisable par les cellules. Bien que la lumière soit une source d'énergie gratuite et abondante, elle est néanmoins intrinsèquement variable en intensité et en qualité, ce qui peut occasionner des dommages irréparables à l'appareil photosynthétique. Aussi, les organismes photosynthétiques ont développé des mécanismes d'acclimatation afin de dissiper l'énergie lumineuse en excès, à savoir le processus d'extinction non photochimique (*Non-Photochemical Quenching* ou NPQ). En dépit de l'importance écologique des diatomées, les déterminants de la régulation du NPQ sont encore mal compris.

Les diatomées sont une famille remarquablement diversifiée de micro-organismes marins, capables de vivre aussi bien en eau douce et salée que sur la banquise. Leur forte présence dans les océans leur confère un rôle primordial dans le fonctionnement des écosystèmes marins, notamment en tant que puits de carbone et producteurs de dioxygène. Leur succès écologique est dû, entre autres, à l'exceptionnelle flexibilité de leur appareil photosynthétique qui leur permet de s'adapter à des changements de conditions lumineuses.

En utilisant une approche de spectroscopie, les chercheurs de l'Irig ont démontré qu'il existe chez les diatomées un couplage direct entre le NPQ et la composante  $\Delta pH$  de la *force proton-motrice* (PMF) générée par l'activité photosynthétique. Chez l'algue modèle *Phaeodactylum tricornutum*, ils ont identifié l'existence d'un *antiport* proton/potassium appelé KEA3. En s'avérant être un important régulateur de la PMF, cet antiport est indispensable pour que le NPQ s'établisse dans des conditions normales. En combinant génétique et photophysologie, les chercheurs ont observé que l'antiport KEA3 est responsable de l'adaptation de la réponse NPQ aux conditions environnementales. En effet, KEA3 étant un échangeur d'ions, il est capable de convertir sans perte d'énergie la composante  $\Delta pH$  de la PMF en  $\Delta \Psi$ . Ainsi, la PMF, et donc la production d'ATP, est maintenue tout en assurant une bonne protection de l'appareil photosynthétique grâce à la mise en place du NPQ.

Bien qu'elle soit apparentée sur le plan évolutif à la famille KEA1-3 rencontrée chez les plantes, la protéine KEA3 de diatomée contient un motif capable de lier un ion calcium. Les chercheurs montrent que ce domaine

contrôle l'activité de KEA3 chez les diatomées, fournissant un lien possible entre la concentration intracellulaire de  $Ca^{2+}$  et les réponses aux changements rapides (de l'ordre de quelques minutes) ou lents (par exemple journaliers) de l'environnement lumineux.

Dans l'ensemble, l'élucidation du circuit de régulation du NPQ chez les diatomées ainsi que celle du rôle de la protéine KEA3 peuvent contribuer à expliquer la prospérité de la famille des diatomées dans des environnements variés, où l'acclimatation à la lumière est souvent un déterminant majeur de la croissance et de la survie.

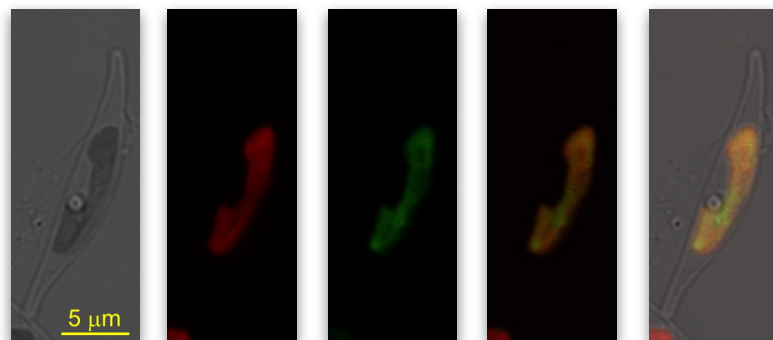
La *force proton-motrice* correspond à un gradient de protons à travers une membrane biologique, de nature à la fois électrique ( $\Delta \Psi$ ) et osmotique ( $\Delta pH$ ). Ce gradient peut être dissipé par le complexe transmembranaire ATP synthase dans les chloroplastes et les mitochondries afin de produire l'ATP, une molécule énergétique indispensable pour assurer le reste des processus biochimiques de la cellule.

Une protéine *antiport* est une protéine qui permet l'échange de deux molécules à travers la membrane cellulaire.

## RÉFÉRENCE

Seydoux C, Storti M, Giovagnetti V, Matuszyńska A, Guglielmino E, Zhao X, Giustini C, Pan Y, Blommaert L, Angulo J, Ruban AV, Hu H, Bailleul B, Courtois F, Allorent G and Finazzi G. Impaired photoprotection in *Phaeodactylum tricornutum* KEA3 mutants reveals the proton regulatory circuit of diatoms light acclimation. *New Phytologist*, 2022

Contacts : [Giovanni Finazzi](#)  
[Florence Courtois](#) et [Guillaume Allorent](#)  
[LPCV](#)  
Laboratoire Physiologie Cellulaire & Végétale



Localisation de la protéine KEA3 fusionnée dans *Phaeodactylum tricornutum*.

- 1 - image en microscopie optique de la diatomée,
- 2 - auto-fluorescence de la chlorophylle,
- 3 - fluorescence de la protéine KEA3 fusionnée,
- 4 - fusion des images,
- 5 - fusion des images sur la microscopie optique.

# Mesure de la production d'insuline d'un seul îlot pancréatique, grâce à une puce microfluidique

Les îlots de Langerhans ou îlots pancréatiques sont des amas de cellules spécialisées dans la production d'insuline et de glucagon, deux hormones régulant le taux de glucose dans le sang. Le diabète de type 1 est une maladie métabolique chronique liée à une destruction auto-immune active des cellules pancréatiques sécrétrices d'insuline, entraînant une insulino-pénie totale responsable d'une hyperglycémie chronique. La transplantation d'îlots pancréatiques issus d'un donneur décédé est devenue en 2021 un standard de soin remboursé par la sécurité sociale. Or, ces îlots pancréatiques ont des capacités de production d'insuline extrêmement variables. Il serait très utile de pouvoir mesurer la production d'insuline de chaque îlot dans le but de choisir les plus performants avant leur transplantation.

Des chercheurs de l'Irig, en collaboration avec le Département Technologies pour la Biologie et la Santé du Leti au CEA-Grenoble, ont développé une puce microfluidique (Figure) qui permet de piéger un îlot de Langerhans unique en un site dédié de la puce. Une fois piégé, il est possible, grâce à un jeu de valves hyper élastiques incorporées dans la puce, de modifier à volonté la composition du milieu. Ainsi, en passant d'une faible concentration de glucose à une forte concentration, la production d'insuline par l'îlot piégé peut être stimulée. Grâce à un second réseau de valves hyper élastiques, les sécrétions issues de l'îlot peuvent être collectées et la quantité d'insuline produite mesurée. À ce stade du projet, cette mesure a été réalisée en dehors de la puce; mais des développements sont en cours afin d'être capable de doser l'insuline directement sur la puce. Au-delà de la mesure d'insuline réalisée à partir d'un explant tissulaire (ici un îlot pancréatique), l'organe-sur-puce qui a été développé démontre la capacité qu'ont désormais les chercheurs de mesurer les sécrétions issues d'un seul *sphéroïde*, *organoïde*, *tumoroïde*, piégé automatiquement dans une puce, ouvrant ainsi un large champ d'applications possibles.

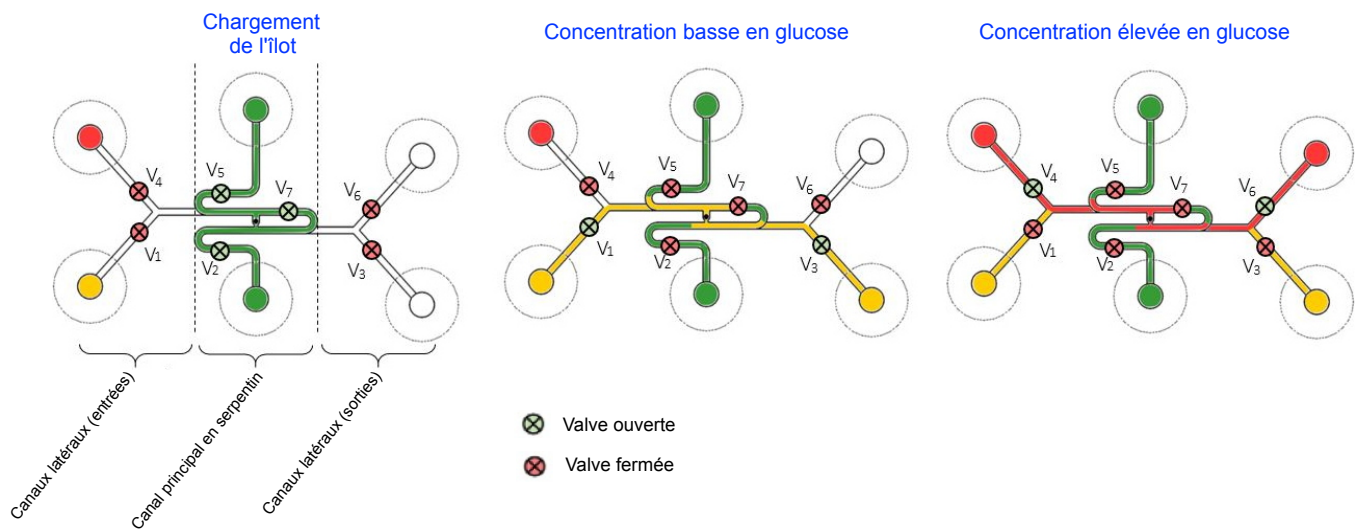
La prochaine étape sera d'isoler grâce à la puce, une dizaine d'îlots produisant très peu d'insuline et une dizaine d'autres produisant au contraire beaucoup d'insuline, pour identifier par analyse multi-omique les mécanismes moléculaires encore inconnus qui sont à l'origine de cette différence physiologique. Les chercheurs espèrent ainsi pouvoir identifier un biomarqueur, qui nous permettra ensuite de trier très rapidement (5000 îlots/seconde grâce à un FACS à large particule) les îlots les plus performants avant leur transplantation chez le patient.

## RÉFÉRENCE

Quintard C, Tubbs E, Achard JL, Navarro F, Gidrol X and Fouillet Y. Microfluidic device integrating a network of hyper-elastic valves for automated glucose stimulation and insulin secretion collection from a single pancreatic islet. *Biosensors & Bioelectronics*, 2022

En culture cellulaire, les *sphéroïdes* sont des agrégats cellulaires tridimensionnels. Un *organoïde* est une structure multicellulaire tridimensionnelle qui reproduit la micro-anatomie d'un organe et reproduit au moins une fonction physiologique de cet organe ; il s'agit donc d'un modèle *in vitro* de l'organe (ou d'un mini-organe). Lorsque les organoïdes sont des cellules cancéreuses, on parle d'organoïdes tumoraux ou *tumoroïdes*.

Contact : [Xavier Gidrol](#)  
Biosanté  
Laboratoire Biologie et Biotechnologie  
pour la Santé



Architecture d'une puce microfluidique pour mesurer la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (GSIS) d'un seul îlot pancréatique. Schéma montrant une vue d'ensemble du protocole de dosage de la GSIS sur puce en serpentin, à l'aide d'un réseau de valves pneumatiques.

# Le supraconducteur $UTe_2$ résiste au champ magnétique

La supraconductivité se caractérise par l'absence de résistance électrique et par l'expulsion d'un champ magnétique externe. Cette manifestation spectaculaire de la mécanique quantique jusqu'aux échelles macroscopiques était bien interprétée grâce à la théorie de la supraconductivité développée pour les métaux simples il y a plus de 60 ans. La découverte récente de nouvelles familles de supraconducteurs aux propriétés inattendues est venue défier cette compréhension.

Les chercheurs de l'Irig étudient actuellement le composé  $UTe_2$ , un supraconducteur découvert en 2018 par des chercheurs de l'Université du Maryland (USA). Ce métal présente des propriétés surprenantes. Il devient supraconducteur aux températures au-dessous de 1,6K. Le champ magnétique permettant de supprimer sa supraconductivité est anisotrope, ce qui semble naturel pour un métal avec un structure cristalline orthorhombique comme  $UTe_2$ . Toutefois, les intensités de champ requises pour supprimer sa supraconductivité sont bien supérieures à celles nécessaires pour supprimer celle d'un supraconducteur classique. Ces résultats montrent que  $UTe_2$  est un supraconducteur rare, de type « triplet de spin », où les électrons se regroupent par paire en ayant leur spin orienté dans la même direction<sup>[1, 2]</sup>.

Le composé  $UTe_2$  présente une autre propriété remarquable. Comme dans un matériau supraconducteur classique, la température critique d'apparition de la supraconductivité commence par diminuer sous l'effet du champ magnétique. Puis, étonnamment, le comportement s'inverse : le champ magnétique renforce l'état supraconducteur lorsqu'il dépasse le seuil de 15T. La température critique continue de croître jusqu'à des intensités de champ exceptionnellement intenses de 35T, soit dix à cent fois plus élevées que pour les matériaux conventionnels.

Par ailleurs, considérant la découverte par les chercheurs américains d'une autre phase supraconductrice de  $UTe_2$  à des intensités de champ magnétique encore plus élevées, les chercheurs de l'Irig ont soumis  $UTe_2$  aux champs pulsés du Laboratoire

National des Champs Magnétiques Intenses de Toulouse. Ils ont alors mis en évidence un nouvel état supraconducteur au-dessus de 45T et qui se maintient au moins jusqu'à 60 T. Enfin, sous haute pression, les chercheurs ont également découvert des transitions entre différentes phases supraconductrices, à champ magnétique nul et sous champ.

Jusqu'à présent, les scientifiques estimaient que la supraconductivité était affaiblie jusqu'à être supprimée par l'application de champs magnétiques. Les résultats décrits dans cette étude démontrent que cette propriété n'est pas systématique. Les caractéristiques mises à jour par les chercheurs de l'Irig montrent à quel point  $UTe_2$  est un supraconducteur remarquable, avec un état « triplet de spin » extrêmement rare dans la nature et particulièrement intéressant en raison de sa nature topologique intrinsèque. Ses propriétés totalement inattendues sont la source d'une forte motivation à poursuivre son exploration expérimentale. Leur interprétation constitue également un défi passionnant pour la théorie.

## RÉFÉRENCES

Knebel *et al.* Field-reentrant superconductivity close to a metamagnetic transition in the heavy-fermion superconductor  $UTe_2$ . *Journal of the Physical Society of Japan*, 2019

Knafo W, Nardone M, Vališka M, Zitouni A, Lapertot G, Aoki D, Knebel G and Braithwaite D. Comparison of two superconducting phases induced by a magnetic field in  $UTe_2$ . *Communications Physics*, 2021

Contact : [Georg Knebel](#)  
[Phelips](#)  
Photonique Électronique et Ingénierie  
Quantiques

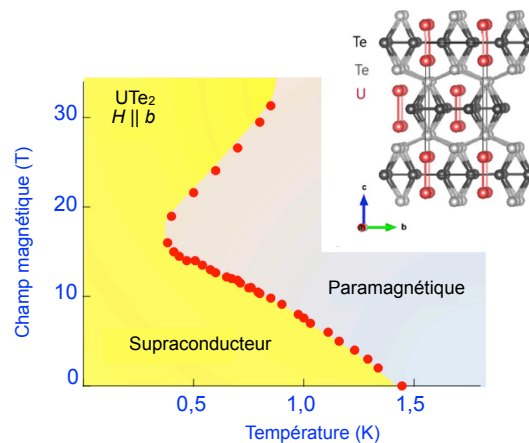


Figure : Dépendance en température du champ magnétique critique de  $UTe_2$  appliqué le long de l'axe cristallin  $b$  entre une phase métallique et une phase supraconductrice. Le champ magnétique renforce la supraconductivité de 15 T jusqu'à 35 T. L'insert montre la structure orthorhombique de  $UTe_2$ .



# Des complexes bio-inspirés de l'enzyme NiSOD contre les effets du stress oxydant

Le superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ , espèce réactive de l'oxygène, est un radical libre produit dans les cellules vivantes utilisant le dioxygène. Ce radical peut être toxique pour les organismes vivants en réagissant avec l'ADN ou en perturbant la production de protéines. Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation du superoxyde. Cette réaction s'effectue au niveau de leur site actif à base d'ions métalliques (Fe, Mn, Cu, Zn). Des études récentes s'intéressent à une SOD bactérienne dont le site actif possède un ion nickel, la NiSOD. La compréhension du mécanisme catalytique de la NiSOD et l'optimisation de complexes bio-inspirés de cette enzyme pourraient permettre de concevoir de nouvelles thérapies contre les maladies liées au stress oxydant, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

La dismutation du superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  est catalysée par l'enzyme NiSOD dont le site actif est un complexe plan carré de l'ion métallique  $Ni^{II}$  (Figure 1). Afin d'élucider le mécanisme catalytique de cette enzyme, les chercheurs de l'Irig en collaboration avec le Département de Chimie Moléculaire de l'UGA mettent au point des complexes inspirés du centre actif de la NiSOD, en variant la coordination des atomes d'azote et de soufre autour de l'ion  $Ni^{II}$ . Ainsi, un tripeptide dérivé du motif ATCUN (*Amino Terminal Cu<sup>II</sup> and Ni<sup>II</sup> binding motif*) permet ainsi de reproduire la coordination  $N_3S_1$  de l'ion métallique dans une géométrie plan carré (Figure 2). Les résultats, dans les conditions physiologiques (eau, pH 7), montrent une activité catalytique de ce complexe de type SOD. En dépit de leur courte durée de vie et de leur faible concentration, les chercheurs sont parvenus à identifier en solvant organique et à basse température, deux intermédiaires réactionnels instables : les complexes superoxo  $Ni^{III}$  et hydroperoxo  $Ni^{III}$  (Figure 2). Ce dernier présente une interaction directe du superoxyde avec l'ion métallique indiquant un mécanisme de sphère interne lors de la catalyse. Ces deux complexes caractérisés expérimentalement par Résonance Paramagnétique Electronique et par spectroélectrochimie possèdent des signatures concordant avec les calculs obtenus par DFT (Théorie de la Fonctionnelle de la Densité).

Ces complexes bio-inspirés constituent des structures variées qui ont l'avantage d'être stables dans l'eau et dans les solvants organiques et permettent de mieux comprendre les mécanismes de dismutation du superoxyde par l'enzyme NiSOD. À l'avenir, les chercheurs optimiseront ces complexes en espérant développer des nouvelles molécules afin de lutter contre les effets nocifs du stress oxydant.

Projet financé par l'EUR-CBH (Graduate School of Chemistry, Biology and Health).

## RÉFÉRENCE

Domergue J, Guinard P, Douillard M, Pécaut J, Proux O, Lebrun C, Le Goff A, Maldivi P, Delangle P and Duboc C. A bioinspired  $Ni^{II}$  Superoxide dismutase catalyst designed on an ATCUN-like binding motif. *Inorganic Chemistry*, 2021

Contact : [Pascale Delangle Symmes](#)  
Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé

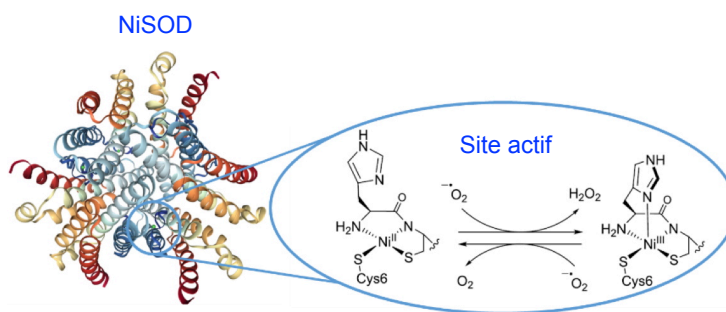


Figure 1 : Au cœur du site actif de la superoxyde dismutase NiSOD ([pdb 1T6U](#)), le centre  $Ni^{II}$  forme un plan carré coordonné à deux fonctions thiolates de cystéinates, à l'amine terminale de la chaîne peptidique, et à une fonction amidate d'une liaison peptidique. L'état  $Ni^{III}$  formé au cours de la dismutation présente une géométrie de type pyramide à base carrée due à la liaison supplémentaire de l'imidazole de l'histidine en position axiale.

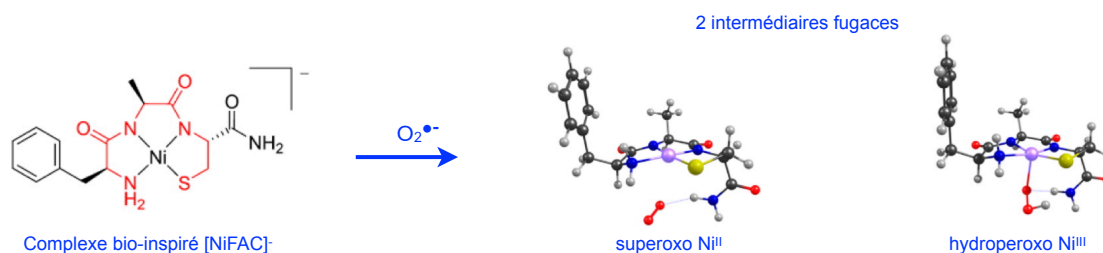


Figure 2 : Lors de la réaction avec le superoxyde, le complexe bio-inspiré de la NiSOD, [NiFAC] permet de révéler deux intermédiaires réactionnels fugaces :  
1) le complexe superoxo  $Ni^{III}$  implique une liaison de  $O_2^{\bullet-}$  via un groupe  $NH_2$  terminal ;  
2) le complexe hydroperoxo  $Ni^{III}$  montre l'interaction directe de  $O_2^{\bullet-}$  avec l'ion nickel.  
Les structures sont optimisées par DFT : C (noir), H (gris), O (rouge), N (bleu), S (jaune), Ni (violet).

# Fluctuations magnétiques dans le supraconducteur UTe<sub>2</sub>

La supraconductivité des matériaux, c'est-à-dire leur capacité à conduire le courant électrique sans perte d'énergie, suscite l'attention de la recherche fondamentale et appliquée. Dans un comportement bien compris, la plupart des métaux deviennent supraconducteurs à très basse température, et cet état est incompatible avec des propriétés magnétiques. La découverte de nouvelles familles de matériaux remet en question la compréhension des mécanismes de la supraconductivité. En effet, les chercheurs ont découvert des matériaux qui peuvent être à la fois magnétiques et supraconducteurs, comme par exemple certains alliages à base d'uranium.

Contact : [Stéphane Raymond](#)  
MEM  
Modélisation et Exploration des  
Matériaux

Découverte en 2018, la supraconductivité du composé UTe<sub>2</sub> présente la propriété remarquable d'être robuste au champ magnétique, parce que les électrons se regroupent par paire en ayant leur spin orienté dans la même direction. Cette supraconductivité est de type « triplet de spin ». Des chercheurs de l'Irig ont réalisé des expériences de diffusion des neutrons, à l'Institut Laue Langevin de Grenoble, afin de mesurer les fluctuations magnétiques de UTe<sub>2</sub> au niveau atomique. Une analyse fine a permis de mettre en évidence le couplage **ferromagnétique** local des atomes d'uranium au milieu de fluctuations **antiferromagnétiques** dominantes. Ce couplage se situe au sein de la structure cristallographique de UTe<sub>2</sub>, entre les deux atomes d'uranium les plus proches formant une échelle composée de montants et de barreaux (Figure). L'hypothèse est que ce couplage ferromagnétique est très favorable à la réalisation de l'état « triplet de spin » des paires d'électrons.

Par la suite, les chercheurs étudieront précisément le lien entre les barreaux ferromagnétiques de l'échelle et la supraconductivité. Les caractéristiques obtenues par diffusion des neutrons constituent des informations essentielles, à l'échelle microscopique, pour construire

une description théorique du comportement supraconducteur de UTe<sub>2</sub>. Ces connaissances fondamentales permettront plus généralement la compréhension de la supraconductivité non-conventionnelle.

**Antiferromagnétisme** : les moments magnétiques des atomes voisins ont des orientations opposées.  
**Ferromagnétisme** : les moments magnétiques ont des orientations parallèles.

**Collaboration** : Laboratoire National des Champs Magnétiques Intenses de Toulouse (LNCMI), Institut Laue Langevin de Grenoble (ILL), Université de Tohoku et Japan Atomic Energy Agency (JAEA), Japon.

## RÉFÉRENCE

Knafo W, Knebel G, Steffens P, Kaneko K, Rosuel A, Brison JP, Flouquet J, Aoki D, Lapertot G and Raymond S. Low-dimensional antiferromagnetic fluctuations in the heavy-fermion paramagnetic ladder compound UTe<sub>2</sub>. *Physical Review B*, 2021

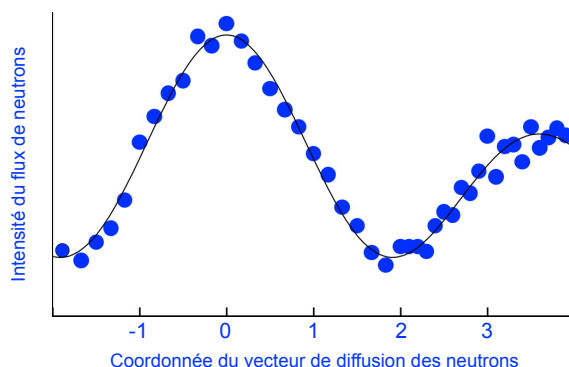


Figure : Spectre de la diffusion des neutrons dans UTe<sub>2</sub>. Les fluctuations magnétiques décrivent une courbe sinusoïdale. Le maximum de la courbe est dû au couplage ferromagnétique des atomes d'uranium (flèches rouges) qui forment les barreaux d'une échelle.

↗ : Moment magnétique

## Vers de nouveaux traitements anti-cancéreux grâce à l'utilisation de microparticules magnétiques ?

Dans le contexte de la lutte contre le cancer, les nanoparticules magnétiques sont utilisées à plusieurs fins : marquage de tissus pour l'imagerie, ciblage de la délivrance de médicament, destruction de cellules cancéreuses par chauffage magnétique, etc. Un des axes de recherche, de portée plus générale, porte sur l'effet de forces mécaniques locales appliquées à la cellule pour en modifier la physiologie ou le comportement. Il a par exemple été montré que la mise en vibration de particules magnétiques de taille micronique, par application d'un champ magnétique externe basse fréquence, entraîne la mort cellulaire en quelques minutes.

Les nanoparticules les plus couramment utilisées pour les applications biomédicales sont constituées d'oxyde de fer avec une taille d'au plus quelques dizaines de nanomètres. Or, celles-ci sont beaucoup trop petites pour générer les forces magnéto-mécaniques susceptibles de perturber la cellule, celles-ci nécessitant plutôt des particules de taille micronique. De telles particules magnétiques (MP) ont été développées à l'Irig, par exemple sous forme de disques de permalloy (alliage  $\text{Ni}_{80}\text{Fe}_{20}$ ) de quelques dizaines de nanomètres d'épaisseur (Figure de gauche). Ces particules sont fabriquées par lithographie optique en salle blanche mais présentent l'inconvénient d'un coût élevé de fabrication et d'un faible rendement de production. D'autre part, des études menées *in vivo* où les particules étaient injectées dans une tumeur ont mis en évidence le fait qu'elles circulaient très peu à l'échelle du tissu tumoral, empêchant ainsi une action globale sur l'ensemble de la tumeur.

Pour pallier à ces inconvénients, les chercheurs de l'Irig [collaboration] ont développé un type nouveau de microparticules magnétiques. Ce sont des particules de magnétite, obtenues par broyage d'une poudre de magnétite, pour obtenir une production en masse et à coût réduit. Leur taille d'environ un micron est optimisée afin que leur vibration induise le stress mécanique recherché sur les cellules (Figure de droite). Après obtention de la granulométrie recherchée, les microparticules sont recouvertes d'une enveloppe de silice sur laquelle sont greffés divers types de ligands PEG (poly(éthylène glycol)) afin d'en améliorer la dispersion dans les cellules.

Une première étape de validation de ces nouvelles microparticules a consisté à vérifier leur toxicité *in vitro* sur des cellules de glioblastome, une forme extrêmement agressive de cancer du cerveau. Les résultats montrent que ces particules sont bien tolérées jusqu'aux doses les plus élevées. Ces tests ont aussi permis d'observer que le greffage avec le PEG améliore de façon considérable la dispersion des particules au milieu des cellules, ce qui était un des effets recherchés.

La seconde étape de validation consiste à observer l'effet sur les cellules de la mise en vibration des particules sous l'action d'un champ magnétique externe de fréquence comprise entre 2 et 20 Hz. Un résultat intéressant se dégage si l'on compare l'effet des particules nues, et l'effet des particules recouvertes de PEG (MP-PEG) : alors que les particules nues entraînent la mort de 90% des cellules, la mise en vibration des MP-PEG entraîne une mortalité moindre. Néanmoins, les cellules exposées aux MP-PEG présentent en proportion une forte augmentation de mort par *apoptose*. Qui plus est, l'augmentation de l'apoptose est plus marquée lorsque la fréquence de vibration est la plus faible (2Hz).

Ces résultats mettent en évidence une différence dans le mécanisme de mort cellulaire en fonction du type de particules (fonctionnalisées ou non) et des conditions de la stimulation mécanique. Cette différence pourrait être attribuée à l'amortissement des vibrations par les chaînes de PEG : là où des vibrations plus énergiques entraîneraient la *nécrose* cellulaire par rupture de la membrane, les vibrations plus douces et l'amortissement induit par le PEG initierait une chaîne de réactions cellulaires menant à l'apoptose.

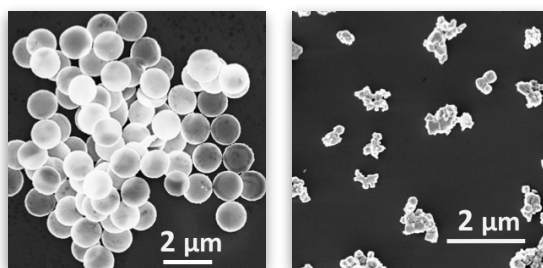
Ces résultats ouvrent la porte à des études plus poussées de l'effet des vibrations magnéto-mécaniques sur la cellule, à la fois dans un contexte de recherche de thérapies nouvelles que dans un contexte plus fondamental de recherche sur la mécano-sensibilité cellulaire.

**Collaboration** : laboratoire Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé (SyMMES).

### RÉFÉRENCE

Thébault C, Marmiesse M, Naud C, Pernet-Gallay K, Billiet E, Joisten H, Diény B, Carrière M, Hou Y and Morel R. Magneto-mechanical treatment of human glioblastoma cells with engineered iron oxide powder microparticles for triggering apoptosis. *Nanoscale Advances*, 2021

L'*apoptose* (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. La mort par *nécrose* entraîne une dispersion dans l'organisme du contenu de la cellule cancéreuse, ce qui peut contribuer à la dissémination de métastases. À l'inverse, lors du processus d'apoptose, les débris cellulaires sont évacués sans conséquences néfastes pour l'organisme.

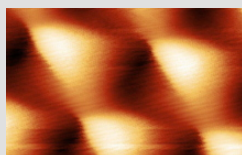


À gauche : microparticules magnétiques de permalloy fabriquées par lithographie optique.  
À droite : microparticules de magnétite fabriquées par broyage de poudre.

Contacts : [Robert Morel Spintec](#)  
Spintronique et Technologie des Composants  
[Marie Carrière](#) et [Yanxia Hou-Brouin Symmes](#)  
Système Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Énergie et la Santé

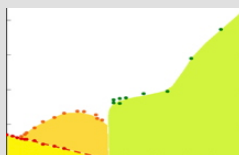


## Autres actualités scientifiques des laboratoires de l'Irig



Les hétéro-déformations expliquent la variabilité dans les moirés magiques de graphène

[EN SAVOIR PLUS](#)



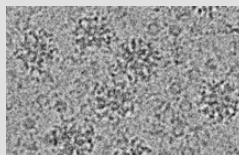
Conditions extrêmes pour comprendre un supraconducteur extrêmement étrange

[EN SAVOIR PLUS](#)



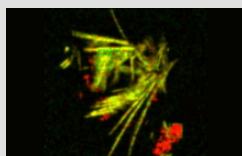
Nanostructures de silicium pour supercondensateurs 2.0 combinant l'ultrastabilité et la Haute Performance Énergétique

[EN SAVOIR PLUS](#)



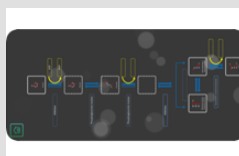
Une plate-forme vaccinale inspirée de l'adénovirus à l'assaut du COVID-19 et des pandémies du futur

[EN SAVOIR PLUS](#)



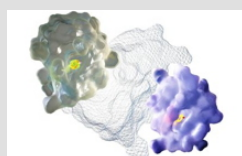
Transformation chimique de Ag-NP accumulées dans des cellules pulmonaires humaines : modification de la spéciation et toxicité associée

[EN SAVOIR PLUS](#)



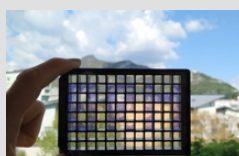
MetaboCraft : un jeu pour apprendre des éléments biochimiques sur son smartphone

[EN SAVOIR PLUS](#)



Les rotations des acides aminés aromatiques : résolution d'un paradoxe de longue date dans la dynamique des protéines

[EN SAVOIR PLUS](#)



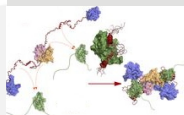
Un film biomimétique souple pour la recherche sur l'activité des protéines

[EN SAVOIR PLUS](#)



## Communiqués de presse

SARS-CoV-2 : une interaction essentielle entre deux protéines pourrait inspirer une nouvelle stratégie thérapeutique



[EN SAVOIR PLUS](#)



**Biologie et  
Biotechnologie  
pour la Santé**

UMR\_S 1292  
CEA-Inserm-UGA  
[Biosante-lab.fr](http://Biosante-lab.fr)

**Chimie et  
Biologie des  
Métaux**

UMR 5249  
CEA-CNRS-UGA  
[www.CBM-lab.fr](http://www.CBM-lab.fr)

**Institut de  
Biologie  
Structurale**

UMR 5075  
CEA-CNRS-UGA  
[www.IBS.fr](http://www.IBS.fr)

**Modélisation  
et Exploration des  
Matériaux**

UMR  
CEA-UGA  
[www.MEM-lab.fr](http://www.MEM-lab.fr)

**Photonique  
Électronique et  
Ingénierie Quantiques**

UMR  
CEA-UGA  
[www.Pheliqs.fr](http://www.Pheliqs.fr)

**Physiologie  
Cellulaire &  
Végétale**

UMR  
CEA-CNRS-UGA-Inrae  
[www.LPCV.fr](http://www.LPCV.fr)

**Département des  
Systèmes Basses  
Températures**

UMR  
CEA-UGA  
[www.d-SBT.fr](http://www.d-SBT.fr)

**Spintronique  
et Technologie  
des Composants**

UMR 8191  
CEA-CNRS-UGA  
[www.Spintec.fr](http://www.Spintec.fr)

**Systèmes  
Moléculaires et  
nanoMatériaux pour  
l'Énergie et la Santé**

UMR 5819  
CEA-CNRS-UGA  
[www.Symmes.fr](http://www.Symmes.fr)

[irig.cea.fr](http://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](http://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  
**Guillaume Allorent, Vincent Artero,  
Marie Carrière, Pascale Chenevier,  
Florence Courtois, Pascale Delangle,  
Bernard Diény, Alain Farchi, Giovanni  
Finazzi, Xavier Gidrol, Yanxia Hou-  
Broutin, Georg Knebel, Robert Morel,  
Stéphane Raymond, Claire Seydoux,  
Patrick Warin, Winfried Weissenhorf**