

Les chiens ont identifié la présence de marqueurs cancéreux chez 98 % des 902 patients étudiés

après avoir remarqué que son chien passait de longs moments à renifler une lésion pigmentée sur sa cheville. Après biopsie de la lésion, l'expertise a montré la présence d'un mélanome. Le dépistage d'un cancer de la peau chez un autre patient dans des circonstances similaires a encouragé la mise au point de la technique et la recherche sur l'odeur du cancer.

En effet le métabolisme des cellules cancéreuses, différent de celui des cellules saines, se traduit par l'apparition de molécules spécifiques qui se retrouvent dans les urines. Malheureusement, ces molécules, appelées biomarqueurs, ne sont toujours pas précisément identifiées à l'heure actuelle, mais comme ce sont des composés organiques volatils, elles présentent des caractéristiques olfactives susceptibles d'être détectables grâce à l'odorat canin. La technique s'est révélée étonnamment efficace pour de nombreux cancers, comme ceux de la vessie, de la prostate, du sein, de l'ovaire, du poumon, le mélanome et les carcinomes ORL. Ainsi en 2015, dans une étude menée au centre clinique et de recherche Humanitas, à Milan, sur la détection du cancer de la prostate, les chiens ont été capables d'identifier correctement la présence de marqueurs cancéreux chez 98 % des 902 patients étudiés.

Plus récemment encore, en janvier 2017, l'équipe de Mauricio Salcedo, de l'hôpital oncologique de Mexico, a montré que des chiens de race Beagle pouvaient être entraînés à détecter la présence d'un cancer de l'utérus chez certaines patientes grâce à l'identification des marqueurs olfactifs caractéristiques de la tumeur présents dans des prélèvements.

Les résultats sont si encourageants que la détection, dans les urines des patients, de ces mystérieux marqueurs odorants volatils spécifiques des cancers par des chiens spécialement dressés pourrait bientôt rendre possible la mise en évidence de la composition chimique de ces biomarqueurs.

Évidemment, il est difficile d'imaginer que tous les services d'oncologie auront les moyens de monter leur propre unité cynophile de détection de marqueurs tumoraux. L'idée est cependant d'ores et déjà en développement grâce au projet Kdog initié par Isabelle Fromantin, à l'institut Curie, pour détecter le cancer du sein. Avec l'espoir de faire ainsi d'une pierre deux coups : un diagnostic à bas coût et une prise en charge plus précoce, augmentant le pronostic de vie.

LES MOLÉCULES DE L'HALEINE

D'autres applications médicales des chiens de détection sont envisagées. Au moyen d'un dressage simple, le chien d'un patient souffrant d'hypoglycémie est capable de donner l'alerte lorsqu'il détecte, dans l'haléine de son maître durant la nuit, l'émission de corps cétoniques issus de la dégradation des graisses – signe que le patient, en manque de sucre, puise dans ses réserves. En mars 2015, Solène Grivolat et Arnaud Bertrand ont créé l'association Acadia, qui propose aux familles d'enfants diabétiques des chiens d'assistance capables de détecter les hyperglycémies ou hypoglycémies de l'enfant. Cette association, primée lors du concours Jeunes Talents Rhône-Alpes en 2015, espère à long terme devenir le premier réseau d'éducation canine spécialisé dans le diabète en France.

Aux États-Unis, une autre initiative a montré que des chiens pouvaient détecter et prévenir les crises d'angoisse d'enfants autistes. En 2013, l'école spécialisée Calais, à Whippany, dans le New Jersey, a engagé un chien nommé Cali, formé à détecter l'odeur du cortisol, une molécule sécrétée par les glandes surrénales et présente dans l'haléine des enfants en cas de stress. L'accueil de Cali au sein de l'école ainsi que le nombre d'enfants stressés pris en charge grâce à lui ont encouragé l'établissement à prendre, en 2015, les services d'un second chien nommé Cléo.

Tous les jours, les deux compères accueillent les enfants de l'école, et les sentent à distance au moment où ils entrent dans l'établissement. Lorsqu'ils détectent l'odeur du cortisol, ils le signalent immédiatement à leurs maîtres (chaque chien a un maître spécialisé en thérapie animale), qui prennent l'enfant en charge afin de le rassurer et de calmer sa crise d'angoisse.

Avant l'arrivée de Cali et Cléo, les enseignants devaient chaque jour affronter de nombreuses crises qui duraient parfois de deux à trois heures. Depuis, le rythme est passé à deux ou trois crises de un quart d'heure environ par semaine. En septembre 2015, l'école Calais a remporté le prix de la meilleure pratique dans la thérapie assistée par l'animal. Une nouvelle preuve, s'il en fallait, que nos ancêtres ont eu une riche idée en domestiquant le loup. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. Marchal et al., **Rigorous training of dogs leads to high accuracy in human scent matching-to-sample performance**, *Plos One*, doi : 10.1371/journal.pone.0146963, 2016.

G. Taverna et al., **Sniffing out prostate cancer : A new clinical opportunity**, *Cent. European J. Urol.*, vol. 68, pp. 308-310, 2015.

B. A. Craven et al., **The fluid dynamics of canine olfaction : Unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia**, *J. R. Soc. Interface*, vol. 7, pp. 933-943, 2010.

L'ESSENTIEL

> Grâce à des impulsions laser de rayons X qui ne durent que quelques millièmes de seconde, on obtient depuis peu des séquences d'images montrant comment les protéines changent de structure lors de leur activité biologique.

> La technique qui le permet, nommée SFX pour *Serial Femtosecond Crystallography*,

est une cristallographie à rayons X portant sur des cristaux microscopiques.

> Les films obtenus visualisent des réactions biochimiques avec des détails inédits. Ils révèlent par exemple pourquoi des médicaments n'atteignent parfois pas les protéines ciblées, ou comment la photosynthèse dissocie les molécules d'eau.

LES AUTEURS



PETRA FROMME
professeure à la
faculté de sciences
moléculaires
de l'université
d'État de l'Arizona
(États-Unis)



JOHN C. H. SPENCE
professeur
de physique
à l'université d'État
de l'Arizona

Du cinéma moléculaire avec des rayons X

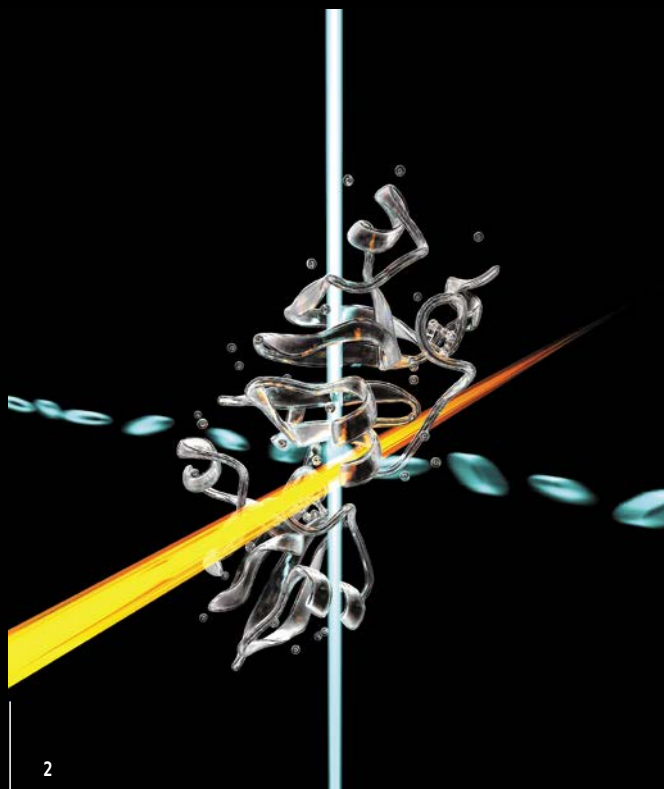
LA PHOTOSYNTHÈSE DÉCOMPOSE DES MOLÉCULES D'EAU EN QUELQUES MILLIÈMES DE MILLIARDIÈME DE SECONDE. SUIVRE DES PROCESSUS MOLÉCULAIRES AUSSI RAPIDES N'EST AUJOURD'HUI PLUS UNE UTOPIE, GRÂCE À UNE MÉTHODE CRISTALLOGRAPHIQUE RÉVOLUTIONNAIRE.

Dans les profondeurs des contreforts de Palo Alto, en Californie, des scientifiques affairés couraient en tous sens dans leur laboratoire souterrain, mettant la dernière main aux préparatifs d'une série d'explosions microscopiques. Leur plan : faire éclater de minuscules cristaux de protéines qui pourraient lever le voile sur l'un des secrets les mieux gardés de la nature, à savoir comment la photosynthèse des végétaux transforme la lumière en énergie chimique. Leur espoir : franchir un pas vers une énergie propre et inépuisable.

C'était en décembre 2009. Une équipe de chercheurs et d'étudiants du Laboratoire de l'accélérateur américain Slac travaillait sans relâche depuis plusieurs jours pour préparer cette expérience auprès du LCLS (*Linac Coherent Light Source*), le laser à rayons X le plus puissant au monde (pour engendrer son

faisceau de rayons X, ce dispositif accélère des électrons à des vitesses approchant celle de la lumière, puis leur fait suivre une trajectoire ondulée). L'un des groupes ajustait avec fébrilité des injecteurs destinés à propulser de microscopiques cristaux de protéines de façon à ce qu'ils traversent le faisceau de rayons X. Un autre chargeait un injecteur avec des cristaux fraîchement formés d'un complexe protéique nommé photosystème I, un acteur clé de la photosynthèse.

À l'extrémité du tunnel de l'accélérateur, long de 3 kilomètres, les microcristaux entamaient enfin leur trajet vers l'intense lumière laser. Mais juste avant que chacun d'entre eux n'éclate, on allait en faire un cliché à l'aide d'une nouvelle technique. Or aujourd'hui, cette méthode promet de transformer notre compréhension de la biologie aux plus petites échelles : on parvient à assembler plusieurs images successives de ce type (prises avec une résolution >

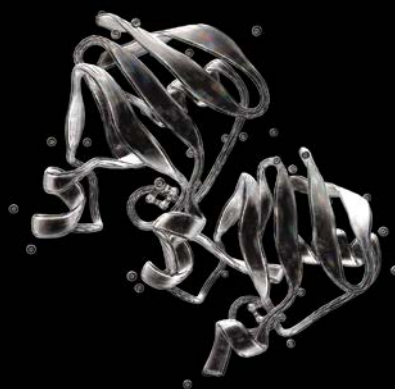
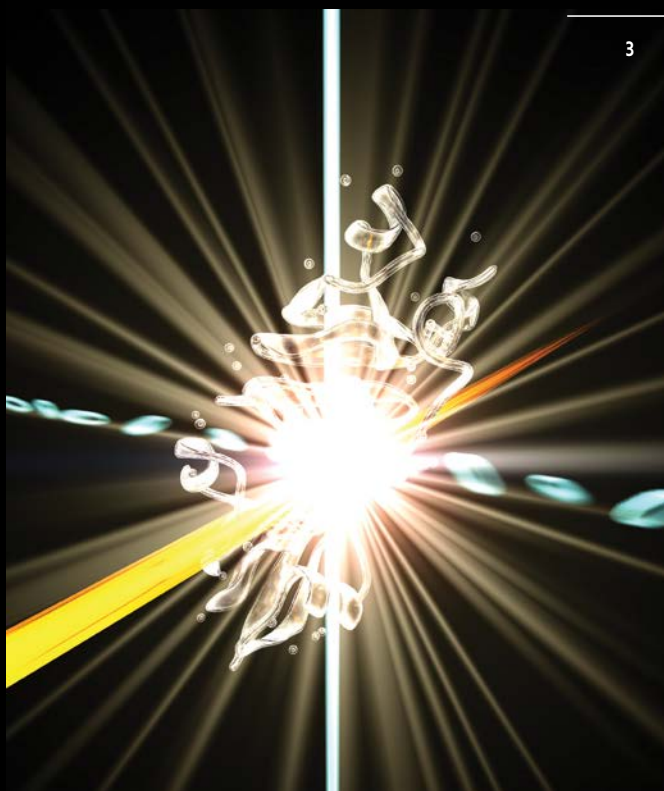


1

2

3

4



Vue d'artiste d'une « prise de vue » ultrarapide, à l'aide d'une très brève impulsion de rayons X (en jaune), d'une protéine (1) participant à une réaction (2). Les rayons X sont diffusés (3) et détectés pendant que la protéine subit des transformations (4).

> temporelle de quelques femtosecondes, c'est-à-dire quelques millièmes de milliardième de seconde) pour en faire un film.

Le physicien américain Richard Feynman a dit un jour: « Tout ce que fait le vivant peut se comprendre en termes d'agitation et de tortillements d'atomes. » Mais jamais auparavant nous n'avions été en mesure de voir directement les déplacements des atomes et des molécules au sein de systèmes biologiques à une telle vitesse. Notre méthode, nommée SFX (*Serial Femtosecond Crystallography*, « cristallographie sérielle femtoseconde »), permet d'examiner les danses moléculaires effrénées qui déterminent comment les médicaments agissent sur les cellules pathologiques ou comment des réactions moléculaires convertissent de l'énergie lumineuse en énergie chimique.

D'ores et déjà, des équipes de recherche du monde entier ont utilisé la cristallographie SFX, par exemple pour révéler les détails fins de la régulation de la pression artérielle par un médicament expérimental, ce qui ouvre la voie à de meilleurs remèdes contre l'hypertension. La SFX a également servi à déterminer la structure de l'enzyme qui détruit les globules rouges dans la maladie du sommeil (trypanosomiase), une affection mortelle due à des parasites unicellulaires. Et elle a permis d'observer pour la première fois les étapes initiales de la photosynthèse où l'eau est décomposée en hydrogène et oxygène.

Revenons à 2009 et à nos expériences sur des cristaux de protéines dans le laboratoire souterrain. L'enjeu était de taille. De nombreux scientifiques étaient d'avis que la SFX ne fonctionnerait jamais et avaient rejeté nos demandes de financement. Mais de beaux clichés de rayons X diffractés par les cristaux ont commencé à émerger sur les écrans d'ordinateur. Nous ne sommes pas près d'oublier les applaudissements qui ont fusé dans la pièce tandis qu'apparaissaient sous nos yeux les preuves qu'un nouveau domaine de la science des rayons X était né.

FILMER DES RÉACTIONS CHIMIQUES

Avant l'avènement de la SFX, les scientifiques avaient fait d'extraordinaires progrès dans la détection de transformations de certaines structures chimiques, mais ils ne pouvaient pas vraiment observer les structures biologiques les plus délicates et complexes en action.

Dans les années 1980, par exemple, le chimiste égyptien Ahmed Zewail (Prix Nobel en 1999) avait conçu un moyen d'observer le déplacement des atomes au cours de réactions chimiques à l'aide d'impulsions ultrabrèves de lumière laser visible. Mais la longueur d'onde de cette lumière est trop grande pour

distinguer les plus petits détails de la structure des protéines. Plus récemment, avec les progrès spectaculaires de la microscopie, on a pu obtenir des images de protéines et de virus avec une résolution quasi atomique. Mais ces techniques ne sont pas assez rapides pour enregistrer des réactions chimiques telles que la photosynthèse.

Nous avons opté pour des rayons X, qui offrent une rapidité et une résolution suffisantes pour enregistrer sur le vif des réactions biochimiques. Il était essentiel pour nos travaux de développer une technique qui permettrait aux rayons X de former des images des molécules juste à l'instant où ils allaient les détruire.

Il nous fallait prendre de vitesse les dégâts causés par les rayons X et enregistrer une image en quelques femtosecondes seulement

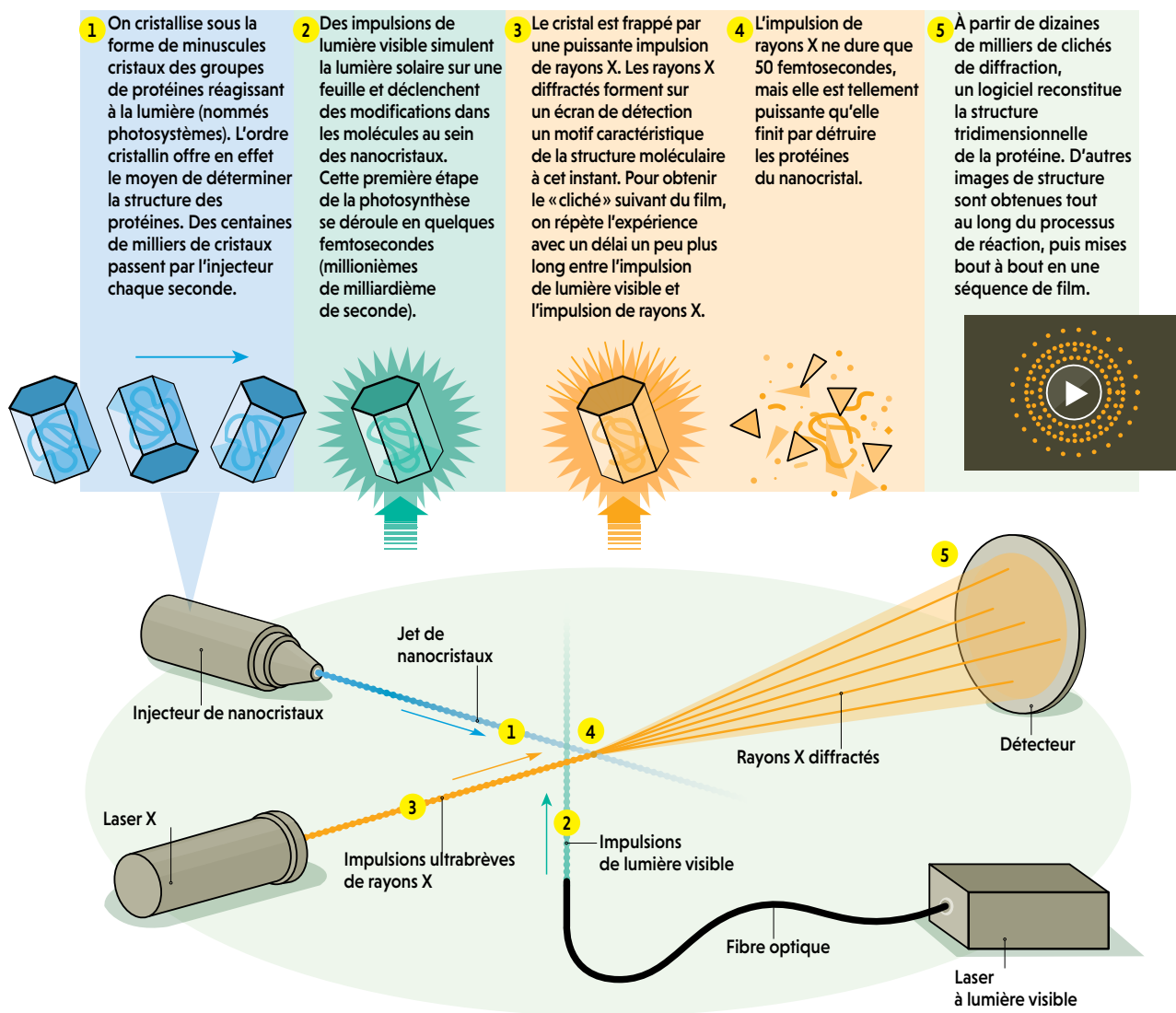
Selon la méthode classique, afin de cartographier la position des atomes dans une protéine ou une autre molécule, les spécialistes font minutieusement croître de gros cristaux formés des molécules en question. Puis ils envoient des rayons X sur le cristal et enregistrent le motif de diffraction formé sur un écran par les rayons X qu'a diffusés l'échantillon. En effet, dans un cristal, les molécules (et leurs atomes) sont disposées selon un ordre périodique bien déterminé; les rayons X diffusent alors d'une façon particulière, qui permet aux scientifiques de remonter à la position et à l'identité des atomes.

Cette méthode est appelée radiocristallographie. La technique SFX utilise le même principe pour sonder la structure atomique, mais elle le fait beaucoup plus vite. Cependant, les rayons X détruisent les molécules. On pensait

FILMER À L'ÉCHELLE DES MOLÉCULES

C'est grâce à la photosynthèse, qui convertit la lumière solaire en énergie chimique, que la vie sur Terre est possible. La compréhension précise de ce processus est l'un des grands défis de la biochimie. Un nouveau type de film moléculaire a fourni aux scientifiques certains détails inédits des réactions mises en œuvre. Les chercheurs utilisent de la lumière visible pour simuler la lumière solaire éclairant une

feuille et inciter les protéines en jeu, préalablement cristallisées, à déclencher la photosynthèse. Puis ils sondent les modifications de ces protéines à l'aide d'impulsions très brèves d'un puissant laser à rayons X. Ils enregistrent ainsi des images de ces protéines dans les fractions de seconde avant leur destruction. Ces images sont réalisées en cinq étapes (présentées ci-dessous) et combinées en un film.



généralement qu'avec un laser X, qui concentre des rayons X très énergétiques en un puissant faisceau, les choses seraient encore pires.

La forte lumière du laser à elle seule peut percer un trou dans de l'acier. Il était donc légitime de penser qu'une fragile biomolécule n'aurait pas la moindre chance de résister. Il nous fallait prendre de vitesse les dégâts causés par les rayons X et enregistrer une image en quelques femtosecondes seulement. Pour

donner une idée des ordres de grandeur en jeu, la différence entre une femtoseconde et une seconde équivaut à la différence entre une seconde et 32 millions d'années...

La clé de la technique SFX se situe dans cet infime intervalle de temps qui sépare l'instant où la molécule est frappée par l'impulsion X et celui où les électrons sont arrachés à ses atomes par l'énergie des rayons X. Déshabillées de leurs électrons, les sous-structures >

> moléculaires, positivement chargées, se repoussent mutuellement, et les molécules finissent par se disloquer.

Comment fonctionne la technique, en gros ? Tout d'abord, nous nous arrangeons pour que les molécules interagissent de façon à former un minuscule cristal. Puis nous dirigeons sur le microcristal une impulsion laser X puissante et ultrabrève, juste assez longue pour que certains des rayons X soient diffractés par le cristal avant que l'énergie du faisceau ne déchiquette les molécules. Enfin, un détecteur capte les rayons X diffractés, et le motif formé révèle le type et la position des atomes dans la molécule. En enregistrant de nombreuses figures de diffraction d'un flux de cristaux, diversement orientés, qui traversent le faisceau X l'un après l'autre à haute cadence, on peut reconstituer la structure tridimensionnelle de la molécule. Enfin, on peut réaliser des images correspondant à différents instants au cours d'une réaction et mettre les images dans l'ordre, comme les photogrammes d'un film.

UNE DÉMONSTRATION DE PRINCIPE DÈS 2006

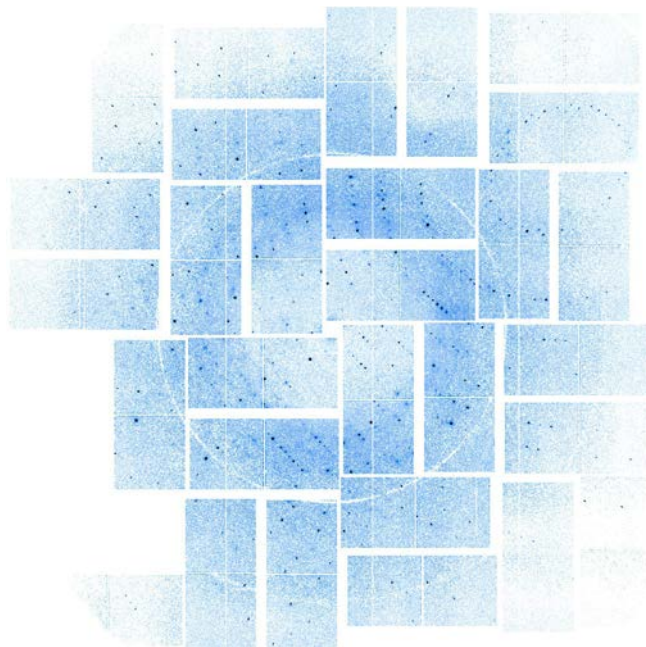
La première étape sur la voie de ces films moléculaires a été franchie en 2000, quand les biophysiciens Janos Hajdu et Richard Neutze, alors à l'université d'Uppsala en Suède, ont calculé que les molécules commenceraient à exploser une dizaine de femtosecondes après avoir été touchées par des rayons X. Il fallait donc prendre un cliché en un temps plus court. C'est ce qu'ont réussi à faire en 2006 Henry Chapman, aujourd'hui au synchrotron allemand DESY (*Deutsches Elektronen-Synchrotron*), et ses collègues : ils ont enregistré une image de basse résolution d'un minuscule motif gravé sur une membrane en nitrure de silicium (Si_3N_4), juste avant qu'il ne soit détruit par l'impulsion de rayons X.

Mais cela fonctionnerait-il pour de délicates molécules biologiques ? Une grande partie de la communauté scientifique était très réservée, et nos dix premières demandes de financement ont toutes été rejetées. Selon les sceptiques, les impulsions laser X ne seraient pas assez brèves, ou les cristaux de protéines seraient trop petits pour produire un signal détectable, ou nous ne serions pas capables de déterminer l'orientation du cristal au moment où il était frappé par l'impulsion laser, information nécessaire à la détermination de sa structure.

Petra Fromme (l'une d'entre nous) et son équipe ont entrepris de faire la démonstration de la SFX avec l'un des tests les plus difficiles que l'on puisse imaginer : le photosystème I. Constitué de 36 protéines et de plus de 300 pigments verts et orangés qui captent la lumière, c'est à ce jour l'une des structures protéiques les plus complexes analysées avec des rayons X.

UN CLICHÉ DE DIFFRACTION

Les points foncés indiquent ici les directions dans lesquelles les rayons X ont été diffractés par un cristal formé de molécules de lysozyme, une enzyme (*les pavés résultent de la structure du détecteur*). La figure de diffraction dépend de l'orientation du cristal ; pour déterminer la structure de la molécule, il faut analyser les clichés correspondant à de nombreuses orientations différentes.



Petra Fromme connaissait intimement le photosystème I, ayant travaillé pendant des années à le cristalliser et à déterminer sa structure par d'autres méthodes. Nous pensions également que la grande taille du complexe moléculaire serait en fait un avantage, parce que même avec un petit nombre de clichés de diffraction, nous pourrions obtenir une image à basse résolution qui serait reconnaissable comme étant le photosystème I. Et c'est ce que nous sommes parvenus à faire en 2009 dans ce laboratoire souterrain.

Pour obtenir notre cliché, nous avons tout d'abord besoin de cristaux du photosystème I. En cristallographie classique, on fait croître de gros cristaux, afin que la diffusion des rayons X soit suffisamment importante pour que l'on puisse reconstituer la structure de la molécule. Mais il faut parfois des années d'expériences pour réaliser de gros cristaux de bonne qualité de certaines protéines. Cela s'est parfois révélé presque impossible, notamment pour le photosystème I.

DES CRISTAUX MICROSCOPIQUES

Au lieu de cela, la SFX utilise des cristaux d'une fraction de micromètre, qu'il est beaucoup plus facile d'obtenir en laboratoire. Mais cela signifiait de nouvelles difficultés. Non seulement il fallait obtenir un signal suffisamment fort à partir d'un cristal tout petit, mais, de plus, s'ajoutaient des défis physiques élémentaires :

comment détecter des microcristaux trop petits pour être vus au microscope, sans parler de les positionner correctement par rapport aux impulsions laser, et ce à une cadence de 120 microcristaux par seconde?

En premier lieu, il fallait inventer de nouveaux moyens de voir nos microcristaux. Nous avons entre autres appliqué une méthode nommée Sonicc (*Second-Order Non-linear Imaging of Chiral Crystals*, «imagerie non linéaire au second ordre de cristaux chiraux»), dans laquelle les cristaux convertissent deux impulsions infrarouges ultra-brèves en photons de lumière verte, ce qui a pour effet d'allumer les nanocristaux comme des lucioles dans la nuit.



Les séquences d'images produites grâce à la SFX pourraient conduire à des avancées scientifiques, mais aussi, de façon plus immédiate, à des médicaments plus efficaces



Il fallait aussi trouver le moyen de propulser les cristaux pour qu'ils traversent l'impulsion laser à un rythme soutenu et régulier. L'un de nous (John Spence), aidé des physiciens Uwe Weierstall et Bruce Doak, de l'université d'État de l'Arizona, a conçu un dispositif qui fonctionne un peu comme une imprimante à jet d'encre: il produit un jet d'une solution contenant des nanocristaux. Cet injecteur envoie les nanocristaux avec une telle précision qu'ils traversent le faisceau de rayons X en file indienne.

Pour empêcher que l'injecteur ne s'encrasse (ce qui risquerait d'éteindre le jet de nanocristaux), Uwe Weierstall a dû concevoir une buse large qui soit néanmoins capable de produire un jet très fin. Il y est parvenu en entourant

l'extrémité de la buse d'un flux d'hélium gazeux; il en résulte un jet de cristaux beaucoup plus fin qu'un cheveu humain, même si la buse elle-même est 10 fois plus grosse.

Et quand tout le dispositif expérimental a enfin été prêt, restait un problème: comment gérer la masse de données qu'il allait produire? Une seule expérience peut engendrer jusqu'à 100 téraoctets de données, suffisamment pour remplir 25 disques durs d'ordinateurs de bureau de haute gamme. Et pour construire une image tridimensionnelle, nous devons déterminer l'orientation correspondant à chacun des dizaines de milliers de clichés de diffraction, puis combiner ces informations. Pour ce faire, nous avons développé un logiciel spécial en collaboration avec Richard Kirian et Thomas White, qui faisaient alors tous deux partie de l'équipe de Henry Chapman à Desy.

Pas à pas, nous avons amélioré notre technique. Et en 2014, nos travaux nous ont livré le premier aperçu en temps réel du transfert d'électrons entre deux acteurs clés de la photosynthèse: le gros photosystème I, qui capte la lumière, et une protéine nommée ferrédoxine (études faites avec des cristaux où sont présents les deux acteurs). Quand la lumière atteint le photosystème I, elle est convertie en électrons, que la ferrédoxine emporte et utilise pour convertir le dioxyde de carbone (CO_2) en molécules biologiques. Quand la ferrédoxine migre, les cristaux de protéines se dissolvent vite, ce qui rend la réaction difficile à suivre. Seul le processus ultrarapide de la SFX permet de voir ce changement éclair.

COMPRENDRE COMMENT LES PLANTES DISSOCIENT LES MOLÉCULES D'EAU

Le défi suivant dans cette voie de recherche est l'un des principaux axes de l'activité de Petra Fromme en tant que biochimiste: découvrir comment une plante scinde les molécules d'eau en hydrogène et en oxygène en utilisant seulement la lumière solaire et les abondants métaux terrestres. Décomposer l'eau à la manière des plantes pourrait fournir de l'hydrogène bon marché, un carburant propre pour les automobiles ou les groupes électrogènes – un vieux rêve relatif aux énergies renouvelables.

Nous avons obtenu les premiers clichés à basse résolution du processus de dissociation de l'eau, et ce que nous voyons suggère des changements structuraux significatifs du complexe protéique impliqué, le photosystème II. Récemment, l'équipe de Jian-Ren Shen, à l'université d'Okayama au Japon, a appliqué la technique SFX pour visualiser le processus avec encore plus de détails. Nous essayons à présent de réaliser des films à haute résolution qui montreraient les détails de toutes les étapes du ➤

> processus au niveau atomique et qui élucideraient la photosynthèse.

Les séquences d'images produites grâce à la SFX pourraient non seulement déboucher sur des avancées scientifiques, mais aussi, de façon plus immédiate, sur des médicaments plus efficaces. Nous avons perçu ce potentiel en étudiant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II ou sartans). Ces médicaments empêchent l'angiotensine II, hormone qui joue un rôle essentiel dans la vasoconstriction (réduction du diamètre des vaisseaux sanguins), de se lier à son récepteur à la surface des cellules. On utilise les ARA-II pour traiter l'hypertension, principale cause d'accidents vasculaires cérébraux et de crises cardiaques aux États-Unis et ailleurs. La première génération de ces médicaments s'est révélée utile, mais ils ne se lient que faiblement à leur cible et il faut donc les employer à haute dose, ce qui accentue leurs effets secondaires – des maux de tête aux vertiges, avec parfois des problèmes plus graves tels que des gonflements du visage et de la gorge.

Nos recherches ont mis en évidence la raison de cette mauvaise liaison : les molécules ne s'insèrent pas très bien dans le récepteur, et beaucoup se détachent. En déterminant plus précisément les structures des récepteurs, on pourrait développer une nouvelle génération d'ARA-II plus efficaces pour contrôler la pression artérielle.

On pourrait améliorer de nombreux autres médicaments par la même approche. Les récepteurs de l'angiotensine II appartiennent à un groupe plus vaste et très important de récepteurs cellulaires nommés récepteurs couplés aux protéines G. Ces molécules de la membrane des cellules permettent à celles-ci d'interagir avec leur environnement. Les scientifiques qui ont été pionniers dans la découverte de la structure et des fonctions des récepteurs de cette classe ont été récompensés du prix Nobel de chimie en 2012. Le rôle joué par ces derniers dans la survie et la croissance des cellules, et leurs dysfonctionnements, impliqués dans de nombreuses maladies, en fait des cibles cruciales pour de nouveaux médicaments. Voir comment leur structure se modifie durant leur activité biologique aidera les pharmacochimistes à concevoir des médicaments qui correspondent précisément aux récepteurs visés, et ce dans leur état actif, ce qui limitera les risques d'effets secondaires.

« Nous avons montré que dans tous les modèles moléculaires précédents, les meilleures estimations de l'adéquation des récepteurs et des médicaments étaient erronées sur de nombreux détails importants », dit Vadim Cherezov, de l'université de Californie du Sud, qui a mené l'expérience sur l'angiotensine II. Par exemple, la SFX a révélé des différences de structure des récepteurs couplés aux

protéines G à température ambiante par rapport aux très basses températures employées en cristallographie classique. Cela signifie que les médicaments conçus pour des récepteurs que l'on a étudiés à basse température ne correspondront pas bien quand on les utilisera dans le corps humain, plus chaud.

Et parfois, les médicaments visent une cible trop large. C'est le cas avec la maladie du sommeil. Nos séquences d'images moléculaires ont montré que les médicaments utilisés pour traiter cette maladie parasitaire interagissent de manière similaire avec les protéines du parasite et avec des protéines des cellules humaines. Ces images plus précises pourraient aider les chimistes à concevoir des médicaments qui n'agissent que sur les protéines du parasite.

DÉCRYPTER COMMENT NOS YEUX VOIENT

Nous avons également été ravis de voir comment d'autres chercheurs utilisent nos techniques SFX pour répondre à différentes questions. Par exemple, Marius Schmidt, de l'université du Wisconsin, et ses collègues ont récemment obtenu des films moléculaires qui contribuent à expliquer comment nos yeux voient. Bien que les bactéries ne soient pas dotées d'une véritable vision, elles ont des protéines sensibles à la lumière qui préfigurent, sur le plan de l'évolution, celles de notre propre système visuel. En enregistrant des clichés avec une rapidité inédite, l'équipe a réalisé une vidéo montrant au ralenti des événements extrêmement rapides, qui révèle comment une protéine bactérienne capte la lumière et y réagit.

Le groupe de Marius Schmidt a utilisé la SFX pour obtenir, de la protéine cristallisée qui réagissait à la lumière, des images se succédant de moins de 1 billionième de seconde (10^{-12} seconde). Spécifiquement, l'équipe a cartographié les déplacements des atomes de la protéine pendant qu'une molécule pigmentaire enfouie dans la protéine jaunissait en réaction à la lumière. Pour la première fois, la structure du pigment était enregistrée immédiatement après l'absorption de la lumière et avant qu'il n'ait eu le temps de réagir ; cet état est fondamental pour la perception de la lumière chez tous les organismes vivants, y compris les bactéries et les plantes, et c'est la première étape de la vision humaine.

Nous sommes convaincus que l'avenir de la cristallographie des protéines – et notre connaissance de la nature – se trouve du côté de la méthode SFX. Qui sait, peut-être que d'ici à une dizaine d'années, la moitié de toutes les structures protéiques connues ne seront plus des images statiques sur la page d'un traité, mais des films de scènes moléculaires en relief. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. Fromme, **XFELs open a new era in structural chemical biology**, *Nature Chemical Biology*, vol. 11(12), pp. 895-899, 2015.

T. R. Barends et al., **Direct observation of ultrafast collective motions in CO myoglobin upon ligand dissociation**, *Science*, vol. 350, pp. 445-450, 2015.

M. M. Waldrop, **X-ray science : The big guns**, *Nature*, vol. 505, pp. 604-606, 2014.

J. C. H. Spence et al., **X-ray lasers for structural and dynamic biology**, *Reports on Progress in Physics*, vol. 75(10), article 102601, 2012.

H. N. Chapman et al., **Femtosecond X-ray protein nanocrystallography**, *Nature*, vol. 470, pp. 73-77, 2011.

ABONNEZ-VOUS À **POUR LA SCIENCE**

**OFFRE
SPÉCIALE
NOUVELLE
FORMULE**

FORMULE
INTÉGRALE
-46%



99€

FORMULE
PASSION
-36%



79€

FORMULE
DÉCOUVERTE
-25%



59€

AVEC VOTRE ABONNEMENT INTÉGRALE OU PASSION LE DVD "LE MYSTÈRE ETTORE MAJORANA, UN PHYSICIEN ABSOLU"

Ettore Majorana, un jeune physicien, théoricien fulgurant, disparaît mystérieusement le 28 mars 1938 à bord d'un navire. Son corps n'a jamais été retrouvé. De nombreuses hypothèses ont été émises sur sa disparition : il se serait suicidé ou même aurait été enlevé par les nazis... Le mystère reste entier. Etienne Klein, physicien renommé, directeur de recherche au CEA, part sur les traces de Majorana. Son histoire permet-elle de percer le secret de sa disparition ?

"(Un) passionnant récit (...). La grande force du film est d'être à la fois pédagogique et personnel" **Télérama**



BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

☐ OUI, JE M'ABONNE À **POUR LA SCIENCE** POUR 1 AN,
JE CHOISIS MA FORMULE CI-DESSOUS :

☐ FORMULE **INTÉGRALE**

12 n° de *Pour la Science*
+ 4 Hors-Séries
+ Accès illimité aux archives en ligne depuis 1996
+ Le DVD "Le Mystère Ettore Majorana"

11A99EK3

99€
Au lieu de 183,44€*

☐ FORMULE **PASSION**

12 n° de *Pour la Science*
+ 4 Hors-Séries
+ Le DVD "Le Mystère Ettore Majorana"

PIA79EK1

79€
Au lieu de 123,44€*

☐ FORMULE **DÉCOUVERTE**

12 n° de *Pour la Science*

D1A59E

59€
Au lieu de 78,45€*

J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Téléphone : _____

• Mon e-mail : (à remplir en majuscule) _____
@ _____

J'accepte de recevoir les informations de *Pour la Science* ☐ OUI ☐ NON
et de ses partenaires ☐ OUI ☐ NON

• Je choisis mon mode de règlement :

☐ Par chèque à l'ordre de *Pour la Science*

☐ Par carte bancaire

N° : _____

Date d'expiration : _____ Clé (Les 3 chiffres au dos de votre CB) : _____

Signature obligatoire

* Par rapport au prix de vente en kiosque, l'accès numérique aux archives et la valeur du DVD. Vous pouvez également si vous le souhaitez acquérir séparément le DVD "Le mystère Ettore Majorana" au prix de 14,99€, chaque n° de *Pour la Science* au tarif de 6,50€, notre n° spécial au tarif de 6,95€ et nos hors-séries au tarif de 7,50€. Délai de livraison : dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/12/2017 en France métropolitaine uniquement et dans la limite des stocks disponibles. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.fr. Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à *Pour la Science*. Photos non contractuelles.