

Éditer le génome mitochondrial

Depuis le début des années 2010, l'outil CRISPR-Cas9, une sorte de ciseaux moléculaire d'origine bactérienne, est devenu l'outil de prédilection pour qui veut modifier facilement et précisément le génome d'une cellule. Le Hors-Série n° 105: «Qui sommes-nous? Les nouvelles réponses de la génétique» détaillait l'étendue des espoirs fondés sur cette technique pour corriger des anomalies génétiques délétères. Cependant, CRISPR-Cas9 ne fonctionne qu'avec les gènes du noyau des cellules. *Quid* de ceux des mitochondries? De fait, ces petites usines à énergie de nos cellules contiennent un génome (un ADN double brin) dont certaines mutations sont impliquées dans diverses maladies: cardiomyopathie, surdité, diabète... David Liu, de l'université Harvard, et ses collègues ont réussi à mettre au point une technique d'édition de cet ADN mitochondrial.

La cible de CRISPR-Cas9 est désignée par un petit ARN qui l'accompagne, mais de telles molécules ne parviennent pas à pénétrer dans une mitochondrie. Les biologistes ont eu l'idée d'utiliser une toxine produite par la bactérie *Burkholderia cenocepacia*, une enzyme nommée «DddA» qui transforme un nucléotide (une brique de base de l'ADN) en un autre. DddA vise l'ADN double brin, alors que CRISPR-Cas9 s'attaque seulement à l'ADN simple brin.

Problème: on ne peut laisser seule DddA dans la cellule, car elle agirait n'importe où. Pour contourner cet écueil, la méthode consiste à la couper en deux, et à fixer chaque partie à une autre protéine, TALE, modifiée de façon qu'elle s'associe à une séquence d'ADN particulière. En choisissant judicieusement ces cibles, les deux moitiés de DddA se retrouvent réunies dans la mitochondrie seulement là où l'édition est nécessaire. Ainsi, rassemblée, DddA retrouve son activité et peut remplir son rôle: modifier le génome mitochondrial.

D'autres obstacles ont été surmontés, et les premiers résultats montrent que l'édition fonctionne dans 50% des cas. L'efficacité doit être améliorée, mais les travaux de l'équipe de David Liu sont une avancée majeure vers le développement de thérapies géniques dans le cas de maladies mitochondriales. ■

La traversée du tunnel

Dans le monde quantique, certaines particules franchissent des obstacles normalement insurmontables: c'est l'effet tunnel. Mais combien de temps dure cette traversée?



La traversée d'un tunnel, pour une particule quantique, n'est pas instantanée.

Parmi les nombreuses réalités contre-intuitives du monde quantique décrites dans le Hors-Série n° 107: «La nouvelle révolution quantique», l'effet tunnel tient une place de choix. Imaginez des objets, photons ou atomes par exemple, traversant un obstacle (plus précisément une barrière de potentiel énergétique) réputé infranchissable. C'est pourtant parfois le cas, et cet effet, découvert dans les années 1920, explique notamment les premières étapes de la fusion des atomes dans le Soleil. On l'exploite également dans des microscopes ultraperformants et dans des composants des futurs ordinateurs quantiques... Mais on ne le comprend toujours pas parfaitement. Ainsi, on s'interrogeait sur la durée de traversée du tunnel. Aephraim Steinberg, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues ont répondu.

Pour ce faire, ils ont refroidi des atomes de rubidium grâce à des lasers et les ont orientés dans une direction où un autre laser, de 1,3 micromètre d'épaisseur, leur bloquait le passage. Mais certains l'ont traversé, par effet tunnel. En combien de temps? 610 microsecondes, soit à une vitesse de plus de 7 mètres par heure. Ce n'est donc pas instantané, comme des expériences précédentes avaient pu laisser le croire.

L'horloge utilisée est celle dite «de Larmor». Elle consiste à observer les modifications de l'état de spin dues au champ magnétique du laser faisant office de barrière, qui sont d'autant plus importantes que la traversée est longue. De façon imagée, c'est une montre qui ne fonctionnerait que dans un tunnel. Il suffit de regarder de combien elle a avancé à sa sortie pour en déduire le temps passé dans le tunnel.

Autre résultat de l'étude, tout aussi étonnant: plus l'énergie ou la vitesse de la particule est petite, plus la traversée est rapide. Transposez cette idée à un trajet en voiture: moins vous roulez vite, plus rapidement vous traverserez un tunnel!

Selon Aephraim Steinberg, ses travaux seront utiles lorsqu'il s'agira, dans un hypothétique ordinateur quantique, d'assembler de nombreux qubits fondés sur cet effet tunnel. ■

R. RAMOS ET AL., NATURE, VOL. 583, PP. 529-532, 2020