

L'ESSENTIEL

> Grâce à des impulsions laser de rayons X qui ne durent que quelques millièmes de milliardième 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

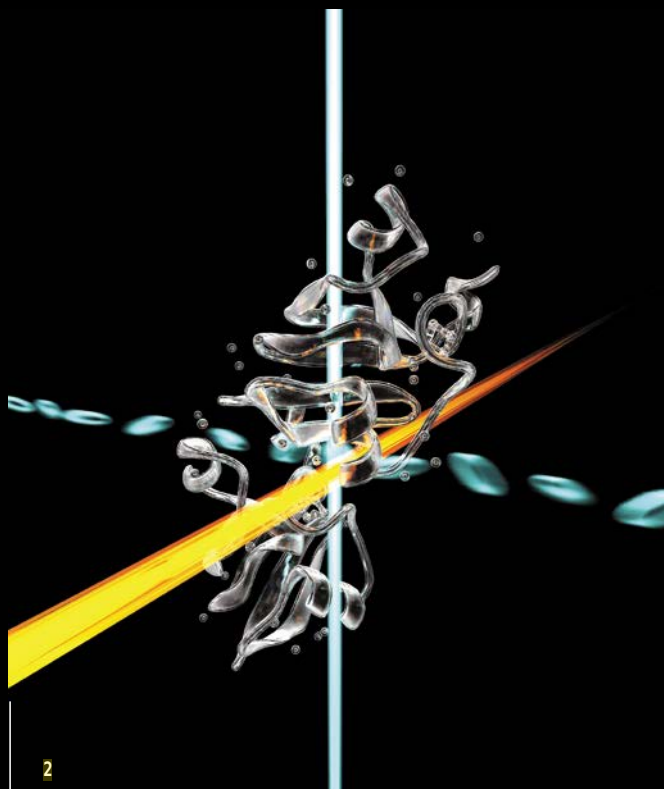
LA PHOTOSYNTHÈSE DÉCOMPOSE DES MOLÉCULES D'EAU EN QUELQUES MILLIÈMES DE MILLIARDIÈME DE SECONDE. SUIVRE DES PROCESSUS MOLÉCULAIRES AUSSI RAPIDES N'EST AUJOURD'HUI PLUS UNE UTOPIE, GRÂCE À UNE MÉTHODE CRISTALLOGRAPHIQUE RÉVOLUTIONNAIRE.

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

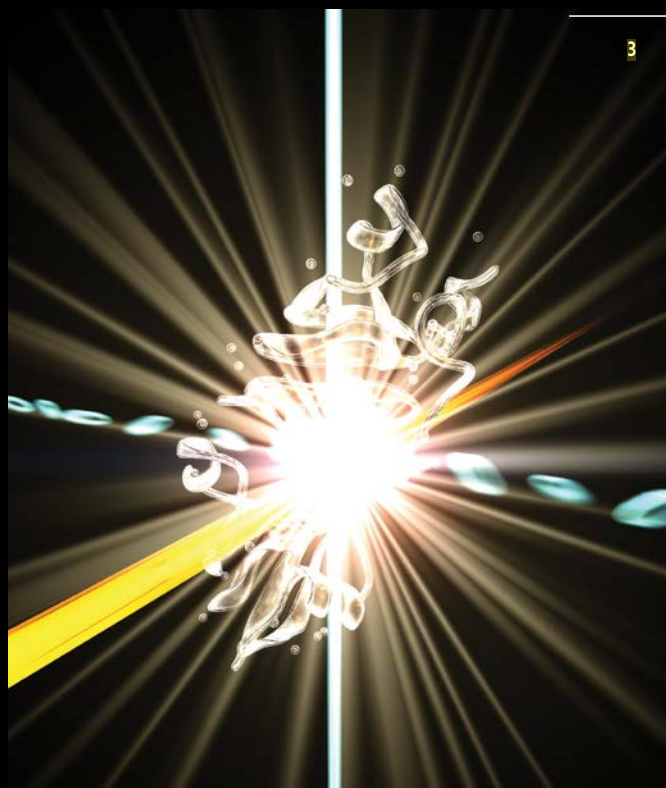
faisceau de rayons X, ce dispositif accélère des électrons à des vitesses approchant celle de la lumière, puis leur fait suivre une trajectoire ondulée). L'un des groupes ajustait avec fébrilité des injecteurs destinés à propulser de microscopiques cristaux de protéines de façon à ce qu'ils traversent 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 >



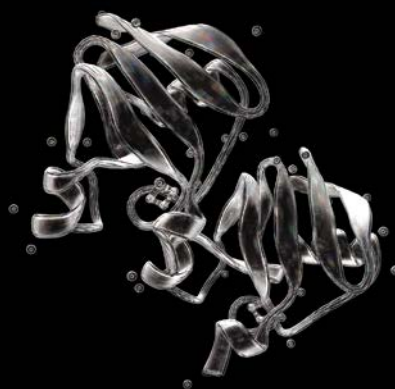
1

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