

> 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.