

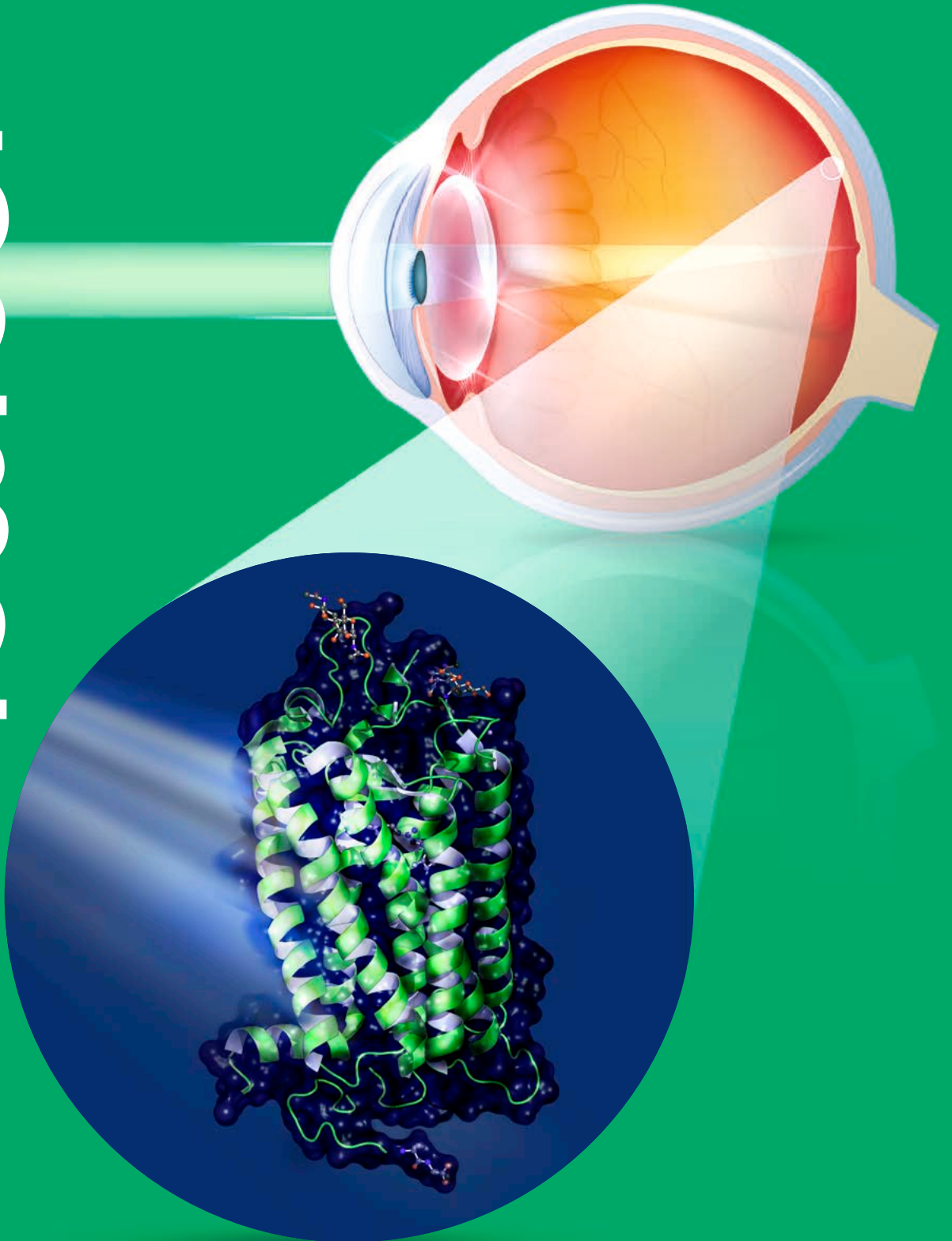
DOSSIER

LES COMMUTATEURS PHOTOSENSIBLES DANS LES YEUX

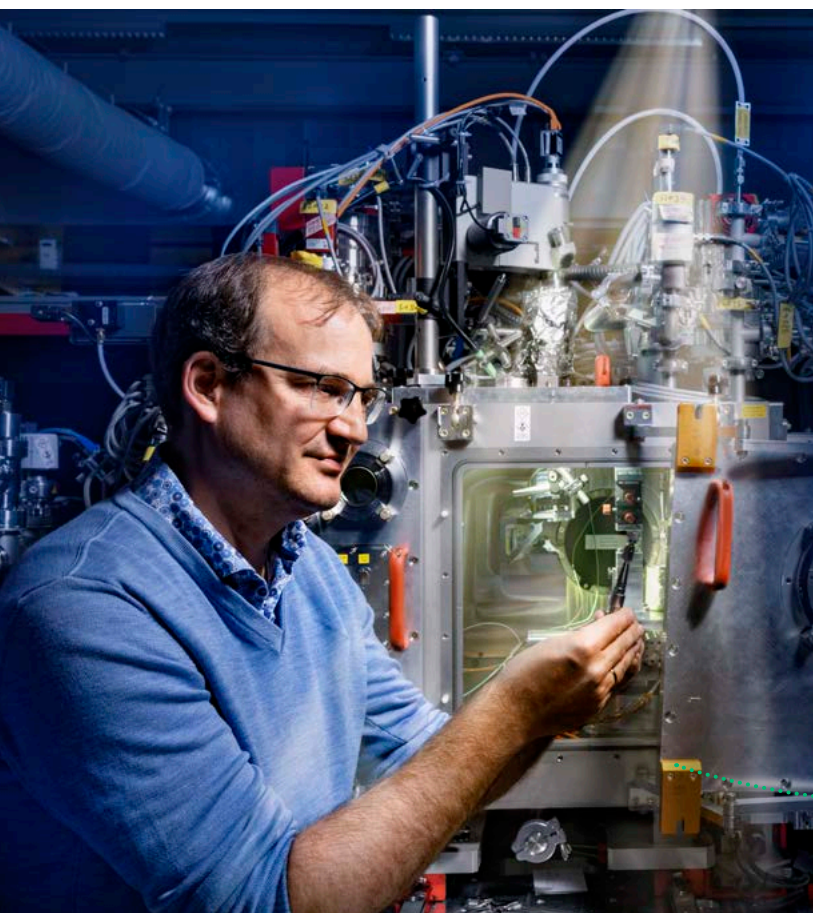
Le magazine de l'Institut Paul Scherrer

01/2022

2022



DOSSIER: LES COMMUTATEURS PHOTOSENSIBLES DANS LES YEUX



TOILE DE FOND

L'univers miraculeux des antennes moléculaires

Sans les photorécepteurs qui se trouvent dans nos yeux, le monde qui nous entoure serait tout noir. Les grandes installations de recherche du PSI, comme le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL et la Source de Lumière Suisse SLS, permettent aux chercheurs d'élucider les derniers grands mystères qui entourent ces biomolécules uniques. Leurs découvertes ouvrent la voie au traitement de certaines maladies et à des possibilités tout à fait inédites d'exploration du corps humain.

Page 10

1

TOILE DE FOND

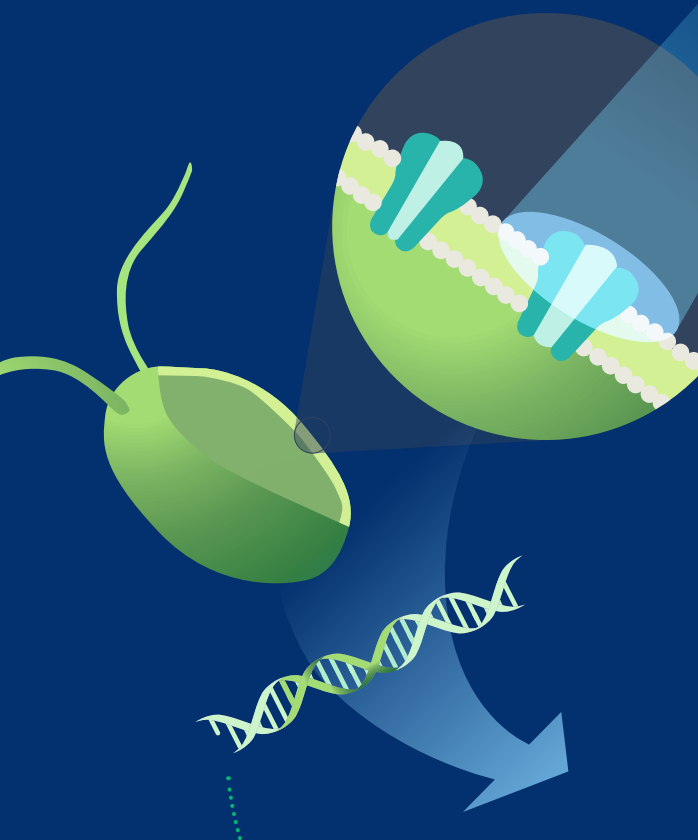
Une nouvelle venue en biologie structurale

Une méthode relativement nouvelle de microscopie électronique vient compléter de manière idéale les grandes installations de recherche du PSI et ouvre des perspectives étonnantes dans l'univers des photorécepteurs.

Page 18

3





2

INFOGRAPHIE

Contrôler les cellules par la lumière

Dans le cadre d'un projet de grande envergure, des chercheurs au PSI réunis dans un consortium multinational s'efforcent de révolutionner un domaine de recherche encore jeune: l'optogénétique.

Page 16

CONTENU

QUESTIONS-RÉPONSES

Trois questions à Christian Rüegg 4

QUOTIDIEN

Froid aux pattes 6

RECHERCHE

Combustible propre 7

DOSSIER:

LES COMMUTATEURS PHOTOSENSIBLES
DANS LES YEUX 8

TOILE DE FOND

L'univers miraculeux des antennes
moléculaires 10

INFOGRAPHIE

Contrôler les cellules par la lumière 16

TOILE DE FOND

Une nouvelle venue en
biologie structurale 18

EN IMAGE

A l'intérieur du cœur 21

EN SUISSE

Sauvegarder la mémoire de la glace 22

Un consortium international, avec la participation du PSI, veut conserver dans les glaces éternelles des carottes prélevées sur divers glaciers de la planète.

EN BREF

Actualité de la recherche au PSI 26

- 1 Des protons contre le cancer du poumon
- 2 Nouvel antiparasite
- 3 1 000 images tomographiques par seconde
- 4 Le CO₂: une ressource précieuse

GALERIE

Les bruits de la recherche 28

Cette galerie tente ce qui semble impossible: mettre en images l'environnement sonore du PSI.

PORTRAIT

Bricoler et optimiser 34

Voici quinze ans Iris Schmid construisait une ligne de faisceau à la SLS. Aujourd'hui, elle est responsable de la gestion des produits chez un fabricant de systèmes de contrôle ferroviaires.

QUI SOMMES-NOUS? 38

IMPRESSUM 40

DANS LE PROCHAIN NUMÉRO 41

Christian Rüegg, qu'est-ce que la recherche au PSI a à faire avec nos yeux?

C'est aux protéines que nous devons le sens de la vue comme bien d'autres choses dans notre organisme. Ce sont de grandes molécules biologiques qui assument des tâches spécifiques et le plus souvent vitales dans chaque cellule. Sans exagérer, on peut dire que toute vie sur Terre n'est possible qu'avec des protéines. Eh oui, nous humains pouvons voir parce que nous avons dans la rétine de telles protéines spécialisées appelées «photorécepteurs». Si un rayon lumineux les atteint, leur structure tridimensionnelle se modifie, induisant un signal traité dans le cerveau sous forme d'impression visuelle. Ce qui s'est développé au cours de l'évolution est vraiment prodigieux. Avec nos grandes installations de recherche, nous sommes spécialisés dans la recherche sur les protéines, par exemple pour l'étude de nouveaux principes actifs par l'industrie pharmaceutique ou, justement, des photorécepteurs. Pour leur exploration, le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL est particulièrement utile.

Pourquoi le SwissFEL se prête-t-il si bien à cette recherche?

C'est la rapidité qui fait ici la différence. Chaque fois qu'un rayon lumineux atteint notre œil, le processus qui se joue en premier est l'un des plus rapides de notre organisme. En quelques milliardièmes de seconde, un commutateur s'actionne dans la protéine pour dire: «J'ai eu contact avec un rayon lumineux.» Cela se fait donc à la vitesse de l'éclair. Le SwissFEL permet d'étudier particulièrement bien ces processus, par exemple depuis la salle de contrôle de la station expérimentale Bernina, où je me trouve justement. Avec le SwissFEL, nous avons déjà réussi à résoudre bon nombre d'énigmes passionnantes dans le domaine des protéines photosensibles et nous en résoudrons encore beaucoup d'autres à l'avenir, nous en sommes convaincus. La vue est le sens qui nous marque tout particulièrement en tant qu'êtres humains. Il est étonnant que nous en sachions encore si peu à son sujet. Autant de mystères que nous pouvons élucider au PSI!

Cette recherche est-elle donc menée exclusivement au SwissFEL?

Oh, non! C'est la variété des installations de recherche – ici, au PSI, et dans le Domaine des EPF – qui permet à nos chercheurs de se pencher sur tant d'énigmes liées à des protéines de toutes sortes. Notre Source de Lumière Suisse SLS est idéale lorsqu'il s'agit de déterminer la structure des protéines et de les présenter en 3D. Plus de 8 000 structures ont déjà été élucidées à la SLS. Et n'oublions pas la cryomicroscopie électronique, que nos chercheurs utilisent en collaboration avec l'ETH Zurich ou le Biozentrum de Bâle. Cette technologie a fait d'étonnants progrès durant ces dernières années et sert par exemple à étudier des complexes de plusieurs protéines. A l'évidence, il n'y a pas meilleur endroit au monde que le PSI pour étudier les structures de protéines au moyen de rayons X.



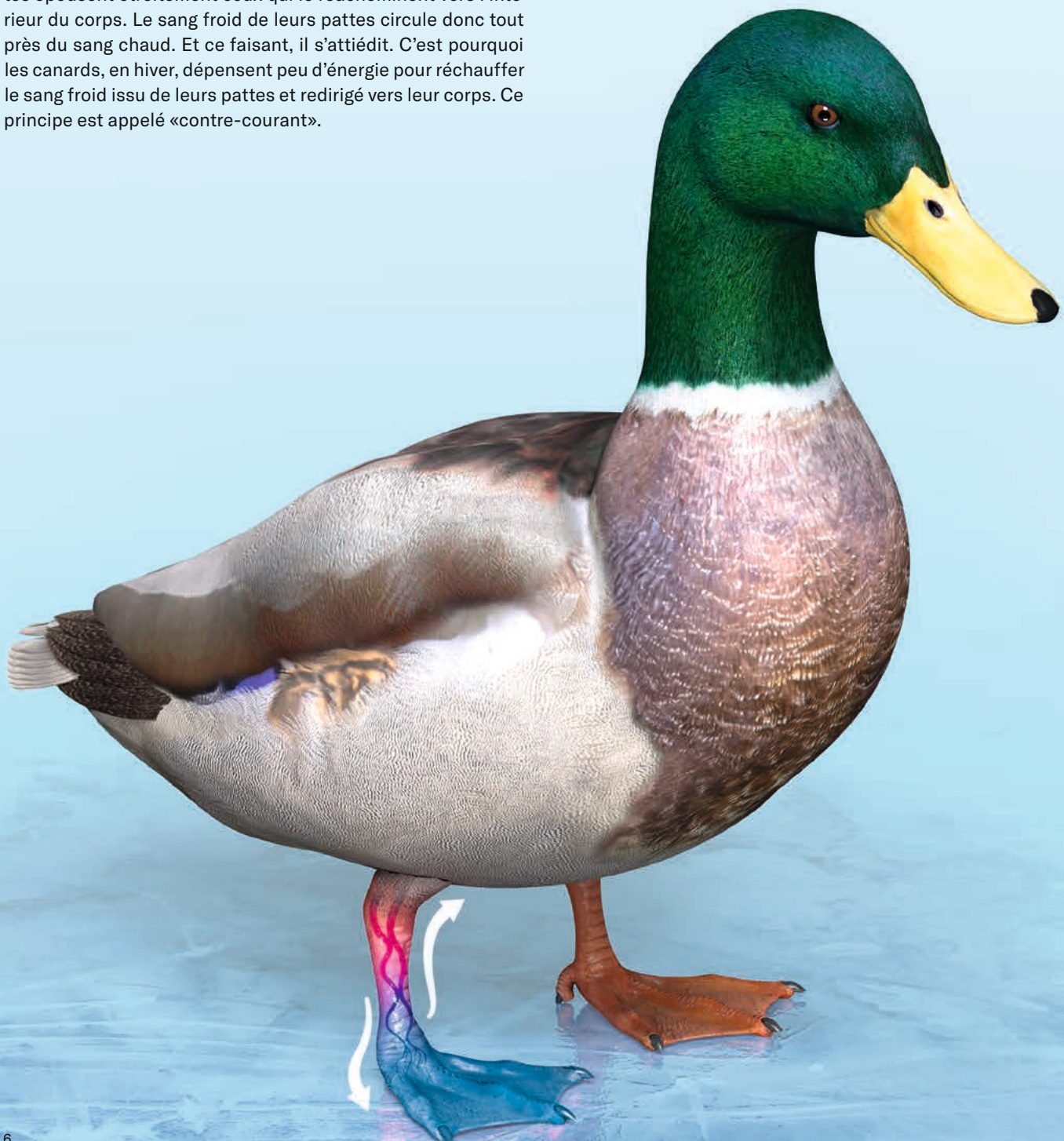
QUESTIONS-RÉPONSES

Trois questions à Christian Rüegg

Dans la recherche sur les protéines – et notamment sur les photorécepteurs comme ceux que nous avons dans les yeux –, l'Institut Paul Scherrer figure parmi les leaders mondiaux. Son directeur, Christian Rüegg, nous explique en quoi ces biomolécules y sont étudiées de manière si remarquable.

Froid aux pattes

Brrr. Il suffit de regarder canards et autres poules d'eau nager dans une eau glacée, en hiver, ou se dandiner sur un étang gelé et l'on frissonne. Si nous autres, êtres humains, marchions pieds nus sur la glace, nous aurions vite froid et notre température corporelle chuterait dangereusement. Le fait que les choses soient différentes pour les canards, qui affichent même une température corporelle plus élevée que la nôtre, n'est pas uniquement dû à leur habit de plumes qui leur tient chaud. Pour limiter la perte de température par leurs pattes, la nature les a dotés d'un dispositif bien particulier. Les vaisseaux sanguins qui acheminent le sang chaud de leur corps vers leurs extrémités épousent étroitement ceux qui le réacheminent vers l'intérieur du corps. Le sang froid de leurs pattes circule donc tout près du sang chaud. Et ce faisant, il s'attédie. C'est pourquoi les canards, en hiver, dépensent peu d'énergie pour réchauffer le sang froid issu de leurs pattes et redirigé vers leur corps. Ce principe est appelé «contre-courant».



Combustible propre

Le contre-courant trouve une application dans de nombreux procédés techniques. En principe, il consiste à faire se croiser deux flux dans des directions opposées afin de favoriser un échange de chaleur ou de matière. Les chercheurs du PSI l'exploitent aussi, par exemple, pour optimiser la production de biométhane. Le biogaz apparaît lors de la fermentation de déchets organiques. Il s'agit d'un mélange de dioxyde de carbone et de méthane, avec des traces d'autres substances. De ce fait, il ne peut pas être directement injecté dans le réseau gazier existant. Il faut toujours, d'abord, séparer les gaz les uns des autres: par exemple, le méthane, l'hydrogène et le dioxyde de carbone. Les membranes qui filtrent sélectivement les gaz dont les composants dépassent une certaine taille - l'illustration montre le méthane (boules marron-jaune) et le dioxyde de carbone (boules marron-bleu) - en offrent la possibilité. Cette méthode fonctionne aussi pour la séparation du méthane, du dioxyde de carbone et de l'hydrogène. Dans le cadre d'une étude, les chercheurs du PSI ont montré comment séparer l'hydrogène du méthane de manière particulièrement efficace, en appliquant le principe du contre-courant.

TOILE FOND

L'univers miraculeux des
antennes moléculaires

Page 10

1

2

INFOGRAPHIE

Contrôler les cellules par
la lumière

Page 16

DOSSIER

Les commutateurs photosensibles dans les yeux

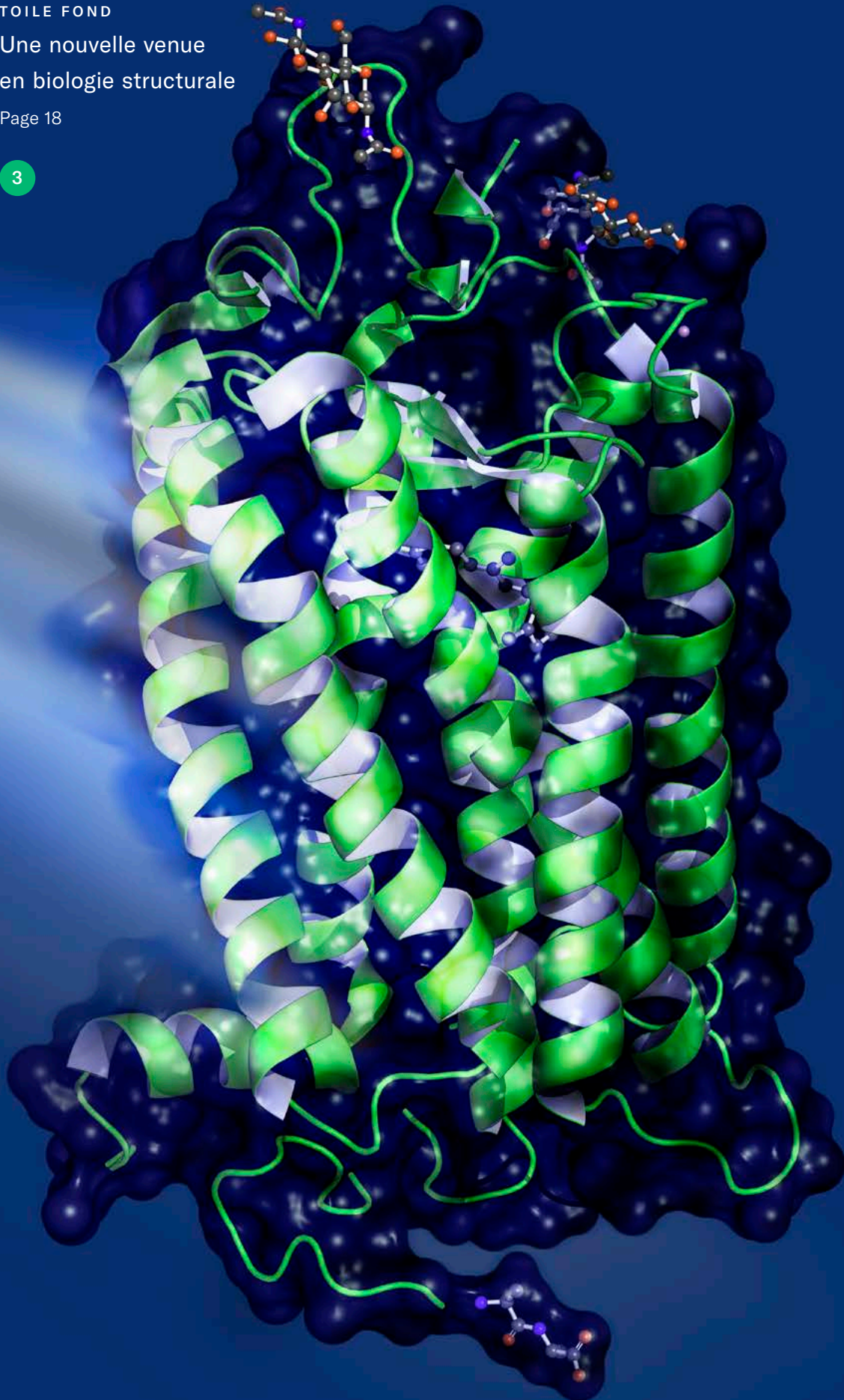
Lorsque de la lumière pénètre dans nos yeux, certaines molécules dans les cellules de notre rétine l'enregistrent. Ce phénomène constitue le point de départ de la vision. Mais cette invention fascinante de la nature permet aussi de mener des recherches très particulières, car il est possible de contrôler les cellules grâce à ces capteurs.

TOILE FOND

Une nouvelle venue
en biologie structurale

Page 18

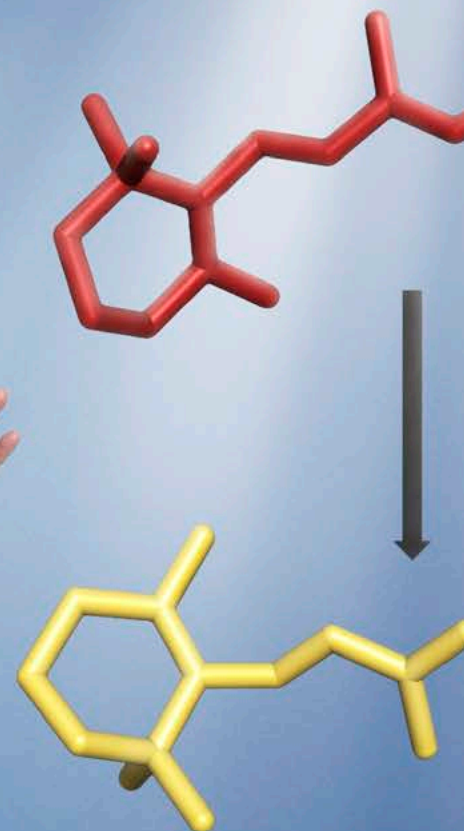
3



L'univers miraculeux des antennes moléculaires

Au cours de l'évolution, l'apparition des protéines photosensibles a marqué une étape décisive: c'est uniquement grâce à celles-ci que nous pouvons voir. Les grandes installations de recherche du PSI contribuent à élucider les derniers mystères qui entourent ces extraordinaires composants cellulaires. Mais les chercheurs poursuivent encore un autre objectif: activer et désactiver de manière ciblée certains processus cellulaires à l'aide de ces photorécepteurs.

Texte: Brigitte Osterath



Gebhard Schertler, directeur de la division de recherche Biologie et Chimie au PSI, explique ce qui passe au commencement de tout processus visuel: lorsque la lumière atteint dans nos yeux une petite molécule appelée rétinal, celle-ci change de forme.

Sans eux, le monde qui nous entoure serait tout noir. Contempler le bleu du ciel, lire un livre ou suivre un film d'action à la télévision... Tout cela, c'est aux photorécepteurs que nous le devons. Les photorécepteurs sont des protéines qui réagissent à la lumière et qui rendent des services inestimables chez toutes les formes de vie: elles permettent aux algues unicellulaires de savoir dans quelle direction nager et aux végétaux de se tourner vers le soleil. Comme l'être humain, de nombreux animaux captent la lumière par le biais d'organes très développés, les yeux, et traitent les signaux dans le cerveau pour générer des impressions complexes. Chaque jour, ces photorécepteurs règlent aussi notre horloge interne.

Le principe est toujours le même: les protéines sont intégrées dans les membranes – des enveloppes lipidiques qui entourent les cellules – et convertissent la lumière en signal biologique. La première et essentielle étape de leur activation consiste toujours à basculer un commutateur de la position «arrêt» à la position «marche». Mais comment donc l'énergie contenue dans un faisceau lumineux entraîne-t-elle dans le photorécepteur des transformations qui sont à l'origine de toutes les autres réactions? «Jusqu'ici, personne n'a encore répondu à cette question fondamentale», explique Gebhard Schertler, chef de la division de recherche Biologie et Chimie, qui se consacre depuis plus de trente ans à la recherche sur les protéines de ce type. Pour résoudre cette énigme et d'autres en suspens, les chercheurs du PSI étudient la structure des protéines photosensibles et leurs transformations dynamiques.

Comment le chat retombe sur ses pattes

Les processus de commutation qui se jouent en permanence dans nos yeux sont extrêmement rapides et ne durent que quelques milliardièmes de seconde. Pour explorer ces processus ultrarapides, il faut disposer d'installations de recherche très spéciales, comme le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL, la plus récente des grandes installations de recherche au PSI, inaugurée en 2016. «Avec lui, nous faisons passer la biologie structurale au niveau supérieur», relève Jörg Standfuss, scientifique au Laboratoire de recherche biomoléculaire du PSI. Le SwissFEL permet aux chercheurs de réaliser une espèce de vidéo à ultrahaute résolution des processus chimiques pour les étudier dans les moindres détails. «Cela nous donne les moyens de vraiment comprendre le fonctionnement de ces protéines photosensibles», souligne le chercheur. La famille des rhodopsines fait partie des photorécepteurs naturels les plus importants chez l'être humain et chez l'animal. Dans l'œil humain, ces protéines sont partie intégrante des bâtonnets, ces cellules sensorielles

spécialisées dans la perception de la lumière et de l'obscurité.

Une petite molécule allongée est fixée au milieu des rhodopsines: le rétinol, un dérivé de la vitamine A. Lorsque de la lumière atteint le rétinol, la molécule absorbe celle-ci et change de forme (voir illustration à gauche). Au cours de ce processus, le rétinol modifie sa structure tridimensionnelle, ce qui entraîne des transformations structurelles dans la protéine. Celle-ci peut alors se lier à d'autres protéines dans la cellule, appelées «protéines G», ce qui met en branle une cascade de processus biochimiques et biophysiques. A terme, ces derniers génèrent par exemple la perception d'un éclat lumineux.

Valérie Panneels, scientifique au Laboratoire de recherche biomoléculaire du PSI, cherche à comprendre précisément comment se déroule la modification de la structure du rétinol à l'intérieur de la protéine. «Comparons le rétinol à un chat qui choisit d'un arbre sur le dos, mais qui finit par retomber sur ses pattes, dit-elle. La question est alors la suivante: quels états le chat adopte-t-il pour se retourner sur le ventre lors de sa chute?» Dans le cas du chat, le processus est si rapide que l'on n'arrive pas à l'observer à l'œil nu. Il l'est encore plus dans le cas du rétinol: ses états intermédiaires ne durent que quelques milliardièmes de seconde.

Valérie Panneels sait aujourd'hui que le chat rétinol commence par opérer une rotation des épaules avant de se retourner sur le ventre. Mais le mystère demeure de savoir pourquoi la transformation du rétinol dans l'œil se déroule avec une telle efficacité. «C'est l'une des réactions les plus rapides et les plus dirigées qui existent dans la nature», souligne Valérie Panneels. Toutefois, elle ne peut être efficace que si la molécule est liée à la protéine; elle ne l'est pas si elle flotte librement dans une solution.

La protéine influence donc fortement la direction de la réaction, mais la communauté scientifique ignore de quelle manière exactement. «Si l'on réussissait à répondre à cette question, la construction du SwissFEL serait déjà rentabilisée», estime Jörg Standfuss. Ces connaissances ouvriraient beaucoup de nouvelles possibilités de recherche et d'applications ultérieures dans les domaines de la médecine et de la biologie.

Pomper au lieu de voir

Au cours de l'évolution, les protéines photosensibles se sont constituées dans un autre but que la vision: elles permettent aussi à certains êtres vivants de produire de l'énergie à partir des rayons du soleil. Nombre de bactéries et d'algues unicellulaires possèdent, dans leur membrane cellulaire, des pompes contrôlées par la lumière. Il s'agit de protéines qui changent de forme lorsqu'elles sont exposées, ce qui



«Nous travaillons au développement de protéines optogénétiques utilisables dans pratiquement n'importe quel organe.»

Valérie Panneels, scientifique au Laboratoire de recherche biomoléculaire au PSI

les amène à transporter des ions – de petites particules chargées – hors de la cellule ou à l'intérieur de celle-ci. Ce mécanisme permet aux unicellulaires de s'adapter au pH, à la teneur en sel et à d'autres caractéristiques de leur environnement.

La bactériorhodopsine est une pompe actionnée par la lumière. Cette protéine qui transporte des protons est présente, entre autres, chez les halobactéries, un groupe d'organismes unicellulaires qui prospèrent dans les lacs extrêmement salés. Même si ces unicellulaires ne sont pas proches de l'homme du point de vue biologique, la bactériorhodopsine n'est guère différente de la rhodopsine humaine: elle se lie aussi au rétinale et change de forme sous l'effet de la lumière. Toutefois, elle ne se lie pas aux protéines G – en dépit de son nom, identique pour des raisons historiques – et appartient à un autre type de protéines, les opsines microbiennes.

En 2016, Jörg Standfuss a réalisé pour la première fois un film du processus de pompage d'une bactériorhodopsine. En 2020, son groupe a capturé en pleine action une autre pompe commandée par la lumière: la pompe à sodium d'une bactérie marine.

«Grâce au SwissFEL, le PSI est à la pointe de la recherche au niveau mondial dans l'étude des rhodopsines et de leurs dynamiques structurelles», relève Przemyslaw Nogly, ancien postdoc chez Jörg Standfuss et aujourd'hui responsable d'un groupe de recherche à l'ETH Zurich. Il étudie, au SwissFEL, l'halorhodopsine, une pompe à chlorure qui transporte les ions de chlorure de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule des halobactéries. «Nous sommes particulièrement fascinés par la question de savoir comment l'énergie de la lumière absorbée est utilisée pour déclencher le transport du chlorure», raconte Przemyslaw Nogly. Entre-temps, le SwissFEL a contribué à élucider cette énigme.

Marche / Arrêt

Comprendre les antennes moléculaires naturelles qui captent la lumière fait avancer la recherche fondamentale et ce qu'on appelle l'«optogénétique». Les chercheurs utilisent cette technologie pour tenter d'intégrer des protéines photosensibles en guise de minuscules commutateurs dans des cellules animales ou humaines. Leur idée est de réussir à activer et à désactiver certains processus dans les cellules cibles, simplement en les exposant à la lumière. Et leur espoir est de fournir les fondements pour mieux connaître les processus biologiques qui se jouent dans notre organisme, ouvrant ainsi la voie à de nouveaux traitements.

Au début des années 2000, des chercheurs des Etats-Unis et d'Europe ont intégré pour la première fois un photorécepteur de manière ciblée dans des cellules nerveuses pour contrôler leur activité (voir

infographie p. 16). Il s'agissait de la channelrhodopsine, un canal protéique prélevé sur une algue d'eau douce. Son patrimoine génétique a été intégré dans les cellules nerveuses de rats, qui se sont mises à produire le canal ionique en bacs de laboratoire. Exposée à la lumière bleue, la channelrhodopsine s'ouvrait pour laisser entrer des ions chargés positivement dans les cellules, qui étaient alors activées. Ces canaux ioniques nouvellement introduits sont donc une voie pour contrôler des cellules nerveuses en temps réel, avec de la lumière.

Mais tous les instruments optogénétiques développés jusqu'ici présentent un inconvénient majeur, explique Valérie Panneels: ils ne sont presque exclusivement intégrables que dans des cellules nerveuses. «Nous travaillons à présent au développement de protéines optogénétiques qui pourraient être aussi intégrées dans d'autres cellules et pour d'autres fonctions, dit-elle. Pratiquement dans n'importe quel organe.» Cela élargirait radicalement les possibilités d'application de la technologie.

La cible idéale est la famille des récepteurs, dont la rhodopsine fait également partie. Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont présents dans presque toutes les cellules de notre organisme et y assurent de nombreuses fonctions: odorat, goût, déclenchement d'une réaction inflammatoire, régulation du rythme cardiaque, etc. Les RCPG constituent donc des cibles extrêmement importantes pour des principes actifs en médecine. On estime que plus d'un tiers des médicaments homologués déploient leur effet par le biais de cette famille de protéines.

De grands projets

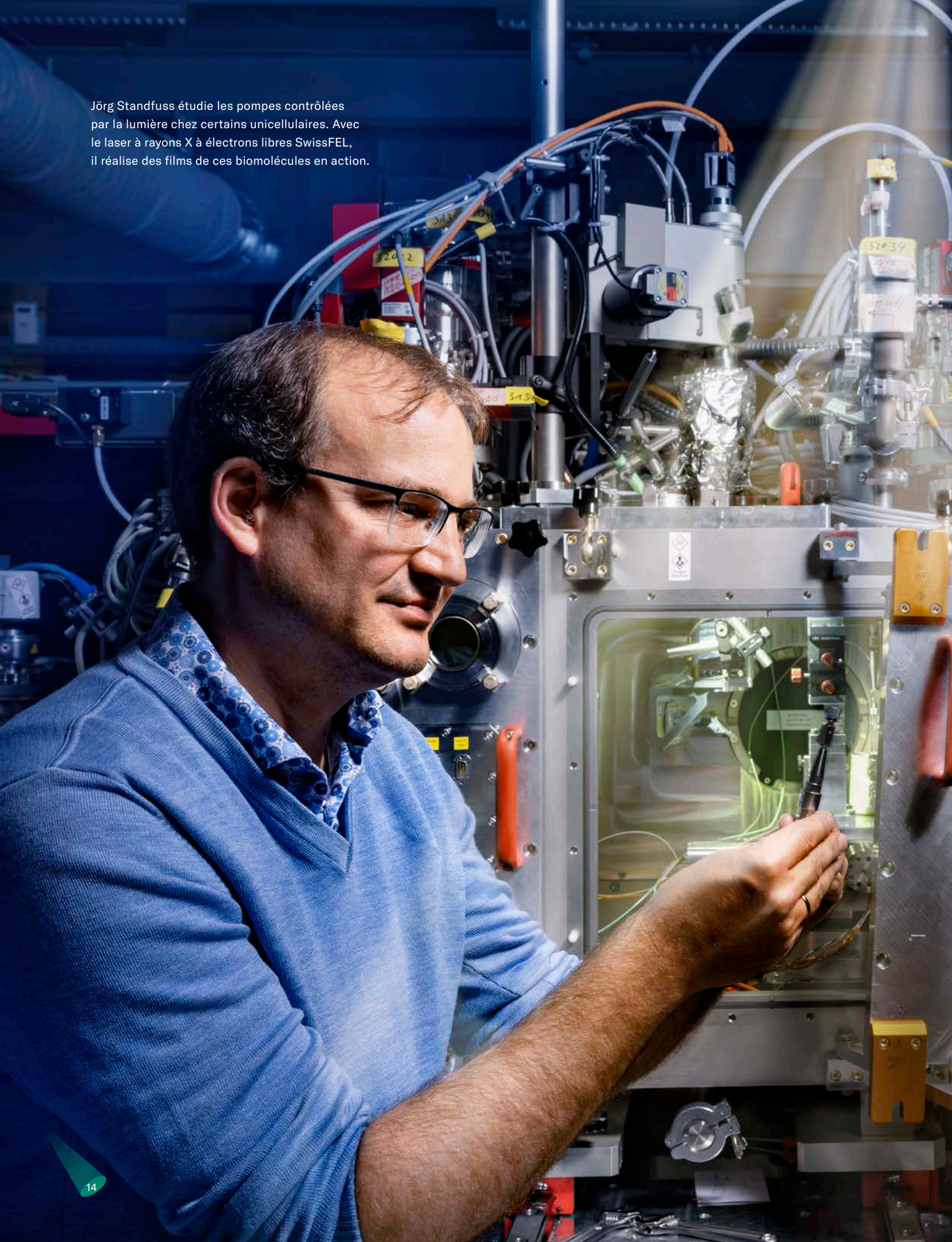
Avec un groupe de recherche suisse et européen, Gebhard Schertler aimerait jeter les bases du développement de commutateurs universels contrôlables par la lumière au cours des prochaines années (voir infographie p. 16). Peter Hegemann, de l'Université Humboldt de Berlin, Sonja Kleinlogel, de l'Université de Berne, et Rob Lucas, de l'Université de Manchester en Grande-Bretagne, font partie de ce consortium.

L'objectif de leur équipe est de créer ce qu'on appelle des «protéines chimères» dotées d'une tête photosensible susceptible d'être activée et désactivée par la lumière, et d'un corps qui déclenche un processus très spécifique dans la cellule.

Valérie Panneels purifie la rhodopsine, une protéine rouge photosensible, pour l'étudier ensuite au laser à rayons X à électrons libres SwissFEL.



Jörg Standfuss étudie les pompes contrôlées par la lumière chez certains unicellulaires. Avec le laser à rayons X à électrons libres SwissFEL, il réalise des films de ces biomolécules en action.



Mais la rhodopsine des vertébrés ne se prête pas à la réalisation de ces petits commutateurs, rappelle Gebhard Schertler. «Chaque fois que la rhodopsine est activée dans l'œil humain, le lien entre la protéine et le rétinol est rompu, explique-t-il. Pour redevenir photosensible, le récepteur doit d'abord se régénérer.» Ce mécanisme se déroule dans une seule couche de cellules de la rétine. C'est là que la protéine est de nouveau liée au rétinol et qu'elle reforme un photorécepteur fonctionnel. «Nos photorécepteurs sont donc à usage unique et doivent être régénérés au terme d'un processus complexe, conclut le chercheur. C'est un système vraiment compliqué.»

Dans les photorécepteurs des calmars, des insectes et de nombreux invertébrés, le rétinol reste en revanche constamment lié à la protéine. Il suffit au récepteur d'absorber un nouveau rayon de lumière pour que le récepteur retrouve son état d'origine et puisse aussitôt capter le prochain faisceau lumineux. Ces rhodopsines – dites «bistables» – peuvent être constamment activées et désactivées. Et si, ensuite, la protéine pouvait être modifiée de sorte qu'on puisse par exemple l'activer avec de la lumière bleue et la désactiver avec de la lumière rouge, on disposerait du commutateur idéal.

Le secret des araignées sauteuses

Les photorécepteurs bistables, peu pris en compte par la recherche scientifique jusqu'ici, sont au cœur de ce projet de recherche. Une candidate semble prometteuse: la rhodopsine bistable de l'araignée sauteuse *Hasarius adansonii*, qui réagit à la couleur verte. Cette araignée, qui mesure seulement 6 millimètres, est répandue dans les serres du monde entier. Parmi ses huit yeux, deux gros sont situés à l'avant. Ces yeux antérieurs, dont la rétine est faite de quatre couches superposées, lui permettent de localiser une proie à quelques millimètres près et de la saisir d'un bond.

«Contrairement à beaucoup d'autres rhodopsines, celle de l'araignée sauteuse est stable, facile à cristalliser et à manipuler», détaille Gebhard Schertler. Les chercheurs espèrent que cette protéine fera avancer leur recherche de commutateurs moléculaires contrôlés par la lumière. A long terme, la mélanopsine – qui régule notre rythme jour-nuit dans certaines cellules nerveuses spéciales de l'œil et qui est bistable – conviendrait elle aussi particulièrement bien. Mais personne à ce jour n'a réussi à déchiffrer la structure de la mélanopsine, car elle est trop instable en bacs de laboratoire.

Lumière en vue

Sonja Kleinlogel, de l'Université de Berne, a déjà produit une protéine chimère optogénétique bistable.

Celle-ci est constituée, en tant que tête, de l'antenne collectrice de lumière de la mélanopsine et, en tant que corps, d'un récepteur présent dans les cellules bipolaires de l'œil. Elle joue un rôle important dans la transduction du signal depuis la rétine de l'œil en direction du cerveau. La scientifique a ainsi réussi à restaurer une grande partie de la vision chez des souris aveugles, en utilisant une thérapie génique fondée sur l'optogénétique. Mais elle a construit sa protéine optogénétique en procédant principalement par essais et par erreurs. Sa méthode ne peut donc pas être transposée à d'autres récepteurs pour le moment.

«Nous devons découvrir pourquoi la construction de Sonja Kleinlogel fonctionne, estime Gebhard Schertler. Et nous devons acquérir les connaissances nécessaires pour modifier des protéines afin qu'elles fassent ce que nous souhaitons.» Les chercheurs veulent utiliser la Source de Lumière Suisse SLS, le SwissFEL et la cryomicroscopie électronique (voir l'article en page 18) pour explorer les photorécepteurs bistables et leurs mécanismes dans la cellule, puis, sur la base de leurs connaissances, développer des prototypes d'instruments optogénétiques.

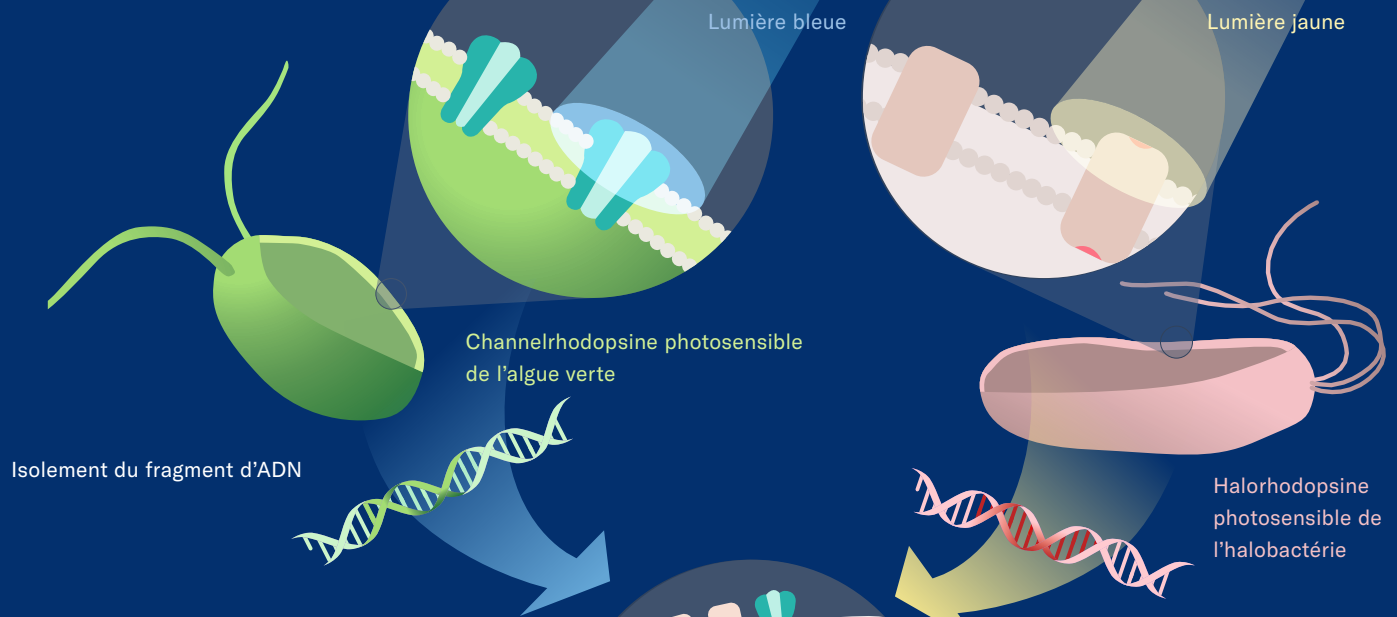
Les possibilités sont énormes: ces commutateurs contrôlables par la lumière permettraient par exemple d'explorer les fonctions cérébrales supérieures. «L'optogénétique classique modifie l'équilibre ionique dans les cellules nerveuses, explique Gebhard Schertler. Nous, en revanche, nous pourrions activer des cascades de signaux dans le cerveau, ce qui serait complètement nouveau.» Cette technologie pourrait contribuer à mieux comprendre certains troubles psychiques, comme les dépressions et la schizophrénie, voire à développer des médicaments.

Si l'on réussissait à activer et à désactiver les récepteurs couplés aux protéines G de manière ciblée, cela montrerait en outre quelles sont les fonctions concrètes d'un récepteur. Cela permettrait notamment de réduire les effets indésirables. La mise au point de nouveaux commutateurs moléculaires contrôlés par la lumière revêt une grande valeur pour le Conseil européen de la recherche (CER): en 2020, il a accordé un financement de 10 millions d'euros au projet collaboratif européen de Gebhard Schertler et de son équipe. Une fois les bases posées, cette technique s'imposera dans la recherche scientifique, Gebhard Schertler en est convaincu: «Nous sommes encore bien loin d'une boîte à outils comme celle qui existe pour l'optogénétique classique, reconnaît-il. Mais dans quelques années, nous serons capables de résoudre beaucoup d'énigmes et je pense que des centaines de laboratoires commenceront à utiliser ce genre de commutateurs RCPG photosensibles universels.» ♦

Contrôler les cellules par la lumière

Optogénétique classique

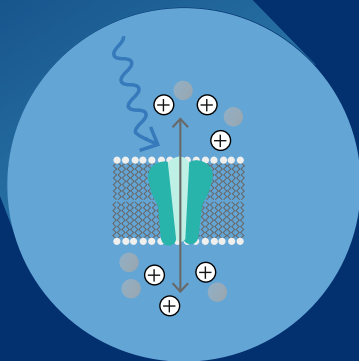
Les cellules nerveuses sont modifiées de sorte qu'elles soient activables par la lumière.



Introduction du matériel génétique dans les cellules nerveuses

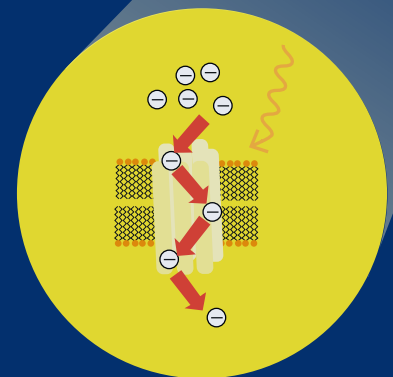
Grâce à l'introduction du matériel génétique, les cellules nerveuses produisent de la channelrhodopsine ou de l'halorhodopsine.

Régulation des cellules par le biais de la lumière



La lumière bleue ouvre les channelrhodopsines → des particules chargées positivement peuvent pénétrer dans la cellule.

Cellule nerveuse activée = Marche.



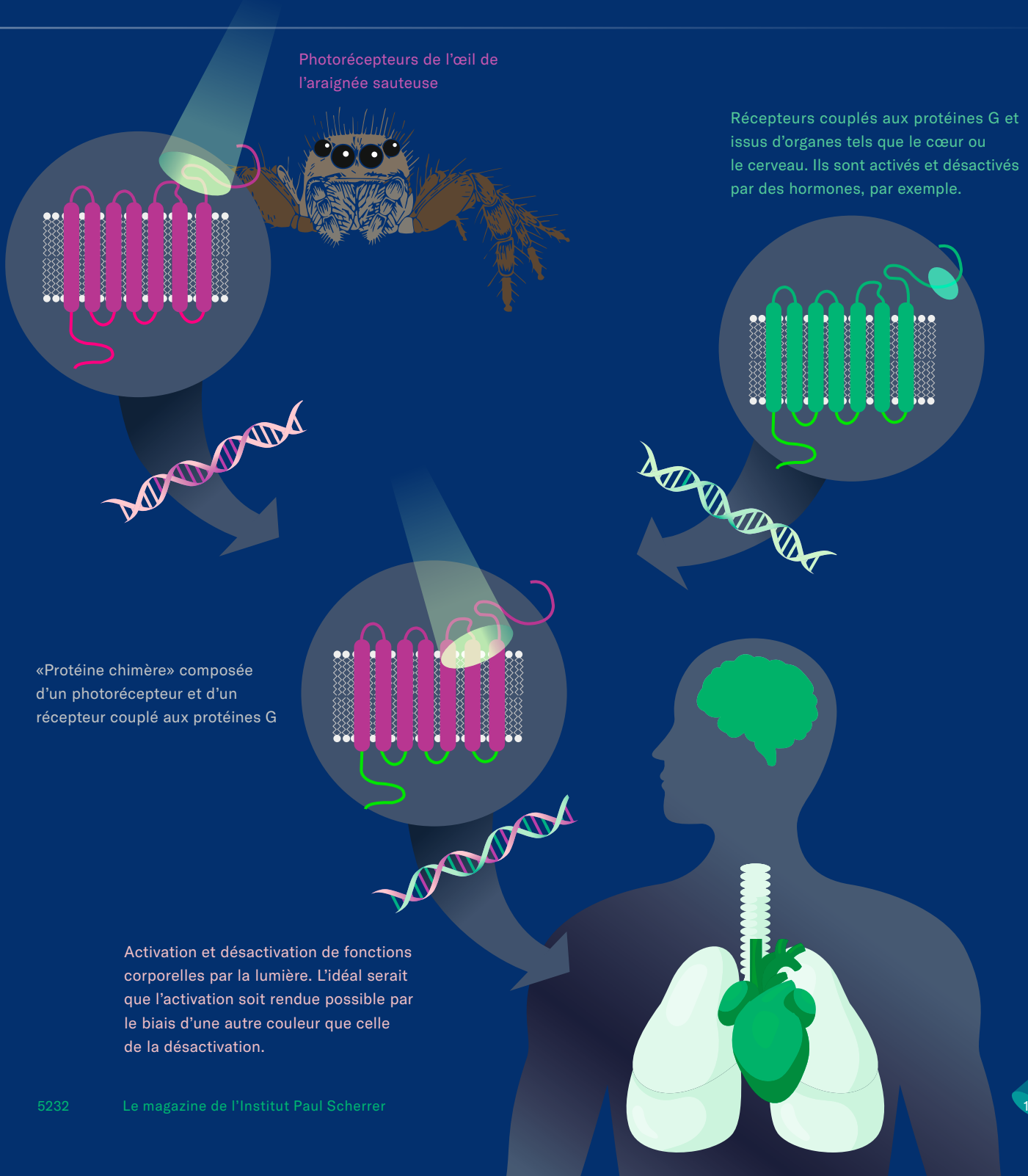
La lumière jaune excite les halorhodopsines. Celles-ci pompent des particules chargées négativement dans la cellule nerveuse.

Cellule nerveuse inhibée = Arrêt.

L'optogénétique permet d'activer et de désactiver les cellules à l'aide de la lumière. Classiquement, il s'agit des cellules nerveuses situées dans notre cerveau. De nouvelles recherches, auxquelles participe le PSI, cherchent à rendre cette technique applicable à toutes sortes de cellules de notre organisme.

Nouveau type d'optogénétique

Le principe consiste à combiner des photorécepteurs et des protéines réceptrices. Toutes sortes de cellules de l'organisme seraient ainsi contrôlables.



Une nouvelle venue en biologie structurale

La cryomicroscopie électronique est une méthode encore relativement récente pour élucider la structure 3D des biomolécules. Avec son aide, les chercheurs peuvent résoudre de nombreuses énigmes liées aux protéines photosensibles de manière rapide et très précise.

Texte: Brigitte Osterath

Emiliya Poghosyan est experte en cryomicroscopie électronique au PSI. Là, cette scientifique est en train de glisser un échantillon – refroidi avec de l'azote liquide – dans un dispositif plus grand qu'elle.



Avec dextérité, Emiliya Poghosyan saisit un minuscule objet à l'aide de sa pince et le tient à la lumière. Lorsqu'on y regarde de plus près, on découvre qu'il s'agit d'une grille circulaire en cuivre de seulement trois millimètres de diamètre. Ces lames appelées «grids» sont des auxiliaires essentiels pour tous les chercheurs qui, à l'instar d'Emiliya Poghosyan, recourent à la microscopie électronique dans le cadre de leur recherche. «C'est sur cette petite grille que nous appliquons notre échantillon sous forme de couche, explique la chercheuse. Mais l'épaisseur finale de celle-ci ne doit pas dépasser 100 nanomètres.» Ce qui correspond à peu près au cinq-centième de l'épaisseur d'un cheveu humain. Cette méthode est la seule qui permette de capturer et d'étudier au microscope des molécules isolées comme les protéines.

«L'évolution foudroyante qu'a connue la microscopie électronique au cours de ces dernières années est fascinante», poursuit Emiliya Poghosyan, biophysicienne au Laboratoire de biologie à l'échelle nanométrique et responsable des équipements de microscopie électronique du PSI.

Sur le principe, un microscope électronique fonctionne comme un microscope optique ordinaire; mais au lieu d'exposer les objets que l'on souhaite étudier à la lumière normale, on les irradie avec des électrons dans le vide, afin d'atteindre une résolution deux mille fois plus élevée que celle du meilleur microscope optique. On peut ainsi examiner des objets beaucoup plus petits.

«Aujourd'hui, la résolution est tellement bonne que cette méthode nous permet de déterminer la structure 3D de protéines et d'autres biomolécules», relève Emiliya Poghosyan. Si ce pas a pu être franchi, c'est, entre autres, grâce à une nouvelle génération de détecteurs qui capturent directement les électrons et à des méthodes d'évaluation qui comparent les images de millions de molécules dans un échantillon, avant de générer leur moyenne. De la sorte, on obtient des images avec un meilleur rapport signal-bruit, à partir desquelles on détermine des structures moléculaires nettes. C'est ainsi que la **resolution revolution** a démarré il y a moins de dix ans.

Pour les échantillons biologiques, c'est la cryomicroscopie électronique (cryo-ME) qui a constitué le tournant décisif, explique Emiliya Poghosyan. Cette technique consiste à congeler très rapidement les échantillons, avant de procéder à la mesure. Le froid préserve les échantillons sensibles des dégâts que les électrons leur infligent inévitablement lorsqu'ils les percutent. «En comparaison des mesures réalisées à température ambiante, nous pouvons bombarder l'échantillon avec environ cent fois plus d'électrons, avant qu'il ne soit détruit, précise Emiliya Poghosyan. Et chaque électron

supplémentaire renforce le signal et la quantité d'informations obtenue lors de la mesure.»

Des cristaux de glace indésirables

Emiliya Poghosyan met la pince avec la grille de cuivre dans un appareil allongé appelé «vitrobot». Elle applique une gouttelette de sa solution d'échantillon en passant par un orifice rond situé sur le côté de l'équipement. Deux de ses parties – qui ressemblent à des écouteurs – se referment ensuite autour de la grille. «Elles retirent l'eau en excédent de l'échantillon», détaille Emiliya Poghosyan.

Puis vient le choc thermique: la pince plonge la grille ainsi enduite dans un récipient rempli d'un liquide refroidi à moins 196 degrés Celsius. Il s'agit d'éthane réfrigéré avec de l'azote liquide. L'échantillon se fige alors en une fraction de seconde. «C'est important que tout aille très vite, souligne la chercheuse. Sinon, il se forme des cristaux de glace qui détruisent l'échantillon.»

Les électrons ne peuvent pas traverser les cristaux de glace épais et ces zones apparaissent en noir sur les images: cette portion du cliché est alors ruinée. En revanche, si l'on refroidit l'eau très vite, celle-ci se fige sans cristalliser. On obtient alors de l'eau vitreuse (mais qui présente une structure moléculaire désordonnée, comme un liquide) que les faisceaux d'électrons traversent.

L'objectif est que les molécules de l'échantillon soient régulièrement réparties dans les trous de la grille et entourées d'une couche de glace vitreuse aussi mince que possible. À cette fin, les films de l'échantillon ne doivent pas être plus épais que les biomolécules. «La préparation des grilles des échantillons est une science en soi, avoue la biophysicienne. Il n'y a pas de recette. Il faut sans cesse tester de nouvelles conditions jusqu'à trouver celles qui sont idéales pour une molécule bien particulière.»

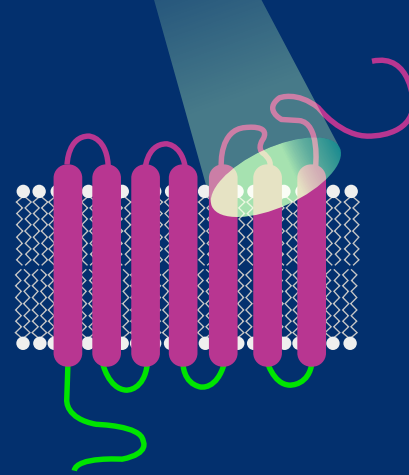
Les concepteurs de la cryomicroscopie électronique – le chimiste suisse Jacques Dubochet, Joachim Frank et Richard Henderson – ont été récompensés pour leurs travaux par le prix Nobel de chimie en 2017. C'est Jacques Dubochet qui a découvert l'astuce de l'eau sans cristaux.

L'effet «wow» viendra plus tard

Emiliya Poghosyan transfère sa grille dans le support refroidi à l'azote du microscope électronique, qui dégage une quantité de vapeur en conséquence, puis elle la pousse dans l'appareil plus grand qu'elle. Ensuite, elle verse avec application davantage d'azote liquide. «Il faut s'armer de patience quand on travaille avec la cryomicroscopie électronique,

«L'évolution foudroyante qu'a connue la microscopie électronique au cours de ces dernières années est fascinante.»

Emiliya Poghosyan, scientifique au Laboratoire de biologie à l'échelle nanométrique du PSI



dit-elle en riant. Si l'on n'attend pas que tous les appareils aient suffisamment refroidi, l'échantillon est détruit et tout le travail a été mené pour rien.»

Elle peut finalement se rendre dans la pièce voisine pour regarder son échantillon à l'écran et en réaliser des clichés. Prises isolément, ces images ne sont guère impressionnantes: tout ce qu'elles donnent à voir, c'est une multitude de petites taches grises sur fond clair. Ces taches, ce sont les molécules protéiques.

Pour l'effet «wow», il faudra attendre l'analyse ultérieure des données, qui consistera à calculer une moyenne pour des millions de molécules à partir de plusieurs milliers d'images. La protéine est capturée sous tous les angles, car, dans l'idéal, un échantillon contient des millions de molécules orientées de toutes les manières. L'assemblage de ces informations permet de créer un modèle en 3D de la protéine d'une précision remarquable. «C'est étonnant la façon de générer un modèle en 3D aussi précis à partir de ces prises de vue», note Emiliya Poghosyan.

Vers le succès, même sans cristaux

«La microscopie électronique a révolutionné la façon d'obtenir des informations sur la structure des protéines, raconte Jacopo Marino, biologiste au Laboratoire de recherche biomoléculaire du PSI. L'ensemble du processus est désormais très rapide.»

Il y a quelques années, une équipe du PSI, dont Jacopo Marino faisait partie, a élucidé la structure d'un complexe constitué d'un photorécepteur, appelé «rhodopsine», et d'une protéine G. Ce sont les protéines situées dans notre rétine qui nous permettent de voir. Les connaissances sur la manière dont le récepteur s'arrime à la protéine G renseignent sur le fonctionnement de la transduction du signal dans la cellule et sur le mode de manipulation éventuelle de ce processus (voir l'infographie page 16). Avec la cryomicroscopie électronique, la structure a été résolue en quatre mois. Et encore ce laps de temps a-t-il été relativement long. «Dans le cas de protéines bien maniables du point de vue biochimique, nous arrivons même à avoir

la structure en main au bout de quelques jours», précise le chercheur.

Comme le complexe était composé de plusieurs protéines, il était très flexible, ce qui faisait obstacle à la cristallographie aux rayons X. Car, pour y recourir, il aurait fallu disposer de cristaux du complexe. Or, ceux-ci n'ont pu être obtenus, même après plusieurs années de travaux.

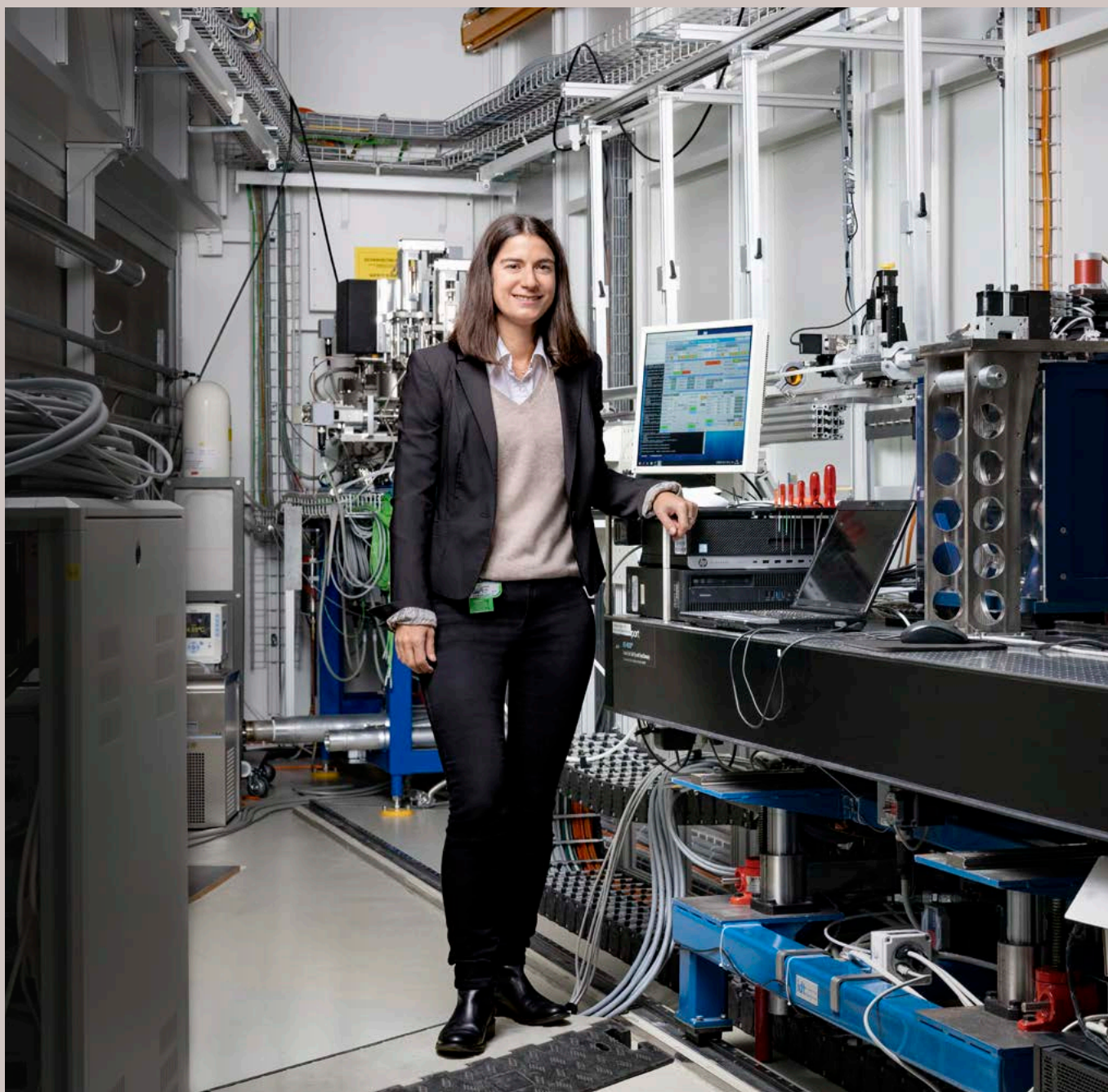
Pour l'instant, la cryomicroscopie électronique ne permet pas d'étudier les très petites biomolécules, relève Emiliya Poghosyan. La structure de la rhodopsine, par exemple, ne peut pas être déchiffrée uniquement par ce biais. Par ailleurs, la résolution avec la cristallographie aux rayons X reste encore très légèrement meilleure.

En complément, pas en remplacement

La cryomicroscopie électronique a apporté d'énormes progrès pour l'étude des protéines membranaires, comme les récepteurs qui sont naturellement intégrés dans une membrane cellulaire: déjà difficiles à isoler à l'état pur, ils sont encore plus compliqués à produire et à cristalliser. L'une des premières protéines sur laquelle le Prix Nobel de chimie Richard Henderson a travaillé était la bactériorhodopsine, une protéine membranaire de la paroi cellulaire de certaines bactéries. Jacopo Marino utilise actuellement cette méthode pour examiner en détail un canal ionique qui joue un rôle majeur dans la transduction du signal au cours du processus de la vision.

De très faibles quantités de protéines suffisent pour une cryomicroscopie électronique. Cela facilite et raccourcit le travail dans le cas des molécules qu'il faut laborieusement isoler des tissus et des cellules. Et les échantillons n'ont pas besoin d'être méticuleusement propres.

Toutefois, la cryomicroscopie électronique ne va pas supplanter la cristallographie aux rayons X à la SLS et au SwissFEL. «Ces deux méthodes ne sont pas concurrentes, souligne Jacopo Marino. Elles se complètent et elles ont toutes deux leurs forces et leurs limites.» ◆



A l'intérieur du cœur

Anne Bonnin est physicienne à la Source de Lumière Suisse SLS. Grâce à la lumière synchrotron, elle peut visualiser la structure interne des objets avec une résolution extrême jusqu'au-dessous du micromètre, et ce sans les détruire. L'interaction entre la lumière synchrotron et l'objet en rotation dans le faisceau permet de générer une image numérique en 3D ou en coupe. A l'aide de cette méthode appelée microtomographie, Anne Bonnin analyse, entre autres, des échantillons de tissus cardiaques. Ce faisant, elle se penche sur les causes de l'insuffisance cardiaque et des maladies cardio-vasculaires, une condition préalable à l'avènement de traitements améliorés et personnalisés.

Sauvegarder la mémoire de la glace

Les glaciers recèlent de précieuses informations sur le passé de notre planète. Mais quand ils fondent en raison du changement climatique, cette archive disparaît aussi. Une équipe internationale de recherche, à laquelle participe le PSI, se hâte de conserver ce trésor scientifique pour la postérité.

Texte: Brigitte Osterath



Avec cette carotte de glace, Margit Schwikowski, chercheuse au PSI, détient une part de connaissance sur le passé de notre planète.



Une course contre la montre: cette expression décrit bien les efforts de Margit Schwikowski et de son équipe. Car plus le changement climatique se poursuit inexorablement, plus les glaciers se réduisent rapidement. Et, avec eux, l'archive qui s'est accumulée dans leurs profondeurs: des gaz et des particules emprisonnées depuis des milliers et des milliers d'années dans leurs couches de glace. Ceux-ci révèlent quelle était jadis la composition de l'atmosphère et permettent de tirer des conclusions sur certains événements du passé. Quelle température régnait à telle période? Quand des incendies de forêt se sont-ils produits? Quels végétaux les êtres humains cultivaient-ils à telle époque?

«Nous pouvons remonter dix mille ans en arrière, parfois davantage», explique Margit Schwikowski. Responsable du Laboratoire de chimie de l'environnement, cette chercheuse est aussi membre du comité directeur de la Fondation internationale Ice Memory, dont l'objectif est de prélever des carottes de glace sur des glaciers choisis dans le monde entier et de les conserver en lieu sûr en Antarctique. Et ce dès que possible: «Nous ressentons une certaine pression, car nous sommes tous conscients de ce qui arrive actuellement à ces glaciers, poursuit Margit Schwikowski. Nous devons empêcher d'urgence que les précieuses informations qu'ils recèlent ne soient perdues à jamais.»

Aujourd'hui, l'analyse des glaces fournit déjà des connaissances uniques sur les conditions environnementales du passé. Mais les méthodes évoluent constamment. À l'avenir, les chercheurs seront certainement capables de révéler encore plus de secrets, à condition de toujours disposer de cette glace. Ice Memory est là pour s'en assurer.

Aux côtés du PSI, les institutions suivantes figurent au nombre des membres fondateurs d'Ice Memory: l'Université Grenoble-Alpes, l'Université Ca' Foscari de Venise, l'Institut de recherche pour le développement (IRD, France), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS, France), le Conseil national de la recherche (CNR, Italie) et l'Institut polaire français Paul-Émile Victor (IPEV). Ice Memory a reçu le soutien de l'Unesco, l'Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture.

Entre mal des montagnes et crevasses des glaciers

L'initiative a vu le jour en 2015. Logiquement, Margit Schwikowski a été sollicitée de participer à la création d'une archive pour des carottes de glace: la recherche sur les glaciers de haute montagne est son domaine de spécialité depuis 1992. «Nous sommes l'un des rares groupes de recherche au monde qui forent sur les glaciers. Ce n'est pas banal et cela

«Nous sommes tous conscients de ce qui arrive à ces glaciers.»

Margit Schwikowski, responsable du Laboratoire de chimie de l'atmosphère au PSI

demande beaucoup d'expérience. Chaque glacier et donc chaque forage est différent», dit-elle.

Les expéditions durent une bonne semaine et mènent à des glaciers situés à plusieurs milliers de mètres d'altitude. Elles ne sont pas sans danger, ajoute Theo Jenk, chercheur au Laboratoire de chimie de l'atmosphère du PSI et chef de la dernière expédition d'Ice Memory. «L'air est rare et le risque de souffrir du mal des montagnes est toujours présent, raconte-t-il. Nous devons nous assurer que les membres de l'équipe qui tombent malades puissent, si nécessaire, être rapatriés très vite en vallée.»

Le mal des montagnes peut se déclarer à partir de 2 500 mètres d'altitude, sous forme de maux de tête, de confusion et d'hallucinations; il peut entraîner des œdèmes pulmonaires ou cérébraux mortels.

Autre danger du travail en montagne: les crevasses invisibles sur les glaciers. En de nombreux endroits, les membres de l'équipe se déplacent toujours en étant assurés, avec corde et baudrier.

Leur foreuse modulaire de 2,5 mètres de long a été développée et construite spécialement par l'entreprise Icedrill.ch de Bienne. L'équipe s'en sert pour progresser jusqu'au fond rocheux du glacier, souvent situé à plus de 100 mètres de profondeur. Les chercheurs extraient une à une des carottes de 70 centimètres de long à l'aide d'un treuil, auquel la foreuse est suspendue par un câble. C'est aussi par ce biais que la foreuse est commandée et alimentée en électricité.

«Les journées de travail sont longues là-haut, souligne Theo Jenk. Il arrive aussi que nous travaillions de nuit, s'il fait trop chaud de jour.» Lorsque l'ensoleillement est trop fort, la fonte peut endommager les carottes de glace, qui sont fragiles. Il y a aussi le risque de formation d'eau de fonte sur la foreuse, qui peut geler dans le puits de forage et y rester coincée. Pour conserver à température suffisamment basse les carottes prélevées au prix de tant d'efforts, les chercheurs emportent en montagne des caisses isolantes qu'ils enterraient dans la neige. La chaîne du froid doit être maintenue – s'il le faut, avec de la neige carbonique et un transport à température contrôlée – jusqu'à ce que les carottes soient placées en lieu sûr, dans un entrepôt frigorifique.



Succès au Colle Gnifetti

L'année dernière, les chercheurs ont réussi à prélever deux carottes de glace d'une longueur de plus de 80 mètres au Colle Gnifetti, un glacier des Alpes valaisannes situé dans le massif du Mont-Rose, à 4500 mètres d'altitude. Ce genre de carottes figurait en bonne place sur la liste d'Ice Memory. «Nous avons ici les plus hauts glaciers d'Europe, rappelle Theo Jenk. Et ils contiennent de précieuses informations.»

De nombreuses sources d'eau sont alimentées par les glaciers alpins, ce qui vaut à la Suisse le surnom de «château d'eau de l'Europe». D'où l'importance de savoir comment les glaciers évolueront dans le futur et de disposer de possibilités de comparaison avec le passé.

Hormis celles du Colle Gnifetti, l'équipe d'Ice Memory a déjà extrait des carottes du glacier de l'Illimani dans les Andes boliviennes, du mont Béloukha en Sibérie, de l'Elbrouz dans le Caucase et du col du Dôme au Mont-Blanc, en France (voir carte).

Parmi les prochains objectifs particulièrement intéressants figure le Kilimandjaro en Tanzanie, où se trouve la dernière archive glaciaire d'Afrique. Mais, d'après Margit Schwikowski, obtenir l'autorisation des autorités tanzaniennes prendra beaucoup de temps. Le mont Logan au Canada apparaît aussi sur cette liste, de même que le glacier Fedtchenko en Asie centrale et divers glaciers sur le plateau tibétain.

Deux ans trop tard

En 2020, une équipe d'Ice Memory était déjà partie en expédition dans les Alpes valaisannes, au Grand Combin, à 4 100 mètres d'altitude. Des forages d'essai, réalisés en 2018, avaient indiqué que la région était un site approprié.

Mais lorsqu'ils étaient revenus sur place deux ans plus tard, avec leur équipement de forage au complet, les chercheurs avaient rencontré des difficultés: ils étaient tombés sur une couche de glace dure à 50 centimètres de profondeur; puis, à 25 mètres de profondeur, la foreuse était restée définitive-

ment coincée. La raison en était des cycles gel-dégel qui avaient entraîné l'apparition d'eau de fonte à proximité du glacier. Manifestement, il avait fait si chaud entre 2018 et 2020 que d'importantes quantités d'eau de fonte avaient pu pénétrer dans les profondeurs. Même si l'on avait réussi à prélever une carotte, celle-ci aurait été inutilisable pour les climatologues. «Nous étions gravement choqués, raconte Margit Schwikowski. Car une chose était claire: pour ce glacier, nous arrivions déjà trop tard.»

D'après les Nations unies, presque tous les glaciers de la planète sont en train de reculer, et ce à un rythme toujours plus soutenu. Une équipe internationale de recherche, avec la participation de l'ETH Zurich et de l'Institut fédéral de recherche sur la forêt, la neige et le paysage (WSL), a récemment constaté que les glaciers du monde entier avaient perdu 227 milliards de tonnes de glace par an entre 2000 et 2004. Entre 2015 et 2019, ce chiffre atteignait les 298 milliards de tonnes par an en moyenne. Selon cette étude, les glaciers qui fondent le plus rapidement sont situés en Alaska, en Islande et dans les Alpes.

En sécurité au pôle Sud

Sur chaque site, les chercheurs prélèvent au moins deux carottes. L'une sert de référence pour être analysée, entre autres, au PSI. Les données sont rendues publiques. L'autre est destinée à être entreposée dans une grotte de glace en Antarctique, car le refroidissement ne nécessite pas de courant là-bas. Un second avantage justifie son transport jusqu'au pôle Sud: cette partie du monde est une zone politiquement neutre et, selon le traité sur l'Antarctique, exclusivement réservée à une utilisation pacifique et, notamment, à la recherche scientifique.

Actuellement, des expériences sont en cours pour déterminer la meilleure manière de créer ce dépôt. Il est prévu de construire une sorte de grotte de glace qui offrira un abri sûr aux carottes de glace. Pour qu'elles ne subissent pas le même sort que les glaciers dont elles sont issues. Car, dans le cas de l'Antarctique au moins, on ne s'attend pas à ce que la glace fonde au cours des cent prochaines années. ♦

Actualité de la recherche au PSI

1 Des protons contre le cancer du poumon

En novembre 2021, une patiente de 60 ans atteinte d'un cancer du poumon a été irradiée au Centre de protonthérapie avec des protons. En Suisse, c'est la première fois que ce type d'irradiation est utilisé pour soigner un tel cancer. Ce traitement de sept semaines est conduit dans le cadre d'une étude internationale, à laquelle participent conjointement le PSI et le Centre de radio-oncologie des hôpitaux cantonaux d'Aarau et de Baden. Ce sont les seules institutions impliquées en dehors des Etats-Unis. L'étude compare les succès d'un traitement par radiothérapie conventionnelle et d'un traitement par protonthérapie dans le cas du cancer bronchique non à petites cellules – la forme la plus courante de cancer du poumon –, à un stade avancé et inopérable. Avec cette irradiation par protons d'une patiente présentant un cancer du poumon, un nouveau chapitre s'ouvre pour la protonthérapie au PSI.

En savoir plus:
<http://psi.ch/fr/node/48039>

Il y a **25** ans, la technique Spot Scan était utilisée pour la première fois dans le cadre d'une protonthérapie au PSI.

Un patient de **62** ans a été le premier au monde à être traité avec cette méthode au PSI.

Environ **2000** patientes et patients ont été traités à ce jour par protonthérapie au PSI.



2 Nouvel antiparasite

Les chercheurs du PSI ont identifié un composé chimique qui pourrait servir de médicament contre plusieurs parasites unicellulaires, notamment à l'origine du paludisme et de la toxoplasmose. Chaque année, des millions de personnes tombent malades à cause de ces infections. La cible de cette substance prometteuse est une protéine appelée «tubuline» qui aide les cellules à se diviser. Elle est également indispensable à la reproduction du parasite. «Lorsque cette protéine ne travaille plus comme elle le devrait, le parasite est sévèrement affecté», explique Ashwani Sharma, chercheur au PSI. Les partenaires de coopération du PSI venant de l'Université de Californie à Irvine ont testé ce nouveau composé – appelé «parabuline» – sur le parasite à l'origine de la toxoplasmose dans des cellules humaines. Et, effectivement, le parasite ne pouvait pratiquement plus se reproduire. La parabuline n'a eu en revanche presque aucun effet sur les cellules humaines. Soit des conditions idéales pour le développement d'un médicament.

En savoir plus:
<http://psi.ch/fr/node/45951>

3 1000 images tomographiques par seconde

La plupart des gens connaissent la tomographie assistée par ordinateur dans le cadre médical. Mais cette méthode d'imagerie 3D est également très utile pour l'analyse non destructive des matériaux. Lorsqu'elle atteint une résolution microscopique, on parle de «tomoscopie». Grâce à la lumière synchrotron, il est même possible d'obtenir une importante quantité d'images tomoscopiques par seconde.

Une équipe du Helmholtz-Zentrum Berlin en collaboration avec des chercheurs du PSI, a établi un nouveau record du monde à la Source de Lumière Suisse SLS: 1000 images tomographiques par seconde sont désormais possibles. Ces images ont une résolution spatiale de quelques micromètres, le champ de vision atteint plusieurs millimètres carrés et des prises de vues en continu de quelques minutes sont réalisables. Cette technologie est également intéressante pour l'analyse des matériaux, le contrôle de qualité ou le développement de nouveaux matériaux fonctionnels.

En savoir plus:
<http://psi.ch/fr/node/47742>

4 Le CO₂: une ressource précieuse

Dans le cadre d'une nouvelle étude, les chercheurs du PSI ont montré que ce qu'on appelle l'électrolyse du dioxyde de carbone peut être profitable et contribuer à la protection du climat. Ce procédé consiste à capter le dioxyde de carbone (CO₂) dans l'atmosphère ou bien là où il se forme, par exemple dans la production industrielle. Une conversion ultérieure par cellule d'électrolyse le rend utilisable par l'industrie chimique. Ce faisant, le CO₂ est transformé soit en monoxyde de carbone, soit en acide formique. D'après les résultats de l'étude, c'est la production de monoxyde de carbone qui est surtout prometteuse. Si la technologie s'améliore encore et si les prix baissent (comme on peut s'y attendre), le monoxyde de carbone présentera tout compte fait le potentiel le plus important pour une exploitation économique et écologique du CO₂.

En savoir plus:
<http://psi.ch/fr/node/48403>

Les bruits de la recherche

GALERIE

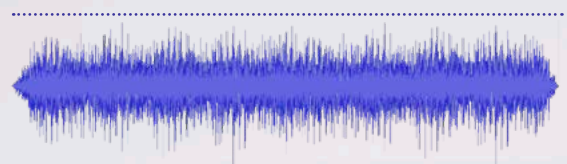
Peut-on voir les bruits? Non, bien sûr. Néanmoins, cette galerie tente l'impossible et jette un pont optique vers l'environnement sonore que l'oreille perçoit au PSI. C'est un flou de mouvement qui suggérera au mieux l'acoustique de l'un des sites de recherche les plus insolites au monde. Pour écouter directement ce que vous voyez, il suffit de suivre le lien à côté du profil de vibration.

Text: Christian Heid

Tac-tac-tac-tac-tac...

Qu'est-ce que ce bruit évoque? Une machine à coudre? Un train qui traverse une gare? L'agitateur orbital se trouve dans un laboratoire de biologie et sert à cultiver des cellules eucaryotes, des cellules humaines, par exemple. Avec ses 200 tours par minute, il mélange des cellules et une solution nutritive rougeâtre à coup de mouvements rotatifs réguliers. Les cellules flottent dans la solution et sont ainsi alimentées de manière optimale en nutriments et en oxygène. De ces cultures cellulaires, on extrait de manière ciblée des protéines sur lesquelles on cherche à en apprendre davantage. Parmi elles figure notamment la protéine spike de Sars-CoV-2.

<http://psi.ch/fr/node/49387#tak>



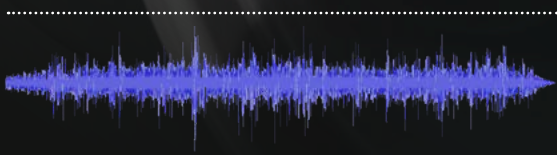




Iiiiiihhhhhhhhhhhhhhh...

Tel est le bruit qu'on entend dans la centrale de ventilation du SwissFEL, le laser suisse à rayons X à électrons libres. Ce ventilateur qui s'emballe à pleins tubes alimente en air frais les 740 mètres du bâtiment construit dans la forêt de Würenligen, non loin du site du PSI. A plein régime, il aspire jusqu'à 16 000 mètres cube d'air par heure à l'intérieur du bâtiment. Sur le chemin, l'air est tempéré à 20 degrés Celsius. Puis il est régulé dans les différentes pièces au moyen de dizaines de climatiseurs avec précision à 24 degrés Celsius car les variations de température fausseraient les résultats de la recherche. Cet air frais bien tempéré contribue donc aussi à ce que les rayons X de cette grande installation de recherche permettent de suivre certains processus extrêmement rapides comme la formation de molécules.

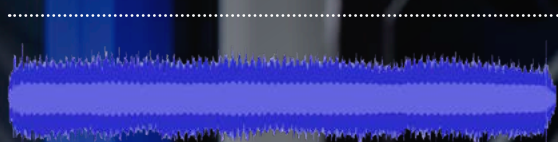
<http://psi.ch/fr/node/49387#iih>

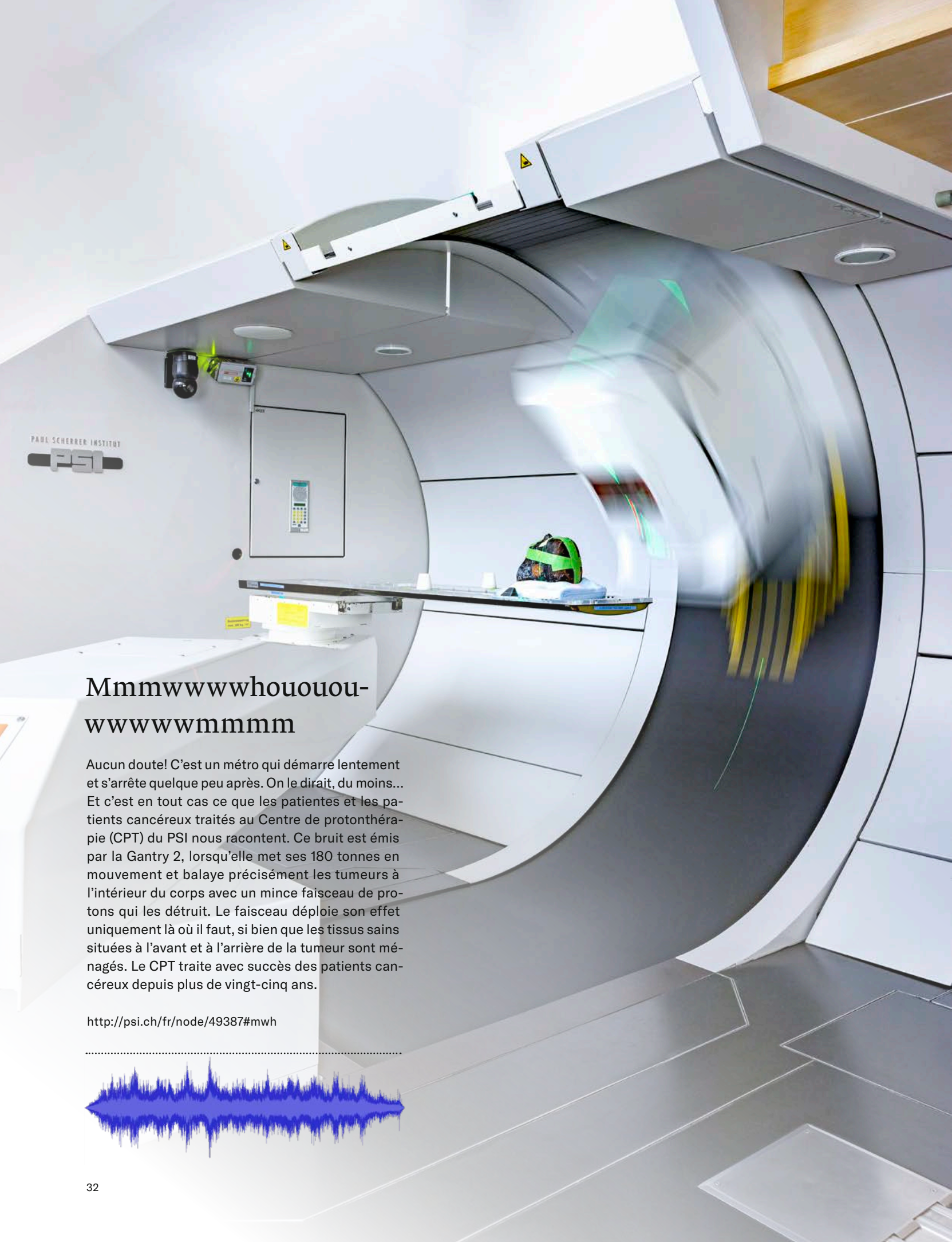


Zhiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiii...

Ouh là! On croirait entendre la fraise d'un dentiste... En réalité, il s'agit d'un tube télescopique qui fait partie d'un cryostat, un appareil de refroidissement. Le tube se déploie, s'approche de l'échantillon de cristaux de protéines et vaporise de l'azote liquide qui les maintient au froid à leur température de confort de moins 173,15 degrés Celsius. Cette ligne de faisceau permet de déterminer la structure de protéines pour mieux comprendre certains processus biologiques en général, et de développer de nouveaux médicaments en particulier. C'est l'une des quelque 20 lignes de faisceaux qui font partie de la Source de Lumière Suisse SLS qui sera mise à jour d'ici 2026 pour être encore plus performantes.

<http://psi.ch/fr/node/49387#whi>





PAUL SCHERRER INSTITUT
PSI

Mmmwwwhououou- wwwwmmmm

Aucun doute! C'est un métro qui démarre lentement et s'arrête quelque peu après. On le dirait, du moins... Et c'est en tout cas ce que les patientes et les patients cancéreux traités au Centre de protonthérapie (CPT) du PSI nous racontent. Ce bruit est émis par la Gantry 2, lorsqu'elle met ses 180 tonnes en mouvement et balaye précisément les tumeurs à l'intérieur du corps avec un mince faisceau de protons qui les détruit. Le faisceau déploie son effet uniquement là où il faut, si bien que les tissus sains situés à l'avant et à l'arrière de la tumeur sont ménagés. Le CPT traite avec succès des patients cancéreux depuis plus de vingt-cinq ans.

<http://psi.ch/fr/node/49387#mwh>





Vvvvshshshshshshshsh...

Mmh!? Une bouilloire, peut-être... Ou un pneu de vélo qui se dégonfle... Ce sifflement est celui d'une installation où l'on transfère de l'azote liquide (LN2) d'un réservoir dans des récipients plus petits montés sur roues. A cette «station-service», l'azote est refroidi à une température d'un peu moins de moins 196 degrés Celsius, soit presque à son point d'ébullition. Même si l'on respecte à la lettre le mode d'emploi détaillé qui figure sur la plaquette à côté de l'installation, il y a toujours une certaine quantité d'azote inoffensive qui s'échappe, se mélange à l'air ambiant et forme une sorte de brouillard juste au-dessus du sol. L'azote est souvent utilisé là où des températures extrêmement basses sont requises, par exemple pour mener certaines expériences, ou encore refroidir des aimants et des lignes électriques.

<http://psi.ch/fr/node/49387#wsch>





Bricoler et optimiser

Voici quinze ans, Iris Schmid construisait la ligne de faisceau NanoXAS à la Source de Lumière Suisse SLS du PSI. Aujourd'hui, elle est responsable de la gestion des produits chez Selectron Systems AG, un fabricant de systèmes de contrôle ferroviaires. Ce qui l'a menée jusque-là, c'est son penchant pour l'optimisation.

Texte: Christina Bonanati

Iris Schmid est assise dans un bureau paysager, vide pour cause de pandémie, de la société Selectron Systems AG, sise à Lyss. Cette entreprise est l'un des leaders dans le domaine de la fabrication de systèmes de contrôle ferroviaires. Les larges baies vitrées donnent sur le brouillard. En un an, Iris Schmid s'y est habituée: «Il arrive souvent que le soleil brille près de Berne, où j'habite, alors qu'on est dans la soupe ici», raconte cette sportive de 46 ans, habillée en jeans et dont les chaussettes à motifs multicolores dépassent des pantalons. Autrefois, il lui arrivait de courir des marathons. Aujourd'hui, elle a quelque peu réduit la cadence, mais elle participe encore chaque année au Grand Prix de Berne, une course de plus de 16 kilomètres. Et elle aime toujours se défouler en montagne, lors de randonnées, d'escalades ou de virées en ski de fond.

Iris Schmid est née dans l'Oberland bernois. Sa famille, qui exploitait un garage, et notamment ses trois frères ont éveillé très tôt son intérêt pour la technique et les sciences naturelles. Ecolière, elle faisait des petits boulots dans l'industrie chimique, chez F. Hoffmann-La Roche. C'est lors de ses études en école de commerce à La Neuveville que l'évidence s'est imposée: «Tout le monde détestait la physique, sauf moi», raconte-t-elle. Après avoir décroché sa maturité à Neuchâtel, elle a donc opté pour des études de physique expérimentale à l'Université de Bâle et, en branche secondaire, d'astronomie, ce qui la passionnait. Puis, une fois son diplôme en poche, en 2001, elle a mis le cap pour une année sur l'Amérique du Sud, où elle a appris l'espagnol et

le portugais, mais aussi l'art de la fabrication des bijoux auprès des autochtones. Elle se souvient de s'être sentie particulièrement à l'aise dans les Andes péruviennes et boliviennes.

A son retour, crise économique oblige, les places vacantes dans l'industrie suisse étaient rares. Elle s'est donc lancée dans un doctorat à Bâle. Avec Hans Joseph Hug, qui avait déjà supervisé son travail de diplôme et qui était désormais professeur au Laboratoire fédéral d'essai des matériaux et de recherche (Empa), elle s'est mise à étudier les interactions – dans les disques durs – entre les couches qui portent des informations de données sous forme de polarité magnétique des bits et les couches antimagnétiques qui les fixent. L'objectif était de réduire la taille des bits, sans qu'ils deviennent thermiquement instables pour autant, afin d'augmenter la capacité de stockage des disques durs. Une idée intéressante pour les fabricants d'ordinateurs et qui motivait Iris Schmid. Aujourd'hui, elle est incapable d'expliquer comment elle a fait pour terminer avec succès sa thèse de doctorat en 2006, un an après la naissance de son fils. «Mais d'une manière ou d'une autre, ça a fonctionné.»

Un postdoc pas banal

Son titre de docteur fraîchement obtenu, Iris Schmid a pris la direction scientifique du projet NanoXAS: la construction expérimentale d'une nouvelle ligne de faisceau et d'une station terminale à la Source de Lumière Suisse SLS du PSI, qui devait allier

microscopie à force atomique et analyse d'absorption des rayons X. Cela permettait de reproduire la structure de surface des matériaux, tout en les déterminant chimiquement.

Après avoir passé dix ans à Bâle, Iris Schmid et sa famille ont déménagé en Argovie. Lors de la première phase du projet, le design mécanique et la construction du nouveau microscope étaient élaborés à l'Empa, alors que la ligne de faisceau était mise en place à la SLS.

En menant à bien ce projet, la physicienne a apporté très tôt la preuve de ses compétences en termes de leadership. Même si elle souligne qu'elle était «entourée de personnes expérimentées: techniciens, constructeurs, chercheuses». Et, notamment, le professeur Hans Joseph Hug, bricoleur par excellence, et Jörg Raabe, féru de technologie et aujourd'hui encore responsable de NanoXAS, qui l'ont beaucoup marquée en raison de leurs immenses connaissances. Kiwi, la crèche du PSI, s'est aussi révélée d'une grande aide, surtout après la naissance de son second fils, en 2008: «Le matin, je déposais les garçons au Kiwi, à la lisière de la forêt, avant de filer de l'autre côté de l'Aar, à la SLS», se souvient-elle. Malgré l'absence de lumière du jour dans la halle gigantesque, elle se sentait bien au milieu de toute cette technologie.

Iris Schmid se remémore avec fierté l'inauguration solennelle de l'installation, en 2010, avec spectacle de couleurs, fumigènes et feux d'artifice: «De nombreuses personnes importantes étaient présentes et l'on a coupé un ruban rouge.»

Oser la nouveauté

Mais elle finit par rejoindre l'industrie, où son expertise est très demandée. Elle rallie Comet Group, à Flamatt, dans le canton de Fribourg. Cette entreprise de technologie conçoit des tubes à rayons X spécifiques, destinés au contrôle qualité de pièces importantes pour la sécurité (comme les turbines d'avion et les pneus) ou encore à l'inspection d'oléoducs en Sibérie, par moins 50 degrés Celsius. En tant que responsable du département Développement, Iris Schmid constate que «le développement de nouvelles sources de rayons X était difficilement planifiable, parce qu'il était très «expérimental» et prenait jusqu'à deux ans». Or, au PSI, elle a appris qu'il fallait toujours simuler et modéliser les nouvelles installations, avant de les construire. Elle engage alors un nouveau collaborateur et se procure un bon logiciel. «Dans 90 % des cas, la méthode fonctionnait et nous avons terminé au bout de trois mois», raconte-t-elle en riant.

Cinq ans plus tard, elle passe au département Plasma Control Technologies, où elle optimise les processus en tant que responsable de la gestion

globale de projet et des processus. Elle assure la coordination entre collègues de la Silicon Valley, de Corée et de Chine, tout en bataillant avec divers fuseaux horaires, diverses mentalités et langues. Au bout de dix ans chez Comet Group, Iris Schmid estime qu'il est temps de se mettre en quête d'un nouveau défi.

Elle le trouve fin 2020, à Lyss, chez Selectron, spécialiste de l'automatisation ferroviaire avec des compétences-clés dans les techniques de commande, de réseau et de communication. Tous les trains modernes sont équipés de nombreux modules qui en assurent la surveillance et la régulation: des systèmes de freinage à l'ouverture des portes, en passant par la climatisation. Tout est surveillé et commandé de manière automatique. «C'est un véritable petit ordinateur qui est installé à proximité du système de freinage et de ses capteurs et actionneurs, explique Iris Schmid. Les modules jaunes, avec des fonctions importantes pour la sécurité, sont certifiés et testés séparément. Le logiciel ne doit jamais se bloquer, sinon le train ne pourrait plus freiner!»

Et, une fois encore, Iris Schmid est là pour oser la nouveauté. En tant que responsable de la gestion des produits, elle évalue, avec son équipe, des idées pour de nouveaux produits, et accompagne leur développement, leur présentation et leur introduction chez les clients. Ici aussi, l'efficacité est la clé pour les placer sur le marché au bon moment. «Je n'aime pas quand les choses ne fonctionnent pas de manière efficace et quand les gens perdent du temps inutilement, parce qu'ils utilisent les mauvais instruments, explique-t-elle. Je m'efforce de remettre en question et d'optimiser chaque étape de travail.» Or, il semble que ce soit précisément là qu'elle excelle. La grande diversité de son expérience l'y aide: «Je ne me suis jamais spécialisée dans un domaine, mais j'ai toujours considéré l'ensemble», souligne-t-elle. Elle a aussi beaucoup appris au sein de l'environnement professionnel du PSI. Un trésor dans lequel elle puise encore aujourd'hui. ♦





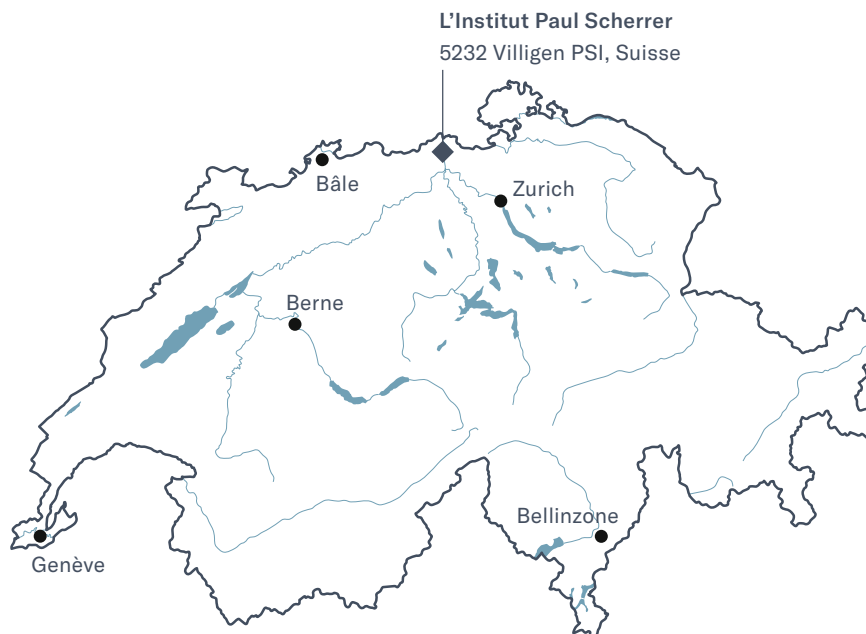
«J'ai toujours considéré l'ensemble.»

Iris Schmid, responsable de la gestion des produits chez Selectron Systems AG

QUI SOMMES-NOUS?

Depuis chez nous, en Argovie,
nous faisons de la recherche pour la Suisse
en coopération mondiale.





L'Institut Paul Scherrer
5232 Villigen PSI, Suisse

5

grandes installations de recherche
uniques en Suisse

800

articles scientifiques publiés
chaque année dans des revues
spécialisées qui reposent sur des
expériences menées aux grandes
installations de recherche

5000

visites annuelles de scientifiques
venus du monde entier pour
mener des expériences à ces
grandes installations de recherche

5232 est l'adresse où l'on fait de la recherche en Suisse à de grandes installations de recherche. Car l'Institut Paul Scherrer PSI a son propre code postal. Une particularité justifiée, d'après nous, pour un institut qui s'étire sur 342000 mètres carrés, qui possède son propre pont sur l'Aar et qui compte 2100 collaborateurs, autrement dit plus d'employés que certains villages des environs n'ont d'habitants.

Le PSI est sis dans le canton d'Argovie, sur les deux rives de l'Aar, entre les communes de Villigen et de Würenligen. C'est un institut de recherche fédéral pour les sciences naturelles et les sciences de l'ingénieur, qui fait partie du domaine des Ecoles polytechniques fédérales (EPF), les autres membres étant l'ETH Zurich, l'EPF Lausanne, l'Eawag, l'Empa et le WSL. Avec notre recherche fondamentale et notre recherche appliquée, nous œuvrons à l'élaboration de solutions durables pour répondre à des questions majeures, tant sociétales que scientifiques et économiques.

De grandes installations de recherche complexes

Nous avons reçu de la Confédération suisse le mandat de développer, de construire et d'exploiter de grandes installations de recherche complexes. Ces dernières sont uniques en Suisse et certains équipements sont même uniques au monde, car ils n'existent qu'au PSI.

De nombreux chercheurs, actifs dans les disciplines les plus diverses, ont la possibilité de faire des découvertes essentielles pour leur travail en menant des expériences à nos grandes installations de recherche. En même temps, la construction et l'exploitation d'installations pareilles sont si complexes et coûteuses qu'au niveau de leur propre infrastructure les groupes de recherche dans les hautes écoles et dans l'industrie ne peuvent pas disposer de ce genre d'instruments de mesure. C'est pourquoi nos installations sont ouvertes à tous les chercheurs.

S'ils veulent obtenir du temps de mesure pour leurs expériences, les chercheurs de Suisse et de l'étranger doivent toutefois faire acte de candidature auprès du PSI. Le comité de sélection, composé d'experts, évalue ces demandes en fonction de leur qualité scientifique et recommande au PSI les scientifiques auxquels il faut véritablement l'allouer. En effet, même si le PSI dispose d'une quarantaine de postes de mesure auxquels des expériences peuvent être menées simultanément, il n'y a pas assez de temps disponible pour toutes les candidatures. Entre un tiers et la moitié des demandes doivent être refusées.

Chaque année, quelque 1900 expériences sont conduites aux grandes installations de recherche au PSI. Le temps de mesure au PSI est gratuit pour tous les chercheurs académiques. Les utilisateurs

de l'industrie ont la possibilité d'acheter du temps de mesure pour leur propre recherche dans le cadre d'une procédure spécifique et d'utiliser les installations de recherche pour leur recherche appliquée. Le PSI offre à cet effet des prestations spéciales de recherche et de développement.

Au total, le PSI entretient cinq grandes installations de recherche qui permettent de se plonger dans des matériaux, des biomolécules et des appareils techniques afin de sonder les processus qui se jouent à l'intérieur. Lors de leurs expériences, les chercheurs «radiographient» les échantillons qu'ils veulent analyser au moyen de différents rayonnements. Ils ont à disposition des faisceaux de particules – neutrons et muons – ou de lumière intense de type rayons X – lumière synchrotron ou laser à rayons X. Ces divers types de rayonnements permettent d'étudier au PSI une grande variété de propriétés des matériaux. La complexité et les coûts de ces installations sont dus notamment au fait que, pour produire ces différents rayonnements, il faut de grands accélérateurs.

Nos trois principaux domaines de recherche

Mais le PSI n'est pas seulement prestataire de services pour d'autres chercheurs; il a son propre programme de recherche et ce dernier est ambitieux. Les découvertes faites par les chercheurs au PSI permettent de mieux comprendre le monde qui nous entoure et établissent les fondements nécessaires au développement d'appareils et de traitements médicaux innovants.

En même temps, la recherche en interne est une condition importante pour assurer le succès du programme utilisateurs aux grandes installations. Car seuls des chercheurs impliqués dans les derniers développements scientifiques sont en mesure d'épauler les utilisateurs externes dans leur travail et de continuer à développer les installations pour qu'à l'avenir elles correspondent aux besoins de la recherche.

Notre propre recherche se concentre sur trois domaines. Dans celui de la matière et des matériaux, nous étudions la structure interne de différentes substances. Les résultats aident à mieux comprendre les processus qui se jouent dans la nature et fournissent les bases de nou-

veaux matériaux destinés à des applications techniques et médicales.

Dans le domaine de l'énergie et de l'environnement, l'objectif des travaux menés est de développer de nouvelles technologies pour un approvisionnement énergétique durable, sûr et respectueux de l'environnement.

Dans le domaine de la santé humaine, les chercheurs s'efforcent d'identifier les causes de certaines maladies et les méthodes thérapeutiques possibles. Dans le cadre de la recherche fondamentale, ils étudient les processus généraux qui se jouent au sein des organismes vivants. Par ailleurs, nous exploitons la seule installation de Suisse permettant de traiter certaines maladies cancéreuses spécifiques avec des protons. Cette méthode particulièrement peu agressive permet de détruire les tumeurs de manière ciblée, tout en préservant la quasi-totalité des tissus sains environnants.

Les cerveaux derrière les machines

Le travail aux grandes installations de recherche du PSI est exigeant. Nos chercheurs, ingénieurs et professionnels sont des experts hautement spécialisés. Pour nous, il est important de préserver ces connaissances. Nous attendons donc de nos collaborateurs qu'ils transmettent leur savoir à des jeunes qui s'en serviront dans le cadre de différentes positions professionnelles, pas seulement au PSI. C'est pourquoi près d'un quart de nos collaborateurs sont des apprentis, des doctorants et des postdocs.

5232 – Le magazine de l'Institut Paul Scherrer

Paraît trois fois par an.
Numéro 1/2022 (janvier 2022)
ISSN 2571-6891

Editeur

Institut Paul Scherrer
Forschungsstrasse 111
5232 Villigen PSI, Suisse
Téléphone: +41 56 310 21 11
www.psi.ch

Rédaction

Monika Blétry, Monika Gimmel,
Christian Heid,
Dr Laura Hennemann,
Sebastian Jutzi (resp.),
Dr Brigitte Osterath,
Dr Mirjam van Daalen

Traduction

Catherine Riva

Correction

Étienne Diemert

Design et direction artistique

Studio HübnerBraun

Photos

Scanderbeg Sauer Photography, sauf:
Pages 34, 36/37:
Ruben Wyttenbach;
Page 38: Institut Paul Scherrer/
Markus Fischer;
Page 41: Shutterstock.

Infographies

Studio HübnerBraun, sauf:
Couverture, pages 8/9:
Adobe Stock;
Pages 6/7: Daniela Leitner;
Pages 10/11:
Institut Paul Scherrer (protéine);
Pages 26/27: illuteam.

Pour en savoir plus sur le PSI

www.psi.ch/fr/

5232 est disponible sur Internet et sur abonnement gratuit

www.psi.ch/fr/5232

5232 est également disponible en allemand et en anglais

www.psi.ch/de/5232
www.psi.ch/en/5232

PAUL SCHERRER INSTITUT



IMPRESSUM



Ce qui vous attend dans le prochain numéro

La quantité de données stockées dans le monde double environ tous les deux ans. On parle d'«explosion des données». Cela concerne aussi les sciences naturelles et les sciences de l'ingénieur. Les ordinateurs – qui lisent, stockent et archivent des données expérimentales – rendent possibles des méthodes scientifiques complètement nouvelles. Les simulations et les modélisations assistées par ordinateur ont révolutionné la recherche. Par ailleurs, nombre d'expériences, notamment aux grandes installations de recherche du PSI, nécessitent désormais une réduction et une compression intelligentes des données, car leur stockage représente un important facteur de coût. Rien d'étonnant, donc, à ce que les chercheurs ne se contentent pas d'utiliser les ordinateurs: ils s'efforcent aussi de les améliorer constamment. L'un des objectifs actuels qui est poursuivi au PSI: l'avènement d'un calculateur quantique expérimental, qui éclipserait les ordinateurs classiques.

Paul Scherrer Institut
Forschungsstrasse 111, 5232 Villigen PSI, Suisse
www.psi.ch | +41 56 310 21 11
