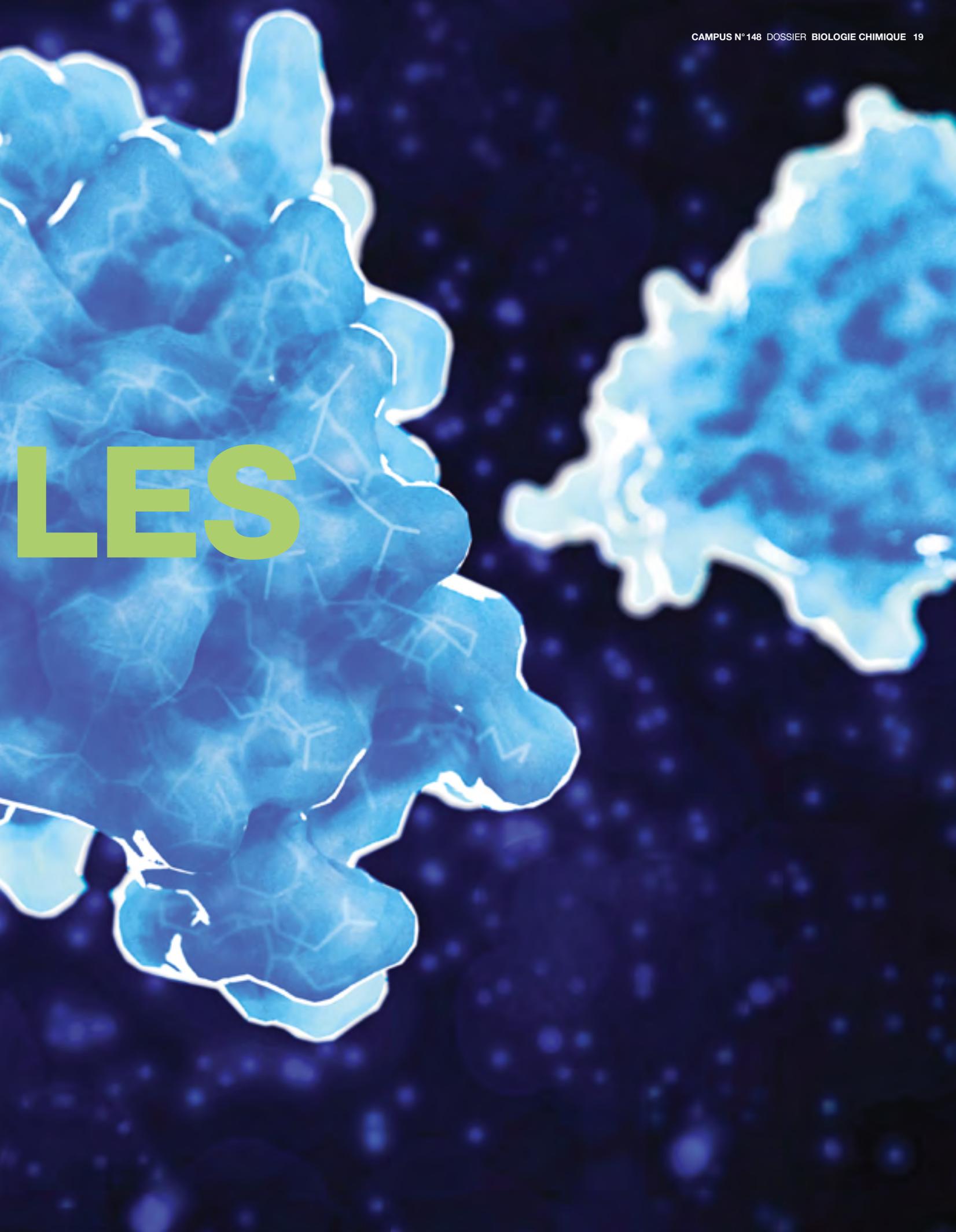




DANS LE SECRET DES CELLULES

APRÈS DOUZE ANS D'ACTIVITÉ,
**LE PÔLE DE RECHERCHE
NATIONAL « BIOLOGIE CHIMIQUE »**
S'ACHÈVE CETTE ANNÉE. IL
LAISSE EN HÉRITAGE UNE SOLIDE
FORMATION INTERDISCIPLINAIRE,
DES SONDES MESURANT LA TENSION
DES MEMBRANES CELLULAIRES
AINSI QUE DES PLATEFORMES
TECHNOLOGIQUES DE HAUTE
PERFORMANCE.



LES



Howard Riezman

Professeur au Département de biochimie de la Faculté des sciences et directeur du PRN Biologie chimique jusqu'en novembre 2021.

Formation : Il termine sa thèse en botanique à l'Université du Wisconsin-Madison en 1980 et poursuit avec un postdoctorat sur la biogenèse des mitochondries au Biozentrum de l'Université de Bâle.

Parcours : Après avoir lancé son propre laboratoire à l'Isrec à Lausanne, en 1983, il retourne au Biozentrum de Bâle en tant que professeur en 1988. Il est engagé à l'Université de Genève en 2002.

Voir la vie à l'œuvre dans toute la complexité de ses rouages moléculaires et cellulaires représente le pain – et l'émerveillement – quotidien des membres du Pôle de recherche national (PRN) Biologie chimique. Cohébergé depuis 2010 par l'Université de Genève et l'EPFL, ce consortium, dont les activités se termineront en novembre de cette année, a relevé le défi d'étudier dans ses plus infimes détails le fonctionnement – encore largement méconnu – des cellules vivantes. Pour ce faire, chimistes, biologistes et physiciennes ont développé des approches et des outils inédits sous la forme de molécules permettant de visualiser et de contrôler en temps réel des phénomènes jusqu'alors inaccessibles, levant ainsi le voile sur des mécanismes cellulaires insoupçonnés. Pour soutenir cette quête, les scientifiques du PRN ont également développé plusieurs infrastructures technologiques et une formation qui resteront à la disposition de la communauté académique après la fin du programme.

Bilan des opérations avec l'ancien et le nouveau directeur du PRN Biologie chimique Howard Riezman et Robbie Loewith (un passage de flambeau opéré en novembre 2021), respectivement professeur au Département de biochimie (Faculté des sciences) et au Département de biologie moléculaire et cellulaire (Faculté des sciences).

Campus : Vous avez réussi à faire collaborer au sein des mêmes projets des chimistes, des biologistes et des physicien-nes, ce qui n'est pas commun. Était-ce une gageure ?

Howard Riezman : La chimie, la biologie et la physique sont en effet des domaines qui se sont spécialisés et séparés au cours des derniers quarante à cinquante ans, au point de se côtoyer sans interagir. Avec le PRN Biologie chimique, nous avons réussi à casser ce schéma, grâce à un gros travail de communication, de formation et de recrutement. Non seulement nos différents chercheurs et chercheuses travaillent désormais ensemble mais, en plus, nous en avons formé et engagé d'autres qui se positionnent à l'interface de ces disciplines. Nombre de ces scientifiques utilisent,

dans le même laboratoire, les outils de la chimie (pour le développement de sondes) en même temps que ceux de la biologie (pour les tester sur des tissus vivants). Ils et elles sont également capables de converser avec des physicien-nes pour modéliser leurs systèmes et les exprimer sous forme d'équations. Ce sont surtout les doctorant-es et les postdoctorant-es qui ont porté cette évolution, suivis ensuite par tout le monde. De ce fait, il règne au sein de notre structure un état d'esprit totalement nouveau.

Robbie Loewith : Avoir réussi à créer cet esprit d'équipe entre des scientifiques venant de trois disciplines différentes représente probablement l'accomplissement le plus

« CET ESPRIT D'ÉQUIPE ENTRE SCIENTIFIQUES VENANT DE TROIS DISCIPLINES REPRÉSENTE PROBABLEMENT L'ACCOMPLISSEMENT LE PLUS IMPORTANT QUE NOUS LAISSONS EN HÉRITAGE »

important que nous laissons en héritage. Nous ne sommes évidemment pas les seuls à encourager l'interdisciplinarité dans nos projets. C'est une injonction que l'on entend partout en science. Mais nous sommes parmi les rares à l'avoir mise en œuvre de manière aussi aboutie. Et aujourd'hui, nous en mesurons les avantages. Le fait d'aborder un projet scientifique avec des outils venus de différentes disciplines permet d'aller plus loin, de se poser plus de questions, d'ouvrir son esprit.

Comment les avez-vous fait travailler ensemble ?

HR : Au début, nous avons décidé de ne financer que les projets ayant une dimension interdisciplinaire. Il se trouve que les différentes équipes y ont rapidement trouvé leur compte. Dès le deuxième appel à projets, les équipes ont spontanément intégré cette dimension dans leur plan.

RL : Depuis 2015, nous disposons également d'un programme de master personnalisé qui permet d'initier les étudiants et les étudiantes aux différentes techniques de biologie et de chimie. Nous menons un entretien individuel avec chaque candidat-e et nous établissons un plan d'études sur mesure en mettant l'accent sur les matières qu'il ou elle maîtrise le moins afin de compléter sa formation.

L'un des objectifs du PRN était le développement d'outils permettant d'étudier en direct le

fonctionnement biochimique de cellules encore vivantes. Y êtes-vous parvenus ?

HR : Oui. La découverte emblématique du PRN Biologie chimique est sans doute la sonde Flipper (Flipper-TR®). Ou plutôt les sondes Flipper, car il en existe plusieurs aujourd'hui. C'est Stefan Matile, professeur au Département de chimie organique, qui a imaginé le concept en s'inspirant des caroténoïdes, des pigments présents dans les carottes et chez de nombreux organismes vivants, dont le homard (*lire en page 26*). Après un certain nombre d'essais, Stefan Matile et ses collaborateurs et collaboratrices ont réussi à développer une petite molécule qui peut adopter deux configurations possibles, chacune ayant des propriétés fluorescentes différentes. Ces sondes sont conçues de telle façon qu'elles peuvent s'incorporer dans la membrane cellulaire. En fonction de la tension qui y règne, elles changent de forme. En mesurant les variations de la fluorescence qui en découlent, on peut suivre les changements de tension membranaire dans des cellules vivantes.

À quoi cela sert-il de connaître la tension des membranes ?

HR : Les membranes en général constituent un sujet important pour la biologie chimique car d'autres approches, telles que la biologie moléculaire et la génétique, ne sont pas en mesure de traiter la grande diversité

« NOTRE SONDE EST SIMPLE À UTILISER. LORSQU'ON L'AJOUTE À DES CELLULES EN CULTURE, ELLE VA AUTOMATIQUEMENT SE PLACER AUX BONS ENDROITS »

des composants de cette structure, en particulier les lipides. La tension membranaire est impliquée dans de très nombreux processus biologiques, comme la division cellulaire ou le transport de molécules entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Mesurer cette grandeur physique sur une entité vivante aussi petite était jusqu'ici impossible sans passer par des organismes génétiquement modifiés développés spécifiquement pour chaque expérience. Une opération longue et complexe, donc très peu utilisée. Notre sonde est, au contraire, simple à utiliser. Lorsqu'on l'ajoute à des cellules vivantes mises en culture, elle va automatiquement se placer aux bons endroits. Aujourd'hui, Spirochrome, une start-up basée à Schaffhouse et créée en étroite collaboration avec des membres du PRN Biologie chimique, produit et commercialise les sondes Flipper.

LE PÔLE BIOLOGIE CHIMIQUE EN BREF



Institutions hôtes :

Université de Genève et EPFL

Budget : Plus de 94 millions de francs, dont 30,4 millions de la part du Fonds national suisse pour la recherche scientifique.

Durée : Douze ans (2010-2022)

Recherche :

Le PRN a produit plus de 600 publications scientifiques, et compte plus de 100 membres dont 42% de femmes. Il a organisé un Symposium international de biologie chimique qui a lieu tous les deux ans et qui rassemble désormais 300 scientifiques du monde entier.

Il a créé la plateforme Access de criblage de molécules ou d'imagerie automatisée de haute performance avec ses deux antennes, l'une à Genève et l'autre à Lausanne, et une plateforme de spectrométrie de masse.

Formation :

Le PRN a mis sur pied un programme Master en biologie chimique en 2015, un MOOC (Massive Open Online Course, ou formation en ligne ouverte et accessible à tous gratuitement) en 2020 et un SPOC (Small Private Online Courses ou cours en ligne à nombre limité d'étudiant-es) en 2020.

Transfert de technologie :

Le PRN a créé l'atelier Bench2biz pour l'évaluation de projets de start-up de technologie de pointe en Suisse. Deux start-up en activité sont basées sur des technologies développées au sein du PRN : Spirochrome et Cellestia Biotech.



Robbie Loewith

Professeur au Département de biologie moléculaire et cellulaire de la Faculté des sciences et directeur du PRN Biologie chimique depuis novembre 2021.

Formation: Il obtient son doctorat en 2000 à l'Université de Calgary (Canada) et poursuit ses études postdoctorales au Biozentrum de l'Université de Bâle.

Parcours: Il est engagé par l'Université de Genève en 2005. Après un ERC Starting Grant en 2008 et un ERC Consolidator Grant en 2014, il est nommé professeur ordinaire.

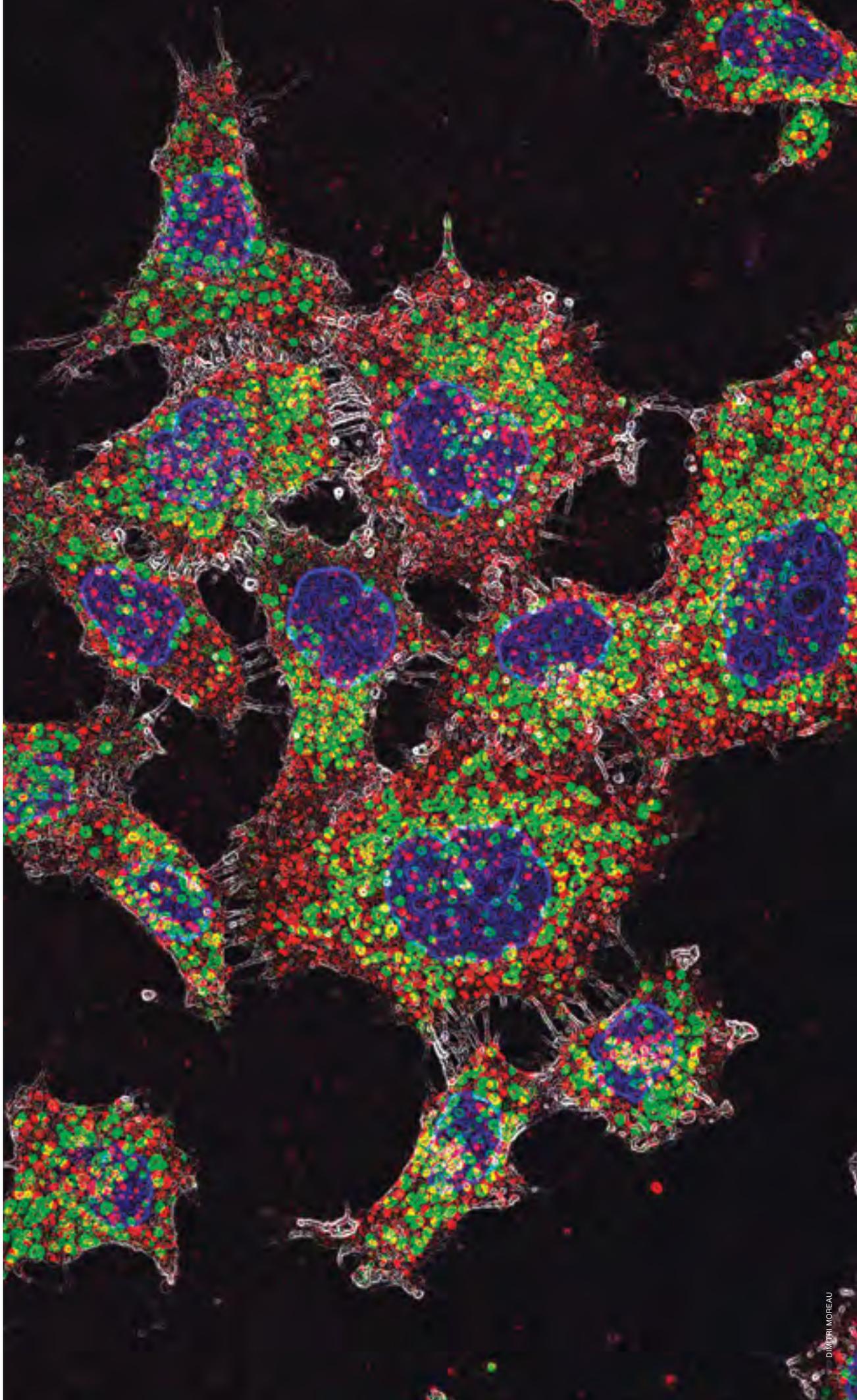


Image en microscopie confocale de cellules HeLa (une lignée de cellules cancéreuses humaines), réalisée sur la plateforme Access. Le noyau est visible en bleu, les endosomes tardifs en rouge et les endosomes précoces en vert.

RL: La tension de la membrane cellulaire doit être maintenue dans une fourchette très étroite. Si, par exemple, elle est trop élevée, la cellule explose. Ce paramètre est donc continuellement contrôlé par la cellule qui peut activer, si nécessaire, la biosynthèse de nouveaux composants membranaires pour compenser. Dans ce contexte, le travail de l'équipe de Howard Riezman, d'Aurélien Roux et de la mienne a montré qu'une augmentation ou une diminution de la tension ne déclenche pas les mêmes voies de signalisation. Notre objectif consiste actuellement à identifier ces dernières et à comprendre comment elles influencent la physiologie et le métabolisme de la cellule.

La sonde est-elle adaptée à tous les types de cellules ?

RL: Oui. La première version de Flipper fonctionne aussi bien sur des levures que sur des cellules animales. Les applications sont innombrables. Il existe par exemple des champignons, nuisibles pour certaines cultures, qui possèdent un système appelé appressorium. Ce dispositif, exploitant une tension membranaire qui peut atteindre des niveaux assez élevés, envoie une protéine-pointe qui ouvre la voie au champignon pour entrer dans la cellule de la feuille qu'il veut parasiter. Il ne fait aucun doute que les sondes Flipper pourraient être utiles à l'étude de ce phénomène à l'origine d'importantes pertes économiques.

HR: Depuis, de nombreuses autres versions de Flipper ont été développées pour cibler non pas la membrane extérieure de la cellule mais celle de ses organelles, beaucoup plus petites. Trois modèles sont actuellement commercialisés. Le premier est adapté aux mitochondries (les « centrales énergétiques » des cellules), le deuxième au réticulum endoplasmique (le siège principal de la synthèse des lipides et des protéines) et le troisième aux lysosomes (les centres de recyclage). Il en existe encore d'autres en phase de commercialisation ou de développement.

Le PRN a-t-il permis de développer d'autres outils biochimiques ?

HR: Oui, plusieurs. L'un de ces outils permet de délivrer plus efficacement des composés à l'intérieur des cellules, ce qui intéresse beaucoup les firmes qui fabriquent les vaccins à ARN. Un autre consiste à fabriquer des molécules fluorescentes qui clignent. Cette particularité permet notamment une localisation beaucoup plus précise dans la cellule. Je peux vous citer également des composés que l'on enferme dans une « cage » moléculaire. Cette capsule entre dans une cellule avant d'être ouverte grâce à

une impulsion lumineuse, libérant le composé exactement à l'endroit choisi. On peut alors suivre de manière spatio-temporelle la cascade de réactions biochimiques qui s'ensuit et l'analyser. On s'est rendu compte, par exemple, que suivant l'endroit dans la cellule où le composé est relâché, la voie métabolique qui en découle n'est pas la même. La cascade de réactions a beau aboutir au même endroit, elle n'entraîne pas l'activité de la même enzyme. On ne sait pas vraiment pourquoi. Ce qui est sûr, c'est que les molécules ne se déplacent pas dans la cellule par simple diffusion. Elles semblent suivre des chemins précis, comme si elles étaient guidées. C'est totalement nouveau.

C'est surtout plus compliqué que l'on pensait...

HR: En effet. Il existe des diagrammes aussi grands que des posters qui montrent les principales réactions biochimiques connues qui ont lieu dans les cellules. Ces enchevêtrements invraisemblables de flèches, de symboles et de formules chimiques sont la hantise des étudiants qui sont obligés de les apprendre. Et, malheureusement pour elles et eux, la réalité est encore bien plus compliquée que cela.

Le PRN a créé en 2010 la plateforme technologique Access. De quoi s'agit-il ?

HR: Access (*Academic Chemical Screening for Switzerland*) est une plateforme de criblage. Elle permet d'identifier les composés chimiques qui ont les propriétés que l'on recherche. La plateforme est installée à l'EPFL. Elle propose des tests cellulaires in vitro à partir d'une bibliothèque de plus de 100 000 composés provenant de diverses sources commerciales. Cette collection comprend notamment des principes actifs de médicaments et des composés naturels. Access gère aussi la Collection chimique suisse qui possède des composés uniques issus de divers laboratoires de chimie suisses et qui ne peuvent être trouvés nulle part ailleurs.

RL: En 2015, une antenne d'Access a été créée au Département de biochimie de l'Université de Genève. Complémentaire à celle de Lausanne, elle offre des criblages d'imagerie à haut contenu et/ou à haut débit à l'aide d'une infrastructure automatisée. Cette plateforme technologique dispose non seulement d'instruments très sophistiqués mais aussi d'un savoir-faire très pointu, notamment dans le domaine de la génétique chimique, le domaine qui utilise de petites molécules pour perturber un système biologique et ainsi révéler des informations sur le système étudié.

À quoi sert une telle installation ?

HR : Nous l'avons par exemple utilisée dans le cadre d'une recherche sur la maladie de Cohen (une maladie génétique rare caractérisée, entre autres, par une déficience intellectuelle et des anomalies faciales). Chez les patients et les patientes souffrant de cette condition, il manque une protéine spécifique, ce qui provoque une désorganisation et un dysfonctionnement de l'appareil de Golgi, une organelle qui se charge notamment du transfert et du tri des molécules dans les cellules. Nous avons donc passé au crible un grand nombre de molécules pour essayer de trouver celles qui sont capables de remettre cette organelle en bon état. Les installations et le personnel d'Access ont permis de développer toutes les étapes de l'opération, dont celle de la préparation de la cible sur laquelle sont testés les composés. Nous avons ainsi pu identifier une trentaine de candidats dont un qui semble intéressant car dépourvu, à première vue, d'effets secondaires sur les cellules. Nous allons donc pouvoir le tester sur des modèles de souris. Si nécessaire, nous pourrions revenir vers Access pour analyser par ordinateur le composé en question, le modifier pour l'améliorer ou encore en identifier d'autres ayant une activité similaire.

Un PRN se doit également de favoriser le transfert de technologie du monde de la recherche vers celui de l'entreprise. Qu'en est-il à ce propos ?

HR : Le PRN Biologie chimique a créé, développé et suscité l'intérêt autour d'un workshop unique en Suisse appelé Bench2biz (*bench2biz.ch*). Basé sur une idée venue des États-Unis, cet atelier de deux jours et demi offre une évaluation objective et personnalisée à des projets de start-up ayant trait à des domaines scientifiques de pointe, par une équipe comprenant des personnes issues du milieu entrepreneurial et scientifique. Destiné à toute la communauté scientifique helvétique, il a lieu une fois par an depuis 2014. Dix autres Pôles de recherche nationaux sont actuellement partenaires du projet. Une vingtaine de start-up soutenues dans leurs premiers pas par Bench2biz sont actuellement en activité. Nous ne sommes plus à la tête de cette initiative mais nous sommes très fiers d'avoir été à son origine.

LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE ACCESS DISPOSE NON SEULEMENT D'INSTRUMENTS TRÈS SOPHISTIQUÉS MAIS AUSSI D'UN SAVOIR-FAIRE TRÈS POINTU

Le PRN a-t-il aussi été efficace dans sa mission visant à assurer l'égalité des chances de ses membres et à promouvoir les carrières des femmes ?

RL : Oui, bien sûr. Monica Gotta, professeure au Département de physiologie cellulaire et métabolisme, a supervisé de nombreuses initiatives pour la promotion des carrières des jeunes chercheurs et chercheuses, pour encourager les jeunes filles à choisir une carrière en science ou encore pour assurer l'équilibre entre travail et vie privée. Nous avons aussi beaucoup travaillé pour mettre les femmes scientifiques en avant et notre gestion du réseau a pris soin d'intégrer l'égalité des genres dans tous les aspects de notre fonctionnement. Certaines de ces initiatives ont rencontré un franc succès auprès de nos publics cibles et ont été reprises par d'autres Pôles de recherche à travers la Suisse. Nous avons atteint 25% de professeures, un chiffre supérieur au taux moyen en sciences (15% selon les statistiques nationales de 2017). Mais certaines d'entre elles ont rencontré de grandes difficultés notamment pour trouver de la place pour leurs enfants dans une crèche. Genève manque cruellement d'infrastructures en la matière et les obstacles administratifs sont nombreux. Certaines chercheuses ont failli renoncer à nous rejoindre pour cette raison. Le PRN a fait ce qu'il a pu, notamment en trouvant une crèche privée et en aidant au financement.

Photo d'un des appareils de la plateforme Access du Pôle de recherche national Biologie chimique.



DEUX START-UP À SUCCÈS

Deux start-up en activité sont basées sur des technologies développées au sein du PRN Biologie chimique: Spirochrome et Cellestia Biotech.

Spirochrome Fondée en 2014, cette société installée à Schaffhouse est spécialisée dans la production de molécules chimiques de très haute qualité. C'est elle qui produit les quatre types de sondes Flipper actuellement sur le marché. Spirochrome commercialise d'ailleurs d'autres outils moléculaires adaptés à la

microscopie à fluorescence qui rendent visibles de nombreux processus à l'œuvre dans les cellules vivantes, donnant lieu à de spectaculaires images et vidéos.

Cellestia Biotech Créée en 2014, ce spin-off de l'Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer (Isrec) développe des thérapies visant à contrôler et moduler l'expression des gènes pathogènes, responsables de différentes maladies, par l'inhibition sélective des facteurs de transcription dans le noyau cellulaire.

C'est en utilisant la plateforme de criblage Access de l'EPFL que les fondateurs de la société ont identifié les petites molécules qui ciblent en particulier la voie de signalisation appelée Notch et sont impliquées dans un certain nombre de cancers. En 2017, le composé principal de Cellestia Biotech, CB-103, atteint le stade des essais

cliniques de phases 1 et 2. En décembre 2021, la Commission européenne a accordé à CB-103 une « désignation orpheline » pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë. Aujourd'hui basée à Bâle et à Lausanne, la société a levé au total 50 millions d'euros d'investissements.

Les longues palmes de plongeur ont servi d'inspiration à Marta Dal Molin, postdoctorante pour concevoir la structure de la sonde Flipper.

TENSIONS MEMBRANAIRES

« FLIPPER » OU LES PALMES DU SUCCÈS

LES SCIENTIFIQUES DU PÔLE DE RECHERCHE NATIONAL « BIOLOGIE CHIMIQUE » ONT DÉVELOPPÉ **UNE SONDE MOLÉCULAIRE** CAPABLE DE MESURER UNE FORCE PHYSIQUE INVISIBLE ET AUSSI PETITE QUE LA TENSION QUI RÈGNE DANS LES MEMBRANES CELLULAIRES. UNE INVENTION QUI DOIT AUTANT AU HOMARD QU'AU PLONGEUR.

L'idée vient du homard. La carapace de ce crustacé contient en effet de l'astaxanthine, un pigment de la famille des caroténoïdes. Lorsque l'animal est vivant, cette molécule est enfermée dans une protéine qui la contraint à s'aplanir et à se polariser fortement (c'est-à-dire que la différence de charge électrique régnant entre les deux extrémités de la molécule est élevée). Dans cette configuration, le pigment donne à l'animal une couleur bleu ou brun-noir. Mais quand le homard est plongé dans l'eau bouillante, la chaleur dénature la protéine-cachot qui relâche alors son emprise. Libérée, l'astaxanthine adopte immédiatement sa forme naturelle, à savoir torsadée et faiblement polarisée, ce qui permet de produire la couleur orange du crustacé quand il est cuit.

C'est de cette propriété que Stefan Matile, professeur au Département de chimie organique (Faculté des sciences), s'est inspiré pour développer, avec l'aide de plusieurs de ses collègues du Pôle de recherche national (PRN) « Biologie chimique », les sondes moléculaires Flipper. Celles-ci sont de minuscules composés capables de se fixer dans les membranes internes ou externes des cellules vivantes et permettant notamment de suivre en direct les variations de tensions qui y règnent. Ayant ouvert un domaine d'investigation inédit pour les biologistes, le développement de ces outils biochimiques est la réussite scientifique et technologique la plus emblématique du PRN Biologie chimique, cohébergé par l'Université de Genève et l'EPFL et dont les activités cesseront cet automne. L'histoire de la découverte, semée d'embûches, a commencé il y a dix ans. Récit.

AU DÉBUT, LE PANEL D'ÉVALUATION DES PROJETS DE RECHERCHE CRITIQUE L'IDÉE QUI PARAÎT TROP COMPLIQUÉE ET IRRÉALISTE

Chimie fascinante L'astaxanthine est connue depuis longtemps. Sa transformation est en effet étudiée depuis plus de 70 ans, bien que de nombreuses questions fondamentales demeurent ouvertes. Son existence revient à l'esprit de Stefan Matile en 2010 au moment de la création du PRN Biologie chimique, tandis que plusieurs biologistes insistent sur l'importance de pouvoir disposer de sondes fluorescentes capables de rendre visibles les forces physiques régnant sur et dans les cellules. Ces forces, ou tensions, influencent certains processus biologiques, que

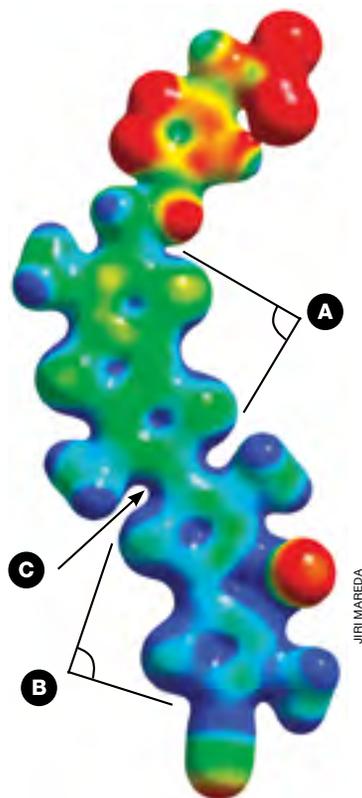
ce soit dans la création de vésicules, la division cellulaire ou la transduction des signaux chimiques. Aucune technique ne permet alors de les mesurer. En développer une pourrait représenter un axe de recherche novateur, selon le chimiste genevois.

« J'ai repensé à cette chimie fascinante des caroténoïdes et à ces molécules dont les transformations mécaniques peuvent se traduire par des changements optiques, se souvient Stefan Matile. Je me suis demandé s'il était possible de concevoir, sur cette base, de toutes petites sondes mécano-fluorescentes. C'était une belle façon

pour les chimistes d'apporter quelque chose d'utile aux biologistes. J'ai donc proposé mon idée au PRN. Sans savoir si ça allait fonctionner, bien sûr. »

Le concept est simple. Les futures sondes se dirigent dans la membrane et s'y fixent. Lorsque la tension est élevée, les molécules de lipide qui la composent s'écartent les unes des autres et les sondes restent libres (c'est-à-dire torsadées). Dans le cas contraire, la membrane est plus compacte et les sondes s'aplatissent. Entre les deux configurations, la fluorescence change, ce qui peut se mesurer par microscopie tout en conservant les cellules vivantes.





◀ **Structure moléculaire de la sonde Flipper** développée par les chercheurs de l'UNIGE et du PRN Biologie chimique. Cet outil moléculaire est composé de deux parties planes (A) et (B) sur l'image ci-contre) qui peuvent tourner l'une par rapport à l'autre autour d'une liaison (C). En bleu, les régions pauvres en électrons, en rouge, celles riches en électrons.

Ces sondes sont conçues pour se glisser entre les molécules de lipide qui forment les membranes des cellules.

La tension qui règne dans les membranes déforme les sondes et modifie leur fluorescence, ce qui peut être mesuré par des techniques de microscopie.

▶ **Deux images prises au microscope** montrant des sondes fluorescentes Flipper fixées dans la membrane des cellules.



Stefan Matile

Professeur au Département de chimie organique de la Faculté des sciences

Formation: Après avoir réalisé une thèse en 1994 en chimie à l'Université de Zurich, il effectue un postdoctorat de deux ans à l'Université Columbia de New York (États-Unis).

Parcours: Il commence sa carrière académique en tant que professeur assistant à l'Université de Georgetown, à Washington DC (États-Unis), avant d'être engagé à l'Université de Genève en 1999.

Au début, le panel d'évaluation des projets de recherche du PRN critique l'idée qui paraît trop compliquée et irréaliste. On craint que l'effort de synthèse chimique nécessaire pour mettre au point de telles sondes soit excessif. Même les pairs chargés de la relecture des articles pour les meilleures revues en chimie se montrent très négatifs. Pour elles et eux, ces recherches sont carrément inutiles, se souvient le chimiste genevois.

« Je ne peux pas leur donner tout à fait tort, cependant, estime Stefan Matile. La première molécule, ou mécanophore, que mon équipe a mise au point est présentée dans un article de 2012 de *«Angewandte Chemie»*. Elle ne fait pas rêver. L'effet obtenu est très faible et la fluorescence quasi indétectable par des techniques de microscopie. »

En fait, le chimiste sait déjà qu'il a choisi le mauvais modèle de molécule pour ses premières expériences. Il n'empêche qu'il est parvenu à apporter une preuve de principe: les effets sont certes minimes mais ils existent. Pour le reste, il suffit de perfectionner le système.

La plongée à la rescousse Le perfectionnement s'avère toutefois plus ardu que prévu. Jusqu'au jour où Marta Dal Molin, une postdoctorante qui travaille aujourd'hui chez DuPont de Nemours, arrive à une réunion de laboratoire avec à la main une photo de plongeur. « Les énormes palmes luisantes du plongeur représentaient pour moi l'image parfaite de la sonde que j'avais en tête, explique-t-elle. Elle devait être brillante et présenter de grandes surfaces pour être plus sensible aux forces environnantes. Pour le design, j'ai donc imaginé deux palmes moléculaires pouvant tourner l'une par rapport à l'autre en fonction des forces environnantes. Des mouvements qui font, à leur tour, varier la fluorescence de la sonde. »

Les scientifiques construisent le composé atome par atome et la première sonde voit le jour en 2015. Elle est immédiatement baptisée Flipper (*flipper* signifie palme de plongeur

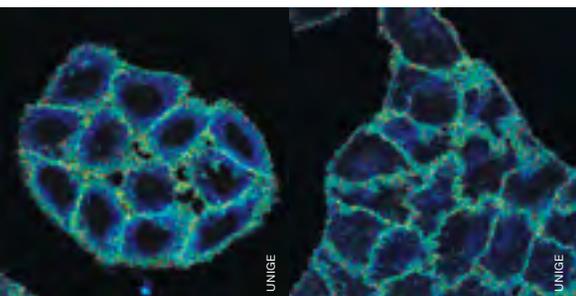
en anglais) et son nom officiel devient Flipper-TR® (pour FLIPPER Tension Reporter).

Malheureusement, la première version de la sonde présente un fâcheux inconvénient: elle tue les cellules, les unes après les autres. C'est une doctorante de l'époque, Saideh Soleimanpour, qui, après de nombreux essais, découvre finalement la structure parfaite permettant à la sonde de rester au sein de la membrane sans être toxique pour les cellules. Sa thèse, obtenue en 2017, est consacrée à ce travail.

Résultats utilisables Les expériences sur des cellules démarrent en 2016 dans le laboratoire d'Aurélien Roux, professeur au Département de biochimie (Faculté des sciences). Mais l'interprétation des résultats est difficile. Les membranes cellulaires représentent en effet des environnements complexes, déformables, très peu homogènes, avec de vastes régions plus ou moins élastiques parsemées de domaines qui le sont beaucoup moins. Alors, de quoi exactement les signaux envoyés par Flipper sont-ils le reflet?

En collaboration avec Andreas Zumbuehl, professeur à l'Université de Fribourg et membre du PRN, et Éric Vauthey, professeur au Département de chimie physique (Faculté des sciences), et grâce à beaucoup de modélisation computationnelle, les scientifiques vérifient que les sondes non seulement ne perturbent pas l'ordre de la membrane en s'y accrochant mais, en plus, fournissent des résultats utilisables et potentiellement novateurs.

Robbie Loewith, professeur au Département de biologie moléculaire (Faculté des sciences) et actuel directeur du PRN Biologie chimique, est le premier à utiliser les sondes Flipper comme outils de recherche. Il s'en sert pour démontrer que ces réorganisations membranaires sous tension peuvent avoir des conséquences sur des fonctions biologiques, notamment en matière de transduction



des signaux chimiques. Son papier, publié le 27 août 2018 dans *Nature Cell Biology*, paraît le même jour que celui qui présente formellement les sondes Flipper dans *Nature Chemistry*. Ce dernier article fait sensation. En une semaine, plus de 50 messages du monde entier demandant d'acquiescer les mécanophores palmés arrivent dans la boîte aux lettres électronique d'Aurélien Roux. La preuve qu'un tel outil était très attendu par la communauté scientifique.

Les 1000 facéties de Flipper Face à la demande, la commercialisation des sondes s'organise. Pour cela, les scientifiques font appel à Spirochrome, une start-up installée à Schaffhouse active dans la production de molécules chimiques de très haute qualité. Dans les laboratoires du PRN, le travail ne s'arrête pas pour autant. Les idées foisonnent. La première consiste à développer des sondes de deuxième génération qui mesurent la tension membranaire des organelles, c'est-à-dire les structures qui se trouvent à l'intérieur des cellules et qui sont donc beaucoup plus petites. Les premières cibles sont les lysosomes, les centres de recyclage des cellules. Une nouvelle sonde Flipper, légèrement modifiée, est ainsi développée et fait l'objet d'une publication par Aurélien Roux et Jean Gruenberg, professeur honoraire au Département de biochimie, dans *Nature Cell Biology* en août 2020. Suivent alors les mitochondries (les « centrales énergétiques ») et le réticulum endoplasmique (le siège principal de la synthèse des lipides et des protéines). Les trois nouvelles venues sont également commercialisées par Spirochrome.

Ces sondes de deuxième génération ont permis de mieux comprendre le processus de division des mitochondries. Disposant de leur propre ADN, ces dernières ne sont en effet pas fabriquées de *novus* à l'intérieur des cellules mais se reproduisent par division. Dans la revue *Cell Reports* du 13 avril 2021, l'équipe de Suliana Manley, professeure assistante à l'EPFL, en collaboration avec Stefan Matile et Aurélien Roux, montre que, durant ce processus, la

membrane de l'organelle se retrouve sous tension, notamment sur le site de constriction, ce qui faciliterait sa séparation en deux entités. D'ailleurs, lorsque la tension est perturbée de manière artificielle, la probabilité que la mitochondrie se divise diminue significativement.

Dans cet exemple, les sondes sont capables de mettre en évidence des forces minuscules, de l'ordre de quelques piconewtons, c'est-à-dire de quelques millièmes de milliardième de newton. À titre de comparaison, sur Terre, une masse de 100 grammes génère une force d'environ 1 newton.

EN QUELQUES SEMAINES, PLUS DE 50 DEMANDES AFFLUENT DU MONDE ENTIER POUR ACQUÉRIR LES MÉCANOPHORES PALMÉS

HaloFlipper et PhotoFlipper

Poursuivant sur leur lancée, les scientifiques du PRN Biologie chimique s'attaquent à des sondes de troisième génération. Le but, cette fois-ci, c'est que les mécanophores soient capables de fixer à des endroits précis des membranes plutôt que de s'y glisser un peu aléatoirement. C'est chose faite avec HaloFlipper, que Stefan Matile et Howard Riezman, professeur au Département de biochimie (Faculté des sciences), présentent dans la revue de *L'ACS* du 20 juillet 2020. Cette sonde

améliorée est munie d'une sorte de « hameçon » moléculaire, un accessoire qui lui permet de s'arrimer très précisément à la cible souhaitée.

Le dernier-né de la famille Flipper est (pour l'instant) le PhotoFlipper. Celui-ci non seulement s'accroche à une cible spécifique, comme le HaloFlipper, mais, en plus, peut être libéré sous l'action d'un flash lumineux. Décrite dans la revue *Angewandte Chemie* du 4 novembre 2021, la sonde ainsi relâchée au bon moment peut alors se glisser dans des endroits jusqu'à présent inaccessibles tels que la couche interne de la membrane de la cellule ou du noyau. Elle permet ainsi de visualiser les changements de tension à des moments spécifiques du trafic de molécules à travers la membrane ou d'explorer sa structure asymétrique.

Pour voir une animation expliquant le fonctionnement et la genèse des sondes Flipper, voir « [Science behind the scenes: how the first universal tool to image a physical force was born](https://www.vimeo.com/581111111) » sur <https://www.vimeo.com/581111111>

La cascade dite de l'Éventail sur la rivière du Hérisson, dans le département de l'Ain en France. Cette chute d'eau est une allégorie de la « Hedgehog signaling pathway », une cascade de réactions biochimiques très importante qui se déroule dans les cellules durant le développement de l'embryon.



MORPHOGENÈSE

DANS LES REMOUS DE LA CASCADE DU HÉRISSE

LA VIE, C'EST COMPLIQUÉ. C'EST D'AUTANT PLUS VRAI LORSQU'ON REGARDE LE FONCTIONNEMENT INTIME DE SES BRIQUES ÉLÉMENTAIRES QUE SONT LES CELLULES. LA VOIE DE SIGNALISATION BIOCHIMIQUE « HEDGEHOG », IMPLIQUÉE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'EMBRYON, EN EST UN PARFAIT EXEMPLE. PRÉSENTATION AVEC SASCHA HOOGENDOORN.



Sascha Hoogendoorn

Professeure assistante au Département de chimie organique de la Faculté des sciences.

Formation : Elle réalise une thèse de doctorat interdisciplinaire combinant la synthèse organique, la biochimie et la biologie cellulaire à l'Université de Leiden aux Pays-Bas.

Parcours : Après un séjour à la Stanford School of Medicine, aux États-Unis, elle est engagée en 2019 à l'Université de Genève en tant que professeure assistante boursière. Elle décroche un ERC Starting Grant en 2020.

Attraction spectaculaire du Jura français, la plus haute des cascades du Hérisson (Ain) chute de 65 mètres en rebondissant sur une demi-douzaine de marches très rapprochées. Lorsque le débit le permet, l'eau se sépare en une multitude de voies, dont certaines se rejoignent de nouveau, formant ainsi le large éventail liquide qui a donné son nom au site.

Ce tableau pittoresque est une métaphore opportune du travail de Sascha Hoogendoorn, professeure assistante au Département de chimie organique (Faculté des sciences). D'abord parce que son sujet d'étude principal porte, par hasard, le même nom. À la nuance près que, dans son cas, la cascade du hérisson (*Hedgehog* en anglais) désigne une succession de réactions biochimiques qui se déroulent dans les cellules animales et qui jouent un rôle essentiel dans le développement embryonnaire tout en étant impliquées dans un grand nombre de maladies et de malformations quand elles dysfonctionnent.

Ensuite, parce que, au-delà de l'homonymie, la cataracte aindinoise illustre bien la complexité de la tâche à laquelle la chercheuse, membre du Pôle de recherche national (PRN) Biologie chimique, s'est attelée depuis quelques années, à savoir comprendre les rouages et les méandres les plus intimes de la *Hedgehog signaling pathway*. La signalisation cellulaire est un système complexe de communication qui régit les processus fondamentaux des cellules et coordonne leur activité. Elle leur permet notamment de réagir correctement aux signaux de leur environnement immédiat et se trouve à la base de leur

développement et de celui des organismes multicellulaires, de la cicatrisation, du système immunitaire, etc.

En ce qui concerne la voie de signalisation Hedgehog en particulier, les scientifiques en connaissent depuis longtemps les principales étapes, c'est-à-dire les protéines successivement activées sur son passage – que l'on pourrait représenter par les sauts successifs de la cascade du Hérisson. Mais il reste encore de très nombreuses inconnues et questions ouvertes relatives à d'éventuelles voies

LES SCIENTIFIQUES CONNAISSENT DEPUIS LONGTEMPS LES PRINCIPALES ÉTAPES DE LA VOIE DE SIGNALISATION « HEDGEHOG ». MAIS IL RESTE ENCORE DE NOMBREUSES INCONNUES

de signalisation secondaires, à d'autres étapes intermédiaires et, surtout, au nombre impressionnant de gènes et de composés qui interfèrent à des degrés divers sans que l'on comprenne comment.

« Nous sommes devant un éventail de possibilités impressionnant de complexité que nous cherchons à reconstituer petit à petit, explique Sascha Hoogendoorn. Nous le faisons en combinant des techniques de chimie organique, de biologie cellulaire et de génétique. Grâce au PRN Biologie chimique, nous avons notamment accès à la plateforme Access de criblage dont les

performances exceptionnelles permettent de défricher le terrain avec une efficacité inédite. Nous avons d'ailleurs déjà identifié un certain nombre de composés chimiques susceptibles de pousser davantage nos investigations. »

Piquants du hérisson La voie de signalisation Hedgehog a été identifiée en 1980 chez la mouche drosophile grâce à la découverte d'une mutation génétique produisant des embryons recouverts de piquants évoquant ceux du

hérisson. On la retrouve dans une très grande variété d'animaux, dont les vertébrés.

C'est la protéine Hedgehog, sorte de messager intercellulaire, qui déclenche la cascade de réactions. Elle est captée par un récepteur, ce qui a pour résultat d'activer une autre protéine et ainsi de suite jusqu'à ce que le signal parvienne au noyau cellulaire où il active ou inhibe, selon les cas, des gènes impliqués dans la morphogenèse, c'est-à-dire la création de la forme de l'embryon. En d'autres termes, cette voie de signalisation permet de déterminer quel organe la cellule doit contribuer à construire. Elle joue en particulier un rôle central dans la structuration du développement des systèmes nerveux et squelettiques.

LE CIL PRIMAIRE FAIT OFFICE D'ANTENNE QUI CAPTE ET TRANSFÈRE LES SIGNAUX DESTINÉS À LA VOIE DE SIGNALISATION HEDGEHOG

Chez les vertébrés, donc chez l'être humain, la voie Hedgehog est intimement associée à une autre structure cellulaire dont la fonction était jusque-là méconnue : le cil primaire. Ce dernier, présent à un seul exemplaire dans presque toutes les cellules animales, est une organelle sensorielle qui a la forme d'un petit cylindre et qui provoque une protubérance de 3 à 5 microns de haut à la surface de la membrane. Il s'avère que le cil primaire fait office d'antenne qui capte et transfère les signaux destinés, entre autres, à la voie de signalisation Hedgehog.

Zones d'ombre Une dérégulation de cette dernière, en particulier lorsqu'elle est activée alors qu'elle devrait rester muette, contribue à l'apparition et au développement

d'un grand nombre de tumeurs, dont certains cancers du cerveau et de la peau. Des mutations génétiques entraînant l'absence ou un dysfonctionnement du cil primaire provoquent, quant à elles, une large gamme de maladies appelées ciliopathies. Celles-ci comprennent retards mentaux, obésité, anomalies digitales, dégénération rétinienne, dysplasie squelettique, anomalies cérébrales et maladies rénales. Dans la plupart des cas, ces ciliopathies sont également associées à des dérégulations de la voie de signalisation Hedgehog.

« Les ciliopathies forment un groupe de maladies qui sont très difficiles à classer, avec des patients et des patientes souffrant souvent d'une même mutation mais présentant des symptômes très différents, précise Sascha Hoogendoorn. Ce qui montre, une fois de plus, qu'il y a encore beaucoup de zones d'ombre autour du fonctionnement de cette organelle. Pour en savoir plus, j'ai réalisé au cours de mon post-doctorat il y a quelques années un criblage du génome complet pour identifier tous les gènes impliqués de près ou de loin dans la fonction du cil primaire et la transduction du signal vers Hedgehog. Nous en avons identifié 900, ce qui est énorme. »

Agneaux cyclopes Par ailleurs, au cours des dernières années, de nombreux petits composés organiques ont montré une capacité d'action sur le système cil primaire/Hedgehog. En 2002, la cyclopamine, présente dans une liliacée (*Veratrum californicum*) d'Amérique du Nord qu'affectionnent les moutons, a ainsi pu être identifiée comme la responsable de la naissance d'agneaux cyclopes. Ce teratogène (responsable de malformations fœtales) bloque précisément une protéine de la cascade de réactions Hedgehog.

Cette découverte a encouragé de nombreux programmes de recherche sur d'éventuels composés capables d'inhiber la cascade de réactions Hedgehog à ce même stade dans l'idée de combattre, chez l'adulte, des tumeurs qui lui sont associées. Il en a notamment résulté le vismodégib, un médicament contre le carcinome basocellulaire (un type de cancer de la peau), qui a reçu une approbation pour le marché suisse en 2013. Les espoirs nés de ce traitement aux résultats initiaux prometteurs ont toutefois été partiellement refroidis à cause de l'apparition, à la longue, de résistances chez de nombreux patients et patientes.

« Curieusement, malgré ces années de recherche, très peu d'inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog ayant des propriétés favorables (non-toxicité, efficacité, spécificité...) ont été découverts, constate Sascha Hoogendoorn.



«**Veratrum californicum**», une liliacée originaire d'Amérique du Nord.

Au cours des années 1950, des éleveurs de moutons de l'ouest des États-Unis ont connu des épidémies épisodiques d'agneaux cyclopes. Ces incidents ont été attribués au broutage de fleurs sauvages «*Veratrum californicum*» par des brebis en gestation.

Cela a conduit à la découverte de la cyclopatamine, responsable de la malformation.

Après des décennies de recherche, les scientifiques ont compris que cet alcaloïde stéroïde est un inhibiteur de cascade de réactions biochimiques Hedgehog impliqué dans la morphogénèse de l'embryon.

De tels composés seraient pourtant intéressants pour d'éventuels traitements mais aussi pour les besoins de la recherche. Il nous faut absolument une boîte à outils nous permettant d'arrêter de manière contrôlée et à des endroits précis la cascade de réactions du Hérisson afin d'en comprendre les mécanismes. »

L'accès à Access La connaissance dans ce domaine pourrait connaître un grand bond en avant grâce à la plateforme technologique de criblage de composés chimiques Access, mise sur pied dans le cadre du PRN Biologie chimique par l'EPFL et l'Université de Genève. Cette installation, et les personnes spécialisées qui la pilotent, permet en effet de tester des milliers de composés par expérience et d'observer l'effet qu'ils produisent à la fois sur la voie de signalisation Hedgehog et sur le cil primaire. Ce double test simultané est une prouesse qui n'a jamais été réalisée auparavant.

Sascha Hoogendoorn utilise une des bibliothèques mises à disposition par la plateforme qui comprend plus de 50 000 composés chimiques différents (d'origine naturelle ou synthétique) pour réaliser le criblage. La quantité peut paraître modeste (les expériences de criblage dans les grandes sociétés pharmaceutiques en utilisent plus

d'1 million). Mais il s'agit d'une sélection représentant les principales familles de molécules actives qui permet un premier travail d'approche, quitte à affiner la recherche en cas de résultat positif pour l'une d'entre elles.

«*Ces dernières semaines, nous avons déjà pu identifier plusieurs candidats intéressants, souligne Sascha Hoogendoorn. Cependant, le vrai travail ne fait que commencer. Il s'agit maintenant de déterminer comment ces composés agissent précisément sur la voie de signalisation Hedgehog. Et pour cela, nous développons de nouveaux outils organiques (des séquences moléculaires munies d'une sorte d'hameçon, par exemple, pouvant émettre ou réagir à la lumière) qui nous permettent de suivre ces composés à l'intérieur de la cellule et de découvrir où et à quelle protéine ils s'attachent. Nous allons à la pêche aux informations, en quelque sorte.* »

BIO-ORTHOÉGONALITÉ

UNE CHIMIE ARTIFICIELLE QUI ALLUME L'ARN

UNE SONDÉ MOLÉCULAIRE, QUI DEVIENT FLUORESCENTE
SOUS L'ACTION CONJUGUÉE D'UN ATOME DE RUTHÉNIUM
ET D'UN FAISCEAU LUMINEUX, PERMET DE DÉTECTER
LA PRÉSENCE DE BRINS D'ARN SPÉCIFIQUES DANS
DES CELLULES ET DES ORGANISMES VIVANTS.





▲ Embryon de poisson-zèbre

La zone verte correspond à de la fluorescence provoquée par une sonde moléculaire au contact de brins d'ARN ayant une séquence très précise, indiquant du même coup que le gène correspondant est activé.

◀ Poissons-zèbres adultes

« Nous travaillons avec une chimie qui n'existe pas dans le vivant, qui n'interfère d'ailleurs pas avec la chimie du vivant mais qui nous permet, malgré tout, de rendre visibles les molécules les plus essentielles à la vie, à savoir les acides nucléiques qui sont les composants de base de l'ARN et de l'ADN. » Pour le moins contre-intuitif, cet axe de recherche poursuivi par Nicolas Winssinger, professeur au Département de chimie organique (Faculté

poissons-zèbres. À l'image de cette étude, publiée dans la revue *ACS Central Science* en mai 2016, la plupart des avancées dans ce domaine relèvent encore de la recherche très fondamentale. Mais les applications ne sont plus si loin. Certaines sont même très en phase avec l'actualité, comme la mise au point d'un test covid (ou pour n'importe quel autre virus, d'ailleurs) qui aurait la sensibilité d'un test PCR mais la facilité d'utilisation d'un test antigénique. Explications.

Les acides nucléiques sont les briques de base de la vie sur Terre. L'ADN en compte quatre, symbolisés par les quatre lettres A, G, T et C (adénine, guanine, cytosine et thymine). L'ARN possède les mêmes à l'exception du T qui est remplacé par un U (uracyle). L'ADN se présente sous la forme d'une gigantesque double hélice enroulée et compactée dans le noyau des cellules. Répartie en plusieurs chromosomes, elle contient tous les gènes de l'espèce. L'ARN, lui, se retrouve sous forme de brins simples et plus courts. L'ARN messager, plus spécifiquement, apporte des copies en négatif de certaines séquences du code génétique (les gènes, en l'occurrence) hors du noyau vers les organelles du cytoplasme afin d'y exécuter le programme qui y est inscrit. Celui-ci correspond essentiellement à la synthèse de protéines.

LA CHIMIE BIO-ORTHOGONALE, C'EST-À-DIRE « PERPENDICULAIRE » À LA BIOLOGIE OU QUI SE SITUE SUR UN AUTRE PLAN QUE LA BIOLOGIE...

des sciences) et membre du Pôle de recherche national Biologie chimique, appartient à un domaine dont le nom est tout aussi troublant : la chimie bio-orthogonale, c'est-à-dire « perpendiculaire » à la biologie ou qui se situe sur un autre plan que la biologie. Cette approche récente a néanmoins le vent en poupe et le chercheur genevois en est un des pionniers mondiaux. Son groupe et celui de Marcos González-Gaitán, professeur au Département de biochimie, ont notamment apporté la preuve de principe qu'elle permet de visualiser par fluorescence la présence de brins d'ARN spécifiques dans des embryons vivants de

Compléter la séquence « *Au cours du développement d'un embryon, l'histoire commence avec une cellule qui se divise en deux, puis en quatre, en huit et ainsi de suite, reprend Nicolas Winssinger. À un moment donné, une de ces cellules décide de fabriquer du muscle ou du cerveau ou autre chose. Elle se différencie. Cela fait partie du programme génétique. En d'autres termes, une séquence génétique se met en place. Il se trouve que, dans la plupart des cas, on ne connaît pas tous les membres de cette séquence. Et pour pouvoir prouver que tel ou tel gène en fait partie, il faut pouvoir le mesurer. Ou tout du moins corrélérer son expression avec l'activation de la séquence.* »



Nicolas Winssinger

Professeur au Département de chimie organique de la Faculté des sciences

Formation : Après une formation à la Tufts University, il obtient sa thèse au Scripps Research Institute en Californie où il réalise un séjour postdoctoral.

Parcours : En 2002, il s'installe à l'Institut de science et d'ingénierie supramoléculaires de l'Université de Strasbourg où il est nommé professeur en 2005. En 2012, il accède au poste de professeur à l'Université de Genève.

Une des façons de savoir si un gène est exprimé consiste à mesurer la présence de l'ARN correspondant. C'est dans ce contexte que les groupes de Nicolas Winssinger et de Marcos González-Gaitán ont cherché à développer une technique permettant de visualiser des brins d'ARN ayant une séquence de nucléotides précise dans une cellule ou dans un organisme vivant et ce, sans le perturber.

Pour atteindre cet objectif, les scientifiques ont conçu un composé, ou sonde, fabriqué de telle façon qu'il contient le négatif de la séquence de l'ARN recherché, ce qui lui permet de se « coller » à sa cible dès qu'il la rencontre. Cette sonde est aussi un fluorophore, c'est-à-dire qu'elle absorbe la lumière et la réémet aussitôt dans une longueur d'onde plus grande. Ce qui permet

de détecter sa présence à l'aide de la microscopie à fluorescence même si elle n'est présente qu'à des concentrations très faibles.

En réalité, à ce stade, la sonde n'est pas encore vraiment fluorescente. Elle a encore besoin d'un petit coup de pouce pour le devenir. Celui-ci viendra de la chimie bio-orthogonale, justement, sous la forme d'un atome de métal, le ruthénium. Ce dernier ne fait pas partie du vivant et n'interfère pas, chimiquement, avec lui.

Le ruthénium n'entre en action que lorsqu'il est illuminé. Il atteint alors un état de grande excitation et peut interagir avec les molécules de son entourage qui lui sont adaptées. Les seules de ce type se trouvant dans les parages sont les fluorophores spécialement conçus par les chimistes genevois. L'atome de ruthénium transforme alors le composé en une véritable molécule fluorescente dont le signal lumineux peut être détecté.

« Nous pouvons donc contrôler quel type d'ARN nous ciblons et, surtout, à quel moment du cycle cellulaire ou du développement d'un embryon nous voulons détecter sa présence, explique Nicolas Winssinger. Comme ce contrôle se fait par la lumière, cette technique s'appelle la photocatalyse. »

Le poisson-zèbre s'allume L'expérience a été réalisée – c'est une première – sur le poisson-zèbre, un animal de laboratoire très prisé. Il est en effet peu cher à élever,

possède un cycle de reproduction assez rapide (en vingt-quatre heures, il passe du stade de la cellule unique à celui d'un organisme différencié avec un cœur qui bat et un cerveau) et reste transparent, ce qui est idéal pour la microscopie à fluorescence.

Sondes et atomes de ruthénium ont été administrés dans l'œuf fécondé et se sont ensuite distribués dans toutes les cellules de l'organisme au cours du développement. Dans les cellules où il était présent, l'ARN ciblé s'est apparié avec les sondes présentes. À un moment donné, les scientifiques ont alors fait passer l'embryon sous un faisceau de lumière afin d'exciter le ruthénium qui, en réagissant avec les sondes, les rend fluorescentes. Les images obtenues ont permis de révéler dans

quelles cellules les brins d'ARN étaient présents et donc où – et quand – le gène correspondant était exprimé.

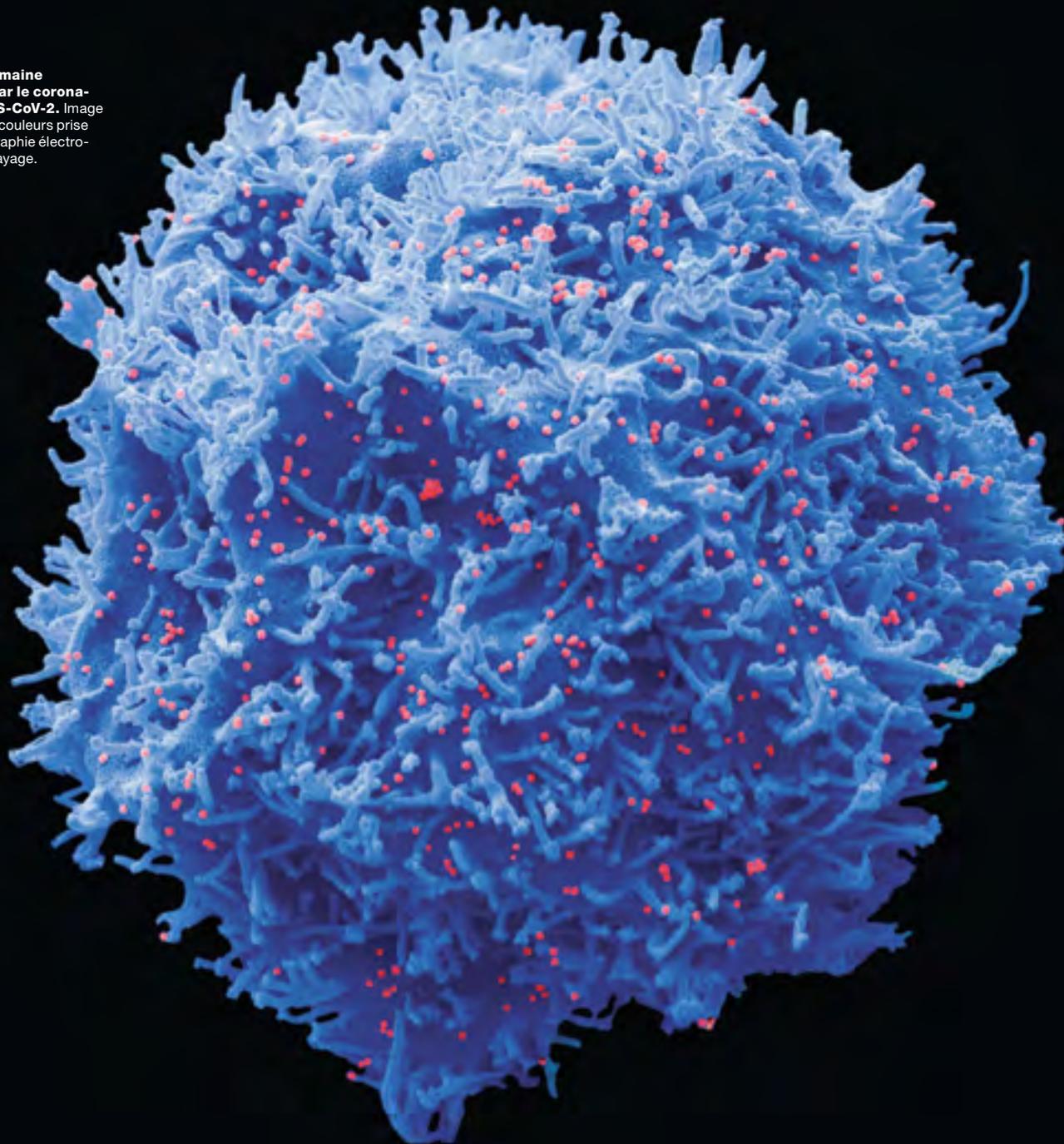
Après l'expérience, les poissons ont continué à se développer jusqu'à l'âge adulte sans être perturbés par la présence persistante du métal dans leur organisme. Les individus au ruthénium nageaient aussi bien que les autres, sans montrer de défauts morphologiques ni de signes de toxicité.

« Nous avons apporté une preuve de concept, précise Nicolas

Winssinger. Nous en sommes restés à un stade de recherche fondamentale et n'avons pas cherché à commercialiser notre technique. Cela dit, nous continuons à travailler dans ce domaine. »

LE RUTHÉNIUM ATTEINT ALORS UN ÉTAT DE GRANDE EXCITATION ET PEUT INTERAGIR AVEC LES MOLÉCULES DE SON ENTOURAGE QUI LUI SONT ADAPTÉES

Cellule humaine infectée par le coronavirus SARS-CoV-2. Image en fausses couleurs prise par micrographie électronique à balayage.



DES TESTS PERFORMANTS CONTRE LE COVID-19

Les travaux de Nicolas Winssinger, professeur au Département de chimie organique (Faculté des sciences), sur la détection des acides nucléiques ont suscité un certain intérêt dans le contexte de la pandémie de Covid-19. Des sociétés ont en effet pris contact avec son laboratoire dans l'idée de développer un test permettant de savoir si un flacon de vaccin à ARN contre le SARS-CoV-2 contient bien les principes actifs censés s'y trouver. Objectif : la mise au point d'une méthode permettant de découvrir

d'éventuels faux vaccins, un problème qui a fleuri au cours de la dernière année. L'approche du chimiste genevois, conçue justement pour détecter des acides nucléiques et donc des brins d'ARN spécifiques, pourrait répondre à cette demande. Pour l'heure, le dossier est toutefois confidentiel.

L'autre piste est celle du développement de tests covid (ou de n'importe quel autre virus) qui soient aussi sensibles que les tests PCR mais aussi faciles à réaliser que les tests antigéniques. Les

tests PCR sont en effet très fiables puisqu'il leur faut extrêmement peu de matériel génétique pour obtenir un résultat positif. Mais ils exigent un laboratoire entier pour être réalisés. Les autotests, que tout le monde peut pratiquer chez soi en un quart d'heure, ont, quant à eux, l'inconvénient d'être moins sensibles et de produire de nombreux faux négatifs.

« Nous avons mis au point une première version d'un test basé sur la technique de détection d'acides nucléiques à l'aide de la chimie bio-orthogonale, explique Nicolas

Winssinger. Mais elle demande deux heures de manipulation en passant par quatre étapes, ce qui nous paraît un peu compliqué. Nous travaillons maintenant sur la version 2.0 qui ne devrait prendre que quinze minutes et ne compter qu'une seule étape. »

Si ce nouveau test devait un jour être commercialisé, il ne serait cependant toujours pas possible de se passer de l'étape consistant à s'enfoncer ce satané écouvillon jusqu'aux tréfonds de la narine.