

VOIR AU-DELÀ DES LIMITES GRÂCE À LA MICROSCOPIE À SUPER-RÉSOLUTION

Eric Betzig^{1,2,3,4*}

¹Institut Médical Howard Hughes, Campus de Recherche Janelia Farm, Ashburn, VA, États-Unis

²Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université de Californie, Berkeley, Berkeley, CA, États-Unis

³Département de Physique, Université de Californie, Berkeley, Berkeley, CA, États-Unis

⁴Institut Médical Howard Hughes, Chevy Chase, MD, États-Unis

Quand j'étais jeune, je voulais être astronaute et j'étais un fan inconditionnel de science-fiction. J'ai toujours été attiré par les personnages héroïques qui inventaient quelque chose de nouveau qui aboutissait à une percée incroyable. Quand j'ai commencé ma carrière scientifique, je ne voulais pas faire quelque chose de petit, je voulais faire quelque chose de vraiment différent et percutant. C'est pourquoi j'ai choisi de travailler sur l'un des problèmes les plus difficiles dans le domaine de la microscopie optique (utilisant la lumière) : comment voir des objets plus petits que la longueur d'onde de la lumière visible. Il s'agissait de défier une limite que l'on croyait infranchissable depuis longtemps. Dans le cadre de mes recherches, j'ai mis au point une méthode appelée microscopie de localisation photoactivée (PALM), qui nous a permis de dépasser cette limite à l'aide de molécules qui émettent de la lumière (fluorescentes). En utilisant la méthode PALM et d'autres méthodes basées sur des molécules lumineuses, les scientifiques peuvent apprendre de nouvelles choses sur les cellules vivantes et les molécules individuelles, et faire progresser considérablement notre compréhension de la vie.

Le Professeur Eric Betzig a remporté le prix Nobel de chimie en 2014, avec le Professeur Stefan Hell et le Professeur William Moerner, pour la mise au point de la microscopie à fluorescence à très haute résolution.

COMMENT POUVONS-NOUS VOIR LES PETITES CHOSES ?

Lorsque nous regardons un objet, nous détectons en fait la lumière qui rebondit sur l'objet et atteint nos yeux. Pense, par exemple, à un sous-marin utilisant un sonar. Lorsqu'un sous-marin navigue en mer, il émet des sons et détecte les ondes sonores qui rebondissent vers lui après avoir heurté des objets sous-marins, tels que des rochers et des animaux marins (Figure 1A). De cette façon, l'équipage du sous-marin sait comment naviguer sous l'eau. Le même principe s'applique lorsque nous voulons voir des choses en laboratoire, comme des cellules ou de minuscules organismes. Nous projetons de la lumière (ou une autre forme de rayonnement, comme des électrons) sur le petit objet, et nous regardons ce qui rebondit sur l'objet. Chaque type de rayonnement est caractérisé par une grandeur appelée **longueur d'onde**. Comme tu le sais peut-être, les ondes ont un schéma répétitif de pics élevés et de creux bas. La longueur d'onde est la distance entre deux pics (Figure 1B).

RAYONNEMENT. Énergie, sous forme d'ondes ou de particules, qui est émise par une source.

LONGUEUR D'ONDE. Distance entre deux pics adjacents d'une onde.

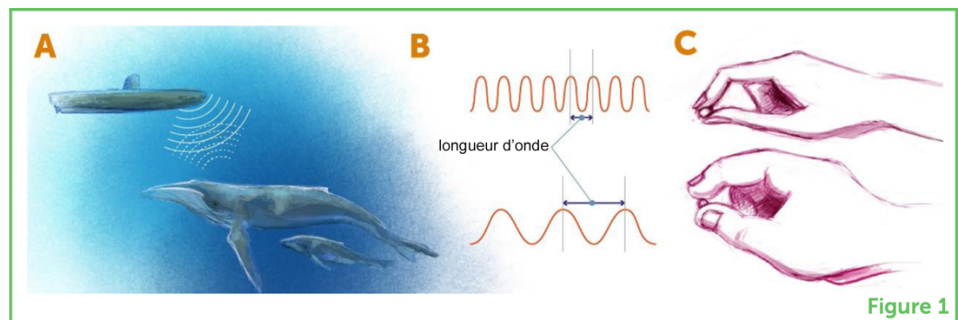


Figure 1. Détection d'objets à l'aide de rayonnements. (A) Dans les systèmes sonar des sous-marins, le rayonnement des ondes sonores est utilisé pour détecter les objets proches. Les ondes sonores émises par le sous-marin rebondissent sur les objets à proximité et retournent au détecteur du système sonar. De même, lorsque nous voyons quelque chose avec nos yeux, les ondes lumineuses frappent l'objet et rebondissent vers nos détecteurs (nos yeux). (B) Les rayonnements peuvent être caractérisés par leurs longueurs d'onde. La longueur d'onde est définie comme la distance entre deux pics adjacents de l'onde de rayonnement. (C) Une longueur d'onde courte (en haut) est comme de petits doigts qui nous aident à « voir » les petits détails d'un objet, tandis qu'une grande longueur d'onde (en bas) est comme des doigts potelés, avec lesquels nous ne pouvons « voir » que des détails évidents.

En ce qui concerne l'observation d'objets minuscules, la longueur d'onde du rayonnement qui rebondit sur cet objet détermine la résolution avec laquelle nous pouvons voir cet objet. Plus la longueur d'onde est courte, plus les objets que nous pouvons voir sont petits. Tu peux y penser comme des doigts qui essaient de « sentir » un objet (Figure 1C). Si les doigts sont épais (c'est-à-dire de grande longueur d'onde), nous ne pouvons pas sentir les détails fins de l'objet - c'est

MICROSCOPIE À SUPER-RÉSOLUTION.

Toute méthode de microscopie qui nous permet de dépasser les limites des longueurs d'onde qu'elle utilise et donc de voir les objets avec une plus grande résolution.

comme essayer de sentir des traits d'un millimètre de large avec des doigts potelés. Donc, si nous voulons voir les moindres détails d'un objet, nous avons deux choix. Nous pouvons utiliser un rayonnement de très petite longueur d'onde, comme les rayons X. Le problème est que les rayonnements de très courte longueur d'onde sont très énergétiques. Une exposition prolongée à une haute énergie peut tuer les êtres vivants, de sorte que nous ne pouvons pas étudier les cellules ou les organismes vivants en utilisant des longueurs d'onde aussi courtes. L'autre choix est de trouver une astuce qui nous permette d'utiliser des longueurs d'onde plus longues, qui sont moins énergétiques, tout en parvenant d'une manière ou d'une autre à voir au-delà des limites de ces longueurs d'onde. Cette idée est à la base de la microscopie à **super-résolution**, le terme utilisé pour toute méthode de microscopie qui nous permet de voir au-delà des limites des longueurs d'onde qu'elle utilise.

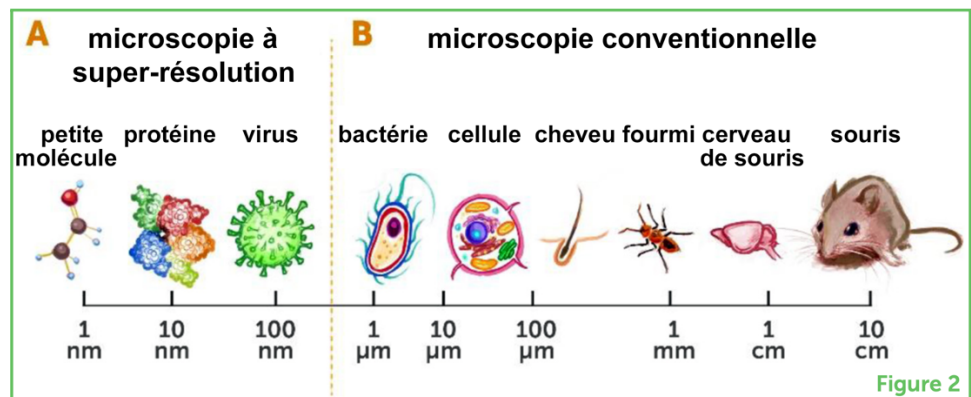


Figure 2. Microscopie conventionnelle et microscopie à super-résolution. (A) Après la microscopie à super-résolution. La microscopie à super-résolution a ouvert notre capacité à voir toute une gamme d'objets, jusqu'à ~10 nanomètres [1 nanomètre (nm) = un milliardième (0,000000001) de mètre]. (B) Avant la microscopie à super-résolution, nous ne pouvions voir que des objets d'une taille de 200 nm (environ la taille d'une bactérie) ou plus.

Avant le développement de la microscopie à super-résolution, nous pouvions voir de petits êtres vivants mesurant au minimum 200 nanomètres (soit 0,0002 millimètre), tels que les plus grands compartiments dans les cellules des animaux, et même des organismes unicellulaires comme les bactéries. Nous ne pouvions pas observer d'organismes plus petits tels que des virus, ou de plus petites parties de cellules comme des protéines individuelles ou d'autres petites molécules (Figure 2A, B). La possibilité de voir des êtres vivants à une résolution aussi élevée a été un énorme bond en avant ! Il a ouvert un tout nouveau domaine de recherche et a donné aux chercheurs la possibilité de mieux comprendre les processus les plus fondamentaux de la vie. Des détails jusque-là indétectables par les techniques de microscopie conventionnelles ont été exposés sous nos yeux et ont suscité un grand enthousiasme pour l'étude des mystères de la vie (Figure 3A, B).

LIMITE DE DIFFRACTION D'ABBE. Limite physique des microscopes optiques selon laquelle nous ne pouvons distinguer deux points d'un objet que si la distance entre eux est supérieure à la moitié de la longueur d'onde de la lumière utilisée.

MICROSCOPIE OPTIQUE À BALAYAGE EN CHAMP PROCHE. Première méthode de microscopie à très haute résolution qui a été développée dans les années 1980.

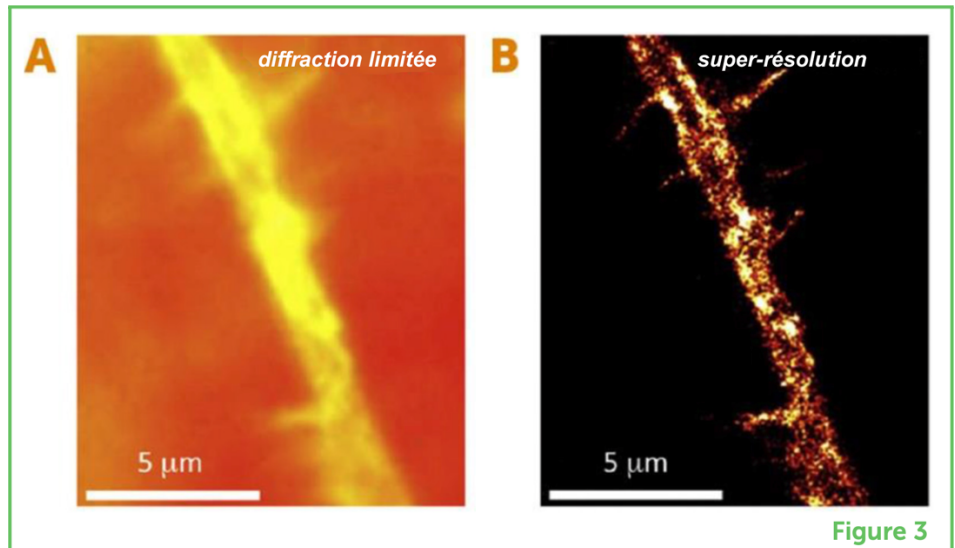


Figure 3. Observation de protéines individuelles dans des cellules vivantes à l'aide de la microscopie à super-résolution. (A) Image d'une petite branche d'une cellule nerveuse vivante, prise à l'aide de la microscopie conventionnelle. (B) La même branche prise à l'aide de la microscopie à super-résolution. Cette méthode nous permet de voir de petits détails qui étaient auparavant inobservables. Dans ce cas, nous pouvons voir les petits canaux ioniques, qui sont des protéines insérées dans la membrane de la cellule nerveuse (taches jaunes brillantes) responsables de la conduction de l'électricité dans les cellules nerveuses [figure adaptée de [1]]. Échelle : un micromètre (μm) correspond à 1 000 nanomètres.

LES DÉBUTS : LA MICROSCOPIE EN CHAMP PROCHE

Lorsque j'ai commencé mes études supérieures à l'université en 1983, deux de mes professeurs, Mike Isaacson et Aaron Lewis, ont eu l'idée folle d'essayer de dépasser ce qu'on appelait la **limite de diffraction d'Abbe**. C'était le concept selon lequel la plus petite chose que nous pouvons voir en utilisant des ondes lumineuses doit être au moins la moitié de la longueur d'onde de cette lumière. Par exemple, si la longueur d'onde est de 1 mm, nous pourrions voir des objets d'au moins 0,5 mm de long. Mes professeurs pensaient qu'ils pouvaient dépasser cette limite en manipulant la lumière d'une manière particulière. Leur idée était basée sur la première démonstration du dépassement de la limite de diffraction d'Abbe, qui a été réalisée en 1972 [2]. L'idée de base était de percer un petit trou, beaucoup plus petit que la longueur d'onde de la lumière, dans une petite plaque noire. Lorsque la plaque est placée très près de l'objet à examiner et qu'une lumière est projetée à travers le trou, elle illumine un très petit point de l'objet, beaucoup plus petit que la longueur d'onde de la lumière. L'objet peut ensuite être « scanné » en déplaçant la plaque lumineuse, point par point, sur l'objet. En utilisant cette astuce, nous pouvons voir l'objet avec une résolution supérieure à la résolution « naturelle » de la lumière entrante. Aujourd'hui, cette méthode est appelée **microscopie optique à balayage en champ proche** [3, 4].

C'est la première méthode de microscopie à très haute résolution sur laquelle j'ai travaillé. Le principal problème de cette méthode est que la lumière qui passe à travers le petit trou se propage très rapidement de l'autre côté. Pour obtenir une haute résolution, nous devons travailler extrêmement près de l'objet que nous observons. Dans le cas des cellules, par exemple, c'est difficile car les cellules ne sont pas plates, il est donc difficile de contrôler la plaque au-dessus d'elles. Après avoir travaillé sur cette méthode pendant plusieurs années et l'avoir poussée aussi loin que je l'aurais cru possible, j'ai décidé d'abandonner ce travail et la Science. J'étais loin de me douter que, quelques années plus tard, une grande percée dans le domaine de la biochimie me ramènerait précipitamment vers la Science et à la microscopie.

MICROSCOPIE À FLUORESCENCE À SUPER-RÉSOLUTION

En 1994, une étude pionnière a été publiée [5] montrant que, grâce au génie génétique, nous pouvons attacher une étiquette lumineuse, ou « marqueur », appelé protéine fluorescente (voir l'article : <https://kids.frontiersin.org/articles/10.3389/frym.2023.1104539>) à n'importe quelle protéine dans les cellules vivantes. Il s'agit d'une protéine spéciale qui brille lorsqu'une longueur d'onde spécifique de la lumière est projetée dessus. J'ai immédiatement réalisé que ce travail changeait complètement la donne dans le domaine de la microscopie, car il pouvait nous aider à voir les minuscules structures de l'intérieur des cellules. Un an plus tard, en 1995, j'ai publié un article qui posait les bases d'une nouvelle méthode de microscopie [6]. Mais ce n'est qu'au début des années 2000 que d'autres avancées dans le domaine des molécules fluorescentes m'ont permis de concrétiser mon idée. On pouvait fabriquer des molécules qui ne sont pas toujours fluorescentes, mais qui peuvent être « activées » et briller lorsqu'une certaine longueur d'onde de lumière était projetée dessus [7]. Cela signifiait que nous pouvions attacher des marqueurs lumineux à certaines protéines à l'intérieur des cellules vivantes et les activer intentionnellement pour étudier les structures et les processus cellulaires. C'était le début de la méthode de microscopie à fluorescence à super-résolution que j'ai contribué à développer, qui s'appelait à l'origine **microscopie de localisation photoactivée (PALM)** [8, 9]. En 2014, j'ai reçu le prix Nobel de chimie pour cette méthode.

L'idée derrière PALM est la suivante : chaque cellule contient environ 20 000 types différents de protéines, et souvent en plusieurs milliers d'exemplaires chacun. Nous voulions comprendre comment elles fonctionnent ensemble. À l'aide d'un microscope conventionnel comme ceux que tu utilises en cours de biologie à l'école, tout ce que tu peux voir lorsque tu regardes ces protéines dans une cellule est

MICROSCOPIE DE LOCALISATION PHOTOACTIVÉE (PALM).

Méthode de microscopie à super-résolution que j'ai développée, qui utilise des molécules fluorescentes pour dépasser la limite de diffraction d'Abbe.

une grosse tache lumineuse. Les protéines sont si proches les unes des autres que tu ne peux pas les distinguer. Dans PALM, nous attachons aux protéines des marqueurs fluorescents spéciaux, des marqueurs qui peuvent être activés par un laser de faible puissance (lumière violette) (Figure 4, étape 1), puis brillent et deviennent détectables lorsqu'un laser séparé de plus grande puissance (lumière bleue) est projeté dessus (Figure 4, étape 2).

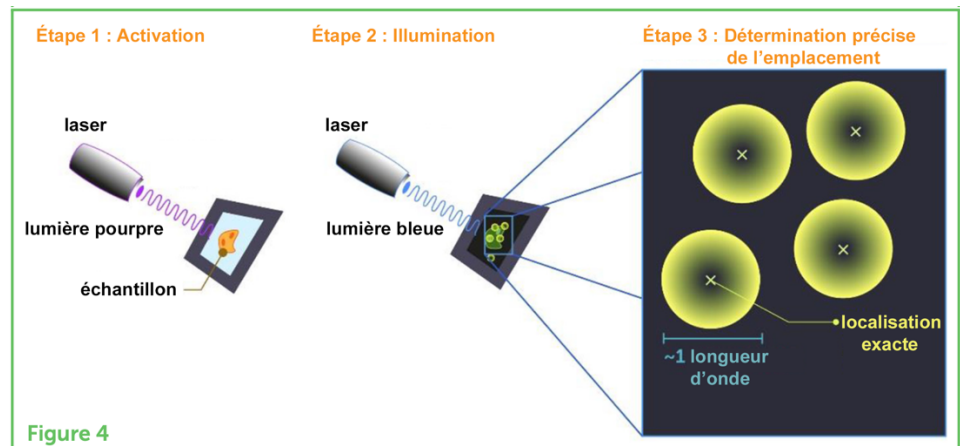


Figure 4. Microscopie de localisation photoactivée (PALM). La microscopie à super-résolution de cellules marquées par fluorescence à l'aide de la méthode PALM comprend trois étapes : Étape 1 : Activation. Un faisceau laser de faible lumière violette (*purple light*) est projeté en brèves impulsions sur l'échantillon (*sample*), afin d'activer les marqueurs fluorescents sur certaines protéines seulement, les rendant prêts à briller. Étape 2 : Illumination. Un faisceau laser bleu (*Blue light*) est projeté sur la cellule, ce qui fait briller les protéines activées afin qu'elles puissent être détectées. Étape 3 : Détermination précise de l'emplacement. L'emplacement des protéines individuelles est déterminé par un ordinateur, en trouvant le centre (petit x) de chaque « tache de lumière » générée par chaque protéine fluorescente.

Si nous devons activer *tous* les marqueurs à la fois, ils brilleraient tous en même temps et cela ferait une grosse tache lumineuse. C'est pourquoi nous utilisons des impulsions de lumière violette de très faible énergie pour activer les marqueurs, seulement quelques-uns à la fois à chaque impulsion. Ceux-ci sont activés de manière aléatoire et sont très probablement bien séparés les uns des autres dans la cellule. Lorsque nous utilisons ensuite la lumière bleue pour détecter ces marqueurs activés, ils ressemblent à de petites boules lumineuses (Figure 4, étape 2) Une taille équivalente à une longueur d'onde de la lumière est le plus petit de ce que nous pouvons distinguer avec le microscope conventionnel, limité par la diffraction que nous utilisons pour l'observation (Figure 4, étape 3).

Maintenant, voici l'astuce : nous pouvons utiliser un ordinateur pour traiter l'image que nous obtenons du microscope et trouver avec précision le centre de chacune de ces « boules ». Tu peux le considérer comme un ballon de basket qui avait une forme sphérique avec un certain diamètre. Tu es en mesure de pointer vers le centre même du ballon de basket avec une bien meilleure précision que d'estimer son diamètre, même si tu ne vois pas directement le centre.

Il en va de même pour ces boules moléculaires : nous pouvons positionner leur centre avec une très grande précision, beaucoup plus proche de leur taille réelle que de la taille des boules lumineuses. Cela signifie que, chaque fois que nous pulsons les cellules avec de la lumière, nous pouvons trouver les positions de quelques protéines à l'intérieur de la cellule (Figure 4, étape 3). La fluorescence de ces protéines s'éteint naturellement. Nous pouvons alors éclairer un autre ensemble de protéines et trouver leur emplacement. En règle générale, il faut des dizaines de milliers de cycles d'activation pour cartographier une cellule entière. Mais l'effort en vaut la peine, car nous obtenons une image à très haute résolution de la cellule ou de tout autre objet que nous étudions (voir la Figure 3B et les images de Betzig et al. [9]).

DÉFIS ET POTENTIELS DE LA MICROSCOPIE À SUPER-RÉSOLUTION

Comme tu l'as vu, la technologie PALM est assez simple : tout ce dont tu as besoin c'est : des lasers pour projeter un faisceau de lumière sur l'objet, une caméra et un logiciel relativement simple pour localiser les centres des protéines lumineuses. Cet équipement est bon marché et simple. En fait, mon ami le professeur Harald Hess et moi-même avons construit le premier modèle de PALM dans son salon, avec du matériel que nous avons acheté avec notre propre argent alors que nous étions tous les deux au chômage ! La partie la plus difficile consiste à travailler avec l'échantillon biologique. Les défis sont nombreux, notamment les difficultés à préparer les cellules vivantes pour nos expériences, ne pas endommager les cellules par la lumière et trouver la meilleure façon de détecter et d'analyser la lumière émise par les molécules qui nous intéressent.

En ce qui concerne la préparation des cellules, il s'avère que de nombreux marqueurs que nous pouvons activer à l'aide de la lumière ne se fixent pas réellement aux protéines que nous voulons voir, mais plutôt à d'autres objets qui se trouvent à proximité. Cela signifie que souvent, les marqueurs que nous utilisons ne nous indiquent pas réellement l'emplacement des protéines qui nous intéressent. De plus, même si nous parvenons à marquer les bonnes protéines, nous n'étiquetons qu'un petit pourcentage d'entre elles, ce qui n'est souvent pas suffisant pour nous donner une image complète de la cellule à la résolution la plus élevée possible. Même si nous parvenons à étiqueter suffisamment des protéines qui nous intéressent, les cellules n'aiment pas qu'une lumière intense les éclaire. Pourtant, plus la lumière que nous projetons sur les cellules est intense, plus nous pouvons obtenir d'informations. Par conséquent, nous essayons toujours de trouver le bon équilibre pour

PHOTOBLANCHIMENT.

Phénomène observé avec des matériaux fluorescents qui deviennent définitivement incapables de briller après l'avoir fait un certain nombre de fois.

obtenir un maximum d'informations tout en évitant d'endommager les cellules.

Le dernier défi que je mentionnerai ici est un phénomène appelé **photoblanchiment**. C'est le fait qu'un marqueur ne peut briller qu'un nombre limité de fois. En d'autres termes, seule une quantité limitée de lumière peut rayonner à partir d'un marqueur spécifique avant que celui-ci ne soit détruit ou ne devienne définitivement sombre. Parfois, cette quantité de lumière n'est pas suffisante pour nous permettre d'extraire les informations dont nous avons besoin pour trouver l'emplacement exact du marqueur.

La microscopie à fluorescence à super-résolution est unique car elle nous permet d'obtenir des images des cellules et des organismes vivants. En utilisant cette technique, nous faisons plus que simplement déterminer la structure des êtres vivants. Nous pouvons également suivre au fil du temps les processus qui se produisent dans une cellule, tels que le mouvement des protéines, (voir cette [vidéo](#)) [10, 11]. En utilisant ce que l'on appelle le suivi d'une seule molécule, nous pouvons pénétrer au plus profond les mystères des cellules vivantes et avoir un aperçu des processus les plus fondamentaux de la vie. Par exemple, le suivi d'une seule molécule nous a aidés à comprendre comment les copies d'ARN sont fabriquées à partir de l'ADN à l'intérieur du noyau d'une cellule – un processus appelé transcription.

Le suivi de molécules individuelles et la façon dont elles se déplacent dans les cellules pourraient être très importants pour le développement de nouveaux médicaments. À mon avis, l'information que nous pouvons apprendre sur des mécanismes cellulaires qui nous étaient auparavant cachés pourrait conduire à un tout nouveau paradigme de découverte de médicaments et à de nouveaux traitements importants pour diverses maladies, telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Je pense que c'est peut-être la meilleure chose qui sortira de la microscopie à super-résolution, et c'est pourquoi mes collègues et moi avons lancé une société de découverte de médicaments appelée Eikon Therapeutics®.

RECOMMANDATIONS POUR LES JEUNES ESPRITS

Quand j'étais enfant, les personnages d'épopées fantastiques et les astronautes m'ont inspiré. Ils évoquaient la possibilité d'avoir un impact sur le monde, en améliorant considérablement la vie des gens. Pour moi, c'est l'objectif le plus élevé qu'une personne puisse choisir dans la vie. Par conséquent, je te recommande, quoi que tu fasses dans ta carrière, de faire quelque chose d'impactant qui apporte une contribution significative. Il n'est pas nécessaire que ce soit une grande chose – élever des enfants a un impact, et l'emballage de l'épicerie a également un impact. Essaie de trouver

quelque chose qui est un bon mélange entre tes propres intérêts et le potentiel d'un impact positif sur les personnes qui t'entourent ou sur la société dans son ensemble (Figure 5). Si tu choisis de devenir scientifique, ne reste pas bloqué sur la seule idée de devenir professeur. Cela ne devrait pas être un objectif en soi, car il existe de nombreuses autres façons d'apporter des contributions significatives et de faire de grandes découvertes en dehors du travail à l'université.

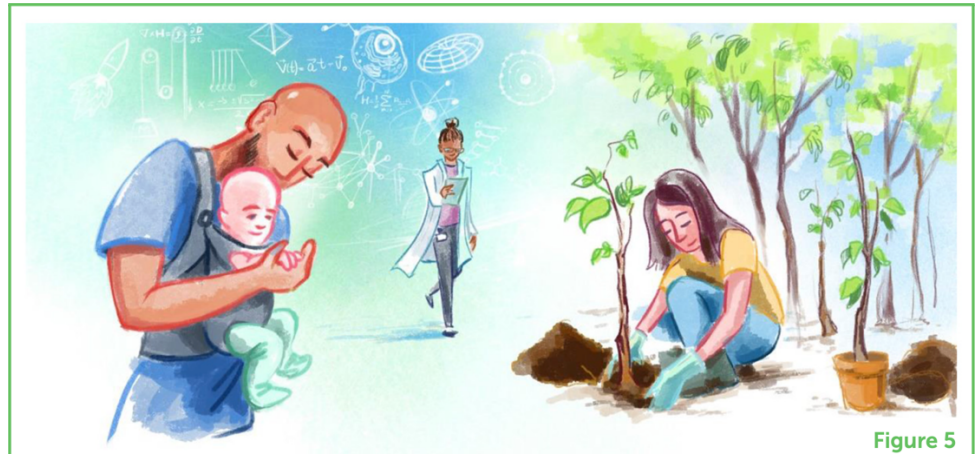


Figure 5. Recommandations à l'intention des jeunes esprits. Alors que tu construis ton avenir, essaie de faire quelque chose que tu aimes et qui apporte également une contribution significative à la société.

Personnellement, je trouve de nombreux avantages à faire le genre de recherche que je pratique. Tout d'abord, je suis mon propre patron. J'aime ça parce que j'aime prendre des décisions moi-même plutôt qu'on me dise quoi faire. Ensuite, dans le type de science que je fais, j'essaie d'inventer de nouveaux outils pour les gens qui essaient de répondre à des questions scientifiques qui ne relèvent pas de mon expertise. Cela signifie que je dois apprendre beaucoup de choses nouvelles et devenir un « touche-à-tout ». J'ai quelques connaissances dans de nombreux domaines, qu'il s'agisse des matériaux qui fonctionnent le mieux dans différentes machines, de la biologie et de la physique, ou de la conception de nouveaux outils de recherche. Ces vastes connaissances se répercutent sur ma vie de tous les jours, et je comprends maintenant les choses que je vois autour de moi et j'apprécie la beauté et la complexité de mon monde quotidien.

La dernière chose dont je voudrais parler, c'est de l'attitude que tu adoptes dans tout ce que tu fais. N'oublie jamais de réfléchir de manière critique à toute question à laquelle tu es confronté. Ne te contente pas d'une pensée superficielle et automatique, essaie vraiment d'aller au fond des choses. N'aie pas peur de prendre des risques. À mon avis, la société n'ose plus prendre de risque, ce qui limite notre capacité à innover et à progresser, à la fois en tant qu'individus et en tant que société.

Enfin, le travail acharné est important ! Peu importe ce que tu fais, à tout âge, essaie de te dépasser tout en t'amusant. Ne culpabilise pas si les choses sont difficiles, mais fais de gros efforts pour obtenir ce que tu veux. Si tu n'excelles pas, ce n'est pas grave, parce que si tout le monde est bon dans des choses différentes – personne n'est bon dans tout. Mais pousse à fond dans tout ce que tu entreprends, le travail acharné te mènera où tu voudras. Trouve la chose que tu aimes faire, travaille dur et deviens bon dans ce domaine, puis cours avec ce ballon, fais-en bon usage et prends-y plaisir.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Noa Segev d'avoir mené l'interview qui a servi de base à cet article et de l'avoir co-écrit, ainsi qu'Alex Bernstein d'avoir fourni les chiffres.

RÉFÉRENCES

- [1] Ondrus, A. E., Hsiao-lu, D. L., Iwanaga, S., Parsons, W. H., Andresen, B. M., Moerner, W. E., et al. 2012. Fluorescent saxitoxins for live cell imaging of single voltage-gated sodium ion channels beyond the optical diffraction limit. *Chem. Biol.* 19:902–12. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.05.021
- [2] Ash, E. A., and Nicholls, G. 1972. Super-resolution aperture scanning microscope. *Nature* 237:510–2. doi: 10.1038/237510a0
- [3] Betzig, E., Harootunian, A., Lewis, A., and Isaacson, M. 1986. Near-field diffraction by a slit: implications for superresolution microscopy. *Appl. Opt.* 25:1890–900. doi: 10.1364/AO.25.001890
- [4] Betzig, E., and Chichester, R. J. 1993. Single molecules observed by near-field scanning optical microscopy. *Science* 262:1422–5. doi: 10.1126/science.262.5138.1422
- [5] Chalfie, M., Tu, Y., Euskirchen, G., Ward, W. W., and Prasher, D. C. 1994. Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science* 263:802–5. doi: 10.1126/science.8303295
- [6] Betzig, E. 1995. Proposed method for molecular optical imaging. *Opt. Lett.* 20:237–9. doi: 10.1364/OL.20.000237
- [7] Patterson, G., and Lippincott-Schwartz, J. 2002. A photoactivatable GFP for selective photolabeling of proteins and cells. *Science* 297:1873–1877. doi: 10.1126/science.1074952
- [8] Shroff, H., White, H., and Betzig, E. 2013. Photoactivated localization microscopy (PALM) of adhesion complexes. *Curr. Protocol. Cell Biol.* 58:4–21. doi: 10.1002/0471143030.cb0421s58
- [9] Betzig, E., Patterson, G. H., Sougrat, R., Lindwasser, O. W., Olenych, S., Bonifacino, J. S., et al. 2006. Imaging intracellular

fluorescent proteins at nanometer resolution. *Science* 313:1642–5. doi: 10.1126/science.1127344

[10] Liu, Z., Lavis, L. D., and Betzig, E. 2015. Imaging live-cell dynamics and structure at the single-molecule level. *Mol. Cell.* 58:644–59. doi: 10.1016/j.molcel.2015.02.033

[11] Li, D., Shao, L., Chen, B. C., Zhang, X., Zhang, M., Moses, B., et al. 2015. Extended-resolution structured illumination imaging of endocytic and cytoskeletal dynamics. *Science* 349:aab3500. doi: 10.1126/science.aab3500

MATERIEL SUPPLÉMENTAIRE

Eric Betzig and Harald Hess (Janelia Farm/HHMI): Developing PALM Microscopy :

<https://www.youtube.com/watch?v=GcQ24khZzvU>

Prof. Betzig Nobel Lecture :

<https://www.youtube.com/watch?v=CYSVd2qTfAk&t=4096s>

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par *Frontiers for Young Minds* (doi : 10.3389/frym.2023.1074453 ; Betzig E (2023) Seeing Beyond the Limits With Super-Resolution Microscopy. *Front. Young Minds.* 11:1074453).

TRADUCTION : Jean-Marie Clément, Association Jeunes Francophones et la Science.

ÉDITION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science.

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOU MIS : le 19 octobre 2022 ; **ACCEPTÉ :** le 24 février 2023.

PUBLIÉ EN LIGNE le 19 septembre 2023.

ÉDITEUR : Idan Segev

MENTORS SCIENTIFIQUES : Bingyun Li , Helen Price

CITATION: Betzig E (2023) Seeing Beyond the Limits With Super-Resolution Microscopy. *Front. Young Minds.* 11:1074453. doi: 10.3389/frym.2023.1074453

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS

Copyright © Betzig 2023

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

AMY, 14 ANS

Bonjour, je m'appelle Amy, j'ai 14 ans et j'habite en Angleterre. J'étudie pour mon Certificat général de fin d'études secondaires, et bien que les trois sciences soient à mon programme, ma matière préférée est l'anglais. Pendant mes loisirs, je joue au netball pour un club local et j'aime passer du temps avec mes amis et ma famille.

STÉPHANIE, 13 ANS

Bonjour ! Je suis élève en septième année ! J'adore le dessin, le patinage artistique, la danse et le tennis ! J'aime regarder des films et lire des livres quand je m'ennuie. J'ai un frère, une maman et un papa serviables, et un chien, mon meilleur ami. Ma maison est entourée de nombreux arbres et de beaux oiseaux. Mes aliments préférés sont la crème glacée, le pain aux bananes et les pâtes. J'aime être moi-même !

EDWARD, 15 ANS

Je m'appelle Edward, j'ai 15 ans et je viens d'Angleterre. Pendant mon temps libre, j'aime coder, résoudre des énigmes (sudokus, Rubik's cubes, etc.) et jouer à des jeux vidéo. Je fais également de l'entraînement et du mentorat en trampoline et j'ai participé à quelques compétitions régionales. Mon émission de télévision préférée est « Sherlock » et ma série de livres préférée est « Harry Potter ».

AUTEUR

ÉRIC BETZIG

Eric Betzig est Professeur de physique et de biologie moléculaire et cellulaire à l'Université de Californie à Berkeley et chercheur principal à l'Institut médical Howard Hughes, Janelia Farm Research Campus, aux États-Unis. Il a étudié la physique à l'Institut de Technologie de Californie et a obtenu son doctorat en physique appliquée à l'Université Cornell, en se concentrant sur la microscopie en champ proche comme moyen de dépasser la limite de résolution d'Abbe en microscopie optique classique. Il a ensuite travaillé sur la microscopie en champ proche dans les laboratoires Bell pendant plusieurs années. Après avoir épuisé cette voie de recherche, et à la suite des

progrès dans le domaine des molécules fluorescentes, le Professeur Betzig et son ami Harald Hess ont commencé à développer une méthode d'imagerie optique à très haute résolution appelée microscopie de localisation photoactivée (PALM), pour laquelle il a remporté le prix Nobel de chimie en 2014. En 2005, il a rejoint l'Institut médical Howard Hughes, où il a continué à travailler sur la microscopie à fluorescence à très haute résolution. En 2017, il a rejoint la faculté de l'Université de Californie à Berkeley, où il travaille actuellement sur d'autres microscopes pour révéler le fonctionnement détaillé des cellules vivantes. *ebcal@berkeley.edu