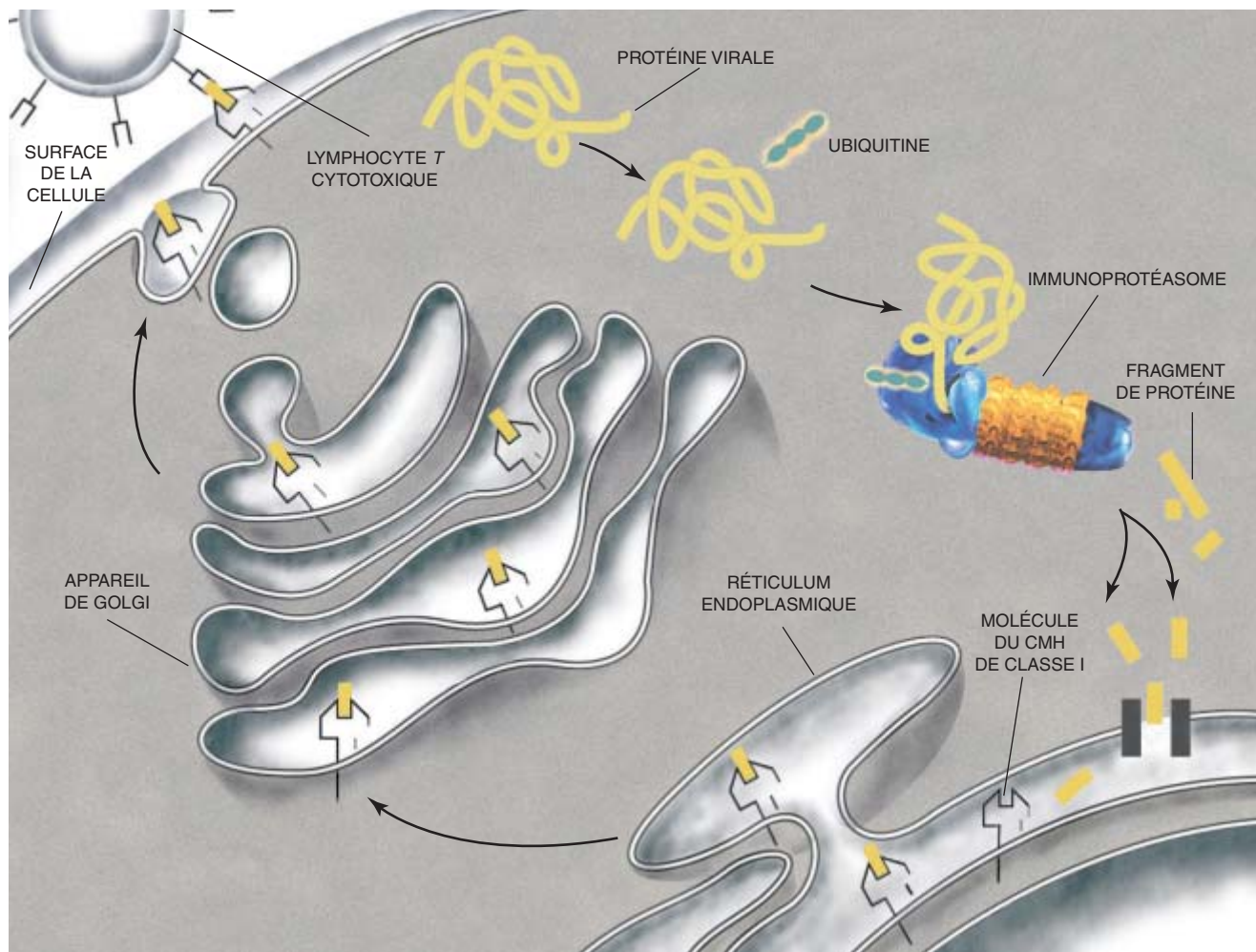




Cleo Villet

**3. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE** est aidé par des protéasomes spécialisés, les immunoprotéasomes, pour distinguer les cellules saines d'avec les cellules cancéreuses ou infectées par un virus. Ici, une protéine virale est marquée à l'ubiquitine pour être détruite par un immunoprotéasome. Les fragments de la protéine virale d'une dizaine d'acides aminés qui sont expulsés de l'immunoprotéasome pénètrent ensuite dans le réticulum endoplasmique, où ils

sont pris en charge par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. Ces molécules traversent l'appareil de Golgi et parviennent à la surface de la cellule, où elles ont entraîné des fragments de protéine virale. Des cellules immunitaires, les lymphocytes T cytotoxiques, reconnaissent comme étrangers les fragments de virus présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, et tuent la cellule infectée.

surface CD4, porte d'entrée du virus dans les cellules qu'il infecte, mais qui limite la production de nouvelles particules virales. La protéine CD4 est le site d'amarrage du VIH sur ses cibles, les lymphocytes T du système immunitaire. Le contact s'établit entre la protéine CD4 du lymphocyte et la protéine gp120 présente à la surface du virus. Toutefois, l'affinité entre ces protéines est telle que, lorsque le VIH produit des protéines pour former de nouvelles particules virales, les protéines CD4 adhèrent aux protéines gp120 nouvellement synthétisées et les empêchent de s'assembler aux autres protéines virales. Pour éviter cela, le VIH a sélectionné une protéine nommée Vpu, qui accélère l'élimination des protéines CD4 : elle se fixe à la fois à CD4 et à un complexe contenant une enzyme E3, de sorte que les protéines CD4 subissent

une ubiquitination et sont englouties par les protéasomes.

L'importance des protéines E3 dans l'apparition de certaines maladies se confirme tous les jours, et ces enzymes seront sans doute la cible de futurs médicaments. Chaque protéine E3 étant responsable de la destruction de quelques protéines seulement, des inhibiteurs de ces enzymes E3 devraient être très

spécifiques et, par conséquent, quasi dépourvus d'effets secondaires. Comme on a identifié plusieurs grandes familles d'enzymes E3, on devrait bientôt découvrir plusieurs familles de médicaments. À mesure que nous découvrons les secrets des protéasomes et des mécanismes de sélection par l'ubiquitine, nous mesurons combien la vie dépend de la mort des protéines.

Alfred GOLDBERG est professeur de biologie cellulaire à la Faculté de médecine de Harvard. Stephen ELLEDGE est professeur de biochimie à la Faculté de médecine Baylor, où Wade HARPER est professeur de physiologie et de biophysique.

Deanna KOEPP, Wade HARPER et Stephen ELLEDGE, *How the Cyclin Became*

*a Cyclin : Regulated Proteolysis in the Cell Cycle*, in *Cell*, vol. 97, n° 4, pp. 431-434, 14 mai 1999.

Stu BORMAN, *Intricacies of the Proteasome*, in *Chemical and Engineering News*, vol. 78, n° 2, pp. 43-47, 20 mars 2000.

Alfred GOLDBERG, *Probing the Proteasome Pathway*, in *Nature Biotechnology*, vol. 18, n° 5, pp. 494-496, 18 mai 2000.

# L'effet tunnel et les protéines

MARK JOHNSON • GORDON KEARLEY

*Une sonde à effet tunnel explore les interactions au sein des molécules biologiques. Elle devrait révéler les mécanismes de repliement des protéines, qui commandent l'activité de ces molécules.*

**U**n organisme humain est une énorme « machine » : des réactions biochimiques s'y déroulent en continu. Les protéines sont des acteurs essentiels de ces réactions et des mécanismes cellulaires. Ces longues chaînes constituées de milliers d'atomes présentent une étonnante propriété : pour être actives, elles doivent être repliées correctement sinon, leur fonction est perturbée. La forme d'une protéine est imposée par les interactions entre les atomes.

Dans une protéine, les liaisons interatomiques fortes assurent l'« ossature » de la molécule, mais les interactions faibles régissent leur conformation, leur dynamique et, par conséquent, leur activité biologique. Grâce à la croissance incessante de la puissance informatique, on obtient des simulations de telles molécules, mais, à cause de la taille des protéines, les interactions faibles sont difficiles à évaluer.

En outre, à température ambiante, l'agitation thermique est si élevée que la mesure des interactions faibles équivaut à la détermination des forces déployées par une fourmi qui se fraye un chemin parmi une horde d'éléphants. En raison de cette agitation thermique, les atomes oscillent autour de leur position d'équilibre, et cette énergie masque les interactions faibles que nous étudions. Pourtant, nous l'avons souligné, ces forces faibles imposent la forme et la dynamique des protéines. Dans ces conditions, quelle fiabilité pouvons-nous accorder aux simulations des protéines ? Pour le savoir, nous avons mis au point une méthode d'évaluation des interactions

faibles. Nous étudions des molécules simples (moins de 30 atomes) à basse température, plus précisément à 4,2 kelvins, la température de l'hélium liquide. À ces températures proches du zéro absolu, l'agitation thermique est presque inexistante. En figeant les éléphants dans leur position, ne paralyse-t-on pas également la fourmi ? Non, car, même au zéro absolu, les effets quantiques subsistent et nous nous servons de l'un d'eux, l'effet tunnel des protons – nos fourmis – pour déterminer les interactions faibles.

## Des milliards de formes pour une protéine

Les protéines sont composées d'une succession de plusieurs centaines d'acides aminés. Lors d'un repliement, certains de ces acides se rapprochent et créent des « sites actifs », constitués de groupes éloignés sur la molécule dépliée, mais proches dans la conformation biologiquement active. Ces sites actifs sont des lieux d'interaction avec d'autres molécules : ainsi, un antigène agit avec le site actif de son anticorps spécifique, à condition que ce dernier soit dans sa conformation active. Dans le cas contraire, l'interaction n'a pas lieu, l'anticorps ne neutralise pas son antigène, viral par exemple, et une maladie peut survenir. Chaque protéine, selon les séquences d'acides aminés qui la composent, prend une conformation unique et bien définie dans l'espace : les chaînes s'enroulent et forment des boucles, des hélices ou des feuillettes (voir la figure 1). Il existe 20 acides aminés différents, ce qui

confère aux protéines une extraordinaire variété de structures et de formes : le nombre de conformations possibles est gigantesque. Les protéines adoptent les conformations les plus stables, c'est-à-dire celles qui ont les énergies les plus faibles. Or, on ne sait pas calculer avec précision ces énergies, ni prévoir les conformations des protéines : on ignore le plus souvent pourquoi une protéine prend une forme plutôt qu'une autre, tant les interactions sont difficiles à évaluer (voir la figure 2).

Les liaisons intramoléculaires qui soudent les atomes les uns aux autres et assurent la cohésion de l'ossature de la protéine sont de trois types : la liaison covalente, la plus forte de toutes, provient de l'appariement d'électrons périphériques célibataires des atomes ; la liaison ionique, de nature électrostatique, s'établit entre deux atomes portant des charges opposées ; et la liaison hydrogène, de nature électrostatique, établit un pont entre un atome d'hydrogène et un atome électronégatif, d'oxygène ou d'azote par exemple (doté d'un doublet libre).

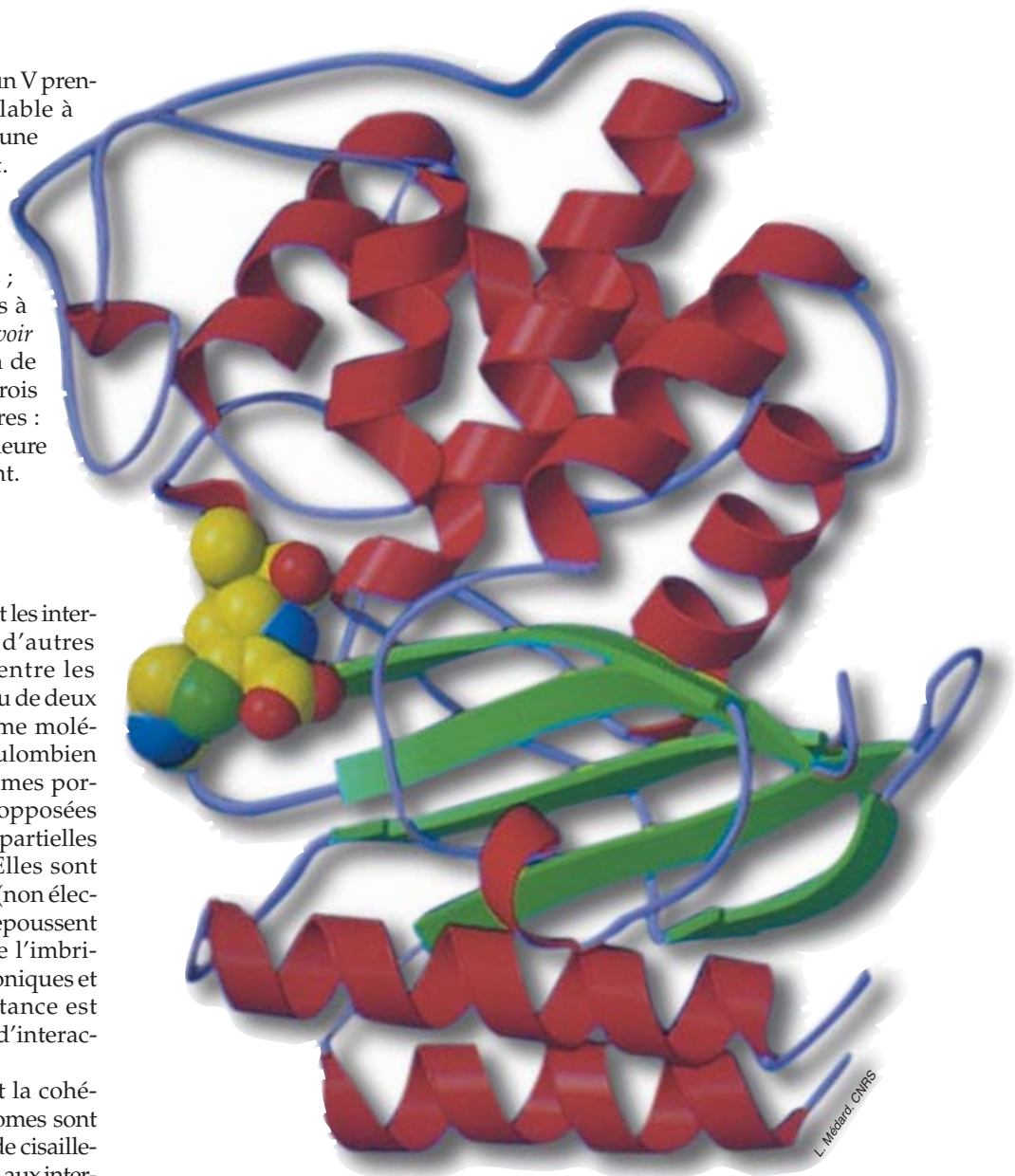
L'ossature d'une protéine n'est pas immobile, et les atomes bougent les uns par rapport aux autres. Leurs déplacements engendrent d'autres interactions intramoléculaires, plus faibles que les liaisons atomiques. Une liaison covalente, qui a une longueur moyenne stable, s'allonge ou se raccourcit en raison des fluctuations de l'ossature. Elle se comporte comme un ressort, et les atomes subissent une importante force de rappel, nommée interaction d'élongation. Deux liaisons

entre trois atomes dessinant un V prennent un mouvement semblable à celui de ciseaux, provoquant une interaction de cisaillement. Enfin, une liaison se tord en «vrille» quand les deux liaisons adjacentes se déplacent dans des directions opposées ; les atomes sont alors soumis à une interaction de torsion (voir la figure 2). Cette interaction de torsion est la plus faible des trois interactions intramoléculaires : elle est environ cinq fois inférieure à l'interaction de cisaillement.

## Interactions intermoléculaires

Outre les liaisons atomiques et les interactions intramoléculaires, d'autres interactions surviennent entre les atomes de deux molécules (ou de deux parties distantes d'une même molécule). Elles sont de type coulombien (ou électrostatique) : les atomes porteurs de charges partielles opposées s'attirent et ceux de charges partielles identiques se repoussent. Elles sont aussi de type Van der Waals (non électrostatiques) : les atomes se repoussent à courte distance à cause de l'imbrication de leurs nuages électroniques et ils s'attirent lorsque la distance est grande en raison des forces d'interaction des dipôles induits.

Les liaisons qui assurent la cohésion de la chaîne entre les atomes sont supérieures aux interactions de cisaillement, elles-mêmes supérieures aux interactions de torsion, coulombiennes et de Van der Waals, dont l'énergie est seulement de l'ordre de quelques dizaines de milliélectronvolts. Ces trois interactions faibles de type torsion, coulombien et Van der Waals sont pourtant responsables de la forme des protéines repliées. À titre d'exemple, le repliement d'une protéine dans son solvant s'accompagne du déplacement de centaines de liaisons hydrogène, de milliers de transferts de charges électrostatiques, mais il s'effectue à température ambiante, où l'énergie thermique disponible est faible. Ces modifications s'effectuent de façon concertée et «économique», et ne nécessitent qu'une énergie extrêmement faible. Au total, malgré ce déploiement, l'énergie du repliement ne dépasse pas quelques dizaines de milliélectronvolts (ce qui correspond à la température ambiante, car une énergie de 25,8 milliélectronvolts équivaut à 300 kelvins).



**1. LES PROTÉINES** prennent une forme en hélices (en rouge), en feuillets (en vert) ou en boucles (en bleu), en fonction de la succession des acides aminés qui les composent. Les protéines deviennent actives une fois repliées. Le repliement se produit à température ambiante, c'est-à-dire qu'il nécessite une énergie très faible. Des groupes d'atomes éloignés se rapprochent et créent ainsi des sites actifs.

Les différentes interactions de tous les atomes constituent ce que l'on nomme un «champ de forces». Les biologistes effectuent des simulations numériques des protéines à partir de ce champ de forces : soit ils modifient une structure initiale afin de minimiser l'énergie potentielle (et déterminer les positions atomiques correctes), soit ils calculent la dynamique de la structure à l'aide des équations de Newton (qui donnent l'accélération en fonction des forces appliquées).

La moindre erreur dans l'estimation des interactions faibles fausse les simulations. Par exemple, un repliement se différencie d'un autre par une énergie de l'ordre de un milliélectron-

volt par acide aminé. Quand les erreurs sur les interactions faibles sont trop grandes, l'erreur sur ces simulations atteint quelques dizaines d'électronvolts. Comme les prévisions météorologiques, les simulations sont plausibles, mais pas entièrement fiables. Comment améliorer l'évaluation des interactions faibles et par conséquent la fiabilité des simulations de la structure et de la dynamique des protéines?

Pour ce faire, nous avons mis au point une méthode fondée sur un effet quantique connu depuis la naissance de la physique quantique : l'effet tunnel. Cet effet décrit la probabilité qu'une particule franchisse une barrière d'énergie, bien que sa propre énergie soit inférieure

à celle de la barrière. Par exemple, dans les microscopes à effet tunnel, une pointe constituée de quelques atomes se déplace au-dessus de la surface d'un matériau conducteur. Lorsque la pointe est proche de la surface, mais qu'elle ne la touche pas, des électrons « sautent » du matériau vers la pointe, avec une probabilité qui dépend de la distance entre la pointe et la surface. Le signal est d'autant plus intense que la pointe est proche de la surface. Avec un tel microscope, on peut « voir » la rugosité du matériau.

L'effet tunnel utilisé ici ne concerne pas les électrons, mais les protons des groupes méthyle, composés d'un atome de carbone et de trois atomes d'hydrogène, ( $\text{CH}_3$ ), ou encore de groupes ammoniac ( $\text{NH}_3$ ). Les trois atomes d'hydrogène (protons) sont placés aux trois sommets d'un triangle, et, à cause de l'agitation thermique, ils changent de position : ils occupent à tour de rôle l'un des trois sommets. Tout se passe comme si le groupe tournait comme un tourniquet (voir la figure 3).

Pour passer d'une position à une autre, les protons doivent franchir une barrière d'énergie. Cette barrière

d'énergie rotationnelle dépend de l'environnement atomique du groupe méthyle. Plus les interactions sont fortes, plus cette barrière est élevée, et plus le tourniquet ralentit, un peu comme s'il y avait un frottement important. À température ambiante, les protons franchissent sans difficulté la barrière d'énergie.

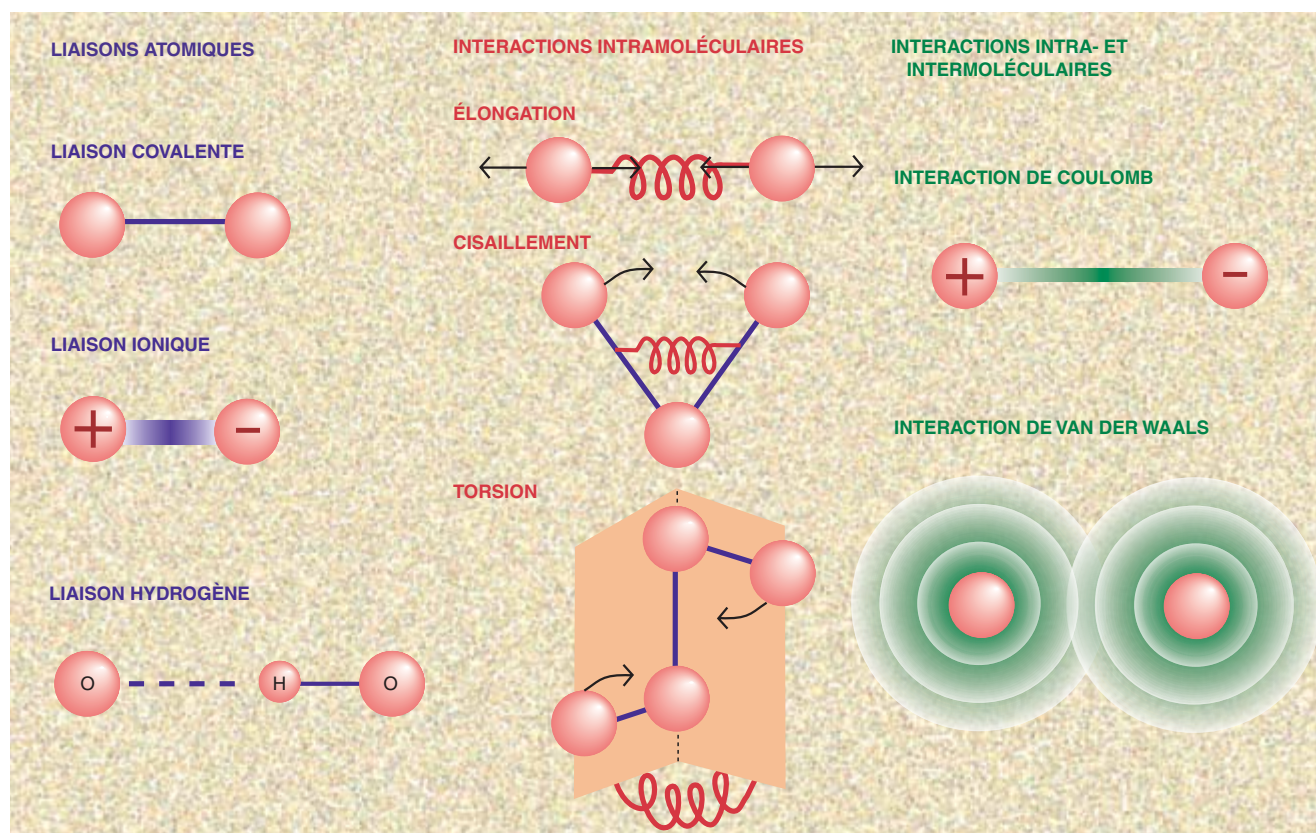
## Et pourtant, il tourne!

En revanche, quand la température décroît, la vitesse de rotation du groupe méthyle diminue. Au zéro absolu, tous les atomes sont figés. Pourtant, le groupe méthyle tourne toujours! Les protons traversent la barrière d'énergie par effet tunnel, au lieu de l'escalader.

Dans ce système quantique, les protons ne se comportent plus comme des particules classiques, mais comme des ondes : ils sont indiscernables. Au lieu d'occuper une position fixe, le proton « s'étale » – on dit qu'il est délocalisé. Il peut se trouver n'importe où, avec une probabilité de présence variable. La probabilité de présence dépend de

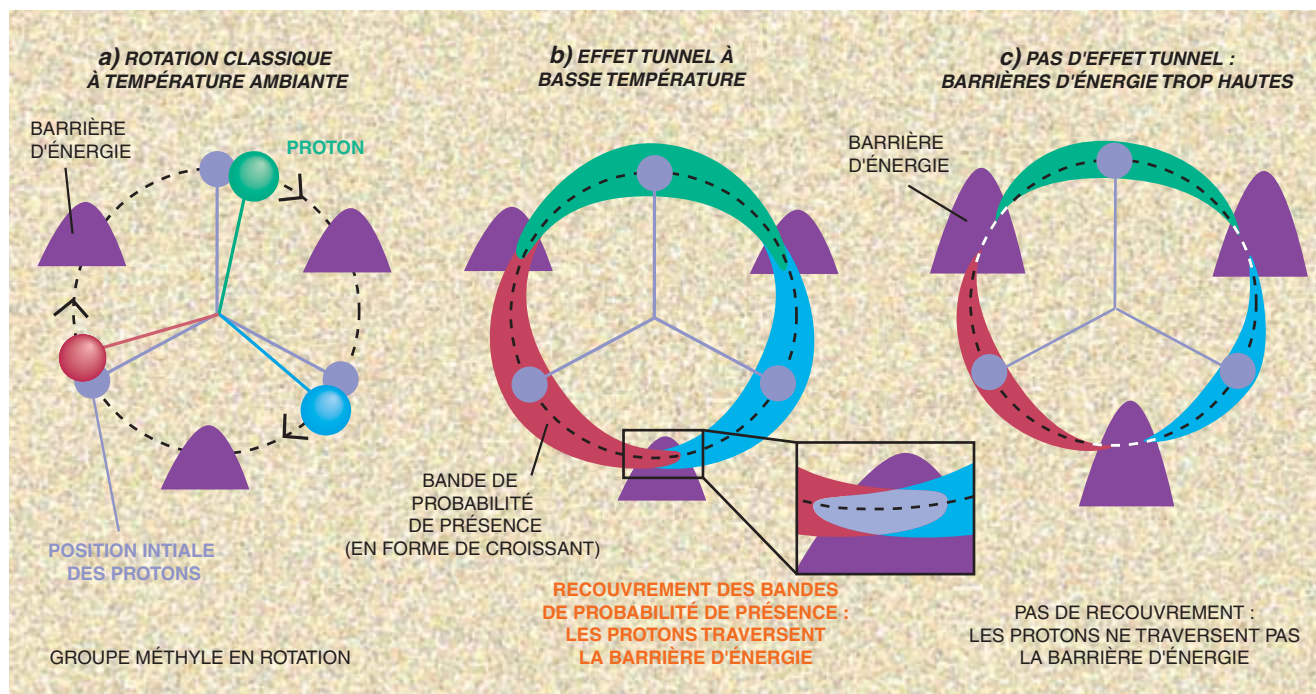
la hauteur des barrières : quand elle est faible, le proton peut se mouvoir facilement. Les bandes de probabilité de présence des protons, en forme de croissant, s'étendent, se recouvrent et forment un anneau presque continu. Dans ce cas, un proton peut passer d'un croissant de probabilité de présence à une autre par effet tunnel au point de recouvrement. Le tourniquet méthyle devient un rotateur quantique. En revanche, quand les barrières sont élevées, les bandes de densité ne se recouvrent guère, et l'effet tunnel disparaît.

Dans l'effet tunnel, le proton passe d'autant plus facilement d'une bande à une autre que le recouvrement est important. La vitesse de rotation du groupe méthyle, directement proportionnelle à la fréquence de l'effet tunnel, est alors élevée. La fréquence de l'effet tunnel diminue exponentiellement lorsque la hauteur de la barrière traversée augmente. Ainsi, les groupes méthyle omniprésents dans les molécules biologiques, constituent des sondes des interactions faibles : ces sondes reflètent la « rugosité » de leur environnement atomique. Elles



**2. LES LIAISONS ENTRE LES ATOMES** ont une énergie élevée et maintiennent l'ossature de la protéine. La protéine est soumise à des fluctuations et son ossature bouge, ce qui engendre des interactions supplémentaires entre les atomes de la molécule, dues à des mouvements d'élongation, de cisaillement et de torsion.

Enfin, d'autres interactions interviennent entre les atomes d'une molécule ou de molécules différentes (celles du solvant, par exemple) : ce sont des interactions de Coulomb et de Van der Waals. Les interactions faibles, de type torsion, Coulomb et Van der Waals, déterminent le repliement des protéines.



**3. L'EFFET TUNNEL** s'applique aux trois protons du groupe méthyle. À température ambiante (a), ils n'occupent pas une position fixe, mais changent de place, comme dans le jeu des chaises musicales. Ils escaladent les barrières d'énergie qui séparent les positions des protons grâce à l'agitation thermique. Tout se passe comme si le groupe méthyle tournait. Au zéro absolu en revanche (b), tous les atomes sont figés. Pourtant, le groupe méthyle tourne toujours. Les protons franchissent la barrière d'énergie par effet tunnel. Le groupe méthyle est un rotateur quantique. En effet, les protons occupent une bande de probabilité de présence en forme de croissant.

Si les barrières ne sont pas trop élevées, alors les croissants se recouvrent, et les protons passent d'une bande à une autre : c'est l'effet tunnel. Si les barrières sont élevées (c), alors les croissants ne se recouvrent pas, et l'effet tunnel disparaît. Les barrières d'énergie sont d'autant plus élevées que les interactions faibles entre les atomes autour du groupe méthyle sont importantes. C'est pourquoi l'effet tunnel est une sonde de l'environnement du groupe méthyle. Il reflète l'intensité des interactions faibles. Plus l'effet tunnel a une fréquence élevée (c'est-à-dire plus le rotateur quantique tourne vite), plus les interactions sont faibles.

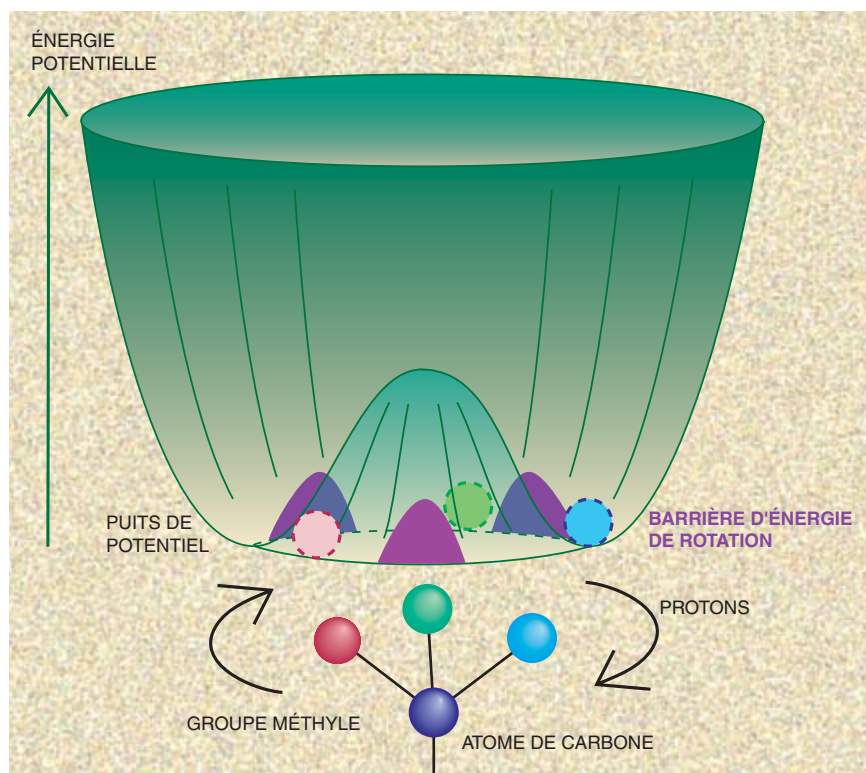
renseignent sur la hauteur de la barrière d'énergie rotationnelle, qui fournit des indications sur les interactions faibles subies par le groupe méthyle.

L'énergie de l'effet tunnel se détermine expérimentalement, par diffusion de neutrons (spectrométrie neutronique). Les neutrons ont une charge nulle et n'interagissent guère avec les électrons (comme le font les rayons X), mais avec les noyaux des atomes.

## Effet tunnel dans l'aspirine

Nous avons choisi des molécules simples, telle l'aspirine (21 atomes). Elle est à l'état cristallin à la température de l'hélium liquide. Les neutrons traversent l'échantillon de cristaux d'aspirine et ils échangent de l'énergie avec les atomes (la diffusion est inélastique). Une partie de l'énergie est captée par les protons du groupe méthyle : c'est l'énergie consommée par l'effet tunnel que subit le rotateur quantique.

Nous avons mesuré l'énergie de l'effet tunnel dans l'aspirine (elle vaut 1,22 milliélectronvolt), ainsi que dans l'acide acétique, le paracétamol, l'acétanilide, etc. Les énergies valent



**4. CARTE EN RELIEF :** l'énergie potentielle a une surface en relief, et les atomes occupent les positions où l'énergie est la plus faible (les vallées de la carte). Ici, la surface de l'énergie du groupe méthyle ressemble à un chapeau mexicain, avec trois barrières d'énergie au fond de la vallée de rotation des trois protons.

0,6 milliélectronvolt dans les molécules qui ont des barrières d'énergie rotationnelle faibles (inférieures à 10 milliélectronvolts). Pour les molécules dont les barrières sont plus élevées, de l'ordre de 70 milliélectronvolts (les interactions y sont plus fortes), la fréquence de l'effet tunnel est très faible, et son énergie ne vaut plus que 0,0003 milliélectronvolt.

## Carte en relief

Après avoir déterminé l'énergie de l'effet tunnel dans un cristal d'aspirine, nous l'évaluons à partir d'une simulation de l'aspirine. Imaginons ce modèle comme une carte en relief composée de vallées et de collines, qui représenterait l'énergie potentielle globale de la molécule (proportionnelle aux interactions entre les atomes). Les points situés le plus bas dans les vallées correspondent aux positions atomiques stables : l'état d'équilibre du cristal. La hauteur et la pente des collines correspondent à l'énergie thermique nécessaire aux atomes pour qu'ils escaladent les flancs, passent

éventuellement des cols et se retrouvent dans d'autres vallées.

Pour établir cette carte-modèle, nous déterminons d'abord les positions des atomes de l'aspirine, par diffraction de neutrons (cristallographie neutronique). Dans ce cas, la diffusion des neutrons est élastique, c'est-à-dire que les neutrons traversent la cible (l'échantillon cristallin) sans modification de leur longueur d'onde (sans échanger d'énergie avec les atomes).

Les rayons sont diffractés par les atomes selon la loi de Bragg, et l'on détermine ainsi les positions des atomes de l'aspirine (voir la figure 5). On les reporte sur la carte en relief en considérant que ces positions représentent le fond des vallées, que les atomes y sont immobiles et que l'énergie potentielle de la molécule est minimale pour ces positions.

Nous établissons ensuite les pentes et les hauteurs des collines (les barrières d'énergie) sur la carte de l'aspirine, à partir des interactions entre les atomes, décrites par le champ de forces. En pratique, nous considérons les interactions comme des ressorts plus ou moins rigides, décrits par un ou deux para-

mètres. Les charges, ou les charges partielles, attribuées aux atomes, sont aussi des paramètres ajustables.

Une fois toutes les interactions paramétrées, nous calculons l'énergie potentielle de l'aspirine. Puis nous tournons virtuellement le groupe méthyle d'une molécule d'aspirine simulée sur ordinateur dans son milieu cristallin, et l'on obtient l'énergie du cristal à mesure que la rotation s'effectue. La variation d'énergie est celle de la barrière d'énergie rotationnelle. Nous en déduisons la fréquence de l'effet tunnel. Cette fréquence de l'effet tunnel calculée est environ 10 fois inférieure à la fréquence de l'effet tunnel déterminée expérimentalement par la diffusion neutronique. En d'autres termes, le tourniquet simulé tourne plus lentement que le tourniquet réel. Ce désaccord dépend du champ de forces utilisé, mais il survient à chaque fois, pour la trentaine de molécules que nous avons étudiées.

Cette absence de cohérence entre l'observation et le calcul révèle des erreurs de paramétrage dans les interactions faibles simulées : la barrière d'énergie rotationnelle et, par conséquent, les interactions faibles dans notre modèle de l'aspirine ont été surestimées, ainsi que dans les modèles des autres molécules que nous avons étudiées.

## Qu'est-ce qui ne tourne pas rond?

Les mesures des positions atomiques et de l'effet tunnel sont très fiables, les erreurs proviennent donc du calcul de l'énergie potentielle du rotateur quantique et de l'évaluation des interactions faibles dans le modèle. Le mouvement de rotation des protons du groupe méthyle est influencé par les trois interactions faibles de type torsion, Van der Waals et Coulomb. La méthode du champ de forces introduit des erreurs dans le calcul de ces trois contributions : l'interaction de torsion est représentée par une seule constante de force, tandis qu'elle devrait l'être par plusieurs paramètres.

L'interaction de Van der Waals décrit de façon trop schématique les forces de répulsion ou d'attraction entre les atomes, sans tenir compte de l'imbrication des nuages d'électrons entre les différents atomes. Enfin, les réactions de Coulomb caractérisent les forces électrostatiques, lesquelles dépendent des charges attribuées aux atomes, qui ne sont pas

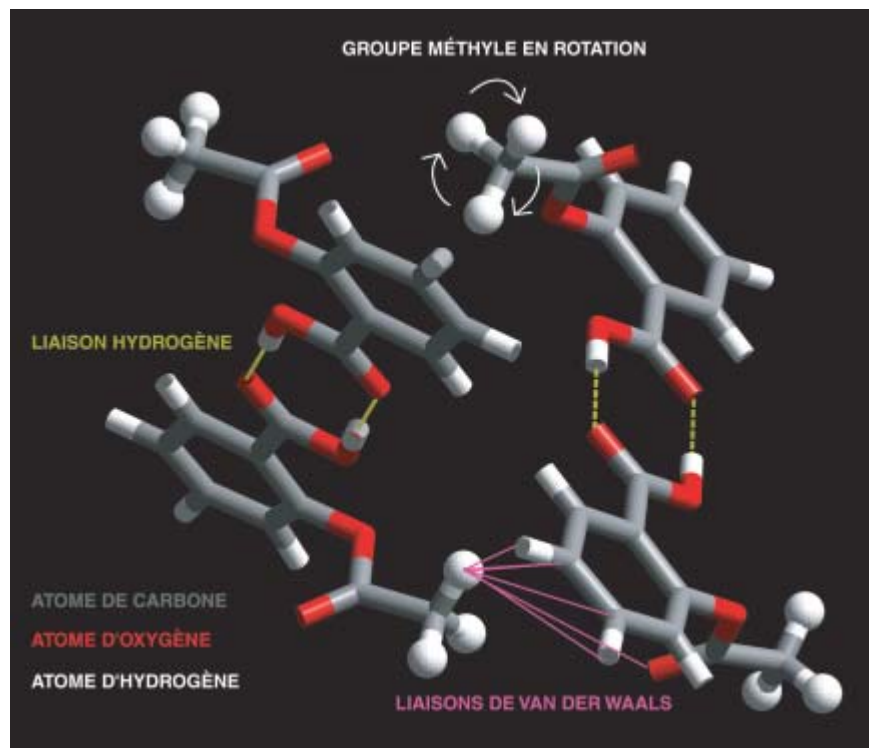


Image générée avec Cerius2 molecular modeling system

**5. L'ASPIRINE** est cristallisée à la température de l'hélium liquide, et le motif de répétition (la maille) du cristal contient quatre molécules. La position des atomes a été déterminée par diffraction de neutrons. Sur ce modèle, on a représenté quelques-unes des interactions entre les atomes prises en compte dans la simulation : quatre liaisons hydrogène intermoléculaires (en jaune) et des interactions de Van der Waals (en rose). L'énergie du cristal est calculée, puis un des groupes méthyle est mis virtuellement en rotation ; on calcule la nouvelle énergie du cristal, notamment l'énergie de l'effet tunnel. En comparant l'énergie de l'effet tunnel calculée et celle que l'on a déterminée expérimentalement, on vérifie que les valeurs de l'énergie des interactions faibles sont correctes.

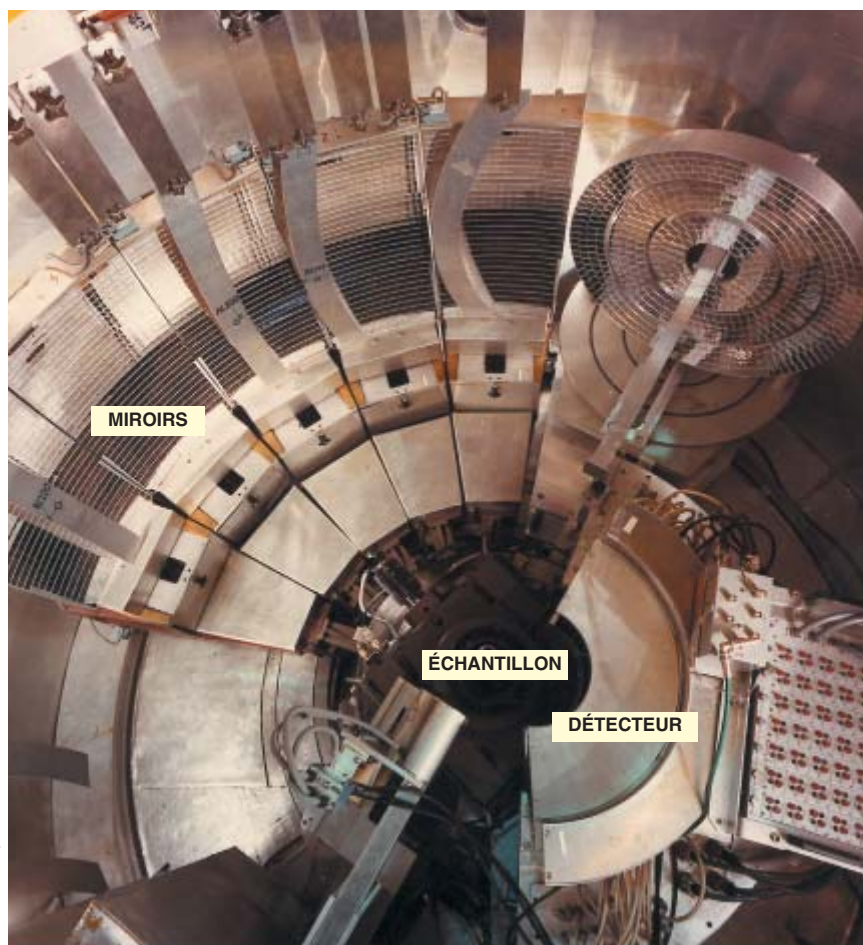
connues avec exactitude. De surcroît, les forces de Coulomb agissent à longue distance (plus de un nanomètre), donc les erreurs sur l'évaluation des charges s'accumulent. La méthode de calcul par un champ de forces dépend de trop de paramètres approximatifs, et les sondes à effet tunnel en ont révélé les limites.

## Accord avec l'expérience

Nous avons cherché une autre méthode pour évaluer les interactions entre les atomes de l'aspirine, et pour établir une carte énergétique plus correcte. Au lieu de considérer les interactions intramoléculaires comme des ressorts plus ou moins rigides, nous avons tenu compte des nuages d'électrons entre les atomes, et nous avons fondé une partie de nos calculs sur les équations de la mécanique quantique. Nous avons ainsi dessiné les nouvelles vallées et les nouvelles collines sur la carte en relief. Après avoir fait tourner virtuellement le groupe méthyle dans ce nouveau paysage, nous avons comparé la valeur de l'effet tunnel calculée avec celle mesurée, pour l'ensemble des molécules étudiées. La concordance entre les résultats de l'expérience et ceux du calcul était ainsi améliorée.

Enfin, nous avons utilisé une dernière méthode, dite de la fonctionnelle de densité, élaborée dans les années 1960 par Walter Kohn et John Pople, qui ont reçu le prix Nobel de chimie en 1998, pour dresser la carte du relief énergétique de l'aspirine, ainsi que de 15 autres cristaux. Pour ce faire, on subdivise le cristal en petits volumes nommés mailles et l'on calcule la densité électronique par maille, et non par molécule. L'écart entre l'énergie de l'effet tunnel ainsi calculée et l'énergie déterminée expérimentalement est inférieur à cinq pour cent pour l'aspirine, ainsi que pour les 15 autres molécules que nous avons étudiées avec cette méthode et qui ont un groupe méthyle.

Grâce à l'effet tunnel des protons dans les groupes méthyle, nous avons validé les expressions des interactions faibles. Nous disposons ainsi de descriptions précises de ces interactions dans 15 molécules organiques simples, qu'un champ de forces bien affiné pourrait reproduire. Ces descriptions des interactions constituent des références fiables pour l'étude des protéines. Les



**6. LA MESURE DE L'EFFET TUNNEL est fondée sur la diffusion des neutrons (ici, un spectromètre de rétrodiffusion à l'Institut Laue Langevin). L'échantillon, placé au centre de l'enceinte d'environ trois mètres de diamètre, est entouré de miroirs où se réfléchissent les neutrons avant d'être captés par le détecteur.**

biologistes vont bientôt les extrapoler à des molécules plus complexes et valider ou améliorer le champ de forces utilisé dans leurs simulations. Ces expressions des interactions faibles sont en effet indispensables aux simulations des protéines, car les méthodes calculatoires qui déterminent explicitement la distribution électronique sont

trop lentes pour être appliquées à la simulation des grandes biomolécules, et les biologistes doivent donc – à ce jour – se contenter de la méthode classique du champ de forces. La simulation des structures des protéines et de leur dynamique pourrait ainsi gagner en précision, améliorant la compréhension du repliement des protéines.

Mark JOHNSON dirige le service de calcul scientifique de l'Institut Laue Langevin, à Grenoble. Gordon KEARLEY, professeur de physique des neutrons, est responsable des instruments à la source IRI (Interfaculty Reactor Institute) de Delft ; il a travaillé 20 ans à l'Institut Laue Langevin.

M. JOHNSON, M. PRAGER, H. GRIMM, M. NEUMANN, G. KEARLEY et C. WILSON, *Methyl group dynamics in paracetamol and acetanilide : probing the static properties of intermolecular hydrogen bonds formed by peptide groups*, in *Chem. Phys.*, 244, pp. 49-66, 1999.

M. JOHNSON, M. NEUMANN, B. NICOLAI, P. SMITH et G. KEARLEY, *The origin and temperature dependence of the single particle, methyl group rotational potential in acetic acid* in *Chem. Phys.*, 215, 343, 1997.

M. NEUMANN et M. JOHNSON, *Methyl group tunnelling-A quantitative probe of atom-atom potentials* in *J. Chem. Phys.*, 107, 1725, 1997.

M. JOHNSON et G. KEARLEY, *Quantitative atom-atom potentials from rotational tunnelling ; their extraction and their use*, in *Annual Review of Physical Chemistry*, 51, pp. 297-321, 2000.

