

Les modélisations par ordinateur montrent l'influence de l'eau sur la structure et la dynamique des molécules biologiques.

MARK GERSTEIN • MICHAEL LEVITT

Au cours de l'été 1986, l'un de nous (M. Levitt) a dépensé plus de deux millions de francs pour une minuscule goutte d'eau. Il avait à peine de quoi mouiller une tête d'épingle, et l'eau n'était même pas réelle : à l'aide d'un puissant ordinateur, il calcula pendant deux semaines comment des molécules d'eau interagissent avec une protéine, modifiant sa structure et son mouvement.

La protéine étudiée était l'inhibiteur de la trypsine pancréatique bovine. Elle intéresse beaucoup les biologistes, car elle est petite, donc plus facile à étudier que la plupart des autres protéines. En 1977, Martin Karplus et ses collègues de l'Université Harvard avaient modélisé cette protéine, mais seulement dans le vide, sans interaction avec d'autres molécules. Personne ne savait comment l'inhibiteur de la trypsine pancréatique bovine se comporte quand la protéine est entourée de milliers de molécules d'eau, dans les cellules vivantes.

M. Levitt et sa collègue Ruth Sharon ont finalement découvert que le modèle dans le vide était inapproprié. Après eux, plusieurs équipes ont étudié la structure d'autres molécules biologiques dans leur milieu aqueux naturel.

Aujourd'hui, les ordinateurs de bureau mettent moins de deux heures pour modéliser des protéines telles que l'inhibiteur de la trypsine pancréatique bovine et ses molécules d'eau associées (l'expérience coûte alors moins de dix francs). Les biologistes ont simulé les structures dans l'eau de plus de 50 protéines et acides nucléiques tels que l'ADN.

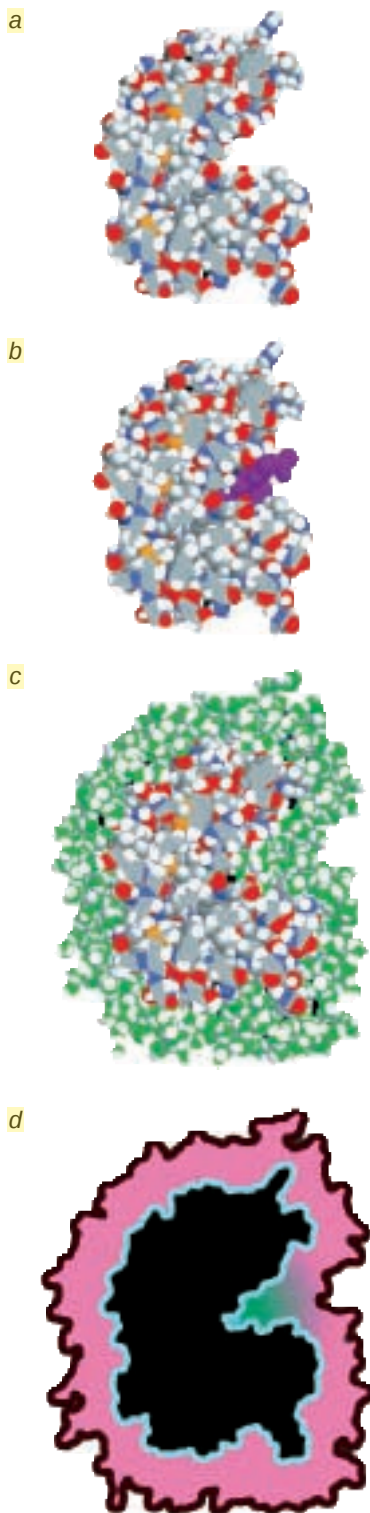
Pourquoi la compréhension des effets de l'eau sur la forme des molécules biologiques est-elle si importante ? D'une part, les mécanismes moléculaires essentiels à la vie dépendent de la structure moléculaire et de ses interactions avec son milieu. D'autre part, la compréhension de la structure des molécules biologiques en milieu aqueux aidera les pharmaciens à concevoir de nouveaux médicaments capables de bloquer ou de faciliter diverses réactions biochimiques.

L'eau virtuelle

Une molécule d'eau (H_2O) est composée de deux atomes d'hydrogène et d'un atome d'oxygène. Chaque atome d'hydrogène apporte un électron sur une couche externe qui en contient jusqu'à deux, et l'atome d'oxygène apporte huit électrons, dont six électrons sur sa couche externe, qui en comporte huit au maximum. Les atomes se lient en mettant en commun leurs électrons, ce qui complète leur couche externe : l'atome d'oxygène met en commun deux électrons, chacun avec un atome d'hydrogène, de sorte que l'atome d'oxygène a alors huit électrons sur sa couche externe et que chaque atome d'hydrogène a alors deux électrons sur sa couche externe. Les quatre électrons restants de l'atome d'oxygène se regroupent par paires. Au total, la molécule d'eau a une forme de tétraèdre dont l'atome d'oxygène occupe le centre. Les deux atomes d'hydrogène et les deux paires d'électrons s'orientent chacun vers un des quatre sommets (voir la figure 3). Comme les électrons des atomes d'hydrogène sont plus souvent autour de l'atome d'oxygène qu'autour de leurs propres noyaux chargés, la molécule est polaire : elle a deux «nuages» de faible charge négative autour de l'atome d'oxygène, et ses deux atomes d'hydrogène restent avec de faibles charges positives. Au total, toutefois, ces deux types de charges s'équilibrent, et les molécules d'eau sont électriquement neutres.

Les chimistes représentent souvent les molécules d'eau sous forme d'un V (voir la figure 4). Chaque côté du V correspond à une liaison oxygène-hydrogène d'environ un dix-millionième de millimètre de longueur. L'angle formé par les deux cotés du V est proche de 105 degrés.

La polarité de l'eau favorise certaines interactions entre les molécules d'eau : chaque atome d'hydrogène, chargé positivement, d'une molécule d'eau est attiré par un atome d'oxygène, chargé négativement, d'une autre molécule. Ces interactions sont des liaisons



2. LE LYSOZYME est une enzyme qui tue les bactéries en décomposant les molécules de sucre de leur paroi. Son site actif se situe dans le sillon principal de la protéine (a). La forme du sillon s'adapte aux molécules (sphères violettes) qu'elle clive (b). La modélisation (c) de l'interaction de l'eau (sphères blanches et vertes) et du sillon permet aux chercheurs d'établir une carte du site actif (d). La zone verte indique les molécules d'eau facilement déplacées. De telles cartes sont fondamentales dans la conception de nouveaux médicaments inhibiteurs ou activateurs d'une enzyme.

hydrogène. Chaque molécule d'eau liquide forme quatre liaisons hydrogène. Cependant, le nombre de liaisons hydrogène autour d'une molécule d'eau liquide semble pouvoir varier entre trois et six, avec une moyenne de 4,5. Cette variabilité s'explique par la structure aléatoire et fluctuante de l'eau liquide, à la différence de la glace où les molécules d'eau se disposent selon un arrangement tétraédrique régulier. Le maintien d'une structure tétraédrique impose aux molécules d'eau une conformation plus lâche que celle de la plupart des autres liquides, tels les huiles ou l'azote liquide.

Pour simuler un volume d'eau, on doit représenter deux types de forces : intramoléculaires et intermoléculaires. On modélise les interactions des atomes, dans une molécule d'eau, par des forces à court rayon d'action, semblables à des ressorts : ces forces correspondent aux liaisons chimiques entre chaque atome d'hydrogène et l'atome d'oxygène de la molécule. Les forces intramoléculaires imposent des valeurs précises aux longueurs des liaisons entre l'oxygène et les atomes d'hydrogène, et à l'angle formé par ces liaisons. D'autre part, on modélise les interactions de plusieurs molécules d'eau par des forces électriques à plus longue portée.

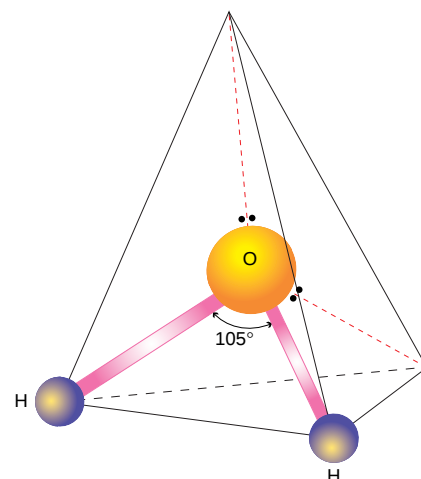
Les forces intermoléculaires ont un comportement différent : leur intensité diminue lorsque la distance augmente. Elles résultent de l'attraction des charges opposées et de la répulsion de charges identiques. Ces interactions engendrent les liaisons hydrogène, ainsi que des forces attractives plus faibles, nommées forces de Van der Waals.

Biologie simulée

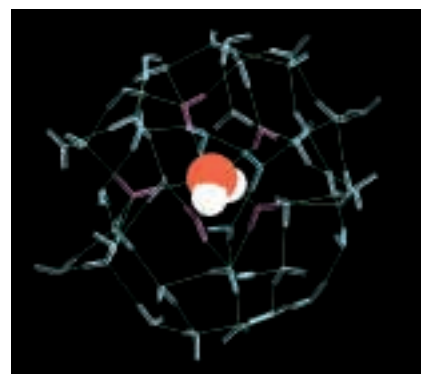
À la fin des années 1960, aux Laboratoires *Bell*, Aneesur Rahman et Frank Stillinger ont été les premiers à modéliser des molécules d'eau par ordinateur. Ils ont simulé le mouvement de 216 molécules d'eau dans une boîte rectangulaire pendant cinq milliardièmes de milliseconde (216 molécules s'agencent en un parallélépipède de six molécules de hauteur, de six molécules de largeur et de six molécules de profondeur). La simulation a reproduit quantitativement la plupart des propriétés de l'eau, telles que sa structure moyenne, sa vitesse de diffusion et sa température d'évaporation.

L'eau est importante dans les organismes vivants, parce qu'elle forme des

liaisons hydrogène avec d'autres molécules d'eau, et aussi parce qu'elle interagit avec divers types de molécules biologiques. Parce qu'elle est polaire, l'eau se lie à d'autres molécules polaires ou chargées, tels les acides, les sels, les sucres, et diverses régions des protéines et de l'ADN. Grâce à ces interactions, l'eau dissout les molécules polaires, ainsi qualifiées d'hydrophiles, ce qui signifie étymologiquement «qui aiment



3. LA MOLÉCULE D'EAU s'inscrit dans un tétraèdre dont le centre est occupé par l'atome d'oxygène (sphère orange). Deux des six électrons de la couche externe de l'oxygène sont mis en commun dans deux liaisons «covalentes» (barres roses) avec ceux des deux atomes d'hydrogène (sphères violettes). Ainsi les atomes ont leurs couches externes complètes. Les deux paires d'électrons restantes (points noirs) autour du noyau d'oxygène sont orientées vers les deux sommets.



4. LES LIAISONS HYDROGÈNE confèrent à l'eau ses propriétés particulières. Dans ce modèle d'eau liquide, la molécule centrale (sphères rouge et blanches) a formé des liaisons hydrogène (lignes vertes) avec cinq autres molécules d'eau (représentées par des V roses). Les atomes d'hydrogène de cette molécule (blancs) se lient à des atomes d'oxygène de deux autres molécules d'eau, et son atome d'oxygène (rouge) est lié à un atome d'hydrogène de trois autres molécules d'eau. Chaque molécule d'eau liquide crée en moyenne 4,5 liaisons hydrogène.