

notablement. Le temps utilisé est très court, de l'ordre d'une femtoseconde (un millionième de milliardième de seconde), pendant lequel une molécule d'eau ne bouge que de 1/500 de son diamètre.

Une longue simulation de tous les atomes d'une molécule biologique, avec son eau ordonnée, requiert de nombreux calculs à chaque laps de temps et produit une quantité de données considérable. Par exemple, pour simuler le mouvement d'une petite protéine dans l'eau, on doit calculer un demi-million de séries de coordonnées cartésiennes par nanoseconde (un milliardième de seconde); chacune décrit la position d'environ 10 000 atomes. La visualisation détaillée d'une telle simulation permet de voir chaque molécule tourner, se déplacer et vibrer pendant des millions d'images.

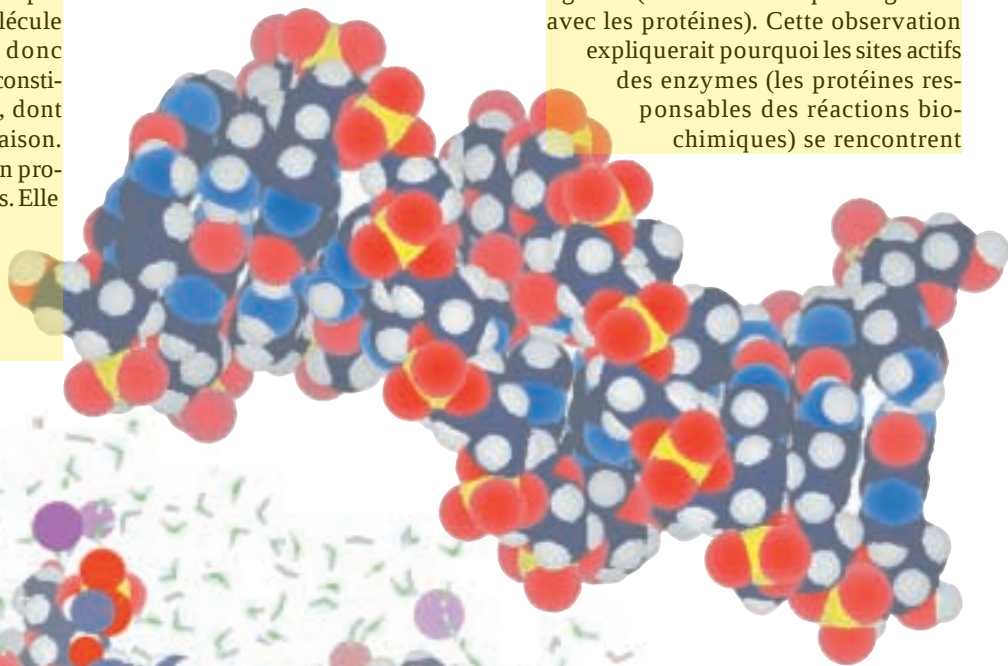
Comment l'eau détermine-t-elle la dynamique moléculaire? Pour répondre à cette question, examinons deux petites molécules organiques, l'isobutène et l'urée, qui ont des formes similaires, mais des propriétés chimiques différentes. L'isobutène, un combustible produit par raffinage du pétrole, est une molécule en forme de Y, non polaire (et donc hydrophobe), dont le squelette est constitué de quatre atomes de carbone, dont deux sont liés par une double liaison. L'urée, excrétée dans l'urine, est un produit du métabolisme des protéines. Elle a aussi une forme en Y, avec un groupe carbonyle (C=O) lié à deux groupes amine (NH₂). L'urée est une molécule polaire, c'est-à-dire hydrophile.

Les simulations de la dynamique moléculaire de l'isobutène et de l'urée montrent que l'eau se comporte de manière différente autour des deux molécules (voir la figure 5). Les molécules d'eau forment des liaisons hydrogène avec l'atome d'oxygène et les atomes d'hydrogène de l'urée. En revanche, les molécules d'eau autour de l'isobutène, hydrophobe, ne créent des liaisons hydrogène qu'entre elles. Elles forment ainsi une cage d'eau, qui entoure la molécule. Ce type d'études éclaire le comportement de l'eau autour des molécules biologiques plus complexes, telles que les protéines et les acides nucléiques. Par exemple, l'eau est indispensable au maintien de la structure de l'ADN. Les premières tentatives de modélisation de la dynamique moléculaire de l'ADN dans le vide ont échoué, car les forces répulsives entre les groupes phosphate, chargés négativement, qui constituent, avec des molécules de sucre, le squelette de la double hélice d'ADN, disloquent la molécule après seulement 50 picosecondes (un milliardième de milliseconde).

À la fin des années 1980, à Londres, M. Levitt et Miriam Hirshberg ont obtenu une modélisation de l'ADN de 500 picosecondes en «ajoutant» des molécules d'eau qui ont stabilisé la structure de la double hélice grâce à la formation de liaisons hydrogène avec les groupes phosphate (voir la figure 6). Les simulations ultérieures d'ADN en milieu aqueux ont montré que les molécules d'eau interagissent avec la plupart des parties de la double hélice d'ADN, y compris avec les paires de bases qui constituent le code génétique.

En revanche, l'eau ne pénètre pas jusqu'au cœur hydrophobe des protéines. Par conséquent, les simulations des protéines avec l'eau n'ont concerné que la surface de la protéine, qui est plus exposée que l'intérieur.

L'interaction des molécules d'eau et de la surface des protéines dépend de leur géométrie particulière et, notamment, des profonds sillons de la surface des protéines. Les molécules d'eau liées par les liaisons hydrogène se lient mal à ces sillons, de sorte qu'elles sont facilement remplacées par des ligands (les molécules qui réagissent avec les protéines). Cette observation expliquerait pourquoi les sites actifs des enzymes (les protéines responsables des réactions biochimiques) se rencontrent



6. LA DOUBLE HÉLICE DE L'ADN (en haut) est composée de deux montants torsadés autour des paires de bases (sphères grises, bleues, rouges et blanches); chaque montant est une alternance de sucres et de groupes phosphate (sphères rouges et jaunes). Une image extraite d'une simulation de l'ADN en milieu aqueux (en bas) montre que les molécules d'eau (V verts) s'immiscent jusqu'au centre de la double hélice de l'ADN et la stabilisent. Les sphères violettes représentent des ions sodium en solution.



7. LES HÉLICES ALPHA sont des motifs fréquents dans les protéines. Elles se déroulent plus facilement dans l'eau, car les molécules d'eau remplacent les liaisons hydrogène (lignes vertes) qui maintiennent normalement l'hélice. Une molécule d'eau (verte) relie ici un atome d'oxygène (rouge) à un groupe azote-hydrogène (bleu), qui habituellement forment à eux seuls une liaison hydrogène dans l'hélice repliée.

souvent dans des sillons (voir la figure 2). D'autre part, comme la disposition des molécules d'eau dans un site actif vide reproduit souvent la géométrie et la structure du substrat de l'enzyme, on utilise parfois les simulations pour concevoir des médicaments.

Biologie réelle

Faute de techniques expérimentales adaptées et précises, on apprécie mal la fidélité des simulations de molécules biologiques en milieu aqueux : on compare des résultats expérimentaux aux seules valeurs moyennes et globales obtenues par simulations.

La diffraction des neutrons et la diffraction des rayons X sont parmi les techniques le plus souvent utilisées pour la vérification des structures obtenues par simulation des molécules biologiques en milieu aqueux. Dans une expérience de diffraction des neutrons, un faisceau de neutrons est dirigé sur un petit échantillon cristallisé ; on enregistre la manière dont les neutrons sont dispersés par les molécules de l'échantillon. Chaque espace entre les molécules agit comme une petite fente qui produit un motif de diffraction caractéristique. L'analyse de ces motifs détermine l'espace-ment des molécules. Les résultats obtenus par la diffraction des neutrons sont proches des résultats moyens des simulations par ordinateur ; les distances coïncident.

On compare également la dynamique et le comportement prévus par les simulations moléculaires aux propriétés observées en laboratoire. Par exemple, la plupart des protéines contiennent au moins une «hélice alpha», une structure due à l'enroulement de la chaîne d'acides aminés en

raison de liaisons hydrogène entre des atomes de cette même chaîne. Grâce à des expériences, nous savons aujourd'hui que le chauffage des protéines déroule ces hélices alpha. Cependant, lors des premières tentatives de simulation du comportement d'une seule hélice alpha dans le vide à des températures élevées, l'hélice demeurerait intacte. En «ajoutant» de l'eau à la simulation, M. Levitt et Valerie Daggett, de l'Université de Washington, ont réussi à modéliser le comportement réel de l'hélice alpha (voir la figure 7).

Ces simulations par ordinateur fournissent de plus en plus d'informations sur la forme de diverses molécules biologiques et sur leur fonctionnement dans les organismes vivants. Cependant, les capacités de l'informatique et le coût d'utilisation des superordinateurs limitent en permanence les simulations de molécules biologiques en milieu aqueux. Quand les chimistes et les biologistes publient des modèles de molécules biologiques dans des revues, ils dessinent en général leurs modèles avec des couleurs vives sur un fond noir. Nous savons aujourd'hui que ce fond est aussi important que les molécules elles-mêmes et qu'il devrait avoir la couleur de l'eau.

Mark GERSTEIN est professeur adjoint à l'Université Yale. Michael LEVITT est professeur à l'Université de Stanford.

Michael LEVITT et Britt H. PARK, *Water: New You See It, New You Don't*, in *Structure*, vol. 1, n° 4, pp. 223-226, 15 décembre 1993.

Mark GERSTEIN et Cyrus CHOTHIA, *Packing at the Protein-Water Interface*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 93, n° 19, pp. 10167-10172, 17 septembre 1996.

L'UNIVERS DES SCIENCES

L'UNIVERS DES SCIENCES

LES ÉTOILES

Vie et mort des soleils lointains

JAMES KALER



LES ÉTOILES

Ce livre expose l'origine et la nature de nos connaissances sur les étoiles, avant de les décrire dans leur dynamique et leur devenir. Les objets célestes les plus insolites, géantes rouges, supernovae, pulsars et trous noirs, s'insèrent alors naturellement dans le récit de l'évolution stellaire.

272 pages - 220 F
code 1892

POUR LA
SCIENCE
DIFFUSION BELIN

Bon de commande en p.98