

ment, alors qu'avec des huiles aux chaînes longues (comme le dodécane $C_{12}H_{26}$), elle est très lente. Pourquoi ces différences ? Parce que les chaînes courtes, contrairement aux chaînes longues, sont très semblables aux chaînes hydrophobes des molécules tensioactives. Elles sont en conséquence de très bon solvants pour les chaînes hydrophobes du tensioactif.

Ce mécanisme d'émulsification spontanée fait intervenir l'architecture moléculaire des tensioactifs : les vésicules sont

composées de molécules ayant deux chaînes hydrophobes, mais nous étudions aujourd'hui des solutions avec des molécules tensioactives à une seule chaîne hydrophobe.

Dans l'industrie apparaissent des «concentrés auto-émulsionnables» où le mélange est inutile. La compréhension des mécanismes d'émulsification spontanée aidera-t-elle à les améliorer

Noushine SHAHIDZADEH,
Laboratoire de physique statistique,
École normale supérieure, Paris.

Les voies de l'hydrogène

Elles ne sont plus impénétrables : dans les molécules qui assurent ses transformations chimiques, l'hydrogène emprunte un réseau de canaux.

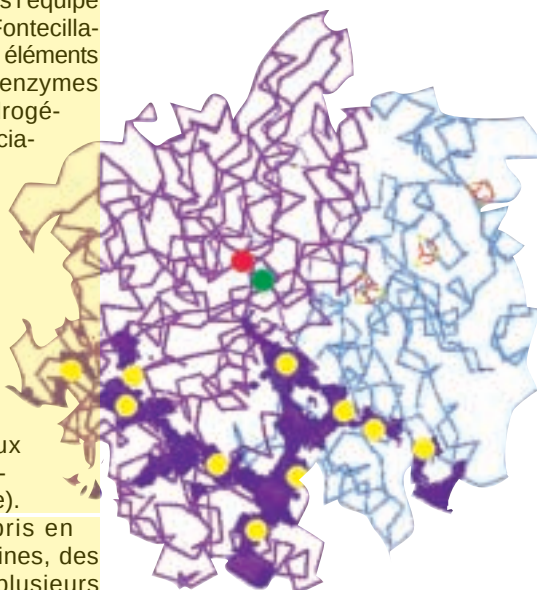
Dans les organismes vivants, les mécanismes de transport restent encore partiellement mystérieux : comment les molécules passent-elles d'une cellule à l'autre ou, au sein d'une même cellule, d'un compartiment à l'autre, du milieu cellulaire à l'intérieur du noyau ? Comment un gaz parvient-il à diffuser de la surface d'une protéine jusqu'à son cœur, où siègent des réactions chimiques ? Dans l'équipe CEA-CNRS UPR 9015 de Juan Fontecilla-Camps, nous avons obtenu des éléments de réponse en étudiant des enzymes bactériennes, nommées hydrogénases, qui catalysent la dissociation de la molécule gazeuse d'hydrogène en deux protons et deux électrons, ou bien, au contraire, la production d'hydrogène à partir de protons et d'électrons : le gaz ne diffuse pas au hasard dans la molécule, mais suit des chemins bien précis (chez certaines bactéries qui vivent dans des milieux dépourvus d'oxygène, l'hydrogène est une source d'énergie).

Les gaz sont souvent pris en charge par des metalloprotéines, des protéines contenant un ou plusieurs atomes métalliques. Certaines catalysent des réactions où interviennent ces gaz, par exemple, la réduction de l'oxygène en eau ou de l'azote de l'air en ammoniac. Dans tous les cas, les réactions ont lieu dans une région particulière de l'enzyme, son site actif : c'est là que le gaz se fixe pendant le transport ou qu'il est transformé. Pour

étudier la façon dont les gaz diffusent dans les protéines, nous avons analysé des cristaux d'une hydrogénase, au moyen du faisceau de rayons X du synchrotron de Grenoble.

Jusqu'à présent, on admettait que, dans les protéines, les atomes bougent suffisamment autour de leur position d'équilibre pour que les gaz puissent se faufiler jusqu'au site actif ou s'en échapper, surtout dans le cas de l'hydrogène, de très petite taille. Or, l'analyse détaillée de la structure tridimensionnelle d'une hydrogénase obtenue par diffraction des rayons X a révélé l'existence d'un réseau de canaux reliant la surface de la protéine au site actif enfoui au cœur de la molécule.

Ces canaux forment un réseau interconnecté et ont un caractère hydrophobe



Le xénon pénètre dans la molécule d'hydrogénase par des canaux (en violet) où sont répartis plusieurs sites de fixation du gaz (les sphères jaunes). La protéine a été représentée par sa chaîne d'acides aminés (une des deux sous-unités est en bleu, l'autre en violet). Les deux sphères centrales indiquent la position du site actif, où sont présents un atome de nickel (en vert), et un atome de fer (en rouge).

(sans affinité pour l'eau), ce qui en fait des passages possibles pour les gaz. Afin de tester cette hypothèse, nous avons fait diffuser des gaz dans des cristaux d'hydrogénase, et observé leur trajet. L'idéal aurait été de faire diffuser de l'hydrogène, puisqu'on sait qu'il interagit avec la protéine. Toutefois, ce gaz n'a pas assez d'électrons pour être détecté aisément par la méthode utilisée, la cristallographie par rayons X. Nous avons donc choisi un gaz inerte plus lourd, contenant plus d'électrons, le xénon. Bien qu'il soit plus gros (deux fois plus gros en moyenne), le xénon est, comme l'hydrogène, un gaz hydrophobe.

Ainsi, lorsque les cristaux d'hydrogénase sont placés sous pression de xénon, on observe que des atomes de xénon pénètrent dans la protéine, très compacte, et s'y fixent le long des canaux hydrophobes déjà observés. Cette expérience prouve que ces canaux sont empruntés par les gaz, ici le xénon. Nous avons, en collaboration avec Patricia Amara et Martin Field, complété ces expériences par des simulations de dynamique moléculaire.

D'après les données structurales de l'hydrogénase, nous avons simulé la diffusion de l'hydrogène dans la protéine : les molécules virtuelles d'hydrogène ne diffusent jamais au hasard dans la protéine, mais, pour circuler, pour atteindre le site actif et éventuellement pour ressortir de l'enzyme, elles empruntent uniquement les canaux mis en évidence par cristallographie.

Ces canaux, présents dans toutes les molécules de la famille des hydrogénases, jouent certainement un rôle important dans le métabolisme de l'hydrogène. Les gaz seraient acheminés de l'extérieur de l'hydrogénase jusqu'au site actif (ou inversement) grâce à ces canaux, mais aussi, vraisemblablement, grâce aux fluctuations des atomes dans la protéine. Ces canaux, lien discret, mais efficace, entre la surface et le site actif, faciliteraient l'accès des gaz jusqu'au cœur de la molécule, et amélioreraient l'efficacité de l'enzyme. Afin de confirmer que ces canaux sont bien le passage obligé de l'hydrogène vers le site actif, l'équipe de Grenoble va tenter de bloquer le canal à l'entrée du site actif par mutation de certains acides aminés : l'activité de l'enzyme devrait alors être notablement réduite. De futures études diront si de tels canaux sillonnent aussi les autres enzymes qui métabolisent des gaz.

Yaël MONTET-BERTHÉAS
Institut de biologie structurale – Grenoble

Propriétés émergentes

L'interaction de plusieurs chaînes biochimiques a des propriétés imprévisibles.

Pendant la digestion, l'amidon du pain est transformé par des enzymes en maltose, puis en glucose qui pénètre dans le sang pour être distribué aux différentes cellules. Il est alors peu à peu dégradé en énergie, en eau et en dioxyde de carbone par une cascade de réactions enzymatiques où le produit de l'une est le réactif de la suivante. Les voies de transmission d'un signal, de l'extérieur vers l'intérieur d'une cellule, sont aussi des cascades de réactions enzymatiques. Upinder Bhalla et Ravi Iyengar, de l'École du Mont Sinaï, à New York, ont montré qu'un ensemble de voies enzymatiques dépendant les unes des autres possède des propriétés qualifiées d'émergentes, c'est-à-dire qu'on ne peut les déduire des propriétés des voies isolées.

Une cascade de réactions prises isolément est sans surprise, c'est-à-dire qu'une molécule initiale – un signal – déclenche rapidement la production d'une molécule spécifique à l'autre extrémité. Cependant, dans une cellule, les voies enzymatiques sont rarement isolées et les produits intermédiaires de l'une sont parfois les réactifs d'une autre : l'ensemble représente un réseau métabolique. Les biochimistes ont modélisé

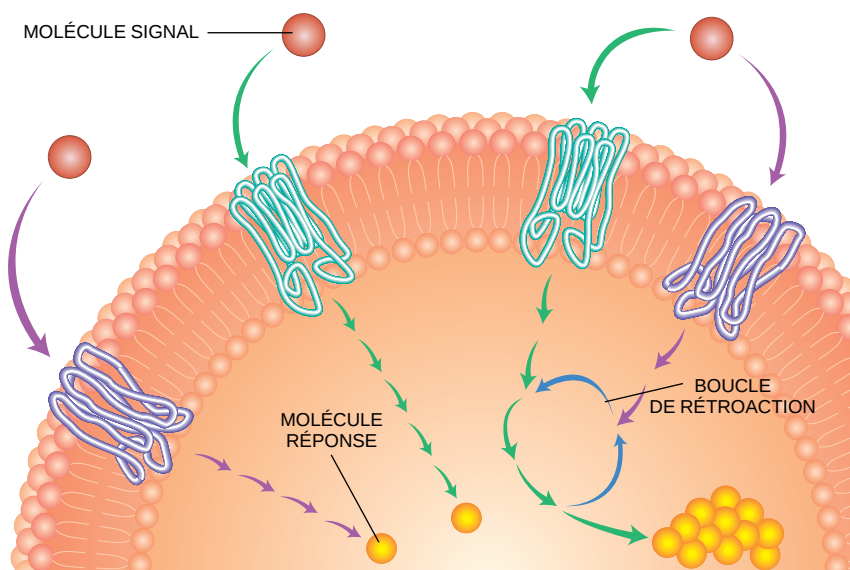
des chaînes de réactions enzymatiques isolées, dont ils ont déterminé les paramètres, tels que les vitesses de réaction ou les concentrations optimales de fonctionnement.

Puis, ils ont modélisé le comportement de deux voies métaboliques associées. Dès ce stade, des propriétés émergentes apparaissent. Après l'arrêt du stimulus déclenchant, les molécules finales continuent à être produites : un cycle métabolique stable, nommé boucle de rétroaction, s'installe et fonctionne en permanence en résistant aux petites fluctuations de concentration.

De plus, de cette association naît un seuil de stimulation qui régule la transmission des signaux : isolées, les chaînes fonctionnent à la moindre stimulation, tandis qu'associées, elles ne réagissent qu'au-delà d'une certaine concentration de molécules.

L'étape suivante a consisté à simuler l'association de quatre voies métaboliques. Là encore, la réponse persiste à l'arrêt de la stimulation. Par ailleurs, les biochimistes ont montré que ce type de réseau adopte un cycle stable qui dépend des conditions initiales telles que la concentration en réactif.

Ces résultats montrent que l'étude de certains phénomènes biologiques requiert la prise en compte de différentes associations de chaînes enzymatiques, l'analyse de leurs propriétés non intuitives et une vision plus globale du métabolisme, car l'analyse des voies métaboliques simples est insuffisante. De même, à une échelle supérieure, l'étude d'un seul neurone est insuffisante à la compréhension de la conscience et de l'apprentissage.



La persistance du signal après l'arrêt de la stimulation est l'une des propriétés émergentes de l'association de plusieurs voies enzymatiques. Isolées, les chaînes de réactions verte et violette produisent une seule réponse (molécule orange) sous l'effet d'un stimulus (molécule rouge). Lorsqu'elles sont couplées, une boucle de rétroaction (en bleu) se crée et la production de molécules réponse continue, même après l'arrêt de la stimulation.