

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.

Un 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