

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).

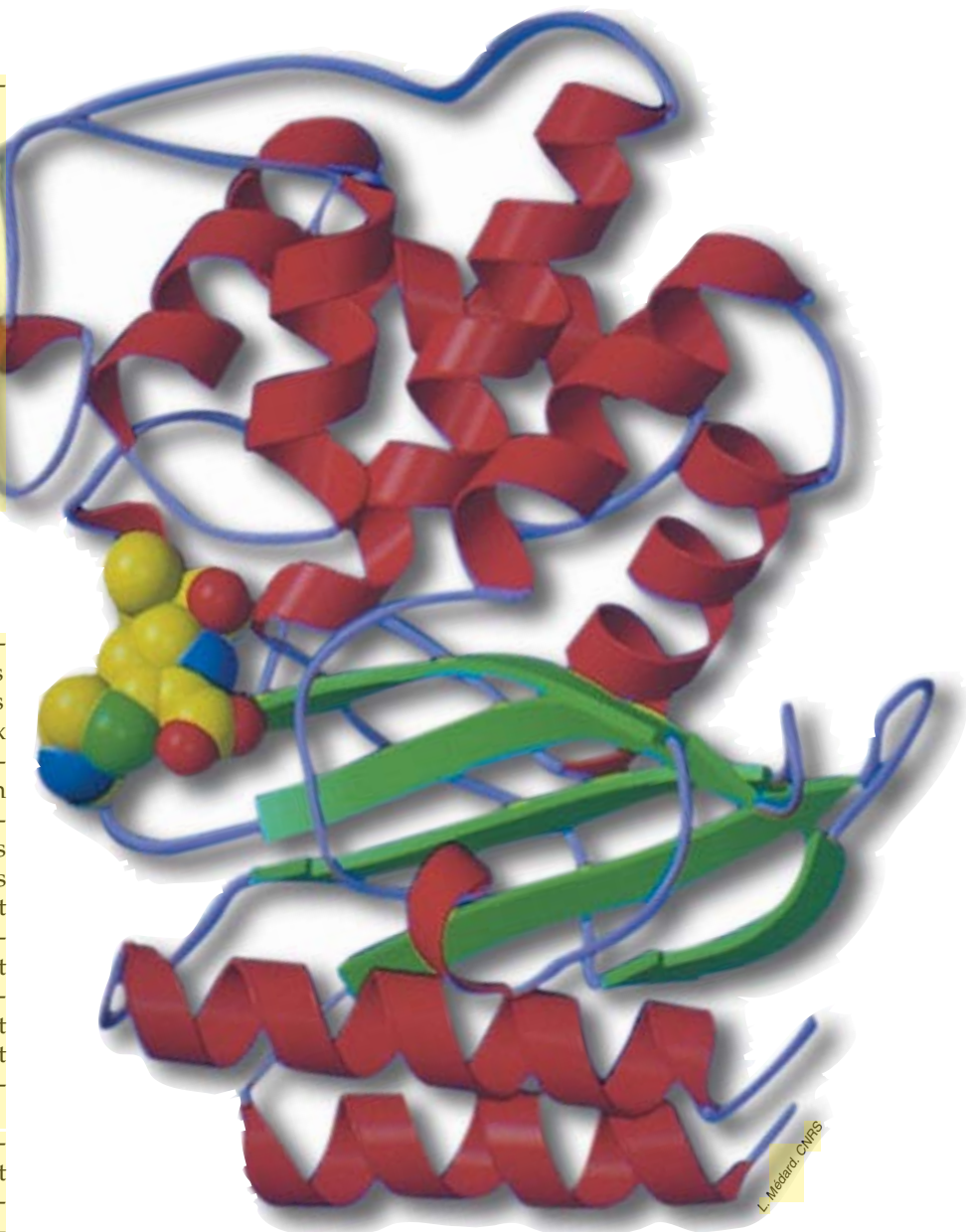
L'ossature d'une protéine n'est pas immobile, et les atomes bougent les uns par rapport aux autres. Leurs déplacements engendrent d'autres interactions intramoléculaires, plus faibles que les liaisons atomiques. Une liaison covalente, qui a une longueur moyenne stable, s'allonge ou se raccourcit en raison 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

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