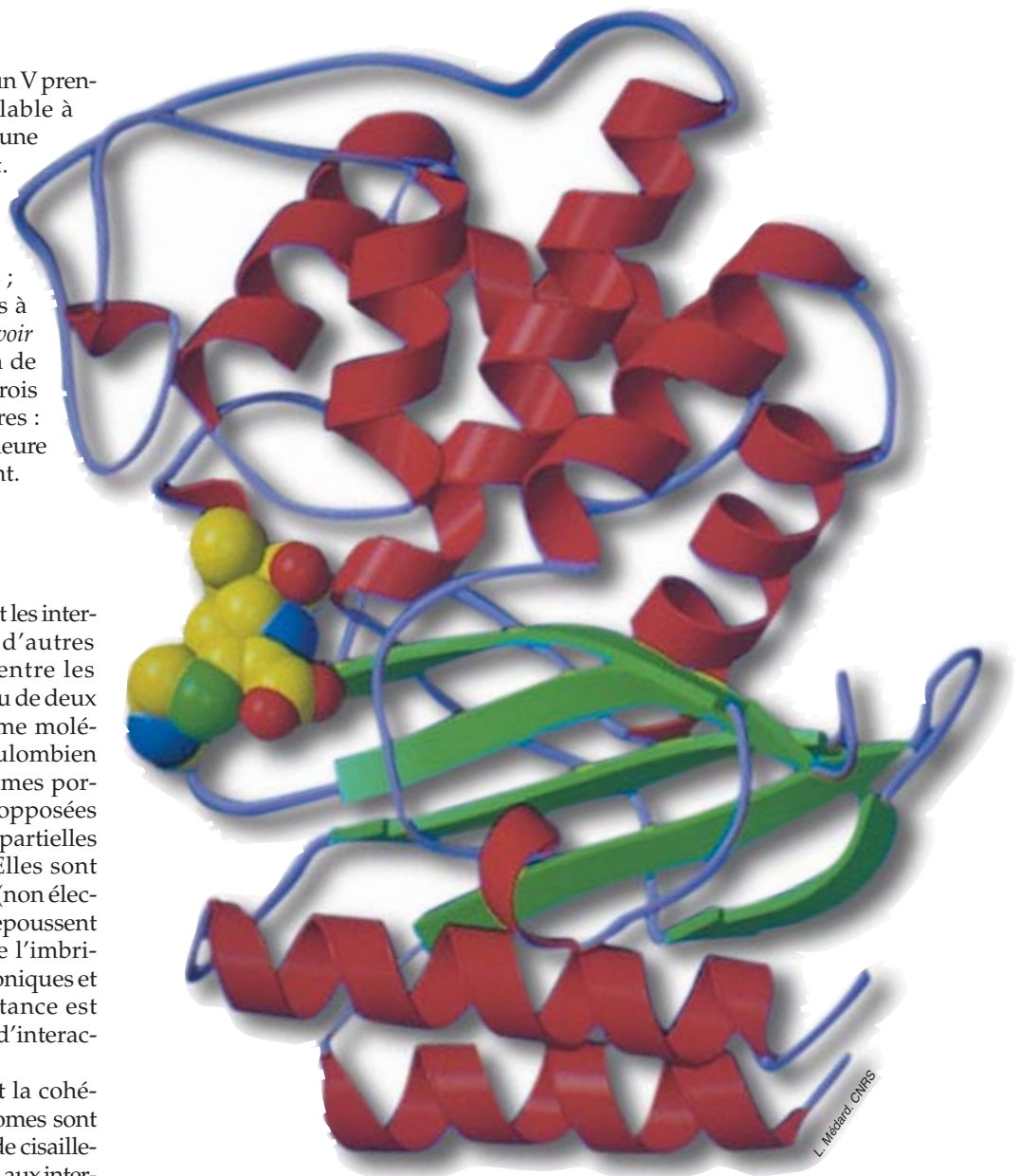


entre trois atomes dessinant un V prennent un mouvement semblable à celui de ciseaux, provoquant une interaction de cisaillement. Enfin, une liaison se tord en «vrille» quand les deux liaisons adjacentes se déplacent dans des directions opposées ; les atomes sont alors soumis à une interaction de torsion (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

à celle de la barrière. Par exemple, dans les microscopes à effet tunnel, une pointe constituée de quelques atomes se déplace au-dessus de la surface d'un matériau conducteur. Lorsque la pointe est proche de la surface, mais qu'elle ne la touche pas, des électrons « sautent » du matériau vers la pointe, avec une probabilité qui dépend de la distance entre la pointe et la surface. Le signal est d'autant plus intense que la pointe est proche de la surface. Avec un tel microscope, on peut « voir » la rugosité du matériau.

L'effet tunnel utilisé ici ne concerne pas les électrons, mais les protons des groupes méthyle, composés d'un atome de carbone et de trois atomes d'hydrogène, (CH_3), ou encore de groupes ammoniac (NH_3). Les trois atomes d'hydrogène (protons) sont placés aux trois sommets d'un triangle, et, à cause de l'agitation thermique, ils changent de position : ils occupent à tour de rôle l'un des trois sommets. Tout se passe comme si le groupe tournait comme un tourniquet (voir la figure 3).

Pour passer d'une position à une autre, les protons doivent franchir une barrière d'énergie. Cette barrière

d'énergie rotationnelle dépend de l'environnement atomique du groupe méthyle. Plus les interactions sont fortes, plus cette barrière est élevée, et plus le tourniquet ralentit, un peu comme s'il y avait un frottement important. À température ambiante, les protons franchissent sans difficulté la barrière d'énergie.

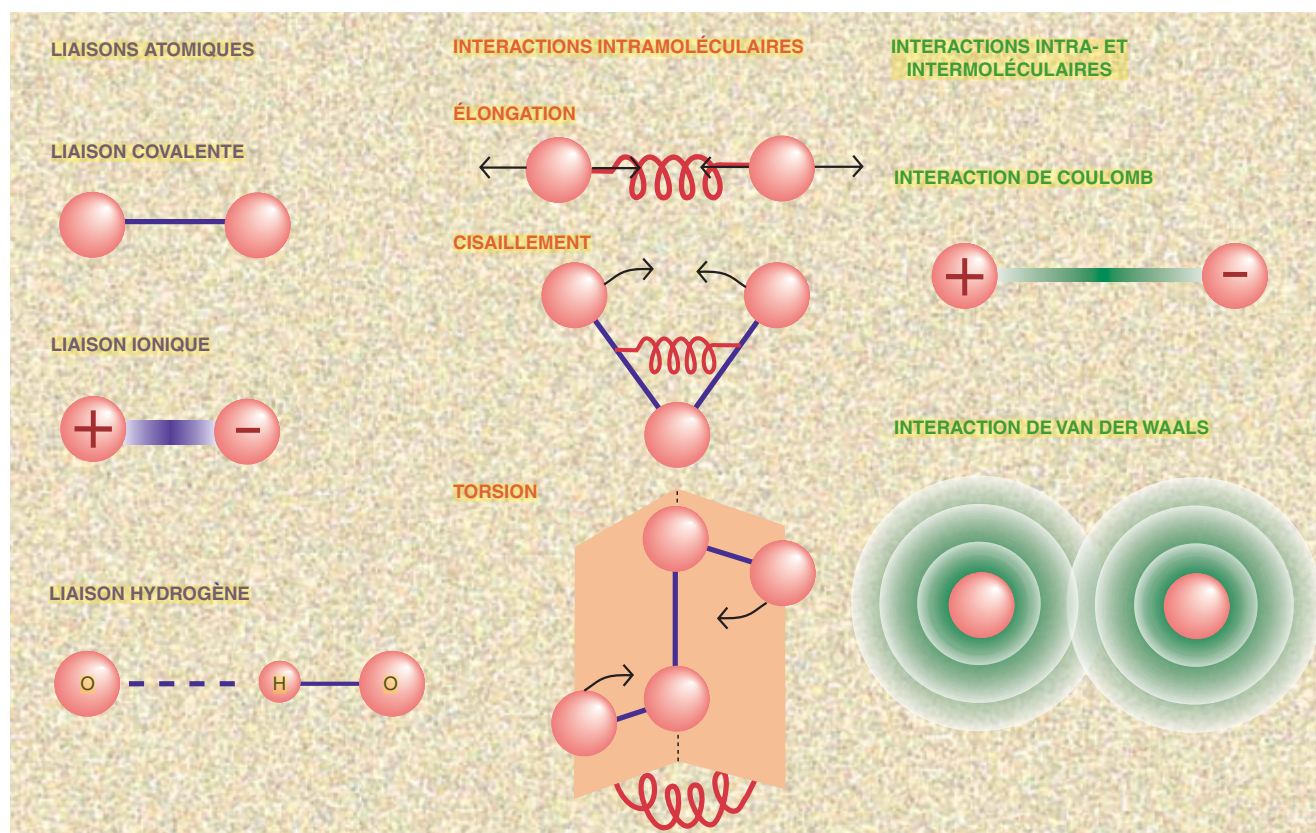
Et pourtant, il tourne!

En revanche, quand la température décroît, la vitesse de rotation du groupe méthyle diminue. Au zéro absolu, tous les atomes sont figés. Pourtant, le groupe méthyle tourne toujours! Les protons traversent la barrière d'énergie par effet tunnel, au lieu de l'escalader.

Dans ce système quantique, les protons ne se comportent plus comme des particules classiques, mais comme des ondes : ils sont indiscernables. Au lieu d'occuper une position fixe, le proton « s'étale » – on dit qu'il est délocalisé. Il peut se trouver n'importe où, avec une probabilité de présence variable. La probabilité de présence dépend de

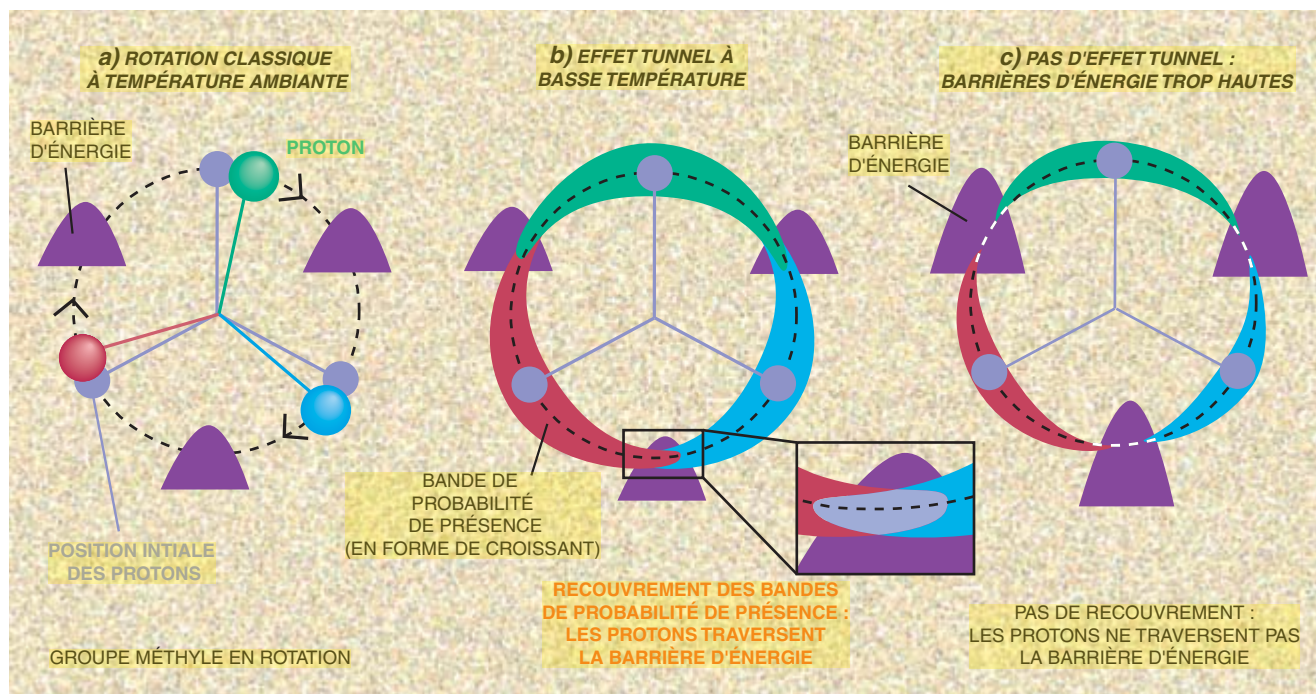
la hauteur des barrières : quand elle est faible, le proton peut se mouvoir facilement. Les bandes de probabilité de présence des protons, en forme de croissant, s'étendent, se recouvrent et forment un anneau presque continu. Dans ce cas, un proton peut passer d'un croissant de probabilité de présence à une autre par effet tunnel au point de recouvrement. Le tourniquet méthyle devient un rotateur quantique. En revanche, quand les barrières sont élevées, les bandes de densité ne se recouvrent guère, et l'effet tunnel disparaît.

Dans l'effet tunnel, le proton passe d'autant plus facilement d'une bande à une autre que le recouvrement est important. La vitesse de rotation du groupe méthyle, directement proportionnelle à la fréquence de l'effet tunnel, est alors élevée. La fréquence de l'effet tunnel diminue exponentiellement lorsque la hauteur de la barrière traversée augmente. Ainsi, les groupes méthyle omniprésents dans les molécules biologiques, constituent des sondes des interactions faibles : ces sondes reflètent la « rugosité » de leur environnement atomique. Elles



2. LES LIAISONS ENTRE LES ATOMES ont une énergie élevée et maintiennent l'ossature de la protéine. La protéine est soumise à des fluctuations et son ossature bouge, ce qui engendre des interactions supplémentaires entre les atomes de la molécule, dues à des mouvements d'élongation, de cisaillement et de torsion.

Enfin, d'autres interactions interviennent entre les atomes d'une molécule ou de molécules différentes (celles du solvant, par exemple) : ce sont des interactions de Coulomb et de Van der Waals. Les interactions faibles, de type torsion, Coulomb et Van der Waals, déterminent le repliement des protéines.



3. L'EFFET TUNNEL s'applique aux trois protons du groupe méthyle. À température ambiante (a), ils n'occupent pas une position fixe, mais changent de place, comme dans le jeu des chaises musicales. Ils escaladent les barrières d'énergie qui séparent les positions des protons grâce à l'agitation thermique. Tout se passe comme si le groupe méthyle tournait. Au zéro absolu en revanche (b), tous les atomes sont figés. Pourtant, le groupe méthyle tourne toujours. Les protons franchissent la barrière d'énergie par effet tunnel. Le groupe méthyle est un rotateur quantique. En effet, les protons occupent une bande de probabilité de présence en forme de croissant.

Si les barrières ne sont pas trop élevées, alors les croissants se recouvrent, et les protons passent d'une bande à une autre : c'est l'effet tunnel. Si les barrières sont élevées (c), alors les croissants ne se recouvrent pas, et l'effet tunnel disparaît. Les barrières d'énergie sont d'autant plus élevées que les interactions faibles entre les atomes autour du groupe méthyle sont importantes. C'est pourquoi l'effet tunnel est une sonde de l'environnement du groupe méthyle. Il reflète l'intensité des interactions faibles. Plus l'effet tunnel a une fréquence élevée (c'est-à-dire plus le rotateur quantique tourne vite), plus les interactions sont faibles.

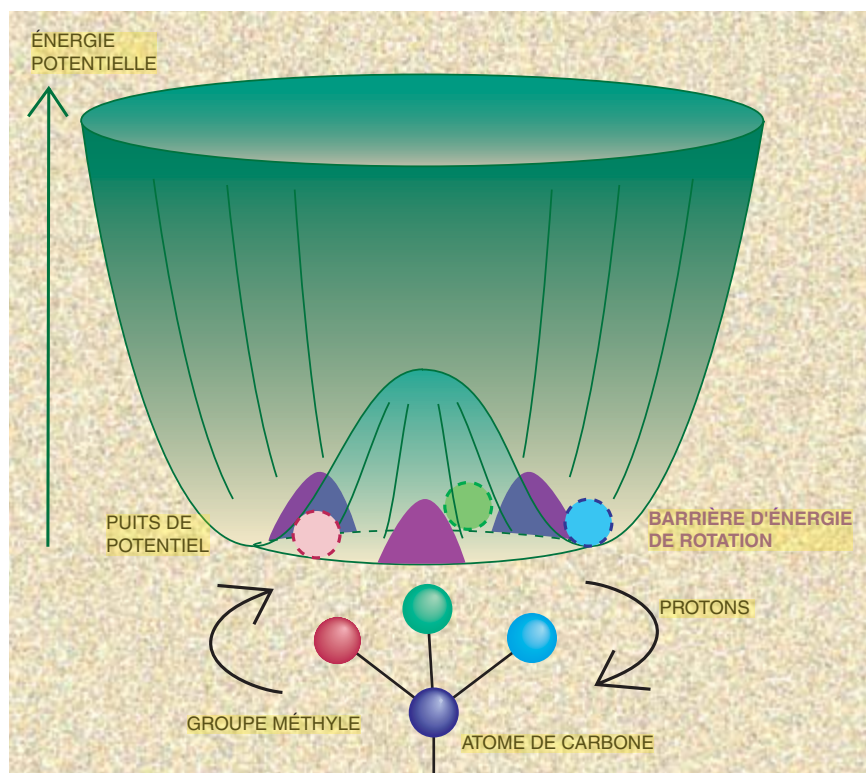
renseignent sur la hauteur de la barrière d'énergie rotationnelle, qui fournit des indications sur les interactions faibles subies par le groupe méthyle.

L'énergie de l'effet tunnel se détermine expérimentalement, par diffusion de neutrons (spectrométrie neutronique). Les neutrons ont une charge nulle et n'interagissent guère avec les électrons (comme le font les rayons X), mais avec les noyaux des atomes.

Effet tunnel dans l'aspirine

Nous avons choisi des molécules simples, telle l'aspirine (21 atomes). Elle est à l'état cristallin à la température de l'hélium liquide. Les neutrons traversent l'échantillon de cristaux d'aspirine et ils échangent de l'énergie avec les atomes (la diffusion est inélastique). Une partie de l'énergie est captée par les protons du groupe méthyle : c'est l'énergie consommée par l'effet tunnel que subit le rotateur quantique.

Nous avons mesuré l'énergie de l'effet tunnel dans l'aspirine (elle vaut 1,22 milliélectronvolt), ainsi que dans l'acide acétique, le paracétamol, l'acétanilide, etc. Les énergies valent



4. CARTE EN RELIEF : l'énergie potentielle a une surface en relief, et les atomes occupent les positions où l'énergie est la plus faible (les vallées de la carte). Ici, la surface de l'énergie du groupe méthyle ressemble à un chapeau mexicain, avec trois barrières d'énergie au fond de la vallée de rotation des trois protons.