

0,6 milliélectronvolt dans les molécules qui ont des barrières d'énergie rotationnelle faibles (inférieures à 10 milliélectronvolts). Pour les molécules dont les barrières sont plus élevées, de l'ordre de 70 milliélectronvolts (les interactions y sont plus fortes), la fréquence de l'effet tunnel est très faible, et son énergie ne vaut plus que 0,0003 milliélectronvolt.

Carte en relief

Après avoir déterminé l'énergie de l'effet tunnel dans un cristal d'aspirine, nous l'évaluons à partir d'une simulation de l'aspirine. Imaginons ce modèle comme une carte en relief composée de vallées et de collines, qui représenterait l'énergie potentielle globale de la molécule (proportionnelle aux interactions entre les atomes). Les points situés le plus bas dans les vallées correspondent aux positions atomiques stables : l'état d'équilibre du cristal. La hauteur et la pente des collines correspondent à l'énergie thermique nécessaire aux atomes pour qu'ils escaladent les flancs, passent

éventuellement des cols et se retrouvent dans d'autres vallées.

Pour établir cette carte-modèle, nous déterminons d'abord les positions des atomes de l'aspirine, par diffraction de neutrons (cristallographie neutronique). Dans ce cas, la diffusion des neutrons est élastique, c'est-à-dire que les neutrons traversent la cible (l'échantillon cristallin) sans modification de leur longueur d'onde (sans échanger d'énergie avec les atomes).

Les rayons sont diffractés par les atomes selon la loi de Bragg, et l'on détermine ainsi les positions des atomes de l'aspirine (voir la figure 5). On les reporte sur la carte en relief en considérant que ces positions représentent le fond des vallées, que les atomes y sont immobiles et que l'énergie potentielle de la molécule est minimale pour ces positions.

Nous établissons ensuite les pentes et les hauteurs des collines (les barrières d'énergie) sur la carte de l'aspirine, à partir des interactions entre les atomes, décrites par le champ de forces. En pratique, nous considérons les interactions comme des ressorts plus ou moins rigides, décrits par un ou deux para-

mètres. Les charges, ou les charges partielles, attribuées aux atomes, sont aussi des paramètres ajustables.

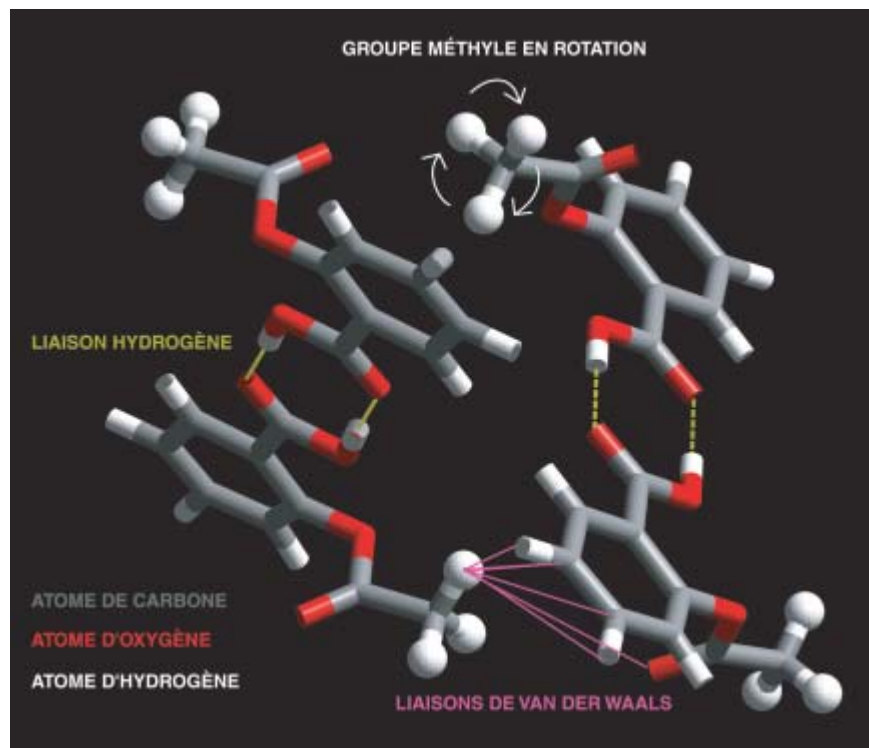
Une fois toutes les interactions paramétrées, nous calculons l'énergie potentielle de l'aspirine. Puis nous tournons virtuellement le groupe méthyle d'une molécule d'aspirine simulée sur ordinateur dans son milieu cristallin, et l'on obtient l'énergie du cristal à mesure que la rotation s'effectue. La variation d'énergie est celle de la barrière d'énergie rotationnelle. Nous en déduisons la fréquence de l'effet tunnel. Cette fréquence de l'effet tunnel calculée est environ 10 fois inférieure à la fréquence de l'effet tunnel déterminée expérimentalement par la diffusion neutronique. En d'autres termes, le tourniquet simulé tourne plus lentement que le tourniquet réel. Ce désaccord dépend du champ de forces utilisé, mais il survient à chaque fois, pour la trentaine de molécules que nous avons étudiées.

Cette absence de cohérence entre l'observation et le calcul révèle des erreurs de paramétrage dans les interactions faibles simulées : la barrière d'énergie rotationnelle et, par conséquent, les interactions faibles dans notre modèle de l'aspirine ont été surestimées, ainsi que dans les modèles des autres molécules que nous avons étudiées.

Qu'est-ce qui ne tourne pas rond?

Les mesures des positions atomiques et de l'effet tunnel sont très fiables, les erreurs proviennent donc du calcul de l'énergie potentielle du rotateur quantique et de l'évaluation des interactions faibles dans le modèle. Le mouvement de rotation des protons du groupe méthyle est influencé par les trois interactions faibles de type torsion, Van der Waals et Coulomb. La méthode du champ de forces introduit des erreurs dans le calcul de ces trois contributions : l'interaction de torsion est représentée par une seule constante de force, tandis qu'elle devrait l'être par plusieurs paramètres.

L'interaction de Van der Waals décrit de façon trop schématique les forces de répulsion ou d'attraction entre les atomes, sans tenir compte de l'imbrication des nuages d'électrons entre les différents atomes. Enfin, les réactions de Coulomb caractérisent les forces électrostatiques, lesquelles dépendent des charges attribuées aux atomes, qui ne sont pas



5. L'ASPIRINE est cristallisée à la température de l'hélium liquide, et le motif de répétition (la maille) du cristal contient quatre molécules. La position des atomes a été déterminée par diffraction de neutrons. Sur ce modèle, on a représenté quelques-unes des interactions entre les atomes prises en compte dans la simulation : quatre liaisons hydrogène intermoléculaires (en jaune) et des interactions de Van der Waals (en rose). L'énergie du cristal est calculée, puis un des groupes méthyle est mis virtuellement en rotation ; on calcule la nouvelle énergie du cristal, notamment l'énergie de l'effet tunnel. En comparant l'énergie de l'effet tunnel calculée et celle que l'on a déterminée expérimentalement, on vérifie que les valeurs de l'énergie des interactions faibles sont correctes.

Image générée avec Cerius2 molecular modeling system

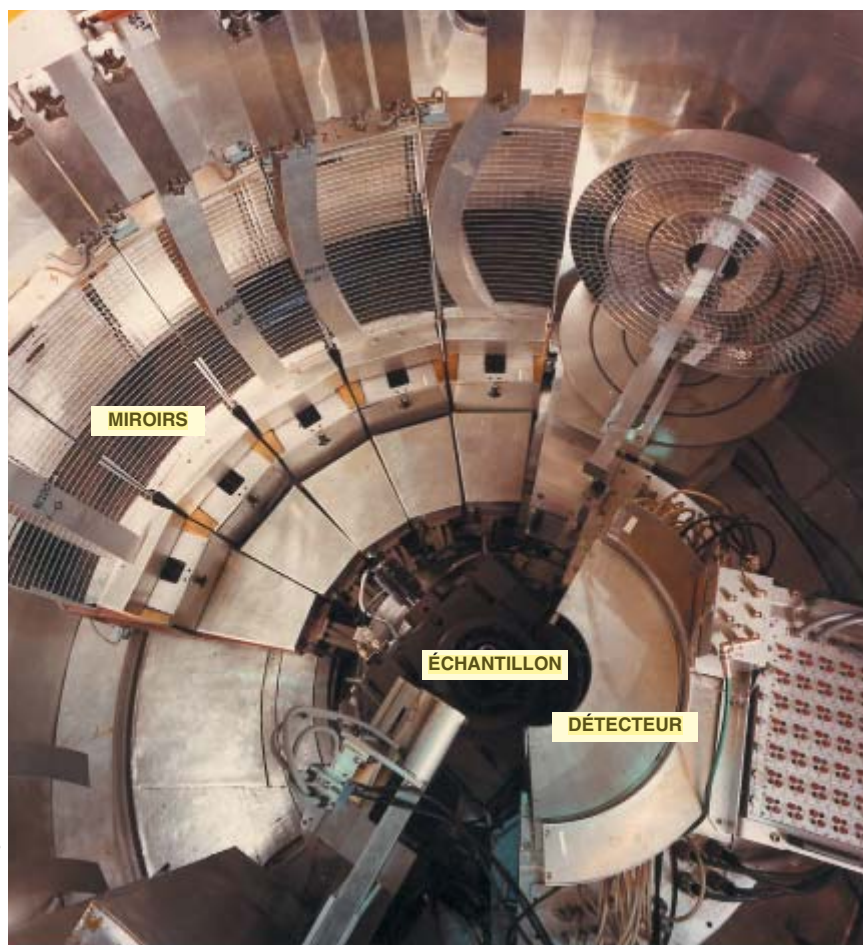
connues avec exactitude. De surcroît, les forces de Coulomb agissent à longue distance (plus de un nanomètre), donc les erreurs sur l'évaluation des charges s'accumulent. La méthode de calcul par un champ de forces dépend de trop de paramètres approximatifs, et les sondes à effet tunnel en ont révélé les limites.

Accord avec l'expérience

Nous avons cherché une autre méthode pour évaluer les interactions entre les atomes de l'aspirine, et pour établir une carte énergétique plus correcte. Au lieu de considérer les interactions intramoléculaires comme des ressorts plus ou moins rigides, nous avons tenu compte des nuages d'électrons entre les atomes, et nous avons fondé une partie de nos calculs sur les équations de la mécanique quantique. Nous avons ainsi dessiné les nouvelles vallées et les nouvelles collines sur la carte en relief. Après avoir fait tourner virtuellement le groupe méthyle dans ce nouveau paysage, nous avons comparé la valeur de l'effet tunnel calculée avec celle mesurée, pour l'ensemble des molécules étudiées. La concordance entre les résultats de l'expérience et ceux du calcul était ainsi améliorée.

Enfin, nous avons utilisé une dernière méthode, dite de la fonctionnelle de densité, élaborée dans les années 1960 par Walter Kohn et John Pople, qui ont reçu le prix Nobel de chimie en 1998, pour dresser la carte du relief énergétique de l'aspirine, ainsi que de 15 autres cristaux. Pour ce faire, on subdivise le cristal en petits volumes nommés mailles et l'on calcule la densité électronique par maille, et non par molécule. L'écart entre l'énergie de l'effet tunnel ainsi calculée et l'énergie déterminée expérimentalement est inférieur à cinq pour cent pour l'aspirine, ainsi que pour les 15 autres molécules que nous avons étudiées avec cette méthode et qui ont un groupe méthyle.

Grâce à l'effet tunnel des protons dans les groupes méthyle, nous avons validé les expressions des interactions faibles. Nous disposons ainsi de descriptions précises de ces interactions dans 15 molécules organiques simples, qu'un champ de forces bien affiné pourrait reproduire. Ces descriptions des interactions constituent des références fiables pour l'étude des protéines. Les



6. LA MESURE DE L'EFFET TUNNEL est fondée sur la diffusion des neutrons (ici, un spectromètre de rétrodiffusion à l'Institut Laue Langevin). L'échantillon, placé au centre de l'enceinte d'environ trois mètres de diamètre, est entouré de miroirs où se réfléchissent les neutrons avant d'être captés par le détecteur.

biologistes vont bientôt les extrapoler à des molécules plus complexes et valider ou améliorer le champ de forces utilisé dans leurs simulations. Ces expressions des interactions faibles sont en effet indispensables aux simulations des protéines, car les méthodes calculatoires qui déterminent explicitement la distribution électronique sont

trop lentes pour être appliquées à la simulation des grandes biomolécules, et les biologistes doivent donc – à ce jour – se contenter de la méthode classique du champ de forces. La simulation des structures des protéines et de leur dynamique pourrait ainsi gagner en précision, améliorant la compréhension du repliement des protéines.

Mark JOHNSON dirige le service de calcul scientifique de l'Institut Laue Langevin, à Grenoble. Gordon KEARLEY, professeur de physique des neutrons, est responsable des instruments à la source IRI (Interfaculty Reactor Institute) de Delft ; il a travaillé 20 ans à l'Institut Laue Langevin.

M. JOHNSON, M. PRAGER, H. GRIMM, M. NEUMANN, G. KEARLEY et C. WILSON, *Methyl group dynamics in paracetamol and acetanilide : probing the static properties of intermolecular hydrogen bonds formed by peptide groups*, in *Chem. Phys.*, 244, pp. 49-66, 1999.

M. JOHNSON, M. NEUMANN, B. NICOLAI, P. SMITH et G. KEARLEY, *The origin and temperature dependance of the single particle, methyl group rotational potential in acetic acid* in *Chem. Phys.*, 215, 343, 1997.

M. NEUMANN et M. JOHNSON, *Methyl group tunnelling-A quantitative probe of atom-atom potentials* in *J. Chem. Phys.*, 107, 1725, 1997.

M. JOHNSON et G. KEARLEY, *Quantitative atom-atom potentials from rotational tunnelling ; their extraction and their use*, in *Annual Review of Physical Chemistry*, 51, pp. 297-321, 2000.